

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02828224.8

[51] Int. Cl.

C07D 207/273 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008年1月30日

[11] 授权公告号 CN 100364971C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 403/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
C07D 207/26 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.12.20 [21] 申请号 02828224.8

[30] 优先权

[32] 2001.12.21 [33] GB [31] 0130705.7

[86] 国际申请 PCT/EP2002/014826 2002.12.20

[87] 国际公布 WO2003/053925 英 2003.7.3

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.19

[73] 专利权人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72] 发明人 艾伦·D·博思威克 陈全
亨利·A·凯利 奈杰尔·P·金
萨瓦斯·克莱恩索斯
安德鲁·M·马森 伊凡·L·平托
德里克·R·波拉德 斯蒂芬·森杰
吉塔·P·沙 奈杰尔·S·沃森
罗伯特·J·扬

[56] 参考文献

WO9964397A1 1999.12.16

审查员 欧存

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 张平元

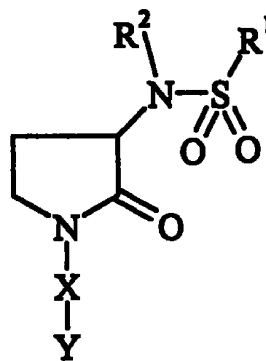
权利要求书 17 页 说明书 106 页

[54] 发明名称

作为因子 Xa 抑制剂的吡咯烷-2-酮类

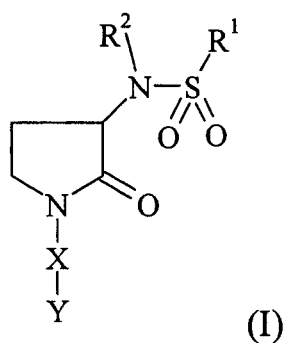
[57] 摘要

本发明涉及下面式(I)的化合物,及其药学上可接受的衍生物。本发明还涉及式(I)化合物的制备方法,包含式(I)化合物的药物组合物,及式(I)化合物在医药中的用途,特别是在改善需要因子 Xa 抑制剂的临床症状中的用途。



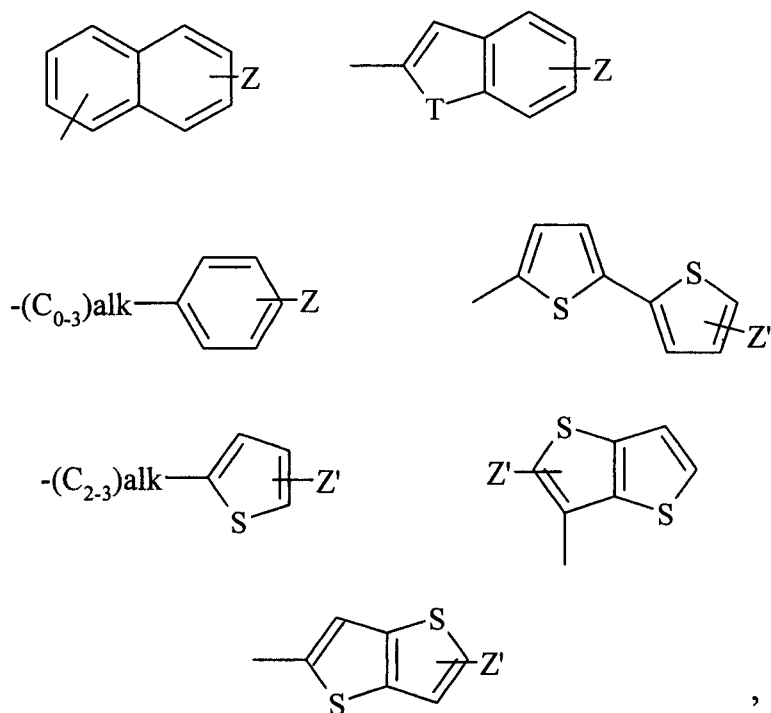
(I)

1. 下面式(I)的化合物及其药学上可接受的盐:



式中:

R^1 代表选自下列的基团:



上述各基团任选进一步包含一个杂原子 N,

Z 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 或 $-\text{CN}$,

Z' 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, 或 $-\text{CN}$,

alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S, O 或 NH;

R^2 代表氢, $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 CONR^aR^b , $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{1-3}$ 烷基吗啉

代, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基, 或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 CO_2H ;

X 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

Y 代表(i)选自下列的取代基: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, 或者(ii) 苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $=\text{O}$, 环 N 氧化物, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, 及 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$;

R^a 和 R^b 独立地代表氢, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 或者与其所连接的 N 原子一起形成 5、6 或 7 员杂环, 该杂环任选包含另外的选自 O、N 或 S 的杂原子, 任选被 C_{1-4} 烷基所取代, 且 S 硫杂原子任选被 O 所取代, 即代表 $\text{S}(\text{O})_n$;

R^c 代表 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

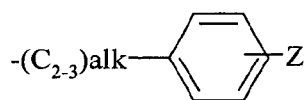
R^d 代表氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

n 代表 0~2。

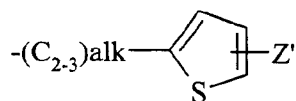
2. 根据权利要求 1 的化合物及其药学上可接受的盐, 其中 Y 代表(i)选自下列的取代基: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, (ii) 任选被 0~2 个选自下列的基团取代的苯基: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, 及 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$, (iii) 包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团被选自下列的基团所取代: $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, 或 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$ 。

3. 根据权利要求 2 的化合物及其药学上可接受的盐, 其中

(iv) 当 R^1 代表下列基团时:



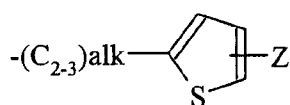
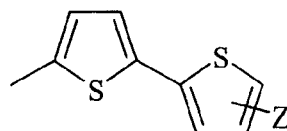
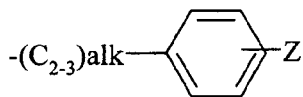
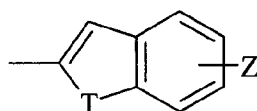
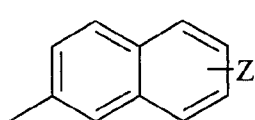
或



其中, alk 代表亚烷基或亚烯基,

Y 代表包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, -CN, -C₁₋₄烷基, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nN⁺R^aR^bCH₂CONH₂, C₀₋₄烷基 OR^d, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c, -S(O)₂NR^aR^b, 环 N 氧化物, -CHO, -NO₂, 及 -N(R^a)(SO₂R^c)。

4. 根据权利要求 1 的化合物及其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 代表选自下列的基团:



Z 代表任选的取代基卤素,

alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S, O 或 NH;

R² 代表氢,

X 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, -CN, -C₁₋₄烷基, -CF₃, -NR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c, -S(O)₂NR^aR^b;

Y 代表(i)选自下列的取代基: 氢, 卤素, -CN, -C₁₋₄烷基, -CF₃, -NR^aR^b,

$-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, 或者(ii)苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

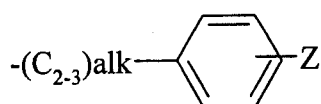
R^a 和 R^b 独立地代表氢, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 或者与其所连接的 N 原子一起形成 5、6 或 7 员杂环, 该杂环任选包含另外的选自 O、N 或 S 的杂原子且任选被 C_{1-4} 烷基所取代, 且 S 硫杂原子任选被 O 所取代, 即代表 $\text{S}(\text{O})_n$;

R^c 代表 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

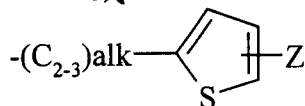
n 代表 0~2。

5. 根据权利要求 4 的化合物及其药学上可接受的盐, 其中 Y 代表(i)选自下列的取代基: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, (ii)任选被 0~2 个选自下列的基团取代的苯基: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, (iii)包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团被选自下列的基团所取代: $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 。

6. 根据权利要求 5 的化合物及其药学上可接受的盐, 其中 (iv)当 R^1 代表下列基团



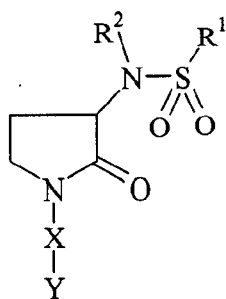
或



其中, alk 代表亚烷基或亚烯基,

且 Z 代表任选的取代基卤素时, Y 代表包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 。

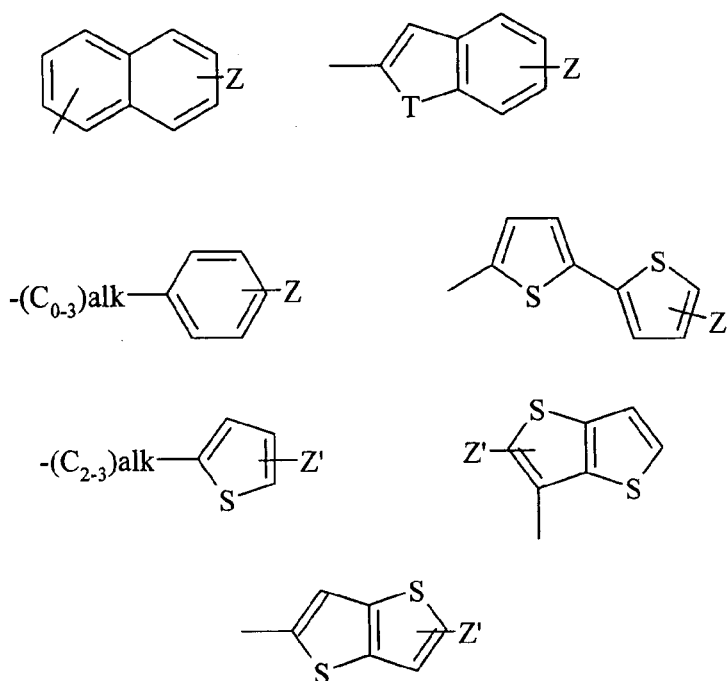
7. 根据权利要求 1 的化合物及其药学上可接受的盐, 其具有下面的式 (IA):



(IA)

式中:

R^1 代表选自下列的基团:



上述各基团任选进一步包含一个杂原子 N,

Z 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 或 $-\text{CN}$,

Z' 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, 或 $-\text{CN}$,

alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S, O 或 NH;

R^2 代表氢, $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 CONR^aR^b , $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{1-3}$ 烷基吗啉代, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基, 或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 CO_2H ;

X 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$

烷基, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

Y 代表苯基或者包含至少一个选自 O 、 N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $=\text{O}$, 环 N 氧化物, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, 及 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$;

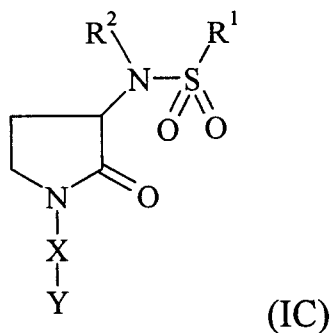
R^a 和 R^b 独立地代表氢, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 或者与其所连接的 N 原子一起形成 5、6 或 7 员杂环, 该杂环任选包含另外的选自 O 、 N 或 S 的杂原子, 任选被 C_{1-4} 烷基所取代, 且 S 硫杂原子任选被 O 所取代, 即代表 $\text{S}(\text{O})_n$;

R^c 代表 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

R^d 代表氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

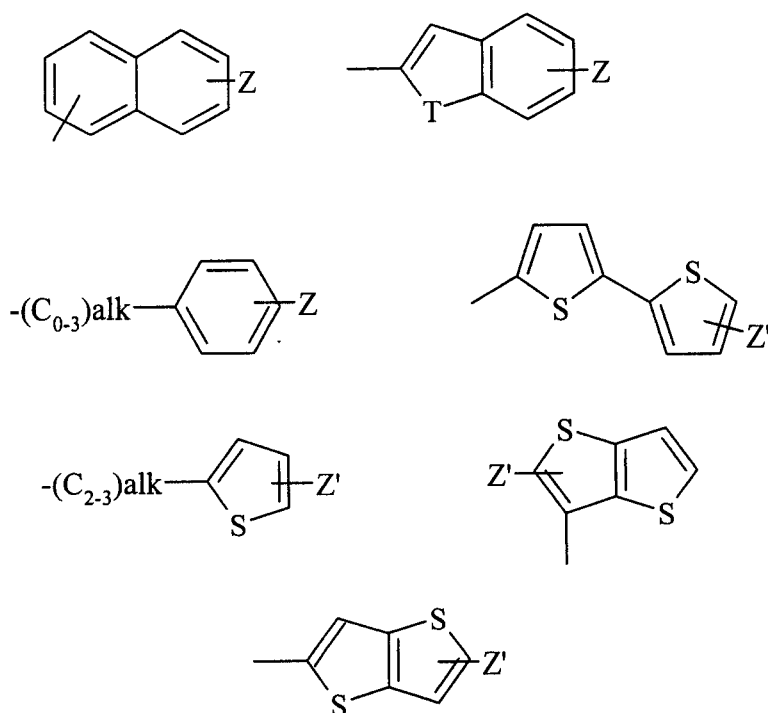
n 代表 0~2。

8. 根据权利要求 1 的化合物及其药学上可接受的盐, 其具有下面的式 (IC):



式中:

R^1 代表选自下列的基团:



上述各基团任选进一步包含一个 N 杂原子,

Z 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 或 $-\text{CN}$,

Z' 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, 或 $-\text{CN}$,

alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S, O 或 NH;

R^2 代表氢, $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 CONR^aR^b , $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{1-3}$ 烷基吗啉代, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基, 或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 CO_2H ;

X 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

Y 代表选自下列的取代基: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

R^a 和 R^b 独立地代表氢, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 或者与其所连接的 N 原子一起形成 5、6 或 7 员杂环, 该杂环任选包含另外的选自 O、N 或 S 的杂原子, 任选被 C_{1-4} 烷基所取代, 且 S 硫杂原子任选被 O 所取代, 即代表 $\text{S}(\text{O})_n$;

R^c 代表-C₁₋₆ 烷基;

R^d 代表氢或-C₁₋₆ 烷基;

n 代表 0~2。

9. 根据权利要求 1 的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为:

- (1) 6-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;
- (2) 6-氯-N-{(3S)-1-[4-(二甲氨基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;
- (3) (E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)乙烯磺酰胺;
- (4) (E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}乙烯磺酰胺;
- (5) 5-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- (6) N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}异喹啉-5-磺酰胺;
- (7) (E)-2-(4-氯苯基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}乙烯磺酰胺;
- (8) 5'-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-2,2'-联噻吩-5-磺酰胺;
- (9) 6-(二甲氨基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;
- (10) N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}喹啉-8-磺酰胺;
- (11) 6-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-1-苯并噻吩-2-磺酰胺;
- (12) 5-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-1-苯并噻吩-2-磺酰胺;
- (13) 6-氯-N-[(3S)-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺甲酸盐(1:1);
- (14) (1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]丙-1-烯-1-磺酰胺甲酸盐(1:1);

- (15) N-{(3S)-1-[2'-(氨基磺酰基)-3-氟-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-6-氟-1-苯并噻吩-2-磺酰胺;
- (16) 4'-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-氟噻吩-2-基)丙-1-烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3'-氟-1,1'-联苯-2-磺酰胺;
- (17) (E)-2-(5-氟噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[5-(2-硝基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}乙烯磺酰胺;
- (18) (E)-2-(5-氟噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(3-氟-2'-硝基-1,1'-联苯-4-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺;
- (19) 4'-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氟噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3'-氟-N-甲基-1,1'-联苯-2-磺酰胺;
- (20) 4'-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氟噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3'-氟-1,1'-联苯-2-磺酰胺;
- (21) (E)-2-(5-氟噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-{2-[(甲磺酰基)氨基]苯基}吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺;
- (22) (E)-N-{(3S)-1-[5-(2-叔丁基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-2-(5-氟噻吩-2-基)乙烯磺酰胺;
- (23) 5-氟-N-((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- (24) (E)-2-(5-氟噻吩-2-基)-N-((3S)-2-氧代-1-{5-[2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}吡咯烷-3-基)乙烯磺酰胺;
- (25) 2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氟噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- (26) (E)-2-(5-氟噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[5-(2-氟基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}乙烯磺酰胺;
- (27) 2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氟噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;
- (28) 2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氟噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}-N,N-二甲基苯磺酰胺;
- (29) 2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氟噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}-N-甲基苯磺酰胺;
- (30) (E)-2-(5-氟噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-{2-[甲基(甲磺酰基)氨基]苯基})

吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺;

(31) (E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[5-(2-异丙氧基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}乙烯磺酰胺;

(32) 6-氯-N-[(3S)-2-氧代-1-(5-苯基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺;

(33) 5-氯-N-((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-磺酰胺;

(34) 4-氟基-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}苯磺酰胺;

(35) 3-氟基-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}苯磺酰胺;

(36) 6-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺;

(37) 6-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}噻吩并[3,2-b]吡啶-2-磺酰胺;

(38) 5-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}噻吩并[3,2-b]吡啶-2-磺酰胺;

(39) (1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}丙-1-烯-1-磺酰胺;

(40) {[[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙基]磺酰基}((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基]乙酸叔丁酯;

(41) {[[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙基]磺酰基}((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基]乙酸;

(42) (E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)-N-(2-吗啉-4-基乙基)乙烯磺酰胺甲酸盐(1:1);

(43) 2-[[[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙基]磺酰基}((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基]乙酰胺;

(44) [(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙基]磺酰基{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯;

(45) (E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-N-(2-吗啉-4-基乙基)乙烯磺酰胺;

(46) 2-([[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙基]磺酰基}((3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)

基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基)乙酰胺;

(47) ({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基)乙酸叔丁酯;

(48) {[[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}{(3S)-1-[5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基]乙酸;

(49) ({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基)乙酸;

(50) 4'-[(S)-3-(6-氯-萘-2-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3'-氟-联苯-3-甲酰胺;

(51) 6-氯-萘-2-磺酸[(S)-1-[5-(2-甲硫基苯基)-噻唑-2-基]-2-氧代-吡咯烷-3-基]酰胺;

(52) 6-氯-萘-2-磺酸[(S)-1-[5-(2-甲磺酰基苯基)-噻唑-2-基]-2-氧代-吡咯烷-3-基]酰胺;

(53) 3-(氨基甲基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}苯磺酰胺;

(54) 4-(氨基甲基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}苯磺酰胺;

(55) 6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-吡啶-4-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺;

(56) 6-氯-N-{(3S)-1-[4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(57) 6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-吡啶-3-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺;

(58) 6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(59) 6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(4-丙基吡啶-3-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(60) 6-氯-N-((3S)-1-{2-氟-4-[6-(甲硫基)吡啶-3-基]苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基)萘-2-磺酰胺;

(61) N-{(3S)-1-[4-(5-溴吡啶-3-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-6-氯萘-2-磺酰胺;

(62) 6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(63) 6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-噻啶-5-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺;

(64) N-{(3S)-1-[3'-(氨基甲基)-3-氟-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-6-氯萘-2-磺酰胺;

(65) 6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(3-呋喃基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(66) 6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(4-甲基噻吩-2-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(67) 6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-噻吩-3-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺;

(68) 6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(5-甲基噻吩-2-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(69) 6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(4-甲基噻吩-3-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(70) 6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(3-甲酰基噻吩-2-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(71) 6-氯-N-{(3S)-1-[4-(5-氯噻吩-2-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(72) 6-氯-N-{(3S)-1-[4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(73) 6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(5-甲基-2-呋喃基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(74) 6-氯-N-[(3S)-1-(3-氟-1,1'-联苯-4-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺;

(75) (E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺二(三氟乙酸盐);

(76) 6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(1-氧化吡啶-4-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(77) 6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基]-2-氧代吡咯烷

-3-基}萘-2-磺酰胺;

(78) 6-氯-N-{(3S)-1-[4-(2-氯吡啶-3-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(79) 6-氯-N-{(3S)-1-[4-(2-氟基吡啶-3-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(80) (E)-N-{(3S)-1-[4-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯磺酰胺;

(81) 6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-噻啶-2-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺;

(82) 6-氯-N-{(3S)-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(83) 6-氯-N-{(3S)-1-[4-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(84) 6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺甲酸盐;

(85) 6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;

(86) 2-(5-氯噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-1,3-噻唑-5-磺酰胺;

(87) 5-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}噻吩并[3,2-b]噻吩-2-磺酰胺;

(88) 2-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}噻吩并[3,2-b]噻吩-3-磺酰胺;

(89) 6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺;

(90) (E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-碘吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺;

(91) 6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺;

(92) 5'-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2,2'-联噻吩-5-磺酰胺;

(93) 2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷基]乙烷

磺酰胺;

(94) 6-氯-N-[(3R)-1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代吡咯烷基]-1-苯并噻吩-2-

磺酰胺;

(95) (E)-2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[(3S)-1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代吡咯烷基]

乙烯磺酰胺;

(96) 5'-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2,2'-联噻吩

-5-磺酰胺;

(97) 6-氯-N-[(3S)-1-(4-氟基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-1-苯并噻吩

-2-磺酰胺;

(98) (E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-氟基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-

基]乙烯磺酰胺;

(99) 2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-氟基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]

乙烷磺酰胺;

(100) (E)-2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[(3S)-1-(2-氟-4-异丙烯基苯基)-2-氧代吡

咯烷基]乙烯磺酰胺;

(101) 6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺;

(102) N-[(3S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷基]-6-氯-2-萘磺酰胺;

(103) 6-氯-N-[(3S)-1-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代吡咯烷基]-2-萘磺

酰胺;

(104) 4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡

咯烷-1-基]-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

(105) (E)-2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]-2-

氧代吡咯烷基]乙烯磺酰胺;

(106) 6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡

咯烷-1-基]烟酰胺;

(107) 4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡

咯烷-1-基]-3-氟苯甲酰胺

(108) 4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡

咯烷-1-基]-3-氟-N-甲基苯甲酰胺 ;

(109) 4-((3S)-3-{{[(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷-1-

基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

- (110) 4-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)丙-1-烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- (111) 4-((3S)-3-{{[(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-氟-N-异丙基-N-甲基苯甲酰胺;
- (112) (E)-N-[(3S)-1-(4-乙酰基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯磺酰胺;
- (113) (E)-N-[(3S)-1-(5-乙酰基吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯磺酰胺;
- (114) N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯-2-噻吩基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷基]-3-氟苯基}乙酰胺;
- (115) N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯-2-噻吩基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷基]-3-氟苯基}丙酰胺;
- (116) N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}-2-甲基丙酰胺;
- (117) N-[4-((3S)-3-{{[(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷基)-3-氟苯基]乙酰胺;
- (118) N-[4-((3S)-3-{{[(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷基)-3-氟苯基]丙酰胺;
- (119) N-[4-((3S)-3-{{[(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷基)-3-氟苯基]-2-甲基丙酰胺;
- (120) (E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-{2-氟-4-[甲酰基(异丙基)氨基]苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基)乙烯磺酰胺;
- (121) 6-氯-N-((3S)-1-{2-氟-4-[甲酰基(异丙基)氨基]苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基)-1-苯并噻吩-2-磺酰胺;
- (122) 6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺;
- (123) 6-氯-N-[(3S)-1-(2,4-二氯苯基)-2-氧代吡咯烷基]-2-萘磺酰胺;
- (124) N-[(3S)-1-(4-叔丁基-1,3-噻唑-2-基)-2-氧代吡咯烷基]-6-氯-2-萘磺酰胺;
- (125) N-[(3S)-1-(4-叔丁基苯基)-2-氧代吡咯烷基]-6-氯-2-萘磺酰胺;
- (126) (1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-2-氧代-1-吡嗪-2-基吡咯烷-3-基]丙

-1-烯-1-磺酰胺;

(127) 6-氯-N-[(3S)-2-氧代-1-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷基]-2-萘磺酰胺;

(128) 6-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-2-氧代吡咯烷基]-2-萘磺酰胺;

(129) 6-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(1H-吡唑-1-基)苯基]-2-氧代吡咯烷基]-2-萘磺酰胺;

(130) N-[(3S)-1-(5-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-氧代吡咯烷基]-2-(5-氯-2-噻吩基)乙烷磺酰胺;

(131) 6-氯-N-[(3S)-1-(吡嗪-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺;

(132) 2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-碘吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烷-1-磺酰胺;

(133) 4-[(3S)-3-((2-氨基-2-氧代乙基){[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯甲酰胺;

(134) 4-[(3S)-3-((2-氨基-2-氧代乙基){[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

(135) (E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(1-羟基乙基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺;

(136) (1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-碘吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]丙-1-烯-1-磺酰胺;

(137) (1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-{2-氟-4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基]丙-1-烯-1-磺酰胺;

(138) (E)-N-[(3S)-1-(4-乙酰基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯磺酰胺;

(139-A) 2-([(3S)-1-[2'-(氨基磺酰基)-3-氟-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基]{[(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)丙-1-烯基]磺酰基}氨基)乙酰胺;

(139-B) 2-([(3S)-1-[2'-(氨基磺酰基)-3-氟-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基]{[(1Z)-2-(5-氯噻吩-2-基)丙-1-烯基]磺酰基}氨基)乙酰胺;

(140) 2-[(6-氯-苯并[b]噻吩-2-磺酰基)-[(S)-1-(3-氟-2'-氨基磺酰基-联苯-4-基)-2-氧代-吡咯烷-3-基]-氨基]-乙酰胺甲酸盐;

(141) 2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-

基}-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烷磺酰胺;

(142) 2-氨基-N-[(1-{4-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)丙-1-烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}-1H-咪唑-2-基)甲基]-N,N-二甲基-2-氧代乙铵甲酸盐;

(143) 2-氨基-N-[(1-{4-[(3S)-3-({[2-(5-氯噻吩-2-基)乙基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}-1H-咪唑-2-基)甲基]-N,N-二甲基-2-氧代乙铵甲酸盐; 或

(144) 2-氨基-N-({1-[4-((3S)-3-{{(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基}氨基}-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1H-咪唑-2-基}甲基)-N,N-二甲基-2-氧代乙铵甲酸盐。

10. 根据权利要求1~9中任一项的化合物及其药学上可接受的盐在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗急性血管疾病, 选自冠状动脉血栓形成, 包括心肌梗死和不稳定心绞痛; 血栓栓塞; 与溶血栓疗法和经皮腔内冠状血管成形术有关的急性血管闭合; 短暂性缺血性发作; 肺栓塞; 深静脉血栓形成; 周围动脉堵塞; 预防血管鲁米那狭窄, 即再狭窄; 以及预防与心房颤动有关的血栓栓塞性事件, 包括中风。

11. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1~9中任一项的化合物及其药学上可接受的盐, 以及药用载体和/或赋形剂。

12. 根据权利要求1~9中任一项的化合物及其药学上可接受的盐在药物制备中的用途, 所述药物用于治疗患有易于通过因子Xa抑制剂而改善的病症的患者。

作为因子 Xa 抑制剂的吡咯烷-2-酮类

技术领域

本发明涉及涉及一类新的化合物及其制备方法，涉及包含它们的药物组合物，以及它们在医药中的用途，特别是在改善需要因子 Xa 抑制剂的临床症状中的用途。

背景技术

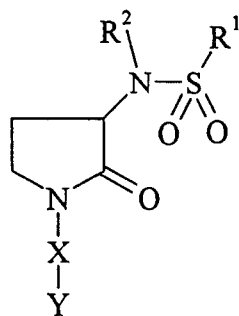
因子 Xa 是类胰蛋白酶的丝氨酸蛋白酶类的成员。其为凝固级联中的关键酶。因子 Xa 和 Va 与钙离子和磷脂的-对-结合使凝血酶原转化成凝血酶。在通过将可溶性血浆蛋白质、纤维蛋白原转化成不可溶的纤维蛋白的血液凝固机制中，凝血酶起关键作用。不溶性纤维蛋白基质是基本止血塞稳定化所必需的。很多重要的病状与止血异常有关。对于冠状动脉脉管系统，因已确立的动脉粥样斑的破裂而导致的异常血栓的形成，是造成急性心肌梗死和不稳定心绞痛的主要原因。通过溶血栓疗法和经皮腔内冠状血管成形术(PTCA)的闭合性冠状动脉血栓的治疗，经常伴有受影响血管的急性血栓再次形成，这需要立即溶解。对于静脉脉管系统，高百分比的下肢或腹部进行大手术的病人，患有静脉脉管系统的血栓形成，这可能导致到受影响下肢的血流降低，并诱导肺部栓塞。弥散性的血管内凝血病，通常在脓毒性休克、某些病毒性感染和癌症期间发生于脉管内，其特征在于迅速消耗凝固因子，并在整个脉管系统中形成危及生命的血栓，导致全身性凝固，造成广泛的器官衰竭。除了其在形成富纤维蛋白血凝块中的直接作用之外，还报导过凝血酶对脉管系统和血液内的很多细胞组分具有深远的生物再调节作用(Shuman, M. A., Ann. NY Acad. Sci., 405: 349 (1986))。

因子 Xa 抑制剂可用于治疗急性血管疾病，如冠状动脉血栓形成(例如心肌梗死和不稳定心绞痛)，血栓栓塞，与溶血栓疗法和经皮腔内冠状血管成形术有关的急性血管闭合，短暂性缺血性发作，肺栓塞，深静脉血栓形成，周围动脉堵塞，预防血管鲁米那狭窄(再狭窄)，以及预防与心房颤动有关的血栓栓塞性事件，例如中风。它们还可以用作体内或体外的抗凝血剂，以及

用于浮肿和发炎。已经报导过凝血酶对肺部成纤维细胞的增殖有贡献，因而，因子 Xa 抑制剂可用于治疗一些肺部纤维变性疾病。因子 Xa 抑制剂还可以用于治疗癌转移，预防由于因子 Xa 的不当活化而导致的纤维蛋白沉积和转移，所述不当活化是由于某些癌细胞所产生的半胱氨酸蛋白酶所致。凝血酶可以引发神经突回缩，因而，因子 Xa 抑制剂具有应用于神经原性疾病如帕金森和阿尔茨海默氏疾病的潜力。还报导过它们可与溶解血栓药剂联合使用，从而可以使用较低剂量的溶解血栓药剂。

发明内容

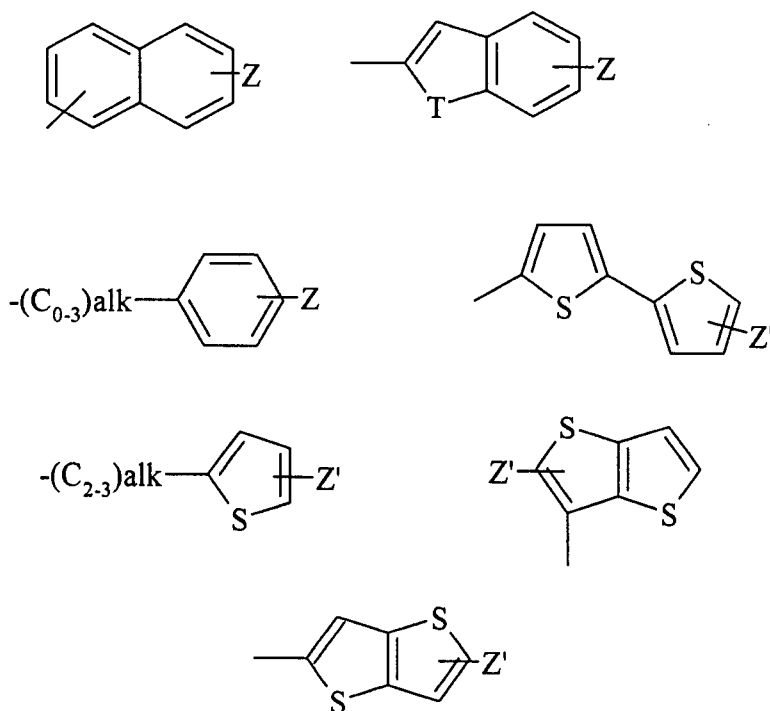
本发明提供式(I)的化合物：



(I)

式中：

R¹代表选自下列的基团：



上述各基团任选进一步包含 N 杂原子,

Z 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 或 $-\text{CN}$,

Z' 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, 或 $-\text{CN}$,

alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S, O 或 NH;

R^2 代表氢, $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 CONR^aR^b , $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{1-3}$ 烷基吗啉代, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基, 或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 CO_2H ;

X 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

Y 代表(i)选自下列的取代基: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, 或者(ii) 苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $=\text{O}$, 环 N 氧化物, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, 及 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$;

R^a 和 R^b 独立地代表氢, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 或者与其所连接的 N 原子一起形成 5、6 或 7 员杂环, 该杂环任选包含另外的选自 O、N 或 S 的杂原子, 任选被 C_{1-4} 烷基所取代, 且 S 硫杂原子任选被 O 所取代, 即代表 $\text{S}(\text{O})_n$;

R^c 代表 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

R^d 代表氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

n 代表 0~2;

及其药学上可接受的衍生物。

本发明的其它方面如下:

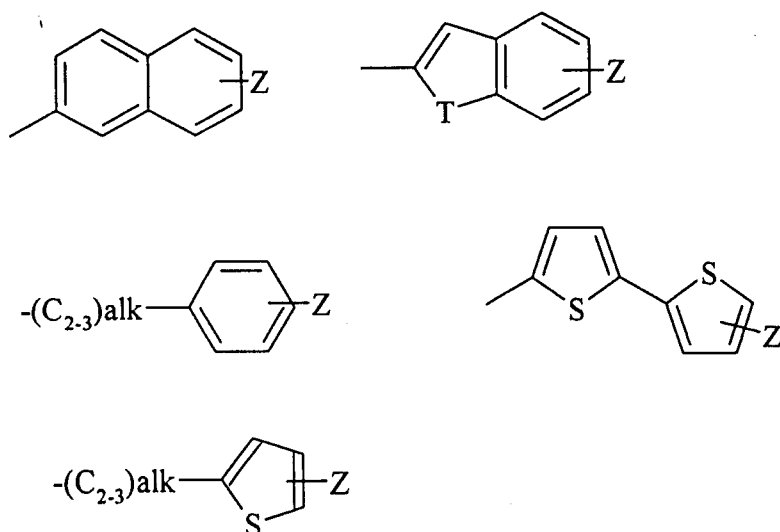
- 一种药物组合物, 其包含本发明的化合物以及药用载体和/或赋形剂。
- 本发明的化合物在治疗中的用途。

- 本发明的化合物在制备药物中的用途, 其中该药物用于治疗患有易于通过因子 Xa 抑制剂而得到改善的疾病的患者。

- 一种治疗患有易于通过因子 Xa 抑制剂而得到改善的疾病的患者的方法, 该方法包括给药治疗有效量的本发明的化合物。

本发明还提供式(I)的化合物, 其中:

R^1 代表选自下列的基团:



Z 代表任选的取代基卤素,

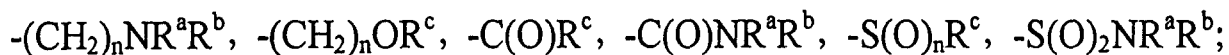
alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S, O 或 NH;

R^2 代表氢;

X 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, CN-, $-C_{1-4}$ 烷基, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$;

Y 代表(i)选自下列的取代基: 氢, 卤素, CN-, $-C_{1-4}$ 烷基, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$ 或者(ii)苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, CN-, $-C_{1-4}$ 烷基, $-CF_3$,



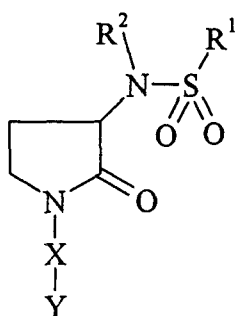
R^a 和 R^b 独立地代表氢, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 或者与其所连接的 N 原子一起形成 5、6 或 7 员杂环, 该杂环任选包含另外的选自 O、N 或 S 的杂原子, 任选被 C_{1-4} 烷基所取代, 且 S 硫杂原子任选被 O 所取代, 即代表 $\text{S}(\text{O})_n$;

R^c 代表 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

n 代表 0~2;

及其药学上可接受的盐或溶剂化物。

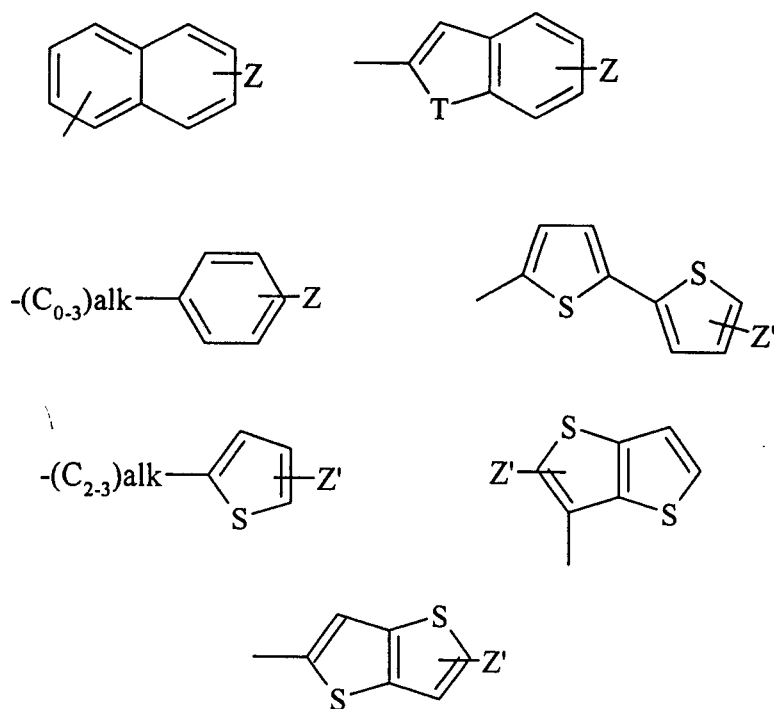
另一方面, 本发明提供具有下面式(IA)的式(I)化合物:



(IA)

式中:

R^1 代表选自下列的基团:



上述各基团任选进一步包含 N 杂原子,

Z 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 或 $-\text{CN}$,

Z' 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, 或 $-\text{CN}$,

alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S, O 或 NH;

R^2 代表氢, $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 CONR^aR^b , $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{1-3}$ 烷基吗啉代, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基, 或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 CO_2H ;

X 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

Y 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $=\text{O}$, 环 N 氧化物, $-\text{CHO}$,

$-\text{NO}_2$, 及 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$;

R^a 和 R^b 独立地代表氢, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 或者与其所连接的 N 原子一起形成 5、6 或 7 员杂环, 该杂环任选包含另外的选自 O、N 或 S 的杂原子, 任选被 C_{1-4} 烷基所取代, 且 S 硫杂原子任选被 O 所取代即代表 $\text{S}(\text{O})_n$;

R^c 代表 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

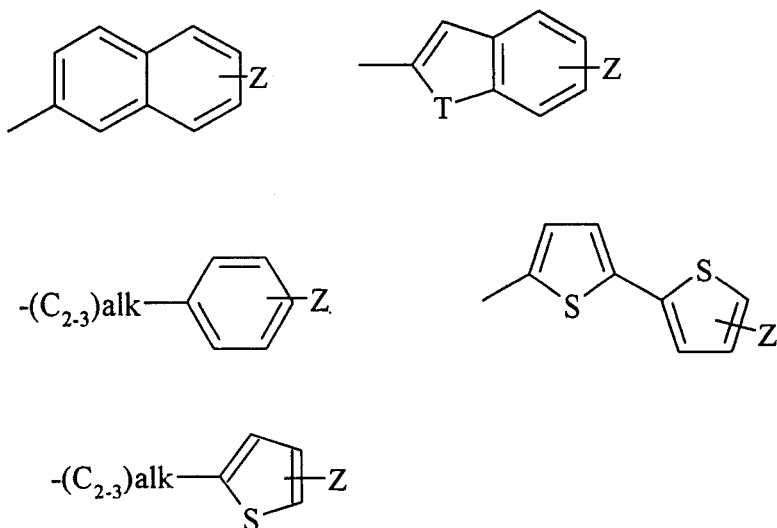
R^d 代表氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

n 代表 0~2;

及其药学上可接受的衍生物。

本发明还提供式(IA)的化合物, 其中:

R^1 代表选自下列的基团:



Z 代表任选的取代基卤素,

alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S, O 或 NH;

R^2 代表氢;

X 代表任选被 0~2 个选自下列的基团取代的苯基: 卤素, $\text{CN}-$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

Y 代表任选被 0~2 个选自下列的基团取代的苯基: 卤素, $\text{CN}-$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷

基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

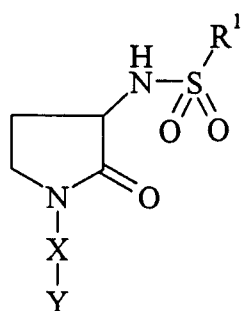
R^a 和 R^b 独立地代表氢, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 或者与其所连接的 N 原子一起形成 5、6 或 7 员杂环, 该杂环任选包含另外的选自 O、N 或 S 的杂原子, 任选被 C_{1-4} 烷基所取代, 且 S 硫杂原子任选被 O 所取代即代表 $\text{S}(\text{O})_n$;

R^c 代表 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

n 代表 0~2;

及其药学上可接受的盐或溶剂化物。

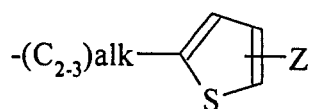
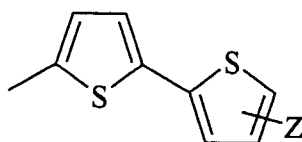
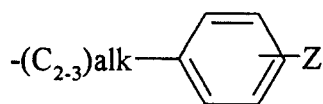
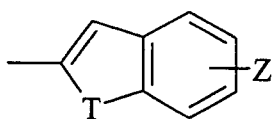
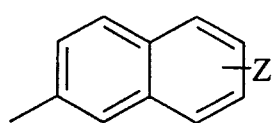
再一方面, 本发明提供具有下面式(II)的式(I)化合物:



(II)

式中:

R^1 代表选自下列的基团:



Z 代表任选的取代基卤素,

alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S, O 或 NH;

X 代表任选被 0~2 个选自下列的基团取代的苯基: 卤素, CN-, $-C_{1-4}$ 烷基, $-CF_3$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$;

Y 代表 $-NR^aR^b$;

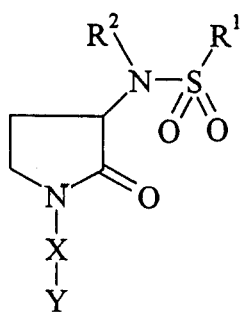
R^a 和 R^b 独立地代表氢, $-C_{1-6}$ 烷基, 或者与其所连接的 N 原子一起形成 5、6 或 7 员杂环, 该杂环任选包含另外的选自 O、N 或 S 的杂原子, 任选被 C_{1-4} 烷基所取代, 且 S 硫杂原子任选被 O 所取代即代表 $S(O)_n$;

R^c 代表 $-C_{1-6}$ 烷基;

n 代表 0~2;

及其药学上可接受的盐或溶剂化物。

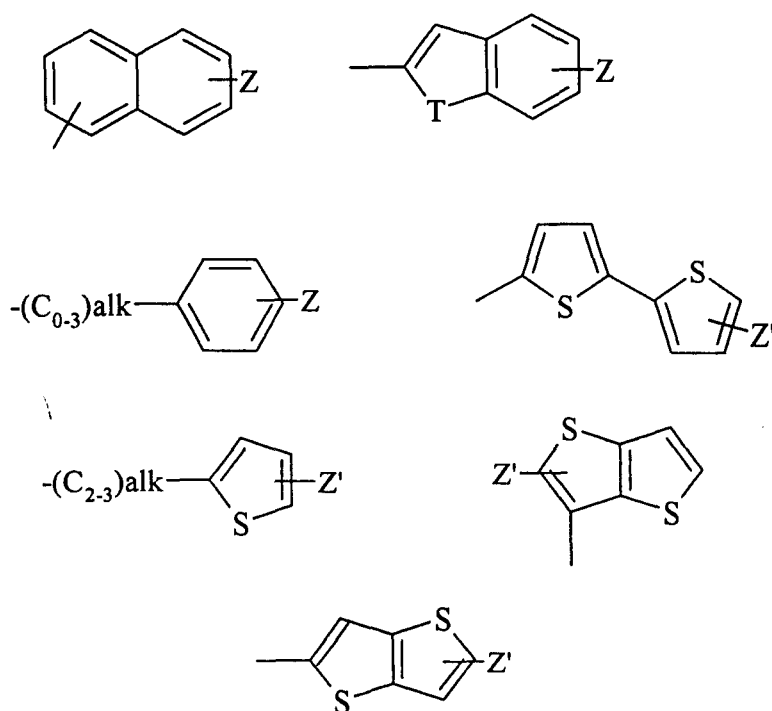
又一方面, 本发明提供具有下面式(IC)的式(C)化合物:



(IC)

式中:

R^1 代表选自下列的基团:



上述各基团任选进一步包含 N 杂原子,

Z 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 或 $-\text{CN}$,

Z' 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, 或 $-\text{CN}$,

alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S, O 或 NH;

R^2 代表氢, $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 CONR^aR^b , $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{1-3}$ 烷基吗啉代, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基, 或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 CO_2H ;

X 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

Y 代表选自下列的取代基: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$,

C_{0-4} 烷基 OR^d , $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, 或 $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^a 和 R^b 独立地代表氢, $-C_{1-6}$ 烷基, 或者与其所连接的 N 原子一起形成 5、6 或 7 员杂环, 该杂环任选包含另外的选自 O、N 或 S 的杂原子, 任选被 C_{1-4} 烷基所取代, 且 S 硫杂原子任选被 O 所取代即代表 $S(O)_n$;

R^c 代表 $-C_{1-6}$ 烷基;

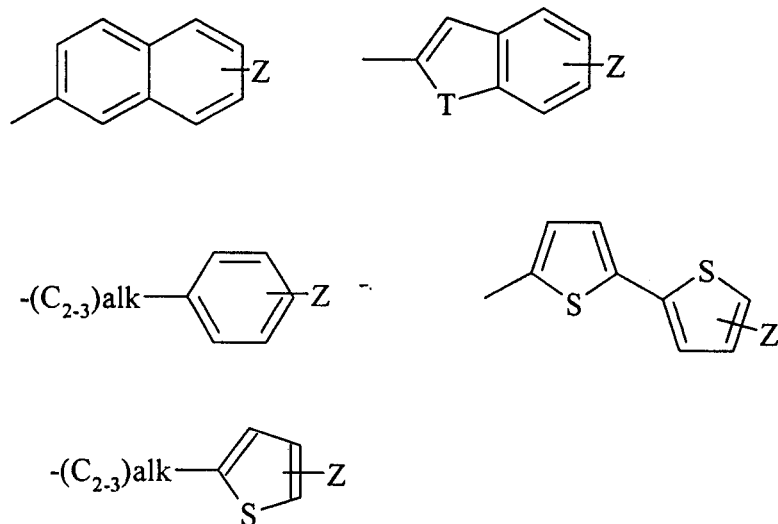
R^d 代表氢或 $-C_{1-6}$ 烷基;

n 代表 0~2;

及其药学上可接受的衍生物。

本发明还提供式(IC)的化合物, 其中:

R^1 代表选自下列的基团:



Z 代表任选的取代基卤素,

alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S, O 或 NH;

R^2 代表氢;

X 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $CN-$, $-C_{1-4}$ 烷基, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

Y 代表选自下列的取代基: 氢, 卤素, $\text{CN}-$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

R^a 和 R^b 独立地代表氢, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 或者与其所连接的 N 原子一起形成 5、6 或 7 员杂环, 该杂环任选包含另外的选自 O、N 或 S 的杂原子, 任选被 C_{1-4} 烷基所取代, 且 S 硫杂原子任选被 O 所取代即代表 $\text{S}(\text{O})_n$;

R^c 代表 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

n 代表 0~2;

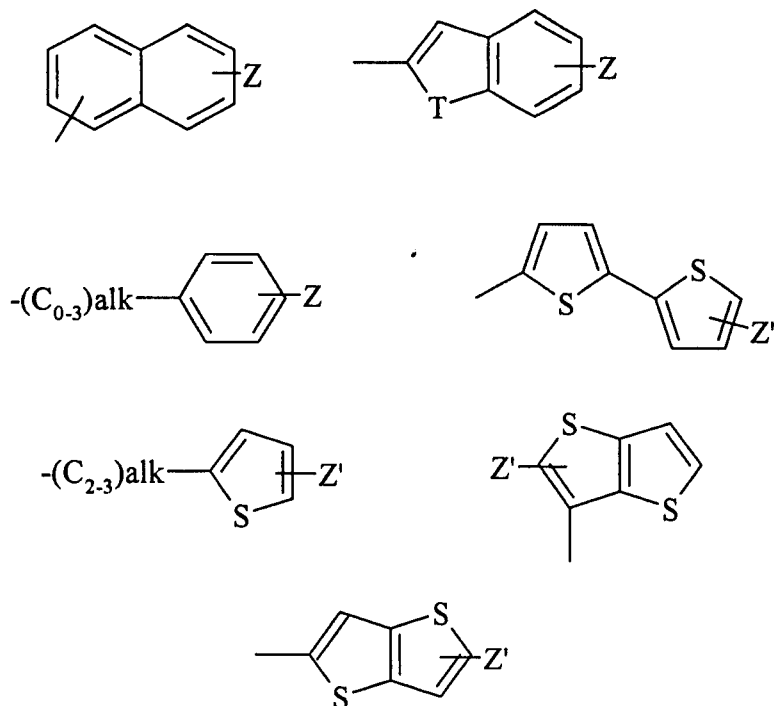
及其药学上可接受的盐或溶剂化物。

再一方面, 本发明提供式(I)的化合物, 其中 X 和 Y 的定义同上, 且 R^1 代表氯亚萘基, 优选 6-氯亚萘基。

式(I)的化合物包含手性(不对称)中心。各个立体异构体(对映异构体和非对映异构体)及其混合物均包括在本发明的范围内。

在式(I)的化合物中:

优选 R^1 代表选自下列的基团:



上述各基团任选进一步包含 N 杂原子,

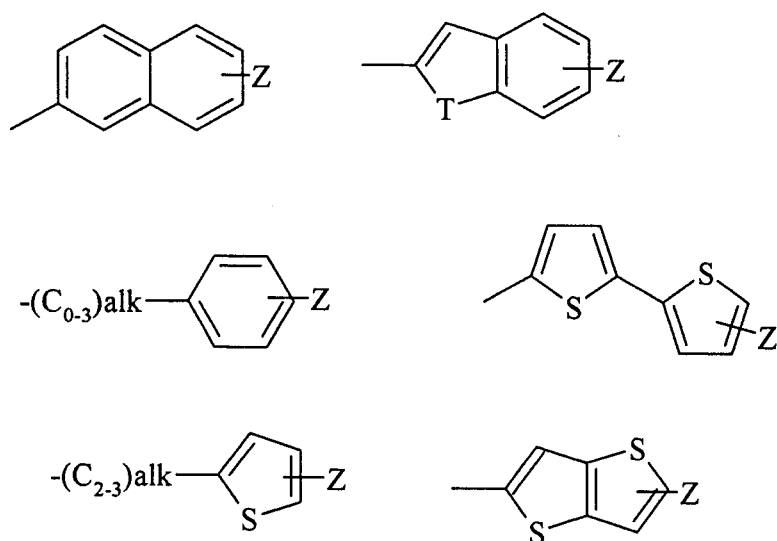
Z 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 或 $-\text{CN}$,

Z' 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, 或 $-\text{CN}$,

alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S 或 O.

更优选 R^1 代表选自下列的基团:



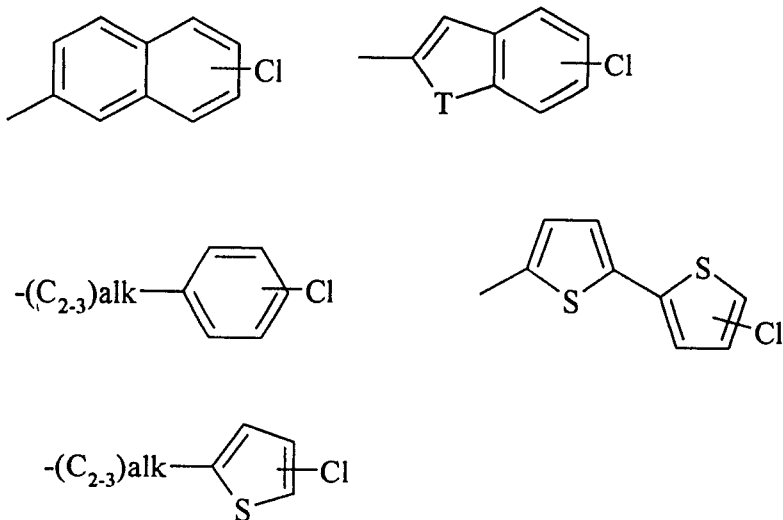
上述各基团任选进一步包含 N 杂原子,

Z 代表任选的取代基卤素,

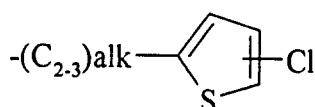
alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S 或 O。

还要更优选 R¹ 代表选自下列的基团:



最优选 R¹ 代表:



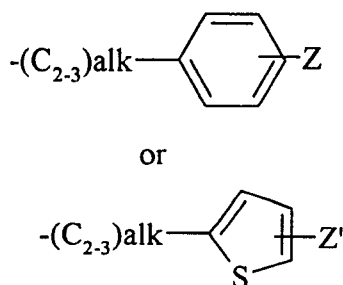
优选 R² 代表氢, CH₂CONH₂, CH₂CO₂CH₃, CH₂CO₂C₄ 烷基, CH₂CO₂H, CO₂C₄ 烷基, (CH₂)₂ 吗啉代。优选 R² 代表氢或 CH₂CONH₂。优选当 R² 代表 C₂H₄ 吗啉代时, 该吗啉代环 N-连接到烷基链上。

优选 X 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, -CN, -C₁₋₄ 烷基, C₂₋₄ 链烯基, -NR^aR^b, -N(C₁₋₄ 烷基)(CHO), -NO₂, -NHCOC₁₋₄ 烷基, NH₂SO₂R^c, C₀₋₄ 烷基 OR^d, -C(O)R^c, 及 -C(O)NR^aR^b。更优选 X 代表苯基或包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, -CN, -C₁₋₄ 烷基, -C₂₋₄ 链烯基, -NR^aR^b, -N(C₁₋₄ 烷基)(CHO), NO₂, NHSO₂R^c, C₀₋₄ 烷基 OR^d, -C(O)R^c, 和 -C(O)NR^aR^b。还要更优选 X 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, -CN, -C₂₋₄ 链烯基, -N(C₁₋₄ 烷基)(CHO), -C(O)R^c, 及 -C(O)NR^aR^b。还要更优选 X 代表任选被卤素取代的苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基。还要更优选 X 代表被氢或卤素取代的苯基, 或者吡啶。最优选 X 代表 2-位被氟取代的苯基,

或者吡啶。

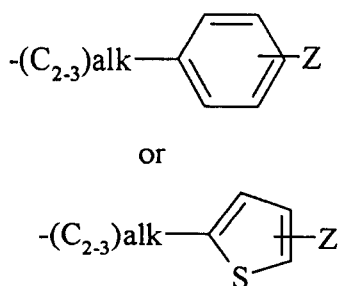
优选 Y 代表(i)选自下列的取代基: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, C_{1-4} 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, NO_2 , $-\text{NHCOC}_{1-4} \text{烷基}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, 或者(ii)苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, 环 N 氧化物, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, 及 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$ 。更优选 Y 代表(i)选自下列的取代基: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, NO_2 , $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, 或者(ii)苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, 环 N 氧化物, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, 及 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$ 。还要更优选 Y 代表(i)选自下列的取代基: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, 或者(ii)苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, NO_2 , 及 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$ 。最优选 Y 代表(i)选自下列的取代基: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, 或者(ii)苯基, 吡唑, 咪唑或吡啶, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, NO_2 , 及 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$ 。在另一优选方面, Y 代表(i)选自下列的取代基: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 链烯基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, NO_2 , $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4} \text{烷基}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, (ii) 任选被 0~2 个选自下列的基团取代的苯基: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, 及 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$, (iii) 包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团被选自下列的基团所取代: $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, 或 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$, 或者(iv) 当 R^1

代表下列基团时,



Y 代表包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{CHO}$, NO_2 , 及 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$.

更优选 Y 代表(i)选自下列的取代基: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, (ii) 任选被 0~2 个选自下列的基团取代的苯基: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, (iii) 包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团被选自下列的基团所取代: $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, 或者(iv) 当 R^1 代表

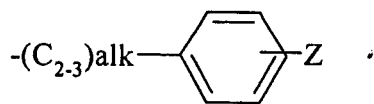


且 Z 代表任选的取代基卤素时,

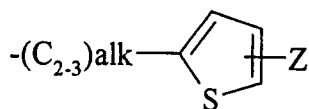
Y 代表包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$.

最优选 Y 代表(i)选自下列的取代基: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, 或

者(ii)任选被0~2个选自下列的基团取代的苯基 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, 或者(iii)当 R^1 代表



or



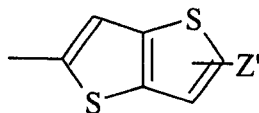
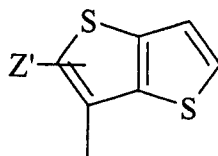
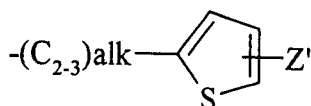
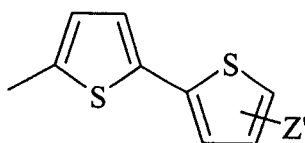
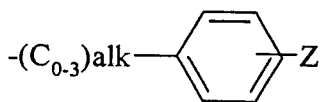
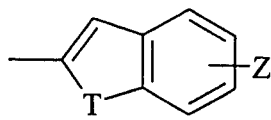
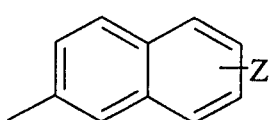
且 Z 代表任选的取代基卤素时,

Y 代表吡唑, 咪唑或吡啶, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$. 优选当 X 为苯基时, Y 是位于苯环 4-位(即分子其余部分的对位)的取代基。

优选 R^a 和 R^b 独立地代表氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

在式(IA)的化合物中:

优选 R^1 代表选自下列的基团:



上述各基团任选进一步包含 N 杂原子,

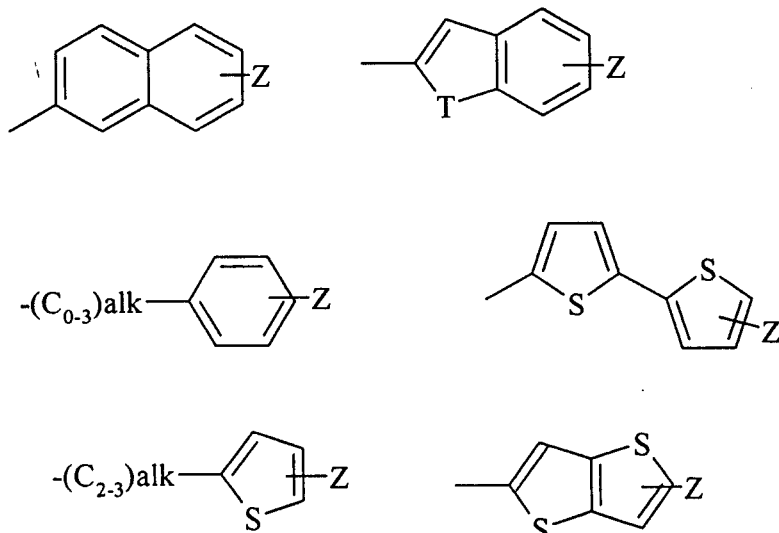
Z 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 或 $-\text{CN}$,

Z' 代表任选的取代基卤素, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, 或 $-\text{CN}$,

alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S 或 O。

更优选 R^1 代表选自下列的基团:



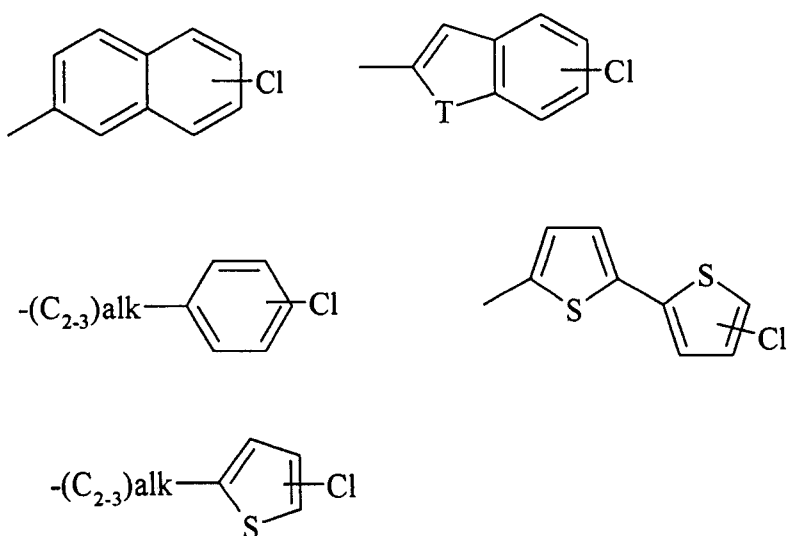
上述各基团任选进一步包含 N 杂原子,

Z 代表任选的取代基卤素,

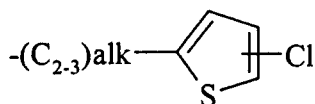
alk 代表亚烷基或亚烯基,

T 代表 S 或 O。

还要更优选 R^1 代表选自下列的基团:



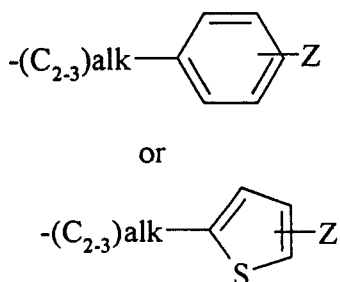
最优选 R^1 代表选自下列的基团:



优选 R^2 代表氢, CH_2CONH_2 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_4$ 烷基, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CO_2C_4 烷基, $(\text{CH}_2)_2$ 吗啉代。优选 R^2 代表氢或 CH_2CONH_2 。优选当 R^2 代表 C_2H_4 吗啉代时, 吗啉代环 N-连接到烷基链上。

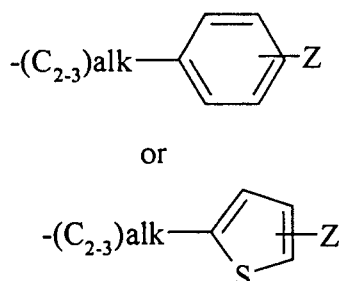
优选 X 代表任选被卤素取代的苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族杂环基。更优选 X 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员杂环基, 各基团任选被 1~2 各选自卤素的基团所取代。还要更优选 X 代表被卤素取代的苯基, 或者吡啶。最优选 X 代表 2-位氟取代的苯基, 或者吡啶。

优选 Y 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, 环 N 氧化物, $-\text{CHO}$, NO_2 , 或 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$ 。更优选 Y 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, 或 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$ 。最优选 Y 代表苯基, 吡啶或吡唑, 其任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, NO_2 , 或 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$ 。在又一优选的方面, Y 代表(i)任选被 0~2 个选自下列的基团取代的苯基: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, C_{0-4} 烷基 OR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, 及 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$, (ii) 包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团被选自下列的基团所取代: $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, NO_2 , 或 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$, 或者(iii) 当 R^1 代表下列基团时,



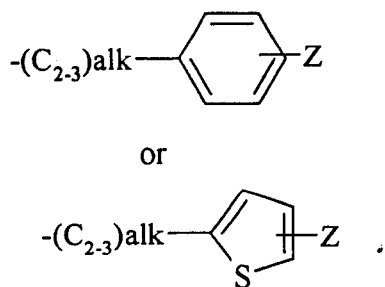
Y 代表包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基，各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代：卤素，-CN，-C₁₋₄烷基，-CF₃，-(CH₂)_nNR^aR^b，-(CH₂)_nN⁺R^aR^bCH₂CONH₂，C₀₋₄烷基 OR^d，-C(O)R^c，-C(O)NR^aR^b，-S(O)_nR^c，-S(O)₂NR^aR^b，-CHO，NO₂，-N(R^a)(SO₂R^c)。

更优选 Y 代表(i)任选被 0~2 个选自下列的基团取代的苯基：卤素，-CN，-C₁₋₄烷基，-CF₃，-(CH₂)_nNR^aR^b，-(CH₂)_nOR^c，-C(O)R^c，-C(O)NR^aR^b，-S(O)_nR^c，及-S(O)₂NR^aR^b，(ii)包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基，各基团被选自下列的基团所取代：-S(O)_nR^c，或-S(O)₂NR^aR^b，或者(iii)当 R¹代表下列基团时，



Y 代表包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基，各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代：卤素，-CN，-C₁₋₄烷基，-CF₃，-(CH₂)_nNR^aR^b，-(CH₂)_nOR^c，-C(O)R^c，-C(O)NR^aR^b，-S(O)_nR^c，及-S(O)₂NR^aR^b。

最优选 Y 代表(i)任选被 0~2 个选自下列的基团取代的苯基：卤素，-CN，-C₁₋₄烷基，-CF₃，-(CH₂)_nNR^aR^b，-(CH₂)_nOR^c，-C(O)R^c，-C(O)NR^aR^b，-S(O)_nR^c，及-S(O)₂NR^aR^b，或者(iii)当 R¹代表下列基团时，

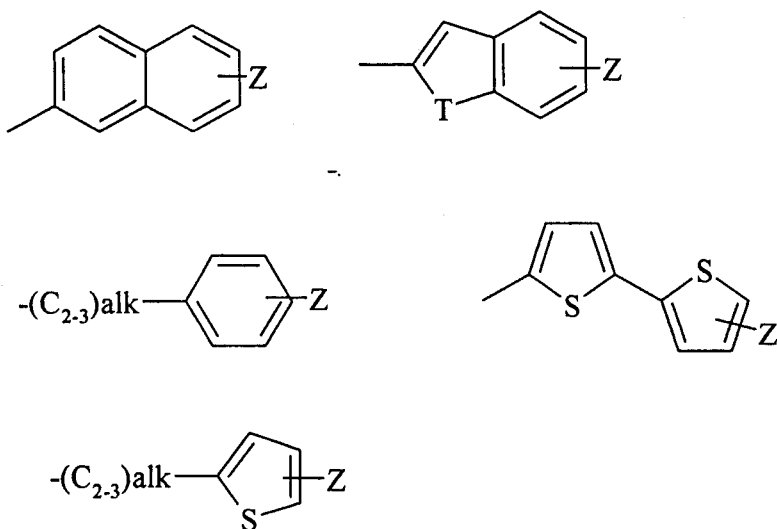


Y 代表苯基, 吡唑, 咪唑或吡啶, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$.

优选当 X 为苯基时, Y 为苯环上的 4-位(即分子剩余部分的对位)取代基。
 优选 R^a 和 R^b 独立地代表氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

在式(IC)的化合物中:

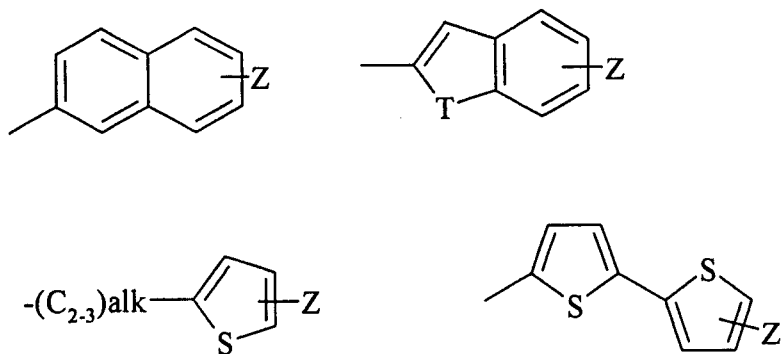
优选 R^1 代表选自下列的基团:



Z 代表任选的取代基卤素,

T 代表 S。

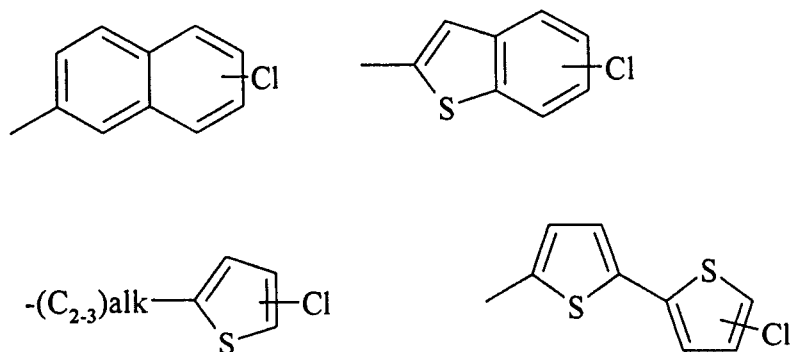
还要更优选 R^1 代表选自下列的基团:



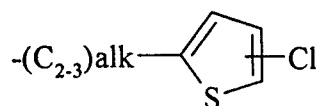
Z 代表任选的取代基卤素,

T 代表 S。

更优选 R¹ 代表选自下列的基团:



最优选 R¹ 代表:



优选 R² 代表氢或 CH₂CONH₂。

优选 X 代表苯基或者包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族或非芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, -CN, -C₁₋₄ 烷基, -C₂₋₄ 链烯基, -NR^aR^b, -N(C₁₋₄ 烷基)(CHO), NO₂, -NHCOC₁₋₄ 烷基, -NHCO₂R^c, C₀₋₄ 烷基 OH, -C(O)R^c, 及 -C(O)NR^aR^b。更优选 X 代表苯基或者至少包含一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, -CN, C₂₋₄ 链烯基, -NR^aR^b, -N(C₁₋₄ 烷基)(CHO), NO₂, C₀₋₄ 烷基 OH, -C(O)R^c, 及 -C(O)NR^aR^b。还要更优选 X 代表苯基或者至少包含一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族杂环基, 各基团任选被 0~2 个选自下列的基团所取代: 卤素, -CN, -N(C₁₋₄ 烷基)(CHO), -C(O)R^c, 及 -C(O)NR^aR^b。还要更优选 X 代表任选被卤素取代

的苯基或者至少包含一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 员芳族杂环基。还要更优选 X 代表被卤素取代的苯基，或吡啶。还要更优选 X 代表被卤素取代的苯基。最优选 X 代表 2-位被卤素取代的苯基。

优选 Y 代表选自下列的取代基：氢，卤素，CN-，-C₁₋₄ 烷基，-C₂₋₄ 链烯基，-NR^aR^b，NO₂，-N(C₁₋₄ 烷基)(CHO)，-NHCOC₁₋₄ 烷基，-NHSO₂R^c，C₀₋₄ 烷基 OR^d，-C(O)R^c，或 -C(O)NR^aR^b。更优选 Y 代表选自下列的取代基：氢，卤素，-CN，-C₂₋₄ 链烯基，-NR^aR^b，NO₂，-N(C₁₋₄ 烷基)(CHO)，C₁₋₄ 烷基 OH，-C(O)R^c，或 -C(O)NR^aR^b。还要更优选 Y 代表选自下列的取代基：氢，卤素，-CN，-C₂₋₄ 链烯基，-N(C₁₋₄ 烷基)(CHO)，C₁₋₄ 烷基 OH，-C(O)R^c，或 -C(O)NR^aR^b。最优选 Y 代表选自下列的取代基：氢，卤素，-CN，-C(O)R^c，或 -C(O)NR^aR^b。优选当 X 为苯基时，Y 为苯环 4-位(即分子剩余部分的对位)上的取代基。

应当理解，本发明包括本文中上述优选、更优选、还要更优选及最优选基团的所有组合。

本文所用术语“烷基”是指直链和支链的饱和烃基。烷基的实例包括甲基(-CH₃)，乙基(-C₂H₅)，丙基(-C₃H₇)和丁基(-C₄H₉)。

本文所用术语“亚烷基”是指直链和支链的饱和烃连接基团。亚烷基的实例包括亚甲基(-CH₂-)，亚乙基(-CH₂CH₂-)和亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)。

本文所用术语“亚烯基”是指直链和支链的不饱和烃连接基团，其中所述不饱和现象仅表现为双键。亚烯基的实例包括亚乙烯基(-CH=CH-)和亚丙烯基(-CH₂-CH=CH-)。

本文所用术语“杂环基”是指任选取代的包含一个或多个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的环。该杂环可以是芳族或非芳族的，即可以是饱和的、部分不饱和或完全不饱和的。5 员环基团的实例包括噻吩基，呋喃基，吡咯烷基，噻唑基，咪唑基和咪唑基。6 员环基团的实例包括吡啶基，哌啶基，嘧啶基和吗啉基。7 员环基团的实例包括六亚甲基亚氨基。某些杂环基，如噻吩基，呋喃基，噻唑基，咪唑基，吡啶基和嘧啶基是 C-连接到分子的其它部分上的。其它杂环基，如吡咯烷基，咪唑基，哌啶基，吗啉基和六亚甲基亚氨基可以 C-连接或 N-连接到分子的其它部分上。

本文所用术语“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的原子。

本文所用术语“药学上可接受的”是指适于药用的化合物。

本文所用术语“药学上可接受的衍生物”是指式(I)化合物的任何药学上

可接受的盐、溶剂化物或前药，例如酯或氨基甲酸酯，或者该前药的盐或溶剂化物，其给药于受者时可以(直接或间接)提供式(I)的化合物或其活性代谢物或残余物。优选的药学上可接受的衍生物是盐，溶剂化物，酯，氨基甲酸酯和磷酸酯。特别优选的药学上可接受的衍生物是盐，溶剂化物和酯。最优选的药学上可接受的衍生物是盐和溶剂化物。

本发明的合适盐包括那些与有机和无机酸和碱形成的盐。药学上可接受的酸加成盐包括那些与盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等无机酸，以及柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、三氟乙酸，琥珀酸、草酸、甲酸、富马酸、马来酸、丁酮二酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸和羧乙磺酸等有机酸形成的盐。特别优选的药学上可接受的盐包括那些由盐酸、三氟乙酸和甲酸形成的盐。

有机化学领域的技术人员应当理解，很多有机化合物可与溶剂形成复合物，这些化合物可以在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀或结晶。这些复合物称之为“溶剂化物”。例如，与水的复合物称之为“水合物”。式(I)化合物的溶剂化物包括在本发明的范围内。

适于药用的式(I)化合物的盐和溶剂化物是其中的抗衡离子或缔合的溶剂为药学上可接受的那些盐和溶剂化物。然而，具有非药学上可接受的抗衡离子或缔合的溶剂的盐和溶剂化物也包括在本发明的范围内，例如，用作制备其它式(I)化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物的中间体。

本文所用术语“前药”是指通过血液中的水解作用而在体内转化成其具有药效的活性形式的化合物。药学上可接受的前药可参见 T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 及 D. Fleisher, S. Ramon and H. Barbra “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130, 各文献均引入本文作为参考。酯本身可能是活性的和/或可以在人体内的体内条件下水解。适宜的药学上可接受的可体内可水解酯基团包括那些容易在人体内断裂并留下母酸或其盐的基团。

优选的本发明的化合物包括：

实施例 1

6-氟-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基} 萘-2-磺酰胺

6-氟-N-{(3S)-1-[4-(二甲氨基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

(E)-2-(5-氟噁吩-2-基)-N-((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)乙烯磺酰胺

(E)-2-(5-氟噁吩-2-基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}乙烯磺酰胺

5-氟-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺

N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}异喹啉-5-磺酰胺

(E)-2-(4-氟苯基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}乙烯磺酰胺

5'-氟-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-2,2'-联噁吩-5-磺酰胺

6-(二甲氨基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}喹啉-8-磺酰胺

6-氟-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-1-苯并噁吩-2-磺酰胺

5-氟-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-1-苯并噁吩-2-磺酰胺

6-氟-N-[(3S)-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-1-苯并噁吩-2-磺酰胺甲酸盐(1:1)

(1E)-2-(5-氟噁吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]丙-1-烯-1-磺酰胺甲酸盐(1:1)

N-{(3S)-1-[2'-(氨基磺酰基)-3-氟-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-6-氟-1-苯并噁吩-2-磺酰胺

4'-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-氟噁吩-2-基)丙-1-烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3'-氟-1,1'-联苯-2-磺酰胺

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-[5-(2-硝基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基)乙烯磺酰胺

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(3-氟-2'-硝基-1,1'-联苯-4-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺

4'-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3'-氟-N-甲基-1,1'-联苯-2-磺酰胺

4'-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3'-氟-1,1'-联苯-2-磺酰胺

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-{2-[(甲磺酰基)氨基]苯基}吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺

(E)-N-((3S)-1-[5-(2-叔丁基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯磺酰胺

5-氯-N-((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-2-氧代-1-{5-[2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}吡咯烷-3-基)乙烯磺酰胺

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}-N,N-二甲基苯甲酰胺

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-[5-(2-氟基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基)乙烯磺酰胺

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}-N,N-二甲基苯磺酰胺

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}-N-甲基苯磺酰胺

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-{2-[甲基(甲磺酰基)氨基]苯基}吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-[5-(2-异丙氧基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基)乙烯磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-2-氧代-1-(5-苯基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基]苯-2-磺酰胺

5-氯-N-((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-磺酰胺

4-氟基-N-((3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基)苯磺酰胺

3-氟基-N-((3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基)苯磺酰胺

6-氯-N-((3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

6-氯-N-((3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-磺酰胺

5-氯-N-((3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-磺酰胺

(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基)丙-1-烯-1-磺酰胺

[[[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基]((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基]乙酸叔丁酯

[[[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基]((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基]乙酸

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)-N-(2-吗啉-4-基乙基)乙烯磺酰胺甲酸盐(1:1)

2-[[[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基]((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基]乙酰胺

[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基)-N-(2-吗啉-4-基乙基)乙烯磺酰胺

2-([[[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基]((3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基]乙酰胺

([[[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基]((3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基]乙酸叔丁酯

[[[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基]((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡

啉-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基]乙酸

{[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基)乙酸

4'-[(S)-3-(6-氯-萘-2-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3'-氟-联苯-3-羧酰胺

6-氯-萘-2-磺酸[(S)-1-[5-(2-甲硫基苯基)-噻唑-2-基]-2-氧代-吡咯烷-3-基]酰胺

6-氯-萘-2-磺酸[(S)-1-[5-(2-甲磺酰基苯基)-噻唑-2-基]-2-氧代-吡咯烷-3-基]酰胺

3-(氨基甲基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}苯磺酰胺

4-(氨基甲基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}苯磺酰胺

6-氟-N-[(3S)-1-(2-氟-4-吡啶-4-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

6-氟-N-{(3S)-1-[4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

6-氟-N-[(3S)-1-(2-氟-4-吡啶-3-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

6-氟-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

6-氟-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(4-丙基吡啶-3-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

6-氟-N-((3S)-1-{2-氟-4-[6-(甲硫基)吡啶-3-基]苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基)萘-2-磺酰胺

N-{(3S)-1-[4-(5-溴吡啶-3-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-6-氟萘-2-磺酰胺

6-氟-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

6-氟-N-[(3S)-1-(2-氟-4-嘧啶-5-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

N-{(3S)-1-[3'-(氨基甲基)-3-氟-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-6-氟萘-2-磺酰胺

6-氟-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(3-咪唑基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰

胺

6-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(4-甲基噻吩-2-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-噻吩-3-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(5-甲基噻吩-2-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(4-甲基噻吩-3-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(3-甲酰基噻吩-2-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-[4-(5-氯噻吩-2-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-[4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(5-甲基-2-咪唑基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-(3-氟-1,1'-联苯-4-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺二(三氟乙酸盐)

6-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(1-环氧吡啶-4-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-[4-(2-氯吡啶-3-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-[4-(2-氟基吡啶-3-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

(E)-N-[(3S)-1-[4-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-噻啶-2-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-

磺酰胺

6-氯-N-{(3S)-1-[4-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-

磺酰胺

6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}

萘-2-磺酰胺甲酸盐

6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}

萘-2-磺酰胺

2-(5-氯噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-1,3-噻唑-5-磺酰胺

5-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}噻吩并[3,2-b]噻吩-2-磺酰胺

2-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}噻吩并[3,2-b]噻吩-3-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-碘吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺

5'-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2,2'-联噻吩-5-磺酰胺

2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷基]乙烷磺酰胺

6-氯-N-[(3R)-1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代吡咯烷基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺

(E)-2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[(3S)-1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代吡咯烷基]乙烯磺酰胺

5'-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2,2'-联噻吩-5-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-(4-氰基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-氰基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺

2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-氟基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烷磺酰胺

(E)-2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[(3S)-1-(2-氟-4-异丙烯基苯基)-2-氧代吡咯烷基]乙烯磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

N-[(3S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷基]-6-氯-2-萘磺酰胺

6-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代吡咯烷基}-2-萘磺酰胺

4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

(E)-2-(5-氯-2-噻吩基)-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]-2-氧代吡咯烷基}乙烯磺酰胺

6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]烟酰胺

4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯甲酰胺

4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟-N-甲基苯甲酰胺

4-((3S)-3-{{[(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷-1-基}-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

4-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)丙-1-烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

4-((3S)-3-{{[(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷-1-基}-3-氟-N-异丙基-N-甲基苯甲酰胺

(E)-N-[(3S)-1-(4-乙酰基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-[(3S)-1-(5-乙酰基吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯磺酰胺

N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯-2-噻吩基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷基]-3-氟苯基}乙酰胺

N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯-2-噻吩基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷基]-3-氟苯基}丙酰胺

N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}-2-甲基丙酰胺

N-[4-((3S)-3-{{[(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷基}-3-氟苯基]乙酰胺

N-[4-((3S)-3-{{[(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷基}-3-氟苯基]丙酰胺

N-[4-((3S)-3-{{[(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷基}-3-氟苯基]-2-甲基丙酰胺

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-{2-氟-4-[甲酰基(异丙基)氨基]苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基)乙烯磺酰胺

6-氯-N-((3S)-1-{2-氟-4-[甲酰基(异丙基)氨基]苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基)-1-苯并噻吩-2-磺酰胺

6-氯-N-((3S)-1-[2-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基)萘-2-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-(2,4-二氯苯基)-2-氧代吡咯烷基]-2-萘磺酰胺

N-[(3S)-1-(4-叔丁基-1,3-噻唑-2-基)-2-氧代吡咯烷基]-6-氯-2-萘磺酰胺

N-[(3S)-1-(4-叔丁基苯基)-2-氧代吡咯烷基]-6-氯-2-萘磺酰胺

(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-2-氧代-1-吡嗪-2-基吡咯烷-3-基]丙-1-烯-1-磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-2-氧代-1-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷基]-2-萘磺酰胺

6-氯-N-((3S)-1-[2-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-2-氧代吡咯烷基)-2-萘磺酰胺

6-氯-N-((3S)-1-[2-氟-4-(1H-吡唑-1-基)苯基]-2-氧代吡咯烷基)-2-萘磺酰胺

N-[(3S)-1-(5-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-氧代吡咯烷基]-2-(5-氯-2-噻吩基)乙烷磺酰胺

6-氯-N-[(3S)-1-(吡嗪-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺

2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-碘吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烷-1-磺酰胺

4-[(3S)-3-((2-氨基-2-氧代乙基){[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯甲酰胺

4-[(3S)-3-((2-氨基-2-氧代乙基){[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(1-羟基乙基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺

(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-碘吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]丙-1-烯-1-磺酰胺

(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-{2-氟-4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基]丙-1-烯-1-磺酰胺

(E)-N-[(3S)-1-(4-乙酰基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯磺酰胺

2-([(3S)-1-[2'-(氨基磺酰基)-3-氟-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基]{[(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)丙-1-烯基]磺酰基}氨基)乙酰胺

2-([(3S)-1-[2'-(氨基磺酰基)-3-氟-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基]{[(1Z)-2-(5-氯噻吩-2-基)丙-1-烯基]磺酰基}氨基)乙酰胺

2-[(6-氯-苯并[b]噻吩-2-磺酰基)-[(S)-1-(3-氟-2'-氨基磺酰基-联苯-4-基)-2-氧代-吡咯烷-3-基]-氨基]-乙酰胺甲酸盐

2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烷磺酰胺

2-氨基-N-[(1-{4-[(3S)-3-([(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)丙-1-烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}-1H-咪唑-2-基)甲基]-N,N-二甲基-2-氧代乙铵甲酸盐(ethanaminium formate)

2-氨基-N-[(1-{4-[(3S)-3-([(2-(5-氯噻吩-2-基)乙基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}-1H-咪唑-2-基)甲基]-N,N-二甲基-2-氧代乙铵甲酸盐

2-氨基-N-[(1-{4-[(3S)-3-[(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}-1H-咪唑-2-基)甲基]-N,N-二甲基-2-氧代乙铵甲酸盐。

本发明的化合物显示良好的性质,它们可能更有效,显示更大的选择性,具有更小的副作用,具有更长的作用时间,更好地通过优选路径生物利用,或者具有比相似的已知化合物更理想的性质。

式(I)的化合物是因子 Xa 抑制剂,其本身可以用于治疗易于通过给药因子 Xa 抑制剂而得到改善的临床疾病。这类疾病包括急性的血管疾病如冠状

动脉血栓形成(例如心肌梗死和不稳定心绞痛), 血栓栓塞, 与溶血栓疗法和经皮腔内冠状血管成形术有关的急性血管闭合(PTCA), 短暂性缺血性发作, 肺栓塞, 深静脉血栓形成, 周围动脉堵塞, 预防血管鲁米那狭窄(再狭窄), 以及预防与心房颤动有关的血栓栓塞性事件, 例如中风; 用于浮肿和 PAF 介导的炎性疾病如成人呼吸休克综合症, 脓毒性休克及灌注损伤; 用于治疗肺纤维化; 用于治疗癌转移、神经性疾病如帕金森和阿尔茨海默氏疾病、病毒感染、Kasabach Merritt 综合症、溶血性尿毒综合症、关节炎、骨质疏松症; 用作体外血液(如透析、血液过滤、旁路及血制品贮存中)的抗凝血剂; 用于假体、人造瓣膜、导尿管等侵入性装置的涂覆, 以降低血栓形成的危险的抗凝血剂。

因此, 本发明一方面提供式(I)的化合物或其药学上可接受的衍生物, 其用于治疗, 特别是用于改善需要因子 Xa 抑制剂的哺乳动物包括人的临床疾病。

另一方面, 本发明提供一种治疗和/或预防哺乳动物包括人患有的易于通过因子 Xa 抑制剂而改善的疾病的方法, 该方法包括将有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的衍生物给药于患者。

再一方面, 本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的衍生物在制备药物中的用途, 该药物用于治疗 and/或预防易于通过因子 Xa 抑制剂而改善的疾病。

优选易于通过因子 Xa 抑制剂而改善的疾病选自冠状动脉血栓形成(例如心肌梗死和不稳定心绞痛), 血栓栓塞, 与溶血栓疗法和经皮腔内冠状血管成形术有关的急性血管闭合, 短暂性缺血性发作, 肺栓塞, 深静脉血栓形成, 周围动脉堵塞, 预防血管鲁米那狭窄(再狭窄)等急性血管疾病的治疗, 以及与心房颤动有关的血栓栓塞性事件例如中风的预防。

更优选易于通过因子 Xa 抑制剂而改善的疾病选自冠状动脉血栓形成(例如心肌梗死和不稳定心绞痛), 肺栓塞, 深静脉血栓形成, 及与心房颤动有关的血栓栓塞性事件例如中风的预防。

应当理解, 所述治疗, 除了改善已确立的症状外, 还包括急性症状的治疗和预防。

尽管本发明的化合物可以未加工的化学药品的形式给药用于治疗, 但是优选该活性成分呈药物制剂的形式。

又一方面,本发明提供药物组合物,其包含至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的衍生物,以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。所述载体和/或赋形剂必须是“可接受的”,其含义是与制剂的其它成分相容,并且不对其接受者有害。

因此,本发明还提供药物制剂,其包含至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的衍生物,以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。载体和/或赋形剂必须是“可接受的”,其含义是与制剂的其它成分相容,并且不对其接受者有害。

还一方面,本发明提供一种药物组合物,其包括至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的衍生物作为活性成分,以及药学上可接受的载体和/或赋形剂,该药物组合物用于治疗,特别是用于患有易于通过因子 Xa 抑制剂而改善的疾病的人或哺乳动物的治疗。

本发明进一步提供一种制备药物组合物的方法,该方法包括将至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的衍生物与药学上可接受的载体和/或赋形剂一起混合。

根据本发明的化合物可以配制成经口给药、口腔给药、胃肠外给药、局部给药、直肠给药或皮下给药的形式,或者适于通过吸入或吹入给药的形式(或者通过口腔或者鼻腔)。

对于经口给药,药物组合物可以呈例如片剂或胶囊的形式,其是通过常规方法用药学上可接受的赋形剂制备的,所述赋形剂的实例包括粘结剂(例如预凝胶化的玉米淀粉,聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖,微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁,滑石或硅石);崩解剂(例如马铃薯淀粉或羟基乙酸淀粉钠);或润湿剂(例如月桂基硫酸钠)。片剂可以通过本领域中公知的方法包覆。经口给药的液体制剂可以呈例如溶液、糖浆或悬浮液的形式,它们也可以制成干制品,并在使用前用水或其它适宜载体配制。这类液体制剂可以通过常规方法用药学上可接受的添加剂配制,所述添加剂的实例包括悬浮剂(例如山梨醇糖浆,纤维素衍生物或氢化食用脂肪);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯树胶);非水载体(例如杏仁油,油状酯,乙醇或分馏的植物油);及防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或者山梨酸)。该制剂还可以包含合适的缓冲剂盐,调味剂,着色剂和甜味剂。

可以适当地配制经口给药的制剂,使活性化合物受控地释放。

对于口腔给药,组合物可以呈根据常规方法配制的片剂或锭剂的形式。

根据本发明的化合物可以配制成通过注射(例如快速浓注和连续灌注)的胃肠外给药的形式。用于注射的剂型可以呈单位剂量的形式,例如含有所添加的防腐剂的安瓿或多剂量容器。该组合物可以呈含油或含水载体中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以包含配制试剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。作为选择,活性成分可以为粉状,并在使用前用适宜的载体如灭菌的无致热源的水配制。

根据本发明的化合物还可以配制成通过吹入或吸入而局部给药的形式。局部给药剂型的实例包括用于吸入器或吹入器的喷雾剂和气溶胶。

外用的粉剂可以借助于任何适宜的粉末基料如乳糖,滑石或淀粉来制备。喷雾剂组合物可以配制成水溶液或悬浮液或气溶胶,其依靠加压包装如定量剂量的吸入器,利用适宜的推进剂提供。

根据本发明的化合物还可以配制成直肠组合物如栓剂或留存的灌肠剂,例如包含常规栓剂基料如可可脂或其它甘油酯等的栓剂或留存的灌肠剂。

除了前述剂型之外,所述化合物还可以配制成长效制剂。这类长效剂型可以通过灌注(例如皮下、经皮或肌肉灌注)或者通过肌肉注射给药。因而,例如,根据本发明的化合物可以用适宜的聚合物或疏水材料(例如于可接受油中的乳液)或离子交换树脂配制,或者以微溶的衍生物如微溶的盐来配制。

推荐本发明的化合物给药于人(体重大约 70 kg)的剂量为每单位剂量 0.1mg 至 1g,优选 1mg 至 500mg 的活性成分,按游离碱的重量计。该单位剂量可以每日给药例如 1~4 次。剂量取决于给药途径。应当理解,需要根据患者的年龄、体重以及要治疗的疾病的严重性改变惯常的剂量。该剂量也取决于给药途径。精确的剂量和给药途径最终由值班的医师或兽医来判断。

式(I)的化合物还可以与其它治疗药物联合给药。因而,本发明进一步提供包含式(I)化合物或其药学上可接受的衍生物以及其它治疗药剂的组合。

当式(I)的化合物或其药学上可接受的衍生物与治疗相同病状的第二治疗药剂联合使用时,各化合物的剂量可与其单独使用时不同。本领域的技术人员容易理解适宜的剂量。应当理解的是,治疗所需的本发明的化合物的用量将随要治疗的疾病的实质以及患者的年龄和状况而变化,且最终由值班医师或兽医来判断。可与本发明的化合物联合使用的其它抗血栓形成药物包括凝血酶抑制剂,凝血噁烷受体拮抗剂,环前列腺素拟态药,磷酸二酯酶抑制

剂, 纤维蛋白原拮抗剂, 溶解血栓药物如组织 plaminogen 活化剂及链激酶, 非固醇类抗炎药物如阿司匹林等。

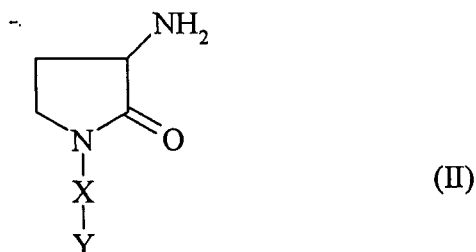
上述组合药物可以方便地以药物制剂的形式使用, 因而包含上述组合药物及药学上可接受的载体或赋形剂的药物制剂构成本发明的又一方面。这种组合药物的各组分可以通过任何适宜的途径以单独或组合的药物制剂顺序地或同时给药。

当顺序给药时, 或者是因子 Xa 抑制剂或者是第二治疗药剂首先给药。同时给药时, 组合药物可以相同或不同的药物组合物给药。

当以相同的剂型联合给药时, 应当理解, 这两种化合物必须稳定并彼此相容, 并与剂型的其它组分相容。当单独配制时, 它们可以任何方便的剂型按本领域中已知的适于这些化合物的方式方便地提供。

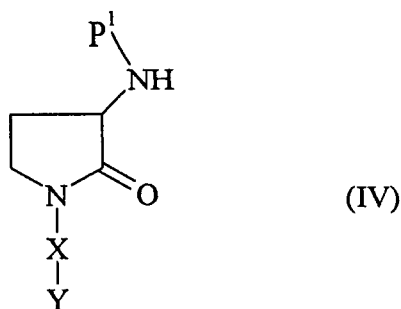
式(I)的化合物及其药学上可接受的衍生物可以根据下文中所述方法制备, 所述制备方法构成本发明的又一方面。在下面的说明中, 式(I)化合物的基团的定义同上, 除非另外说明。

本发明进一步提供制备式(I)化合物的方法(A), 该方法包括: 使式(II)的化合物与式(III)的化合物反应, 其中 V 为反应性基团, 如卤素, 优选为氯该反应可以在室温下, 在碱如吡啶存在下, 于适宜溶剂如 DCM 中方便地进行。



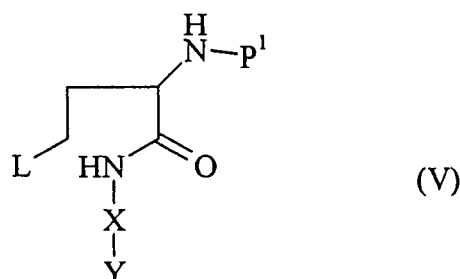
式(III)的化合物可以根据文献中已知的方法或本领域的技术人员公知的方法¹制备。

式(II)的化合物可由下面式(IV)的化合物, 通过在标准条件下去除保护基来制备:



式中 P^1 为适宜的氨基保护基，例如 Boc(叔丁氧基羰基)。例如，当 P^1 代表 Boc 时，保护基的去除可以在酸性条件和室温下进行，例如采用 TFA(三氟乙酸)于溶剂如 DCM 中或者氯化氢于二噁烷中。

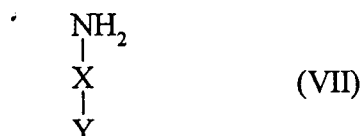
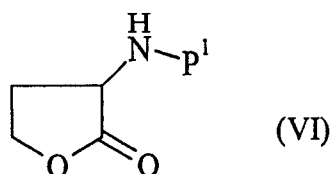
式(IV)的化合物可以由下面式(V)的化合物通过环化制备：



式中 L 代表离去基团。例如当 L 为羟基时，可以通过用芳基或烷基磷如三正丁基磷，及偶氮二羧酸二烷基酯如偶氮二羧酸二异丙酯，于适当的溶剂如 THF(四氢呋喃)中进行闭环。

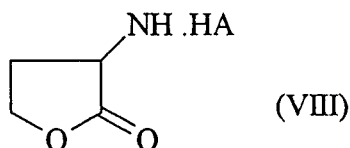
本领域的技术人员应当理解，式(V)的化合物可以利用任选由标准保护基保护的式(V)化合物为前体通过互变作用来制备。例如，L 为 OH 的式(V)化合物可以通过现有技术中公知的方法(见 Smith, M.B. and March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition 2001, John Wiley & Sons)转换成 L 上具有另外取代基如卤素、 ^+SMeRW 或 OSO_2R 的式(V)化合物。一般地，R 将代表烷基或芳烷基，W 将代表卤素，特别是碘或硫酸根。这种情况下，可以通过用碱在适宜溶剂如 MeCN 中处理而闭环。

其中 L 为羟基的式(V)化合物可以通过下面式(VI)的化合物与下面式(VII)的化合物反应来制备：



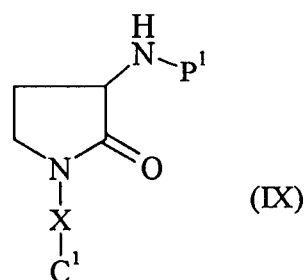
式中 P^1 为如上所述的适宜保护基。反应可方便地进行：在室温下和适当的溶剂如 DCM 中，于惰性气氛如氮气气氛下，将 Lewis 酸如三乙基铝加到式(VII)化合物中，然后加入于相容溶剂如 DCM 中的式(VI)的化合物。

式(VI)的化合物可以由其中 HA 为适宜盐如盐酸盐的下面式(VIII)化合物，利用本领域中公知的方法制备。例如参见“Protective groups in organic synthesis” by T. W. Greene and P. G. M. Wuts (John Wiley & sons 1991)或“Protecting Groups” by P. J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994)。



本发明进一步提供制备式(IV)的化合物的方法(B)。

根据方法(B)，式(IV)的化合物可以通过金属催化偶联下面式(IX)的化合物与下面式(X)的化合物来制备，式中 C^1 和 C^2 为适宜的偶联基团，例如当连接到环碳原子上时， C^1 和 C^2 可以为二羟硼基[B(OH)₂]，卤素优选碘(I)，三氟甲磺酸基(OTf)或锡烷如三烷基锡，且 P^1 的定义同上。 C^2 还可以是氢，当其直接连接到 Y 的杂原子上时。适宜的金属催化包括在配位体如三苯基膦和碱如碳酸钠存在下的钯(0)或其盐与任选适宜的共溶剂如水，并且在室温至 150°C 的适宜温度下。例如，当 C^1 为 B(OH)₂ 且 C^2 为溴时，式(IX)的化合物与式(X)的化合物的偶联可以在 75°C 和碳酸钠存在下，用四(三苯基膦)合钯(0)于四氢呋喃水溶液中进行。



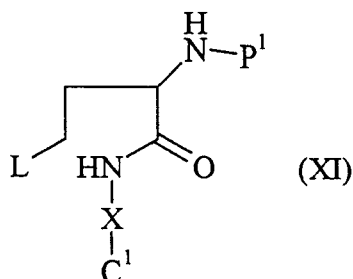
(IX)



本领域的技术人员应当理解，式(IX)和(X)的化合物中偶联基团 C^1 和 C^2 和催化剂的某些组合是优选的。其实例可以参见 Smith, M. B. and March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition 2001, John Wiley & Sons。而且，本领域的技术人员还应当理解，式(IX)和(X)的化合物中，偶联基团 C^1 和 C^2 可以利用已知的方法互变。

作为选择，如果 $Y-C^2$ 代表基团 NHR^aR^b ，亦即当 C^2 为与 Y 的杂原子直接相连的氢时，式(IV)的化合物可以通过金属催化偶联式(IX)的化合物与式(X)的化合物来制备，其中 C^1 为适宜的偶联基团，例如二羟硼基 $[B(OH)_2]$ ，卤素优选碘(I)，且 P^1 的定义同上。适宜的金属催化包括在配位体如三邻甲苯基膦或铜盐如碘化亚铜(I)和碱如叔丁醇钠和碳酸钾存在下的钯(0)或其盐与任选适宜的共溶剂如三乙胺，并且在室温至 150°C 的适宜温度下。例如，当 C^1 为碘时，式(IX)的化合物与式(X)的化合物的偶联可以如此进行：利用碘化亚铜(I)，在碳酸钾存在下，在二甲亚砜中于 123°C 下进行，或者利用三(二亚苺基丙酮)合二钯(0)和三邻甲苯基膦，在叔丁醇钠存在下，在二噁烷中于 100°C 下进行。

因此，式(IX)的化合物可以由下面式(XI)的化合物通过环化制备，其中 P^1 ，L 及 C^1 的定义同上：



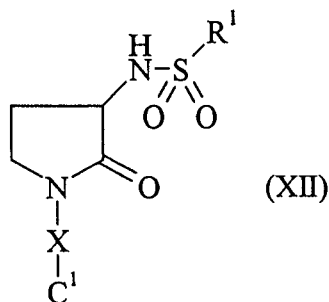
(XI)

这里 L 代表离去基团。例如，当 L 为羟基时，可以通过用芳基或烷基膦如三正丁基膦，及偶氮二羧酸二烷基酯如偶氮二羧酸二异丙酯，在适宜溶剂如

THF(四氢呋喃)中处理进行闭环。

其中 L 为羟基的式(XI)化合物可以通过式(VI)的化合物与 $\text{NH}_2\text{-XC}^1$ 反应来制备。该反应可以如此方便地进行：在惰性气氛如氮气气氛和室温下，于适宜溶剂如 DCM 中，将 Lewis 酸如三甲基铝加到 $\text{NH}_2\text{-XC}^1$ 中，然后加入于相容溶剂如 DCM 中的式(VI)的化合物。

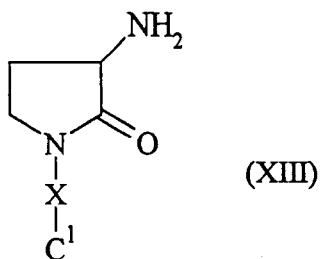
本发明进一步提供由式(XII)的化合物制备式(I)的化合物的方法(C)：



包括金属催化偶联式(XII)的化合物与式(X)的化合物，其中 C^1 和 C^2 为适宜的偶联基团，例如二羟硼基 $[\text{B}(\text{OH})_2]$ ，卤素优选碘(I)，三氟甲磺酸基(OTf)或锡烷如三烷基锡，且 P^1 的定义同上。适宜的金属催化包括在配位体如三苯基膦和碱如碳酸钠或碳酸钾存在下的碘化亚铜(I)合钯(0)或其盐与任选适宜的共溶剂如水，并且在室温至 150°C 的适宜温度下。例如，当 C^1 为 $\text{B}(\text{OH})_2$ 且 C^2 为溴时，式(XII)的化合物与式(X)的化合物的偶联可以利用四(三苯基膦)合钯(0)，在碳酸钠存在下，于含水四氢呋喃中和 75°C 下进行。

作为选择，如果 Y-C^2 代表基团 NHR^aR^b ，亦即当 C^2 为与 Y 的氮杂原子相连的氢时，式(I)的化合物可以由式(XII)的化合物通过金属催化偶联式(XII)的化合物与式(X)的化合物来制备，其中 C^1 为适宜的偶联基团，例如二羟硼基 $[\text{B}(\text{OH})_2]$ ，卤素优选碘(I)，且 P^1 的定义同上。适宜的金属催化包括在配位体如三邻甲苯基膦或铜盐如碘化亚铜(I)和碱如叔丁醇钠或碳酸钾存在下的钯(0)或其盐与任选适宜的共溶剂如三乙胺，并且在室温至 150°C 的适宜温度下。例如，当 C^1 为碘时，式(XII)的化合物与式(X)的化合物的偶联，可以通过碘化亚铜(I)在碳酸钾存在下于二甲亚砜中和 123°C 下进行，或者通过三(二亚苄基丙酮)合二钯(0)和三邻甲苯基膦在叔丁醇钠存在下于二噁烷中和 100°C 下进行。

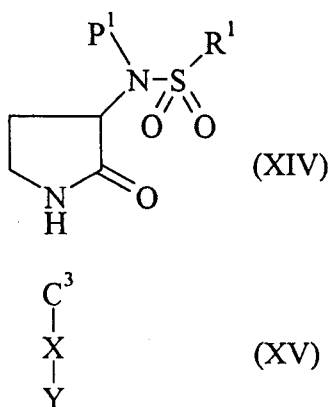
式(XII)的化合物可以通过下面式(XIII)的化合物与式(III)的化合物反应来制备：



该反应可以在室温下在碱如吡啶存在下于适当的溶剂如 DCM 中方便地进行。

式(XIII)的化合物可以通过上述式(IX)的化合物的去保护来制备。

本发明进一步提供通过下面式(XIV)的化合物与下面式(XV)的化合物的偶联制备式(I)化合物的方法(D)，其中 C^3 为适宜的偶联基团，例如 $B(OH)_2$ 或卤素如溴：

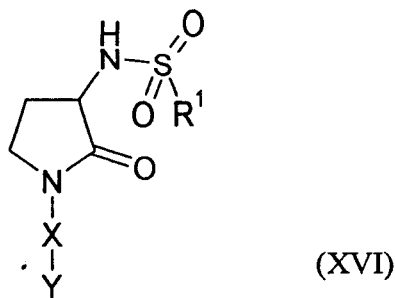


该反应可以在室温至 200°C 的温度和金属催化作用(例如 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 或 CuCl 等铜盐)下，在碱(三乙胺或 K_2CO_3)存在下，于适当的溶剂(DCM 或二甲苯)中，以及任选在分子筛或另一种碱如三[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺的存在下适当地进行。

本发明进一步提供利用上述方法通过式(XIV)的化合物与 $C^3\text{-X-C}^1$ 偶联而合成式(XII)化合物的方法(E)。

式(XIV)的化合物可以利用本领域中公知的方法由已知的 3-氨基吡咯烷-2-酮或其盐来制备，例如参见《(±)-氮杂环丁烷-2-羧酸及 2-吡咯烷酮衍生物的合成》，Yamada, Yasuhiro; Emori, Tomio; Kinoshita, Shinichi; Okada, Hirosuke, Fac., Eng., Osaka Univ., Suita, Japan. Agr. Biol. Chem. (1973), 37(3), 649-52。

本发明还提供制备其中 R^2 为除氢之外的取代基的式(I)化合物的方法(F)，该方法包括使下面式(XVI)的化合物与下面式(XVII)的化合物反应：



式中 R^1 和 R^2 的定义同上，且 T 为适宜的离去基团，如溴等卤素。该反应可以在适宜的有机溶剂如 THF、DMF 中，在碱如 LiHMDS(六甲基二甲硅烷基氨基化锂)、碳酸钾或碳酸钠存在下，在 -78°C 至 $+50^\circ\text{C}$ 、优选 -78°C 至室温的温度下进行。而且，应当理解，除氢之外的取代基 R^2 可以在不同的中间阶段通过本领域的技术人员公知的方法引入。

式(XVI)的化合物可以根据上述有关其中 R^2 代表氢的式(I)的化合物的方法制备。

本领域的技术人员应当理解，式(I)的化合物或其溶剂化物可以通过固相化学方法由适宜的中间体合成。

本领域的技术人员应当理解，含适宜基团 R^a 和 R^b 的化合物可以转化成它们相应的其中 Y 为杂环的化合物。这些互变的实例参见 Smith, M. B. and March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition 2001, John Wiley & Sons.

本领域的技术人员应当理解，在式(I)的化合物或其溶剂化物的制备中，可能需要和/或期望保护分子或适宜中间体中的一个或多个敏感基团，以防止不合需要的副反应。用于本发明的合适保护基是本领域的技术人员公知的，并且可以按常规方式使用。例如参见 T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*” (John Wiley & sons 1991)或 P.J. Kocienski, “Protecting Groups” (Georg Thieme Verlag 1994)。适宜氨基保护基的实例包括酰基型保护基(例如甲酰基，三氟乙酰基，乙酰基)，芳族尿烷型保护基(例如苄氧基羰基(Cbz)和取代的 Cbz)，脂肪族尿烷保护基(例如 9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)，叔丁氧基羰基(Boc)，异丙氧基羰基，环己氧基羰基)以及烷基或芳烷基型保护基(例如苄基，三苯甲基，氯代三苯甲基)。适宜的氧保护基的实例可以包括烷基甲硅烷基如三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基；烷基醚如四氢吡喃基或叔丁基；或者酯如乙酸酯。

上述方法中所用各种中间体化合物，包括但不限于式(II)，(IV)，(V)，(IX)，(XI)，(XII)，(XIII)，及(XIV)的某些化合物，是新的化合物，因此构成本发明的又一方面。

现将通过所附实施例进一步阐述本发明，但是无论如何不应将所述实施例解释为是对本发明的范围的限制。

本说明书中所引用的所有出版物，包括但不限于专利和专利申请，均引入本文作为参考，如同逐一和单独地指出各出版物全文地引入本文作为参考一样。

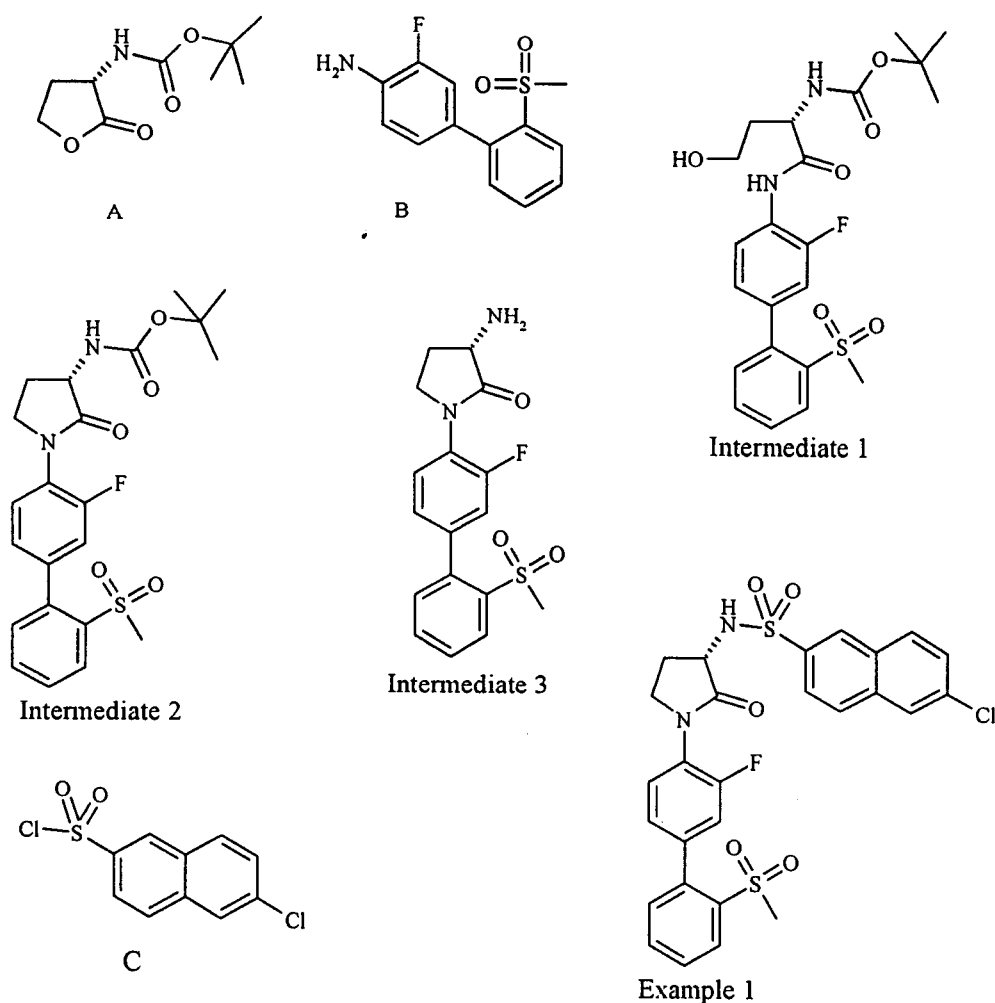
实施例

缩写

THF	四氢呋喃
TFA	三氟乙酸
DCM	二氯甲烷
BOC	叔丁氧基羰基
Cbz 或 Z	苄氧基羰基
HOBt	1-羟基苯并三唑
br	宽峰
m	多重峰
q	四重峰
s	单峰
t	三重峰

实施例 1

6-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基} 萘-2-磺酰胺



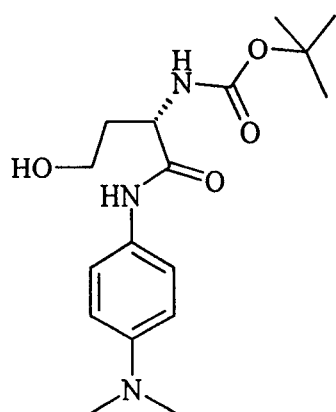
室温下，将胺，(3S)-3-氨基-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]吡咯烷-2-酮(0.042g)溶解于无水 DCM (2ml)。向该溶液中加入吡啶(0.012ml)和(C)6-氯-2-萘基磺酰氯¹。将反应混合物在室温下搅拌 19 小时。此后有机相用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。分离的有机层洗涤并减压浓缩得到粗产物，其为黄色的玻璃状物，其后通过质谱控制的制备高效液相色谱纯化，得到标题化合物(0.046g)，其为白色固体。

质谱：测定值：MH⁺ 573

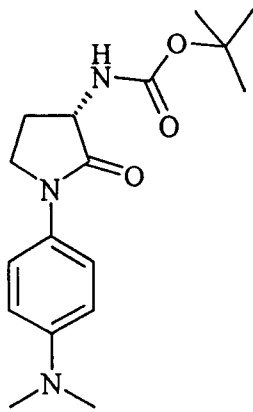
高效液相色谱(1)保留时间 3.52 分钟

实施例 2:

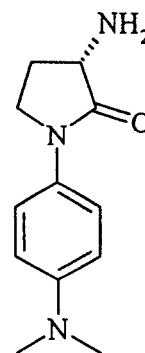
6-氯-N-{(3S)-1-[4-(二甲氨基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺



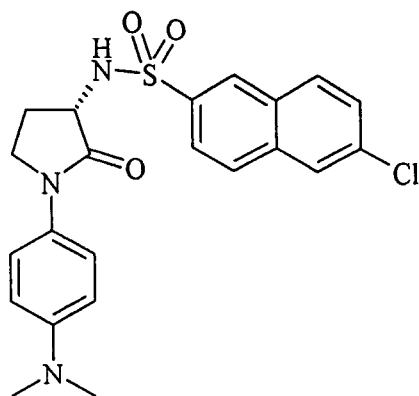
Intermediate 1



Intermediate 2



Intermediate 3



Example 2

室温下，将(3S)-3-氨基-1-[4-(二甲氨基)苯基]吡咯烷-2-酮(0.0074g)溶解于无水 DCM(2ml)。向该溶液中加入吡啶(0.005ml)和 6-氯-2-萘基磺酰氯¹(0.014g)。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时，然后在氮气流下蒸发。将所得剩余物溶解于 1:1 的 DMSO:甲醇(0.5ml)混合物，并通过质谱控制的制备高效液相色谱纯化，得到标题化合物(0.007g)，其为白色固体。

质谱：测定值： MH^+ 444

高效液相色谱保留时间 3.44 分钟

利用类似的化学方法制备下列化合物：

实施例 3

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)乙烯磺酰胺

质谱：测定值： MH^+ 538

高效液相色谱(1)保留时间 3.23 分钟

实施例 4

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 554

高效液相色谱(1)保留时间 3.29 分钟

实施例 5

5-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 563

高效液相色谱(1)保留时间 3.19 分钟

实施例 6

N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}异喹啉-5-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 540

高效液相色谱(1)保留时间 2.78 分钟

实施例 7

(E)-2-(4-氯苯基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 549

高效液相色谱(1)保留时间 3.27 分钟

实施例 8

5'-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-2,2'-联噻吩-5-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 611

高效液相色谱(1)保留时间 3.48 分钟

实施例 9

6-(二甲氨基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 582

高效液相色谱(1)保留时间 3.25 分钟

实施例 10

N-[(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基]喹啉-8-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 540

高效液相色谱(1)保留时间 2.99 分钟

实施例 11

6-氟-N-[(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 579

高效液相色谱(1)保留时间 3.40 分钟

实施例 12

5-氟-N-[(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 579

高效液相色谱(1)保留时间 3.39 分钟

实施例 13

6-氟-N-[(3S)-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺甲酸盐(1:1)

质谱: 测定值: MH^+ 548

高效液相色谱(1)保留时间 2.56 分钟

实施例 14

(1E)-2-(5-氟噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]丙-1-烯-1-磺酰胺甲酸盐(1:1)

质谱: 测定值: MH^+ 538

高效液相色谱(1)保留时间 2.46 分钟

实施例 15

N-[(3S)-1-[2'-(氨基磺酰基)-3-氟-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基]-6-氟-1-苯并噻吩-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 580

高效液相色谱(1)保留时间 3.37 分钟

实施例 16

4'-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-氟噻吩-2-基)丙-1-烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯

烷-1-基]-3'-氟-1,1'-联苯-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 570

高效液相色谱(1)保留时间 3.33 分钟

实施例 17(E)-2-(5-氟噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-[5-(2-硝基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 503

高效液相色谱(1)保留时间 3.50 分钟

实施例 18(E)-2-(5-氟噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(3-氟-2'-硝基-1,1'-联苯-4-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 520

高效液相色谱(1)保留时间 3.44 分钟

实施例 194'-[(3S)-3-([(E)-2-(5-氟噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基]-3'-氟-N-甲基-1,1'-联苯-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 568

高效液相色谱(1)保留时间 3.31 分钟

实施例 204'-[(3S)-3-([(E)-2-(5-氟噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基]-3'-氟-1,1'-联苯-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 568

高效液相色谱(1)保留时间 3.31 分钟

实施例 21(E)-2-(5-氟噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-{2-[(甲磺酰基)氨基]苯基}吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 551

高效液相色谱(1)保留时间 3.23 分钟

实施例 22(E)-N-[(3S)-1-[5-(2-叔丁基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-(5-氟噻吩-2-基)乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 514

高效液相色谱(1)保留时间 3.90 分钟

实施例 23

5-氯-N-((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH⁺ 545

高效液相色谱(1)保留时间 3.33 分钟

实施例 24

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-2-氧代-1-{5-[2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}吡咯烷-3-基)乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 526

高效液相色谱(1)保留时间 3.73 分钟

实施例 25

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}-N,N-二甲基苯甲酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 529

高效液相色谱(1)保留时间 3.17 分钟

实施例 26

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[5-(2-氟基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 483

高效液相色谱(1)保留时间 3.47 分钟

实施例 27

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 537

高效液相色谱(1)保留时间 3.18 分钟

实施例 28

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}-N,N-二甲基苯磺酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 565

高效液相色谱(1)保留时间 3.42 分钟

实施例 29

2-{6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}-N-甲基苯磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 553

高效液相色谱(1)保留时间 3.33 分钟

实施例 30

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-{2-[甲基(甲磺酰基)氨基]苯基}吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 567

高效液相色谱(1)保留时间 3.32 分钟

实施例 31

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[5-(2-异丙氧基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 518

高效液相色谱(1)保留时间 3.79 分钟

实施例 32

6-氯-N-[(3S)-2-氧代-1-(5-苯基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 562

高效液相色谱(1)保留时间 3.42 分钟

实施例 33

5-氯-N-((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 472

高效液相色谱(1)保留时间 3.79 分钟

实施例 34

4-氟基-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}苯磺酰胺

质谱: 测定值: MNH_4^+ 531

高效液相色谱(1)保留时间 3.17 分钟

实施例 35

3-氨基-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}苯磺酰胺

质谱: 测定值: MNH_4^+ 531

高效液相色谱(1)保留时间 3.16 分钟

实施例 36

6-氟-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 563

高效液相色谱(1)保留时间 3.35 分钟

实施例 37

6-氟-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}噻吩并[3,2-b]吡啶-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 580

高效液相色谱(1)保留时间 3.24 分钟

实施例 38

5-氟-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}噻吩并[3,2-b]吡啶-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 580

高效液相色谱(1)保留时间 3.19 分钟

实施例 39

(1E)-2-(5-氟噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}丙-1-烯-1-磺酰胺

质谱: 测定值: MNH_4^+ 586

高效液相色谱(1)保留时间 3.37 分钟

实施例 40

[[{(E)-2-(5-氟噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基]乙酸叔丁酯

在反应管瓶(reactivial)中, 将实施例 3 化合物(0.05g)溶解于无水 DMF(1ml)。加入叔丁氧基羰基溴乙酸酯(0.029g), 然后加入碳酸钾(0.037g), 并将该混合物在室温下搅拌 21 小时。将反应混合物用 DCM 稀释, 并用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机层并减压浓缩, 得到标题化合物(0.049g),

其为澄清的油状物。

质谱: 测定值: MH^+ 652

高效液相色谱(1)保留时间 3.81 分钟

利用类似的化学方法制备下列化合物:

实施例 41

[{(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}{(3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基]乙酸

质谱: 测定值: MH^+ 610

高效液相色谱(1)保留时间 3.41 分钟

实施例 42

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基)-N-(2-吗啉-4-基乙基)乙烯磺酰胺甲酸盐(1:1)

质谱: 测定值: MH^+ 651

高效液相色谱(1)保留时间 2.64 分钟

实施例 43

2-[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}{(3S)-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基]乙酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 595

高效液相色谱(1)保留时间 3.11 分钟

实施例 44

[{(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 655

高效液相色谱(1)保留时间 3.69 分钟

实施例 45

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-N-(2-吗啉-4-基乙基)乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 668

高效液相色谱(1)保留时间 2.88 分钟

实施例 46

2-[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)

基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基)乙酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 612

高效液相色谱(1)保留时间 3.33 分钟

实施例 47{[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基)乙酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 669

高效液相色谱(1)保留时间 3.91 分钟

实施例 48{[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}{(3S)-1-[5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基]乙酸

将实施例 40 化合物(0.0497g)溶解于无水 DCM(0.5ml)。加入三氟乙酸(0.50ml)并将该混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物减压浓缩。剩余物利用 SPE(硅胶, 以 DCM、乙醚、乙酸乙酯和乙腈洗脱)纯化, 得到标题化合物(0.03g), 其为奶油状固体。

质谱: 测定值: MH^+ 596

高效液相色谱(1)保留时间 3.53 分钟

利用类似的化学方法和实施例 47 化合物, 制备下列化合物:

实施例 49{[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基)乙酸

质谱: 测定值: MH^+ 613

高效液相色谱(1)保留时间 3.53 分钟

实施例 504'-[(S)-3-(6-氯-萘-2-磺酰基氨基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3'-氟-联苯-3-甲酰胺

将 6-氯-萘-2-磺酸[(S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代-吡咯烷-3-基]-酰胺(0.083g), 3-(氨基羰基)苯基硼酸(0.03g)和四(三苯基膦)合钨(0)(0.01g)于含 0.5M 碳酸钠溶液(1ml)的 DME(5ml)中的溶液用氮气脱气, 然后在室温下搅拌 18 小时。其后将该混合物在 80°C 下加热 4 小时, 使之冷却并减压浓缩。剩余物利用快速柱色谱(硅胶, 用 DCM 然后用乙酸乙酯洗脱)进行纯化, 得

到标题化合物(0.066g), 其为奶油状的固体。

质谱: 测定值: MH^+ 538

高效液相色谱(1)保留时间 3.31 分钟

利用相似的化学方法, 制备下列化合物:

实施例 51

6-氯-萘-2-磺酸[(S)-1-[5-(2-甲硫基苯基)-噻唑-2-基]-2-氧代-吡咯烷-3-基]

酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 530

高效液相色谱(1)保留时间 3.58 分钟

实施例 52

6-氯-萘-2-磺酸[(S)-1-[5-(2-甲磺酰基苯基)-噻唑-2-基]-2-氧代-吡咯烷-3-

基]酰胺

向实施例 51 化合物(0.085g)的 DCM (5ml)溶液中加入间氯过苯甲酸(0.102g), 并将该溶液搅拌 4 小时, 然后用饱和的碳酸钠溶液洗涤。分离有机层, 干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩。剩余物利用快速柱色谱进行纯化(硅胶, 用 DCM, DCM:乙酸乙酯 = 5:1 洗脱), 得到标题化合物(0.032g), 其为白色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 562

高效液相色谱(1)保留时间 3.35 分钟

实施例 53

3-(氨基甲基)-N-{(3S)-1-[3-氯-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}苯磺酰胺

将实施例 35 化合物(0.109g)溶解于乙醇(4.5ml)和稀盐酸(2N, 0.5ml)。向该溶液中加入 20%氢氧化钡-碳(0.0086g), 所得到的悬浮液在氢气氛(60 psi)和 60°C 下搅拌 60 小时。通过 Celite[®] 过滤催化剂, 在减压下除去滤液的挥发性组分。剩余物通过离子交换固相萃取(用甲醇及随后 10%氨水的甲醇溶液洗脱)进行纯化, 得到标题化合物(0.066g), 其为灰白色胶状物。

质谱: 测定值: MH^+ 518

高效液相色谱(1)保留时间 2.17 分钟

利用实施例 34 化合物及类似的化学方法, 制备下列化合物:

实施例 544-(氨基甲基)-N-[(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基]苯磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 518

高效液相色谱(1)保留时间 2.24 分钟

实施例 556-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-吡啶-4-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

在氮气氛下, 将中间体 70(0.242g)和四(三苯基膦)合钨(0)(0.025g)的二甲氧基乙烷(用氮气吹扫, 10ml)溶液在室温下搅拌 10 分钟。加入吡啶-4-硼酸(0.66g), 然后加入 0.5M 的碳酸钠(2.7ml)。将所得混合物在 80~85°C 下加热 18 小时。将冷却的溶液用 DCM 稀释并通过疏水的玻璃料过滤。将滤液加到 SCX-2 SPE 柱子中(硅胶, 用甲醇然后用 2M 的氨甲醇溶液洗脱), 得到标题化合物(0.14g), 其为桃红色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 496

高效液相色谱(1)保留时间 3.08 分钟

利用相似的化学方法, 制备下列化合物:

实施例 566-氯-N-[(3S)-1-[4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 557

高效液相色谱(1)保留时间 3.46 分钟

实施例 576-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-吡啶-3-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 496

高效液相色谱(1)保留时间 3.22 分钟

实施例 586-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 526

高效液相色谱(1)保留时间 3.53 分钟

实施例 59

6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(4-丙基吡啶-3-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 538

高效液相色谱(1)保留时间 3.48 分钟

实施例 60

6-氯-N-((3S)-1-{2-氟-4-[6-(甲硫基)吡啶-3-基]苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基)萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 542

高效液相色谱(1)保留时间 3.74 分钟

实施例 61

N-{(3S)-1-[4-(5-溴吡啶-3-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-6-氯萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 576

高效液相色谱(1)保留时间 3.68 分钟

实施例 62

6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 526

高效液相色谱(1)保留时间 2.91 分钟

实施例 63

6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-噻啶-5-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 497

高效液相色谱(1)保留时间 3.12 分钟

实施例 64

N-{(3S)-1-[3'-(氨基甲基)-3-氟-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-6-氯萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 524

高效液相色谱(1)保留时间 2.79 分钟

实施例 65

6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(3-咪喃基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 485

高效液相色谱(1)保留时间 3.55 分钟

实施例 66

6-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(4-甲基噻吩-2-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 515

高效液相色谱(1)保留时间 3.79 分钟

实施例 67

6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-噻吩-3-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 501

高效液相色谱(1)保留时间 3.90 分钟

实施例 68

6-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(5-甲基噻吩-2-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 515

高效液相色谱(1)保留时间 3.70 分钟

实施例 69

6-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(4-甲基噻吩-3-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 515

高效液相色谱(1)保留时间 3.86 分钟

实施例 70

6-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(3-甲酰基噻吩-2-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 529

高效液相色谱(1)保留时间 3.62 分钟

实施例 71

6-氯-N-[(3S)-1-[4-(5-氯噻吩-2-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 535

高效液相色谱(1)保留时间 4.01 分钟

实施例 72

6-氯-N-[(3S)-1-[4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 514

高效液相色谱(1)保留时间 3.40 分钟

实施例 73

6-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(5-甲基-2-呋喃基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 499

高效液相色谱(1)保留时间 3.70 分钟

实施例 74

6-氯-N-[(3S)-1-(3-氟-1,1'-联苯-4-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 495

高效液相色谱(1)保留时间 3.68 分钟

实施例 75

(E)-2-(5-氯噁吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺二(三氟乙酸盐)

向中间体 72(0.245g)的 DCM(10ml)溶液中加入三氟乙酸(1ml)。将该溶液搅拌 1 小时, 然后减压浓缩。将剩余物溶解于乙腈(10ml)。取 5ml 等分试样并用乙腈(5ml)稀释。向其中加入 N,N-二异丙基乙基胺(0.332ml)和(E)-2-(5-氯噁吩-2-基)乙烯磺酰氯(0.071g)。在室温和氮气氛下搅拌 18 小时之后, 将反应混合物加载到 SCX-2 SPE 柱子(硅胶, 用甲醇然后用 0.5M 的氨甲醇溶液洗脱), 得到标题化合物的不纯样品。利用质谱控制的制备高效液相色谱进一步纯化, 得到标题化合物的纯样品(0.052g), 其为白色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 524

高效液相色谱(1)保留时间 2.45 分钟

1H NMR (DMSO): δ 10.08 (1H, br.s), 8.08(1H, d), 7.70-7.62(2H, m), 7.61(1H, d), 7.51(1H, d), 7.43(1H, d), 7.42(1H, dd), 7.25(1H, d), 7.20(1H, d), 7.00(1H, d), 4.48(2H, s), 4.29(1H, m), 3.79(1H, m), 3.68(1H, t), 2.81(6H, s), 2.54(1H, m), 2.05(1H, m) ppm.

实施例 76

6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(1-氧化吡啶-4-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

向实施例 55 的化合物(0.045g)的 DCM 溶液中加入(57~86%)3-氯过苯甲酸(0.031g)。将该混合物在室温下搅拌 18 小时,然后用 DCM 稀释,并用 10% 的碳酸氢钠洗涤。有机相通过疏水的玻璃料并加载到 SPE 柱子上(硅胶,用乙醚,乙酸乙酯,丙酮及最后用甲醇洗脱),得到标题化合物(0.025g),其为棕褐色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 512

高效液相色谱(1)保留时间 3.06 分钟

实施例 77

6-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

将 2-溴-1-甲基咪唑(0.161g), 乙酸钾(0.294g), 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨(II)络合物与 DCM(0.041g)和二频哪醇根合(bispinacolatodiboron)二硼(0.279g)于二甲氧基乙烷(12.5ml, 脱气)中的混合物在 80°C 加热 6 小时。将反应混合物减压浓缩,并将剩余物分配于乙酸乙酯与 50%饱和氯化钠溶液之间。将分离的有机相干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩,得到 1-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂茂烷-2-基)-1H-咪唑(0.358g)。将其溶解于二甲氧基乙烷(17ml, 脱气)并加入四(三苯基膦)合钨(0)(0.115g)。5 分钟之后,加入乙酸钾(0.294g), 中间体 70(0.46g)和水(4ml), 并将该混合物在 80°C 加热 84 小时。将反应混合物减压浓缩, 剩余物分配于 DCM 与水之间。有机相通过疏水的玻璃料加载到 SPE SCX-2 柱子(硅胶,用甲醇然后用 0.5M 氨甲醇溶液洗脱), 得到标题化合物(0.045g), 其为棕色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 499

高效液相色谱保留时间 2.65 分钟

实施例 78

6-氯-N-{(3S)-1-[4-(2-氯吡啶-3-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

向中间体 74(0.067g)的 DCM(20ml)溶液中加入三氟乙酸(1ml)。搅拌 1.5 小时之后,将该溶液减压浓缩,得到(3S)-3-氨基-1-[4-(2-氯吡啶-3-基)-2-氟苯基]吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(0.083g)。将该物质悬浮于乙腈(7.5ml), 并加入

N,N-二异丙基乙基胺(0.116ml)和 6-氯-2-萘基磺酰氯¹(0.044g),将所得溶液在氮气氛围和室温下搅拌 72 小时。除去溶剂之后,将剩余物分配于 DCM 与饱和的碳酸氢钠溶液之间。将有机相干燥(利用疏水的玻璃料)并加载到 SPE 柱子(硅胶,用 DCM、乙醚、乙酸乙酯洗脱),得到标题化合物(0.023g),其为白色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 530

高效液相色谱保留时间 3.44 分钟

实施例 79

6-氯-N-[(3S)-1-[4-(2-氨基吡啶-3-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

利用中间体 75 及上面实施例 78 所述的合成方法,得到标题化合物(0.029g),其为灰色的胶状物。

质谱: 测定值: MH^+ 521

高效液相色谱保留时间 3.36 分钟

实施例 80

(E)-N-[(3S)-1-[4-(3-氨基吡啶-4-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯磺酰胺

将中间体 76(0.205g)的乙腈(10ml)悬浮液用 N,N-二异丙基乙基胺(0.24ml)处理,所得溶液冷却于冰浴中。加入(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯磺酰氯(0.068g),并放置该溶液,使温度经 18 小时升高至室温。将反应混合物减压浓缩,剩余物利用 SPE(硅胶,用 DCM、乙醚及最终的乙酸乙酯洗脱)纯化,得到标题化合物的不纯样品。利用 SPE(以甲醇及然后的 0.5M 氨甲醇溶液洗脱),得到标题化合物(0.100g),其为棕褐色的油状物。

质谱: 测定值: MH^+ 512

高效液相色谱保留时间 3.36 分钟

实施例 81

6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-嘧啶-2-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

利用中间体 77, 6-氯-2-萘基磺酰氯, 及实施例 78 的合成方法, 得到标题化合物, 其为浅黄色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 497

高效液相色谱保留时间 3.45 分钟

实施例 826-氯-N-{(3S)-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

利用中间体 78, 6-氯-2-萘基磺酰氯, 及实施例 78 的合成方法, 得到标题化合物, 其为白色泡沫状物。

质谱: 测定值: MH^+ 530

高效液相色谱保留时间 3.55 分钟

实施例 836-氯-N-{(3S)-1-[4-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

利用中间体 71, 3-氯-4-吡啶硼酸五水合物, 及实施例 55 的合成方法, 得到标题化合物, 其为灰白色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 530

高效液相色谱保留时间 3.46 分钟

实施例 846-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺甲酸盐

利用中间体 70, 4-溴-1-甲基-1H-咪唑, 及实施例 77 的合成方法, 得到标题化合物, 其为棕褐色胶状物。

质谱: 测定值: MH^+ 499

高效液相色谱保留时间 2.81 分钟

实施例 856-氯-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}萘-2-磺酰胺

利用中间体 70, 5-溴-1-甲基-1H-咪唑, 及实施例 77 的合成方法, 得到标题化合物, 其为栗色的油状物。

质谱: 测定值: MH^+ 499

高效液相色谱保留时间 2.81 分钟

实施例 862-(5-氯噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-1,3-噻唑-5-磺酰胺

在-78°C和氮气氛围下，向中间体 65 (0.1332g)于干燥 THF(3ml)中的溶液中加入正丁基锂(1.6M的己烷溶液, 0.46ml)。搅拌 25 分钟之后，将二氧化硫凝结到反应中 10 分钟，然后将该混合物加热至室温并减压浓缩。所得固体与 N-氯琥珀酰亚胺(0.108g)于干燥 DCM(5ml)中搅拌 5 小时，过滤并减压浓缩，得到粗 2-(5'-氯噻吩-2'-基)-2-噻唑基-5-磺酰氯(0.203g)，其为黄色固体。

将(3S)-3-氨基-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]吡咯烷-2-酮(0.019g)，粗 2-(5'-氯噻吩-2'-基)-2-噻唑基-5-磺酰氯(0.032g)和吡啶(0.015ml)于乙腈(0.5ml)中的混合物用超声波处理 2 分钟，并在室温搅拌 18 小时。将反应混合物在氮气流下蒸发，得到棕色的剩余物(0.040g)，利用质谱控制的制备高效液相色谱对其进行纯化，得到标题化合物(0.0069g)，其为精细的灰白色结晶。

质谱：测定值：MH⁺ 612

高效液相色谱(1)保留时间 3.48 分钟

利用 2-氯噻吩并[3,2-b]噻吩*及类似的化学方法，并通过相同的反应制备和分离下列化合物：

*Bugge, Andreas, Chem. Scr. (1972), 2(3), 137-42

实施例 87

5-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}噻吩并[3,2-b]噻吩-2-磺酰胺

质谱：测定值：MNH₄⁺ 602

高效液相色谱(1)保留时间 3.39 分钟

实施例 88

2-氯-N-{(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基}噻吩并[3,2-b]噻吩-3-磺酰胺

质谱：测定值：MNH₄⁺ 602

高效液相色谱(1)保留时间 3.28 分钟

实施例 89

6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]苯-2-磺酰胺

将(3S)-3-氨基-1-(2-氟-4-碘苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(2.67g)悬浮于 DCM (80ml)中。加入 N,N-二异丙基乙基胺(2.13g)，然后加入 6-氯-苯基-2-磺酰氯¹ (1.97g)。将该溶液在室温下搅拌 18 小时，然后倒在 SCX-2 SPE 柱子上并用

DCM 洗涤。将 DCM 减压浓缩，用甲醇/乙醚(1:1)重结晶，得到标题化合物(1.4g)，其为白色的针状物。通过 Biotage™ 色谱(用 DCM 然后用环己烷:乙酸乙酯 = 2:1 洗脱)纯化母液，得到其它物质(1.56g)。

质谱: 测定值: MH^+ 545

高效液相色谱(1)保留时间 3.60 分钟

利用相似的化学方法，制备下列化合物:

实施例 90

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-碘吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙

烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 510

高效液相色谱(1)保留时间 3.54 分钟

实施例 91

6-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 548

高效液相色谱(1)保留时间 3.65 分钟

实施例 92

5'-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2,2'-联噻吩-5-磺酰

胺

质谱: 测定值: MH^+ 580

高效液相色谱(1)保留时间 3.80 分钟

实施例 93

2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷基]乙烷磺酰

胺

质谱: 测定值: MH^+ 528

高效液相色谱(1)保留时间 3.59 分钟

实施例 94

6-氯-N-[(3R)-1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代吡咯烷基]-1-苯并噻吩-2-磺酰

胺

质谱: 测定值: MH^+ 468

高效液相色谱(1)保留时间 3.45 分钟

实施例 95

(E)-2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[(3S)-1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代吡咯烷基]乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 444

高效液相色谱(1)保留时间 3.30 分钟

实施例 965'-氯-N-[(3S)-1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2,2'-联噻吩-5-磺酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 500

高效液相色谱(1)保留时间 3.60 分钟

实施例 976-氯-N-[(3S)-1-(4-氟基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 447

高效液相色谱(1)保留时间 3.36 分钟

实施例 98(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-氟基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 424

高效液相色谱(1)保留时间 3.19 分钟

实施例 992-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-氟基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烷磺酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 426

高效液相色谱(1)保留时间 3.23 分钟

实施例 100(E)-2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[(3S)-1-(2-氟-4-异丙烯基苯基)-2-氧代吡咯烷基]乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH⁺ 441

高效液相色谱(1)保留时间 3.53 分钟

实施例 1016-氯-N-[(3S)-1-(2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

通过硼酸偶联得到联产物(biprodukt)。通过制备高效液相色谱纯化得到标题化合物，其为白色固体。

LC/MS ESI 保留时间 1.51 分钟，未发现离子。

实施例 102

N-[(3S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷基]-6-氯-2-萘磺酰胺

质谱：测定值：MH⁺ 501

高效液相色谱(1)保留时间 3.84 分钟

实施例 103

6-氯-N-[(3S)-1-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代吡咯烷基]-2-萘磺酰胺

质谱：测定值：MH⁺ 504

高效液相色谱(1)保留时间 3.41 分钟

实施例 104

4-[(3S)-3-({(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基}磺酰基)氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

质谱：测定值：MH⁺ 470

高效液相色谱(1)保留时间 2.89 分钟

实施例 105

(E)-2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]-2-氧代吡咯烷基]乙烯磺酰胺

质谱：测定值：MH⁺ 498

高效液相色谱(1)保留时间 3.01 分钟

实施例 106

6-[(3S)-3-({(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基}磺酰基)氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]烟酰胺

质谱：测定值：MH⁺ 427

高效液相色谱(1)保留时间 2.78 分钟

实施例 107

4-[(3S)-3-({(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基}磺酰基)氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯甲酰胺

质谱：测定值：MH⁺ 442

高效液相色谱(1)保留时间 3.80 分钟

实施例 108

4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟-N-甲基苯甲酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 456

高效液相色谱(1)保留时间 2.86 分钟

实施例 109

4-((3S)-3-({[(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 494

高效液相色谱(1)保留时间 3.08 分钟

实施例 110

4-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)丙-1-烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 484

高效液相色谱(1)保留时间 2.98 分钟

实施例 111

4-((3S)-3-({[(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-氟-N-异丙基-N-甲基苯甲酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 522

高效液相色谱(1)保留时间 3.27 分钟

实施例 112

(E)-N-[(3S)-1-(4-乙酰基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH⁻ 441

高效液相色谱(1)保留时间 3.16 分钟

利用相似的化学方法, 制备下列化合物:

实施例 113

(E)-N-[(3S)-1-(5-乙酰基吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH⁺ 426

高效液相色谱(1)保留时间 3.11 分钟

实施例 114

N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯-2-噻吩基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷基]-3-氟苯基}乙酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 458

高效液相色谱(1)保留时间 2.96 分钟

实施例 115

N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯-2-噻吩基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷基]-3-氟苯基}丙酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 472

高效液相色谱(1)保留时间 3.09 分钟

实施例 116

N-{4-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}-2-甲基丙酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 486

高效液相色谱(1)保留时间 3.20 分钟

实施例 117

N-[4-((3S)-3-{{(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基}氨基}-2-氧代吡咯烷基)-3-氟苯基]乙酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 482

高效液相色谱(1)保留时间 3.16 分钟

实施例 118

N-[4-((3S)-3-{{(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基}氨基}-2-氧代吡咯烷基)-3-氟苯基]丙酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 496

高效液相色谱(1)保留时间 3.28 分钟

实施例 119

N-[4-((3S)-3-{{(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基}氨基}-2-氧代吡咯烷基)-3-氟苯基]-2-甲基丙酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 510

高效液相色谱(1)保留时间 3.36 分钟

实施例 120

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-{2-氟-4-[甲酰基(异丙基)氨基]苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基)乙烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 484

高效液相色谱(1)保留时间 3.10 分钟

实施例 121

6-氯-N-((3S)-1-{2-氟-4-[甲酰基(异丙基)氨基]苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基)-1-苯并噻吩-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 508

高效液相色谱(1)保留时间 3.27 分钟

实施例 122

6-氯-N-((3S)-1-[2-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基)萘-2-磺酰胺

向中间体 106(0.05g)的 DCM(5ml)溶液中加入三氟乙酸(0.5ml)。搅拌 2 小时之后, 将反应混合物减压浓缩, 得到(3S)-3-氨基-1-[2-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯基]吡咯烷-2-酮(0.071g), 其为油状物。加入乙腈(5ml), 然后加入 N,N-二异丙基乙基胺(84.8 μ l)和 6-氯-萘基-2-磺酰氯¹(0.036g)。在室温搅拌 18 小时之后, 将反应混合物减压浓缩, 并分配于 DCM 与饱和碳酸氢钠溶液之中。将有机相干燥(疏水的玻璃料)并加载到 SPE (硅胶, 用 DCM、乙醚、乙酸乙酯和丙酮洗脱), 得到标题化合物(0.030g), 其为白色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 485

高效液相色谱(1)保留时间 2.79 分钟

利用相似的化学方法, 制备下列化合物:

实施例 123

6-氯-N-[(3S)-1-(2,4-二氯苯基)-2-氧代吡咯烷基]-2-萘磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 473

高效液相色谱(1)保留时间 3.67 分钟

实施例 124

N-[(3S)-1-(4-叔丁基-1,3-噻唑-2-基)-2-氧代吡咯烷基]-6-氯-2-萘磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 464

高效液相色谱(1)保留时间 3.94 分钟

实施例 125

N-[(3S)-1-(4-叔丁基苯基)-2-氧代吡咯烷基]-6-氯-2-萘磺酰胺质谱: 测定值: MH^+ 457

高效液相色谱(1)保留时间 3.90 分钟

实施例 126(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-2-氧代-1-吡嗪-2-基吡咯烷-3-基]丙-1-烯-1-磺酰胺质谱: 测定值: MH^+ 399

高效液相色谱(1)保留时间 3.08 分钟

实施例 1276-氯-N-[(3S)-2-氧代-1-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷基]-2-萘磺酰胺质谱: 测定值: MH^+ 408

高效液相色谱(1)保留时间 3.31 分钟

实施例 1286-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-2-氧代吡咯烷基]-2-萘磺酰胺质谱: 测定值: MH^+ 499

高效液相色谱(1)保留时间 2.73 分钟

实施例 1296-氯-N-[(3S)-1-[2-氟-4-(1H-吡唑-1-基)苯基]-2-氧代吡咯烷基]-2-萘磺酰胺质谱: 测定值: MH^+ 485

高效液相色谱(1)保留时间 3.37 分钟

实施例 130N-[(3S)-1-(5-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-氧代吡咯烷基]-2-(5-氯-2-噻吩基)乙烷磺酰胺质谱: 测定值: MH^+ 471.5

高效液相色谱(1)保留时间 3.63 分钟

实施例 1316-氯-N-[(3S)-1-(吡嗪-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-1-苯并噻吩-2-磺酰胺质谱: 测定值: MH^+ 409

高效液相色谱(1)保留时间 3.26 分钟

实施例 132

2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-碘吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烷-1-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 512

高效液相色谱(1)保留时间 3.59 分钟

实施例 133

4-[(3S)-3-((2-氨基-2-氧代乙基){(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基}磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯甲酰胺

将实施例 107 化合物(0.10g)于干燥乙腈(5ml)中的溶液用碳酸铯(0.092g)和溴乙酰胺(0.039g)处理,并于室温下搅拌 18 小时。减压除去溶剂,并将剩余物分配于乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠溶液之中。分离的有机层用水洗涤,干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩,得到粗产物,其经质谱控制的制备高效液相色谱纯化,得到标题化合物(0.038g),其为白色粉末。

质谱: 测定值: MH^+ 501

高效液相色谱(1)保留时间 2.66 分钟

利用相似的化学方法,制备下列化合物:

实施例 134

4-[(3S)-3-((2-氨基-2-氧代乙基){(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯基}磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 529

高效液相色谱(1)保留时间 2.76 分钟

实施例 135

(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(1-羟基乙基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}乙烯磺酰胺

将悬浮于干燥甲醇(5ml)中的实施例 112 的化合物(0.163g)用硼氢化钠(0.028g)处理,并将该混合物在氮气氛围和室温下搅拌 90 分钟。用 3 滴水使反应终止并减压浓缩,同时将剩余物分配于 DCM 与水之中。将分离的有机层干燥(疏水的玻璃料)并减压浓缩,得到标题化合物(0.149g),其为浅褐色的泡沫状固体。

质谱: 测定值: MH^+ 445

高效液相色谱(1)保留时间 3.00 分钟

实施例 136

(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(5-碘吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]丙-1-烯-1-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 524

高效液相色谱(1)保留时间 3.65 分钟

利用类似于实施例 89 的化学方法, 制备下列化合物:

实施例 137

(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-{2-氟-4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基)丙-1-烯-1-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 508

高效液相色谱(1)保留时间 3.10 分钟

实施例 138

(E)-N-[(3S)-1-(4-乙酰基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-(5-氯噻吩-2-基)乙-烯磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 424

高效液相色谱(1)保留时间 3.16

实施例 139

(A) 2-(((3S)-1-[2'-(氨基磺酰基)-3-氟-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基){[(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)丙-1-烯基]磺酰基}氨基)乙酰胺, 和

(B) 2-(((3S)-1-[2'-(氨基磺酰基)-3-氟-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基){[(1Z)-2-(5-氯噻吩-2-基)丙-1-烯基]磺酰基}氨基)乙酰胺

利用实施例 16 化合物和 2-溴乙酰胺, 以及实施例 40 的合成方法, 制备标题化合物。

实例 A

质谱: 测定值: MH^+ 627

高效液相色谱(1)保留时间 3.13 分钟

实例 B

质谱: 测定值: MH^+ 627

高效液相色谱(1)保留时间 3.09 分钟

利用相似的化学方法, 仍制备下列化合物:

实施例 140

2-((6-氯-苯并[b]噻吩-2-磺酰基)-[(S)-1-(3-氟-2'-氨基磺酰基-联苯-4-基)-2-氧代-吡咯烷-3-基]-氨基}-乙酰胺甲酸盐

质谱: 测定值: MH^+ 637

高效液相色谱(1)保留时间 3.21 分钟

实施例 141

2-(5-氯噻吩-2-基)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]乙烷磺酰胺

利用中间体 16 和中间体 146, 及实施例 1 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 526

高效液相色谱(1)保留时间 2.36 分钟

实施例 142

2-氨基-N-[(1-{4-[(3S)-3-({(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)丙-1-烯基}磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}-1H-咪唑-2-基)甲基]-N,N-二甲基-2-氧代乙铵甲酸盐

利用实施例 14 和 2-溴乙酰胺, 及合成实施例 40 的方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 595

高效液相色谱(1)保留时间 2.44 分钟

利用相似的化学方法, 制备下列化合物:

实施例 143

2-氨基-N-[(1-{4-[(3S)-3-({2-(5-氯噻吩-2-基)乙基}磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}-1H-咪唑-2-基)甲基]-N,N-二甲基-2-氧代乙铵甲酸盐

质谱: 测定值: MH^+ 583

高效液相色谱(1)保留时间 2.36 分钟

实施例 144

2-氨基-N-({1-[4-((3S)-3-({(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基}氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1H-咪唑-2-基}甲基)-N,N-二甲基-2-氧代乙铵甲酸盐

质谱: 测定值: MH^+ 605

高效液相色谱(1)保留时间 2.52 分钟

中间体 1

(2S)-1-([4-(二甲氨基)苯基]氨基)羰基)-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯

在室温和氮气气氛下，于大约 10 分钟内向 4-(N,N-二甲氨基)苯胺(0.061g)的无水 DCM(2ml)溶液中滴加三甲基铝溶液(2.0M 己烷溶液; 0.224ml)进行处理。所得溶液在室温下进一步搅拌 15 分钟，然后缓慢地加入(S)-N-(叔丁氧基羰基)高丝氨酸(0.060g)的无水 DCM(1ml)溶液。在室温下搅拌 18 小时之后，通过加入 0.5N 的盐酸水溶液将混合物猝灭。分离的有机层用盐水洗涤，通过疏水的玻璃料过滤并在氮气流下蒸发。所得剩余物利用 10g 的 Redisep™ 柱(硅胶，用 5%~60%梯度的乙酸乙酯:环己烷洗脱)进行纯化，得到标题化合物(0.029g)。

质谱：测定值：MH⁺ 338

中间体 2(3S)-1-[4-(二甲氨基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

在室温和氮气气氛下，将偶氮二羧酸二异丙酯(0.023g)的无水 THF(1ml)溶液用三正丁基磷(0.028ml)处理，并将该溶液搅拌 5 分钟。然后在氮气气氛下，将该溶液滴加到冷却至 0°C 的(2S)-1-([4-(二甲氨基)苯基]氨基)羰基)-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯(0.029g)的无水 THF(1ml)溶液中。将所得溶液升温至室温，然后进一步搅拌 18 小时。将反应物在氮气流下蒸发。剩余物分配于饱和的碳酸氢钠水溶液(5ml)与 DCM (5ml)之中。分离有机层，通过疏水的玻璃料过滤，并在氮气流下蒸发。所得剩余物利用 4g 的 Redisep™ 柱(硅胶，以环己烷:乙酸乙酯 = 3:1 并在 15 分钟内增加至 1:1 的梯度液洗脱)进行纯化，得到标题化合物(0.026g)。

质谱：测定值：MH⁺ 320

中间体 3(3S)-3-氨基-1-[4-(二甲氨基)苯基]吡咯烷-2-酮

室温下，将(3S)-1-[4-(二甲氨基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.026g)用 TFA-DCM(1:1, 1ml)处理，将该溶液老化 1 小时，并在氮气流下蒸发。剩余物重新溶解于 DCM/甲醇，并加载到预平衡的 SCX SPE 柱(1g)上。非碱性组分用甲醇洗脱，所需的胺用 5%的氨:甲醇洗脱。减压蒸发溶剂，得到标题化合物(0.0074g)。

高效液相色谱(1)保留时间 2.38 分钟

中间体 4

(2S)-1-({[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]氨基}羧基)-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯

在室温和氮气气氛下，于大约 10 分钟内向 3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基胺(0.318g)的无水 DCM(3ml)溶液中滴加三甲基铝溶液(2.0 M 的庚烷溶液; 0.6ml)进行处理。所得溶液在室温下进一步搅拌 15 分钟，然后缓慢地加入 (S)-N-(叔丁氧基羧基)高丝氨酸(0.200g)的无水 DCM (3ml)溶液。在室温下搅拌 18 小时之后，通过加入盐酸水溶液(1N, 4ml)使混合物猝灭。分离的有机层用盐水洗涤，干燥(通过硫酸镁)，并减压浓缩。剩余物利用 35g 的 Redisep™ 柱(硅胶，以环己烷:乙酸乙酯 = 2:1 并于 20 分钟内增加至 1:2 的梯度液洗脱)进行纯化，得到标题化合物(0.203g)，其为无色的玻璃状物。

质谱: 测定值: MH^+ 466

中间体 5

(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

在室温和氮气气氛下，将偶氮二羧酸二异丙酯(0.128g)的无水 THF(3ml)溶液用三正丁基磷(0.198ml)处理，并将该溶液搅拌 5 分钟。然后在氮气气氛下，将该溶液滴加到冷却至 0°C 的(2S)-1-({[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]氨基}羧基)-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯(0.200g)的无水 THF(3ml)溶液中。将所得溶液升温至室温，然后进一步搅拌 28 小时。将反应物减压浓缩。剩余物分配于碳酸氢钠溶液与 DCM 之中。分离有机层，用盐水洗涤，干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩，得到粗标题化合物(0.300g)，其为淡黄色胶状物。

质谱: 测定值: MH^+ 449

将部分该物质利用 SPE (硅胶，用 30~40%(21 分钟)梯度的环己烷:乙酸乙酯洗脱)，得到纯标题化合物的样品，其为无色的胶状物。

中间体 6

(3S)-3-氨基-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]吡咯烷-2-酮

室温下，将未纯化的(3S)-1-[3-氟-2'-(甲磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.150g)用三氟乙酸-DCM(1:1, 1ml)处理，并使该溶液老化 1 小时，然后减压浓缩。将剩余物重新溶解于甲醇(2ml)，并加载到预平衡的 SCX SPE 柱上。非碱性组分用甲醇洗脱，所需的胺用 5%的氨/甲醇洗脱。减压浓缩溶剂，得到标题化合物(0.042g)，其为白色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 348

中间体 7

1-溴-2-(甲磺酰基)苯

将 2-溴硫代茴香醚(6.0g)溶解于 DCM(234ml), 并在氮气氛下于 $-5^{\circ}C$ 的冰/盐浴中搅拌。逐份地加入 3-氯过苯甲酸(22.8g), 同时保持温度为 $-5\sim 0^{\circ}C$ 。加完之后, 将反应混合物升温至室温并搅拌 4.5 小时。将反应混合物用饱和的亚硫酸钠水溶液、饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥(通过硫酸镁), 过滤并减压浓缩。剩余物用 40~60 石油醚研磨, 过滤并在 $30^{\circ}C$ 真空干燥, 得到标题化合物(7.58g), 其为白色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 237

中间体 8

(1S)-3-羟基-1-{[(5-碘吡啶-2-基)氨基]羰基}丙基氨基甲酸叔丁酯

在氮气氛下, 向冷却至 $0^{\circ}C$ 的 2-氨基-5-碘吡啶(20g)的无水 DCM (150ml) 溶液中缓慢地加入三甲基铝溶液(2M 的己烷溶液, 45.15ml)。将该混合物进一步搅拌 1 小时(升温至 $10^{\circ}C$)。滴加冷却至 $0^{\circ}C$ 的(S)-N-(叔)丁氧基羰基)高丝氨酸(15.1g)的无水 DCM(150ml)溶液。在 1 小时内使所得溶液升温至室温。进一步搅拌 26 小时之后, 将反应混合物用 DCM (200ml)稀释并加入氟化钠(15.2g)。将该混合物冷却至 $0^{\circ}C$ 并滴加水(4.87ml)。进一步在 $0^{\circ}C$ 下剧烈搅拌 10 分钟, 在室温下搅拌 30 分钟, 通过 CeliteTM 过滤该混合物, 并用 DCM 洗涤。减压浓缩合并的有机溶液, 得到粗产物, 其通过逆相 BiotageTM 色谱(硅胶, 用 10~100%的乙腈:水洗脱)进行纯化, 得到标题化合物(12.7g), 其为白色固体。

1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.10(1H, br.s), 8.17(1H, d), 8.05(1H, br.d), 7.96(1H, dd), 5.75(1H, br.d), 4.55(1H, br.s), 3.85(2H, m), 2.15-1.90(2H, 2xm), 1.45(9H, s) ppm.

利用相似的化学方法, 制备下列化合物:

中间体 9

(1S)-1-{[(2-氟-4-碘苯基)氨基]羰基}-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 439

中间体 10

(3S)-1-(5-碘吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

在 0°C 和氮气气氛下，向偶氮二羧酸二叔丁酯(8.9g)的无水 THF(50ml)溶液中，加入三正丁基磷(9.61ml)，然后加入中间体 8(12.5g)的无水 THF(100ml)溶液。将反应混合物在 0°C 进一步搅拌 1 小时，然后在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物减压浓缩，并用 DCM 和饱和的碳酸氢钠水溶液处理。分离有机层，用盐水洗涤，干燥(通过硫酸镁)并过滤。有机相减压浓缩，得到粗产物，用快速柱色谱(硅胶，用环己烷:乙酸乙酯洗脱，5:2 至 2:1)进行纯化，得到标题化合物(12.5g)，其为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.55 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 5.15 (1H, m), 4.55(1H, br.m), 4.20-3.80 (2H, 2xm), 2.73-1.97 (2H, 2xm), 1.60 (9H, s) ppm.

利用相似的化学方法，制备下列化合物:

中间体 11

(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 421

中间体 12

(3S)-2-氧代-1-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂茂烷-2-基)吡啶-2-基]吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

将中间体 8(1.0g)溶解于无水 DMF(12ml)并在室温和氮气气氛下搅拌。加入乙酸钾(0.733g)和二(频哪醇根)合二硼(0.067g)，然后加入 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钪(II)(0.09g)，并将反应混合物在 80°C 和氮气气氛下加热搅拌 5.5 小时。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。有机层用饱和盐水、水洗涤，然后干燥(通过硫酸镁)，过滤并减压浓缩。剩余物在高真空下干燥，得到标题化合物，其为棕色固体(1.42g)。

Tlc (SiO_2 , 环己烷:乙醚, 1:3), Rf 0.40.

中间体 13

(3S)-1-[5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

将中间体 12(1.42g)溶解于无水 DME (40ml)并在室温和氮气气氛下搅拌。加入中间体 7(1.0g)，然后加入碳酸钾(2.43g)和 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钪(II) (0.213g)。将暗棕色的反应混合物在 80°C 下搅拌 22 小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将剩余物分配于乙酸乙酯与水之中。分出水

层, 并重新用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥(通过硫酸镁), 过滤并减压浓缩。剩余物利用 Biotage™ 色谱(硅胶, 用环己烷:乙醚 = 1:7 洗脱)进行纯化, 得到标题化合物(0.49g), 其为黄色的泡沫状物。

质谱: 测定值: MH^+ 432

中间体 14

(3S)-3-氨基-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}吡咯烷-2-酮

将中间体 13(0.49g)溶解于无水 DCM(15ml), 并在氮气氛下于冰浴中搅拌。将三氟乙酸(15ml)缓慢地加到反应混合物中, 然后升温至室温并搅拌 2.5 小时。将反应混合物减压浓缩。剩余物通过 SPE (硅胶, 用甲醇至 2~5% 氨甲醇溶液洗脱), 得到标题化合物(0.310g), 其为白色的泡沫状物。

质谱: 测定值: MH^+ 332

中间体 15

(3S)-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

在室温和氮气氛下, 搅拌中间体 11(2.10g), 2-(N,N-二甲氨基)甲基咪唑(0.682g), 无水碳酸钾(0.737g), 8-羟基喹啉(0.047g)于无水二甲亚砜(5ml)中的悬浮液。加入碘化亚铜(I)(0.045g), 并将反应混合物加热至 122°C 且搅拌 17 小时。将反应混合物冷却至室温。加入 17% 的氢氧化铵水溶液, 并将该混合物搅拌 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 17% 的氢氧化铵水溶液洗涤, 干燥(通过硫酸镁), 过滤并减压浓缩。剩余物利用 Biotage™ 色谱(硅胶, 用 DCM:甲醇 = 9:1 洗脱)进行纯化, 得到标题化合物(1.75g), 其为暗棕色的油状物。

Tlc (SiO₂, CHCl₃:MeOH:H₂O, 65:30:5) R_f 0.7

中间体 16

(3S)-3-氨基-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-2-氟苯基)吡咯烷-2-酮

将中间体 15(1.75g)溶解于 DCM (11ml)并在室温和氮气氛下搅拌。加入三氟乙酸(11ml)并将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩。剩余物利用 SPE (硅胶, 用甲醇:氨水 = 50:1, 及然后用 19:1 洗脱)以及 Biotage™ 色谱(硅胶, 用 DCM:甲醇 = 9:1 洗脱)进行纯化, 得到标题化合物(0.679g), 其为棕色的油状物。

Tlc (SiO₂, CHCl₃:MeOH:H₂O, 65:30:5) R_f0.40

中间体 17

(2-溴苯基)磺酰基亚氨基二碳酸二叔丁酯

将1-溴苯磺酰胺(15.40g)逐份地溶解于无水乙腈(300ml)并在室温和氮气气氛下搅拌。逐份地加入二碳酸二叔丁酯(68g)，然后加入4-二甲氨基吡啶(3.30g)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。逐份地加入二碳酸二叔丁酯(34.0g)，然后加入4-二甲氨基吡啶(2.55g)。将反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物减压浓缩，剩余物利用快速真空色谱(硅胶，用环己烷:乙醚=3:1洗脱)进行纯化，得到标题化合物(17.3g)，其为黄色固体。

Tlc (SiO₂, 环己烷:乙醚, 3:1), R_f0.32。

中间体 18

(3S)-1-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂茂烷-2-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

将中间体 11(2.0g)溶解于无水 DMF(23ml)并在室温和氮气气氛下搅拌。加入乙酸钾(1.41g)和二(频哪醇根)合二硼(1.29g)，然后加入1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钪(II)(0.173g)，并将反应混合物在80°C和氮气气氛下加热搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。有机层用饱和盐水、水洗涤，然后干燥(通过硫酸镁)，过滤并减压浓缩。剩余物在高真空下干燥，得到标题化合物(2.8g)，其为棕色固体。

Tlc (SiO₂, 环己烷:乙醚, 1:3), R_f0.30。

中间体 19

(4'-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-3'-氟-1,1'-联苯-2-基)磺酰基亚氨基二碳酸二叔丁酯

将中间体 18(2.5g)溶解于无水 DME(70ml)，并在室温和氮气气氛下搅拌。加入中间体 17(2.58g)，然后加入碳酸钾(4.11g)和1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钪(II) (0.36g)。将暗棕色的反应混合物在80°C下搅拌18小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将剩余物分配于乙酸乙酯与水之中。分出水层并用乙酸乙酯重新萃取两次。将合并的有机层干燥(通过硫酸镁)，过滤并减压浓缩。剩余物利用 Biotage™ 色谱(硅胶，用环己烷:乙醚=1:3洗脱)进行纯化，得到标题化合物(0.53g)，其为奶油状泡沫。

质谱: 测定值: MH⁺ 651

中间体 20{4'-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3'-氟-1,1'-联苯-2-基}磺酰基亚氨基二碳酸二叔丁酯

将中间体 19(0.53g)溶解于无水 DCM(5ml)并在室温和氮气氛下搅拌。加入三氟乙酸(5ml)并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时,然后减压浓缩。剩余物利用 SPE(硅胶,用甲醇,甲醇:氨水 = 50:1, 19:1 洗脱)进行纯化,得到标题化合物(0.287g),其为奶油状泡沫。

质谱: 测定值: MH^+ 350

中间体 21(3S)-1-[5-(2-硝基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

将粗中间体 12(0.128g)于干燥的乙二醇二甲醚(8ml)中的溶液依次用 1-碘-2-硝基苯(0.095g), 碳酸钾(0.219g)和 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯合钨(0.018g)处理。将该混合物在氮气氛和 80°C 下加热 6 小时。将所得黑色悬浮液冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化钠溶液和水洗涤。将分离的有机层干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩,得到粗的棕色胶状物。该胶状固体通过 SPE(硅胶,用环己烷:乙酸乙酯 = 19:1 至 1:1 洗脱)进行纯化,得到标题化合物(0.095g),其为淡黄色的胶状物。

质谱: 测定值: MH^+ 399

利用相似的化学方法,制备下列化合物:

中间体 22(3S)-1-(3-氟-2'-硝基-1,1'-联苯-4-基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 416

中间体 23(3S)-3-氨基-1-[5-(2-硝基苯基)吡啶-2-基]吡咯烷-2-酮盐酸盐

在 0°C 下,将中间体 21(0.095g)于 4N 盐酸/二氧己环(10ml)中搅拌 1 小时,同时使之在 18 小时内升温至室温。将所得淡黄色悬浮液减压浓缩,得到标题化合物(0.081g),其为黄色的粉末。

质谱: 测定值: MH^+ 299

利用类似的化学方法和中间体 22,制备下列化合物:

中间体 24(3S)-3-氨基-1-(3-氟-2'-硝基-1,1'-联苯-4-基)吡咯烷-2-酮盐酸盐

质谱: 测定值: MH^+ 316

中间体 25

(3S)-2-氧代-1-(5-苯基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

将中间体 10(0.15g)于乙二醇二甲醚:水(15ml, 2:1)中的溶液依次用碳酸钠(0.103g), 苯基硼酸(0.054g)和四(三苯基磷)钨(0)(0.015g)处理。将该淡黄色溶液在 80°C 加热 5 小时。将冷却的反应混合物减压浓缩, 同时将剩余物分配于乙醚与水之中。将分离的有机层干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩, 得到粗的橙色剩余物, 其通过 SPE(硅胶, 用环己烷:乙酸乙酯 = 4:1 洗脱)进行纯化, 得到标题化合物(0.10g), 其为白色粉末。

质谱: 测定值: MH^+ 354

中间体 26

1-溴-2-异丙氧基苯

将 2-溴苯酚(1.0g)于干燥 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)中的溶液用碳酸钾(1.2g)处理, 然后用 2-溴丙烷(0.711g)处理。将该混合物在 60°C 加热 18 小时。将冷却的反应物减压浓缩, 并将剩余物分配于乙醚与 1N 氢氧化钠之间, 分离的有机层用饱和氯化钠溶液和水洗涤。将分离的有机层干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩, 得到标题化合物(1.18g), 其为无色的油状物。

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.38 (d, 6H), 4.55 (七重峰, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.53 (d, 1H)ppm.

中间体 27

(2-溴苯基)磺酰基氨基甲酸叔丁酯

在 5°C 下, 将氨水溶液(50ml)加到搅拌的 2-溴苯磺酰氯(5.0g)的四氢呋喃(100ml)溶液中。将该混合物搅拌 20 分钟并减压浓缩, 且剩余物用水研磨。通过过滤收集固体, 并将该固体悬浮于 DCM(100ml)中。加入 4-(二甲氨基)吡啶(0.25g)和三乙胺(3.2ml), 然后加入二碳酸二叔丁酯(5.8g), 并将该溶液在室温下搅拌 1 小时。将该溶液用 1N 盐酸、水洗涤, 干燥(通过硫酸钠)。减压下除去溶剂, 得到标题化合物(5.8g), 其为白色粉末。

高效液相色谱(1)保留时间 3.08 分钟

中间体 28

(2-溴苯基)磺酰基{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}氨基甲酸叔丁酯

在 0°C 下, 将中间体 27(1.0g)于干燥 THF(15ml)中的溶液用氢化钠(0.14g)

逐份地进行处理。将该混合物搅拌 45 分钟，然后滴加 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(0.63ml)的 THF(10ml)溶液。使反应物升温至室温并搅拌 18 小时。将所得白色悬浮液减压浓缩，同时将剩余物分配于乙醚与水之中。分离的有机层用饱和的氯化钠洗涤，干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩，得到粗的产物，其为淡黄色油状物。其通过 SPE(硅胶，用环己烷:乙酸乙酯 = 20:1 和 4:1 洗脱)进行纯化，得到标题化合物(1.29g)，其为淡黄色油状物。

质谱: 测定值: MH^+ 485

中间体 29

N-(2-溴苯基)-N-甲基甲磺酰胺

在 0°C 下，将 N-(2-溴苯基)甲磺酰胺(0.2g)于干燥乙腈(5ml)中的溶液用碳酸钾(0.167g)处理，然后用碘甲烷(0.34g)处理。将该混合物升温至室温并搅拌 18 小时。在减压下除去溶剂，并将剩余物分配于 DCM 与水之中。有机层通过疏水的玻璃料干燥并减压浓缩。剩余物利用 SPE (硅胶，用环己烷:乙酸乙酯 = 20:1 至 2:1 洗脱)进行纯化，得到标题化合物(0.19g)，其为白色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 266

中间体 30

(2-溴苯基)磺酰基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

0°C 下，将中间体 27(1.0g)于干燥的 THF(30ml)中的溶液用氯化钠(0.14g)逐份地处理。将该混合物搅拌 45 分钟，然后缓慢地加入碘甲烷(1.27g)。将该混合物升温至室温并搅拌 18 小时。减压除去溶剂，并将剩余物分配于乙酸乙酯与水之中。分离的有机层用饱和的氯化钠洗涤，干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩，得到粗产物。其通过 SPE (硅胶，用环己烷:乙酸乙酯 = 20:1 至 2:1 洗脱)进行纯化，得到标题化合物(0.56g)，其为白色固体。

质谱: 测量到 MNH_4^+ 369

该反应的副产物为:

中间体 31

2-溴-N,N-二甲基苯磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 266

中间体 32

N-(2-溴苯基)-N-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}甲磺酰胺

利用 N-(2-溴苯基)甲磺酰胺及中间体 28 的合成方法，制备标题化合物。

质谱: 测量到 MNH_4^+ 399

中间体 33

1-溴-2-叔丁基苯

将溴(0.25ml)滴加到冷却的含三溴化磷(0.47ml)烧瓶中。向其中加入 2-叔丁基苯酚(3g)并将该混合物在 230°C 加热 2.5 小时。将冷却的反应物分配于乙醚与 10% 的硫代硫酸钠水溶液之中。分离的有机层用 2N 氢氧化钾洗涤,干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩,得到粗的橙色油状物。剩余物利用 Biotage™ 色谱(硅胶,用环己烷:乙酸乙酯 = 19:1 洗脱)进行纯化,得到标题化合物(0.54g),其为无色的油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50(s, 9H), 7.02(t, 1H), 7.23(t, 1H), 7.42(d, 1H), 7.59(d, 1H) ppm.

中间体 34

(3S)-1-(3-氟-2'-硝基-1,1'-联苯-4-基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯
利用 1-碘-2-硝基苯及中间体 21 的合成方法,制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 416

中间体 35

(4'-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-3'-氟-1,1'-联苯-2-基)磺酰基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

利用中间体 29 及中间体 21 的合成方法,制备标题化合物。

质谱: 测定值: MNH_4^+ 399

中间体 36

(4'-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-3'-氟-1,1'-联苯-2-基)磺酰基{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}氨基甲酸叔丁酯

利用中间体 28 及中间体 21 的合成方法,制备标题化合物。

质谱: 测定值: MNH_4^+ 697

中间体 37

(3S)-1-{5-[2-((甲磺酰基){2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基)氨基]苯基}吡啶-2-基}-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

利用中间体 32 及中间体 21 的合成方法,制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 577

中间体 38

(3S)-1-[5-(2-叔丁基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

利用 1-碘-2-硝基苯及中间体 21 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 410

中间体 39(3S)-2-氧代-1-[5-[2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

利用中间体 10 及中间体 25 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 422

中间体 40(3S)-1-(5-[2-[(二甲氨基)羰基]苯基]吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

利用 2-碘-N,N-二甲基苯甲酰胺及中间体 21 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 425

中间体 41(3S)-1-[5-(2-氟基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

利用 2-溴苄腈及中间体 21 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 379

中间体 42[2-(6-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基}吡啶-3-基)苯基]磺酰基{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}氨基甲酸叔丁酯

利用中间体 28 及中间体 21 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 663

中间体 43(3S)-1-(5-[2-[(二甲氨基)磺酰基]苯基]吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

利用中间体 31 及中间体 21 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 461

中间体 44[2-(6-{(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基}吡啶-3-基)苯基]磺酰基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

利用中间体 30 及中间体 21 的合成方法，制备标题化合物。

质谱：测定值： MH^+ 547

中间体 45

(3S)-1-(5-{2-[甲基(甲磺酰基)氨基]苯基}吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

利用中间体 29 及中间体 21 的合成方法，制备标题化合物。

质谱：测定值： MH^+ 461

中间体 46

(3S)-1-[5-(2-异丙氧基苯基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

利用中间体 26 及中间体 21 的合成方法，制备标题化合物。

质谱：测定值： MH^+ 461

中间体 47

4'-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3'-氟-N-甲基-1,1'-联苯-2-磺酰胺盐
酸盐

利用中间体 35 及中间体 24 的合成方法，制备标题化合物。

质谱：测定值： MH^+ 362

中间体 48

4'-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3'-氟-1,1'-联苯-2-磺酰胺盐
酸盐

利用中间体 36 及中间体 24 的合成方法，制备标题化合物。

质谱：测定值： MNH_4^+ 367

中间体 49

N-(2-{6-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}苯基)甲磺酰胺盐
酸盐

利用中间体 37 及中间体 24 的合成方法，制备标题化合物。

质谱：测定值： MH^+ 346

中间体 50

(3S)-3-氨基-1-[5-(2-叔丁基苯基)吡啶-2-基]吡咯烷-2-酮盐
酸盐

利用中间体 39 及中间体 24 的合成方法，制备标题化合物。

质谱：测定值： MH^+ 346

中间体 51

(3S)-3-氨基-1-{5-[2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}吡咯烷-2-酮盐酸盐

利用中间体 38 及中间体 23 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 322

中间体 522-{6-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}-N,N-二甲基苯甲酰胺盐酸盐

利用中间体 40 及中间体 24 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 325

中间体 532-{6-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}苄腈盐酸盐

利用中间体 41 及中间体 24 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 279

中间体 542-{6-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺盐酸盐

利用中间体 42 及中间体 24 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 333

中间体 552-{6-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐

利用中间体 43 及中间体 24 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 361

中间体 562-{6-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}-N-甲基苯磺酰胺盐酸盐

利用中间体 44 及中间体 24 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 347

中间体 57N-(2-{6-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}苯基)-N-甲基甲磺酰胺盐酸盐

利用中间体 45 及中间体 24 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 361

中间体 58

(3S)-3-氨基-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}吡咯烷-2-酮盐酸盐

利用中间体 13 及中间体 24 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 332

中间体 59

(3S)-3-氨基-1-{5-[2-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-基}吡咯烷-2-酮盐酸盐

利用中间体 46 及中间体 24 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 312

中间体 60

(3S)-3-氨基-1-(5-苯基吡啶-2-基)吡咯烷-2-酮

利用中间体 25 及中间体 24 的合成方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 254

中间体 61

[(S)-1-(5-溴-噻唑-2-基氨基甲酰基)-3-羟基-丙基]-3-氨基甲酸叔丁酯

利用中间体 8 中所述的化学方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 379

中间体 62

[(S)-1-(溴-噻唑-2-基)-2-氧代-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

利用中间体 61 及中间体 10 中所述的化学方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 362

中间体 63

(S)-3-氨基-1-(5-溴-噻唑-2-基)-吡咯烷-2-酮盐酸盐

利用中间体 62 及中间体 23 中所述的化学方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 262

中间体 64

6-氯-茶-2-磺酸[(S)-1-(5-溴-噻唑-2-基)-2-氧代-吡咯烷-3-基]酰胺

利用中间体 63 及实施例 1 中所述的化学方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 326

中间体 65

2-(5-氯噻吩-2-基)-1,3-噻唑

在氮气氛下, 向 2-溴噻唑(0.325g)和 5-氯噻吩-2-硼酸(0.322g)于 DME

(10ml)中的混合物中加入碳酸钠(0.546g)的水(10ml)溶液,然后加入三(二亚苄基丙酮)合二钨(0)-氯仿加合物(0.051g)和三苯基膦(0.052g)的 DME(10ml)溶液。将该混合物在 80℃和氮气氛下加热 18 小时并减压浓缩。得到的含水混合物用乙酸乙酯萃取,干燥(通过硫酸镁),过滤并减压浓缩。剩余物的一部分通过 SPE (硅胶,环己烷:乙酸乙酯 19:1 至 9:1)进行纯化,得到标题中间体的不纯样品。一部分(0.088g)通过制备 TLC (20cm X 20cm, 1mm 厚 Whatman PK6F SiO₂ 60Å 板,用环己烷:乙酸乙酯 = 1:9 洗脱两次)进一步纯化,得到纯的标题中间体批料(0.058g),其为灰白色固体。

质谱: 测定值: MH⁺ 202

中间体 66

N-Boc-N¹-(2-氟-4-溴苯基)-L-高丝氨酸酰胺

利用 2-氟-4-溴苯胺及合成中间体 8 的方法,制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH⁺ 391

中间体 67

(3S)-1-(2-氟-4-溴苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

利用中间体 66 及合成中间体 11 的方法,制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH⁺ 373

中间体 68

(3S)-3-氨基-1-(2-氟-4-碘苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐

将 4N 的盐酸二噁烷溶液(70ml)加到中间体 11(5.23g)中并在室温下搅拌 45 分钟。将该混合物减压浓缩,剩余物在乙醚中研磨。过滤固体,洗涤并干燥,得到标题化合物(3.79g),其为白色固体。

质谱: 测定值: MH⁺ 321

利用类似的化学方法和中间体 67,制备下列化合物:

中间体 69

(3S)-3-氨基-1-(2-氟-4-溴苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐

质谱: 测定值: MH⁺ 273

中间体 70

6-氟-N-[(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]萘-2-磺酰胺

利用中间体 68 及合成实施例 1 的方法,制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH⁺ 545

利用类似的化学方法和中间体 69, 制备下列化合物:

中间体 71

N-[(3S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-6-氯萘-2-磺酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 497

中间体 72

(3S)-1-(4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

在氮气氛下, 将碘化亚铜(I)加到中间体 11 (0.420g), N-(1H-咪唑-2-基甲基)-N,N-二甲基胺(0.327g)和碳酸钾(0.345g)于二甲亚砜(2.5ml)中的混合物中, 该混合物通过真空/氮气循环脱气四次。利用相同的方法将该混合物再次脱气四次, 并在 123°C 下加热 18 小时。待冷却至 45°C 后, 加入 17% 的氢氧化铵溶液(5ml), 并将该混合物在室温搅拌 1.5 小时。将该混合物分配于乙酸乙酯与水之中。分离的水相用乙酸乙酯进一步萃取, 合并的有机萃取液用盐水洗涤, 然后萃取于 10% 的柠檬酸中。该溶液用 2N 的 NaOH 中和并萃取到 DCM 中。将合并的有机萃取液干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩, 得到标题化合物(0.390g), 其为棕褐色的泡沫状物。

质谱: 测定值: MH^+ 418

中间体 73

4-丙基吡啶-3-基硼酸

在-95°C 和氮气氛下, 将 3-溴-4-丙基吡啶(4.6g)的四氢呋喃(20ml)溶液滴加到正丁基锂(15.4ml, 1.62M 己烷溶液)的四氢呋喃(100ml)溶液中。将该溶液升温至-78°C, 搅拌 5 分钟并通过滴加硼酸三异丙酯(6.0g)的四氢呋喃(10ml)溶液来处理。使所得悬浮液升温至室温, 搅拌 30 分钟, 并用水(200ml)处理。用盐酸(2N, 约 12ml)中和该混合物并用乙醚萃取。将干燥(通过硫酸镁)的有机萃取液减压浓缩, 得到标题化合物(1.75g), 其为淡黄色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 166

中间体 74

(3S)-1-[4-(2-氯吡啶-3-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

在氮气氛下, 将中间体 18(0.084g), 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯合钯(II)络合物与 DCM (0.016mg), 乙酸钾(0.138g)及 2-氯-3-溴吡啶(0.046g)于脱气的二甲氧基乙烷(5ml)中的混合物在 80°C 加热过夜, 然后用甲醇稀释并加

到 SPE (SCX-2)柱子(用甲醇洗脱)上, 得到标题化合物(0.067g), 其为灰白色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 406

中间体 75

(3S)-1-[4-(2-氟基吡啶-3-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

利用中间体 18 和 3-溴-2-氟基吡啶, 以及中间体 74 的合成方法, 制备标题化合物(0.053g)。

质谱: 测定值: MH^+ 397

中间体 76

(3S)-3-氨基-1-[4-(3-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基]吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐

将中间体 11(0.420g)和四(三苯基膦)合钨(0)(0.025g)于脱气的二甲氧基乙烷(20ml)中的溶液用氮气吹扫 5 分钟。加入 3-氯吡啶-4-基硼酸五水合物(0.248g)和脱气的 0.5M 碳酸钠(6ml)。将所得溶液在 85°C 加热 3 小时。然后将反应混合物减压浓缩并分配于 DCM 与水之中。将分离的有机层干燥(疏水的玻璃料)并加载到 SPE(SCX-2)柱子(硅胶, 用甲醇, 及然后的 1N 氨/甲醇洗脱), 得到(3S)-1-[4-(2-氯吡啶-4-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.269g)。然后将该物质溶解于 DCM (10ml), 加入三氟乙酸(1ml), 并将该溶液在室温搅拌 2 小时。将该溶液减压浓缩, 得到标题化合物(0.205g), 其为棕色的油状物。

质谱: 测定值: MH^+ 306

中间体 77

(3S)-1-(2-氟-4-噻啶-2-基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

利用中间体 18, 2-溴噻啶, 及中间体 74 的合成方法, 得到标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 372

中间体 78

(3S)-1-[4-(3-氯吡啶-2-基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

将中间体 18(0.25), 四(三苯基膦)合钨(0) (0.025g), 2,3-二氯吡啶(0.074g), 2M 磷酸钾(0.5ml)及甲苯(1.5ml)的混合物在 80°C 加热 18 小时。将反应混合物用 DCM 稀释并干燥(利用疏水的玻璃料)。粗溶液通过 SPE (SCX-2, 用甲醇, 然后用 0.5M 氨甲醇溶液洗脱)进行纯化, 得到标题化合物(0.086g), 其

为棕色胶状物。

质谱: 测定值: MH^+ 406

中间体 79

2-(5-氯噻吩-2-基)-2-羟基丙烷-1-磺酸乙酯

在 $-78^{\circ}C$ 和氮气气氛下,将甲磺酸乙酯(4.97g)的 THF(20ml)溶液滴加到六甲基二甲硅烷基胺化锂溶液(42.0 ml 的 1M 的 THF 溶液,加 20ml 的 THF),并将该溶液搅拌 30 分钟。并于 15 分钟内,向其中加入 2-乙酰基-5-氯噻吩(6.75g)的 THF(70ml)溶液,且在 $-78^{\circ}C$ 下保持 90 分钟。将该反应用饱和的氯化铵水溶液猝灭,并用乙酸乙酯萃取该混合物。合并的有机部分用盐水洗涤,干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩,得到粗的油状物,该油状物通过 Biotage™ 色谱(硅胶,用乙醚-环己烷 = 1:3 洗脱)纯化,得到标题化合物(10.9g),其为无色的油状物。

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6.79(1H, d), 6.73(1H, d), 4.26(2H, m), 4.14(1H, s), 3.32(1H, d), 3.52(1H, d), 1.8(3H, s), 1.36(3H, t) ppm.

中间体 80

(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)丙-1-烯-1-磺酸乙酯

在氮气气氛下,将中间体 79(10.9g)的 DCM(300 ml)溶液冷却至 $0^{\circ}C$,向其中以滴加的方式加入甲磺酸(15.0ml)。搅拌 90 分钟之后,加入饱和的碳酸氢钠水溶液,然后加入水和盐水。进行分层,用 DCM 反萃取水层,合并有机部分,用盐水洗涤,干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩。粗的混合物用 Biotage™ 色谱(硅胶,用氯仿和 15%的叔丁基甲基醚环己烷溶液洗脱)进行纯化,得到标题化合物(2.9g),其为白色的结晶固体。

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.16(1H, d), 6.92(1H, d), 6.47(1H, d) 4.26(2H, q), 2.50(3H, d), 1.42 (3H, t) ppm.

中间体 81

(1E)-2-(5-氯噻吩-2-基)丙-1-烯-1-磺酰氯

在氮气气氛下,将碘化四丁基铵(4.03g)加到中间体 80(2.9g)的丙酮(180ml)溶液中,并将该溶液加热回流 17 小时。冷却该溶液并减压浓缩,制得黄棕色固体。将该黄棕色固体在室温下于磷酸氯(30ml)中搅拌 3.5 小时,其后减压浓缩挥发物,剩余物与甲苯共蒸发两次。剩余物经 Biotage™ 色谱(硅胶,用环己烷和环己烷:乙醚 = 1:1 洗脱)纯化,得到标题化合物(2.1g),其为黄色

的结晶固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.31(1H, d), 6.99(1H, d), 6.96(1H, q), 2.64(3H, d) ppm.

中间体 82

(1S)-1-{\{(2-氟-4-硝基苯基)氨基}羰基}-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯

利用合成中间体 8 的方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 358

用类似方法制备下列化合物:

中间体 83

(1S)-1-{\{(4-氟基-2-氟苯基)氨基}羰基}-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 338

中间体 84

(1S)-1-{\{(2,4-二氟苯基)氨基}羰基}-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 363

中间体 85

(1S)-1-{\{(4-叔丁基-1,3-噁唑-2-基)氨基}羰基}-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁

酯

质谱: 测定值: MH^+ 357

中间体 86

(1S)-1-{\{4-(苄氧基)苯基}氨基}羰基)-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 400

中间体 87

(1S)-1-{\{4-(二甲氨基)苯基}氨基}羰基)-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 337

中间体 88

(1S)-1-{\{(4-苯基)氨基}羰基}-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ =350

中间体 89

(1S)-1-[(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)羰基]-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯质

谱: 测定值: MH^+ 334

中间体 90

(1S)-3-羟基-1-{[(4-苯氧基苯基)氨基]羰基}丙基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 386

中间体 91

(1S)-3-羟基-1-[(1,3-噻唑-2-基氨基)羰基]丙基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 302

中间体 92

(1S)-1-[(1,3-苯并噻唑-2-基氨基)羰基]-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 352

中间体 93

(1S)-1-{[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]羰基}-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 398

中间体 94

(1S)-3-羟基-1-{[(吡嗪-2-基)氨基]羰基}丙基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 297

高效液相色谱(1)保留时间 2.12 分钟

中间体 95

(3S)-1-(2-氟-4-硝基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

利用合成中间体 10 的方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 340

同样, 用类似方法制备下列混合物:

中间体 96

(3S)-1-(4-氟基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 320

中间体 97

(3S)-1-(2,4-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 345

中间体 98

(3S)-1-(4-叔丁基-1,3-噻唑-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: $MH(-Boc)^+$ 240

中间体 100

(3S)-1-(4-叔丁基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 333

中间体 101

(3S)-1-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: $MH(-Boc)^+$ 217

中间体 102

(3S)-2-氧代-1-(4-苯氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: $MH(-Boc)^+$ 269

中间体 103

(3S)-2-氧代-1-(1,3-噻唑-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 284

中间体 104

(3S)-1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 334

中间体 105

(3S)-1-(2-氟-4-异丙烯基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

在氮气氛下, 向冷却至 -78°C 的2-溴丙烯(0.18ml)于无水THF(3ml)中的溶液中, 缓慢地加入正丁基锂溶液(2.5M己烷溶液, 0.86ml)。将该混合物进一步搅拌15分钟, 然后缓慢地加入氯化锌溶液(1M的乙醚溶液, 2.14ml)。将所得溶液在 -78°C 和氮气氛下再搅拌30分钟, 然后将其加到冷却至 -78°C 的中间体11(0.300g)和二氯二(三苯基膦)合钨(II)(0.060g)的无水THF(3.5ml)溶液中。将反应混合物升温至室温并进一步搅拌20小时。将反应混合物减压浓缩, 并将剩余物分配于氯化铵水溶液与DCM之中。将有机相减压浓缩, 所得粗产物经Biotage™色谱(硅胶, 用环己烷:乙酸乙酯=4:1至2:1洗脱)纯化, 然后用质谱控制的制备高效液相色谱纯化, 得到标题化合物(120mg), 其为灰白色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 335

高效液相色谱(1)保留时间3.19分钟

中间体 106

(3S)-1-[2-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

在氮气氛下, 将中间体11(0.420g), 1H-咪唑(0.068g), 碘化亚铜(I)(0.0048g), 磷酸钾(0.446g)和反式二氨基环己烷于二噁烷(2ml)中的混合物在

110°C 加热 43 小时。将反应混合物分配于 DCM 与水之中。将有机相干燥(疏水的玻璃料)并加载到 SPE 柱子(用 DCM, 甲醇及最终的 0.5M 氨/甲醇洗脱), 得到标题化合物的不纯样品。在 SPE(硅胶, 用 DCM, 氯仿, 乙醚洗脱)上进一步纯化, 得到标题化合物(0.05g), 其为白色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 361

高效液相色谱(1)保留时间 2.17 分钟

利用相似的化学方法, 制备下列化合物:

中间体 107

(3S)-1-[2-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 375

中间体 108

(3S)-1-[2-氟-4-(1H-吡唑-1-基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 361

中间体 109

(3S)-1-(吡嗪-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 279

中间体 110

(3S)-3-氨基-1-(5-碘吡啶-2-基)吡咯烷-2-酮二盐酸盐

利用合成中间体 24 的方法, 制备标题化合物。

质谱: 测定值: MH^+ 304

利用相似的化学方法, 制备下列化合物:

实施例 111

(3S)-3-氨基-1-(2-氟-4-硝基苯基)吡咯烷-2-酮盐酸盐

质谱: 测定值: MH^+ 240

实施例 112

4-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苄腈盐酸盐

质谱: 测定值: MH^+ 220

中间体 113

(3S)-3-氨基-1-(2-氟-4-异丙烯基苯基)吡咯烷-2-酮

质谱: 测定值: MH^+ 235

中间体 1144-N-(3S)-3-氨基-1-(吡嗪-2-基)吡咯烷-2-酮二盐酸盐

质谱: 测定值: MH^+ 179

中间体 115(3S)-3-氨基-1-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)吡咯烷-2-酮

在氮气气氛和室温下, 将偶氮二羧酸二异丙酯(0.288g)和三正丁基膦(0.45ml)于干燥 THF(2ml)中的混合物搅拌 5 分钟。然后将该溶液滴加到(1S)-1-{[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]羰基}-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯(0.379g)的干燥 THF(4ml)溶液中, 并于室温下搅拌 20 小时。将该混合物减压浓缩, 得到奶油状的白色固体(1.09g), 并用 DCM/TFA(1:1, 9ml)处理。在室温下静置 3.5 小时之后, 将反应混合物减压浓缩, 得到油状物, 并用饱和的碳酸氢钠水溶液碱化。用 DCM 萃取, 得到淡棕色油状物(0.913g)。将该粗产物溶解于甲醇, 加载到 SCX-2 离子交换柱上(用甲醇和浓氨水/甲醇 = 1:9 洗脱), 得到标题化合物(0.25g), 其为白色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 280

中间体 1164-N(3S)-3-氨基-1-(吡嗪-2-基)吡咯烷-2-酮二盐酸盐

质谱: 测定值: MH^+ 179

中间体 117(3S)-1-{4-[(二甲氨基)羰基]-2-氟苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

将(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.6g)在干燥 N,N-二甲基甲酰胺(8ml)中的溶液用二甲胺(2N 的四氢呋喃溶液, 3.56ml)和氯化二(三苯基膦)合钨(II)(0.06g)处理。用一氧化碳气体鼓泡通过该混合物 10 分钟, 然后将反应物在正压的一氧化碳气氛下于 80℃加热 18 小时。将冷却的反应物减压浓缩, 并将剩余物分配于乙酸乙酯与水之中。将分离的有机层干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩, 得到粗产物, 将该粗产物溶解于最小量的 DCM, 并加载到预处理的硅胶相 SPE 上(用环己烷:乙酸乙酯 = 10:1, 5:2 及净乙酸乙酯洗脱), 得到标题化合物(0.188g), 其为白色粉末。

质谱: 测定值: MH^+ 366

利用相似的化学方法, 制备下列化合物:

中间体 118

(3S)-1-[2-氟-4-(吡咯烷-1-基羰基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+392

中间体 119

(3S)-1-[5-(氨基羰基)吡啶-2-基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+321

中间体 120

(3S)-1-[4-(氨基羰基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基亚氨基二碳酸二叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+438

中间体 121

(3S)-1-[2-氟-4-[(甲氨基)羰基]苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+352

中间体 122

(3S)-1-(2-氟-4-[[异丙基(甲基)氨基]羰基]苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+394

中间体 123

(3S)-3-氨基-1-[2-氟-4-(吡咯烷-1-基羰基)苯基]吡咯烷-2-酮

质谱: 测定值: MH^+292

中间体 124

6-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]烟酰胺盐酸盐

该物质以粗产物的形式用于合成顺序中的下一步骤。

中间体 125

4-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯甲酰胺盐酸盐

该物质以粗产物的形式用于合成顺序中的下一步骤。

中间体 126

4-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟-N-甲基苯甲酰胺盐酸盐

质谱: 测定值: MH^+252

中间体 127

4-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺盐酸盐

质谱: 测定值: MH^+ 266

中间体 1284-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟-N-异丙基-N-甲基苯甲酰胺盐酸盐

质谱: 测定值: MH^+ 294

中间体 129(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基亚氨基二碳酸二叔丁酯

在 0℃下, 将悬浮于干燥乙腈(10ml)中的(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.0g)用二碳酸二叔丁酯(0.571g)的干燥乙腈(2.5ml)溶液和 4-(二甲氨基)吡啶(0.05g)处理。在氮气氛下将反应物升温至室温并搅拌 3.5 小时。向该混合物中再次加入二碳酸二叔丁酯(0.571g)的干燥乙腈(2.5ml)溶液和 4-(二甲氨基)吡啶(0.05g), 并将该混合物在氮气氛下搅拌 18 小时。减压除去溶剂, 并将剩余物分配于乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠溶液之中。分离的有机层用水洗涤, 干燥(通过硫酸镁)并减压浓缩。将剩余物溶解于最小量的 DCM 并加载到预处理的 SPE 上(硅胶, 用环己烷:乙酸乙酯 = 20:1 至 9:1 洗脱), 得到标题化合物(0.991g), 其为白色固体。

质谱: 测定值为 MH^+ 521

中间体 130(3S)-1-(4-乙酰基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

将脱气的(3S)-1-(2-氟-4-碘苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.05g)的干燥 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)溶液依次用碳酸钠(0.42g), 三乙胺(0.67ml), 丁基乙烯基醚(1.62ml), 1,3-二(二苯基膦基)丙烷(0.124g)和乙酸钨(II)(0.034g)处理。将该混合物在氮气氛下于 80℃加热 7 小时, 使之冷却并搅拌 18 小时。减压除去溶剂, 粗的剩余物用 0.1%的甲酸:水(10ml)和乙腈(10ml)处理。将该混合物在室温下搅拌 4 小时, 然后减压浓缩。将剩余物溶解于最小量的 DCM 并加载到预处理的 SPE 上(硅胶, 用环己烷:乙酸乙酯 = 5:1 至纯乙酸乙酯洗脱), 得到标题化合物(0.362g), 其为黄色粉末。

质谱: 测定值: MH^+ 337

利用相似的化学方法, 制备下列化合物:

中间体 131

(3S)-1-(5-乙酰基吡啶-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 320

中间体 132(3S)-1-(4-乙酰基-2-氟苯基)-3-氨基吡咯烷-2-酮盐酸盐

质谱: 测定值: MH^+ 237

中间体 133(3S)-1-(5-乙酰基吡啶-2-基)-3-氨基吡咯烷-2-酮盐酸盐

质谱: 测定值: MH^+ 220

中间体 134(E)-N-{(3S)-1-[4-(1-溴乙基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-2-(5-氯噻吩-2-基)乙烯磺酰胺

0°C下, 将(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-{(3S)-1-[2-氟-4-(1-羟基乙基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基}乙烯磺酰胺(实施例 135)(0.149g)于干燥 DCM(6ml)中的溶液用四溴化碳(0.136g)处理, 并搅拌 5 分钟。向该混合物中逐份地加入三苯基膦(0.106g), 并将反应物在 0°C 搅拌 2 小时, 然后再次加入四溴化碳(0.136g)和三苯基膦(0.106g)。将反应物升温至室温并在氮气气氛下搅拌 18 小时。将该混合物用 DCM 稀释并用水洗涤。将分离的有机层干燥(疏水的玻璃料)并减压浓缩至小体积, 并加载到预处理的 SPE 上(硅胶, 用环己烷:乙酸乙酯 = 10:1 至 2:1 洗脱), 得到标题化合物(0.09g), 其为米色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 506

中间体 135(E)-2-(5-氯噻吩-2-基)-N-((3S)-1-[4-[1-(二甲酰氨基)乙基]-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基)乙烯磺酰胺

将中间体 134(0.09g)于干燥 N,N-二甲基甲酰胺(4ml)中的溶液用二甲酰胺钠(sodium diformamide)(0.019g)处理, 然后在氮气气氛和 50°C 下加热 3.5 小时。将反应物冷却至室温, 减压除去溶剂, 并将剩余物分配于 DCM 水水之中。将分离的有机层干燥(疏水的玻璃料)并再次减压浓缩, 得到标题化合物(0.075g), 其为橙色的胶状物。

质谱: 测定值: MH^+ 498

中间体 136(3S)-1-[2-氟-4-(异丙基氨基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

将(3S)-1-(4-氨基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.329g)于乙醇(4ml)中的溶液用干燥的丙酮(0.118ml)和异丙醇钛(IV)(0.106ml)处理,并将该混合物在室温下搅拌 18 小时。逐份地加入硼氢化钠(0.027g),并将反应物进一步搅拌 3 小时,然后用 35%的氨水(1ml)猝灭。滤出所得沉淀物并将滤液减压浓缩。将粗产物溶解于最小量的 DCM 中并加载到预处理的 SPE 上(硅胶,用环己烷:乙酸乙酯 = 10:1 至 1:2 洗脱),得到标题化合物(0.080g),其为黄色粉末。

质谱: 测定值: MH^+ 352

中间体 137

(3S)-1-[2-氟-4-(异丁酰基氨基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

将(3S)-1-(4-氨基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.133g)溶解于 DCM (4ml),并利用冰盐浴将该混合物冷却至 0°C。滴加 2-甲基丙酰氯(0.041ml),并将该混合物静置 4 小时,然后减压浓缩,得到白色固体。该固体经 SPE(苯磺酸于硅胶上,甲醇洗脱),得到标题化合物(0.086g),其为白色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 380

利用相似的化学方法,制备下列化合物:

中间体 138

(3S)-1-[4-(乙酰氨基)-2-氟苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 352

中间体 139

(3S)-1-[2-氟-4-(丙酰基氨基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

质谱: 测定值: MH^+ 366.2

中间体 140

(3S)-1-{2-氟-4-[甲酰基(异丙基)氨基]苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

0°C下,将 98%的甲酸(0.344ml)加到乙酸酐(0.718ml)中。将该混合物在 60°C加热 2 小时,冷却至室温并用干燥四氢呋喃(6ml)稀释。将反应物再次冷却至 0°C,并以滴加方式用(3S)-1-[2-氟-4-(异丙基氨基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.10g)的干燥四氢呋喃(6ml)溶液处理,然后升温至室温并搅拌 2 小时。减压除去溶剂,得到标题化合物(0.10g),其为粉红色的胶状物。

质谱: 测定值: MNH_4^+ 297

中间体 141

N-{4-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}-2-甲基丙酰胺

将(3S)-1-[2-氟-4-(异丁酰基氨基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.086g)溶解于甲醇(2ml), 并利用盐/冰浴冷却至 0°C 。滴加乙酰氯(1ml), 并静置该混合物以升温至室温。将该混合物搅拌 1.5 小时, 然后在氮气流下浓缩, 得到标题化合物(0.063g), 其为澄清的胶状物。

质谱: 测定值: MH^+ 280

利用相似的化学方法, 制备下列化合物:

中间体 142

N-{4-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}乙酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 252.2

中间体 143

N-{4-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}丙酰胺

质谱: 测定值: MH^+ 266

中间体 144

4-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基(异丙基)甲酰胺盐酸盐

质谱: 测定值: MH^+ 297

中间体 145

2-(2-溴乙基)-5-氯噻吩

0°C 下, 向 2-(5-氯-2-噻吩基)-乙醇*(12.2g)和三苯基磷(21.4 g)的无水 THF(150 ml)溶液中加入四溴化碳(27.5g)。将该反应物在 5°C 搅拌 15 分钟, 在室温搅拌 2.5 小时。加入乙醚, 然后过滤反应物并浓缩滤液。所得剩余物通过快速柱色谱(硅胶, 用环己烷:DCM = 8:1 洗脱)进行纯化, 得到标题化合物(15g), 其为油状物。

$^1\text{H NMR}$ in CDCl_3 : δ 3.27 (2H, t, J 8 Hz), 3.53 (2H, t, J 8Hz), 6.66 (1H, d, J 4Hz), 6.76 (1H, d, J 4Hz) ppm.

* Schick 等, J.Amer. Chem. Soc., 70, 1948, 1646.

中间体 146

2-(5-氯噻吩-2-基)乙磺酰氯

向搅拌的中间体 145(14g)的丙酮(125ml)溶液中加入亚硫酸钠水溶液(10.5g 于 125ml 的水中)。将反应物加热回流 18 小时然后浓缩, 得到粉红色固体, 将该固体在 50°C 真空干燥 18 小时。将该盐于磷酸氯(90ml)中的悬浮液在 150°C 加热 2.5 小时。浓缩反应物, 并向得到的剩余物中加入 DCM 和水。收集有机部分并浓缩, 所得油状物通过快速柱色谱(硅胶, 用石油醚: 甲苯 = 7:3 洗脱)进行纯化, 得到标题化合物(12.47g), 其为棕色的油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.70 (2H, m), 3.22 (2H, m), 6.72 (1H, d, J 4 Hz), 6.79 (1H, d, J 4Hz) ppm.

中间体 147

(3S)-1-(4-氨基-2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

在真空下, 将中间体 95(2.50g)的乙醇(220ml)溶液加到 10%的钨-碳(1.54g, 50%重量)。所得悬浮液在氢气氛下搅拌 16 小时, 然后通过 Celite™ 过滤, 并用乙醇彻底洗涤。减压蒸发合并的滤液, 得到灰色的泡沫状物, 其经 SPE-SCX(用 10%(比重 0.88)的氨甲醇溶液洗脱)纯化, 得到标题化合物(1.985g), 其为白色泡沫状物。

质谱: 测定值: MH^+ 310

中间体 148

(3S)-1-{2-氟-4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-2-氧代吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

将中间体 147(0.1g)的无水 DCM(1ml)溶液在氮气氛下冷却至 0°C, 并依次用无水吡啶(0.06ml)和甲磺酰氯(0.03ml)处理, 然后在 0°C 搅拌 2 小时(观察到该过程中溶液颜色的变化: 澄清→黄色→橙色→粉红色)。使该溶液升温至室温, 用 DCM 稀释, 用饱和碳酸氢钠洗涤。将黄色的有机层干燥(疏水的玻璃料)并在氮气氛下蒸发, 得到粉红色固体, 其经 SPE(硅胶, 用 DCM, 然后用乙酸乙酯洗脱)纯化, 得到标题化合物(0.068g), 其为白色固体。

质谱: 测定值: MH^+ 388

中间体 149

N-{4-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}甲磺酰胺盐酸盐

将中间体 148(0.066g)的甲醇(5ml)溶液用乙酰氯(0.5ml)处理, 并在氮气氛下搅拌 6 小时, 然后静置 48 小时。将该溶液减压蒸发, 得到白色的泡沫状物, 其经 SPE(C18, 用水洗脱)纯化, 得到盐酸盐, 其为白色的泡沫状物

(0.055g)。将该盐酸盐应用于 SPE(硅胶, 用 DCM: 甲醇: 0.88(SG) 氨水 = 100:10:1 洗脱), 得到标题化合物(0.033g), 其为澄清的玻璃状物。

质谱: 测定值: MH^+ 288

参考文献

1. Klimkowski, Valentine Joseph; Kyle, Jeffrey Alan; Masters, John Joseph; Wiley, Michael Robert. PCT Int. Appl. (2000), WO0039092.

因子 Xa 抑制作用的体外试验(1)

试验本发明的化合物(实施例 2, 19, 20, 21, 22, 23, 52, 73, 83, 85, 89, 90, 102, 105, 123, 124, 125, 127), 以利用 N- α -苄氧基羰基-D-Arg-Gly-Arg-对硝基酰替苯胺作为发色基质, 通过其在发色试验中抑制人类因子 Xa 的能力, 测定其体外的因子 Xa 抑制活性。将各化合物以适当的浓度由 10mM 的二甲亚砷储备液稀释。试验在室温下利用缓冲液进行, 所述缓冲液包含: 50mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 5mM $CaCl_2$, pH 7.4, 并包含人类因子 Xa (最终浓度为 $0.0015U \cdot ml^{-1}$)。将化合物和酶预培养 15 分钟, 然后加入基质(最终浓度为 $200\mu M$)。30 分钟后, 通过加入大豆胰蛋白酶抑制剂或 H-D-PHE-PRO-ARG-氯甲基酮终止反应。利用 BioTek EL340 或 Tecan Spectrafluoro 加平板阅读器监测 405nm 处的吸光度。为了获得 IC_{50} 值, 利用 ActivityBase[®] 和 XLfit[®] 分析数据。

因子 Xa 抑制作用的体外试验(2)

试验本发明的所有其它化合物, 以利用丹若明 110、二(CBZ-甘氨酸甘氨酸-L-精氨酸)酰胺作为荧光基质, 通过其在荧光试验中抑制人类 Xa 因子的能力, 测定其体外的因子 Xa 抑制活性。将各化合物以适当的浓度由 10mM 的二甲亚砷储备液稀释。试验在室温下利用缓冲液进行, 所述缓冲液包含: 50mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 5mM $CaCl_2$, pH 7.4, 且包含因子 Xa (最终浓度为 $0.0003U \cdot ml^{-1}$)。将化合物和酶预培养 15 分钟, 然后加入基质(最终浓度为 $10\mu M$)。3 小时后, 通过加入 H-D-PHE-PRO-ARG-氯甲基酮使反应终止。利用 LJI-Analyst 荧光计监测具有 485 nm 激发/535 nm 发射的荧光。为了获得 IC_{50} 值, 利用 ActivityBase[®] 和 XLfit[®] 分析数据。

Ki 值的计算:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [\text{基质}] / K_m)$$

上述试验的 K_i 可以通过 IC_{50} 值除以 1.6 而得到。

通过上述因子 Xa 体外试验之一而试验的所有合成实施例化合物均具有抑制活性。

优选化合物的 K_i 值小于 $1\mu\text{M}$ (实施例 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 63, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 112, 113, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 125, 128, 129, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144)。更优选化合物的 K_i 值小于 200nM (实施例 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 112, 113, 120, 121, 122, 123, 125, 128, 129, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144), 还要更优选化合物的 K_i 值小于 20nM (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 55, 57, 62, 64, 70, 72, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 100, 104, 107, 110, 112, 120, 121, 122, 128, 129, 132, 133, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144), 最优选化合物的 K_i 值小于 10nM (1, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 57, 62, 64, 75, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 85, 87, 91, 92, 93, 97, 100, 104, 107, 109, 110, 112, 120, 122, 128, 129, 133, 134, 136, 139, 140, 141, 142, 143, 144)。

测量凝血酶原时间(PT)的方法

将血液收集于柠檬酸钠溶液中(比例 9:1),以得到最终浓度为 0.38%的柠檬酸盐。在 4°C 下,以 1200×g 离心分离柠檬酸处理的血液试样 20 分钟,得到血浆。

PT 试验在 37°C 下于包含磁性滚珠的塑料试管中进行。将 50μL 柠檬酸处理的血浆以及 25μL 用于对照的 2.8%的 DMSO 或者 25μL 的试验化合物(溶解于 DMSO,并稀释于水和 2.8% DMSO 中,并在试验中最终给出 0.4%的 DMSO),以 7 倍于最终浓度的浓度移液至各试管中。将该混合物在 37°C 培养 1 分钟,然后加入 100μL 的促凝血酶原激酶混合物(包含冻干的兔促凝血酶原激酶和氯化钙,其是根据各制造商[Sigma]的用法说明书,用蒸馏水重新配制的)。一旦加入促凝血酶原激酶混合物,计时器自动启动并一直持续到血浆凝结。记录凝结所需的时间(人类血浆的正常范围为 10~13 秒)。

测量凝血酶原时间(PT)的方法-试验 2

将血液收集于柠檬酸钠溶液中(比例 9:1),以得到最终浓度为 0.38%的柠檬酸盐。在 4°C 下,以 1200×g 离心分离柠檬酸处理的血液 20 分钟,得到血浆。

PT 试验在 37°C 下于塑料试管中进行,并采用 MCA210 微样凝结分析仪(Bio/Data 公司)。为了试验,将 25 ul 包含浓度范围为 0.1~100 uM 的试验化合物的血浆(由 1 mM 于 10% DMSO 中的储备液和血浆制备)及 25 ul 的促凝血酶原激酶 C Plus (Dade Berhing)自动地注入盒中。一旦加入促凝血酶原激酶 C Plus,仪器就测定并记录凝结所需的时间(人类血浆的正常范围为 10~13 秒)。

通用的纯化与分析方法

LC/MS 方法

分析的 HPLC 在 Supelcosil LCABZ+PLUS 柱子(3μm, 3.3cm x 4.6mm ID)上进行,用 0.1% HCO₂H 和 0.01 M 乙酸铵水溶液(溶剂 A),以及 95%乙腈和 0.05% HCO₂H 水溶液(溶剂 B)洗脱,同时采用下列洗脱梯度:0~0.7 分钟 0%B, 0.7~4.2 分钟 0→100%B, 4.2~5.3 分钟 100%B, 5.3~5.5 分钟 100→0%B, 流速为 3 ml/分钟(系统 1)。质谱(MS)记录在 Fisons VG Platform 质谱仪上,采用电喷雾正电离[(ES+ve 给出 MH⁺和 M(NH₄)⁺分子离子]或者电喷雾负电离

[(ES-ve 给出(M-H)⁻分子离子]方式。

¹H NMR 波谱是利用 Bruker DPX 400MHz 波谱仪记录的,其采用四甲基硅烷作为内标物。

BiotageTM 色谱是指利用 Dyax 公司出售的设备(Flash 40i 或 Flash 150i)以及预装了 KPSil 的柱而进行的纯化。

自动的质谱控制的制备色谱法是指这样的方法,其中物质通过于 HPLCABZ+ 5 μ m 柱子(5cm x 10mm i.d.)上的高效液相色谱纯化,使用 0.1% HCO₂H 水溶液和 95%的 MeCN, 5%水(0.5%的 HCO₂H), 并采用下列梯度洗脱条件: 0~1.0 分钟 5%B, 1.0~8.0 分钟 5 \rightarrow 30%B, 8.0~8.9 分钟 30%B, 8.9~9.0 分钟 30 \rightarrow 95%B, 9.0~9.9 分钟 95%B, 9.9~10 分钟 95 \rightarrow 0%B, 流速为 8ml/分钟(系统 2)。Gilson 202-馏分收集器由 VG Platform 质谱仪根据检测到感兴趣的物质而触发。

疏水的玻璃料是指 Whatman 出售的过滤管。

SPE(固相萃取)是指采用 International Sorbent Technology 有限公司出售的柱。

TLC (薄层色谱)是指采用 Merck 出售的涂有硅胶 60₂₅₄ 的 TLC 板。