



(12) 发明专利
(扉页更正)

(10) 授权公告号 CN 105142673 B8

(45) 授权公告日 2018.01.05

(48) 更正文献出版日 2018.02.16

(21) 申请号 201380073299.7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013.12.17

A61K 47/55(2017.01)

(30) 优先权数据

A61P 11/08(2006.01)

12382513.5 2012.12.18 EP

A61K 31/13(2006.01)

61/750,959 2013.01.10 US

A61K 31/439(2006.01)

A61K 31/4184(2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 453/02(2006.01)

2015.08.18

C07D 235/24(2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07C 15/50(2006.01)

PCT/EP2013/076973 2013.12.17

C07C 271/38(2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 李双双

W02014/095920 EN 2014.06.26

(73) 专利权人 阿尔米雷尔有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

(72) 发明人 拉娅·索莱费乌

艾尼斯·卡润可莫鲁诺

荷西·艾瓜德博世

卡罗斯·普吉都伦

席微亚·芳奎那波

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

公司 11285

代理人 张广育 钟守期

权利要求书 5 页 说明书 150 页

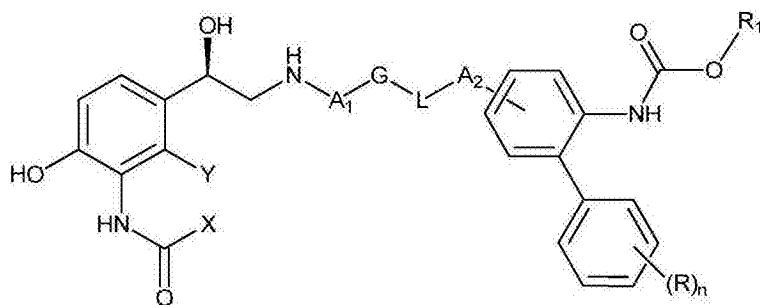
(54) 发明名称

具有 β 2 肾上腺素能激动剂及 M3 毒蕈碱拮抗剂活性的新型环己基和奎宁环基氨基甲酸酯衍生物

(57) 摘要

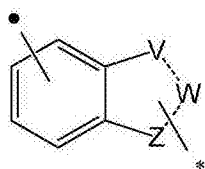
本发明涉及具有 β 2 肾上腺素能激动剂及 M3 毒蕈碱拮抗剂双重活性的新型化合物,涉及含有该新型化合物的药物组合物,涉及该新型化合物的制备方法并且涉及其在呼吸疗法中的用途。

1. 一种具有下式 (I) 的化合物、及其药学上可接受的盐和氘化衍生物:



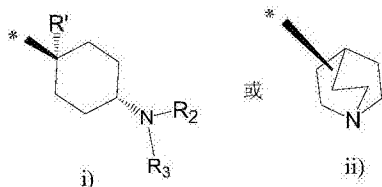
式 (I)

其中,R表示氢原子并且n具有1的值,A1和A2独立地表示任选被甲基基团取代的C1-6亚烷基基团,X与Y一起形成基团-CH=CH-或-CH2-O-,L选自直连键、-O-、-NR^c(CO)O-、-O(CH2)(CO)NR^c-、-NR^c(CO)-和-(CO)NR^c-,其中R^c表示氢原子或甲基基团,G表示亚苯基基团、吡啶基基团、环己基基团或下式的基团:



式 (Iwa)

其中V和Z独立地选自-N-、-NH-、-C-、-O-和-S-,并且W表示-N-、-NH-、-C-或-C(O)-基团,且其中所述亚苯基基团、吡啶基基团、环己基基团和式 (Iwa) 的基团独立地被一个或两个选自氯原子、甲基基团和甲氧基基团的取代基任选地取代,R¹表示下式的基团:



其中,R2和R3二者独立地选自氢原子、甲基基团和被苯基基团取代的丙基基团,R'表示氢原子。

2. 权利要求1的化合物,其是以下化合物之一:

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-(甲基氨基)环己基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲

酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[3-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{4-[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[3-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[({[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}羰基)氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2H-1,2,3-苯并三唑-2-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-{4-[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,

2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{5-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]戊基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[6-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{5-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]戊基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基[4-(4-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(5-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基[5-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基[4-(5-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-5-氧代戊基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基

甲酸酯、

反式-4-[甲基(3-苯基丙基)氨基]环己基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基[4-(3-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-3-氧代丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{4-[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基[4-(4-{反式-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)环己基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}丙基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{4-[5-({[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-5-氧代戊基)(甲基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{3-({[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基)(甲基)氨基}丙基)联苯-2-基)氨基甲酸酯、

1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(3-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}-3-氧代丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{2-({[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基)(甲基)氨基}乙基)联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{2-({[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}羰基)氧基}乙基)联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{4-[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基[4-(3-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基[4-(4-{[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-2-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基[4-(4-{[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-(3-(反式-4-(((2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)环己烷甲酰氨基)丙基)联苯-2-基)氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基[4-(4-{[2-氯-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{3-([反式-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)环己基]氧基)乙酰基}(甲基)氨基)丙基)联苯-2-基)氨基甲酸酯、

1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[2-氯-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

反式-4-氨基环己基(4-{4-[5-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]丁基)联苯-2-基)氨基甲酸酯、

1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{3-([2-氯-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基丙基)联苯-2-基)氨基甲酸酯、

1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[2-氯-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯,以及

1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[6-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯,及其药学上可接受的盐和氘化衍生物。

3. 一种药物组合物,其包含权利要求1至2中任一项所限定的化合物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

4. 权利要求1至2中任一项限定的化合物在制备用于治疗患有与 β_2 肾上腺素能受体激动剂和M3毒蕈碱受体拮抗剂活性相关的病理学病症或疾病的受试者的药物中的用途。

5. 权利要求4的化合物的用途,其中所述病症或疾病选自肺病、早产、青光眼、神经性疾病、心脏病、炎症以及胃肠疾病。

6. 权利要求4的化合物的用途,其中所述病症或疾病为哮喘或慢性阻塞性肺病。

7. 权利要求4的化合物的用途,其中所述受试者是人或动物体。

8. 一种结合物产品,其包含(i)权利要求1至2中任一项的化合物,和(ii)选自皮质类固醇和PDE4抑制剂的另一种化合物,用于同时、单独或序贯地用于治疗人或动物体。

具有 β_2 肾上腺素能激动剂及M3毒蕈碱拮抗剂活性的新型环己基和奎宁环基氨基甲酸酯衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有 β_2 肾上腺素能激动剂及M3毒蕈碱拮抗剂双重活性的新型化合物。本发明还涉及含有所述新型化合物的药物组合物、所述新型化合物的制备方法及其在呼吸疗法中的用途。

背景技术

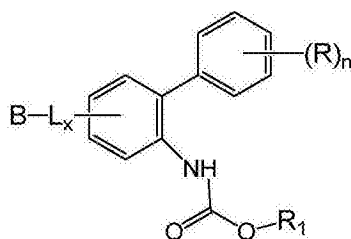
[0002] 支气管扩张剂在呼吸障碍(例如COPD和哮喘)的治疗中起着杰出的作用。 β 肾上腺素能激动剂和胆碱能毒蕈碱拮抗剂在广泛的临床应用中是公认的支气管扩张剂。目前通过吸入途径使用的 β 肾上腺素能激动剂包括短效剂如沙丁胺醇(salbutamol)(每日四次(qid))或特布他林(terbutaline)(每日三次(tid)),以及长效剂如沙美特罗(salmeterol)和福莫特罗(formoterol)(每日两次(bid)),这些药剂通过刺激气道平滑肌的肾上腺素能受体而产生支气管扩张,逆转支气管收缩剂对各种介质如乙酰胆碱的反应。目前使用的吸入性毒蕈碱拮抗剂包括短效的异丙托铵(ipratropium)溴化物(每日四次(qid))或欧西托平(oxitropium)溴化物(每日四次(qid))及长效的噻托溴铵(tiotropium)(每日四次(qd))。这些药剂通过减少气道平滑肌的迷走神经类胆碱能的作用而产生支气管扩张。除了改善肺功能,这些药剂也可改善生活质量并减少病情恶化。在临床文献中,大量研究有力地证明了对于COPD的治疗而言,给予 β_2 激动剂与M3拮抗剂的结合物比单独给予其中一种更有效(例如, van Noord, J.A., et al., Eur. Respir. J., 2005; 26: 214-222)。将包含这两种类型的支气管扩张剂的结合物的药物组合物用在呼吸疗法中也是本领域已知的。例如, W02009013244公开了一种药物组合物,其含有作为 β -肾上腺素能激动剂的沙美特罗和作为抗毒蕈碱剂的噻托溴铵。

[0003] 就COPD治疗中的功效及副作用而言,具有对毒蕈碱M3和肾上腺素能 β_2 受体(MABA)的双重活性的单一分子将是理想的。与双组分的结合物相比,其还会显示出在制剂方面的相关优点。而且,其也会更容易与其他治疗剂如吸入性抗炎剂共同配制以形成三重疗法的结合物。因此,亟需兼具 β_2 受体激动剂和毒蕈碱活性并适合于治疗呼吸疾病如哮喘和COPD的新型化合物。

发明内容

[0004] 本发明提供兼具 β_2 肾上腺素能受体激动剂和毒蕈碱受体拮抗剂活性的新型化合物。因此,提供式(A)的化合物、及其药学上可接受的盐和氘化衍生物:

[0005]



式 (A)

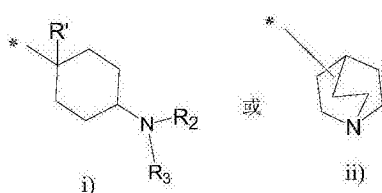
[0006] 其中

[0007] ●R选自氢原子、卤素原子、羟基、直链或支链的C₁₋₄烷基基团、直链或支链的C₁₋₄羟烷基基团、以及直链或支链的C₁₋₄烷氧基基团，

[0008] ●n具有1或2的值，

[0009] R¹表示下式的基团：

[0010]



[0011] 其中：

[0012] ○R₂和R₃独立地表示氢原子、直链或支链的C₁₋₆烷基基团（优选为直链或支链的C₁₋₄烷基基团）、(C₅₋₆芳基)-(C₁₋₄)烷基基团、或直链或支链的C₁₋₄烷氧基基团，

[0013] ○R'表示氢原子或直链或支链的C₁₋₄烷基基团，

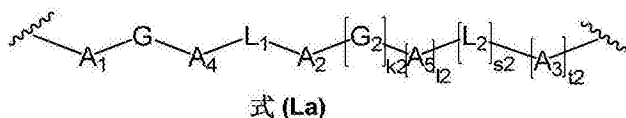
[0014] ○*表示R₁与式(A)分子的剩余部分连接的点，

[0015] ●L_x是合适的共价连接体，

[0016] ●B是具有β₂肾上腺素能结合活性的部分。

[0017] L_x是连接体，其定义为式(A)的β₂激动剂部分B与联苯部分之间的共价键。

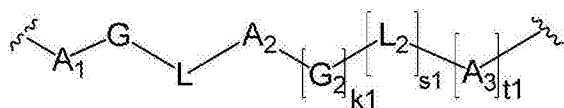
[0018] 在本发明的一个实施方案中，连接体L_x具有下式：



式 (La)

或

[0019]



式 (Lb)

[0020] 其中，k₁、k₂、s₁、s₂、t₁和t₂独立地具有0或1的值；

[0021] ●A₁、A₂、A₃、A₄和A₅各自独立地选自直连键、C₁₋₁₀亚烷基基团、C₂₋₁₀亚烯基基团和C₂₋₁₀亚炔基基团，其中，所述基团任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素原子、羟基、直链或支链的C₁₋₄烷基基团、直链或支链的C₁₋₄烷氧基基团、C₅₋₆芳基基团和C₃₋₇环烷基基团，

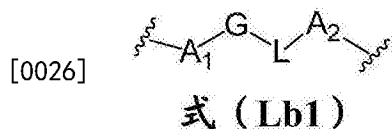
[0022] ●L、L₁和L₂独立地选自直连键、-O-、-NR^c-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-NR^c(CO)-、-(CO)NR^c-、-NR^c(CO)(CH₂)_qO-、-O(CH₂)_q(CO)NR^c-、-NR^c(CO)(CH₂)_qNR^c(CO)-、-O(CH₂)_qNR^c-、-NR^c

$(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^c(\text{CO})\text{NR}^d-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c-$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{C}(\text{O})-$ ，其中 R^c 和 R^d 独立地选自氢原子和直链或支链的 C_{1-4} 烷基基团，并且 q 具有0、1、2、3或4的值。

[0023] ● G 和 G_2 独立地选自直连键、 C_{3-10} 单环或双环的环烷基基团、 C_{5-14} 单环或双环的芳基基团、具有一个或多个选自 N 、 S 和 O 的杂原子的3元至14元饱和或不饱和的单环或双环的杂环基团、具有一个或多个选自 N 、 S 和 O 的杂原子的5元至14元单环或双环的杂芳基基团、含有通过共价键或 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-$ 基团相互连接的两个单环环系的双环环系，其中，所述单环环系独立地选自 C_{3-8} 环烷基基团、 C_{5-6} 芳基基团、具有一个或多个选自 N 、 S 和 O 的杂原子的3元至8元饱和或不饱和的杂环基团、具有一个或多个选自 N 、 S 和 O 的杂原子的5元至6元杂芳基基团，其中，所述环状基团独立地任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素原子、 C_{1-4} 烷基基团、 C_{1-4} 烷氧基基团、羧基、氰基、硝基、羟基、氧代基团、三氟甲基基团和三氟甲氧基基团。

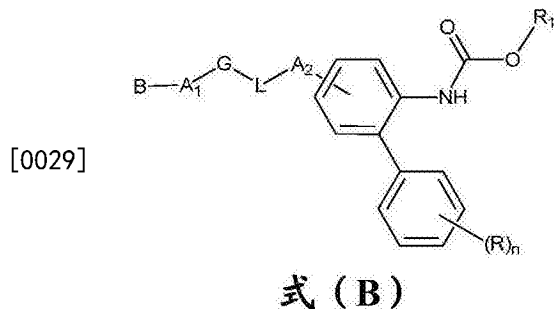
[0024] 在一个优选实施方案中，所有的 k_1 、 k_2 、 s_1 、 s_2 、 l_2 、 t_1 和 t_2 都具有0的值

[0025] 在另一个优选实施方案中，连接体 L 具有下式(Lb1)：



[0027] 其中， A_1 、 A_2 、 L 和 G 如上所定义。

[0028] 在一个优选的实施方案中，本发明的化合物具有下式(B)：



[0030] 其中， A_1 、 A_2 、 B 、 L 、 G 、 n 、 R 和 R_1 如上所定义。

[0031] 本发明还提供本文中所描述的合成方法和中间体，其可用于制备本发明的化合物。

[0032] 本发明还提供一种药物组合物，其包含至少一种本发明的化合物和药学上可接受的载体。

[0033] 本发明还提供本文描述的本发明的化合物通过疗法用于治疗人或动物体。

[0034] 本发明还涉及本文描述的化合物，用于治疗与 β_2 肾上腺素能受体和毒蕈碱受体双重活性相关的病理学病症或疾病，具体地，其中所述病理学病症或疾病选自肺病(如哮喘或慢性阻塞性肺病)、早产、青光眼、神经性疾病、心脏病、炎症、泌尿疾病(如尿失禁)、以及胃肠疾病(如肠易激综合征或痉挛性结肠炎)，优选哮喘和慢性阻塞性肺病。

[0035] 本发明还提供本文描述的本发明的化合物用于制造用于治疗与 β_2 肾上腺素能受体和毒蕈碱受体双重活性相关的病理学病症或疾病的药剂的用途，具体地，其中所述病理学病症或疾病选自肺病(如哮喘或慢性阻塞性肺病)、早产、青光眼、神经性疾病、心脏病、炎

症、泌尿疾病(如尿失禁)、以及胃肠疾病(如肠易激综合征或痉挛性结肠炎),优选哮喘和慢性阻塞性肺病。

[0036] 本发明还涉及用于治疗与B2肾上腺素能受体和毒蕈碱受体双重活性相关的病理学病症或疾病的方法,具体地,其中所述病理学病症或疾病选自肺病(如哮喘或慢性阻塞性肺病)、早产、青光眼、神经性疾病、心脏病、炎症、泌尿疾病(如尿失禁)、以及胃肠疾病(如肠易激综合征或痉挛性结肠炎),优选哮喘和慢性阻塞性肺病,所述方法包括向需要所述治疗的受试者给予治疗有效量的本发明的化合物或本发明的药物组合物。

[0037] 本发明还提供一种组合产品,其包括(i)至少一种本文描述的本发明的化合物;和(ii)一种或多种选自皮质类固醇和/或PDE4抑制剂的活性成分,用于同时、单独或序贯地用于治疗人或动物体。

具体实施方案

[0038] 除非另有说明,当描述本发明的化合物、组合物及方法时,以下术语具有下述含义。

[0039] 本文中使用的术语C₁-C₆烷基包括具有1-6个、优选1-4个碳原子的直链或支链基团。实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和正己基。

[0040] 本文中使用的术语C₁-C₁₀亚烷基包括通常具有1-10个碳原子、优选1至6个碳原子、更优选1至4个碳原子的二价烷基部分。C₁-C₁₀亚烷基基团的实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基和亚己基基团。

[0041] 本文中使用的术语C₂-C₁₀亚烯基包括通常具有2-10个碳原子、优选2至6个碳原子、更优选2至4个碳原子的二价烯基部分。C₂-C₁₀亚烯基基团的实例包括亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基、亚庚烯基、亚辛烯基基团。

[0042] 本文中使用的术语C₂-C₁₀亚炔基包括具有2-10个碳原子、优选2-6个碳原子、更优选2至4个碳原子的二价炔基部分。实例包括亚丙炔基、亚丁炔基、亚庚炔基、亚辛炔基。

[0043] 本文中使用的术语C₁-C₄烷氧基(或烷基氧基)包括各自具有1到4个碳原子的烷基部分的被任选地取代的、直链或支链的含氧基团。优选的烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0044] 本文中使用的术语C₄-C₆环烷基包括具有4至6个碳原子、优选3至5个碳原子的饱和的单环或多环的碳环基团。实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。优选环丙基、环丁基和环戊基。

[0045] 本文中使用的术语C₅-C₁₄芳基基团通常包括C₅-C₁₄、优选C₆-C₁₄、更优选C₆-C₁₀的单环或多环芳基基团。芳基基团的实例包括苯基、萘基(naphthyl, naphthalenyl)、蒽基和菲基。

[0046] 本文中使用的术语5元至14元杂芳基基团通常包括包含至少一个杂芳族环并含有至少一个选自O、S和N的杂原子的5元至14元环体系。5元至14元杂芳基基团可以是单环或其中至少一个环含有杂原子的两个或多个稠环。

[0047] 实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、苯并呋喃基、噁二唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、吡咯基、苯并噻唑基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑

啉基、喹啉基、噌啉基、三唑基、中氮茛基、二氢吲哚基、异二氢氮茛基、异氮茛基、咪唑烷基、喋啶基、噻蒎基、吡啶基、2H-吡啶并[3,4-d]嘧啶基、1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基和各种吡咯并吡啶基基团。

[0048] 本文使用的术语3元至14元杂环基基团通常包括非芳香族的、饱和或不饱和的C₃-C₁₄碳环环系,其中一个或多个,例如1、2、3或4个碳原子,优选1或2个碳原子被选自N、O和S的杂原子替代。杂环基可以是单环或其中至少一个环含有杂原子的两个以上的稠合环,并且可以具有一个或多个双键

[0049] 3元至14元杂环基的实例包括哌啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯基、吡啶啉基、吡啶烷基、奎宁环基、三唑基、吡啶基、四唑基、咪唑烷基、咪唑基、环氧乙基、环硫乙基、吡丙啶基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、氮杂环丁基、4,5-二氢-噁唑基、2-苯并呋喃-1(3H)-酮、1,3-二氧杂环戊二烯-2-酮、四氢呋喃基、3-氮杂-四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1,4-氮硫杂环己基(1,4-azathianyl)、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氮杂环庚基、1,4-二氧杂环庚基、1,4-氧硫杂环庚基、1,4-氧氮杂环庚基、1,4-二硫杂环庚基、1,4-硫氮杂环庚基、1,4-二氮杂环庚基、托烷基、(1S,5R)-3-氮杂-双环[3.1.0]己基、3,4-二氢-2H-吡喃基、5,6-二氢-2H-吡喃基、2H-吡喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,2,3,4-四氢吡啶基、1,2,5,6-四氢吡啶基、异二氢氮茛基和二氢吲哚基。

[0050] 本文中使用的术语卤素原子包括氯原子、氟原子、溴原子或碘原子,通常是氟原子、氯原子或溴原子。术语卤代(halo)用作前缀时具有相同含义。

[0051] 还包括在本发明的范围内的是式(I)的化合物的异构体、多晶型物(polymorph)、药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物(isotope)、溶剂合物和前药。在整个本申请说明书中对式(I)的化合物的任何引用包括对这种式(I)的化合物的任何异构体、多晶型物、药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、溶剂合物或前药的引用。

[0052] 异构体

[0053] 含有一个或多个手性中心的化合物可以对映异构或非对映异构纯的形式、以外消旋混合物的形式以及以富含一种或多种立体异构体的混合物的形式使用。所述及所要求保护的本发明的化合物涵盖化合物的外消旋形式以及单个对映异构体、非对映异构体,以及富含立体异构体的混合物。

[0054] 用于制备/分离单个对映异构体的常规技术包括由适合的光学纯的前体的手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)来拆分外消旋体。或者,可将外消旋体(或外消旋前体)与适合的光学活性化合物(例如醇,或在化合物含有酸性或碱性部分的情况下为酸或碱,例如酒石酸或1-苯乙胺)反应。所得的非对映异构混合物可通过色谱法和/或分级结晶法来分离,且非对映异构体中的一个或两个通过本领域技术人员熟知的方法转化为相应的纯的对映异构体。本发明的手性化合物(及其手性前体)可在不对称树脂上使用色谱法(通常为HPLC)以对映异构性富集的形式获得,所用的流动相由含有0%至50%(通常2%至20%)的异丙醇和0%至5%的烷基胺(通常为0.1%二乙胺)的烃(通常为庚烷或己烷)组成。洗脱液浓缩得到浓缩的混合物。立体异构体聚集物(conglomerate)可通过本领域技术人员已知的常规技术分离。参见,例如“Stereochemistry of Organic Compounds”,Ernest L. Eliel (Wiley, New York, 1994)。

[0055] 式(I)的化合物可以呈现出互变异构和结构异构现象。互变异构体在溶液中作为

互变异构体组 (tautomeric set) 的混合物存在。在固体形式中, 通常一种互变异构体占优势。虽然可能描述了一种互变异构体, 但是本发明包括式 (I) 化合物的所有的互变异构体。

[0056] 多晶型物

[0057] 本发明的化合物可以以不同的物理形式 (即无定形形式和结晶形式) 存在。

[0058] 此外, 本发明的化合物可以具有以超过一种的形式结晶的能力, 这种特性称为多晶现象。多晶型物可以通过本领域熟知的各种物理性质区分, 例如X射线衍射图案、熔点或溶解度。本发明化合物的所有物理形式, 包括其所有多晶型形式 (“多晶型物”) 均包括在本发明的范围内。

[0059] 盐

[0060] 如本文使用的, 术语药学上可接受的盐是指对于给药至患者 (例如哺乳动物) 为可接受的由碱或酸制备的盐。所述盐可衍生自药学上可接受的无机碱或有机碱以及药学上可接受的无机酸或有机酸。

[0061] 本文中使用的术语药学上可接受的盐包括药学上可接受的酸或碱的盐。药学上可接受的酸包括无机酸, 例如盐酸、硫酸、磷酸、焦磷酸、氢溴酸、氢碘酸和硝酸; 以及有机酸, 例如柠檬酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘液酸、抗坏血酸、草酸、泛酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、辛那酸 (xinafoic) (1-羟基-2-萘甲酸)、萘二磺酸 (napadisilic) (1,5-萘二磺酸) 等。特别优选衍生自富马酸、氢溴酸、盐酸、乙酸、硫酸、甲磺酸、辛那酸以及酒石酸的盐。

[0062] 衍生自药学上可接受的无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选铵盐、钙盐、镁盐、钾盐以及钠盐。

[0063] 衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括以下碱的盐: 伯胺、仲胺以及叔胺, 包括烷基胺、芳基烷基胺、杂环基胺、环胺、天然存在的胺等, 例如精氨酸、甜菜碱、咖啡碱、胆碱、N, N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、组胺、海卓胺 (hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因 (procaine)、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

[0064] 本发明的其他优选的盐为季铵化合物, 其中一当量的阴离子 (X^-) 与N原子的正电荷结合。 X^- 可为各种无机酸的阴离子, 例如氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根; 或有机酸的阴离子, 例如乙酸根、马来酸根、富马酸根、柠檬酸根、草酸根、琥珀酸根、酒石酸根、苹果酸根、扁桃酸根、三氟乙酸根、甲磺酸根以及对甲苯磺酸根。 X^- 优选为选自以下的阴离子: 氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、乙酸根、马来酸根、草酸根、琥珀酸根或三氟乙酸根。 X^- 更优选为氯离子、溴离子、三氟乙酸根或甲磺酸根。

[0065] N-氧化物

[0066] 如本文使用的, N-氧化物通过使用适当的氧化剂由分子中存在的碱性叔胺或亚胺形成。

[0067] 同位素衍生物

[0068] 本发明还包括同位素标记的本发明化合物, 其中一个或多个原子被具有相同原子序数, 但原子质量或质量数不同于自然界中常见的原子质量或质量数的原子替代。适用于包含于本发明化合物中的同位素的实例包括以下的同位素: 氢, 例如 ^2H 和 ^3H ; 碳, 例如 ^{11}C 、 ^{13}C

和 ^{14}C ;氯,例如 ^{36}Cl ;氟,例如 ^{18}F ;碘,例如 ^{123}I 和 ^{125}I ;氮,例如 ^{13}N 和 ^{15}N ;氧,例如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ;磷,例如 ^{32}P ;以及硫,例如 ^{35}S 。某些同位素标记的本发明化合物(例如,那些纳入放射性同位素的本发明化合物)在药物和/或基底组织分布研究中有用。放射性同位素氚(^3H)和碳-14(^{14}C)鉴于其易于纳入并且检测方法简便因此特别适用于此目的。用例如氘(^2H)的较重同位素取代可获得某些由较大代谢稳定性产生的治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需求降低,因此其在一些情况下可为优选的。用正电子发射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N)取代可用于正电子发射断层扫描(Positron Emission Topography;PET)研究以检验基底受体占有率。

[0069] 同位素标记的本发明的化合物通常可由本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的方法,使用适当的同位素标记的试剂替代原本采用的未标记的试剂来制备。

[0070] 优选的同位素标记化合物包括本发明化合物的氘化衍生物。如本文使用的,术语氘化衍生物涵盖在特定位置的至少一个氢原子被氘替代的本发明化合物。氘(D或 ^2H)为以0.015摩尔%的天然丰度存在。

[0071] 溶剂合物

[0072] 本发明的化合物可以非溶剂合物和溶剂合物两种形式存在。本文使用的术语溶剂合物用以描述包括本发明的化合物以及一定量的一种或多种药学上可接受的溶剂分子的分子复合物。当所述溶剂为水时采用术语水合物。溶剂合物形式的实例包括(但不限于)与水、丙酮、二氯甲烷、2-丙醇、乙醇、甲醇、二甲基亚砜(DMSO)、乙酸乙酯、乙酸、乙醇胺或其混合物结合的本发明化合物。本发明特别预期一个溶剂分子可与本发明化合物的一个分子结合,例如水合物。

[0073] 此外,在本发明中特别预期超过一个的溶剂分子可与本发明化合物的一个分子结合,例如二水合物。另外,本发明特别预期少于一个的溶剂分子可与本发明化合物的一个分子结合,例如半水合物。此外,还预期本发明的溶剂合物作为保留化合物的非溶剂合物形式的生物学有效性的本发明化合物的溶剂合物。

[0074] 前药

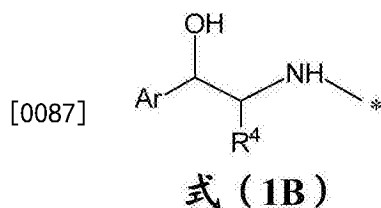
[0075] 本文所述的化合物的前药也在本发明的范围内。因此,本发明的化合物的某些衍生物(所述衍生物自身可具有极小或没有药理学活性)当给药至体内或体表时可例如通过水解裂解来转化为具有所需活性的本发明的化合物。将这种衍生物称作“前药”。关于前药的用途的其他信息可见于Pro-drugs as Novel Delivery Systems,第14卷,ACS Symposium Series(T.Higuchi和W.Stella)以及Bioreversible Carriers in Drug Design,Pergamon Press,1987(E.B.Roche编,American Pharmaceutical Association)。

[0076] 本发明的前药可例如通过用某些本领域技术人员已知为“前部分(pro-moiety)”(例如描述于Design of Prodrugs by H.Bundgaard(Elsevier,1985))的某些部分替代本发明化合物中存在的适当的官能团来制备。

[0077] 通常B是具有 β_2 肾上腺素能结合活性的部分,其使得所述化合物的 IC_{50} 为1mM以下,优选100 μM 以下,更优选10 μM 以下,更优选1 μM 以下,更优选500nM以下,最优选250nM以下,如在 β_2 肾上腺素能结合测试中测量的。

[0078] 通常所述 β_2 肾上腺素能结合测试包括:

- [0079] a) 提供在测试缓冲液中包含Sf9细胞的膜悬浮液
 [0080] b) 在之前用含有涂布剂的测试缓冲液处理过的板中与3H-CGP12177一起孵育
 [0081] c) 在心得安(propanolol)的存在下测量测试化合物的结合
 [0082] d) 保持孵育
 [0083] e) 终止结合反应
 [0084] f) 通过使用多种不同的测试化合物浓度重复步骤a)至e)确定测试化合物对受体的亲和性。
 [0085] g) 使用四参数log方程计算IC₅₀。
 [0086] 通常B表示式(1B)的基团:



[0088] 其中:

[0089] ●R⁴选自氢原子、直链或支链的C₁₋₄烷基基团和直链或支链的C₁₋₄烷氧基基团,

[0090] ●Ar选自C₃₋₁₀饱和或不饱和的单环或双环烷基基团、C₅₋₁₄单环或双环芳基基团、具有一个或多个选自N、S和O的杂原子的3元至14元饱和或不饱和的单环或双环的杂环基团、具有一个或多个选自N、S和O的杂原子的5元至14元单环或双环杂芳基基团,其中所述环状基团独立地被一个或多个选自以下的取代基任选地取代:卤素原子、氰基基团、硝基基团、氧代基团、羧基基团、C₁₋₄烷基基团、C₁₋₄烷氧基基团、-CF₃、-OCF₃、-NR^eR^f、-(CH₂)_p-OH、-NR^e(CO)R^f、-NR^e-SO₂-R^g、-SO₂NR^eR^f、-OC(O)R^h和-NR^e(CH₂)₍₀₋₂₎-Rⁱ,其中p具有0、1或2的值,并且其中:

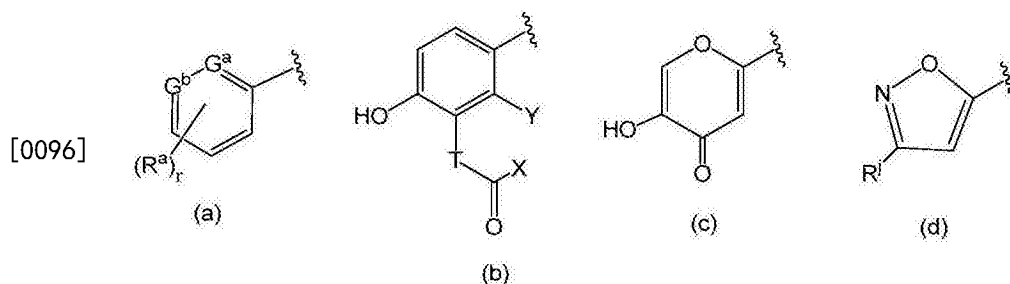
[0091] R^e和R^f独立地表示氢原子或直链或支链的C₁₋₄烷基基团,

[0092] R^g选自直链或支链的C₁₋₄烷基基团、C₅₋₆芳基基团、饱和或不饱和的C₃₋₈环烷基,其中所述环状基团独立地被一个或多个选自卤素原子、C₁₋₄烷基基团和C₁₋₄烷氧基基团的取代基任选地取代,

[0093] R^h选自氢原子、-NR^eR^f和C₅₋₆芳基基团,其中所述C₅₋₆芳基基团任选地被一个或多个选自C₁₋₄烷基基团和C₁₋₄烷氧基基团的取代基取代,

[0094] Rⁱ选自C₅₋₆芳基基团、C₃₋₈环烷基基团、3元至8元饱和或不饱和的杂环基基团,所述基团独立地被一个或多个选自卤素原子、C₁₋₄烷基基团和C₁₋₄烷氧基基团的取代基任选地取代。

[0095] 优选地,Ar表示下式的基团:



[0097] 其中

[0098] ● G^a 和 G^b 独立地选自氮原子和碳原子,

[0099] ● r 具有0、1、2或3的值,并且

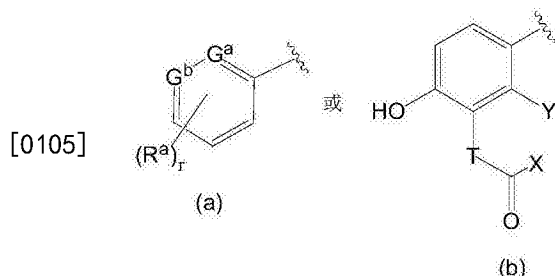
[0100] ● R^a 选自卤素原子、氨基基团、氰基基团、硝基基团、氧代基团、羧基基团、 C_{1-4} 烷基基团、 C_{1-4} 烷氧基基团、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_p-OH$ 、 $-NH(CO)H$ 、 $-NH-SO_2-R^g$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-O(CO)-(4-甲基)苯基$ 、 $-O(CO)-N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 和 $-NH(CH_2)_{(1-2)}-R^i$ 基团,其中 p 如上文所定义,并且 R^g 和 R^i 独立地选自被选自甲基基团或甲氧基基团的一个取代基任选地取代的苯基,

[0101] ● R^j 表示卤素原子,

[0102] ● T 选自 $-CH_2-$ 和 $-NH-$,

[0103] ● X 和 Y 均表示氢原子或者 X 与 Y 一起形成基团 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-O-$ 或 $-S-$,其中在 $-CH_2-O-$ 的情形中,亚甲基与带有 X 的羰基基团结合,氧原子与带有 Y 的苯环中的碳原子结合,

[0104] 优选地, Ar 表示式(a)或(b)的化合物,其中:



[0106] ● G^a 和 G^b 均表示碳原子,

[0107] ● R^a 选自卤素原子、氨基基团、氰基基团、硝基基团、 $-(CH_2)_p-OH$ 、 $-NH(CO)H$ 、 $-NH-SO_2-CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-O(CO)-(4-甲基)苯基$ 、 $-O(CO)-N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 和 $-CF_3$ 基团,其中 p 具有0、1或2的值,

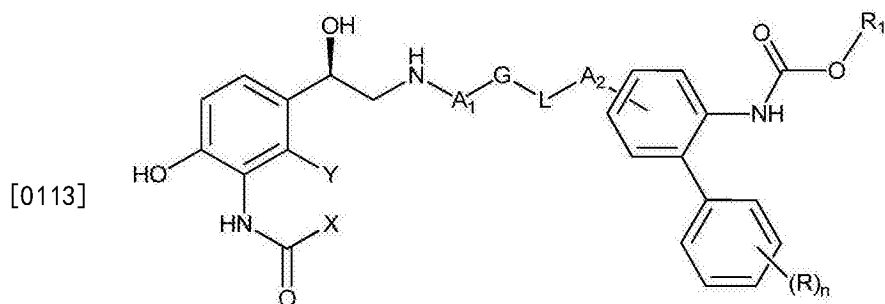
[0108] ● T 表示 $-NH-$ 基团,

[0109] ● X 和 Y 均表示氢原子或者 X 与 Y 一起形成基团 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 或 $-S-$,其中在 $-CH_2-O-$ 的情形中,亚甲基与带有 X 的酰氨基取代基中的碳原子结合,氧原子与带有 Y 的苯环中的碳原子结合

[0110] 在一个仍优选的实施方案中, Ar 选自3-溴异噁唑-5-基、3,4-二羟基苯基、4-羟基-3-(甲基磺酰氨基)苯基、3,4-双(4-甲基苯甲酰氧基)苯基、3,5-双(二甲基氨基甲酰氧基)苯基、(5-羟基-6-羟甲基)吡啶-2-基、(4-氨基-3,5-二氯)苯基、4-羟基苯基、4-羟基-3-(2-羟乙基)苯基、4-羟基-3-(羟甲基)苯基、[4-氨基-3-氯-5-(三氟甲基)]苯基、(3-甲酰胺基-4-羟基)苯基、8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基、8-羟基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基、5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基、4-羟基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁嗪-7-基。优选地, Ar 选自4-羟基-3-(羟甲基)苯基、(3-甲酰胺基-4-羟基)苯基、8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基、8-羟基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基和5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基。

[0111] 在另一个实施方案中, Ar 表示式(b)的化合物,其中 X 和 Y 如上文所定义, T 表示 $-NH-$ 基团。

[0112] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的化合物具有下式(I):



式 (I)

[0114] 其中

[0115] ●R选自氢原子、卤素原子、羟基、直链或支链的C₁₋₄烷基基团、直链或支链的C₁₋₄羟烷基基团和直链或支链的C₁₋₄烷氧基基团，

[0116] ●n具有1或2的值，

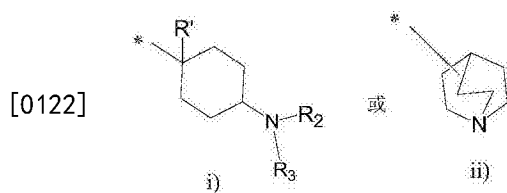
[0117] ●X和Y均为氢原子或者X与Y一起形成基团-CH=CH-、-CH₂-O-或-S-，其中在-CH₂-O-的情形中，亚甲基与带有X的酰氨基取代基中的碳原子结合，氧原子与带有Y的苯环中的碳原子结合，

[0118] ●A₁和A₂独立地选自直连键、C₁₋₁₀亚烷基基团、C₂₋₁₀亚烯基基团和C₂₋₁₀亚炔基基团，其中，所述基团任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素原子、羟基、直链或支链的C₁₋₄烷基基团、直链或支链的C₁₋₄烷氧基基团、C₅₋₆芳基基团和C₃₋₇环烷基基团，

[0119] ●G选自直连键、C₃₋₁₀单环或双环的环烷基基团、C₅₋₁₄单环或双环的芳基基团、具有一个或多个选自N、S和O的杂原子的3元至14元饱和或不饱和的单环或双环的杂环基基团、具有一个或多个选自N、S和O的杂原子的5元至14元单环或双环的杂芳基基团、由通过共价键或-O-基团相互连接的两个单环环系组成的双环环系，其中，所述单环环系独立地选自：C₃₋₈环烷基基团、C₅₋₆芳基基团、具有一个或多个选自N、S和O的杂原子的3元至8元饱和或不饱和的杂环基基团、具有一个或多个选自N、S和O的杂原子的5元至6元杂芳基基团，其中，所述环状基团独立地被一个或多个选自以下的取代基任选地取代：卤素原子、C₁₋₄烷基基团、C₁₋₄烷氧基基团、羧基基团、氰基、硝基、羟基、氧代基团、三氟甲基基团和三氟甲氧基基团。

[0120] ●L选自直连键、-O-、-NR^c-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-NR^c(CO)-、-(CO)NR^c-、-NR^c(CO)(CH₂)_qO-、-O(CH₂)_q(CO)NR^c-、-NR^c(CO)(CH₂)_qNR^c(CO)-、-O(CH₂)_qNR^c-、-NR^c(CH₂)_qO-、-NR^c(CO)NR^d-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-S(O)₂NR^c-、-NR^cS(O)₂-、-NR^cS(O)₂NR^d-、-C(O)NR^cS(O)₂-和-S(O)₂NR^cC(O)-，其中R^c和R^d独立地选自氢原子和直链或支链的C₁₋₄烷基基团，并且q具有0、1、2、3或4的值，

[0121] ●R¹表示下式的基团：



[0123] 其中，R₂和R₃独立地表示氢原子、直链或支链的C₁₋₄烷基基团、(C₅₋₆芳基)-(C₁₋₄)烷基基团，且R'表示氢原子或直链或支链的C₁₋₄烷基基团。

[0124] 通常, A_1 和 A_2 独立地选自: C_{1-6} 亚烷基基团、 C_{1-6} 亚烯基基团和 C_{1-6} 亚炔基基团,其中,所述基团任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素原子、羟基、 C_{1-2} 烷基基团、 C_{1-2} 烷氧基基团、 C_{5-6} 芳基基团和 C_{3-6} 环烷基基团。

[0125] 优选地, A_1 和 A_2 独立地表示任选被一个或多个选自 C_{1-2} 烷基基团、 C_{1-2} 烷氧基基团和苯基基团的取代基取代的 C_{1-6} 亚烷基基团;优选地, A_1 和 A_2 独立地表示任选被一个或两个选自甲基基团和甲氧基基团的取代基取代(更优选被一个或两个甲基基团取代)的 C_{1-4} 亚烷基基团。

[0126] 通常, X 与 Y 一起形成基团 $-CH=CH-$ 或 $-CH_2-O-$ 。优选地, X 与 Y 一起形成基团 $-CH=CH-$ 。

[0127] 通常, L 选自直连键、 $-O-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^c(CO)-$ 、 $-(CO)NR^c-$ 、 $-NR^c(CO)(CH_2)_qO-$ 、 $-O(CH_2)_q(CO)NR^c-$ 、 $-NR^c(CO)(CH_2)_qNR^c(CO)-$ 、 $-O(CH_2)_qNR^c-$ 、 $-NR^c(CH_2)_qO-$ 、 $-NR^c(CO)NR^d-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-S(O)_2NR^c-$ 、 $-NR^cS(O)_2-$ 、 $-NR^cS(O)_2NR^d-$ 、 $-C(O)NR^cS(O)_2-$ 和 $-S(O)_2NR^cC(O)-$,其中 R^c 和 R^d 独立地选自氢原子和直链或支链的 C_{1-4} 烷基基团,并且 q 具有0、1、2、3或4的值。

[0128] 优选地, L 选自直连键、 $-O-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-NR^c(CO)-$ 、 $-(CO)NR^c-$ 、 $-NR^c(CO)(CH_2)_qO-$ 、 $-O(CH_2)_q(CO)NR^c-$ 、 $-NR^c(CO)(CH_2)_qNR^c(CO)-$ 、 $-O(CH_2)_qNR^c-$ 、 $-NR^c(CH_2)_qO-$ 、 $-NR^c(CO)NR^d-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$,其中 R^c 和 R^d 独立地选自氢原子和甲基基团。

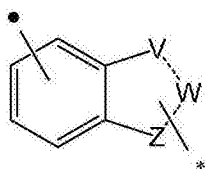
[0129] 优选地, L 选自直连键、 $-O-$ 、 $-NR^c(CO)-$ 、 $-(CO)NR^c-$ 、 $-NR^c(CO)(CH_2)_qO-$ 、 $-O(CH_2)_q(CO)NR^c-$ 和 $-C(O)-$,其中 R^c 和 R^d 独立地选自氢原子和甲基基团。更优选地, L 选自直连键、 $-NR^c(CO)-$ 、 $-(CO)NR^c-$ 、 $-O(CH_2)_q(CO)NR^c-$ 和 $-C(O)-$,最优选为直连键、 $-NR^c(CO)-$ 和 $-(CO)NR^c-$,其中 R^c 表示氢原子或甲基基团。

[0130] 通常, G 选自直连键、 C_{3-7} 环烷基基团、 C_{5-14} 单环或双环的芳基基团、具有一个或多个选自 N 、 S 和 O 的杂原子的3元至14元饱和或不饱和的单环或双环的杂环基基团、具有一个或多个选自 N 、 S 和 O 的杂原子的5元至14元单环或双环的杂芳基基团、包含通过共价键或 $-O-$ 基团相互连接的两个单环环系的双环环系,其中,所述单环环系独立地选自 C_{3-8} 环烷基基团、 C_{5-6} 芳基基团,其中,所述环状基团独立地被一个或多个选自以下的取代基任选地取代:卤素原子、 C_{1-4} 烷基基团、 C_{1-4} 烷氧基基团、羧基基团、氰基、硝基、羟基、氧代基团、三氟甲基基团和三氟甲氧基基团。

[0131] 优选地, G 选自直连键、 C_{3-7} 环烷基基团、 C_{5-6} 芳基基团、具有一个或多个选自 N 、 S 和 O 的杂原子的8元至10元饱和或不饱和的双环的杂环基基团、具有一个或多个选自 N 、 S 和 O 的杂原子的8元至10元双环的杂芳基基团,其中,所述环状基团独立地被一个或多个选自以下的取代基任选地取代:卤素原子、 C_{1-4} 烷基基团、 C_{1-4} 烷氧基基团、氰基、硝基、羟基和氧代基团。

[0132] 更优选地, G 选自 C_{3-7} 环烷基基团、 C_{5-6} 芳基基团、或下式的基团

[0133]

**式 (Iwa)**

[0134] 其中

[0135] -V、W和Z独立地选自-N-、-NH-、-C-、-CH-、-S-、-O-和-C(O)-,

[0136] 其中,环状基团独立地被一个或多个选自以下的取代基任选地取代:卤素原子、C₁₋₄烷基基团和C₁₋₄烷氧基基团。

[0137] 式 (Iwa) 中的虚线表示单键或双键,取决于V、W和Z的性质。

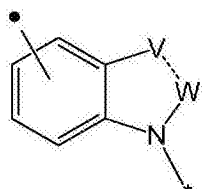
[0138] 通常,W表示-N-、-NH-或-C(O)-基团,优选地W表示-C(O)-基团。

[0139] 通常,V表示-N-、-NH-、-S-或-O-基团,优选地V是-N-、-NH-、或-O-基团。

[0140] 在一个优选的实施方案中,V表示-N-、-NH-或-O-基团,W表示-C(O)-基团,并且Z是-N-或-NH-基团。

[0141] 在另一优选的实施方案中,G表示亚苯基基团或环己基基团或下式的基团

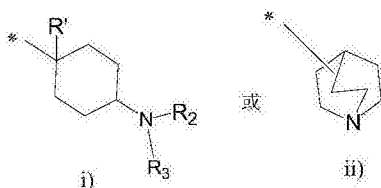
[0142]

**式 (Iwb)**

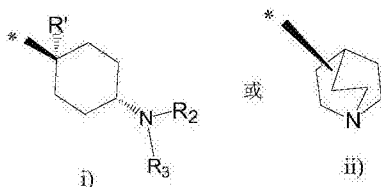
[0143] 其中,V表示-N-、-NH-或-O-基团,且W表示-C(O)-基团,并且其中所述环状基团独立地被一个或两个选自氯原子、甲基基团和甲氧基基团的取代基任选地取代。

[0144] 通常,R₁表示下式的基团:

[0145]

[0146] 其中,R'、R₂和R₃独立地表示氢原子或C₁₋₂烷基基团。[0147] 优选R₁表示下式的基团:

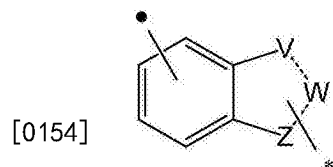
[0148]

[0149] 其中,R'、R₂和R₃独立地表示氢原子或C₁₋₂烷基基团,优选地R'、R₂和R₃独立地表示氢原子或甲基基团,更优选地R₂和R₃均表示氢原子并且R'表示氢原子或甲基基团。[0150] 更优选地,当R₁表示式 ii) 的氮杂双环基团时,与分子的其余部分结合的所述氮杂双环基团的不对称碳原子具有(R)构型。

[0151] 通常,R选自氢原子、卤素原子或羟基,优选地R表示氢原子或羟基,更优选地R表示氢。

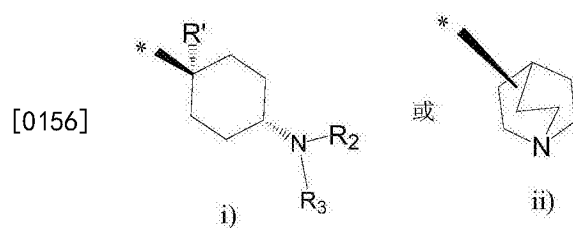
[0152] 通常,n具有1或2的值,优选为1。

[0153] 在本发明的一个实施方案中,A₁和A₂独立地表示直连键、任选被甲基基团取代的C₁₋₆亚烷基基团,X与Y一起形成基团-CH=CH-,L选自直连键、-O-、-NR^c(CO)-、-NR^c(CO)O-、-O(CO)NR^c-、-NR^c(CO)-(CH₂)₄NR^c(CO)-、-NR^c(CO)-和-(CO)NR^c-,其中R^c表示氢原子或甲基基团,G表示亚苯基基团或环己基基团或下式的基团:



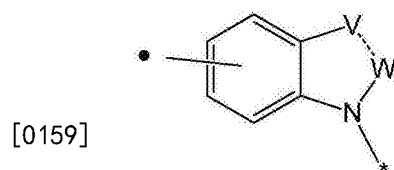
式 (Iwa)

[0155] 其中V和Z独立地选自-N-、-NH-、-O-和-S-,并且W表示-N-、-NH-、-O-或-C(O)-基团,且其中所述环状基团独立地被一个或两个选自氯原子、甲基基团和甲氧基基团的取代基任选地取代,R¹表示下式的基团:



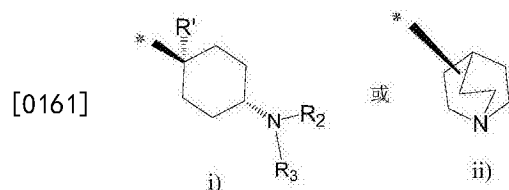
[0157] 其中,R₂和R₃二者独立地选自氢原子、甲基基团和被苯基基团取代的丙基基团,R'表示氢原子或甲基基团,R表示氢原子,且n具有1的值。

[0158] 在另一优选的实施方案中,A₁和A₂独立地表示任选被一个或两个甲基基团取代的C₁₋₄亚烷基基团,X与Y一起形成基团-CH=CH-,L选自直连键、-NR^c(CO)-和-(CO)NR^c-,其中R^c表示氢原子或甲基基团,G表示亚苯基基团或环己基基团或下式的基团:



式 (Iwb)

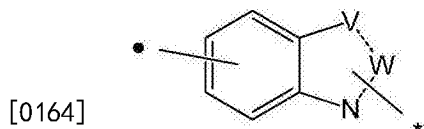
[0160] 其中,V表示-N-、-NH-或-O-基团,且W表示-C(O)-基团,并且其中环状基团独立地被一个或两个选自氯原子、甲基基团和甲氧基基团的取代基任选地取代,R¹表示下式的基团:



[0162] 其中,优选R₂和R₃均表示氢原子,R'表示氢原子或甲基基团,R表示氢原子,以及n具

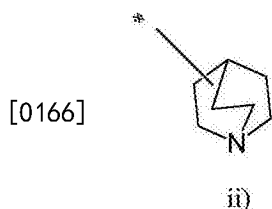
有1的值。

[0163] 在另一优选的实施方案中,本发明提供式(I)的化合物,其中R表示氢原子并且n具有1的值,A₁和A₂独立地表示被一个或两个甲基基团任选取代的C₁₋₅亚烷基基团,X与Y一起形成基团-CH=CH-,L选自直连键、-O-、-NR^c(CO)O-、-NR^c(CO)-、-(CO)NR^c-、-O(CH₂)(CO)NR^c-,其中R^c表示氢原子或甲基基团,G表示亚苯基基团或吡啶基基团或下式的基团:

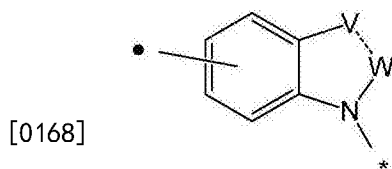


式(Iwc)

[0165] 其中,V表示-CH-、-N-、-NH-、-S-或-O-基团,且W表示-CH-、-N=、-NH-、-C(O)-基团,并且其中所述环状基团独立地被一个或两个选自氯原子、甲基基团和甲氧基基团的取代基任选地取代,R¹表示下式的基团:

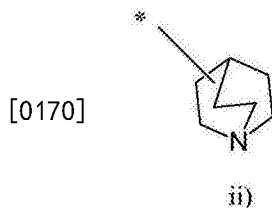


[0167] 更优选地,在式(I)的化合物中,R表示氢原子并且n具有1的值,A₁和A₂独立地表示被一个或两个甲基基团任选取代的C₁₋₄亚烷基基团,X与Y一起形成基团-CH=CH-,L选自直连键、-NR^c(CO)-和-(CO)NR^c-,其中R^c表示氢原子或甲基基团,G表示亚苯基基团或下式的基团:



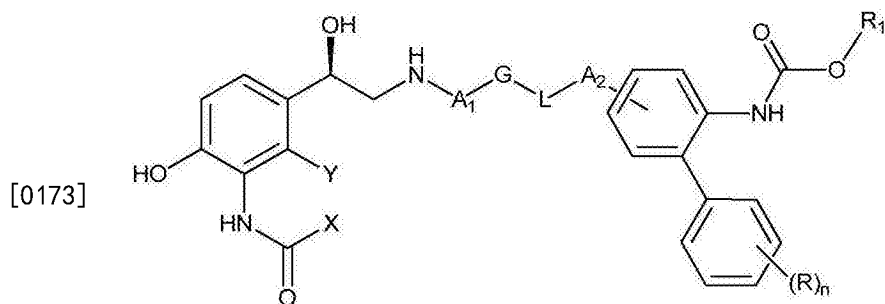
式(Iwb)

[0169] 其中,V表示-N-、-NH-或-O-基团,且W表示-C(O)-基团,并且其中所述环状基团独立地被一个或两个选自氯原子、甲基基团和甲氧基基团的取代基任选地取代,R¹表示下式的基团:



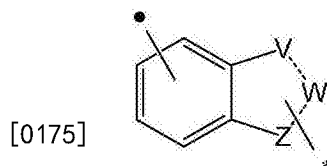
[0171] 其中,优选地,与R¹连接的部分相对于奎宁环基基团在3-或4-位。

[0172] 在一个实施方案中,本发明提供式(I)的化合物



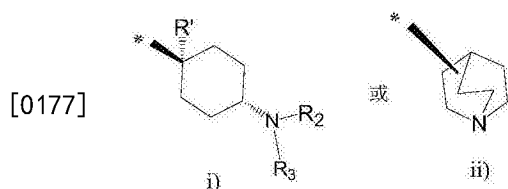
式 (I)

[0174] 其中, R表示氢原子并且n具有1的值, A₁和A₂独立地表示直连键或任选被甲基基团取代的C₁₋₆亚烷基基团, X与Y一起形成基团-CH=CH-、-CH₂-CH₂-或-CH₂-O-, L选自直连键、-O-、-NR^c(CO)O-、-O(CH₂)(CO)NR^c-、-NR^c(CO)-(CH₂)₄NR^c(CO)-、-(CH₂)₍₀₋₁₎NR^c(CO)-、-(CO)NR^c-和-NH(CO)NH-, 其中R^c表示氢原子或甲基基团, G表示直连键、亚苯基基团、吡啶基基团、环丁基基团、环己基基团或下式的基团:



式 (Iwa)

[0176] 其中V和Z独立地选自-N-、-NH-、-C-、-O-和-S-, 并且W表示-N-、-NH-、-C-或-C(O)-基团, 且其中所述亚苯基基团、吡啶基基团、环丁基基团、环己基基团和式(Iwa)的基团独立地被一个或两个选自氯原子、甲基基团和甲氧基基团的取代基任选地取代, R¹表示下式的基团:



[0178] 其中, R₂和R₃独立地选自氢原子、甲基基团、己基基团和被苯基基团取代的丙基基团, R'表示氢原子或甲基基团。

[0179] 本发明的具体的单个化合物包括:

[0180] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0181] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0182] 反式-4-(甲基氨基)环己基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0183] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧

代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0184] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0185] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0186] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0187] 反式-4-氨基环己基(4-{3-[5-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0188] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[3-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0189] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0190] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0191] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0192] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[3-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0193] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[([2-氯-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}羰基]氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0194] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0195] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0196] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0197] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0198] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2H-1,2,3-苯并三唑-2-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0199] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[6-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0200] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-{4-[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)乙基]苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0201] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-{4-[6-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0202] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]苯基]氨基)-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0203] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0204] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-([[(2R)-2-羟基-2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基)乙基]氨基)甲基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0205] 反式-4-氨基环己基(4-{3-[5-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0206] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[5-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]-1H-吡啶-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0207] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)乙基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0208] 反式-4-氨基环己基(4-{5-[6-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]戊基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0209] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[6-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)乙基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0210] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{5-[6-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]戊基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0211] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[2-氯-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]-5-甲氧基苯基]氨基)-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0212] 反式-4-氨基环己基{4-[6-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)己基]氧基}联苯-2-基}氨基甲酸酯、

[0213] 反式-4-氨基环己基(5-{4-[6-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹

啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0214] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0215] 反式-4-氨基环己基[5-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0216] 反式-4-氨基环己基[4-(5-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-5-氧代戊基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0217] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0218] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0219] 反式-4-[甲基(3-苯基丙基)氨基]环己基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0220] 反式-4-氨基环己基[4-(3-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-3-氧代丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0221] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0222] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基](甲基)氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0223] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[反式-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)环己基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0224] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}丙基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0225] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[5-({[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-5-氧代戊基)(甲基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0226] 反式-4-氨基环己基(4-{3-{{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基}丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0227] 反式-4-氨基-1-甲基环己基[4-(3-{{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}-3-氧代丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0228] 反式-4-氨基-1-甲基环己基[4-(3-{{[反式-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)环己基]氨基}-3-氧代丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0229] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(3-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}-3-氧代丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0230] 反式-4-氨基环己基(4-{2-([2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基)乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0231] 反式-4-氨基环己基(4-{2-([2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基)羰基}氧基)乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0232] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0233] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{反式-3-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)环丁基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0234] 反式-4-氨基环己基[4-(3-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0235] 反式-4-氨基环己基[4-(3-{4-[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]苯基}丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0236] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苄基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0237] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-2-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0238] 反式-4-[己基(甲基)氨基]环己基[4-(4-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0239] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0240] 反式-4-氨基环己基(4-(3-(反式-4-(((2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)环己烷甲酰氨基)丙基)联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0241] 反式-4-氨基环己基(4-{3-([2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基)羰基}氨基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0242] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0243] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0244] 反式-4-氨基环己基(4-{3-([反式-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)环己基]氧基}乙酰基)(甲基)氨基)丙基}联苯-2-基)

氨基甲酸酯、

[0245] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0246] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0247] 反式-4-氨基-1-甲基环己基[4-(4-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0248] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{3-[{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基丙基)联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0249] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯,以及

[0250] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯,

[0251] 及其药学上可接受的盐和氘化衍生物。

[0252] 尤其关注的是化合物:

[0253] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0254] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0255] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0256] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[3-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0257] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0258] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0259] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[({[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}羰基)氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0260] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0261] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0262] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2H-1,2,3-苯并三唑-2-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0263] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0264] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0265] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁唑-8-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0266] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{5-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]戊基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0267] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0268] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0269] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0270] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0271] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[反式-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)环己基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0272] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}丙基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0273] 反式-4-氨基环己基(4-{3-[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0274] 反式-4-氨基环己基(4-{2-[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}羰基)氧基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0275] 反式-4-氨基环己基[4-(3-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丙基)联苯-2-基]氨基甲酸

酯、

[0276] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[6-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0277] 反式-4-氨基环己基(4-(3-(反式-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]环己烷甲酰氨基)丙基)联苯-2-基)氨基甲酸酯、

[0278] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[2-氯-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0279] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[2-氯-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0280] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{3-[[2-氯-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基]丙基)联苯-2-基)氨基甲酸酯、以及

[0281] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[2-氯-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯、

[0282] 及其药学上可接受的盐和氘化衍生物。

[0283] 本发明还涉及本文描述的本发明的化合物用于通过疗法治疗人或动物体。

[0284] 本发明的另一个实施方案涵盖了包含与药学上可接受的稀释剂或载体混合的至少一种如上所述的本发明化合物的药物组合物。

[0285] 在本发明的一个实施方案中,所述药物组合物还包含治疗有效量的一种或多种其他治疗剂,尤其是一种或多种选自皮质类固醇和PDE4抑制剂的药物。

[0286] 在本发明的另一个实施方案中,所述药物组合物被配制用于吸入给药。

[0287] 上文限定的本发明的化合物还可以与一种或多种其他治疗剂结合,尤其是与一种或多种选自皮质类固醇和PDE4抑制剂的药物结合,用于同时、单独或序贯地用于治疗人或动物体。

[0288] 本发明还涉及本发明的化合物用于治疗与 β_2 肾上腺素能受体及毒蕈碱受体活性均相关的病理学病症或疾病,例如肺病。具体地,所述肺病是哮喘或慢性阻塞性肺病。

[0289] 在本发明的范围内,所述病理性病症或疾病还可应用于治疗选自以下的病理学病症或疾病:早产、青光眼、神经性疾病、心脏病、和炎症、泌尿病(例如尿失禁)和胃肠疾病(例如肠易激综合征或痉挛性结肠炎)。

[0290] 本发明还涉及本发明的化合物用于制造用于治疗与 β_2 肾上腺素能受体和毒蕈碱受体活性中的一种或两种相关的病理学病症或疾病的药剂的用途,其中所述病理学病症或疾病例如肺病(尤其是哮喘或慢性阻塞性肺病)、早产、青光眼、神经性疾病、心脏病、炎症、泌尿疾病和胃肠疾病,优选哮喘和慢性阻塞性肺病。

[0291] 本发明还涉及治疗这些疾病的方法,所述方法包括给予治疗有效量的本发明的包含双重的 β_2 肾上腺素能受体激动剂和毒蕈碱受体拮抗剂的药物组合物。所述方法还包括给予治疗有效量的一种或多种选自皮质类固醇和PDE4抑制剂的其他治疗剂。

[0292] 本发明还涉及调节 β_2 肾上腺素能和/或M3受体的活性的方法,所述方法包括用调节量的本发明的化合物刺激 β_2 肾上腺素能受体和/或阻断M3受体。

[0293] 术语“治疗有效量”指的是当给药至需要治疗的患者时足以使治疗有效的量。

[0294] 本文中使用的术语“治疗”指的是治疗人患者的疾病或医学病症,其包括:

[0295] (a) 预防疾病或医学病症的发生,即,患者的预防治疗;

[0296] (b) 缓解疾病或医学病症,即,使患者的疾病或医学病症消退;

[0297] (c) 抑制疾病或医学病症,即减缓患者的疾病或医学病症的发展;或

[0298] (d) 减轻患者的疾病或医学病症的症状。

[0299] 措辞“与 β_2 肾上腺素能受体和毒蕈碱活性有关的疾病或病症”包括现在已知或未来将发现的与 β_2 肾上腺素能受体及毒蕈碱受体的活性均有关的所有疾病状态和/或病症。这种疾病状态包括但不限于肺病(如哮喘及慢性阻塞性肺病(包括慢性支气管炎及肺气肿)),以及神经性疾病及心脏病。还已知, β_2 肾上腺素能受体活性与早产(参见公开号为W098/09632的国际专利申请)、青光眼及某些类型的炎症(参见公开号为W0 99/30703的国际专利申请及公开号为EP1 078 629的专利申请)有关。

[0300] 另一方面,M3受体活性与以下有关:胃肠道疾病,如肠易激综合征(IBS)(参见,例如,US5397800)、GI溃疡、痉挛性结肠炎(参见,例如,US 4556653);泌尿道疾病,如尿失禁(参见,例如,J. Med. Chem., 2005, 48, 6597-6606)、频尿;运动病及迷走神经引起的窦性心动过缓。

[0301] 通用合成方法

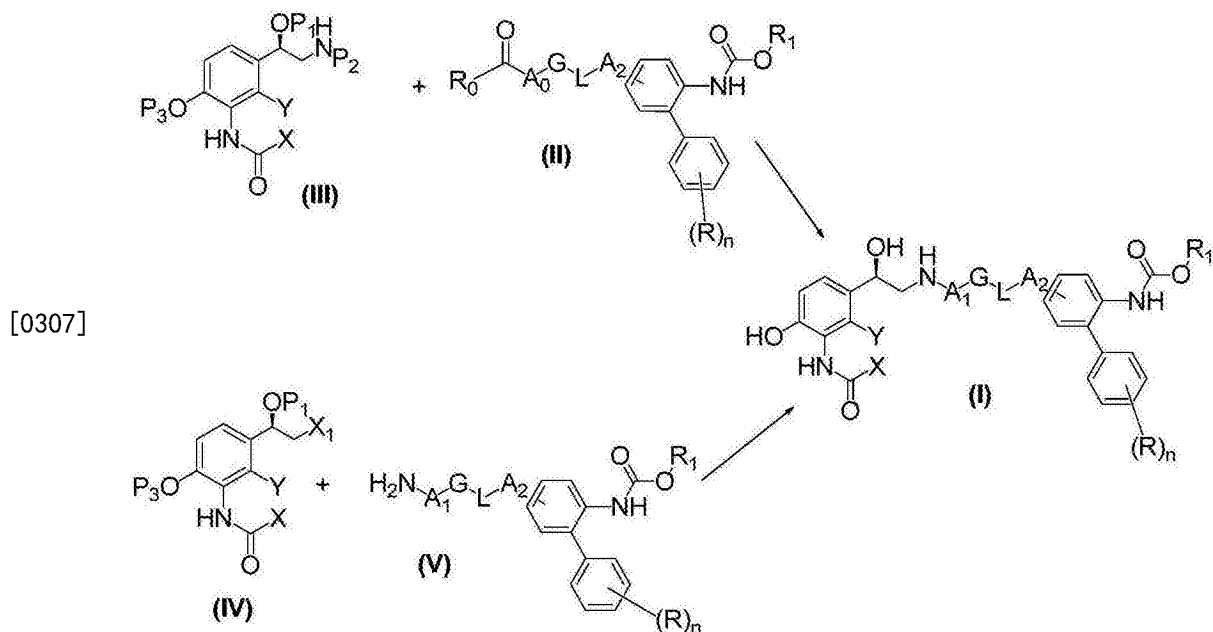
[0302] 本发明的化合物可使用本文描述的方法和过程制备,或者使用类似的方法和过程制备。应理解,当给出了常用或优选的方法条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)时,其他方法条件也是可以使用的,除非另有说明。最适反应条件可以随着所使用的具体的反应物或溶剂而变化,但是这些条件可以由本领域的技术人员通过常规优化方法确定。

[0303] 此外,本领域技术人员应理解,常规保护基团对于防止某些官能团进行不需要的反应而言是必要的。对于具体官能团的合适的保护基团的选择,以及用于保护和脱保护的具体条件,是本领域熟知的。例如,多种保护基团及其引入和移除描述于T.W.Greene和G.M.Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第三版, Wiley, New York, 1999和其中引用的参考文献。

[0304] 用于制备本发明化合物的方法作为本发明的进一步的实施方案提供并且通过下文的过程描述。

[0305] 制备式(I)化合物的最简便的合成途径的一描述于方案1。

[0306] 方案1

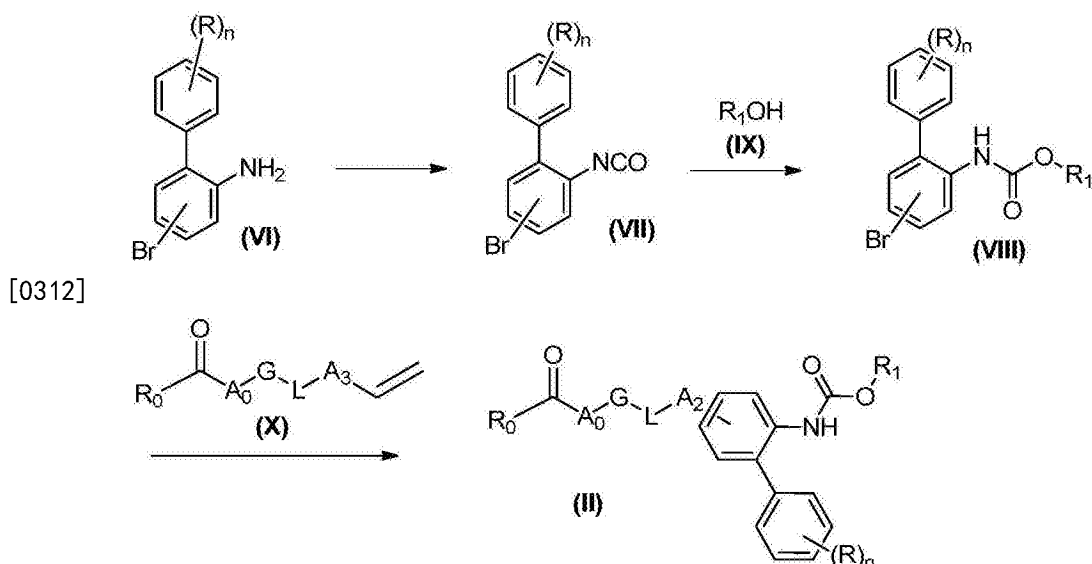


[0308] 式(I)的化合物可通过使式(II)的中间体(其中, A_0 表示与新形成的邻近的亚甲基一起提供 A_1 基团, R_0 为氢或较低级的烷基基团)与式(III)的中间体反应而制备(其中 X_1 表示离去基团例如卤素原子, P_1 及 P_3 独立地表示氢原子或氧保护基团例如甲硅烷基或苄醚, 且 P_2 表示氢原子或氮保护基团例如苄基)。该反应最好在溶剂或溶剂的混合物中, 例如THF、甲醇、二氯甲烷或DMSO, 在 0°C 至 60°C 的温度下, 使用氢化物例如硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠作为还原剂而进行。

[0309] 或者, 式(I)的化合物也可通过使式(V)的中间体与式(IV)的中间体反应而制备, 其中 X_1 、 P_1 及 P_3 具有如上文公开的相同的含义, 按照相同的合成步骤进行反应; 随后移除存在于中间体中的任何保护基, 得到式(I)的化合物。这种脱保护过程包括, 例如, 脱甲硅烷基过程, 这通过在 0°C 至 50°C 的温度范围中, 使用在惰性溶剂(如THF)中的三乙胺三氢氟化物、TBAF、盐酸或其他酸性试剂来实现。脱保护还可以通过脱苄基过程来进行, 例如通过在催化剂(例如钯碳催化剂)的存在下使所述化合物在惰性溶剂如乙醇或THF或溶剂混合物中氢化来实现。此反应通常在10至60psi的氢气压力下和在室温至 50°C 的温度内进行。

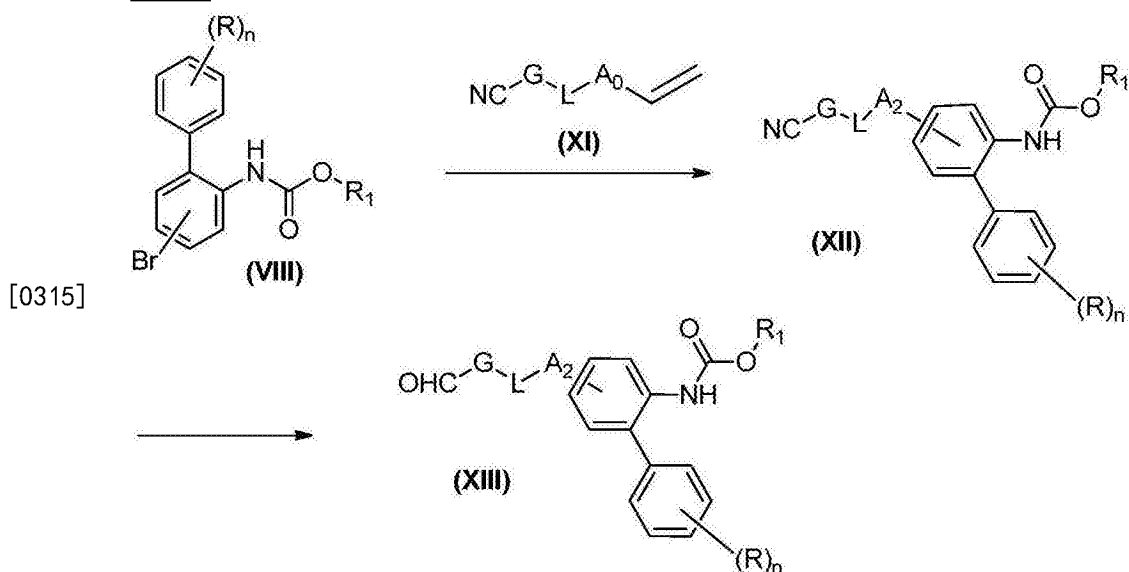
[0310] 式(II)的中间体的制备可如方案2所描述, 由已知的联苯胺化合物(VI)开始, 通过用任选被保护的氨基醇处理随后转化为异氰酸酯类(VII)(使用酰化剂例如双光气)及氨基甲酸酯类(VIII)。然后溴氨基甲酸酯(VIII)通过例如赫克反应(Heck reaction)耦合至烯属片段(X), 所述赫克反应在钯盐、膦及碱的存在下, 例如在乙酸钯、三邻甲苯基膦及二异丙基乙胺的存在下, 在惰性溶剂例如乙腈或THF中, 在室温至 120°C 的温度内进行。

[0311] 方案2



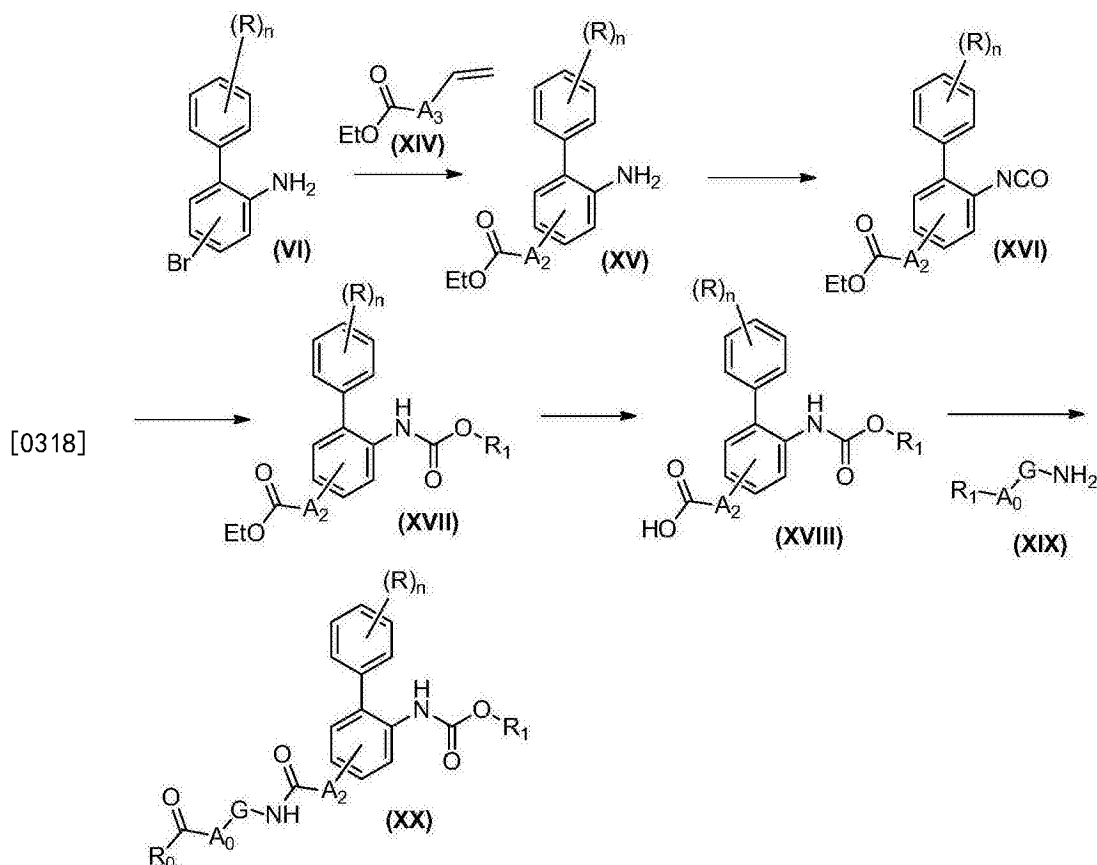
[0313] 在 R_0 为氢原子且 A_1 为 $-\text{CH}_2-$ 且 G 为芳基基团的具体情况中,相应的中间体(XIII)(A_2 的亚甲基的数量等于 A_3 的亚甲基的数量加二),也可以从相应的腈类(XII)开始,通过按照先前所述的类似方式耦合至溴衍生物(VIII),然后通过还原反应,例如利用在甲酸中的镍铝合金,在 50°C 至 100°C 的温度下将中间体(XII)转换成醛类(XIII)而制备,如方案3所示。

[0314] 方案3



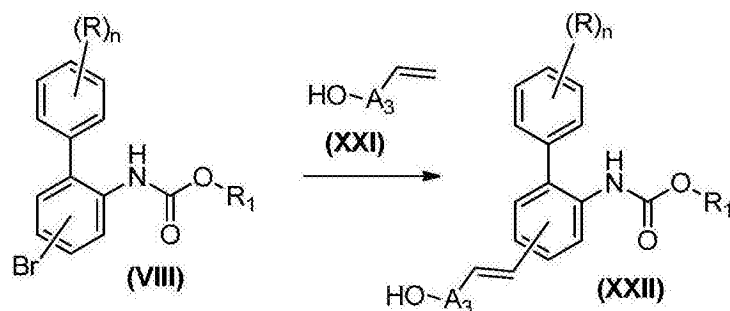
[0316] 在另一具体情况中,当 G 表示芳基基团且 L 为酰胺 $-\text{NHCO}-$ 或氨基甲酸酯 $-\text{NHCOO}-$ 官能团时,可通过在最后的步骤中建构 $G-L$ 键来制备中间体(II),如方案4和5所描述。

[0317] 方案4

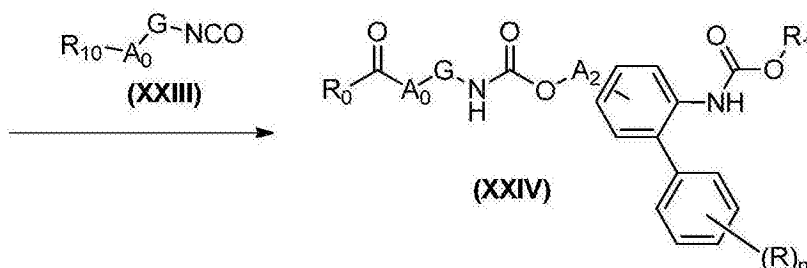


[0319] 通过如上述在化合物 (II) 中描述的相似的耦合步骤以及随后的碳-碳双键的氢化 (通过钯或氢氧化钯进行催化), 可得到中间体 (XV), A_2 及 A_3 如先前所定义。然后根据上述的用于制备中间体 (VIII) 的步骤, 将胺类 (XV) 通过异氰酸酯类 (XVI) 而容易地转换成氨基甲酸酯类 (XVII)。通过用碱水溶液处理的一般方法将酯类 (XVII) 水解成羧酸类 (XVIII) 之后, 接着进行与胺 (XIX) 的耦合步骤, 得到中间体 (XX)。此步骤是利用耦合剂 (如 HATU) 及叔胺 (如二异丙基乙基胺), 在惰性溶剂例如 THF 或二氯甲烷中, 在室温至溶剂的回流温度下进行催化。 R_1 表示 $-A_0-CO-R_0$ 基团或可通过一些简单转化而转换为 $-A_0-CO-R_0$ 基团的其他基团 (例如, 甲烷硅基化的醇的脱保护加上氧化步骤而成为羰基)。

[0320] 方案5



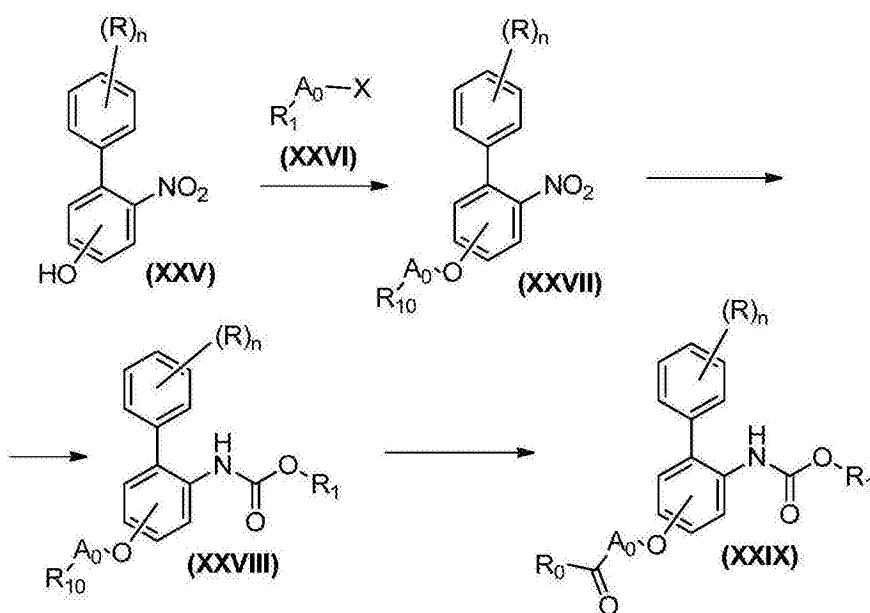
[0321]



[0322] 醇类 (XXII) 由中间体 (VIII) 通过赫克 (Heck) 型耦合反应并使用如上述用于合成中间体 (II) 的相同条件而容易地制备。在室温至 150℃ 的温度范围内, 使用各种惰性溶剂或完全不使用溶剂, 通过将 (XXII) 与异氰酸酯 (XXIII) 反应, 获得氨基甲酸酯 (XXIV), 在此 R_{10} 具有如上述的中间体 (XIX) 中相同的含义。

[0323] 在 A_2 及 G 是直连键且 L 是氧原子的情况下, 可通过方案 6 所描述的方法制备相应的中间体 (XXIX)。在如碱金属碳酸盐或叔胺的碱的存在下, 通过直接烷基化已知的酚类 (XXV) 和衍生物 (XXVI) (X 是离去基团) 来制备中间体 (XXVII) (R_1 如上所定义)。接着化合物 (XXVII) 通过随后还原成苯胺、转化为异氰酸酯类并与醇反应而转化为氨基甲酸酯类 (XXVIII), 如方案 2 所述。在一些脱保护和/或氧化步骤之后, 可容易地获得中间体 (XXIX)。

[0324] 方案 6

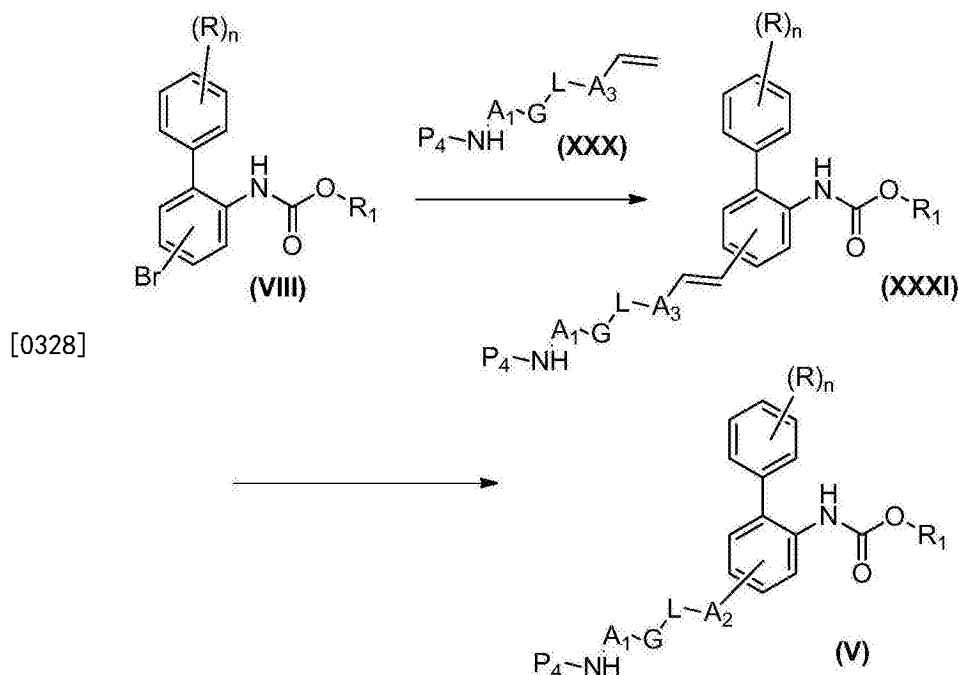


[0325]

[0326] 最后, 可制备方案 2 的中间体 (V), 特别是如方案 7 所描述, 通过以先前描述的赫克型模式耦合所示的中间体 (VIII) 与化合物 (XXX), 得到被保护的胺类 (XXXI), A_3 如先前定义

且P₄为氨基保护基团。通过随后的脱保护(例如,在酸性介质中水解BOC基团)从而合成化合物(V)。

[0327] 方案7



[0329] 实施例

[0330] 总述。试剂、起始物质和溶剂购自商业供应商并且按收到时的原样使用。浓缩是指使用Büchi旋转蒸发仪在真空下蒸发。如果需要,反应产物通过硅胶(40–63 μ m)快速色谱法,使用指示的溶剂系统进行纯化,或者使用制备型HPLC条件(参见下文使用的两个系统的描述)纯化。光谱数据在Varian Gemini 300分光计上记录。HPLC-MS在Gilson仪器上进行,所述Gilson仪器配置有Gilson活塞泵321、Gilson 864真空脱气装置、Gilson移液器215、Gilson 189注射模块、Gilson Valvemate 7000、1/1000分流器、Gilson 307补给泵、Gilson 170二极管阵列检测器和Thermoquest Finnigan aQa检测器。

[0331] HPLC系统1:

[0332] 购自MERK的C-18反相二氧化硅柱,水/乙腈作为洗脱剂[无缓冲液],使用0%至100%的梯度。

[0333] 中间体1

[0334] 3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-甲腈

[0335] 在密封槽中,向溶解在乙腈(4mL)中的2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲腈(210mg, 1.31mmol, 该产物通过将6-溴-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮(2g; 9.34mmol)和氰化铜(I)(1.42g; 15.86mmol)于6mL DMF中的混合物在150℃下在氮气气氛下加热22小时而合成。在冷却至室温之后,加入溶解在32mL水中的1.55g(31.6mmol)氰化钠的溶液,接着搅拌1小时。该体系用乙酸乙酯充分萃取、用盐水洗涤、干燥并真空浓缩)的溶液中加入碳酸钾(362mg, 2.62mmol)和碘化钾(43mg, 0.26mmol)。然后将3-溴丙-1-烯(0.9mL, 10.4mmol)加入到反应中。将混合物在70℃下搅拌过夜。固体残余物用硅藻土过滤。在减压下除去滤液的溶剂,所得粗产物用乙醚(ether)处理,获得固体(150mg, 产率57%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0336] LRMS (m/z) : 201 (M+1) +。

[0337] 中间体2

[0338] 3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲醛

[0339] 向溶解在1.64mL的75%甲酸溶液中的3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲腈(中间体1;150mg,0.75mmol)的溶液中加入镍铝合金(121.9mg,1.42mmol)。将混合物在75℃下搅拌过夜。通过硅藻土过滤除去固体并在减压下除去溶剂。所得粗产物用乙醚处理,获得固体(140mg;产率92%),不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0340] LRMS (m/z) : 204 (M+1) +。

[0341] 中间体3

[0342] (4-溴联苯-2-基)胺

[0343] 向5-溴-2-碘苯胺(500mg,2.01mmol)的二噁烷(20mL)溶液中加入碳酸钾4M(1.68mL)。将混合物用氮气吹扫。加入苯基硼酸(250mg,2.01mmol)及降冰片基膦基钯II(norbornylphosphino Pd II)(50mg),并将反应物在110℃下搅拌3小时,在减压下除去溶剂并通过硅胶柱层析法纯化粗产物,用己烷/乙醚的混合物洗脱后得到作为固体的标题化合物(220mg,53%)。

[0344] LRMS (m/z) : 249 (M+1) +。

[0345] 中间体4

[0346] 4-溴-2-异氰酸根合联苯

[0347] 在0℃下,向三光气(143.4mg;0.48mmol)的1mL甲苯溶液中,逐滴加入(4-溴联苯-2-基)胺(中间体3;300mg,1.21mmol)的10mL甲苯溶液。添加完成后,立即逐滴加入三乙胺(0.325mL,2.42mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将冷的戊烷加入至反应混合物中。将混合物过滤且将滤液的戊烷在减压下减少,获得标题化合物的甲苯溶液,其直接用于下一步骤而无需进行进一步处理。

[0348] LRMS (m/z) : 289 (M+16) +; (在甲醇中的等分试样及甲基酯的检测)。

[0349] 中间体5

[0350] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0351] 向先前通过在125℃下将钠与(R)-奎宁环-3-醇回流4小时而形成的(R)-奎宁环-3-醇钠(3.61g,24.1mmol)的10mL甲苯溶液中,加入4-溴-2-异氰酸根合联苯(6.63g,21.1mmol)。将混合物在120℃下搅拌2小时。在减压下除去溶剂并将粗产物在乙酸乙酯和2N盐酸之间分配。将水相中和并用氯仿萃取两次。将有机相干燥、过滤并蒸发,获得作为固体的标题化合物(4.7g,48%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0352] LRMS (m/z) : 402;403 (M+1/M+2) +

[0353] 中间体6

[0354] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-3-(6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0355] 在密封槽中,向溶解在乙腈(3mL)中的(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5;400mg,1mmol)与3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲醛(中间体2;203mg,1mmol)的混合物中加入三邻甲苯基膦(304mg,1mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.34mL,2mmol)。将混合物在氩气下脱气5分钟。接着加入乙酸钡(112mg,

0.5mmol), 并将该反应混合物在90℃下搅拌6小时。过滤粗产物并蒸发滤液以干燥。所得粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵 (ammonium) (40:4:0.2) 的混合物洗脱而获得作为油状物的标题化合物 (258mg, 49%)。

[0356] LRMS (m/z) : 524 (M+1) +

[0357] 中间体7

[0358] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-3-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0359] 向溶解在10mL甲醇中的(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-3-(6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(258mg, 0.44mmol)和5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(175mg, 0.44mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)的混合物中加入DIEA(0.116mL, 0.97mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(282mg, 1.33mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 并将得到的粗产物悬浮于氯仿中, 将固体过滤并蒸发溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵 (40:4:0.2) 的混合物洗脱后获得作为固体的标题化合物 (255mg, 60%)。

[0360] LRMS (m/z) : 843 (M+1) +

[0361] 中间体8

[0362] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0363] 向(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-3-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体7; 79mg, 0.06mmol)的甲醇(2mL)溶液中加入甲酸铵(77mg, 1.22mmol)和氢氧化钡(8mg, 0.06mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时。将粗产物过滤, 并在减压下除去溶剂。将得到的粗产物于乙酸乙酯和碳酸氢钠之间分配。有机相用水洗涤、干燥、过滤并在减压下除去溶剂, 得到作为固体的标题化合物(10mg, 13%), 其不经进一步纯化而直接用于最后步骤。

[0364] LRMS (m/z) : 845 (M+1) +

[0365] 实施例1

[0366] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0367] 向(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(10mg, 0.01mmol)的四氢呋喃(2mL)溶液中加入三乙胺三氢氟酸盐(18μL, 0.11mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。除去溶剂并将残余物用乙腈处理, 获得白色固体状的标题化合物(8mg, 58%)。

[0368] LRMS (m/z) : 730 (M+1) +

[0369] ^1H NMR (300MHz, dmsO) δ 8.75 (s, 1H), 8.18 (d, 10.0Hz, 1H), 7.56–7.01 (m, 10H), 6.93 (s, 1H), 6.49 (d, J =10.0Hz, 1H), 5.20 (bs, 1H), 4.60 (bs, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.03–2.64 (m, 8H), 1.97 (m, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.12 (m, 3H)。

[0370] 中间体9

[0371] 叔丁基 {2-[4-(丁-3-烯-1-基氧基) 苯基] 乙基} 氨基甲酸酯

[0372] 向叔丁基 [2-(4-羟基苯基) 乙基] 氨基甲酸酯 (专利W02009/068177A1中描述的中间体20; 1.7g, 7.29mmol) 的二甲基甲酰胺 (15mL) 溶液中加入4-溴丁-1-烯 (0.88mL, 8.67mmol) 和碳酸钾 (1.21g, 8.75mmol)。将混合物在60℃下搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 将得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用己烷: 乙醚的混合物洗脱后获得作为油状物的标题化合物 (680mg, 16%)。

[0373] LRMS (m/z): 292 ($M+1$) +

[0374] 中间体10

[0375] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 {4-[(1E)-4-(4-{2-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 乙基} 苯氧基) 丁-1-烯-1-基] 联苯-2-基} 氨基甲酸酯

[0376] 按照中间体6所述的实验步骤, 由叔丁基 {2-[4-(丁-3-烯-1-基氧基) 苯基] 乙基} 氨基甲酸酯 (27mg, 0.09mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 (4-溴联苯-2-基) 氨基甲酸酯 (中间体5; 37mg, 0.09mmol)、三邻甲苯基膦 (40mg, 0.13mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (25 μ L, 0.14mmol) 及乙酸钡 (16mg, 0.07mmol) 得到固体 (26mg, 39%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵 (40:4:0.2) 的混合物洗脱。

[0377] LRMS (m/z): 612 ($M+1$) +

[0378] 中间体11

[0379] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 {4-[4-(4-{2-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 乙基} 苯氧基) 丁基] 联苯-2-基} 氨基甲酸酯

[0380] 按照中间体8所述的实验步骤, 由 (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 {4-[(1E)-4-(4-{2-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 乙基} 苯氧基) 丁-1-烯-1-基] 联苯-2-基} 氨基甲酸酯 (中间体10; 490mg, 0.8mmol)、甲酸铵 (404mg, 6.41mmol) 及氢氧化钡 (112mg, 0.8mmol) 得到固体 (367mg, 71%), 使用所得的粗产物且无需进一步纯化。

[0381] LRMS (m/z): 614 ($M+1$) +

[0382] 中间体12

[0383] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 (4-{4-[4-(2-氨基乙基) 苯氧基] 丁基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯

[0384] 将 (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 {4-[4-(4-{2-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 乙基} 苯氧基) 丁基] 联苯-2-基} 氨基甲酸酯 (中间体11; 367mg, 0.6mmol) 溶解在6mL的4M盐酸二噁烷溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时。减压下除去溶剂并将所得粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵 (40:8:1) 的混合物洗脱, 得到作为固体的标题化合物 (255mg, 83%)。

[0385] LRMS (m/z): 514 ($M+1$) +

[0386] 中间体13

[0387] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 {4-[4-(4-{2-[(2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-

1,2-二氢喹啉-5-基]-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基]氨基]乙基)-苯氧基)-丁基]联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0388] 向(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-(2-氨基乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸甲酯(中间体12;255mg,0.43mmol)的二甲基乙酰胺(4mL)溶液中加入8-(苄氧基)-5-((1R)-2-溴-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)喹啉-2(1H)-酮(US20040059116)(212mg,0.43mmol)、碳酸氢钠(109mg,1.3mmol)及碘化钠(98mg,0.65mmol)。将混合物在80℃下搅拌24小时。将水倒入至反应混合物中并通过过滤收集固体。所得粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱,得到作为固体的标题化合物(132mg,33%)。

[0389] LRMS (m/z): 922 (M+1) +

[0390] 中间体14

[0391] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-(2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0392] 将(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[4-(4-{2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(17mg,0.02mmol)溶解在乙酸(2mL)中,并置于H-Cube®连续流动氢化反应器中。所使用的条件:压力:全H₂,流量为1mL/min,T^a40℃。

[0393] 在减压下除去溶剂,得到标题化合物的二乙酸盐(10mg,62%)。

[0394] LRMS (m/z): 832 (M+1) +

[0395] 实施例2

[0396] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-(2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)-氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0397] 根据实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-(2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(45mg,0.05mmol)及三乙胺三氢氟酸盐(44μL,0.27mmol)获得白色固体状的二氢氟酸盐(24mg,56%)。

[0398] LRMS (m/z): 716 (M+1) +

[0399] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ8.68 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.45-7.27 (m, 4H), 7.22 (d, J=3.5Hz, 2H), 7.17-7.03 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.52 (d, J=9.7Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.86 (bs, 3H), 2.67 (s, 7H), 2.46-2.33 (m, 2H), 1.82 (bs, 1H), 1.74 (bs, 3H), 1.58 (bs, 2H), 1.47 (bs, 2H), 1.29 (bs, 2H)。

[0400] 中间体15

[0401] 反式-4-(甲基叔丁基氨基)环己基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0402] 向4-溴-2-异氰酸根合联苯(中间体4;227mg,0.91mmol)的3mL无水甲苯溶液中加入叔丁基(反式-4-羟基环己基)甲基氨基甲酸酯甲基羟基(二-2-噻吩基)乙酸甲酯(tert-butyl(trans-4-hydroxycyclohexyl)methylcarbamate methyl hidroxi(di-2-thienyl)acetate)(W02011/141180A1的中间体3;278mg,1.21mmol)的5mL无水甲苯溶液。将反应混合

物在75℃下搅拌36小时。在减压下除去溶剂,得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚混合物洗脱,得到作为白色固体的标题化合物(305mg,66%)。

[0403] LRMS (m/z) : 504 (M+1) +

[0404] 中间体16

[0405] 4-(烯丙基氨基)-3-硝基苄腈

[0406] 向4-氨基-3-硝基苄腈(5g,0.03mol)的12mL二甲基乙酰胺溶液中加入3-溴丙-1-烯(2.67mL,0.03mol)和碳酸钾(21.1g,0.153mol)。将反应混合物在75℃下搅拌4小时。加入水并将有机相用乙醚萃取两次。将有机相干燥、过滤并在减压下除去溶剂。得到的粗产物用石油醚结晶,得到作为油状物的标题化合物(5.8g,93%)。

[0407] LRMS (m/z) : 204 (M+1) +

[0408] 中间体17

[0409] 4-(烯丙基氨基)-3-氨基苄腈

[0410] 向4-(烯丙基氨基)-3-硝基苄腈(中间体16;140mg,0.69mmol)的乙醇(8mL)溶液中加入氯化亚锡(II)(777mg,3.44mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌12小时,将溶液用8N氢氧化钠碱化并将获得的溶液通过硅藻土过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取两次,并将有机层干燥、过滤且在减压下除去溶剂。得到作为固体的标题化合物(94mg,79%)。

[0411] LRMS (m/z) : 174 (M+1) +

[0412] 中间体18

[0413] 1-烯丙基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲腈

[0414] 在0℃下,向溶解在盐酸(14.7mL,4N)中的4-(烯丙基氨基)-3-氨基苄腈(中间体17,1.5g,0.008mol)的悬浮液中逐滴加入亚硝酸钠(0.9g,0.012mol)的水(7mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将水加入到混合物中并将有机物用二氯甲烷萃取。将有机层干燥、过滤并在减压下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用二氯甲烷:乙醇(9:1)的混合物洗脱以得到作为固体的标题化合物(1.2g,75%)。

[0415] LRMS (m/z) : 185 (M+1) +

[0416] 中间体19

[0417] 反式-4-(甲基叔丁基氨基)环己基{4-[(1E)-3-(5-氰基-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0418] 按照中间体6所述的实验步骤,由反式-4-(甲基叔丁基氨基)环己基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体15;250mg,0.5mmol)、1-烯丙基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲腈(中间体18;91mg,0.49mmol)、三邻甲苯基膦(151mg,0.5mmol)、乙酸钡(55mg,0.24mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.17mL,0.99mmol)获得固体(132mg,84%),所得粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[0419] LRMS (m/z) : 607 (M+1) +

[0420] 中间体20

[0421] 反式-4-(甲基叔丁基氨基)环己基{4-[3-(5-氰基-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0422] 按照中间体8所述的实验步骤,由反式-4-(甲基叔丁基氨基)环己基{4-[(1E)-3-(5-氰基-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体19;

132mg, 0.22mmol)、氢氧化钡(7mg, 0.05mmol)及甲酸铵(109mg, 1.73mmol)获得白色固体(110mg, 81%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用己烷: 乙醚的混合物洗脱。

[0423] LRMS (m/z) : 609 (M+1) +

[0424] 中间体21

[0425] 反式-4-(甲基氨基)环己基{4-[3-(5-氰基-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0426] 将溶解在3mL盐酸(在二噁烷中的浓度为4N)中的反式-4-(甲基叔丁基氨基)环己基{4-[3-(5-氰基-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体20; 35mg, 0.06mmol)的溶液在室温下搅拌2小时。在减压下除去溶剂, 得到的粗产物用乙醚处理得到白色固体状的标题化合物(29mg, 90%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0427] LRMS (m/z) : 509 (M+1) +

[0428] 中间体22

[0429] 反式-4-(甲基氨基)环己基{4-[3-(5-甲酰基-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0430] 按照中间体2所述的实验步骤, 由反式-4-(甲基氨基)环己基{4-[3-(5-氰基-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体21; 96mg, 0.17mmol)、75%甲酸及镍铝合金(15mg, 0.17mmol)得到固体(110mg, HPLC的纯度为60%, 73%)。得到的粗产物不经进一步处理直接用于下一个步骤。

[0431] LRMS (m/z) : 512 (M+1) +

[0432] 中间体23

[0433] 反式-4-(甲基氨基)环己基(4-{3-[5-({[(2R)-2-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0434] 按照中间体7所述的实验步骤, 由反式-4-(甲基氨基)环己基{4-[3-(5-甲酰基-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(90mg, 0.1mmol)、-({(1R)-2-氨基-1-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(39mg, 0.1mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、DIEA(26 μ , 0.15mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(63mg, 0.3mmol)获得固体(20mg, 24%)。得到的粗产物通过反相柱层析法纯化, 用水和乙腈作为洗脱剂。

[0435] LRMS (m/z) : 831 (M+1) +

[0436] 实施例3

[0437] 反式-4-(甲基氨基)环己基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0438] 按照实施例1所述的实验步骤, 由反式-4-(甲基氨基)环己基(4-{3-[5-({[(2R)-2-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体23; 10mg, 0.01mmol)及三乙胺三氢氟酸盐(10 μ L, 0.06mmol)获得白色固体(3mg, 37%)。

[0439] LRMS (m/z) : 716 (M+1) +

[0440] ^1H NMR (300MHz, cd_3od) δ 8.30 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46–7.29 (m, 2H), 7.24 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.09 (bs, 1H), 6.99 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 5.38 (bs, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.56–4.41 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.56–3.41 (m, 2H), 3.26–3.04 (m, 3H), 2.68 (bs, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.41 (s, 2H)。

[0441] 中间体24

[0442] 1-烯丙基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲醛

[0443] 按照中间体2所述的实验步骤,由1-烯丙基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲腈(中间体18;1g,0.005mol)、甲酸75及镍铝合金(0.72g,0.008mol)得到固体(0.45g,35%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[0444] LRMS (m/z): 188 ($M+1$) +

[0445] 中间体25

[0446] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-3-(5-甲酰基-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0447] 按照中间体6所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5;200mg,0.39mmol)、1-烯丙基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲醛(中间体24;180mg,0.48mmol)、三邻甲苯基膦(120mg,0.39mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.13mL,0.79mmol)及乙酸钨(65mg,0.20mmol)得到固体(165mg,58%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,并用氯仿:甲醇:铵(40:8:1)的混合物洗脱。

[0448] LRMS (m/z): 508 ($M+1$) +

[0449] 中间体26

[0450] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{[(1E)-3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0451] 按照中间体7所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-3-(5-甲酰基-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体25;165mg,0.23mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(76mg,0.23mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、DIEA(60 μL ,0.34mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(144mg,0.38mmol)得到泡沫物

[0452] (113mg,51%)。所得的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:8:1)的混合物洗脱。

[0453] LRMS (m/z): 827 ($M+1$) +

[0454] 中间体27

[0455] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0456] 按照中间体8所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{[(1E)-3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

(中间体26;113mg,0.12mmol)、甲酸铵(143mg,2.32mmol)及氢氧化钡(14mg,0.1mmol)得到黄色固体(85mg,85%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0457] LRMS (m/z) : 829 (M+1) +

[0458] 实施例4

[0459] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0460] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(85mg,0.08mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(83μL,0.51mmol)得到白色固体(57mg,88%)。

[0461] LRMS (m/z) : 754 (M+1) +

[0462] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 8.70 (s, 1H), 8.13 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.39 (bs, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (bs, 2H), 6.90 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.43 (d, J=9.5Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.68 (bs, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.59 (s, 4H), 1.32 (s, 2H)。

[0463] 中间体28

[0464] 1-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-甲腈

[0465] 向4-(烯丙基氨基)-3-氨基苄腈(中间体17;97mg,0.54mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三光气(80mg,0.27mmol)和三乙胺(0.113mL,0.81mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将有机层用水及碳酸氢盐洗涤,干燥、过滤并在减压下除去溶剂。所得的标题化合物为胶状物(90mg,66%),且不经进一步处理直接用于下一步骤。

[0466] LRMS (m/z) : 201 (M+1) +

[0467] 中间体29

[0468] 1-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-甲醛

[0469] 按照中间体2所述的实验步骤,由1-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-甲腈(中间体28;600mg,0.003mol)、甲酸75%及镍铝合金(283mg,0.003mol)得到固体(280mg,25%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醇的混合物洗脱。

[0470] LRMS (m/z) : 203 (M+1) +

[0471] 中间体30

[0472] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-[(1E)-3-(5-甲酰基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0473] 按照中间体6所述的实验步骤,由1-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-甲醛(中间体29;280mg,1.38mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5;650mg,1.62mmol)、三邻甲苯基膦(120mg,0.39mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.13mL,0.79mmol)和乙酸钡(65mg,0.20mmol)得到固体(590mg,65%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:8:1)的混合物洗脱。

[0474] LRMS (m/z) : 523 (M+1) +

[0475] 中间体31

[0476] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-3-[5-({[(2R)-2-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0477] 按照中间体7所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-3-(5-甲酰基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体30,590mg,0.9mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(400mg,1.01mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、DIEA(0.137mL,0.26mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(700mg,3.3mmol)得到固体(416mg,52%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:8:1)的混合物洗脱。

[0478] LRMS (m/z): 842 (M+1) +

[0479] 中间体32

[0480] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0481] 按照中间体8所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-3-[5-({[(2R)-2-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体31;415mg,0.417mmol)、甲酸铵(570mg,9.04mmol)及氢氧化钡(45mg,0.32mmol)得到固体(194mg,49%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0482] LRMS (m/z): 844 (M+1) +

[0483] 实施例5

[0484] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0485] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(198mg,0.23mmol)及三乙胺三氢氟酸盐(187μL,1.17mmol)获得白色固体(123mg,62%)。

[0486] LRMS (m/z): 769 (M+1) +

[0487] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 10.88 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.10 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.36 (bs, 4H), 7.27-6.80 (m, 8H), 6.47 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.11 (bs, 1H), 4.50 (bs, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.80-2.55 (m, 7H), 2.42 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.78 (bs, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.30 (s, 1H)。

[0488] 中间体33

[0489] 1-烯丙基-1H-吡啶-5-甲醛

[0490] 在0℃下,向1H-吡啶-5-甲醛(200mg,1.38mmol)的二甲基甲酰胺(2mL)溶液中加入氢化钠(61mg,2.54mmol),并将该混合物在0℃下搅拌30分钟,然后将3-溴丙-1-烯(0.180mL,2.08mmol)加入到反应混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入水并将有机物用己烷萃取。将有机层干燥、过滤并在减压下除去溶剂,得到作为油状物的标题化合

物 (251mg, 92%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0491] LRMS (m/z) : 186 (M+1) +

[0492] 中间体34

[0493] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-3-(5-甲酰基-1H-吡啶-1-基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0494] 按照中间体6所述的实验步骤, 由1-烯丙基-1H-吡啶-5-甲醛 (中间体33; 110mg, 0.59mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯 (中间体5; 300mg, 0.59mmol)、三邻甲苯基膦 (180mg, 0.59mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.2mL, 1.15mmol) 和乙酸钡 (65mg, 0.20mmol) 得到固体 (278mg, 78%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵 (40:8:1) 的混合物洗脱。

[0495] LRMS (m/z) : 506 (M+1) +

[0496] 中间体35

[0497] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{[(1E)-3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0498] 按照中间体7所述的实验步骤, 由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-3-(5-甲酰基-1H-吡啶-1-基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0499] (275mg, 0.47mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐 (188mg, 0.48mmol) (根据US20060035931的制备8来制备)、DIEA (0.13mL, 0.75mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (300mg, 1.42mmol) 得到固体 (164mg, 38%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵 (40:4:0.2) 的混合物洗脱。

[0500] LRMS (m/z) : 825 (M+1) +

[0501] 中间体36

[0502] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0503] 按照中间体8所述的实验步骤, 由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{[(1E)-3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯 (287mg, 0.31mmol)、甲酸铵 (197mg, 3.12mmol) 及氢氧化钡 (23mg, 0.16mmol) 得到固体 (123mg, 47%)。所得的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵 (40:4:0.2) 的混合物洗脱。

[0504] LRMS (m/z) : 827 (M+1) +

[0505] 实施例6

[0506] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0507] 按照实施例1所述的实验步骤, 由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯 (123mg, 0.15mmol) 和三乙

胺三氢氟酸盐(187 μ L,1.17mmol)得到固体(56mg,52%)。

[0508] LRMS (m/z) :712 (M+1) +

[0509] ^1H NMR (300MHz,dmsO) δ 8.83 (s,1H),8.23 (d,J=9.9Hz,1H),7.67 (bs,1H),7.73-7.42 (m,5H),7.41-7.17 (m,4H),7.08 (bs,2H),6.62-6.47 (m,2H),6.45 (d,J=9.98Hz,1H),5.30 (bs,1H),4.65 (bs,1H),4.37-4.34 (m,2H),4.10 (bs,2H),3.20 (bs,2H),2.93 (s,1H),2.79 (bs,3H),2.57-2.28 (m,2H),1.98 (bs,2H),1.72 (bs,4H),1.43 (bs,2H),1.19 (bs,2H)。

[0510] 中间体37

[0511] 3-丁-3-烯-1-基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲腈

[0512] 向2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-甲腈(参见中间体1的实验;1.2g,0.0075mol)的二甲基甲酰胺(10mL)溶液中加入4-溴丁-1-烯(1.21g,0.009mol)和碳酸钾(1.24g,0.009mol)。将反应混合物在60℃下搅拌3小时。将粗产物过滤并将滤液蒸发。得到的粗产物用乙醚和己烷处理,得到过滤出的固体。得到的固体(1.02g,63%)为所需的产物,且其不需经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0513] LRMS (m/z) :215 (M+1) +

[0514] 中间体38

[0515] 3-丁-3-烯-1-基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲醛

[0516] 按照中间体2所述的实验步骤,由3-丁-3-烯-1-基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲腈(中间体37;1g,0.004mol)、甲酸75%和镍铝合金(440mg,0.005mol)获得固体(280mg,22%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:二氯甲烷的混合物洗脱。

[0517] LRMS (m/z) :218 (M+1) +

[0518] 中间体39

[0519] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-4-(6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0520] 按照中间体6所述的实验步骤,由3-丁-3-烯-1-基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲醛(中间体38;270mg,1mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5;270mg,1.25mmol)、三邻甲基膦(303mg,1mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.347mL,2mmol)和乙酸钨(164mg,0.5mmol)得到泡沫物(650mg,83%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:8:1)的混合物洗脱。

[0521] LRMS (m/z) :538 (M+1) +

[0522] 中间体40

[0523] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[6-({[(2R)-2-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基]联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0524] 按照中间体7所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-4-(6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体39;650mg,1.21mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(331mg,0.99mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、DIEA(0.25mL,1.49mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(630mg,2.97mmol)得到固体(200mg,23%)。所得的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0525] LRMS (m/z) : 857 (M+1) +

[0526] 中间体41

[0527] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0528] 按照中间体8所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体40;200mg,0.23mmol)、甲酸铵(294mg,4.67mmol)和氢氧化钡(26mg,0.19mmol)得到固体(200mg,84%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0529] LRMS (m/z) : 859 (M+1) +

[0530] 实施例7

[0531] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0532] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体41;200mg,0.23mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(186μL,1.17mmol)得到固体(95mg,55%)。

[0533] LRMS (m/z) : 744 (M+1) +

[0534] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 8.64 (s, 1H), 8.14 (bs, 1H), 7.5-7.1 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.47 (bs, 1H), 5.05 (bs, 1H), 4.47 (bs, 1H), 4.01-3.8 (m, 5H), 3.15-2.86 (m, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.41-2.21 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.67 (bs, 5H), 1.17 (bs, 4H)。

[0535] 中间体42

[0536] 苄基(反式-4-羟基环己基)氨基甲酸酯

[0537] 按照J. Med. Chem., 1987, 30, 2, 313中描述的实验步骤,由反式-4-氨基环己醇(3.8g, 0.025mol)、氯甲酸苄基酯(3.9mL, 0.027mol)及碳酸钠(5.8g, 0.054mol)得到白色固体(5.27g, 84%)。获得的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0538] LRMS (m/z) : 250 (M+1) +

[0539] 中间体43

[0540] 反式-4-苄基-氨基环己基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0541] 向4-溴-2-异氰酸根合联苯(1.88g, 0.007mol)的甲苯(5mL)溶液中加入(反式-4-羟基环己基)氨基甲酸苄基酯(中间体42;2.27g, 0.009mol)的甲苯(20mL)溶液。将反应混合物在90℃下搅拌7小时。在减压下除去溶剂得到油状物,将其通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。标题化合物作为白色固体(1.7g, 47%)获得。

[0542] LRMS (m/z) : 524 (M+1) +

[0543] 中间体44

[0544] 反式-4-苄基氨基环己基{4-[(1E)-3-(5-甲酰基-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)丙-

1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0545] 按照中间体6所述的实验步骤,由反式-4-叔丁基氨基环己基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体43;700mg,1.34mmol)、1-烯丙基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲醛(中间体24;455mg,1.34mmol)、三邻甲苯基膦(407mg,1.34mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.46mL,2.67mmol)和乙酸钡(221mg,0.67mmol)获得固体(500mg,59%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[0546] LRMS (m/z) :630 (M+1) +

[0547] 中间体45

[0548] 反式-4-苄基氨基环己基(4-{(1E)-3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0549] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-叔丁基氨基环己基{4-[(1E)-3-(5-甲酰基-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体44;500mg,0.79mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(265mg,0.79mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、DIEA(0.2mL,1.19mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(505mg,2.38mmol)获得固体(150mg,20%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵

[0550] (40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0551] LRMS (m/z) :949 (M+1) +

[0552] 中间体46

[0553] 反式-4-氨基环己基(4-{3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0554] 按照中间体8所述的实验步骤,由反式-4-苄基氨基环己基(4-{(1E)-3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(150mg,0.16mmol)、甲酸铵(199mg,3.16mmol)及氢氧化钡(18mg,0.13mmol)获得固体(150mg,99%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0555] LRMS (m/z) :817 (M+1) +

[0556] 实施例8

[0557] 反式-4-氨基环己基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0558] 按照实施例1所述的实验步骤,由反式-4-氨基环己基(4-{3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}-甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(150mg,0.18mmol)及三乙胺三氢氟酸盐(186μL,1.17mmol)得到白色固体(23mg,17%)。将得到的粗产物使用甲醇和水作为洗脱剂通过反相纯化。

[0559] LRMS (m/z) :702 (M+1) +

[0560] ^1H NMR (300MHz, cd_3od) δ 8.28 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.47–7.26 (m, 6H), 7.20 (dd, $J=20.7, 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.03 (dd, $J=20.4, 7.8\text{Hz}$, 2H), 6.58 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.10 (bs, 2H), 2.77–2.60 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.00 (bs, 2H), 1.55–1.22 (m, 4H)。

[0561] 中间体47

[0562] 3-(丁-3-烯-1-基氧基) 苯甲醛

[0563] 向3-羟基苯甲醛 (2.5g, 0.02mol) 的二甲基乙酰胺 (20mL) 溶液中加入4-溴丁-1-烯 (2.19mL, 0.022mol) 和碳酸铯 (10g, 0.03mol)。将混合物在60℃下于密封槽内搅拌48小时。将沉淀物过滤并用乙酸乙酯洗涤。将有机层用水洗涤, 并于减压下除去有机溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用己烷: 乙醚的混合物洗脱, 获得作为固体的标题化合物 (2.1g, 58%)。

[0564] LRMS (m/z): 177 ($M+1$) +

[0565] 中间体48

[0566] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 {4-[(1E)-4-(3-甲酰基苯氧基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基} 氨基甲酸酯

[0567] 按照中间体6所述的实验步骤, 由3-(丁-3-烯-1-基氧基) 苯甲醛 (中间体47; 79mg, 0.45mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 {4-溴联苯-2-基} 氨基甲酸酯 (中间体5; 225mg, 0.56mmol)、三邻甲苯基膦 (136mg, 0.45mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (156 μL , 0.9mmol) 及乙酸铯 (74mg, 0.22mmol) 得到固体 (207mg, 88%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵 (40:4:0.2) 的混合物洗脱。

[0568] LRMS (m/z): 497 ($M+1$) +

[0569] 中间体49

[0570] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 {4-[(1E)-4-[3-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁-1-烯-1-基]联苯-2-基} 氨基甲酸酯

[0571] 按照中间体7所述的实验步骤, 由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 {4-[(1E)-4-(3-甲酰基苯氧基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基} 氨基甲酸酯 (中间体48; 207mg, 0.42mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐 (139mg, 0.42mmol) (根据US20060035931的制备8来制备)、DIEA (0.1mL, 0.63mmol) 及三乙氧基硼氢化钠 (265mg, 1.25mmol) 得到固体 (160mg, 41%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵 (40:4:0.2) 的混合物洗脱。

[0572] LRMS (m/z): 816 ($M+1$) +

[0573] 中间体50

[0574] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 {4-{4-[3-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁基}联苯-2-基} 氨基甲酸酯

[0575] 按照中间体8所述的实验步骤, 由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 {4-[(1E)-4-[3-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-

基) 乙基] 氨基} 甲基) 苯氧基] 丁-1-烯-1-基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯 (中间体49; 160mg, 0.2mmol)、甲酸铵 (217mg, 3.45mmol) 及氢氧化钡 (19mg, 0.14mmol) 得到固体 (53mg, 33%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵 (40: 4: 0.2) 的混合物洗脱。

[0576] LRMS (m/z) : 818 (M+1) +

[0577] 实施例9

[0578] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 (4-{4-[3-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基] 氨基} 甲基) 苯氧基] 丁基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0579] 按照实施例1所述的实验步骤, 由 (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 (4-{4-[3-({[(2R)-2-{[叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基] 氧基} -2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基] 氨基} 甲基) 苯氧基] 丁基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯

[0580] (中间体50; 54mg, 0.07mmol) 及三乙胺三氢氟酸盐 (53μL, 0.33mmol) 得到黄色固体 (31mg, 63%)。

[0581] LRMS (m/z) : 703 (M+1) +

[0582] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ8.66 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.20 (bs, 3H), 7.06 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.90 (d, J=9.3Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.46 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.67 (bs, 5H), 2.08 (bs, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.57 (bs, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.29 (s, 1H), 1.09 (s, 1H)。

[0583] 中间体51

[0584] 4-(丁-3-烯-1-基氧基) 苯甲醛

[0585] 向4-羟基苯甲醛 (2g, 0.016mol) 的二甲基甲酰胺 (14mL) 溶液中加入4-溴丁-1-烯 (2.4mL, 0.024mol) 和碳酸钾 (3.7g, 0.026mol)。将反应混合物在60℃下搅拌20小时。将水加入至反应中, 并将粗产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤几次。将有机物干燥、过滤并于减压下除去溶剂, 得到固体状的标题化合物 (1.97g, 68%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0586] LRMS (m/z) : 177 (M+1) +

[0587] 中间体52

[0588] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 {4-[(1E)-4-(4-甲酰基苯氧基) 丁-1-烯-1-基] 联苯-2-基} 氨基甲酸酯

[0589] 按照中间体6所述的实验步骤, 由4-(丁-3-烯-1-基氧基) 苯甲醛 (中间体51; 99mg, 0.56mg)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 (4-溴联苯-2-基) 氨基甲酸酯 (中间体5; 225mg, 0.45mmol)、三邻甲苯基膦 (170mg, 0.56mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (195μL, 1.12mmol) 及乙酸钡 (63mg, 0.28mmol) 得到油状物 (207mg, 65%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵 (40: 4: 0.2) 的混合物洗脱。

[0590] LRMS (m/z) : 497 (M+1) +

[0591] 中间体53

[0592] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基 (4-{(1E)-4-[4-({[(2R)-2-{[叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基] 氧基} -2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基] 氨基} 甲基) 苯氧基] 丁-1-烯-1-基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯

[0593] 按照中间体7所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-4-(4-甲酰基苯氧基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体52;205mg,0.41mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(207mg,0.37mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、DIEA(0.1mL,0.62mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(263mg,1.24mmol)得到固体(96mg,24%)。将所得的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0594] LRMS (m/z) :816 (M+1) +

[0595] 中间体54

[0596] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-({[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0597] 按照中间体8所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[4-({[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体53;96mg,0.09mmol)、甲酸铵(56mg,0.89mmol)及氢氧化钡(11mg,0.08mmol)得到固体(70mg,48%)。

[0598] LRMS (m/z) :818 (M+1) +

[0599] 实施例10

[0600] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0601] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-({[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0602] (中间体54;70mg,0.04mmol)及三乙胺三氢氟酸盐(35μL,0.21mmol)得到固体(8mg,27%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0603] LRMS (m/z) :703 (M+1) +

[0604] ¹H NMR(300MHz,cd3od) δ8.23(d,J=8.9Hz,1H),7.31(bs,5H),7.18-7.16(m,5H),6.91-6.89(m,4H),6.58(d,J=9.0Hz,1H),5.19(s,1H),4.64(s,1H),3.98(s,2H),3.75-3.71(m,6H),3.60(s,1H),3.12(s,1H),2.73(s,6H),2.56(s,1H),1.63-1.04(m,5H)。

[0605] 中间体55

[0606] [2-(4-羟基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯

[0607] 向溶解在水和二噁烷(30mL/15mL)的混合物中的4-(2-氨基乙基)苯酚(2g,0.014mol)的溶液中加入碳酸钾(2g,0.014mol)。将混合物冷却到0℃并逐滴加入二碳酸二叔丁基酯(3.18g,0.014mol)的二噁烷(15mL)溶液。将混合物在室温下搅拌1.5小时。将粗产物在乙酸乙酯与水之间分配,将有机层用碳酸氢盐和盐水洗涤。将有机物干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂,得到作为白色固体的标题化合物(3.3g,99%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0608] LRMS (m/z) :238 (M+1) +

[0609] 中间体56

[0610] {2-[4-(丁-3-烯-1-基氧基) 苯基] 乙基} 氨基甲酸叔丁基酯

[0611] 按照中间体51所述的实验步骤,由[2-(4-羟基苯基) 乙基]氨基甲酸叔丁基酯(中间体55;1.73g,0.007mol)、4-溴丁-1-烯(0.88mL,0.008mol)及碳酸钾(1.21g,0.008mol)得到油状物(680mg,16%),并将所得的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[0612] LRMS (m/z) :292 (M+1) +

[0613] 中间体57

[0614] 反式-4-叔丁基氨基环己基{4-[(1E)-4-(4-{2-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 乙基} 苯氧基) 丁-1-烯-1-基] 联苯-2-基} 氨基甲酸酯

[0615] 按照中间体6所述的实验步骤,由{2-[4-(丁-3-烯-1-基氧基) 苯基] 乙基} 氨基甲酸叔丁基酯(194mg,0.67mmol)、反式-4-苄基-氨基环己基(4-溴联苯-2-基) 氨基甲酸酯(中间体43;350mg,0.67mmol)、三邻甲苯基膦(203mg,0.67mmol)、N,N-二异丙基乙胺(233μL,1.34mmol)及乙酸钡(110mg,0.33mmol)获得固体(246mg,50%)。所得的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:乙醇的混合物洗脱。

[0616] LRMS (m/z) :734 (M+1) +

[0617] 中间体58

[0618] 反式-4-叔丁基氨基环己基(4-{(1E)-4-[4-(2-氨基乙基) 苯氧基] 丁-1-烯-1-基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯

[0619] 向反式-4-叔丁基氨基环己基{4-[(1E)-4-(4-{2-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 乙基} 苯氧基) 丁-1-烯-1-基] 联苯-2-基} 氨基甲酸酯(中间体57;240mg,0.33mmol)的溶液中加入溶于二噁烷(2.04mL,8.18mmol)的盐酸4N。并将该混合物在室温下搅拌2小时。在减压下除去溶剂并将所得的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。获得作为固体的标题化合物(135mg,65%)。

[0620] LRMS (m/z) :634 (M+1) +

[0621] 中间体59

[0622] 反式-4-叔丁基氨基环己基{4-[(1E)-4-(4-{2-[(2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基]-2-{[叔丁基(二甲基) 甲硅烷基] 氧基} 乙基} 氨基] 乙基} 苯氧基) 丁-1-烯-1-基] 联苯-2-基} 氨基甲酸酯

[0623] 按照中间体13所述的实验步骤,由反式-4-叔丁基氨基环己基(4-{(1E)-4-[4-(2-氨基乙基) 苯氧基] 丁-1-烯-1-基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯

[0624] (100mg,0.16mmol)、8-(苄氧基)-5-((1R)-2-溴-1-[[叔丁基(二甲基) 甲硅烷基] 氧基] 乙基) 喹啉-2(1H)-酮(US20040059116)(77mg,0.16mmol)、碳酸氢钠(39mg,0.47mmol)及碘化钠(35mg,0.24mmol)得到固体(145mg,75%),且所得的粗产物无需进一步纯化直接用于下一步骤。

[0625] LRMS (m/z) :1042 (M+1) +

[0626] 中间体60

[0627] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[4-(2-[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基) 甲硅烷基] 氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基] 氨基} 乙基) 苯氧基] 丁基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯

[0628] 将反式-4-叔丁基氨基环己基 {4-[(1E)-4-(4-{2-[((2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基]-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)氨基]乙基}苯氧基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体59;16mg)溶解于甲醇(2mL)中,并重复两次置于**H-Cube®**连续流动加氢反应器中。使用的条件:压力:全H₂,流量为1mL/min,T^a35℃。在减压条件下除去溶剂,得到固体的标题化合物(5mg,33%),将其用在最后步骤中并无需进一步处理。

[0629] LRMS (m/z) :820 (M+1) +

[0630] 实施例11

[0631] 反式-4-氨基环己基 (4-{4-[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0632] 按照实施例1所述的实验步骤,由反式-4-氨基环己基 (4-{4-[4-(2-{[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体60;5mg,33%)及三乙胺三氢氟酸盐(6μL,0.04mmol)得到白色固体(4mg,84%)。

[0633] LRMS (m/z) :705 (M+1) +

[0634] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ8.55 (bs, 1H), 7.34-7.33 (m, 7H), 7.04-7.02 (m, 4H), 6.86 (bs, 3H), 6.42 (bs, 1H), 5.41 (bs, 1H), 4.44-4.22 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.82-2.70 (m, 6H), 2.10-1.65 (m, 4H), 1.22 (bs, 4H), 1.07 (bs, 4H), 0.98-0.65 (m, 3H)。

[0635] 中间体61

[0636] 3-氨基-4-羟基苯甲酸甲酯

[0637] 在0℃下,将盐酸(在甲醇中的浓度为1.25M,100mL)置于反应器中。然后分批加入3-氨基-4-羟基苯甲酸(5g,0.032mol)。将反应混合物在0℃下搅拌5分钟并在室温下搅拌24小时。在减压条件下除去溶剂,将粗产物在乙酸乙酯与饱和碳酸氢盐之间分配。将有机层合并、干燥、过滤、并在减压条件下除去溶剂,得到作为固体的标题化合物(5.38g,98%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0638] LRMS (m/z) :168 (M+1) +

[0639] 中间体62

[0640] 2-丁-3-烯-1-基-1,3-苯并噁唑-5-羧酸甲酯

[0641] 向带有搅拌棒的圆底烧瓶中加入溶解在二甲苯(15mL)中的3-氨基-4-羟基苯甲酸甲酯(498mg,2.98mmol)。依次加入三乙胺(0.46mL,3.3mmol)和吡啶4-甲基苯磺酸盐(256mg,1.02mmol),并将该混合物搅拌5分钟,直到起始物料(几乎)完全溶解。戊-4-烯酰氯(0.35mL,3.3mmol)逐滴加入到冷却(冰/水浴)的混合物中,然后在室温下搅拌1小时。在进行完第一步骤后,将烧瓶连接到迪安-斯达克(Dean-Stark)冷凝器系统中,并将该混合物加热回流过夜(显示T=170℃)。将混合物用乙酸乙酯稀释、用饱和碳酸氢盐洗涤、用乙酸乙酯萃取水层、并且用盐水洗涤合并的有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到棕色固体540mg(70%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0642] LRMS (m/z) :232 (M+1) +

[0643] 中间体63

[0644] (2-丁-3-烯-1-基-1,3-苯并噁唑-5-基) 甲醇

[0645] 在氩气气氛下,向带有搅拌棒的圆底烧瓶中加入2-丁-3-烯-1-基-1,3-苯并噁唑-5-羧酸甲酯(中间体62;540mg,2.34mmol)的10mL无水四氢呋喃溶液。将混合物用冰/水浴冷却并小心地加入氢化铝锂。将溶液在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下再搅拌30分钟。通过依次加入n:n:3n(其中n是LiAlH₄的质量),即100μL水:100μL 4N NaOH:300μL水而淬灭反应,然后在室温下搅拌15分钟。将形成的固体过滤,将所得溶液减压浓缩,得到暗棕色油状物450mg(90%),其无需进一步纯化直接用于下一步骤。

[0646] LRMS (m/z) : 204 (M+1) +

[0647] 中间体64

[0648] 2-丁-3-烯-1-基-1,3-苯并噁唑-5-甲醛

[0649] 向带有搅拌棒的圆底烧瓶中加入溶解在湿DCM中的(2-丁-3-烯-1-基-1,3-苯并噁唑-5-基) 甲醇(中间体63;430mg,2.12mmol)。分批加入戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane) (1.03g,2.44mmol),并将混合物在室温下搅拌30分钟。通过加入饱和碳酸氢盐(冒小泡)及硫代硫酸盐溶液来淬灭反应,并用DCM稀释。将有机层用更多的碳酸氢盐溶液洗涤(两次),用盐水洗涤,用MgSO₄干燥、过滤并浓缩。将残余物用一般柱层析法纯化,得到棕色油状物300mg(67%)(乙酸乙酯溶于己烷中,梯度为0-10-25-40%)。

[0650] LRMS (m/z) : 202 (M+1) +

[0651] 中间体65

[0652] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-4-(5-甲酰基-1,3-苯并噁唑-2-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0653] 按照中间体6所述的实验步骤,由2-丁-3-烯-1-基-1,3-苯并噁唑-5-甲醛(中间体64;150mg,0.75mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5;300mg,0.75mmol)、三邻甲基苯基膦(226mg,0.74mmol)、N,N-二异丙基乙胺(260μL,1.49mmol)及乙酸钨(84mg,0.37mmol)得到橙色胶状物(287mg,81%)。所得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0654] LRMS (m/z) : 522 (M+1) +

[0655] 中间体66

[0656] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0657] 按照中间体7的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-4-(5-甲酰基-1,3-苯并噁唑-2-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体65;418mg,0.8mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(316mg,0.80mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)及三乙酰氧基硼氢化钠(510mg,2.41mmol)得到固体(240mg,28%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0658] LRMS (m/z) : 841 (M+1) +

[0659] 中间体67

[0660] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1,3-苯并噁唑-2-

基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0661] 向带有搅拌棒的圆底烧瓶内加入溶解在甲醇 (5mL) 中的 (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体66;137mg,0.16mmol)。烧瓶中充满氩气,然后采用氩锥形流加入钯/碳(钯/碳)(145mg,0.14mmol)以避免溶剂着火。将烧瓶与快速装配T型转接器耦合,其一个出口通往氢气球,其它的通往真空管线。通过将烧瓶与真空管线连接以达真空,然后充入氢气。将所述操作重复两次。将混合物在室温下剧烈搅拌1.5小时。采用前面描述的步骤进一步添加40mg Pd/C。将混合物在室温下剧烈搅拌1小时。将Pd/C滤出并将溶液减压浓缩。将该固体再次溶解在5mL MeOH中并加入71mg的Pd/C。将混合物在室温下搅拌5.5小时。将固体通过硅藻土过滤并减压浓缩,得到50mg的暗绿色/棕色油状物/胶状物。该残余物通过柱层析法纯化,使用氯仿-甲醇-氨水40:2:0.2作为洗脱剂,得到作为淡黄色胶状物的标题化合物(12mg,7%)。

[0662] LRMS (m/z) : 843 (M+1) +

[0663] 实施例12

[0664] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0665] 按照实施例1所描述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体67;12mg,0.01mmol)及三乙胺三氢氟酸盐(25μL,0.15mmol)得到固体(8mg,80%)。

[0666] LRMS (m/z) : 730 (M+1) +

[0667] ¹H NMR (300MHz, cd₃od) δ 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50-7.29 (m, 5H), 7.23 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.18-6.98 (m, 3H), 6.80-6.68 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.37-3.33 (m, 5H), 3.30-3.26 (m, 5H), 3.16-2.89 (m, 5H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.62-2.42 (m, 2H), 2.12 (s, 1H), 2.07-1.86 (m, 3H), 1.80 (bs, 2H), 1.44-1.22 (m, 2H), 1.23-1.05 (m, 1H)。

[0668] 中间体68

[0669] {2-[3-(苄氧基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯

[0670] 在0℃下,向2-(3-(苄氧基)苯基)乙胺(500mg,2.2mmol)的二噁烷(25mL)溶液中加入氢氧化钠(88mg,2.2mmol)的水(2mL)溶液。然后逐滴加入二碳酸二叔丁基酯(488mg,2.24mmol)的二噁烷(5mL)溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,并于室温下搅拌4小时。在减压条件下除去溶剂,将得到的粗产物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂。将得到的残余物通过柱层析法用己烷:乙酸乙酯(15:1)进行纯化,得到作为固体的标题化合物(329mg,45%)。

[0671] LRMS (m/z) : 328 (M+1) +

[0672] 中间体69

[0673] [2-(3-羟基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯

[0674] 向带有搅拌棒的圆底烧瓶内加入溶解在甲醇(50mL)中的{2-[3-(苄氧基)苯基]乙

基}氨基甲酸叔丁基酯(中间体68;1.43g,0.004mol)。烧瓶中充满氩气,然后采用氩锥形流加入Pd/C(143mg,0.001mol)以避免溶剂着火。将烧瓶与快速装配T型转接器耦合,其一个出口通往氢气球,其它的通往真空管线。将烧瓶与真空管线连接以达真空,然后充入氢气。将所述操作重复两次。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将固体通过硅藻土过滤并减压浓缩,得到作为白色固体的标题化合物(980mg,98%)。

[0675] LRMS (m/z) : 238 (M+1) +

[0676] 中间体70

[0677] {2-[3-(烯丙氧基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯

[0678] 向[2-(3-羟基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯(500mg,2.11mol)的乙腈(5mL)悬浮液中加入碳酸钾(437mg,3.16mmol)及3-溴丙-1-烯(0.22mL,2.54mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,将粗产物在乙醚和水之间分配。将有机层用其他水洗涤、干燥、过滤并蒸发,得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。获得作为胶状物的标题化合物(488mg,83%)。

[0679] LRMS (m/z) : 278 (M+1) +

[0680] 中间体71

[0681] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-3-(3-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}苯氧基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0682] 按照中间体6所述的实验步骤,由{2-[3-(烯丙氧基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯(207mg,0.75mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5;300mg,0.75mmol)、三邻甲苯基膦(227mg,0.75mmol)、N,N-二异丙基乙胺(261μL,1.49mmol)及乙酸钨(84mg,0.37mmol)得到固体(125mg,28%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0683] LRMS (m/z) : 598 (M+1) +

[0684] 中间体72

[0685] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[3-(3-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}苯氧基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0686] 按照中间体60所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-3-(3-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}苯氧基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体71;300mg,0.5mmol)得到固体(161mg,53%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0687] LRMS (m/z) : 600 (M+1) +

[0688] 中间体73

[0689] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[3-(2-氨基乙基)苯氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0690] 按照中间体58所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[3-(3-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}苯氧基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体72;161mg,0.27mmol)及盐酸(在二噁烷中的浓度为4M,1.5mL)得到固体(82mg,61%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0691] LRMS (m/z) : 500 (M+1) +

[0692] 中间体74

[0693] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[3-(3-{2-[(2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基]-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)氨基]乙基}苯氧基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0694] 按照中间体13所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[3-(2-氨基乙基)苯氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体73;84mg,0.17mmol)、8-(苄氧基)-5-((1R)-2-溴-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)喹啉-2(1H)-酮(US20040059116)(82mg,0.17mmol)、碳酸氢钠(42mg,0.50mmol)及碘化钠(sodium iodine)(38mg,0.24mmol)得到固体(52mg,34%),所得的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0695] LRMS (m/z): 908 (M+1) +

[0696] 中间体75

[0697] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[3-(2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]乙基}苯氧基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0698] 将(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[3-(3-{2-[(2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基]-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)氨基]乙基}苯氧基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(52mg,0.06mmol)的甲醇(3mL)溶液,重复三次置于**H-CUBE®**连续流动加氢反应器中。所使用的条件:压力:全H₂,流量为1mL/min,T^a60°C。在减压条件下除去溶剂,得到作为固体的标题化合物(23mg,49%),其无需进一步处理直接用于最后步骤中。

[0699] LRMS (m/z): 818 (M+1) +

[0700] 实施例13

[0701] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[3-(2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]乙基}苯氧基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0702] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[3-(2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]乙基}苯氧基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(23mg,0.03mmol)及三乙胺三氢氟酸盐(100μL,0.61mmol)得到固体(11mg,55%)。

[0703] LRMS (m/z): 703 (M+1) +

[0704] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ8.72 (s, 1H), 8.15 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.46-7.28 (m, 5H), 7.29-7.04 (m, 3H), 6.95bs, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.56 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.27-5.14 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.21-3.03 (m, 2H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.75 (bs, 4H), 2.36 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.07-2.05 (m, 4H), 1.88 (d, J=15.4Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.35 (s, 2H), 1.11 (s, 1H)。

[0705] 中间体76

[0706] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-[(1E)-3-羟基丙-1-烯-1-基]联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0707] 按照中间体6所描述的实验步骤,由丙-2-烯-1-醇(168mg,2.89mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5;658mg,1.64mmol)、三邻甲苯基膦(300mg,0.99mmol)、N,N-二异丙基乙胺(572 μ L,3.28mmol)及乙酸钡(110mg,0.49mmol)得到胶状物(282mg,32%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0708] LRMS (m/z) : 379 (M+1) +

[0709] 中间体77

[0710] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基[4-(3-羟丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[0711] 将(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基[4-[(1E)-3-羟基丙-1-烯-1-基]联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体76;282mg,0.75mmol)的乙酸(10mL)溶液,三次重复置于H-CUBE®连续流动加氢反应器中。所使用的条件:压力:全H₂,流量为1mL/min,T^a30°C。在减压下除去溶剂,得到作为固体的标题化合物(79mg,62%),其无需进一步处理直接用于最后步骤中。

[0712] LRMS (m/z) : 381 (M+1) +

[0713] 中间体78

[0714] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[(4-{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]-2-氯-5-甲氧基苯基}氨基)羰基}氧基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0715] 向(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基[4-(3-羟丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体77;20mg,0.05mmol)及二异丙基乙二胺(18 μ L,0.1mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入叔丁基[(5-氯-4-异氰酸根合-2-甲氧基苄基)氧基]二甲基硅烷(中间体59W02011/141180A1;30mg,0.09mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液。将反应混合物在80°C下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。得到作为固体的标题化合物(9.9mg,26%)。

[0716] LRMS (m/z) : 709 (M+1) +

[0717] 中间体79

[0718] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[(2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯基]氨基)羰基}氧基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0719] 向(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[(4-{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基)羰基}氧基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体78;9.9mg,0.01mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入三乙胺三氢氟酸盐(14 μ L,0.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时。在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物用乙腈处理以得到作为胶状物的标题化合物(4mg,48%),且其不经进一步处理直接用于下一步骤。

[0720] LRMS (m/z) : 595 (M+1) +

[0721] 中间体80

[0722] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[3-[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯基)氨基]羰基}氧基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0723] 按照中间体64所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[(2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯基]氨基)羰基}氧基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体79;50mg,0.08mmol)及戴斯-马丁高碘烷(39mg,0.09mmol)得到泡沫物(37mg,63%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0724] LRMS (m/z) : 593 (M+1) +

[0725] 中间体81

[0726] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-([4-([2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基]羰基)氧基]丙基]联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0727] 按照中间体7所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[3-([2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯基]氨基]羰基)氧基]丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体80; 37mg, 0.06mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(25mg, 0.07mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)及三乙酰氧基硼氢化钠(40mg, 0.19mmol)得到固体(74mg, 62%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于最后步骤。

[0728] LRMS (m/z) : 911 (M+1) +

[0729] 实施例14

[0730] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-([2-氯-4-([2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)-5-甲氧基苯基]氨基]羰基)氧基]丙基]联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0731] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-([4-([2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基]羰基)氧基]丙基]联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体81; 56mg, 0.03mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(83μL, 0.5mmol)得到固体(6mg, 24%)。得到的粗产物通过反相柱层析法纯化,用水和乙腈作为洗脱剂。

[0732] LRMS (m/z) : 797 (M+1) +

[0733] ¹H NMR (300MHz, cd3od) δ 8.17 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43-7.23 (m, 5H), 7.22-7.12 (m, 4H), 7.09 (bs, 1H), 6.90 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.53 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.25 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.69 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.86-2.60 (m, 4H), 2.00 (bs, 2H), 1.89 (bs, 2H), 1.82 (bs, 2H), 1.67b (s, 1H), 1.53 (bs, 1H), 1.37 (bs, 1H), 1.26 (d, J=24.5Hz, 2H)。

[0734] 中间体82

[0735] 1-丁-3-烯-1-基-1H-吡啶-5-甲醛

[0736] 在0℃下,向1H-吡啶-5-甲醛(500mg, 3.44mmol)的二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入氢化钠(124mg, 5.17mmol)并将溶液搅拌数分钟。然后向该溶液中加入4-溴丁-1-烯(0.524mL, 5.16mmol),将混合物在室温下搅拌过夜。将水倒入至该混合物中并将粗产物用氯仿萃取。将有机层用水洗涤数次、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂,得到作为油状物的标题化合物(510mg, 59%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0737] LRMS (m/z) : 200 (M+1) +

[0738] 中间体83

[0739] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-4-(5-甲酰基-1H-吡啶-1-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0740] 按照中间体6所述的实验步骤,由1-丁-3-烯-1-基-1H-吡啶-5-甲醛(217mg,

0.76mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5; 250mg, 0.62mmol)、三邻甲苯基膦(150mg, 0.49mmol)、N,N-二异丙基乙胺(300μL, 1.72mmol)及乙酸钡(29mg, 0.13mmol)得到泡沫物(320mg, 94%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵(40: 4: 0.2)的混合物洗脱。

[0741] LRMS (m/z) : 520 (M+1) +

[0742] 中间体84

[0743] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0744] 按照中间体7所述的实验步骤, 由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-4-(5-甲酰基-1H-吡啶-1-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体83; 320mg, 0.62mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(278mg, 0.70mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)及三乙酰氧基硼氢化钠(449mg, 2.12mmol)得到泡沫物(185mg, 25%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵(40: 4: 0.2)的混合物洗脱。

[0745] LRMS (m/z) : 839 (M+1) +

[0746] 中间体85

[0747] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0748] 按照中间体77所述的实验步骤, 由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体84; 160mg, 0.19mmol)得到固体二乙酸盐(123mg, 77%), 得到的粗产物不经进一步纯化直接用于最后步骤。

[0749] LRMS (m/z) : 841 (M+1) +

[0750] 实施例15

[0751] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0752] 按照实施例1所述的实验步骤, 由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体85; 225mg, 0.23mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(162μL, 0.99mmol)得到白色固体(49mg, 27%)。

[0753] LRMS (m/z) : 726 (M+1) +

[0754] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 8.83 (s, 1H), 8.23 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66-7.40 (m, 5H), 7.41-7.15 (m, 4H), 7.08 (bs, 2H), 6.75-6.64 (m, 1H), 6.56 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.37 (d, J=6.6Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.79 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.43 (bs, 2H), 1.14 (bs, 1H), 1.00 (s, 1H)。

[0755] 中间体86

[0756] 3-丁-3-烯-1-基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-甲醛

[0757] 向溶解在乙腈:四氢呋喃(5:2)的混合物中的2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲醛(120mg, 0.67mmol)的溶液中加入4-溴丁-1-烯(361mg, 2.68mmol)、碘化钾(22mg, 0.13mmol)及碳酸钾(185mg, 1.34mmol)。将反应混合物在70℃搅拌4小时。将混合物过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[0758] LRMS (m/z) : 234 (M+1) +

[0759] 中间体87

[0760] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-4-(6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0761] 按照中间体6所述的实验步骤,由3-丁-3-烯-1-基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-甲醛(87mg, 0.37mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5; 150mg, 0.37mmol)、三邻甲基膦(114mg, 0.37mmol)、N,N-二异丙基乙胺(130μL, 0.75mmol)及乙酸钡(49mg, 0.15mmol)得到泡沫物(114mg, 55%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0762] LRMS (m/z) : 554 (M+1) +

[0763] 中间体88

[0764] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{[(1E)-4-[6-({[(2R)-2-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0765] 按照中间体7所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-4-(6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体87; 114mg, 0.21mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(69mg, 0.21mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、三乙酰氧基硼氢化钠(131mg, 0.62mmol)及二异丙基乙胺(diisopropylethylenamine)(0.054mL, 0.31mmol)得到泡沫物(168mg, 79%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0766] LRMS (m/z) : 873 (M+1) +

[0767] 中间体89

[0768] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丁基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0769] 按照中间体77所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{[(1E)-4-[6-({[(2R)-2-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体88; 200mg, 0.23mmol)得到泡沫物(83mg, 23%)。得到的粗产物不经进一步处理直接用于最后一步。

[0770] LRMS (m/z) : 875 (M+1) +

[0771] 实施例16

[0772] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0773] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体89;83mg,0.09mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(42μL,0.26mmol)得到白色固体(8.4mg,11%),得到的粗产物通过反相柱层析法纯化,用甲醇和水的混合物洗脱。

[0774] LRMS (m/z): 760 (M+1) +

[0775] ¹H NMR (300MHz, cd3od) δ8.26 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.57 (d, J=15.1Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.1Hz, 5H), 7.29-7.13 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (bs, 2H), 6.61 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.76-4.59 (m, 2H), 4.07 (d, J=10.4Hz, 2H), 3.67-3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.33 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.23-2.95 (m, 3H), 2.68 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.07-2.05 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.26 (bs, 4H), 1.25-1.07 (m, 2H)。

[0776] 中间体90

[0777] {2-[4-(烯丙氧基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯

[0778] 按照中间体6所述的实验步骤,由[2-(4-羟基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯(专利W02009/068177A1中所述的中间体20;400mg,1.69mmol)、3-溴丙-1-烯(0.29mL,3.37mmol)及碳酸钾(466mg,3.37mmol)获得固体(291mg,62%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[0779] LRMS (m/z): 278 (M+1) +

[0780] 中间体91

[0781] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-3-(4-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}苯氧基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0782] 按照中间体6所述的实验步骤,由{2-[4-(烯丙氧基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯(中间体90;173mg,0.62mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5;250mg,0.62mmol)、三邻甲苯基膦(190mg,0.62mmol)、N,N-二异丙基乙胺(220μL,1.26mmol)及乙酸钡(70mg,0.31mmol)得到固体(105mg,28%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:胺(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0783] LRMS (m/z): 598 (M+1) +

[0784] 中间体92

[0785] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[3-(4-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}苯氧基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0786] 按照中间体67所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-3-(4-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}苯氧基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸甲酯(中间体91;220mg,0.37mmol)和钡碳(10%,44mg,0.04mmol)得到泡沫物(150mg,68%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0787] LRMS (m/z): 600 (M+1) +

[0788] 中间体93

[0789] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[4-(2-氨基乙基)苯氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0790] 按照中间体58所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[3-(4-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}苯氧基)丙基}联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体92;150mg, 0.25mmol)及盐酸(在二噁烷中的浓度为4M,1.5mL,6mmol)得到胶状物(51mg,41%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0791] LRMS (m/z): 500 (M+1) +

[0792] 中间体94

[0793] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[3-(4-{2-[(2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基]-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)氨基]乙基}苯氧基)丙基}联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0794] 按照中间体13所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[4-(2-氨基乙基)苯氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体93;50mg,0.1mmol)、8-(苄氧基)-5-((1R)-2-溴-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)喹啉-2(1H)-酮(US20040059116)(50mg,0.1mmol)、碳酸氢钠(26mg,0.31mmol)及碘化钠(23mg,0.15mmol)得到固体(20mg,21%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0795] LRMS (m/z): 908 (M+1) +

[0796] 中间体95

[0797] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[4-(2-{[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0798] 将(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[3-(4-{2-[(2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基]-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)氨基]乙基}苯氧基)丙基}联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体94;20mg,0.02mmol)的乙酸(8mL)溶液置于**H-CUBE®**连续流动加氢反应器中一次。使用的条件:压力:20巴,流量为1mL/min,T^a40℃。在减压条件下除去溶剂,得到作为固体的标题化合物(16mg,88%),其不经进一步处理直接用于最后步骤。

[0799] LRMS (m/z): 818 (M+1) +

[0800] 实施例17

[0801] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0802] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[4-(2-{[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体95;16mg,0.05mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(14μL,0.09mmol)得到白色固体(5mg,40%)。

[0803] LRMS (m/z): 703 (M+1) +

[0804] ¹H NMR (300MHz, cd₃od) δ8.34 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.97 (bs, 2H), 7.38 (bs, 6H),

7.14-7.12 (m, 4H), 6.95 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.65 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.20 (bs, 1H), 3.98 (bs, 2H), 3.58-3.43 (m, 2H), 2.97 (bs, 3H), 2.84-2.70 (m, 4H), 2.62-2.46 (m, 2H), 2.06 (bs, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.28 (s, 1H)。

[0805] 中间体96

[0806] 2-丁-3-烯-1-基-1,3-苯并噁唑-6-羧酸甲酯

[0807] 按照中间体62所述的实验步骤,由4-氨基-3-羟基苯甲酸甲酯(1g, 5.98mmol)、三乙胺(0.92mL, 6.6mmol), 吡啶4-甲基苯磺酸盐(0.45g, 1.79mmol)及戊-4-烯酰氯(0.7mL, 6.32mmol)获得棕色油状物(1.32g, 86%), 且得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0808] LRMS (m/z): 232 (M+1) +

[0809] 中间体97

[0810] (2-丁-3-烯-1-基-1,3-苯并噁唑-6-基) 甲醇

[0811] 按照中间体63所述的实验步骤,由2-丁-3-烯-1-基-1,3-苯并噁唑-6-羧酸甲酯(646mg, 2.79mmol)得到深棕色油状物(311mg, 47%), 所得的粗产物无需进一步纯化直接用于下一步骤。

[0812] LRMS (m/z): 204 (M+1) +

[0813] 中间体98

[0814] 2-丁-3-烯-1-基-1,3-苯并噁唑-6-甲醛

[0815] 按照中间体64所述的实验步骤,由(2-丁-3-烯-1-基-1,3-苯并噁唑-6-基) 甲醇(311mg, 1.53mmol)及戴斯-马丁高碘烷(746mg, 1.76mmol)得到棕色油状物(294mg, 86%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用乙酸乙酯:己烷的混合物洗脱。

[0816] LRMS (m/z): 202 (M+1) +

[0817] 中间体99

[0818] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-4-(6-甲酰基-1,3-苯并噁唑-2-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0819] 按照中间体6所述的实验步骤,由2-丁-3-烯-1-基-1,3-苯并噁唑-6-甲醛(中间体98; 150mg, 0.75mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5; 300mg, 0.75mmol)、三邻甲苯基膦(227mg, 0.75mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.26mL, 1.49mmol)及乙酸钡(84mg, 0.37mmol)得到橙色胶状物(280mg, 68%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0820] LRMS (m/z): 522 (M+1) +

[0821] 中间体100

[0822] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{[(1E)-4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0823] 按照中间体7所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-4-(6-甲酰基-1,3-苯并噁唑-2-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(280mg, 0.54mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2-

(1H)-酮乙酸盐(212mg, 0.54mmol) (根据US20060035931的制备8来制备) 及三乙酰氧基硼氢化钠(341mg, 1.61mmol) 得到黄色/橙色胶状物(262mg, 29%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0824] LRMS (m/z) : 841 (M+1) +

[0825] 中间体101

[0826] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0827] 按照中间体77所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体100; 132mg, 0.08mmol) 得到胶状物(50mg, 96%), 且所得的粗产物直接用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0828] LRMS (m/z) : 843 (M+1) +

[0829] 实施例18

[0830] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0831] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体101; 160mg, 0.09mmol) 和三乙胺三氢氟酸盐(14μL, 0.09mmol) 得到固体(3mg, 4%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0832] LRMS (m/z) : 728 (M+1) +

[0833] ¹H NMR (300MHz, cd3od) δ 8.26 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.52-7.27 (m, 6H), 7.18-7.05 (m, 5H), 6.99 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.59 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.37-5.25 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.25-2.95 (m, 4H), 2.77 (dd, J=25.9, 18.3Hz, 3H), 2.15 (s, 1H), 1.95-1.9 (m, 5H), 1.80 (bs, 4H), 1.31 (bs, 4H), 1.22-1.07 (m, 2H)。

[0834] 中间体102

[0835] 1H-1,2,3-苯并三唑-5-羧酸乙酯

[0836] 向1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羧酸(5g, 0.03mol) 的乙醇(60mL) 溶液中加入硫酸(7.35mL, 0.13mol)。将反应混合物在90℃下搅拌8小时。除去溶剂并将粗产物碱化至pH为7-8,然后用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥、过滤并在减压下除去溶剂,得到作为白色固体的标题化合物(5g, 85%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0837] LRMS (m/z) : 192 (M+1) +

[0838] 中间体103

[0839] 2-丁-3-烯-1-基-2H-1,2,3-苯并三唑-5-羧酸乙酯

[0840] 按照中间体51所述的实验步骤,由1H-1,2,3-苯并三唑-5-羧酸乙酯(中间体102; 5g, 0.026mol)、4-溴丁-1-烯(3.19mL, 0.031mol) 及碳酸钾(7.23g, 0.052mol) 得到泡沫物

(2.5g, 39%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[0841] LRMS (m/z) : 246 (M+1) +

[0842] 中间体104

[0843] (2-丁-3-烯-1-基-2H-1,2,3-苯并三唑-5-基) 甲醇

[0844] 按照中间体63所述的实验步骤,由2-丁-3-烯-1-基-2H-1,2,3-苯并三唑-5-羧酸乙酯(中间体103;2g,0.008mol)及氢化锂铝(370mg,0.009mol)得到油状物(1.5g,90%),且得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0845] LRMS (m/z) : 204 (M+1) +

[0846] 中间体105

[0847] 2-丁-3-烯-1-基-2H-1,2,3-苯并三唑-5-甲醛

[0848] 按照中间体64所述的实验步骤,由(2-丁-3-烯-1-基-2H-1,2,3-苯并三唑-5-基)甲醇(中间体104;750mg,3.69mmol)和戴斯-马丁高碘烷(1.72g,4.06mmol)得到油状物(300mg,32%),所得到的粗产品物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0849] LRMS (m/z) : 202 (M+1) +

[0850] 中间体106

[0851] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-4-(5-甲酰基-2H-1,2,3-苯并三唑-2-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0852] 按照中间体6所述的实验步骤,由2-丁-3-烯-1-基-2H-1,2,3-苯并三唑-5-甲醛(中间体105;219mg,1.09mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5;350mg,0.87mmol)、三邻甲基磷(265mg,0.87mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.304mL,1.74mmol)及乙酸钡(144mg,0.44mmol)得到固体(345mg,76%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0853] LRMS (m/z) : 522 (M+1) +

[0854] 中间体107

[0855] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2H-1,2,3-苯并三唑-2-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0856] 按照中间体7所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-4-(5-甲酰基-2H-1,2,3-苯并三唑-2-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体106;345mg,0.66mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(221mg,0.66mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、三乙酰氧基硼氢化钠(420mg,1.98mmol)及异丙基乙二胺(173μL,1.74mmol)得到固体(244mg,44%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0857] LRMS (m/z) : 841 (M+1) +

[0858] 中间体108

[0859] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2H-1,2,3-苯并三唑-2-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0860] 按照中间体77所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-

4--[5-([[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)-2H-1,2,3-苯并三唑-2-基]丁-1-烯-1-基]联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体107;240mg,0.29mmol)得到二乙酸盐(239mg,84%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于最后步骤。

[0861] LRMS (m/z) : 843 (M+1) +

[0862] 实施例19

[0863] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)-2H-1,2,3-苯并三唑-2-基]丁基]联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0864] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[5-([[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)-2H-1,2,3-苯并三唑-2-基]丁基]联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体108;242mg,0.29mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(230μL,1.44mmol)得到固体(60mg,26%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0865] LRMS (m/z) : 728 (M+1) +

[0866] ¹H NMR (400MHz, dmsO) δ 8.56 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.80 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41-7.23 (m, 6H), 7.16 (t, J=6.1Hz, 2H), 7.07 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.39 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.04 (dd, J=7.8, 4.4Hz, 1H), 4.73 (t, J=7.0Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.97 (d, J=14.6Hz, 3H), 2.65-2.63 (m, 8H), 2.30 (s, 1H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.39 (s, 1H), 1.28-1.13 (m, 1H)。

[0867] 中间体109

[0868] 反式-4-叔丁基氨基环己基{4-[4-(6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基)丁基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0869] 按照中间体6所述的实验步骤,由3-丁-3-烯-1-基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲醛(中间体38,150mg,0.69mmol)、反式-4-苄基氨基环己基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体43;300mg,0.57mmol)、三邻甲苯基膦(174mg,0.57mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.199mL,1.15mmol)和乙酸钡(95mg,0.29mmol)获得固体(233mg,60%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[0870] LRMS (m/z) : 662 (M+1) +

[0871] 中间体110

[0872] 反式-4-叔丁基氨基环己基(4-{(1E)-4-[6-([[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基]联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0873] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-叔丁基氨基环己基{4-[4-(6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基)丁基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体109;358mg,0.54mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(163mg,0.49mmol)(根据US20060035931制备8来制备)和三乙酰氧基硼氢化钠(575mg,2.71mmol)得到油状物(50mg,69%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下

一步骤。

[0874] LRMS (m/z) : 979 (M+1) +

[0875] 中间体111

[0876] 反式-4-氨基环己基 (4-{4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0877] 按照中间体77所述的实验步骤,由反式-4-叔丁基氨基环己基 (4-{(1E)-4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体110;140mg,0.14mmol)得到泡沫物(130mg,92%),得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0878] LRMS (m/z) : 847 (M+1) +

[0879] 实施例20

[0880] 反式-4-氨基环己基 (4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0881] 按照实施例1所述的实验步骤,由反式-4-氨基环己基 (4-{4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体111;70mg,0.08mmol)及三乙胺三氢氟酸盐(230μL,1.44mmol)得到固体(21mg,35%)。

[0882] LRMS (m/z) : 732 (M+1) +

[0883] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 8.55 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.46-7.26 (m, 6H), 7.13-7.09 (m, 5H), 6.87 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.44 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.63 (bs, 4H), 2.08 (bs, 3H), 1.85-1.7 (m, 4H), 1.60 (s, 2H), 1.26 (s, 3H)。

[0884] 中间体112

[0885] (5-溴联苯-2-基)胺

[0886] 在0℃下,向联苯-2-胺(2.5g,0.015mol)的二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(3.16g,0.018mol)的二甲基甲酰胺(4mL)溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。将水倒入至该混合物中,并将粗产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱,得到作为橙色固体的标题化合物(2.6g,71%)。

[0887] LRMS (m/z) : 249 (M+1) +

[0888] 中间体113

[0889] 5-溴-2-异氰酸根合联苯

[0890] 按照中间体4所述的实验步骤,由(5-溴联苯-2-基)胺(中间体112;500mg,2.02mmol)、三光气(239mg,0.81mmol)和三乙胺(0.56mL,4.04mmol)得到溶于甲苯中的溶液(550mg,98%)。

[0891] LRMS (m/z) : 289 (M+16) +; (在甲醇中的等分试样及甲基酯的检测)。

[0892] 中间体114

[0893] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0894] 按照中间体5所述的实验步骤,由5-溴-2-异氰酸根合联苯(中间体113;1.88g, 6.8mmol)及(R)-奎宁环-3-醇钠(1g,6.7mmol)获得固体(1.29g,37%),粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0895] LRMS (m/z): 402; 403 (M+1/M+2) +

[0896] 中间体115

[0897] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{5-[(1E)-4-(4-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}苯氧基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0898] 按照中间体6所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体114;450mg,1.12mmol)、{2-[4-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯(中间体9;326mg,1.12mmol)、三邻甲苯基膦(341mg,1.12mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.39mL,2.23mmol)及乙酸钨(125mg,0.56mmol)得到泡沫物(1.29g,50%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0899] LRMS (m/z): 612 (M+1) +

[0900] 中间体116

[0901] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-{(1E)-4-[4-(2-氨基乙基)苯氧基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0902] 按照中间体58所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{5-[(1E)-4-(4-{2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}苯氧基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体115;130mg,0.21mmol)和盐酸(在乙醚中的浓度为2M,1.59mL)得到固体(120mg,65%),且所得的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0903] LRMS (m/z): 512 (M+1) +

[0904] 中间体117

[0905] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{5-[(1E)-4-(4-{2-[(2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基]-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基}氨基]乙基}苯氧基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0906] 按照中间体13所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-{(1E)-4-[4-(2-氨基乙基)苯氧基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体116;120mg, 0.23mmol)、8-(苄氧基)-5-((1R)-2-溴-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)喹啉-2(1H)-酮(US20040059116)(66mg,0.14mmol)、碳酸氢钠(69mg,0.82mmol)及碘化钠(61mg, 0.41mmol)得到固体(92mg,7%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0907] LRMS (m/z): 920 (M+1) +

[0908] 中间体118

[0909] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-{4-[4-(2-[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]乙基}苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0910] 按照中间体77所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{5-[(1E)-4-(4-{2-[(2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基]-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷

基]氧基}乙基)氨基}乙基}苯氧基]丁-1-烯-1-基]联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体117; 71mg, 0.08mmol)得到固体(46mg, 68%), 得到的粗产物不经进一步处理直接用于最后步骤。

[0911] LRMS (m/z) : 832 (M+1) +

[0912] 实施例21

[0913] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-{4-[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0914] 按照实施例1所述的实验步骤, 由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-{4-[4-(2-{[(2R)-2-{叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体118; 46mg, 68%)和三乙胺三氢氟酸盐(39μL, 0.24mmol)得到固体(25mg, 68%)。

[0915] LRMS (m/z) : 717 (M+1) +

[0916] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 8.67 (s, 1H), 8.18 (bs, 1H), 7.38 (s, 5H), 7.29-7.12 (m, 3H), 7.07 (bs, 2H), 6.93 (bs, 1H), 6.82 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.50 (bs, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.94 (bs, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.84 (bs, 4H), 2.67 (s, 4H), 2.08 (bs, 2H), 1.76-1.6 (m, 4H), 1.57 (s, 1H), 1.46 (bs, 2H), 1.29 (bs, 2H), 1.02 (bs, 2H)。

[0917] 中间体119

[0918] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{5-[(1E)-4-(6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0919] 按照中间体6所述的实验步骤, 由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体114; 554mg, 1.38mmol)、3-丁-3-烯-1-基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-甲醛(中间体38; 300mg, 1.38mmol)、三邻甲基磷(336mg, 1.1mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.48mL, 2.76mmol)和乙酸钨(124mg, 0.37mmol)得到泡沫物(480mg, 53%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0920] LRMS (m/z) : 538 (M+1) +

[0921] 中间体120

[0922] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-{(1E)-4-[6-({[(2R)-2-{叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0923] 按照中间体7所述的实验步骤, 由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{5-[(1E)-4-(6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体119; 170mg, 0.43mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(321mg, 0.54mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)和三乙氧基硼氢化钠(274mg, 1.29mmol)得到固体(316mg, 51%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0924] LRMS (m/z) : 979 (M+1) +

[0925] 中间体121

[0926] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-{4-[6-({[(2R)-2-{叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并

噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0927] 按照中间体67所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-{(1E)-4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体120;316mg,0.37mmol)得到固体(138mg,39%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0928] LRMS (m/z): 859 (M+1) +

[0929] 实施例22

[0930] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0931] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(5-{4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体121;77mg,0.09mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(73μL,0.45mmol)得到黄色固体(28mg,42%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0932] LRMS (m/z): 744 (M+1) +

[0933] ¹H NMR (300MHz, cd₃od) δ 8.28 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.24 (bs, 2H), 7.15-7.05 (m, 5H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.57 (d, J=9.7Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 3.88 (bs, 2H), 3.82 (bs, 2H), 3.22 (bs, 2H), 3.06 (bs, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.92-2.64 (m, 3H), 1.96-1.63 (m, 3H), 1.57 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.37-1.22 (m, 3H), 1.15 (bs, 2H), 0.89 (s, 1H)。

[0934] 中间体122

[0935] 4-(2-氨基联苯-4-基)丁酸乙酯

[0936] 向(4-溴联苯-2-基)胺(中间体3;941mg,3.79mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入乙酸钡(9mg,0.04mmol)和2-二环己基氨基(diciclohexylamino)-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯(31mg,0.08mmol)。接着在氩气气氛中逐滴加入(4-乙氧基-4-氧代丁基)溴化锌(II)(9.1mL,4.55mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。将乙醚加入到混合物中且将有机物用己烷进行萃取。将有机层用水洗涤、干燥、过滤,在减压下除去溶剂,得到作为橙色油状物的标题化合物(1.04g,97%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0937] LRMS (m/z): 284 (M+1) +

[0938] 中间体123

[0939] 4-(2-((((反式)-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基)氧基)羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁酸乙酯

[0940] 在0℃下,向三光气(0.4g,1.35mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中逐滴加入4-(2-氨基联苯-4-基)丁酸乙酯(中间体122;1.04g,3.67mmol)的溶液,加入完成后立即加入三乙胺(1.02mL,7.32mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。在减压条件下将部分溶剂除去且无需加热,并加入己烷以沉淀出盐,将混合物过滤并将滤液蒸发。将相应的异氰酸酯溶解在四氢呋喃(10mL)中,并加入到(反式-4-羟基环己基)氨基甲酸苄基酯(中间体42;0.96g,

3.85mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中。将混合物在70℃下搅拌24小时。在减压条件下除去溶剂,得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱,得到作为固体的标题化合物(1.39g,68%)。

[0941] LRMS (m/z) :559 (M+1) +

[0942] 中间体124

[0943] 4-(2-((((反式)-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基)氧基)羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁酸

[0944] 向4-(2-((((反式)-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基)氧基)羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁酸乙酯(中间体123;394mg,0.71mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入氢氧化钠(2M,2mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,得到的粗产物用水稀释并利用2N盐酸酸化至pH 2-3。接着将粗产物用乙醚萃取。将有机层干燥、过滤并在减压条件下将溶剂除去,得到作为白色固体的标题化合物(370mg,90%)。

[0945] LRMS (m/z) :531 (M+1) +

[0946] 中间体125

[0947] 反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-(4-((4-甲酰基苯基)氨基)-4-氧代丁基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯

[0948] 在氮气气氛下,向4-(2-((((反式)-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基)氧基)羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁酸(中间体124;378mg,0.32mmol)的溶液中加入4-氨基苯甲醛(80mg,0.66mmol)和二异丙基乙二胺(0.32mL,1.86mmol)。然后加入HATU(306mg,0.80mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,将粗产物在氯仿和水之间分配,有机层用水洗涤数次、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物,得到作为固体的标题化合物(198mg,50%)。

[0949] LRMS (m/z) :634 (M+1) +

[0950] 中间体126

[0951] 反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-(4-((4-(((R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)苯基)氨基)-4-氧代丁基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯

[0952] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-(4-((4-甲酰基苯基)氨基)-4-氧代丁基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯(中间体125;198mg,0.31mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(105mg,0.27mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)和三乙酰氧基硼氢化钠(199mg,0.92mmol)得到固体(250mg,98%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0953] LRMS (m/z) :953 (M+1) +

[0954] 中间体127

[0955] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[0956] 按照中间体77所述的实验步骤,由反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-(4-

((4-(((R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)苯基)氨基)-4-氧代丁基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯(中间体126; 418mg, 0.44mmol)得到固体(338mg, 88%), 且所得的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0957] LRMS (m/z) : 819 (M+1) +

[0958] 实施例23

[0959] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0960] 按照实施例1所述的实验步骤, 由反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体127; 338mg, 0.34mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(276μL, 1.69mmol)获得白色固体(140mg, 56%)。

[0961] LRMS (m/z) : 704 (M+1) +

[0962] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 8.55 (s, 1H), 8.06 (d, J=10.3Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.45-7.26 (m, 5H), 7.27-7.10 (m, 5H), 7.03 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.44 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.02 (bs, 1H), 4.68-4.53 (m, 2H), 4.4-4.3 (m, 4H), 3.68 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.59 (bs, 4H), 2.34 (s, 6H), 1.87 (bs, 4H), 1.80 (bs, 4H), 1.20-1.1 (m, 4H)。

[0963] 中间体128

[0964] 2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-甲腈

[0965] 将溶解在3mL DMF中的5-溴苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(1g, 4.67mmol)和氰化铜(I)(0.71g, 7.93mmol)的混合物在150℃下在氮气气氛中加热22小时。冷却至室温后, 加入1.55g (31.6mmol)氰化钠的32mL水溶液, 接着搅拌1小时。用乙酸乙酯充分萃取该体系、用盐水洗涤、干燥并真空浓缩, 得到1.04粗混合物, 其无需进一步纯化即可进行下一步骤。

[0966] LRMS (m/z) : 161 (M+1) +

[0967] 中间体129

[0968] 2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-甲醛

[0969] 按照中间体2所述的实验步骤, 由2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-甲腈(中间体128; 1.09g, 6.81mmol)和镍铝合金(121.9mg, 1.42mmol)获得黄色固体(1.05g, 82%)。得到的粗产物不经进一步处理直接于下一个步骤。

[0970] LRMS (m/z) : 164 (M+1) +

[0971] 中间体130

[0972] 3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-甲醛

[0973] 按照中间体129所述的实验步骤, 由2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-甲醛(中间体129; 1.19g, 0.007mol)、碳酸钾(2.02g, 0.014mmol)、碘化钾(240mg, 1.46mmol)及3-溴丙-1-烯(1.98mL, 0.022mol)获得油状物(580mg, 39%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[0974] LRMS (m/z) : 204 (M+1) +

[0975] 中间体131

[0976] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-3-(5-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噁

唑-3(2H)-基]丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0977] 按照中间体6所述的实验步骤,由3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-甲醛(中间体130;200mg,0.98mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5;400mg,1mmol)、三邻甲苯基膦(303mg,1mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.347mL,1.99mmol)及乙酸钡(165mg,0.5mmol)得到固体(542mg,90%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0978] LRMS (m/z): 553 (M+1) +

[0979] 中间体132

[0980] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0981] 按照中间体7所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-3-(5-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基)丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体131;552mg,1.05mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(374mg,0.95mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)和三乙酰氧基硼氢化钠(670mg,3.16mmol)获得泡沫物(750mg,94%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0982] LRMS (m/z): 843 (M+1) +

[0983] 中间体133

[0984] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[0985] 按照中间体67所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体132;200mg,0.24mmol)和钯碳(10%,20mg)得到泡沫物(28mg,14%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0986] LRMS (m/z): 845 (M+1) +

[0987] 实施例24

[0988] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[0989] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体133;28mg,0.03mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(30μL,0.18mmol)得到固体(20mg,92%)。

[0990] LRMS (m/z): 730 (M+1) +

[0991] ¹H NMR (300MHz, cd3od) δ8.27 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.47-7.26 (m, 6H), 7.23-7.03 (m, 6H), 6.95 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.58 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.92 (s, 2H),

2.99 (s, 1H), 2.97-2.77 (m, 3H), 2.75 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.84 (bs, 3H), 1.58 (bs, 3H), 1.28 (s, 1H), 1.15 (bs, 2H)。

[0992] 中间体134

[0993] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[6-({[(2R)-2-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0994] 按照中间体7所述的实验步骤,由8-[(R)-2-氨基-1-(叔丁基二甲基硅烷氧基(silanoxy))乙基-5-羟基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(根据W02008149110所述的中间体65制备;123mg,0.36mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-[(1E)-4-(6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体39;210mg,0.33mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(231mg,1.09mmol)获得黄色泡沫物(256mg,67%),得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[0995] LRMS (m/z): 861 (M+1) +

[0996] 中间体135

[0997] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]氨基}丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[0998] 按照中间体77所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-[(1E)-4-[6-({[(2R)-2-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体134;256mg,0.3mmol)得到黄色固体(218mg,60%),且所得的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0999] LRMS (m/z): 863 (M+1) +

[1000] 实施例25

[1001] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[1002] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-({[(2R)-2-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体135;218mg,0.18mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(30μL,0.18mmol)得到白色固体(64mg,48%)。得到的粗产物通过反相柱层析法纯化,用乙腈和甲醇作为洗脱剂。

[1003] LRMS (m/z): 745 (M+1) +

[1004] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 9.96 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.48-7.16 (m, 10H), 7.12 (bs, 1H), 6.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.86 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.18 (d, J=12.0Hz, 2H), 2.88-2.69 (m, 4H), 2.63 (bs, 2H), 1.90 (d, J=5.6Hz, 1H), 1.74 (d, J=6.5Hz, 2H), 1.62 (d, J=6.1Hz, 4H), 1.40 (s, 2H)。

[1005] 中间体136

[1006] 反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-((E)-3-(5-甲酰基-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙-1-烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯

[1007] 按照中间体6所述的实验步骤,由3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-5-甲醛(中间体130;100mg,0.49mmol)、反式-4-苄基氨基环己基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体43;250mg,0.48mmol)、三邻甲苯基膦(150mg,0.49mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.166mL,0.95mmol)及乙酸钨(82mg,0.25mmol)得到泡沫物(250mg,81%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚:乙醇的混合物洗脱。

[1008] LRMS (m/z): 646 (M+1) +

[1009] 中间体137

[1010] 反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-((E)-3-(5-(((R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙-1-烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯

[1011] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-((E)-3-(5-甲酰基-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙-1-烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯(中间体136;250mg,0.39mmol)、5-(((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(160mg,0.41mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)及三乙酰氧基硼氢化钠(250mg,1.118mmol)获得黄色固体(331mg,89%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1012] LRMS (m/z): 965 (M+1) +

[1013] 中间体138

[1014] 反式-4-氨基环己基(4-{3-[5-({[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1015] 按照中间体77所述的实验步骤,由反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-((E)-3-((5-(((R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙-1-烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯(中间体137;331mg,0.34mmol)得到泡沫物(128mg,45%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚:乙醇的混合物洗脱。

[1016] LRMS (m/z): 833 (M+1) +

[1017] 实施例26

[1018] 反式-4-氨基环己基(4-{3-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[1019] 按照实施例1所述的实验步骤,由反式-4-氨基环己基(4-{3-[5-({[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体138;128mg,0.15mmol)及三乙胺三氢氟酸盐(125μL,0.77mmol)得到白色固体(100mg,90%)。

[1020] LRMS (m/z): 718 (M+1) +

[1021] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ8.57 (s, 1H), 8.12 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.45-7.28 (m, 2H),

7.28-6.99 (m, 6H), 6.88 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.44 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.77 (bs, 2H), 2.7-2.65 (m, 4H), 2.44 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.27 (bs, 2H), 2.01 (bs, 1H), 1.80 (bs, 3H), 1.23 (bs, 2H)。

[1022] 中间体139

[1023] 1-丁-3-烯-1-基-1H-吡啶-5-甲醛

[1024] 按照中间体33所述的实验步骤,由1H-吡啶-5-甲醛(500mg, 3.44mmol)、4-溴丁-1-烯(0.524mL, 5.16mmol)及氢化钠(60%, 124mg, 5.17mmol)获得油状物(510mg, 59%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1025] LRMS (m/z): 200 (M+1) +

[1026] 中间体140

[1027] 反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-(E)-4-(5-甲酰基-1H-吡啶-1-基)丁-1-烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯

[1028] 按照中间体6所述的实验步骤,由1-丁-3-烯-1-基-1H-吡啶-5-甲醛(中间体139; 159mg, 0.8mmol)、反式-4-苄基氨基环己基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体43; 350mg, 0.67mmol)、三邻甲苯基膦(203mg, 0.67mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.233mL, 1.34mmol)和乙酸钡(110mg, 0.33mmol)得到泡沫物(232mg, 51%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚:乙醇的混合物洗脱。

[1029] LRMS (m/z): 646 (M+1) +

[1030] 中间体141

[1031] 反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-(E)-4-(5-(((R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)-1H-吡啶-1-基)丁-1-烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯

[1032] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-(E)-4-(5-甲酰基-1H-吡啶-1-基)丁-1-烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯(中间体140; 232mg, 0.36mmol)、5-(((R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(121mg, 0.36mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)及三乙酰氧基硼氢化钠(383mg, 1.81mmol)得到固体(173mg, 50%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚:乙醇的混合物洗脱。

[1033] LRMS (m/z): 961 (M+1) +

[1034] 中间体142

[1035] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[5-(((R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)-1H-吡啶-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1036] 按照中间体77所述的实验步骤,由反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-(E)-4-(5-(((R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)-1H-吡啶-1-基)丁-1-烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯(中间体141; 170mg, 0.18mmol)获得固体(120mg, 77%),得到的粗产物不经进一步纯化直接用于最后步骤。

[1037] LRMS (m/z): 829 (M+1) +

[1038] 实施例27

[1039] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1040] 按照实施例1所述的实验步骤,由反式-4-氨基环己基(4-{4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡啶-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体142;120mg,0.14mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(116μL,0.72mmol)获得固体(42mg,41%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1041] LRMS (m/z): 714 (M+1) +

[1042] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ8.06 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.45-7.3 (m, 7H), 7.17 (bs, 3H), 7.06 (bs, 3H), 6.86 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.39 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.35 (d, J=3.0Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.21-4.1 (m, 4H), 3.78b (s, H), 3.17 (bs, 2H), 2.76-2.54 (m, 3H), 1.88-1.66 (m, 4H), 1.53 (s, 2H), 1.39-1.10 (m, 3H)。

[1043] 中间体143

[1044] 3-丁-3-烯-1-基-6-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮

[1045] 在0℃下,向(甲氧基甲基)三苯基氯化膦(5g,0.014mol)的无水四氢呋喃(25mL)溶液中逐滴加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(在甲苯中的浓度为1M,15mL)的溶液。将混合物搅拌30分钟,然后将3-丁-3-烯-1-基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲醛(中间体38;1.26mg,0.005mol)的无水四氢呋喃(25mL)溶液加入到混合物中,将其在0℃下搅拌30分钟并在室温下搅拌20小时。将饱和的氯化铵溶液倒入至混合物中并且将有机物用乙酸乙酯萃取、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱,得到作为固体的标题化合物(0.68g,48%)。

[1046] LRMS (m/z): 246 (M+1) +

[1047] 中间体144

[1048] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[6-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1049] 按照中间体6所述的实验步骤,由3-丁-3-烯-1-基-6-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(中间体143;367mg,1.5mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5;600mg,1.5mmol)、三邻甲基膦(364mg,1.2mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.521mL,2.99mmol)及乙酸钨(134mg,0.4mmol)获得黄色泡沫物(557mg,66%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1050] LRMS (m/z): 566 (M+1) +

[1051] 中间体145

[1052] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[2-氧代-6-(2-氧代乙基)-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1053] 向(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[6-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体144;100mg,0.18mmol)的二噁烷(1mL)溶液中加入盐酸(在二噁烷中的浓度为4M,0.11mL,0.44mmol)。将混合物搅拌30分钟,然后将冷的饱和的碳酸氢盐溶液倒入至混合物中并且将有机物用乙酸

乙酯萃取。将有机层用碳酸氢盐4%洗涤、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂。得到标题化合物(85mg, 81%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1054] LRMS (m/z) : 568/584 (M+16/M+32) +

[1055] 中间体146

[1056] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[6-(2-{[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1057] 向(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[2-氧代-6-(2-氧代乙基)-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体145; 85mg, 0.14mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中加入5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(55mg, 0.14mmol)(根据US20060035931的制备8来制备), 加入甲醇直至混合物完全溶解, 然后加入氰基硼氢化钠(sodium cyanoborohydride)(0.4mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 所得的粗产物用氯仿处理, 得到泡沫状的标题化合物(102mg, 45%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1058] LRMS (m/z) : 871 (M+1) +

[1059] 中间体147

[1060] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-(2-{[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1061] 按照中间体77所述的实验步骤, 由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-4-[6-(2-{[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(56mg, 0.04mmol)得到粗混合物, 其直接用于最后步骤而无需进一步纯化。

[1062] LRMS (m/z) : 873 (M+1) +

[1063] 实施例28

[1064] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[1065] 按照实施例1所述的实验步骤, 由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[6-(2-{[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体147; 400mg, 0.2mmol)及三乙胺三氢氟酸盐(116μL, 0.72mmol)得到白色固体(33mg, 21%)。得到的粗产物通过反相柱层析法纯化, 用乙腈和甲醇作为洗脱剂。

[1066] LRMS (m/z) : 758 (M+1) +

[1067] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ8.64 (s, 1H), 8.16 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.45-7.27 (m, 4H), 7.20 (bs, 3H), 7.18-7.0 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.49 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.45 (bs, 1H), 3.84 (bs, 2H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.73b (s, 2H), 2.63 (bs, 2H), 2.57 (bs, 1H), 2.44 (bs, 2H), 1.76 (bs, 3H), 1.61 (bs, 3H), 1.4-1.3 (m, 4H), 1.31-1.24 (m, 4H)。

[1068] 中间体148

[1069] 2-氧代-3-戊-4-烯-1-基-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲醛

[1070] 按照中间体9所述的实验步骤,由2-氧代-2-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-甲醛(500mg,3.07mmol),5-溴戊-1-烯(2.28g,0.015mol)及碳酸钾(423mg,3.07mmol)得到固体(460mg,65%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[1071] LRMS (m/z) : 232 (M+1) +

[1072] 中间体149

[1073] 反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-((E)-5-(6-甲酰基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)戊-1-烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯

[1074] 按照中间体6所述的实验步骤,由2-氧代-3-戊-4-烯-1-基-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲醛(中间体148;170mg,0.74mmol)、反式-4-苄基氨基环己基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体43;350mg,0.67mmol)、三邻甲苯基膦(203mg,0.67mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.233mL,1.34mmol)和乙酸钡(75mg,0.33mmol)得到固体(221mg,49%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚:乙醇的混合物洗脱。

[1075] LRMS (m/z) : 674 (M+1) +

[1076] 中间体150

[1077] 反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-((E)-5-(6-(((R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)戊-1-烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯

[1078] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-((E)-5-(6-甲酰基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)戊-1-烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯(中间体146;221mg,0.33mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(110mg,0.33mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)及三乙酰氧基硼氢化钠(347mg,1.64mmol)得到泡沫物(147mg,45%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚:乙醇的混合物洗脱。

[1079] LRMS (m/z) : 993 (M+1) +

[1080] 中间体151

[1081] 反式-4-氨基环己基(4-{5-[6-({[(2R)-2-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基}氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]戊基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1082] 按照中间体77所述的实验步骤,由溶解在甲醇中的反式-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基(4-((E)-5-(6-(((R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)戊-1-烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氨基甲酸酯(中间体150;140mg,0.14mmol)得到泡沫物(51mg,42%),所得的粗产物直接用于最后步骤而无需进一步纯化。

[1083] LRMS (m/z) : 861 (M+1) +

[1084] 实施例29

[1085] 反式-4-氨基环己基(4-{5-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基}氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]戊基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[1086] 按照实施例1所述的实验步骤,由反式-4-氨基环己基(4-{5-[6-({[(2R)-2-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]戊基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体151;51mg,0.06mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(48 μ L,0.3mmol)得到白色固体(30mg,38%)。

[1087] LRMS (m/z) : 746 (M+1) +

[1088] ^1H NMR (300MHz, dmsO) δ 8.55 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.4-7.2 (m, 4H), 7.18-7.0 (m, 6H), 6.89 (s, 2H), 6.44 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.75 (bs, 3H), 2.08 (bs, 6H), 1.71 (d, J=69.8Hz, 8H), 1.26 (bs, 6H)。

[1089] 中间体152

[1090] 3-烯丙基-6-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮

[1091] 按照中间体143所述的实验步骤,由3-烯丙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲醛(中间体2;485mg,2.39mmol)、(甲氧基甲基)三苯基氯化膦(4.1g,0.012mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(在甲苯中的浓度为1M,12mL)得到泡沫物(148mg,27%)。

[1092] LRMS (m/z) : 232 (M+1) +

[1093] 中间体153

[1094] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-3-[6-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1095] 按照中间体6所述的实验步骤,由3-烯丙基-6-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(中间体152;148mg,0.64mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5;257mg,0.64mmol)、三邻甲苯基膦(156mg,0.51mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.223mL,1.28mmol)和乙酸钡(85mg,0.26mmol)得到泡沫物(308mg,80%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1096] LRMS (m/z) : 552 (M+1) +

[1097] 中间体154

[1098] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-3-[2-氧代-6-(2-氧代乙基)-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1099] 在先前制备过程中得到的粗混合物(209mg)不经进一步处理直接用于下一步骤,所述粗混合物按照中间体145所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-3-[6-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体153;200mg,0.36mmol)和盐酸(在二噁烷中的浓度为4M,0.185mL)获得。

[1100] LRMS (m/z) : 538 (M+1) +

[1101] 中间体155

[1102] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-3-[6-(2-{{(2R)-2-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1103] 按照中间体146所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-3-[2-氧代-6-(2-氧代乙基)-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体154;92mg,0.16mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}

乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(63mg,0.16mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)和氰基硼氢化钠(25mg,0.4mmol)得到泡沫物(40mg,14%),所得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1104] LRMS(m/z):857(M+1)+

[1105] 中间体156

[1106] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[6-(2-{[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1107] 按照中间体67所述的实验步骤,由溶解在甲醇:乙酸(2:1)的混合物中的(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-3-[6-(2-{[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体155;370mg,0.22mmol)和钯碳(10%,30mg)得到二乙酸盐(83mg,40%)。得到的粗产物通过反相柱层析法纯化,使用乙腈和甲醇作为洗脱剂。

[1108] LRMS(m/z):859(M+1)+

[1109] 实施例30

[1110] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[6-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[1111] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{3-[6-(2-{[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体156;83mg,0.08mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(45μL,0.28mmol)得到白色固体(66mg,93%)。

[1112] LRMS(m/z):744(M+1)+

[1113] ¹H NMR(300MHz,dmsO) δ8.69(s,1H),8.17(d,J=9.8Hz,1H),7.42-7.3(m,5H),7.19(dd,J=20.1,8.1Hz,5H),7.11-7.04(m,2H),6.91(d,J=8.0Hz,1H),6.51(d,J=9.7Hz,1H),5.12(s,1H),4.49(s,1H),3.05(bs,2H),2.89(bs,2H),2.81(bs,4H),2.66(m,6H),2.37(bs,2H),2.03(d,J=7.0Hz,2H),1.56(bs,2H),1.46(bs,2H),1.27(bs,2H)。

[1114] 中间体157

[1115] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-5-(6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基)戊-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[1116] 按照中间体6所述的实验步骤,由2-氧代-3-戊-4-烯-1-基-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲醛(中间体148;120mg,0.52mmol)、(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体5;220mg,0.5mmol)、三邻甲苯基膦(150mg,0.49mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.175mL,1mmol)和乙酸钯(55mg,0.24mmol)得到泡沫物(244mg,81%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1117] LRMS(m/z):552(M+1)+

[1118] 中间体158

[1119] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{(1E)-5-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)

甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]戊-1-烯-1-基]联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1120] 按照中间体7所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-[(1E)-5-(6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基)戊-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体157;244mg,0.44mmol),5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(190mg,0.48mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)和三乙酰氧基硼氢化钠(285mg,1.34mmol)得到固体(262mg,50%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1121] LRMS(m/z):871(M+1)+

[1122] 中间体159

[1123] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-{5-[6-({[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]戊基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1124] 按照中间体67所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-{(1E)-5-[6-({[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]戊-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体158;262mg,0.3mmol)和钯碳(10%,35mg)得到二乙酸盐(158mg,53%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1125] LRMS(m/z):873(M+1)+

[1126] 实施例31

[1127] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-{5-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]戊基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[1128] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基{4-{5-[6-({[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]戊基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体159;155mg,0.16mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(80μL,0.49mmol)得到白色固体(124mg,99%)。

[1129] LRMS(m/z):758(M+1)+

[1130] ¹H NMR(300MHz,dmsO) δ8.69(s,1H),8.11(d,J=10.0Hz,1H),7.45-7.27(m,6H),7.27-7.13(m,4H),7.12-7.02(m,2H),6.90(d,J=8.1Hz,1H),6.46(d,J=9.9Hz,1H),5.12-5.05(m,1H),4.50(s,1H),3.81(bs,4H),3.08(dd,J=13.9,8.3Hz,2H),2.67(dd,J=10.1,7.7Hz,6H),2.57(t,J=7.4Hz,2H),2.42(d,J=14.1Hz,2H),1.66-1.53(m,4H),1.48(s,2H),1.35(s,3H)。

[1131] 中间体160

[1132] 反式-4-(苄氧基)羰基氨基环己基[4-(4-{4-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1133] 按照中间体125所述的实验步骤,由4-(2-((((反式)-4-(((苄氧基)羰基)氨基)环己基)氧基)羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁酸(中间体124;78mg,0.15mmol)、4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯胺(WO2011/141180A1的中间体39;

50mg, 0.17mmol)、二异丙基乙二胺 (77μL, 0.44mmol) 及 HATU (73mg, 0.19mmol) 得到白色固体 (99mg, 83%), 且所得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1134] LRMS (m/z) : 683 (鎂阳离子 (tropilic cation)) +

[1135] 中间体161

[1136] 反式-4-(苄氧基) 羰基氨基环己基 [4-(4-{[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯基] 氨基}-4-氧代丁基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯

[1137] 向反式-4-(苄氧基) 羰基氨基环己基 [4-(4-{[4-({叔丁基(二甲基) 甲硅烷基] 氧基} 甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基] 氨基}-4-氧代丁基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯 (中间体160; 99mg, 0.12mmol) 的无水四氢呋喃 (1mL) 溶液中加入三乙胺三氢氟酸盐 (100μL, 0.61mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 得到的粗产物在二氯甲烷和4%碳酸氢盐之间分配。将有机层用水及盐水洗涤、干燥、过滤并在减压下除去溶剂, 得到泡沫状的标题化合物 (78mg, 91%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1138] LRMS (m/z) : 701 (M+1) +

[1139] 中间体162

[1140] 反式-4-(苄氧基) 羰基氨基环己基 (4-{4-[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯基) 氨基]-4-氧代丁基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯

[1141] 按照中间体64的实验步骤, 由反式-4-(苄氧基) 羰基氨基环己基 [4-(4-{[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯基] 氨基}-4-氧代丁基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯 (中间体161; 78mg, 0.11mmol) 及戴斯-马丁高碘烷 (57mg, 0.13mmol) 得到泡沫物 (81mg, 80%), 得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1142] LRMS (m/z) : 699 (M+1) +

[1143] 中间体163

[1144] 反式-4-(苄氧基) 羰基氨基环己基 [4-(4-{[4-({(2R)-2-{[叔丁基(二甲基) 甲硅烷基] 氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基] 氨基} 甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基] 氨基}-4-氧代丁基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯

[1145] 按照中间体7所述的实验步骤, 由反式-4-(苄氧基) 羰基氨基环己基 (4-{4-[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯基) 氨基]-4-氧代丁基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯 (中间体162; 81mg, 0.12mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基) 甲硅烷基] 氧基} 乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐 (46mg, 0.12mmol) (根据US20060035931的制备8来制备) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (74mg, 0.35mmol) 得到白色固体 (30mg, 25%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用己烷: 乙醚: 乙醇的混合物洗脱。

[1146] LRMS (m/z) : 508 (M/2) +

[1147] 中间体164

[1148] 反式-4-氨基环己基 [4-(4-{[4-({(2R)-2-{[叔丁基(二甲基) 甲硅烷基] 氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基] 氨基} 甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基] 氨基}-4-氧代丁基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯

[1149] 按照中间体67所述的实验步骤, 由反式-4-(苄氧基) 羰基氨基环己基 [4-(4-{[4-({(2R)-2-{[叔丁基(二甲基) 甲硅烷基] 氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基] 氨基} 甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基] 氨基}-4-氧代丁基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯 (中间

体163;30mg,0.03mmol)和钯碳(10%,3mg)得到黄色固体(22mg,84%),且所得到的粗产物不经进一步处理直接用于最后步骤。

[1150] LRMS (m/z): 883 (M+1) +

[1151] 实施例32

[1152] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[1153] 按照实施例1所述的实验步骤,由反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体164;20mg,0.02mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(80μL,0.49mmol)得到固体(17mg,80%)。

[1154] LRMS (m/z): 769 (M+1) +

[1155] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 9.52 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.22 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50-7.06 (m, 10H), 7.02 (t, J=6.1Hz, 1H), 6.55 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.48 (d, J=7.1Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.17 (d, J=5.1Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.99 (d, J=10.3Hz, 4H), 2.74-2.57 (m, 2H), 2.04-1.71 (m, 4H), 1.49-1.15 (m, 4H)。

[1156] 中间体165

[1157] 2-硝基联苯-4-醇

[1158] 向4-碘-3-硝基苯酚(1g,0.0037mol)的二噁烷(10mL)溶液中加入碳酸钾(2g,0.014mol)和苯基硼酸(0.6g,0.0049mol),将混合物置于氮气气氛中,然后将降冰片基膦基钯II(0.11g,0.002mol)加入至反应混合物中,并在90℃下搅拌2小时。将混合物通过硅藻土过滤,并在减压下除去溶剂。粗产物在乙酸乙酯和水之间分配,将有机层用盐水洗涤、干燥、过滤并在减压下除去溶剂,得到作为固体的标题化合物(890mg,95%),其直接用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1159] 中间体166

[1160] 叔丁基(二甲基)({6-[(2-硝基联苯-4-基)氧基]己基}氧基)硅烷

[1161] 向2-硝基联苯-4-醇(中间体165;890mg,3.64mmol)的溶液中加入(6-溴己氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(1.6mg,5.7mmol)和碳酸钾(760mg,5.5mmol)。将混合物在70℃下搅拌2小时。将乙酸乙酯加入到该混合物中,将有机层用水洗涤数次、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱,得到作为固体的标题化合物(1.5g,93%)。

[1162] LRMS (m/z): 430 (M+1) +

[1163] 中间体167

[1164] {4-[(6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)己基)氧基]联苯-2-基}胺

[1165] 向叔丁基(二甲基)({6-[(2-硝基联苯-4-基)氧基]己基}氧基)硅烷(中间体166;3.53g,0.008mol)的甲醇(20mL)溶液中加入钯碳(10%,0.1g)。在室温下,利用氢气球,将反应混合物进行氢化反应过夜。通过硅藻土过滤除去催化剂,并在减压条件下除去溶剂,得到油状的标题化合物(1.52g,46%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1166] LRMS (m/z): 400 (M+1) +

[1167] 中间体168

[1168] 叔丁基({6-[(2-异氰酸根合联苯-4-基) 氧基] 己基} 氧基) 二甲基硅烷

[1169] 按照中间体4所述的实验步骤, 由{4-[(6 {[叔丁基(二甲基) 甲硅烷基} 氧基} 己基) 氧基] 联苯-2-基} 胺(中间体167; 400mg, 1mmol)、三光气(120mg, 0.4mmol) 和三乙胺(279L, 2mmol) 得到甲苯溶液(4.2mL, 400mg, 93%), 且得到的粗产物作为标题化合物的甲苯溶液使用。

[1170] LRMS (m/z) : 426 (M+1) +

[1171] 中间体169

[1172] 反式-4-(((苄氧基) 羰基) 氨基) 环己基(4-((6-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 己基) 氧基)-[1,1'-联苯]-2-基) 氨基甲酸酯

[1173] 按照中间体43所述的实验步骤, 由(反式-4-羟基环己基) 氨基甲酸苄基酯(117mg, 0.47mmol) 和叔丁基({6-[(2-异氰酸根合联苯-4-基) 氧基] 己基} 氧基) 二甲基硅烷(200mg, 0.47mmol) 得到固体(117mg, 37%), 将所得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用己烷: 乙醚: 乙醇的混合物洗脱。

[1174] LRMS (m/z) : 675 (M+1) +

[1175] 中间体170

[1176] 反式-4-(((苄氧基) 羰基) 氨基) 环己基(4-((6-羟己基) 氧基)-[1,1'-联苯]-2-基) 氨基甲酸酯

[1177] 按照实施例1所述的实验步骤, 由反式-4-(((苄氧基) 羰基) 氨基) 环己基(4-((6-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 己基) 氧基)-[1,1'-联苯]-2-基) 氨基甲酸酯(中间体169; 120mg, 0.18mmol) 和三乙胺三氢氟酸盐(80μL, 0.49mmol) 得到泡沫物(103mg, 98%)。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1178] LRMS (m/z) : 561 (M+1) +

[1179] 中间体171

[1180] 反式-4-(((苄氧基) 羰基) 氨基) 环己基(4-((6-氧代己基) 氧基)-[1,1'-联苯]-2-基) 氨基甲酸酯

[1181] 按照中间体64所述的实验步骤, 由反式-4-(((苄氧基) 羰基) 氨基) 环己基(4-((6-羟己基) 氧基)-[1,1'-联苯]-2-基) 氨基甲酸酯(中间体170; 120mg, 0.18mmol) 和戴斯-马丁高碘烷(63mg, 0.15mmol) 得到泡沫物(83mg, 98%), 且得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1182] LRMS (m/z) : 559 (M+1) +

[1183] 中间体172

[1184] 反式-4-(((苄氧基) 羰基) 氨基) 环己基(4-((6-((R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基) 氨基) 己基) 氧基)-[1,1'-联苯]-2-基) 氨基甲酸酯

[1185] 按照中间体7所述的实验步骤, 由反式-4-(((苄氧基) 羰基) 氨基) 环己基(4-((6-氧代己基) 氧基)-[1,1'-联苯]-2-基) 氨基甲酸酯(中间体171; 20mg, 0.04mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基) 甲硅烷基] 氧基] 乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(14mg, 0.04mmol) (根据US20060035931的制备8来制备) 及三乙酰氧基硼氢化钠(40mg, 0.19mmol)

得到固体 (30mg, 58%)。粗混合物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1186] LRMS (m/z) : 879 (M+1)

[1187] 中间体173

[1188] 反式-4-氨基环己基 {4-[(6- { [(2R) -2- { [叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基] 氧基} -2- (8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基] 氨基} 己基) 氧基] 联苯-2-基} 氨基甲酸酯

[1189] 按照中间体77所述的实验步骤, 由反式-4-((苄氧基) 羰基) 氨基) 环己基 (4-((6-((R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基) 氨基) 己基) 氧基)-[1,1'-联苯]-2-基) 氨基甲酸酯 (中间体172; 81mg, 0.09mmol) 得到泡沫物 (30mg, 41%), 但使用甲醇作为溶剂而非乙酸。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1190] LRMS (m/z) : 744 (M+1)

[1191] 实施例33

[1192] 反式-4-氨基环己基 {4-[(6- { [(2R) -2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基] 氨基} 己基) 氧基] 联苯-2-基} 氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[1193] 按照实施例1所述的实验步骤, 由反式-4-氨基环己基 {4-[(6- { [(2R) -2- { [叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基] 氧基} -2- (8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基] 氨基} 己基) 氧基] 联苯-2-基} 氨基甲酸酯 (中间体173; 30mg, 0.04mmol) 和三乙胺三氢氟酸盐 (80μL, 0.49mmol) 得到固体 (18mg, 71%)。

[1194] LRMS (m/z) : 629 (M+1) +

[1195] ¹H NMR (300MHz, cd₃od) δ 8.36 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.41 (bs, 2H), 7.45-7.25 (m, 4H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.91 (bs, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.04 (bs, 2H), 3.18 (d, J=6.9Hz, 2H), 3.06 (bs, 2H), 2.04 (bs, 4H), 1.83 (bs, 4H), 1.46 (bs, 6H), 1.36-1.26 (m, 2H)。

[1196] 中间体174

[1197] (反式-4-羟基环己基) 氨基甲酸叔丁基酯

[1198] 向反式-4-氨基环己醇 (15g, 0.13mol) 的乙腈 (250mL) 溶液中分批加入二碳酸二叔丁基酯 (31g, 0.14mol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将固体过滤并用己烷/乙酸乙酯洗涤, 得到作为白色固体的标题化合物 (23.7g, 84%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1199] ¹H NMR (300MHz, cdcl₃) δ 4.35 (bs, 1H), 3.60 (t, J=10.5Hz, 1H), 3.42 (bs, 1H), 2.05-1.78 (m, 4H), 1.60 (s, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.26-1.06 (m, 2H)。

[1200] 中间体175

[1201] 反式-4-叔丁基氨基环己基 (5-溴联苯-2-基) 氨基甲酸酯

[1202] 按照中间体43所述的实验步骤, 由5-溴-2-异氰酸根合联苯 (中间体113; 552mg, 2.01mmol) 和 (反式-4-羟基环己基) 氨基甲酸叔丁基酯 (中间体174; 433mg, 2.01mmol) 得到白色固体 (890mg, 85%), 且所得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1203] LRMS (m/z) : 490 (M+1) +

[1204] 中间体176

[1205] 反式-4-叔丁基氨基环己基 {5-[(1E) -4- (6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基) 丁-1-烯-1-基] 联苯-2-基} 氨基甲酸酯

[1206] 按照中间体6所述的实验步骤,由反式-4-叔丁基氨基环己基(5-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体175;530mg,1.08mmol)、3-丁-3-烯-1-基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-甲醛(中间体38;235mg,1.08mmol)、三邻甲苯基膦(263mg,0.86mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.377mL,2.16mmol)及乙酸钡(69mg,0.31mmol)得到黄色泡沫物(235mg,33%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚:乙醇的混合物洗脱。

[1207] LRMS (m/z) :626 (M+1) +

[1208] 中间体177

[1209] 反式-4-叔丁基氨基环己基(5-{4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1210] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-叔丁基氨基环己基{5-[(1E)-4-(6-甲酰基-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体176;230mg,0.37mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(145mg,0.37mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)及三乙酰氧基硼氢化钠(234mg,1.1mmol)得到浅黄色固体(179mg,50%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚:乙醇的混合物洗脱。

[1211] LRMS (m/z) :945 (M+1) +

[1212] 中间体178

[1213] 反式-4-叔丁基氨基环己基(5-{4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1214] 按照中间体67所述的实验步骤,由反式-4-叔丁基氨基环己基(5-{4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体177;174mg,0.18mmol)和钯碳(10%,20mg)得到泡沫物(129mg,69%),且得到的粗混合物不经进一步纯化直接用于最后步骤。

[1215] LRMS (m/z) :947 (M+1) +

[1216] 实施例34

[1217] 反式-4-氨基环己基(5-{4-[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二盐酸盐

[1218] 按照中间体21所述的实验步骤,由反式-4-叔丁基氨基环己基(5-{4-[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体178;74mg,0.08mmol)和盐酸(在二噁烷中的浓度为4N;3mL)得到白色固体(19mg,33%)。得到的粗产物通过反相柱层析法纯化,使用乙腈和甲醇作为洗脱剂。

[1219] LRMS (m/z) :732 (M+1) +

[1220] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ8.52 (s, 1H), 8.12 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.45-7.26 (m, 5H), 7.27-7.08 (m, 5H), 7.05 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.45 (d, J=9.9Hz, 1H),

5.04 (bs, 1H), 4.32 (bs, 2H), 4.12 (bs, 2H), 3.83 (bs, 2H), 3.73 (bs, 2H), 3.17 (bs, 4H), 2.63 (bs, 2H), 2.44 (bs, 2H), 1.77 (bs, 4H), 1.23 (bs, 4H)。

[1221] 中间体179

[1222] 4-(丁-3-烯-1-基氨基)-3-硝基苄腈

[1223] 按照中间体9所述的实验步骤,由4-氨基-3-硝基苄腈(2.5g,0.015mol)、4-溴丁-1-烯(1.33mL,0.014mol)和碳酸钾(10.5g,0.076mol)得到黄色固体(2g,67%),并将得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[1224] LRMS (m/z): 218 (M+1) +

[1225] 中间体180

[1226] 3-氨基-4-(丁-3-烯-1-基氨基)苄腈

[1227] 向4-(丁-3-烯-1-基氨基)-3-硝基苄腈(中间体179;2g,0.009mol)的乙醇(20mL)溶液中加入氯化亚锡(II)(11.1g,0.049mol)。将反应混合物在90℃下搅拌4小时。将部分溶剂除去,加入氢氧化钠沉淀盐并将所述盐过滤。在减压条件下除去溶剂得到标题化合物(1.6g,92%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1228] LRMS (m/z): 188 (M+1) +

[1229] 中间体181

[1230] 1-丁-3-烯-1-基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲腈

[1231] 将3-氨基-4-(丁-3-烯-1-基氨基)苄腈(中间体180;1g,5.34mmol)溶解于盐酸(5N,9.6mL)中。将反应混合物冷却至0℃并加入亚硝酸钠(0.55g,8.01mmol)的水(20mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将水加入到混合物中,并将粗产物用氯仿萃取。在减压条件下除去溶剂,得到的粗产物用戊烷结晶,得到作为固体的标题化合物(0.84g,79%)。

[1232] LRMS (m/z): 199 (M+1) +

[1233] 中间体182

[1234] 1-丁-3-烯-1-基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲醛

[1235] 按照中间体2所述的实验步骤,由在甲酸中的浓度为80%的1-丁-3-烯-1-基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲腈(中间体181;350mg,1.77mmol)和镍铝合金(391mg,4.4mmol)得到油状物(167mg,33%),将粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[1236] LRMS (m/z): 202 (M+1) +

[1237] 中间体183

[1238] 反式-4-叔丁基氨基环己基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1239] 按照中间体43所述的实验步骤,由4-溴-2-异氰酸根合联苯(中间体4;1.05g,3.83mmol)和(反式-4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体174;0.82g,3.83mmol)得到固体(1.2g,64%),且得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1240] LRMS (m/z): 490 (M+1) +

[1241] 中间体184

[1242] 反式-4-叔丁基氨基环己基{4-[(1E)-4-(5-甲酰基-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2基}氨基甲酸酯

[1243] 按照中间体6所述的实验步骤,由反式-4-叔丁基氨基环己基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体183;250mg,0.51mmol)、1-丁-3-烯-1-基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲醛(中

间体182;161mg,0.8mmol)、三邻甲基膦(155mg,0.51mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.177mL,1.02mmol)及乙酸钡(57mg,0.25mmol)得到黄色泡沫物(130mg,42%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚:乙醇的混合物洗脱。

[1244] LRMS (m/z) :610 (M+1) +

[1245] 中间体185

[1246] 反式-4-叔丁基氨基环己基(4-{(1E)-4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1247] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-叔丁基氨基环己基{4-[(1E)-4-(5-甲酰基-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体184;130mg,0.21mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(145mg,0.37mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)及三乙酰氧基硼氢化钠(234mg,1.1mmol)得到固体(81mg,41%),得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚:乙醇的混合物洗脱。

[1248] LRMS (m/z) :929 (M+1) +

[1249] 中间体186

[1250] 反式-4-叔丁基氨基环己基(4-{4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1251] 按照中间体67所述的实验步骤,由反式-4-叔丁基氨基环己基(4-{(1E)-4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体185;85mg,0.09mmol)和钯碳(10%,10mg)得到固体(74mg,73%),且所得的粗产物直接用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1252] LRMS (m/z) :931 (M+1) +

[1253] 实施例35

[1254] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1255] 按照中间体21所述的实验步骤,由反式-4-叔丁基氨基环己基(4-{4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体186;85mg,0.09mmol)及盐酸(在二噁烷中的浓度为4N;5mL)得到固体(8mg,12%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1256] LRMS (m/z) :716 (M+1) +

[1257] ¹H NMR (300MHz, cd₃od) δ8.25 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.44-7.27 (m, 5H), 7.14 (bs, 2H), 6.99 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.94-6.86 (m, 1H), 6.55-6.48 (m, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.75 (dd, J=14.0, 7.2Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.84 (dd, J=10.5, 7.8Hz, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 2.95-2.72 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.91 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.67 (d, J=7.0Hz, 2H),

1.43-1.22 (m, 5H)。

[1258] 中间体187

[1259] 4-(6-氨基联苯-3-基)丁酸乙酯

[1260] 按照中间体122所述的实验步骤,由(5-溴联苯-2-基)胺(中间体112;1g, 4.03mmol)、乙酸钡(9.05mg,0.04mmol)、2-二环己基氨基(diciclohexylamino)-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯(33mg,0.08mmol)及(4-乙氧基-4-氧代丁基)溴化锌(II)(9.67mL, 4.84mmol)得到橙色油状物(1g,87%),且所得的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1261] LRMS (m/z): 284 (M+1) +

[1262] 中间体188

[1263] 4-(6-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基)羰基]氨基}联苯-3-基)丁酸乙酯

[1264] 按照中间体123所述的实验步骤,由4-(6-氨基联苯-3-基)丁酸乙酯(中间体187; 1g,3.53mmol)、(反式-4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体174;0.8g,3.71mmol)、三光气(0.42g,1.41mmol)和三乙胺(0.983mL,7.05mmol)得到固体(0.94g,51%),且所得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚:乙醇的混合物洗脱。

[1265] LRMS (m/z): 525 (M+1) +

[1266] 中间体189

[1267] 4-(6-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基)羰基]氨基}联苯-3-基)丁酸

[1268] 按照中间体124所述的实验步骤,由4-(6-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基)羰基]氨基}联苯-3-基)丁酸乙酯(中间体188;940mg,1.79mmol)和氢氧化钠(2N,4.48mL)得到固体(880mg,98%),且所得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1269] LRMS (m/z): 497 (M+1) +

[1270] 中间体190

[1271] 叔丁基-反式-4-氨基环己基(5-{4-[(4-甲酰基苯基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1272] 按照中间体125所述的实验步骤,由4-(6-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基)羰基]氨基}联苯-3-基)丁酸(中间体189;880mg,1.77mmol)、4-氨基苯甲醛(236mg,1.95mmol)、二异丙基乙二胺(0.925mL,5.32mmol)和HATU(1g,2.66mmol)得到固体(740mg,69%),且得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1273] LRMS (m/z): 600 (M+1) +

[1274] 中间体191

[1275] 叔丁基-反式-4-氨基环己基[5-(4-{4-[(2R)-2-{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1276] 按照中间体7所述的实验步骤,由叔丁基-反式-4-氨基环己基(5-{4-[(4-甲酰基苯基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体190;740mg,1.23mmol)、5-((1R)-

2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(413mg, 1.23mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)及三乙酰氧基硼氢化钠(784mg, 3.7mmol)得到固体(770mg, 68%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用己烷:乙醚:乙醇的混合物洗脱。

[1277] LRMS (m/z) : 919 (M+1) +

[1278] 实施例36

[1279] 反式-4-氨基环己基[5-(4-[[4-((2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)苯基]氨基]-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1280] 按照中间体21所述的实验步骤, 由叔丁基-反式-4-氨基环己基[5-(4-[[4-((2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)苯基]氨基]-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体191; 770mg, 0.84mmol)和盐酸(在二噁烷中的浓度为8N, 8mL)得到白色固体(110mg, 18%), 且所得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1281] LRMS (m/z) : 704 (M+1) +

[1282] ¹H NMR (400MHz, dmsO) δ 8.56 (s, 1H), 8.09 (d, J=10.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.35 (t, J=28.1Hz, 5H), 7.20 (dd, J=25.0, 16.9Hz, 4H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.45 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.69 (d, J=20.4Hz, 3H), 2.64 (s, 5H), 2.33 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.79 (s, 4H), 1.21 (s, 4H)。

[1283] 中间体192

[1284] (4E)-5-(2-[[({反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基}氧基)羰基]氨基]联苯-4-基)戊-4-烯酸甲酯

[1285] 按照中间体6所述的实验步骤, 由反式-4-叔丁基氨基环己基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体183; 1.2g, 2.45mmol)、戊-4-烯酸甲酯(0.36mL, 2.94mmol)、三邻甲基膦(0.8g, 2.63mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.85mL, 4.88mmol)和乙酸钡(280mg, 1.25mmol)得到固体(0.57g, 44%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[1286] LRMS (m/z) : 523 (M+1) +

[1287] 中间体193

[1288] (4E)-5-(2-[[({反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基}氧基)羰基]氨基]联苯-4-基)戊-4-烯酸

[1289] 按照中间体124所述的实验步骤, 由(4E)-5-(2-[[({反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基}氧基)羰基]氨基]联苯-4-基)戊-4-烯酸甲酯(中间体192; 570mg, 1.09mmol)和氢氧化钠(2N, 4.5mL)得到固体(599mg, 97%), 且得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1290] LRMS (m/z) : 509 (M+1) +

[1291] 中间体194

[1292] 反式-4-氨基环己基(4-((1E)-5-[(4-甲酰基苯基)氨基]-5-氧代戊-1-烯-1-基)联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1293] 按照中间体125所述的实验步骤, 由(4E)-5-(2-[[({反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基}氧基)羰基]氨基]联苯-4-基)戊-4-烯酸(中间体193; 300mg, 0.59mmol), 4-氨基

苯甲醛 (80mg, 0.66mmol)、二异丙基乙二胺 (0.31mL, 1.78mmol) 和 HATU (340mg, 0.89mmol) 得到固体 (400mg, 88%), 且所得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1294] LRMS (m/z) : 612 (M+1) +

[1295] 中间体195

[1296] 反式-4-氨基环己基[4-((1E)-5-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-5-氧代戊-1-烯-1-基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1297] 按照中间体7所述的实验步骤, 由反式-4-氨基环己基(4-{(1E)-5-[4-甲酰基苯基]氨基}-5-氧代戊-1-烯-1-基)联苯-2基]氨基甲酸酯(中间体194; 400mg, 0.52mmol), 5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(175mg, 0.52mmol) (根据US20060035931的制备8来制备) 和三乙酰氧基硼氢化钠(333mg, 1.57mmol) 得到固体(60mg, 12%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化两次, 第一次用己烷: 乙醚: 乙醇的混合物洗脱, 第二次在反相柱中用乙腈和甲醇作为洗脱剂。

[1298] LRMS (M/Z) : 931 (M+1) +

[1299] 中间体196

[1300] 反式-4-氨基环己基[4-(5-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-5-氧代戊基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1301] 按照中间体67所述的实验步骤, 由反式-4-氨基环己基[4-((1E)-5-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-5-氧代戊-1-烯-1-基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体195; 60mg, 0.06mmol) 和钯碳(10%, 10mg) 得到粗混合物(60mg), 且所得的粗混合物无需纯化直接使用。

[1302] LRMS (m/z) : 933 (M+1) +

[1303] 实施例37

[1304] 反式-4-氨基环己基[4-(5-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-5-氧代戊基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二盐酸盐

[1305] 按照中间体21所述的实验步骤, 由反式-4-氨基环己基[4-(5-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-5-氧代戊基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体196; 65mg, 0.07mmol) 和盐酸(在二噁烷中的浓度为4M, 2mL) 得到白色的盐(55mg, 97%)。

[1306] LRMS (m/z) : 718 (M+1) +

[1307] ¹H NMR (400MHz, dmsO) δ 8.12 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.92 (bs, 3H), 7.60 (bs, 2H), 7.48-7.25 (m, 5H), 7.14 (bs, 3H), 6.96 (bs, 1H), 6.53 (d, J=9.8, Hz 1H), 5.43-5.32 (m, 1H), 4.29b (s, 1H), 4.11 (bs, 2H), 3.24 (bs, 4H), 2.96 (bs, 2H), 2.60 (bs, 2H), 2.34 (bs, 2H), 1.87 (bs, 3H), 1.61 (bs, 3H), 1.21 (bs, 3H)。

[1308] 中间体197

[1309] N-苄基-反式-4-氨基环己基(4-{4-[4-{2-[(2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基]-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基]叔丁基氨基}乙基]苯基]氨基

甲酸酯氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1310] 按照中间体125所述的实验步骤,由4-(2-((((反式)-4-((苄氧基)羰基)氨基)环己基)氧基)羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁酸(中间体124;85mg,0.16mmol)、[2-(4-氨基苯基)乙基]((2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基]-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)氨基甲酸叔丁基酯(W02009106351A1的中间体121;101mg,0.16mmol)、二异丙基乙二胺(55 μ L,0.32mmol)及HATU(132mg,0.35mmol)得到固体(124mg,50%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1311] LRMS (m/z) :579 (M/2)

[1312] 实施例38

[1313] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基)氨基甲酸酯二盐酸盐

[1314] 向N-苄基-反式-4-氨基环己基(4-{4-[4-{2-[(2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基]-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)叔丁基氨基]乙基}苯基)氨基甲酸酯氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体197;125mg,0.08mmol)的溶液中加入盐酸(5N,165 μ L),将反应混合物搅拌5小时,然后加入盐酸(在二噁烷中的浓度为4M,420 μ L)溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,得到的粗产物溶解于乙酸和甲醇(2:1)的混合物中,并加入钯碳(10%)。借助气球,将反应混合物置于氢气中,并在室温下搅拌24小时。将催化剂通过硅藻土过滤除去并在减压条件下除去溶剂而得到粗产物,将其用盐酸(在二噁烷中的浓度为4M;2mL)处理并在室温下搅拌24小时。在减压条件下除去溶剂并将得到的粗产物通过反相硅胶柱层析法纯化,使用乙腈和甲醇作为洗脱剂。得到作为黄色泡沫的标题化合物(61mg,30%)。

[1315] LRMS (m/z) :718 (M+1) +

[1316] ^1H NMR (300MHz, dmsO) δ 8.59 (s, 1H), 8.24 (d, J=10.0Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.56 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.4-7.3 (m, 5H), 7.26-7.08 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.57 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.34 (bs, 2H), 3.17 (bs, 2H), 3.04-2.71 (m, 5H), 2.48-2.26 (m, 6H), 2.06-1.74 (m, 3H), 1.33 (bs, 4H)。

[1317] 中间体198

[1318] 2-氨基-4-甲氧基苯酚

[1319] 向4-甲氧基-2-硝基苯酚(5g,0.029mol)的甲醇(250mL)溶液中加入钯碳(10%,0.5g)。将混合物提交至H₂气球,并在室温下保持一周。将催化剂通过硅藻土过滤除去,并在减压条件下除去溶剂,得到作为黄色固体的标题化合物(4.85g,93%)。

[1320] LRMS (m/z) :140 (M+1) +

[1321] 中间体199

[1322] 5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮

[1323] 将2-氨基-4-甲氧基苯酚(中间体198;4.8g,0.027mol)和尿素(2.65g,0.044mol)的混合物在180℃下加热2小时。将盐酸1N(70mL)倒入至该混合物中,并将粗产物用乙酸乙酯萃取,有机层用水和盐水洗涤、干燥、过滤并减压除去溶剂,得到作为固体的标题化合物(4.5g,99%)。

[1324] LRMS (m/z) :166 (M+1) +

[1325] 中间体200

[1326] 6-溴-5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮

[1327] 在15℃下,向5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(中间体199;4.5g,0.027mol)的乙酸(16mL)溶液中逐滴加入酰基溴(在乙酸中的浓度为33%;12.5mL,0.069mol)和过氧化氢(3.6mL,0.035mol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将水倒入至该混合物中,并将粗产物用乙酸乙酯萃取。在减压条件下除去溶剂,得到作为固体的标题化合物(5.5g,82%)。

[1328] LRMS (m/z) : 245 (M+1) +

[1329] 中间体201

[1330] 5-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲醛

[1331] 在-78℃下,向6-溴-5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(中间体200;1g,4.1mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中逐滴加入甲基溴化镁3M的乙醚(1.5mL,4.5mmol)溶液,然后缓慢加入35mL无水四氢呋喃。当温度再次达到-78℃时,将叔丁基锂(在戊烷中的浓度为1.7M,8.7mL,14.7mmol)加入到混合物中。数分钟后,加入二甲基甲酰胺(1.9mL,24.4mmol),将反应混合物在室温下搅拌3小时。将水缓慢加入到混合物中,并将四氢呋喃部分蒸发。加入乙酸乙酯,将有机层用水洗涤、干燥、过滤并蒸发至干燥。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱,得到作为固体的标题化合物(310mg,39%)。

[1332] LRMS (m/z) : 194 (M+1) +

[1333] 中间体202

[1334] 3-丁-3-烯-1-基-5-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲醛

[1335] 按照中间体9所述的实验步骤,由5-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲醛(中间体201;307mg,1.59mmol)、4-溴丁-1-烯(200μL,1.97mmol)及碳酸钾(220mg,1.59mmol)得到泡沫物(267mg,68%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[1336] LRMS (m/z) : 248 (M+1) +

[1337] 中间体203

[1338] N-苄基氨基甲酸酯-反式-4-氨基环己基{4-[(1E)-4-(6-甲酰基-5-甲氧基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[1339] 按照中间体6所述的实验步骤,由反式-4-苄基氨基环己基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体43;540mg,1.03mmol)、3-丁-3-烯-1-基-5-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-甲醛(中间体202;267mg,1.08mmol)、三邻甲苯基膦(314mg,1.03mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.360mL,2.07mmol)和乙酸钡(115mg,0.51mmol)得到泡沫物(194mg,69%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[1340] LRMS (m/z) : 690 (M+1) +

[1341] 中间体204

[1342] N-苄基氨基甲酸酯-反式-4-氨基环己基(4-{(1E)-4-[6-({[(2R)-2-{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1343] 按照中间体7所述的实验步骤,由N-苄基氨基甲酸酯-反式-4-氨基环己基{4-[(1E)-4-(6-甲酰基-5-甲氧基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-

基}氨基甲酸酯(中间体203;369mg,0.53mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(211mg,0.54mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)和三乙酰氧基硼氢化钠(345mg,1.63mmol)得到固体(328mg,61%)。得到的粗产物通过反相硅胶柱层析法纯化,使用乙腈和甲醇作为洗脱剂。

[1344] LRMS (m/z) :504 (M/2)

[1345] 中间体205

[1346] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1347] 按照中间体67所述的实验步骤,由N-苄基氨基甲酸酯-反式-4-氨基环己基(4-{(1E)-4-[6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体204;328mg,0.33mmol)和钯碳(10%,80mg)得到泡沫物(214mg,75%),将得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1348] LRMS (m/z) :877 (M+1) +

[1349] 实施例39

[1350] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[1351] 按照实施例1所述的实验步骤,由反式-4-氨基环己基(4-{4-[6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3(2H)-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体205;214mg,0.24mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(140μL,0.86mmol)得到白色固体(180mg,92%)。

[1352] LRMS (m/z) :762 (M+1) +

[1353] ¹H NMR(300MHz,cd3od) δ8.25(d,J=9.6Hz,1H),7.48-7.28(m,6H),7.27-7.11(m,2H),7.11-6.91(m,4H),6.62(d,J=9.7Hz,1H),5.39(bs,1H),4.48(bs,1H),4.29(bs,2H),3.92(bs,3H),3.19(bs,2H),3.06(bs,2H),2.72(bs,2H),2.01(bs,3H),1.86(bs,2H),1.73(bs,4H),1.5-1.4(m,4H)。

[1354] 中间体206

[1355] 反式-4-[甲基(3-苯基丙基)氨基]环己醇

[1356] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-(甲基氨基)环己醇(0.7g,5.42mmol)、3-苯基丙醛(0.78mL,5.92mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(344mg,1.63mmol)得到油状物(1.3g,97%),所得粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1357] LRMS (m/z) :248 (M+1) +

[1358] 中间体207

[1359] 4-(2-([反式-4-[甲基(3-苯基丙基)氨基]环己基]氧基)羰基)氨基}联苯-4-基)丁酸乙酯

[1360] 按照中间体123所述的实验步骤,由4-(2-氨基联苯-4-基)丁酸乙酯(中间体122; 1g, 3.53mmol)、反式-4-[甲基(3-苯基丙基)氨基]环己醇(中间体206; 0.87g, 3.53mmol)、三光气(0.42g, 1.41mmol)及三乙胺(0.98mL, 7.05mmol)得到泡沫物(350mg, 16%), 所得的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用己烷: 乙醚: 乙醇的混合物洗脱。

[1361] LRMS (m/z) : 557 (M+1) +

[1362] 中间体208

[1363] 4-(2-[(反式-4-[甲基(3-苯基丙基)氨基]环己基)氧基]羰基)氨基)联苯-4-基)丁酸

[1364] 按照中间体124所述的实验步骤,由4-(2-[(反式-4-[甲基(3-苯基丙基)氨基]环己基)氧基]羰基)氨基)联苯-4-基)丁酸乙酯(中间体207; 350mg, 0.63mg)和氢氧化锂一水合物(79mg, 1.89mmol)得到固体(330mg, 98%), 所得的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1365] LRMS (m/z) : 529 (M+1) +

[1366] 中间体209

[1367] 反式-4-[甲基(3-苯基丙基)氨基]环己基(4-{4-[(4-甲酰基苯基) 氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1368] 按照中间体125所述的实验步骤,由4-(2-[(反式-4-[甲基(3-苯基丙基)氨基]环己基)氧基]羰基)氨基)联苯-4-基)丁酸(中间体208; 330mg, 0.62mmol)、4-氨基苯甲醛(83mg, 0.69mmol)、二异丙基乙二胺(0.326mL, 1.87mmol)及HATU(356mg, 0.94mmol)得到油状物(143mg, 36%), 得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1369] LRMS (m/z) : 632 (M+1) +

[1370] 中间体210

[1371] 反式-4-[甲基(3-苯基丙基)氨基]环己基[4-(4-{4-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)苯基)氨基]-4-氧代丁基)联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1372] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-[甲基(3-苯基丙基)氨基]环己基(4-{4-[(4-甲酰基苯基) 氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体209; 141mg, 0.22mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基)乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(211mg, 0.54mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)及三乙酰氧基硼氢化钠(345mg, 1.63mmol)得到固体(70mg, 33%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1373] LRMS (m/z) : 951 (M+1) +

[1374] 实施例40

[1375] 反式-4-[甲基(3-苯基丙基)氨基]环己基[4-(4-{4-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)苯基)氨基]-4-氧代丁基)联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[1376] 按照实施例1所述的实验步骤,由反式-4-[甲基(3-苯基丙基)氨基]环己基[4-(4-{4-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)苯基)氨基]-4-氧代丁基)联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体210; 70mg,

0.07mmol) 及三乙胺三氢氟酸盐 (60 μ L, 0.37mmol) 得到白色固体 (13mg, 21%), 得到的粗产物通过反相柱层析法纯化, 使用乙腈和甲醇作为洗脱剂。

[1377] LRMS (m/z) : 877 (M+1) +

[1378] ^1H NMR (300MHz, cd_3od) δ 8.24 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 4H), 7.48–7.08 (m, 14H), 6.94 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 5.20 (bs, 1H), 4.42 (bs, 2H), 3.80 (bs, 2H), 2.93–2.68 (m, 4H), 2.52 (ddd, $J=29.8, 18.3, 7.5\text{Hz}$, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (bs, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.80 (bs, 4H), 1.31 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 4H)。

[1379] 中间体211

[1380] (2E)-3-(4-氯-3-硝基苯基) 丙烯酸甲酯

[1381] 在 -78°C 下, 向溶解在甲醇/无水二氯甲烷 (8mL–4mL) 的混合物中的 (E)-3-(4-氯-3-硝基苯基) 丙烯酸 (1g, 4.39mmol) 的溶液中加入亚硫酰氯 (thionyl chloride) (200 μ L, 2.75mmol), 将混合物在 45°C 下搅拌4.5小时, 在减压条件下除去溶剂, 得到作为黄色固体的标题化合物 (1.05g, 99%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1382] LRMS (m/z) : 242 (M+1) +

[1383] 中间体212

[1384] (2E)-3-(2-硝基联苯-4-基) 丙烯酸甲酯

[1385] 在氮气气氛中, 向 (2E)-3-(4-氯-3-硝基苯基) 丙烯酸甲酯 (中间体211; 1.05g, 4.35mmol) 的二噁烷 (40mL) 溶液中加入苯基硼酸 (1.06g, 8.69mmol)、碳酸铯 (2M, 6.6mL, 13.2mmol) 及 [1,1'-双(二苯基膦(diphenylphosphine))-二茂铁] 二氯化钯(II) (二氯甲烷复合物; 192mg, 0.22mmol)。将反应混合物在 80°C 下搅拌4小时。将催化剂通过硅藻土过滤除去, 并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用乙酸乙酯: 己烷的混合物洗脱, 得到作为固体的标题化合物 (1.3g, 98%)。

[1386] LRMS (m/z) : 284 (M+1) +

[1387] 中间体213

[1388] 3-(2-氨基联苯-4-基) 丙酸甲酯

[1389] 向 (2E)-3-(2-硝基联苯-4-基) 丙烯酸甲酯 (中间体212; 1.3g, 4.73mmol) 的甲醇 (15mL) 溶液中加入钯碳 (10%, 500mg)。将粗混合物提交至 H_2 气球, 并在室温下保持2.5小时。将催化剂通过硅藻土过滤除去, 并在减压条件下除去溶剂。得到粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用己烷: 乙醚的混合物洗脱, 得到作为固体的标题化合物 (714mg, 59%)。

[1390] LRMS (m/z) : 256 (M+1) +

[1391] 中间体214

[1392] 3-(2-异氰酸根合联苯-4-基) 丙酸甲酯

[1393] 按照中间体4所述的实验步骤, 由3-(2-氨基联苯-4-基) 丙酸甲酯 (中间体213; 710mg, 2.78mmol)、三光气 (330mg, 1.11mmol) 及三乙胺 (0.77mL, 5.56mmol) 得到固体 (764mg, 97%), 粗产物不需进一步处理直接用于下一步骤。

[1394] LRMS (m/z) : 281 (M+16, 溶于甲醇中的HPLC等分试样)。

[1395] 中间体215

[1396] 3-(2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 环己基) 氧基] 羰基] 氨基} 联苯-4-基) 丙酸甲酯

[1397] 按照中间体123所述的实验步骤,由(反式-4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁基酯(640mg,2.97mmol)和3-(2-异氰酸根合联苯-4-基)丙酸甲酯(中间体214;710mg,2.7mmol)得到固体(1.1g,85%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[1398] LRMS (m/z) :497 (M+1) +

[1399] 中间体216

[1400] 3-(2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基]羰基]氨基}联苯-4-基)丙酸

[1401] 按照中间体124所述的实验步骤,由3-(2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基]羰基]氨基}联苯-4-基)丙酸甲酯(中间体215;1.1g,2.3mmol)和氢氧化锂(290mg,6.91mmol)得到固体(1.07g,96%),且得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1402] LRMS (m/z) :483 (M+1) +

[1403] 中间体217

[1404] 叔丁基-反式-4-氨基环己基[4-(3-{[4-(羟甲基)苯基]氨基}-3-氧代丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1405] 按照中间体125所述的实验步骤,由3-(2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基]羰基]氨基}联苯-4-基)丙酸(中间体216;300mg,0.62mmol)、(4-氨基苯基)甲醇(92mg,0.75mmol)、二异丙基乙二胺(0.33mL,1.89mmol)和HATU(307mg,0.81mmol)得到泡沫物(470mg),且所得到的粗产物不需纯化直接用于下一步骤。

[1406] LRMS (m/z) :588 (M+1) +

[1407] 中间体218

[1408] 叔丁基-反式-4-氨基环己基(4-{3-[(4-甲酰基苯基)氨基]-3-氧代丙基}-联苯基-2-基)氨基甲酸酯

[1409] 向叔丁基-反式-4-氨基环己基[4-(3-{[4-(羟甲基)苯基]氨基}-3-氧代丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体217;365mg,0.62mmol)的氯仿(6mL)溶液中加入活化的氧化锰(430mg,4.95mmol)。将反应混合物在45℃下搅拌过夜,将混合物过滤并在减压条件下除去溶剂而得到作为橙色泡沫的标题化合物(390mg,96%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1410] LRMS (m/z) :586 (M+1) +

[1411] 中间体219

[1412] 反式-4-氨基环己基[4-(3-{[4-((2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]苯基]氨基}-3-氧代丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1413] 按照中间体7所述的实验步骤,由叔丁基-反式-4-氨基环己基(4-{3-[(4-甲酰基苯基)氨基]-3-氧代丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体218;390mg,0.6mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(250mg,0.63mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)及三乙酰氧基硼氢化钠(385mg,1.82mmol)得到灰色固体(518mg,95%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1414] LRMS (m/z) : 905 (M+1) +

[1415] 实施例41

[1416] 反式-4-氨基环己基[4-(3-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-3-氧代丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二盐酸盐

[1417] 按照中间体21所述的实验步骤,由反式-4-氨基环己基[4-(3-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-3-氧代丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体219;515mg,0.57mmol)及盐酸(在二噁烷中的浓度为4M,5mL)得到黄色固体(380mg,84%)。

[1418] LRMS (m/z) : 690 (M+1) +

[1419] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 10.52 (bs, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.77 (bs, 1H), 9.10 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.23 (d, J=9.9Hz, 1H), 8.12 (bs, 2H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.46-7.16 (m, 6H), 7.12 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.53 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.50 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.32 (bs, 2H), 4.14 (bs, 2H), 3.07-2.80 (m, 4H), 2.69 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.86 (d, J=31.8Hz, 4H), 1.50-1.12 (m, 4H)。

[1420] 中间体220

[1421] 4-[2-({[(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基氧基]羰基}氨基)联苯-4-基]丁酸乙酯

[1422] 按照中间体123所述的实验步骤,由4-(2-氨基联苯-4-基)丁酸乙酯(中间体122;300mg,1.06mmol)、(R)-奎宁环-3-醇(135mg,1.06mmol)、三光气(126mg,0.42mmol)及三乙胺(0.3mL,2.16mmol)得到油状物(503mg),所得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1423] LRMS (m/z) : 437 (M+1) +

[1424] 中间体221

[1425] 4-[2-({[(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基氧基]羰基}氨基)联苯-4-基]丁酸

[1426] 按照中间体124所述的实验步骤,由4-[2-({[(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基氧基]羰基}氨基)联苯-4-基]丁酸乙酯(中间体220;503mg,1.04mmol)和氢氧化锂一水合物(130mg,3.1mmol)得到橙黄色固体(608mg),得到的粗产物无需进一步处理直接用于下一步骤。

[1427] LRMS (m/z) : 409 (M+1) +

[1428] 中间体222

[1429] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-(甲酰基苯基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1430] 在氮气气氛下,向4-[2-({[(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基氧基]羰基}氨基)联苯-4-基]丁酸(中间体221;360mg,0.75mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入草酰氯(100μL,1.15mmol)和一滴二甲基甲酰胺。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,得到的粗产物(319mg,0.66mmol)无需进一步处理直接用于下一步骤。将其溶解于二氯甲烷(5mL)中,并将4-氨基苯甲醛(115mg,0.95mmol)和三乙胺(0.24mL,1.72mmol)加入至该混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并在45℃下搅拌6小时。在减压条件下除去溶剂,所得粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱,得到固

体的标题化合物(22mg,4%)。

[1431] LRMS (m/z) :512 (M+1) +

[1432] 中间体223

[1433] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1434] 按照中间体7所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基(4-{4-[4-甲酰基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体222;22mg,0.03mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(16mg,0.04mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)及三乙酰氧基硼氢化钠(30mg,0.14mmol)得到黄色固体(17mg,40%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1435] LRMS (m/z) :831 (M+1) +

[1436] 实施例42

[1437] (3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[1438] 按照实施例1所述的实验步骤,由(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体223;17mg,0.01mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(25μL,0.15mmol)得到白色固体(4mg,40%),得到的粗产物通过反相柱层析法纯化,用乙腈和甲醇作为洗脱剂。

[1439] LRMS (m/z) :716 (M+1) +

[1440] ¹H NMR (300MHz, cd3od) δ8.25 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.69-7.54 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 7H), 7.22 (bs, 2H), 7.01 (t, J=7.8Hz, 2H), 6.62 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 4.12 (bs, 1H), 3.51-3.32 (m, 2H), 3.12 (bs, 4H), 2.86 (bs, 1H), 2.74 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.44 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.20-1.84 (m, 3H), 1.72 (d, J=38.8Hz, 2H), 1.31 (d, J=13.5Hz, 2H), 0.88 (d, J=9.2Hz, 2H)。

[1441] 中间体224

[1442] 4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯甲酸

[1443] 向溶解在二噁烷:水(20mL:10mL)的混合物中的4-氨基苯甲酸(1g,7.29mmol)的溶液中加入氢氧化钠(2M,35mL)。将混合物搅拌直至完全溶解,然后在0℃下加入二碳酸二叔丁基酯(3.18g,14.57mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时。在减压条件下除去溶剂,将粗产物用5N盐酸酸化。将所得的沉淀物过滤并用水洗涤,得到作为白色固体的标题化合物(1.23g,71%)。

[1444] LRMS (m/z) :238 (M+1) +

[1445] 中间体225

[1446] [4-(甲基氨基)苯基]甲醇

[1447] 向4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯甲酸(中间体224;500mg,2.11mmol)的四氢呋喃

(20mL) 溶液中缓慢加入氢化锂铝(450mg, 11.86mmol)。将反应混合物加热回流1.5小时。将氢化物破坏并在减压条件下除去溶剂, 得到粗产物, 将其通过反相柱纯化, 使用乙腈和甲醇作为洗脱剂。得到作为油状物的标题化合物(159mg, 55%)。

[1448] LRMS (m/z) : 139 (M+1) +

[1449] 中间体226

[1450] 叔丁基-反式-4-氨基环己基(4-{4-[[4-(羟甲基)苯基](甲基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1451] 按照中间体125所述的实验步骤, 由[4-(甲基氨基)苯基]甲醇(130mg, 0.95mmol)、4-(2-[[({反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基]羰基}氨基]联苯-4-基)丁酸(作为中间体189被合成; 400mg, 0.81mmol)、二异丙基乙二胺(0.421mL, 2.42mmol)及HATU(613mg, 1.61mmol)得到泡沫物(78mg, 15%), 所得的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用己烷: 乙醚的混合物洗脱。

[1452] LRMS (m/z) : 616 (M+1) +

[1453] 中间体227

[1454] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[(4-甲酰基苯基)(甲基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1455] 按照中间体218所述的实验步骤, 由叔丁基-反式-4-氨基环己基(4-{4-[[4-(羟甲基)苯基](甲基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体226; 78mg, 0.13mmol)和氧化锰(110mg, 1.27mmol)得到泡沫物(66mg, 85%), 得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1456] LRMS (m/z) : 614 (M+1) +

[1457] 中间体228

[1458] 叔丁基-反式-4-氨基环己基(4-{4-[[4-({(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基}氨基}甲基)苯基](甲基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1459] 按照中间体7所述的实验步骤, 由反式-4-氨基环己基(4-{4-[(4-甲酰基苯基)(甲基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体227; 66mg, 0.11mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(36mg, 0.11mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、氰基硼氢化钠(17mg, 0.27mmol)及二乙基乙胺(diethylethylenamine)(19μL, 0.11mmol)得到固体(16mg, 16%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇(9:1)的混合物洗脱。

[1460] LRMS (m/z) : 933 (M+1) +

[1461] 实施例43

[1462] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[[4-({(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基}氨基}甲基)苯基](甲基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二盐酸盐

[1463] 按照中间体21所述的实验步骤, 由叔丁基-反式-4-氨基环己基(4-{4-[[4-({(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基}氨基}甲基)苯基](甲基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体228;

16mg, 0.02mmol) 和盐酸(在二噁烷中的浓度为4M, 1mL) 得到白色固体(10mg, 81%)。

[1464] LRMS (m/z) : 718 (M+1) +

[1465] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 10.52 (bs, 1H), 9.70 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.51-7.22 (m, 6H), 7.22-7.07 (m, 3H), 6.99 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.55 (d, J=9.7Hz, 1H), 5.49 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.54 (d, J=14.8Hz, 4H), 3.18 (s, 2H), 2.92 (d, J=20.2Hz, 4H), 2.04 (d, J=31.0Hz, 2H), 2.01-1.59 (m., 4H), 1.5-1.02 (m, 4H)。

[1466] 中间体229

[1467] 反式-4-氨基环己烷羧酸乙酯(ethyltrans-4-aminocyclohexanecarboxylate)

[1468] 将盐酸(7mL) 加入到(1r, 4r)-4-氨基环己烷羧酸盐盐酸盐((1r, 4r)-4-aminocyclohexanecarboxylic acid hydrochloride) (6.32g, 0.035mol) 的乙醇(100mL) 悬浮液中, 将混合物搅拌并加热至60℃并放置过夜。将混合物在真空中蒸发, 将水与另外的乙醇及最后的甲苯共沸, 得到作为白色固体的标题化合物(7.2g, 98%)。

[1469] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 4.05 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.95 (bs, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 4H), 1.43-1.28 (m, 4H), 1.22-1.13 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[1470] 中间体230

[1471] (反式-4-氨基环己基) 甲醇

[1472] 在0℃下, 向反式-4-氨基环己烷羧酸乙酯(中间体229; 7.2g, 0.034mol) 的四氢呋喃(200mL) 悬浮液中粗略地分批加入氢化锂铝(在四氢呋喃中的浓度为1M), 并在0℃下搅拌1小时, 除去冰浴并将混合物在室温下搅拌过夜。在冰浴中冷却搅拌的混合物, 非常小心地缓慢地加入水(6.9mL)、15%NaOH(21mL) 和水(21mL)。在室温下搅拌30分钟后, 将混合物通过薄层(1cm) 硅藻土过滤, 并将滤饼用四氢呋喃洗涤。将合并的滤液和洗涤液蒸发, 得到白色固体状的标题化合物(4.4g, 99%)。

[1473] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 3.18 (d, J=6.3Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 4H), 1.30-1.13 (m, 1H), 1.05-0.72 (m, 4H)。

[1474] 中间体231

[1475] 反式-4-氨基环己基[4-(4-[[反式-4-(羟甲基) 环己基] 氨基]-4-氧代丁基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯

[1476] 按照中间体125所述的实验步骤, 由(反式-4-氨基环己基) 甲醇(中间体230; 114mg, 0.89mmol)、4-(2-[[({反式-4-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 环己基} 氧基) 羰基] 氨基] 联苯-4-基) 丁酸(作为中间体189被合成; 400mg, 0.81mmol)、二异丙基乙二胺(0.421mL, 2.42mmol) 及HATU(613mg, 1.61mmol) 得到油状物(455mg, 92%), 得到的粗产物不经纯化直接用于下一步骤。

[1477] LRMS (m/z) : 608 (M+1) +

[1478] 中间体232

[1479] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[(反式-4-甲酰基环己基) 氨基]-4-氧代丁基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯

[1480] 按照中间体64所述的实验步骤, 由反式-4-氨基环己基[4-(4-[[反式-4-(羟甲基) 环己基] 氨基]-4-氧代丁基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯(中间体231; 550mg, 0.9mmol) 和戴斯-

马丁高碘烷(422mg, 0.99mmol)得到油状物(525mg, 85%)。

[1481] LRMS (m/z) : 606 (M+1) +

[1482] 中间体233

[1483] 反式-4-氨基环己基[4-(4-[[反式-4-([[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)环己基]氨基]-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1484] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-氨基环己基(4-{4-[(反式-4-甲酰基环己基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体232; 525mg, 0.87mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(260mg, 0.78mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)和三乙酰氧基硼氢化钠(826mg, 3.9mmol)得到黄色固体(246mg, 34%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇(9:1)的混合物洗脱。

[1485] LRMS (m/z) : 925 (M+1) +

[1486] 实施例44

[1487] 反式-4-氨基环己基[4-(4-[[反式-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)环己基]氨基]-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二盐酸盐

[1488] 按照中间体21所述的实验步骤,由反式-4-氨基环己基[4-(4-[[反式-4-([[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)环己基]氨基]-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体233; 245mg, 0.27mmol)和盐酸(在二噁烷中的浓度为4M; 3.31mL)得到白色固体(125mg, 66%)。

[1489] LRMS (m/z) : 710 (M+1) +

[1490] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 8.68 (s, 1H), 8.32 (d, J=10.0Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.78 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.30-7.13 (m, 3H), 7.04 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.61 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.51 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.38 (bs, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.04 (bs, 3H), 2.89 (bs, 2H), 2.61 (bs, 2H), 2.12 (bs, 4H), 1.90 (m, 6H), 1.50-1.26 (m, 4H), 1.13 (m, 4H)。

[1491] 中间体234

[1492] 1-(4-硝基苯基)丙-2-醇

[1493] 在0℃下,向1-(4-硝基苯基)丙-2-酮(500mg, 2.79mmol)的甲醇(9mL)溶液中分批加入硼氢化钠(106mg, 2.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。在减压及室温下除去溶剂,并将得到的粗产物在乙醚和水之间分配。将有机层用氯化铵洗涤、干燥、过滤,并在减压条件下除去溶剂,得到作为固体的标题化合物(500mg, 98%)。

[1494] LRMS (m/z) : 182 (M+1) +

[1495] 中间体235

[1496] 1-(4-氨基苯基)丙-2-醇

[1497] 向1-(4-硝基苯基)丙-2-醇(中间体234; 500mg, 2.76mmol)的乙醇溶液中加入钯碳(10%, 30mg)。使混合物处于H₂气球压力下2小时。将催化剂通过硅藻土过滤并将滤液蒸发,得到粗产物,其为期望的化合物(412mg, 98%)。

[1498] LRMS (m/z) : 152 (M+1) +

[1499] 中间体236

[1500] 叔丁基-反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-(2-羟丙基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1501] 按照中间体125所述的实验步骤,由1-(4-氨基苯基)丙-2-醇(中间体235;74mg, 0.79mmol)、4-(2-{[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基]氧基)羰基]氨基}联苯-4-基)丁酸(作为中间体189被合成;200mg,0.4mmol)、二异丙基乙二胺(0.21mL,1.21mmol)及HATU(199mg,0.52mmol)得到泡沫物(305mg,98%),所得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1502] LRMS (m/z) :630 (M+1) +

[1503] 中间体237

[1504] 叔丁基-反式-4-氨基环己基[4-(4-氧代-4-{[4-(2-氧代丙基)苯基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1505] 按照中间体64所述的实验步骤,由叔丁基-反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-(2-羟丙基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体236;254mg,0.4mmol)和戴斯-马丁高碘烷(190mg,0.45mmol)得到油状物(275mg,97%),所得的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1506] LRMS (m/z) :628 (M+1) +

[1507] 中间体238

[1508] 叔丁基-反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-(2-{[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}丙基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1509] 按照中间体7所述的实验步骤,由叔丁基-反式-4-氨基环己基[4-(4-氧代-4-{[4-(2-氧代丙基)苯基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体237;253mg,0.4mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(170mg,0.43mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)及三乙酰氧基硼氢化钠(275mg,1.3mmol)得到固体(127mg,33%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1510] LRMS (m/z) :947 (M+1) +

[1511] 实施例45

[1512] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}丙基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二盐酸盐

[1513] 按照中间体21所述的实验步骤,由叔丁基-反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-(2-{[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}丙基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体238;127mg,0.13mmol)和盐酸(在二噁烷中的浓度为4M,3.35mL)得到白色固体(22mg,20%),得到的粗产物通过反相柱纯化,使用水和甲醇作为洗脱剂。

[1514] LRMS (m/z) :732 (M+1) +

[1515] ¹H NMR (300MHz, cd₃od) δ8.40-8.30 (m, 1H), 7.54-7.29 (m, 8H), 7.26-7.06 (m, 5H), 6.97 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.66 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.27 (bs, 1H), 4.49 (bs, 1H), 3.18 (bs, 2H),

3.12-2.81 (m, 4H), 2.74 (bs, 4H), 2.42 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.03 (d, J=14.1Hz, 4H), 1.4-1.25 (m, 4H), 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H)。

[1516] 中间体239

[1517] 5-(甲基氨基)戊酸

[1518] 向1-甲基哌啶-2-酮(3.8g, 0.034mol)中加入盐酸(5N, 19mL)。将混合物在150℃下搅拌一周。在减压及50-60℃下除去溶剂而得到固体, 将其用乙醚处理。得到作为白色固体的标题化合物(5.08g, 88%), 且其不进一步纯化直接用于下一步骤。

[1519] LRMS (m/z): 132 (M+1) +

[1520] 中间体240

[1521] 5-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]戊酸

[1522] 向溶解在二噁烷/水(60mL, 2/1)中的5-(甲基氨基)戊酸(中间体239; 3.7g, 0.022mol)的溶液中加入氢氧化钠(1N, 45mL), 并在0℃下加入二碳酸二叔丁基酯(5.4g, 0.024mol)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟, 并在室温下搅拌过夜。除去有机溶剂, 将水相酸化, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂得到油状物, 在低温下用戊烷处理, 得到白色固体状的标题化合物(4.4g, 80%)。

[1523] LRMS (m/z): 230 (M+1) -

[1524] 中间体241

[1525] (5-[[4-(羟甲基)苯基]氨基]-5-氧代戊基)甲基氨基甲酸叔丁基酯

[1526] 向5-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]戊酸(中间体240; 1.4g, 6.05mmol)的二甲基甲酰胺(10mL)溶液中加入DIEA(3.14mL, 18.1mmol)和HATU(2.99g, 7.87mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。然后将(4-氨基苯基)甲醇(820mg, 6.6mmol)加入到混合物中, 并在室温下搅拌过夜。将混合物倒入至150mL水中, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤、干燥、过滤, 并在减压条件下除去溶剂, 得到粗产物, 将其通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿:己烷的混合物洗脱。

[1527] LRMS (m/z): 337 (M+1) +

[1528] 中间体242

[1529] N-[4-(羟甲基)苯基]-5-(甲基氨基)戊酰胺

[1530] 向(5-[[4-(羟甲基)苯基]氨基]-5-氧代戊基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(中间体241; 812mg, 2.41mmol)的四氢呋喃(16mL)溶液中加入盐酸(2.5N水溶液, 5.8mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后加入3当量以上的盐酸并将该反应物在室温下搅拌24小时。将水相用碳酸氢钠饱和并用氯仿萃取。在减压条件下除去有机溶剂, 得到作为固体的标题化合物(377mg, 66%)。

[1531] LRMS (m/z): 237 (M+1) +

[1532] 中间体243

[1533] 叔丁基-反式-4-氨基环己基(4-{4-[(5-[[4-(羟甲基)苯基]氨基]-5-氧代戊基)(甲基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1534] 按照中间体125所述的实验步骤, 由N-[4-(羟甲基)苯基]-5-(甲基氨基)戊酰胺(中间体242; 104mg, 0.44mmol)、4-(2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基]羰基)氨基)联苯-4-基)丁酸(作为中间体189被合成; 200mg, 0.4mmol)、DIEA(0.21mL,

1.21mmol) 及 HATU (229mg, 0.60mmol) 得到油状物 (126mg, 44%), 所得的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 乙醇 (9:1) 的混合物洗脱。

[1535] LRMS (m/z) : 715 (M+1) +

[1536] 中间体244

[1537] 叔丁基-反式-4-氨基环己基 (4-{4-[{5-[(4-甲酰基苯基) 氨基]-5-氧代戊基} (甲基) 氨基]-4-氧代丁基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯

[1538] 按照中间体64所述的实验步骤, 由叔丁基-反式-4-氨基环己基 (4-{4-[(5-{[4-(羟甲基) 苯基] 氨基}-5-氧代戊基) (甲基) 氨基]-4-氧代丁基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯 (中间体243; 126mg, 0.18mmol) 及戴斯-马丁高碘烷 (82mg, 0.19mmol) 得到油状物 (125mg, 98%), 所得的粗产物无需进一步纯化直接用于下一步骤。

[1539] LRMS (m/z) : 713 (M+1) +

[1540] 中间体245

[1541] 叔丁基-反式-4-氨基环己基 (4-{4-[(5-{[4-({[(2R)-2-{叔丁基(二甲基) 甲硅烷基] 氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基] 氨基} (甲基) 苯基] 氨基}-5-氧代戊基) (甲基) 氨基]-4-氧代丁基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯

[1542] 按照中间体7所述的实验步骤, 由叔丁基-反式-4-氨基环己基 (4-{4-[{5-[(4-甲酰基苯基) 氨基]-5-氧代戊基} (甲基) 氨基]-4-氧代丁基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯 (中间体244; 125mg, 0.18mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{叔丁基(二甲基) 甲硅烷基] 氧基} 乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐 (58mg, 0.18mmol) (根据US20060035931的制备8来制备) 及三乙酰氧基硼氢化钠 (185mg, 0.88mmol) 得到固体 (160mg, 88%), 所得的粗产物无需进一步纯化直接用于下一步骤。

[1543] LRMS (m/z) : 515 (M/2) +

[1544] 实施例46

[1545] 反式-4-氨基环己基 (4-{4-[(5-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基] 氨基} (甲基) 苯基] 氨基}-5-氧代戊基) (甲基) 氨基]-4-氧代丁基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯二盐酸盐

[1546] 按照中间体21所述的实验步骤, 由叔丁基-反式-4-氨基环己基 (4-{4-[(5-{[4-({[(2R)-2-{叔丁基(二甲基) 甲硅烷基] 氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基) 乙基] 氨基} (甲基) 苯基] 氨基}-5-氧代戊基) (甲基) 氨基]-4-氧代丁基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯 (中间体245; 100mg, 0.1mmol) 及盐酸 (在二噁烷中的浓度为4M, 4.85mL) 得到白色固体 (18mg, 23%), 得到的粗产物通过反相柱纯化, 用水和甲醇作为洗脱剂。

[1547] LRMS (m/z) : 732 (M+1) +

[1548] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 10.49 (d, J=9.2Hz, 2H), 10.10 (d, J=13.0Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.99 (bs, 3H), 7.63 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.54-7.27 (m, 6H), 7.27-7.04 (m, 4H), 6.98 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.53 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.15 (bs, 1H), 5.43 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.00 (d, J=14.7Hz, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.80 (bs, 2H), 2.66-2.55 (m, 4H), 2.53 (d, J=8.0Hz, 2H), 2.31 (bs, 4H), 2.00-1.70 (m, 5H), 1.53 (bs, 4H), 1.42-1.17 (m, 4H)。

[1549] 中间体246

[1550] 5-氯-4-羟基-2-甲氧基苯甲酸甲酯

[1551] 向4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸(10g,0.048mol)的水(50mL)溶液中加入HBF₄(在水中的浓度为48%,16.2mL,0.12mol)及乙酰氯(2.24mL,0.031mol),将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物冷却到0℃并逐滴加入亚硝酸钠(3.76g,0.054mol)的水(30mL)溶液。将反应在0℃下搅拌30分钟。然后将固体过滤并用乙酸(500mL)处理。将混合物在100℃下加热1小时。将混合物冷却并放置过夜且无需进一步处理。在减压条件下除去溶剂,得到的粗产物在乙酸乙酯和盐水之间分配。将有机层干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂。将粗产物用氢氧化钠(150mL)在室温下处理90分钟,并在45℃下过夜处理。将粗产物用二氯甲烷萃取,并通过硅胶纯化,用二氯甲烷/乙醇(100/0至0/100)洗脱,得到作为泡沫的标题化合物(1.1g,10%)。

[1552] LRMS (m/z): 217 (M+1) +

[1553] 中间体247

[1554] 2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯酚

[1555] 在0℃下,向5-氯-4-羟基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中间体246;1.1g,5.08mmol)的THF(30mL)溶液中逐滴加入氢化铝锂(在THF中的浓度为1M,9.65mL)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟、在室温下搅拌1小时并在65℃下搅拌30分钟。将混合物冷却至0℃并小心地加入L-酒石酸盐(100mL)的饱和溶液。然后加入乙酸乙酯并将混合物在室温下搅拌1小时。将有机层分离、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂,得到粗产物,将其通过硅胶纯化,用氯仿/乙醇(100/0至0/100)洗脱,得到作为泡沫的标题化合物(460mg,45%)

[1556] LRMS (m/z): 189 (M+1) +

[1557] 中间体248

[1558] [2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酸乙酯

[1559] 在密封槽内,向2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯酚(中间体247;459mg,2.43mmol)的乙腈(5mL)溶液中加入溴乙酸乙酯(0.26mL,2.43mmol)和碳酸钾(420mg,3.04mmol)。将混合物在90℃下搅拌2小时。将固体过滤,用乙腈洗涤,并将滤液中的溶剂在减压条件下除去,从而得到作为褐色油状物的标题化合物(640mg,85%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1560] LRMS (m/z): 275 (M+1) +

[1561] 中间体249

[1562] [2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酸

[1563] 向[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酸乙酯(中间体248;640mg,2.33mmol)的THF(20mL)溶液中加入水(20mL)和氢氧化锂(391mg,9.32mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。在减压条件下除去溶剂并将水相酸化至酸性pH值,然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂,从而得到作为红色固体的标题化合物(550mg,95%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1564] LRMS (m/z): 247 (M+1) +

[1565] 中间体250

[1566] 叔丁基-反式-4-氨基环己基[4-(3-羟丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1567] 在-10℃下,向3-(2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基]羰基)氨

基}联苯-4-基)丙酸甲酯(中间体215;260mg,0.52mmol)的四氢呋喃(7mL)溶液中加入硼氢化锂(2.6mL,5.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌6小时。将饱和的氯化铵小心地加入至混合物中,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水及盐水洗涤、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂,从而得到作为泡沫的标题化合物(210mg,85%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1568] LRMS (m/z) :469 (M+1) +

[1569] 中间体251

[1570] 叔丁基-反式-4-氨基环己基[4-(3-氧代丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1571] 按照中间体64所述的实验步骤,由叔丁基-反式-4-氨基环己基[4-(3-羟丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体250;210mg,0.45mmol)及戴斯-马丁高碘烷(230mg,0.54mmol)得到油状物(184mg,88%),所得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1572] LRMS (m/z) :466 (M+1) +

[1573] 中间体252

[1574] 叔丁基-反式-4-氨基环己基{4-[3-(甲基氨基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[1575] 向叔丁基-反式-4-氨基环己基[4-(3-氧代丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体251;210mg,0.45mmol)的甲醇(5mL)溶液中加入甲胺(225 μ L,0.45mmol)和DIEA(80 μ L,0.46mmol)。将溶液在室温下搅拌30分钟,然后加入氰基硼氢化钠(71mg,1.13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌一周。将得到的粗产物用氯仿处理,将固体过滤,将滤液蒸发,得到粗产物,将其通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。得到作为泡沫的标题化合物(82mg,37%)。

[1576] LRMS (m/z) :482 (M+1) +

[1577] 中间体253

[1578] 叔丁基-反式-4-氨基环己基(4-{3-[[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1579] 按照中间体125所述的实验步骤,由叔丁基-反式-4-氨基环己基{4-[3-(甲基氨基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体252;82mg,0.17mmol)、[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酸(中间体249;42mg,0.17mmol)、HBTU(65mg,0.17mmol)及DIEA(120 μ L,0.69mmol)得到标题化合物(22mg,18%),所得的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙酸乙酯的混合物洗脱。

[1580] LRMS (m/z) :711 (M+1) +

[1581] 中间体254

[1582] 叔丁基-反式-4-氨基环己基(4-{3-[[2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1583] 按照中间体218所述的实验步骤,由叔丁基-反式-4-氨基环己基(4-{3-[[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体253;22mg,0.03mmol)和氧化锰(30mg,0.35mmol)得到黄色泡沫物(22mg,90%),所得的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1584] LRMS (m/z) :695 (M+1) +

[1585] 中间体255

[1586] 叔丁基-反式-4-氨基环己基(4-{3-[[4-([[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1587] 按照中间体7所述的实验步骤,由叔丁基-反式-4-氨基环己基(4-{3-[[2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体254; 22mg, 0.03mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(11mg, 0.03mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、氰基硼氢化钠(5mg, 0.08mmol)和DIEA(6μL, 0.03mmol)得到固体(12mg, 37%),得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:乙醇的混合物洗脱。

[1588] LRMS (m/z) : 513 (M/2) +

[1589] 实施例47

[1590] 反式-4-氨基环己基(4-{3-[[2-氯-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二盐酸盐

[1591] 按照中间体21所述的实验步骤,由叔丁基-反式-4-氨基环己基(4-{3-[[4-([[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)-乙基氨基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体255; 12mg, 0.01mmol)和盐酸(在二噁烷中的浓度为4M, 0.1mL)得到白色固体(7mg, 73%)。

[1592] LRMS (m/z) : 813 (M+1) +

[1593] ¹H NMR (300MHz, cd3od) δ 8.23 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.49-7.23 (m, 5H), 7.23-6.99 (m, 6H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (d, J=10Hz, 1H), 5.47-5.34 (bs, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.48 (bs, 1H), 4.20 (bs, 2H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.70 (bs, 2H), 3.51 (bs, 2H), 3.13 (d, J=20.5Hz, 3H), 3.00 (bs, 2H), 2.72 (bs, 3H), 2.57 (bs, 2H), 1.97 (bs, 4H), 1.42 (bs, 4H)。

[1594] 中间体256

[1595] (4-溴-3-硝基苯基)乙酸乙酯

[1596] 在带有搅拌棒的圆底烧瓶内装入发烟硝酸(10.5mL, 0.25mol)并冷却至-10℃,逐滴加入(4-溴苯基)乙酸乙酯(4.00g, 16.45mmol)。在-10℃下搅拌1小时后,将反应物倒于冰上,在搅拌30分钟后,加入氯仿。将有机层干燥,过滤,在减压条件下除去溶剂得到3.05g (64%)的黄色油状物,其无需进一步纯化直接用于下一步骤。

[1597] LRMS (m/z) : 286, 288 (M-1, M+1) -

[1598] 中间体257

[1599] (2-硝基联苯-4-基)乙酸乙酯

[1600] 在氮气气氛下,向溶解在二噁烷(8mL)和(12mL)中的(4-溴-3-硝基苯基)乙酸乙酯(中间体256; 3.05g, 10.59mmol)的溶液中加入苯基硼酸(1.55g, 12.70mmol)、碳酸铯(10.35g, 31.76mmol)及[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(二氯甲烷复合物; 0.26g, 0.03mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌3小时。将催化剂通过硅藻土过滤除去并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱,得到作为黄色油状物的标题化合物(2.39g, 79%)。

[1601] LRMS (m/z) : 284 (M-1) -

[1602] 中间体258

[1603] (2-氨基联苯-4-基) 乙酸乙酯

[1604] 按照中间体67所述的实验步骤,由溶解在乙醇中的(2-硝基联苯-4-基) 乙酸乙酯(中间体257;2.39g,8.38mmol)及钯碳(10%,250mg)得到粗产物(2.12g,99%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用乙酸乙酯:己烷的混合物洗脱。

[1605] LRMS (m/z) : 256 (M+1) +

[1606] 中间体259

[1607] (2-异氰酸根合联苯-4-基) 乙酸乙酯

[1608] 在0℃下,向三光气(0.60g,2.04mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中逐滴加入(2-氨基联苯-4-基) 乙酸乙酯(中间体258;1.30g,5.09mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液,加入完成后立即加入三乙胺(1.42mL,10.18mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将部分溶剂在减压且不加热的条件下除去,并加入戊烷以沉淀出盐,将混合物过滤,将滤液蒸发,从而得到标题化合物,其不经进一步处理直接用于下一步骤。

[1609] 中间体260

[1610] (2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基]羰基]氨基联苯-4-基) 乙酸乙酯

[1611] 向(2-异氰酸根合联苯-4-基) 乙酸乙酯(中间体259)的甲苯(20mL)溶液中加入(反式-4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体174;1.10g,5.9mmol)。将混合物在90℃下搅拌18小时。在减压条件下除去溶剂,将得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱,得到作为固体的标题化合物(1.12g,44%)。

[1612] LRMS (m/z) : 495 (M-1) -

[1613] 中间体261

[1614] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(2-羟乙基)联苯-2-基]-氨基甲酸酯

[1615] 在-5℃下,向(2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基]羰基]氨基联苯-4-基) 乙酸乙酯(中间体260;1.0g,2.02mmol)的THF(30mL)溶液中逐滴加入硼氢化锂溶液(在THF中的浓度为2M,10.07mL)及EtOH(4mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将饱和的氯化铵小心地加入至该混合物中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水及盐水洗涤、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂,从而得到标题化合物(0.9g,98%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1616] LRMS (m/z) : 453 (M-1) -

[1617] 中间体262

[1618] 2-(2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基]羰基]氨基联苯-4-基) 乙基甲磺酸酯

[1619] 在0℃下,将甲磺酰氯(56μL,0.72mmol)逐滴滴加到反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(2-羟乙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体261;0.3g,0.66mmol)和三乙胺(183μL,1.32mmol)的二氯甲烷溶液中。将该混合物在室温下搅拌2小时。将粗产物在二氯甲烷和碳酸氢钠4%之间分配,有机层用盐水洗涤,干燥并在减压条件下除去溶剂,从而得到作为灰白色固体的标题化合物(340mg,96%),其无需进一步纯化直接用于下一步骤。

[1620] LRMS (m/z) : 533 (M+1) +, 531 (M-1) -

[1621] 中间体263

[1622] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基{4-[2-(甲基氨基)乙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[1623] 将甲胺(1.70mL, 3.40mmol)加入到2-(2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基]羰基)氨基}联苯-4-基)乙基甲磺酸酯(中间体262; 351mg, 0.64mmol)的甲苯溶液中, 将混合物在110℃下搅拌4小时, 在减压条件下除去溶剂, 将得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿:乙醇:铵(40:8:1)的混合物洗脱, 得到标题化合物(0.30mg, 97%)。

[1624] LRMS (m/z) : 469 (M+1) +, 467 (M-1) -

[1625] 中间体264

[1626] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1627] 按照中间体125所述的实验步骤, 由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体263; 305mg, 0.65mmol)、[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酸(中间体249; 161mg, 0.65mmol)、HBTU(247mg, 0.65mmol)和DIEA(454μL, 2.61mmol)得到标题化合物(401mg, 62%), 粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1628] LRMS (m/z) : 695 (M-1) -

[1629] 中间体265

[1630] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1631] 按照中间体218所述的实验步骤, 由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体264; 401mg, 0.58mmol)和氧化锰(500mg, 5.75mmol)得到黄色泡沫物(427mg, 85%), 所得粗产物无需进一步纯化直接使用于下一步骤。

[1632] LRMS (m/z) : 694 (M+1) +, 692 (M-1) -

[1633] 中间体266

[1634] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[4-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)-2-氯-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1635] 按照中间体146所述的实验步骤, 由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体265; 427mg, 0.62mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(206mg, 0.62mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)和三乙酰氧基硼氢化钠(97mg, 1.54mmol)和DIEA(118μL, 0.68mmol)得到(236mg, 38%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿:甲醇(9:1)的混合物洗脱。

[1636] LRMS (m/z) : 508 (M/2) +

[1637] 实施例48

[1638] 反式-4-氨基环己基(4-{2-[[2-氯-4-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-

二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基}乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二盐酸盐

[1639] 按照中间体21所述的实验步骤,由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[4-({[(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基}乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体266;158mg,0.16mmol)和盐酸(在二噁烷中的浓度为4N;0.5mL)得到白色固体(99mg,80%)。

[1640] LRMS (m/z): 799 (M+1)⁺, 797 (M-1)⁻

[1641] ¹H NMR (400MHz, dmsO) δ 10.80 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.34 (bs, 1H), 9.06 (bs, 1H), 8.93 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.41 (d, J=9.9Hz, 1H), 8.21 (bs, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (dd, J=11.8, 5.4Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.38 (dd, J=8.8, 3.9Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.97 (d, J=13.5Hz, 1H), 6.82 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.65 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.32 (bs, 1H), 5.26 (bs, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.92-3.73 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.25 (d, J=31.6Hz, 2H), 2.15 (d, J=7.5Hz, 2H), 2.07 (bs, 2H), 1.73-1.48 (m, 4H)。

[1642] 中间体267

[1643] 叔丁基[(5-氯-4-异氰酸根合-2-甲氧基苄基)氧基]二甲基硅烷

[1644] 在0℃下,向4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯胺(WO2011/141180A1的中间体39;300mg,0.9mmol)的4mL无水二氯甲烷溶液中逐滴滴加三光气(108mg;0.36mmol)的5mL无水二氯甲烷溶液。

[1645] 加入完成后,逐滴加入三乙胺(280μL,2.01mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩至初始体积的一半,并将25mL戊烷加入至该反应混合物中。将固体过滤并用更多的戊烷洗涤和干燥后得到标题化合物(307mg,79%)。

[1646] 中间体268

[1647] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[4-({[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基}羰基)氧基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1648] 在0℃下,向叔丁基[(5-氯-4-异氰酸根合-2-甲氧基苄基)氧基]二甲基硅烷(中间体267;150mg,0.46mmol)的甲苯(5mL)溶液中加入反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(2-羟基乙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体261,294mmol,0.55mmol)和三乙胺(75μL,0.54mmol),并将该混合物在室温下搅拌4小时。在减压条件下除去溶剂,将粗产物通过反相柱层析法纯化,使用水和乙腈作为洗脱剂,从而得到标题化合物(170mg,47%)。

[1649] 中间体269

[1650] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[2-氯-4-(羟基甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基}乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1651] 向反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[4-({[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基}羰基)氧基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体268;238mg,0.30mmol)的四氢呋喃(8mL)溶液中逐滴加入溶于THF(304μL,0.3mmol)的1M TBAF溶液。将反应混合物在室温下搅拌1小时。在减压条件下除去溶剂,将粗产物在二氯甲烷和水之间分配,将有机层用水洗涤数次、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的

粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤(200mg, 98%)。

[1652] 中间体270

[1653] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙酰基](甲基)氨基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1654] 在带有搅拌棒的圆底烧瓶内装入溶于DCM的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[(2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基)乙酰基](甲基)氨基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体269; 200mg, 0.3mmol)。分批加入戴斯-马丁高碘烷(139mg, 0.33mmol), 并将混合物在室温下搅拌1小时。通过添加饱和的碳酸氢盐(冒小泡)来淬灭反应, 并用DCM稀释。将有机层用更多的碳酸氢盐溶液洗涤(两次)、用盐水处理、用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。残余物无需进一步纯化直接用于下一步骤(199mg, 99%)。

[1655] LRMS (m/z) : 667 (M+1) +

[1656] 中间体271

[1657] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[(4-([(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基]甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基]羰基]氧基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1658] 向溶于5mL DCE/甲醇(4:1)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙酰基](甲基)氨基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体270; 199mg, 0.3mmol)和5-((1R)-2-氨基-1-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(99mg, 0.3mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(474mg, 2.22mmol)。将混合物在室温下搅拌一个周末。在减压条件下除去溶剂, 将粗产物在乙酸乙酯和水之间分配, 将有机层用碳酸氢钠溶液和水洗涤、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤(160mg, 54%)。

[1659] 实施例49

[1660] 反式-4-氨基环己基(4-{2-[[(2-氯-4-([(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基]甲基)-5-甲氧基苯基]氨基]羰基]氧基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二盐酸盐

[1661] 将反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{2-[[(4-([(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基]甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基]羰基]氧基]乙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体271; 110mg, 0.11mmol)的2.8mL盐酸(在二噁烷中的浓度为4N)溶液在室温下搅拌3小时。在减压条件下除去溶剂, 得到的粗产物用乙腈处理, 得到白色固体状的标题化合物(60mg, 54%)。

[1662] LRMS (m/z) : 771 (M+1) +

[1663] ¹H NMR (400MHz, dmsO) δ 10.50 (bs, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (d, J=12.0Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48-7.16 (m, 10H), 7.11 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.54 (d, J=10.9Hz, 1H), 5.41 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 1.84 (d, J=29.6Hz, 4H), 1.45-1.16 (m, 4H)。

[1664] 中间体272

[1665] 4-(丁-3-烯-1-基氧基)苯甲醛

[1666] 向4-羟基苯甲醛(0.30g, 2.46mmol)的无水DMF(3mL)溶液中加入碳酸钾(1.65g, 12mmol)和4-溴丁-1-烯(1.08mL, 11.1mmol),将反应混合物在60℃下加热28小时。在冷却至室温后,加入水(30mL)直到固体完全溶解。将水相用乙醚(3×20mL)萃取,并将合并的有机萃取液用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干燥,得到作为无色油状物的标题化合物(426mg, 98%)。

[1667] LRMS (m/z) : 177 (M+1) +

[1668] 中间体273

[1669] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基{5-[(1E)-4-(4-甲酰基苯氧基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[1670] 按照中间体6所述的实验步骤,使用二噁烷(3mL)作为溶剂,由反式-4-叔丁基氨基环己基(5-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体175, 250mg, 0.51mmol)、4-(丁-3-烯-1-基氧基)苯甲醛(中间体272, 99mg, 0.56mmol)、三邻甲苯基膦(68mg, 0.22mmol)、N,N-二异丙基乙胺(180μL, 1.03mmol)和乙酸钡(30mg, 0.13mmol)得到无色油状物(82mg (纯度为80%), 22%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚的混合物洗脱。

[1671] LRMS (m/z) : 585 (M+1) +

[1672] 中间体274

[1673] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基{5-[(1E)-4-[4-({[(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[1674] 按照中间体7所述的实验步骤,不使用DIEA而使用甲醇:四氢呋喃1:1的混合物作为溶剂(2mL),由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基{5-[(1E)-4-(4-甲酰基苯氧基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体273, 81mg, 0.11mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(44mg, 0.11mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)和三乙酰氧基硼氢化钠(140mg, 0.66mmol)得到米色固体(66mg, 66%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:氢氧化铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1675] LRMS (m/z) : 904 (M+1) +

[1676] 中间体275

[1677] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基{5-{4-[4-({[(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁基}联苯-2-基}氨基甲酸酯

[1678] 向反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基{5-[(1E)-4-[4-({[(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体274, 66mg, 0.07mmol)的甲醇(1.5mL)溶液中加入钯碳(10%钯碳, 8.0mg, 0.01mmol),将所产生的悬浮液用氩气吹扫,然后充入氢气。将混合物在室温下搅拌3小时。接着过滤反应混合物,用氯仿:乙醇1:1的混合物洗涤固体并将滤液浓缩至干燥,得到作为无色泡沫的标题化合物(70mg, 100%)。

[1679] LRMS (m/z) : 906 (M+1) +

[1680] 实施例50

[1681] 反式-4-氨基环己基(4-{5-[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]戊基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1682] 按照中间体21所述的实验步骤,由溶于四氢呋喃(1mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(5-{4-[4-({[(2R)-2-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体275,66mg,0.01mmol)和盐酸(0.2mL的溶于二噁烷中的4M溶液,0.8mmol)得到白色固体(40mg(纯度95%),68%)。

[1683] LRMS (m/z) : 692 (M+1) +

[1684] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 10.48 (bs, 2H), 9.59 (bs, 1H), 9.01 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (d, J=10.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=3.4Hz, 2H), 7.53-7.29 (m, 5H), 7.18 (m, 3H), 7.02-6.88 (m, 2H), 6.53 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.46 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.12 (bs, 2H), 4.02 (d, J=11.6Hz, 2H), 2.99 (m, 3H), 2.67 (bs, 2H), 2.01-1.64 (m, 6H), 1.48-1.15 (m, 4H)。

[1685] 中间体276

[1686] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[反式-3-(羟甲基)环丁基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1687] 在氮气气氛下,向4-(2-({[反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基}氧基)羰基]氨基}联苯-4-基)丁酸(作为中间体189被合成;550mg,1.11mmol)的DMF(5mL)溶液中加入((1r,3r)-3-氨基环丁基)甲醇(123mg,1.22mmol)和二异丙基乙二胺(0.578mL,3.32mmol)。然后加入HATU(631mg,1.66mmol)溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,将粗产物分离于乙酸乙酯和水之间分配,有机层用水洗涤数次、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,得到作为固体的标题化合物(120mg,18%)。

[1688] LRMS (m/z) : 581 (M+1) +

[1689] 中间体277

[1690] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{4-[反式-3-甲酰基环丁基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1691] 在带有搅拌棒的圆底烧瓶内装入溶于DCM(10mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[反式-3-(羟甲基)环丁基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体276;120mg,0.21mmol)。分批加入戴斯-马丁高碘烷(115mg,0.27mmol)并在室温下将混合物搅拌2小时。通过加入饱和的碳酸氢盐(冒小泡)来淬灭反应,并用DCM稀释。将有机层用更多的碳酸氢盐溶液洗涤(两次),用盐水处理,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。残余物无需进一步纯化直接用于下一个步骤(119mg,99%)。

[1692] LRMS (m/z) : 578 (M+1) +

[1693] 中间体278

[1694] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[反式-3-({[(2R)-2-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)环丁基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1695] 将溶于20mL DCE/甲醇(4:1)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{4-[反式-3-甲酰基环丁基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体277;119mg,

0.21mmol) 和5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(62mg, 0.19mmol) (根据US20060035931的制备8来制备)的混合物搅拌1小时。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(474mg, 2.22mmol)。在室温下将混合物搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释并用碳酸氢钠溶液和水洗涤、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 使用碱性介质, 从而得到作为固体的标题化合物(49mg, 29%)。

[1696] LRMS (m/z) : 897 (M+1) +

[1697] 实施例51

[1698] 反式-4-氨基环己基[4-(4-[[反式-3-(([(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]环丁基]氨基)-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯二盐酸盐

[1699] 将反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-[[反式-3-(([(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基]环丁基]氨基)-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体278; 49mg, 0.05mmol)的2mL盐酸(在二噁烷中的浓度为4N)溶液在室温下搅拌3小时。在减压条件下除去溶剂, 并将得到的粗产物用乙腈和乙醚洗涤, 从而得到白色固体状的标题化合物(15mg, 40%)。

[1700] LRMS (m/z) : 683 (M+1) +

[1701] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 10.74 (bs, 1H), 8.62 (s, 2H), 7.90 (d, J=2.8Hz, 2H), 7.36 (dd, J=16.3, 6.0Hz, 3H), 7.27-7.05 (m, 3H), 6.98 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.58 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.53-5.27 (m, 3H), 4.32 (d, J=3.4Hz, 3H), 4.18-3.95 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.99 (d, J=9.0Hz, 3H), 2.09 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.97-1.72 (m, 5H), 1.67 (d, J=6.2Hz, 2H), 1.50-1.15 (m, 5H)。

[1702] 中间体279

[1703] 5-氯-4-氰基-2-甲氧基苯甲酸

[1704] 向溶于水(66mL)的4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸(4.0g, 19.8mmol)的悬浮液中加入浓盐酸(6.6mL的浓度为35%的水溶液, 79.2mmol), 将所产生的混合物在剧烈搅拌下冷却至0℃。然后逐滴加入亚硝酸钠(1.95g, 28.3mmol)的水(6mL)溶液, 同时保持内部温度低于4℃, 5分钟后, 通过加液漏斗缓慢加入含重氮盐的混合物, 并保持温度低于5℃, 在机械搅拌下加入氰化铜(2.4g, 26.8mmol)及氰化钠(3.7g, 75.5mmol)的水溶液(20mL, 此溶液是新制备的, 由氰化铜于水中的悬浮液开始, 通过缓慢加入氰化钠同时保持温度低于40℃, 并使其冷却至室温而制备)。加入完成后, 立即将反应混合物升至室温并剧烈搅拌4小时。然后将水和盐酸(5N)加入至该混合物中, 将水相用乙酸乙酯萃取。将整个混合物过滤以除去固体并进行相分离。将水相进一步用乙酸乙酯萃取两次, 并将合并的有机提取液用盐水洗涤、干燥、用活性炭脱色、过滤并浓缩至干燥, 得到作为浅黄色固体的标题化合物(3.0g, 70%)。

[1705] LRMS (m/z) : 210 (M-1) -

[1706] 中间体280

[1707] 2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苄腈

[1708] 在0℃下, 在氩气气氛下, 向5-氯-4-氰基-2-甲氧基苯甲酸(中间体279, 3.0g, 14.2mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液中缓慢加入硼烷二甲基硫醚络合物(borane

dimethylsulfide complex) (2.7mL, 28.4mmol)。在加入完成后,将反应混合物在0℃下搅拌5分钟,然后将其升至室温并搅拌3小时。然后,将水(6mL)缓慢加入并将混合物浓缩至干燥。将残余物悬浮于乙酸乙酯中并过滤。进一步用乙酸乙酯洗涤该固体,将合并的有机相用活性炭脱色、过滤、在减压条件下浓缩,从而得到作为淡黄色固体的标题化合物(2.3g, 80%)。

[1709] LRMS (m/z) : 215 (M+18 [NH₄+])

[1710] 中间体281

[1711] 2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯甲酸

[1712] 在密封槽中,向溶于乙醇(20mL)的2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苄腈(中间体280, 1.8g, 9.1mmol)的悬浮液中加入NaOH(8mL的浓度为32%的水溶液, 64mmol)并将反应混合物在110℃下加热过夜。然后加入水并将水相用乙酸乙酯洗涤两次,用盐酸(5N)酸化至pH最高为2,再用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取液干燥并浓缩至干燥,从而得到作为白色固体的标题化合物(1.3g, 66%)。

[1713] LRMS (m/z) : 215 (M-1) -

[1714] 中间体282

[1715] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-{[(苄氧基)羰基]氨基}丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1716] 将4-(2-{[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基]氧基)羰基]氨基}联苯-4-基)丁酸(作为中间体189被合成; 5g, 10.1mmol)悬浮在甲苯(70mL)中,并在氮气气氛下冷却至-10℃。向该悬浮液中加入二苯基磷酰基叠氮化物(2.16mL, 10.1mmol)和三乙胺(1.95mL, 14.1mmol),并将该混合物加热至70℃维持3小时。将反应混合物冷却至50℃,加入苯甲醇(2.9mL, 28.2mmol)溶液,然后再加热至110℃过夜。除去溶剂,并加入水和二氯甲烷。进行相分离,并将有机相用水和盐水洗涤、干燥、过滤并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶柱层析法纯化两次,用己烷:乙醚的混合物洗脱。得到作为米色固体的标题化合物(4.7g (纯度为87%), 66%)。

[1717] LRMS (m/z) : 603 (M+1) +

[1718] 中间体283

[1719] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-氨基丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1720] 向溶于乙醇(20mL)和甲醇(5mL)的混合物的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-{[(苄氧基)羰基]氨基}丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体282, 3.7g, 6.1mmol)的溶液中加入钨碳(0.65g的10%悬浮液, 0.61mmol),并将反应混合物在氢气气氛下搅拌过夜。悬浮液通过Celite®的垫过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的残余物用己烷洗涤并干燥,得到作为淡黄色固体的标题化合物(2.5g, 82%)。

[1721] LRMS (m/z) : 468 (M+1) +

[1722] 中间体284

[1723] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-{[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1724] 在氮气气氛下,向2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯甲酸(中间体281, 240mg, 1.11mmol)和反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-氨基丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体284, 622mg, 1.33mmol)的DMF(10mL)溶液中依次加入二异丙基乙二胺(0.77mL,

4.43mmol) 和HATU (843mg, 2.22mmol)。在3小时后除去溶剂,将剩余的残余物悬浮在水中,将水相用乙酸乙酯萃取(3次)。将合并的有机萃取液用水和盐水洗涤、干燥、过滤并浓缩至干燥。残余物通过硅胶柱层析法,使用己烷:乙醚:甲醇的混合物作为洗脱剂,得到的粗产物用经C18改性的硅胶进一步纯化,用水:甲醇的混合物作为洗脱剂,从而得到作为白色固体的标题化合物(70mg, 10%)。

[1725] LRMS (m/z) : 667 (M+1) +

[1726] 中间体285

[1727] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯甲酰基)氨基]丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1728] 按照中间体218所述的实验步骤,由溶于氯仿(6mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-[(2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯甲酰基)氨基]丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体284, 70mg, 0.11mmol)和二氧化锰(91mg, 1.1mmol),得到黑色油状物(70mg, 100%),得到的粗产物无需进一步纯化直接用于下一步骤。

[1729] LRMS (m/z) : 665 (M+1) +

[1730] 中间体286

[1731] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-[[4-(([(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯甲酰基]氨基]丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1732] 按照中间体7所述的实验步骤,由溶于MeOH(3mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯甲酰基)氨基]丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(70mg, 0.11mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(35mg, 0.10mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、氰基硼氢化钠(13mg, 0.21mmol)及DIEA(38μL, 0.22mmol)得到米色固体(25mg, 24%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿和氯仿:甲醇:氢氧化铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1733] LRMS (m/z) : 464 (M/2+1-56(叔丁基))+, 927 (M+1-56(叔丁基))+

[1734] 实施例52

[1735] 反式-4-氨基环己基[4-(3-[[2-氯-4-(([(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基]丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1736] 按照中间体21所述的实验步骤,由溶于二噁烷(2mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-[[4-(([(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯甲酰基]氨基]丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(25mg, 0.03mmol)和盐酸(0.1mL的溶于二噁烷的4M溶液, 0.4mmol)得到白色固体(15mg(纯度为90%), 69%)。

[1737] LRMS (m/z) : 768 (M+1) +

[1738] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 10.55 (d, J=12.9Hz, 2H), 9.40 (bs, 1H), 9.03 (bs, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (t, J=12.9Hz, 1H), 8.23 (d, J=10.0Hz, 1H), 8.07-7.89 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.51-7.35 (m, 4H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.20 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.17 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.62 (d, J=9.8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.50 (ddd, J=10.3, 7.7, 3.7Hz, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.32-4.21 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.38-3.25 (m, 2H), 3.23-

3.12 (m, 1H), 3.12-2.94 (m, 2H), 2.85-2.64 (m, 2H), 2.10-1.71 (m, 6H), 1.55-1.21 (m, 4H)。

[1739] 中间体287

[1740] 4-烯丙基苯酚

[1741] 在0℃下,在氮气气氛中,向1-烯丙基-4-甲氧基苯(2.0g, 13.5mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中加入三溴化硼(15mL的溶于二氯甲烷的1M溶液, 15.0mmol),并将反应物在0℃下搅拌3小时并在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入至冰-水混合物中并将所得的相进行分离。将水相用二氯甲烷萃取(4次),并将合并的有机萃取液用水和盐水洗涤、用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。所得的油状物通过硅胶柱层析法纯化,使用己烷:乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂。得到作为浅黄色油状物的标题化合物(0.73g, 41%)。

[1742] ¹H NMR (300MHz, cdcl₃) δ 7.05 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.07-5.76 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 5.02 (t, J=1.4Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.32 (d, J=6.7Hz, 2H)。

[1743] 中间体288

[1744] 4-(4-烯丙基苯氧基)苯甲醛

[1745] 将4-氟苯甲醛(0.16mL, 1.5mmol)和4-烯丙基苯酚(200mg, 1.5mmol)溶解于DMF(5mL)中。向此溶液中加入碳酸钾(412mg, 2.98mmol)并将混合物加热至110℃维持2天。将反应混合物过滤并将滤液用乙酸乙酯稀释。将有机相用NaOH水溶液(2N)、水和盐水洗涤,干燥,过滤并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶柱层析法纯化,使用己烷:乙醚的混合物作为洗脱剂,从而得到作为无色油状物的标题化合物(224mg, 63%)。

[1746] LRMS (m/z): 239 (M+1) +

[1747] 中间体289

[1748] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{(1E)-3-[4-(4-甲酰基苯氧基)苯基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1749] 按照中间体6所述的实验步骤,由溶于乙腈(2mL)的反式-4-叔丁基氨基环己基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体183, 200mg, 0.41mmol)、4-(4-烯丙基苯氧基)苯甲醛(中间体288, 97mg, 0.41mmol)、三邻甲苯基膦(125mg, 0.41mmol)、N,N-二异丙基乙胺(142μL, 0.82mmol)及乙酸钨(46mg, 0.20mmol)得到褐色泡沫物(263mg, 100%),得到的粗产物无需进一步纯化即可使用。

[1750] LRMS (m/z): 645 (M-1) -

[1751] 中间体290

[1752] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-((1E)-3-{4-[4-({(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]苯基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1753] 按照中间体7所述的实验步骤,由溶于MeOH(2mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{(1E)-3-[4-(4-甲酰基苯氧基)苯基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(263mg, 0.41mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(136mg, 0.41mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、氰基硼氢化钠(64mg, 1.02mmol)及DIEA(85μL, 0.49mmol)得到米色固体(171mg(纯度为80%), 35%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿和氯仿:甲醇:氢氧化铵(40:4:0.2)的混合物

洗脱,将残余物用己烷:乙醚:乙醇的混合物作为洗脱剂进行再次纯化。

[1754] 中间体291

[1755] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-{4-[4-({[(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]苯基}丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1756] 在氢气气氛下,在甲醇(20mL)中,由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-((1E)-3-{4-[4-({[(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]苯基}丙-1-烯-1-基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(171mg,0.18mmol)及钯碳(10%钯碳,20mg,0.02mmol)得到米色泡沫物(184mg(纯度为80%),86%)。粗产物不经任何进一步的纯化直接使用。

[1757] 实施例53

[1758] 反式-4-氨基环己基[4-(3-{4-[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]苯基}丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1759] 按照中间体21所述的实验步骤,由溶于二噁烷(2mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-{4-[4-({[(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯氧基]苯基}丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(184mg,0.19mmol)及盐酸(0.7mL的溶于二噁烷的4M溶液,2.8mmol)得到白色固体(111mg,71%)。

[1760] LRMS (m/z): 753 (M+1) +

[1761] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 10.55 (bs, 2H), 9.67 (bs, 1H), 9.12 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.24 (dd, J=9.9, 3.3Hz, 1H), 8.07 (bs, 2H), 7.60 (dd, J=8.6, 2.1Hz, 2H), 7.49-7.35 (m, 4H), 7.31 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.27 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.25 (bs, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.09-6.91 (m, 5H), 6.58 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.51 (dd, J=6.2, 1.8Hz, 1H), 4.45-4.29 (m, 1H), 4.21 (bs, 2H), 3.15-2.90 (m, 3H), 2.68 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.05-1.79 (m, 6H), 1.50-1.18 (m, 4H)。

[1762] 中间体292

[1763] 4-({[4-(2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基]氧基)羰基]氨基}联苯-4-基)丁酰基]氨基}甲基)苯甲酸甲酯

[1764] 在氮气气氛下,向4-(2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基]氧基)羰基]氨基}联苯-4-基)丁酸(作为中间体189被合成;200mg,0.40mmol)的DMF(4mL)溶液中加入二异丙基乙二胺(0.28mL,1.61mmol)及HATU(382mg,1.00mmol)。然后,加入4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(90mg,0.45mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,将粗产物在二氯甲烷和水之间分配,将有机层用水洗涤数次并用盐水处理、用硫酸钠干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过反相柱层析法纯化,使用C18改性的硅胶,用水:乙腈的混合物洗脱,从而得到作为无色泡沫的标题化合物(189mg,71%)。

[1765] LRMS (m/z): 645 (M+1) +

[1766] 中间体293

[1767] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[4-(羟甲基)苄基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1768] 在0℃和氩气气氛下,向溶于四氢呋喃(0.5mL)的氢化铝锂(16mg,0.42mmol)的悬浮液中加入4-([4-(2-([反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基)羰基]氨基)联苯-4-基)丁酰基]氨基)甲基)苯甲酸甲酯(中间体292,189mg,0.29mmol)的四氢呋喃(1.5mL)溶液。将反应混合物升至室温并搅拌过夜。然后通过依次加入水(20μL)、NaOH(4N,20μL)及水(60μL)来淬灭反应,在室温下搅拌30分钟。将所形成的固体过滤,用二氯甲烷洗涤,将所得溶液在减压条件下浓缩。得到的残余物通过反相柱层析法纯化,使用C18改性的硅胶,用水:乙腈的混合物洗脱,从而得到作为无色泡沫的标题化合物(95mg,50%)。

[1769] LRMS (m/z) :617 (M+1) +

[1770] 中间体294

[1771] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-{4-[(4-甲酰基苄基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1772] 按照中间体64所述的实验步骤,由溶于DCM(2mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[4-(羟甲基)苄基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体293,95mg,0.15mmol)及戴斯-马丁高碘烷(80mg,0.19mmol)得到褐色泡沫物(99mg(纯度为90%),94%),所得的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1773] LRMS (m/z) :615 (M+1) +

[1774] 中间体295

[1775] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[4-([(2R) -2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)苄基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1776] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-{4-[(4-甲酰基苄基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体294,98mg,0.16mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(63mg,0.16mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、氰基硼氢化钠(26mg,0.41mmol)及DIEA(28μL,0.16mmol)得到米色固体(83mg,56%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇的混合物脱溶。

[1777] LRMS (m/z) :933 (M+1) +

[1778] 实施例54

[1779] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[4-([(2R) -2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)苄基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二盐酸盐

[1780] 按照中间体21所述的实验步骤,由溶于四氢呋喃(1mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[4-([(2R) -2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)苄基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体295;83mg,0.09mmol)及盐酸(0.45mL的溶于二噁烷的4M溶液,1.8mmol)得到白色固体(55mg(纯度为92%),72%)。

[1781] LRMS (m/z) :719 (M+1) +

[1782] ¹H NMR(300MHz,dmsO) δ10.54(bs,1H),9.78(bs,1H),9.16(bs,1H),8.66(s,1H),8.47(t,J=5.9Hz,1H),8.25(d,J=9.0Hz,1H),8.10(bs,3H),7.55(d,J=8.5Hz,2H),7.49-7.28(m,7H),7.25(d,J=9.0Hz,2H),7.23(bs,1H)7.15(d,J=8.5Hz,2H),7.02(d,J=

9.0Hz, 1H), 6.57 (d, J=9.5Hz, 1H), 5.52 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.43-4.28 (m, J=9.5Hz, 3H), 4.21 (bs, 2H), 3.10-2.87 (m, 3H), 2.61 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.25 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.02-1.79 (m, 6H), 1.52-1.21 (m, 4H)。

[1783] 中间体296

[1784] (5-氨基吡啶-2-基) 甲醇

[1785] 在0℃和氩气气氛下,向溶于四氢呋喃(0.5mL)的氢化铝锂(302mg, 7.96mmol)的悬浮液中加入6-氨基烟酸乙酯(602mg, 3.62mmol)的四氢呋喃(1.5mL)溶液。将反应混合物升至室温。5小时后,通过依次加入水(0.3mL)、NaOH(4N, 0.3mL)及水(0.6mL)来淬灭反应,并在室温下继续搅拌30分钟。将所形成的固体过滤,用二氯甲烷洗涤,并将所得溶液在减压条件下浓缩。得到残余物用乙醚洗涤并干燥,从而得到作为无色泡沫的标题化合物(500mg (纯度为90%), 100%)。化合物无需进一步纯化直接使用。

[1786] LRMS (m/z): 125 (M+1) +

[1787] 中间体297

[1788] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[6-(羟甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1789] 按照中间体292所述的实验步骤,由溶于DMF(5mL)的4-(2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基)氧基]羰基]氨基]联苯-4-基)丁酸(作为中间体189被合成; 200mg, 0.40mmol)、(5-氨基吡啶-2-基)甲醇(中间体296, 73mg, 0.53mmol)、二异丙基乙二胺(85μL, 0.49mmol)和HATU(170mg, 0.45mmol)得到无色泡沫物(244mg (纯度为58%), 58%)。将粗残余物通过柱层析法纯化,用氯仿:甲醇的混合物作为洗脱剂。

[1790] LRMS (m/z): 603 (M+1) +

[1791] 中间体298

[1792] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{4-[(6-甲酰基吡啶-3-基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1793] 按照中间体64所述的实验步骤,由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[6-(羟甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体297, 243mg, 0.24mmol)及戴斯-马丁高碘烷(175mg, 0.41mmol)得到褐色泡沫物(145mg (纯度为63%), 27%),得到的粗产物无需进一步纯化直接用于下一步骤。

[1794] LRMS (m/z): 601 (M+1) +

[1795] 中间体299

[1796] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[6-({(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1797] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{4-[(6-甲酰基吡啶-3-基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体298, 61mg, 65%纯度, 0.07mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(22mg, 0.07mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、氰基硼氢化钠(11mg, 0.18mmol)及DIEA(12μL, 0.07mmol)得到黄色泡沫物(18mg, 28%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇的混合物洗脱。

[1798] LRMS (m/z) : 920 (M+1) +

[1799] 实施例55

[1800] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-2-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二盐酸盐

[1801] 按照中间体21所述的实验步骤,由溶于四氢呋喃(0.5mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体299;18mg,0.02mmol)和盐酸(0.15mL的溶于二噁烷的4M溶液,0.6mmol)得到白色固体(8mg,53%)。

[1802] LRMS (m/z) : 705 (M+1) +

[1803] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 10.73 (s, 1H), 10.55 (bs, 2H), 9.84 (bs, 1H), 9.19 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 (d, J=10.0Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.11-7.97 (m, 3H), 7.50-7.31 (m, 5H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.59 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.53 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.23 (bs, 2H), 3.18-2.90 (m, 4H), 2.67 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.10-1.69 (m, 6H), 1.57-1.09 (m, 4H)。

[1804] 中间体300

[1805] 反式-4-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-N-甲基环己胺

[1806] 向反式-4-(甲基氨基)环己醇(3.4g, 26.32mmol)的二氯甲烷(130mL)溶液中加入咪唑(2.70g, 39.66mmol)。将混合物冷却到0℃,并逐滴加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯(4.40g, 29.19mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。粗产物在水和更多二氯甲烷之间分配,将有机层用碳酸钾的饱和溶液洗涤、干燥、过滤并蒸发至干燥。将戊烷加入到所得的粗产物中,将混合物过滤并将滤液蒸发,得到标题化合物(6.7g, 99%)。

[1807] ¹H NMR (300MHz, cdCl₃) δ 3.60-3.43 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.83 (ddd, J=16.2, 8.9, 3.6Hz, 4H), 1.41-1.17 (m, 2H), 1.13-0.92 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

[1808] 中间体301

[1809] 反式-4-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-N-己基-N-甲基环己胺

[1810] 按照中间体146所述的实验步骤,由溶于二氯乙烷(25mL)的反式-4-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-N-甲基环己胺(中间体300;1.00g, 4.11mmol)、己醛(0.55mL, 4.58mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(2.60g, 12.27mmol)得到(1.53g, 978%)。

[1811] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 3.53 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.84 (d, J=3.1Hz, 2H), 1.94 (d, J=11.7Hz, 2H), 1.85-1.72 (m, 3H), 1.60-1.34 (m, 4H), 1.23 (s, 9H), 0.02--0.02 (m, 6H)。

[1812] 中间体302

[1813] 4-(2-[(反式-4-[(己基(甲基)氨基)环己基]氧基)羰基]氨基)联苯-4-基)丁酸乙酯

[1814] 在0℃下,向三光气(0.29g, 0.96mmol)的甲苯(8mL)溶液中逐滴加入4-(2-氨基联苯-4-基)丁酸乙酯(中间体122;0.69g, 2.42mmol)的溶液,当加入完成后,加入三乙胺(0.67mL, 4.84mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。在减压且不加热的条件下将部分溶剂

除去,并加入己烷以沉淀出盐,将混合物过滤并将滤液蒸发。将相应的异氰酸酯与反式-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-N-己基-N-甲基环己胺(570mg,2.67mmol)在110℃下搅拌过夜。将粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱,得到标题化合物(174mg,14%)。

[1815] LRMS (m/z) : 523 (M+1) +

[1816] 中间体303

[1817] 4-(2-[[4-[[己基(甲基)氨基]环己基]氧基]羰基]氨基]联苯-4-基)丁酸锂

[1818] 按照中间体124所述的实验步骤,由4-(2-[[4-[[反式-4-[[己基(甲基)氨基]环己基]氧基]羰基]氨基]联苯-4-基)丁酸乙酯(中间体302;174mg,0.34mmol)及氢氧化锂一水合物(50mg,1.19mmol)得到固体(160mg,95%)。在搅拌过夜后,加入氯仿以沉淀出盐,将混合物过滤并将滤液蒸发,得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1819] LRMS (m/z) : 493 (M-1) -

[1820] 中间体304

[1821] 4-[[己基(甲基)氨基]环己基[4-(4-[[4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]甲基]-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基)-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1822] 在氮气气氛下,向4-(2-[[4-[[己基(甲基)氨基]环己基]氧基]羰基]氨基]联苯-4-基)丁酸锂(中间体303;160mg,0.32mmol)的DMF(3mL)溶液中加入HATU(145mg,0.38mmol)。在室温下搅拌1小时后,加入4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯胺(WO2011/141180A1的中间体39;104mg,0.34mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂并将粗产物在氯仿和水之间分配,有机层用水洗涤数次、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物(242mg(纯度为50%),45%)不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1823] LRMS (m/z) : 779 (M+1) +

[1824] 中间体305

[1825] 反式-4-[[己基(甲基)氨基]环己基[4-(4-[[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯基]氨基]-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1826] 将四丁基氟化铵溶液(在THF中的浓度为1M,311μM)逐滴滴加到反式-4-[[己基(甲基)氨基]环己基[4-(4-[[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯基]氨基]-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体304;242mg,50%纯度,0.16mmol)的四氢呋喃溶液中。将混合物在室温下搅拌3小时。在减压条件下除去溶剂,将残余物悬浮于MeOH中并用1N盐酸酸化。将溶液通过酸性磺酸SCX柱。用33%铵的甲醇溶液将化合物从柱中释放出来,在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物(182mg(纯度为50%),88%)不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1827] LRMS (m/z) : 664 (M+1) +

[1828] 中间体306

[1829] 反式-4-[[己基(甲基)氨基]环己基[4-(4-[[2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基-苯基]氨基]-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1830] 按照中间体218所述的实验步骤,由反式-4-[[己基(甲基)氨基]环己基[4-(4-[[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯基]氨基]-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体305;182mg,50%纯度,0.13mmol)和氧化锰(238mg,2.74mmol)得到黄色泡沫物(158mg(纯度为

50%), 87%), 所得的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1831] LRMS (m/z) : 662 (M+1) +

[1832] 中间体307

[1833] 反式-4-[己基(甲基)氨基]环己基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1834] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-[己基(甲基)氨基]环己基(4-{4-[2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体306; 158mg, 50%纯度, 0.12mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(45mg, 0.13mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、氨基硼氢化钠(19mg, 0.30mmol)及二乙基乙胺(diethylethylenamine)(25μL, 0.14mmol)得到固体(10mg, 9%)。得到的粗产物通过反相柱层析法纯化,用水和甲醇作为洗脱剂。

[1835] LRMS (m/z) : 491 (M/2+1) +

[1836] 实施例56

[1837] 反式-4-[己基(甲基)氨基]环己基[4-(4-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[1838] 按照实施例1所述的实验步骤,由反式-4-[己基(甲基)氨基]环己基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体307; 10mg, 0.01mmol)及三乙胺三氢氟酸盐(10μL, 0.06mmol)得到白色固体(8mg, 87%)。

[1839] LRMS (m/z) : 867 (M+1) +, 434 (M/2+1) +, 865 (M-1) -

[1840] 中间体308

[1841] (5-氨基吡啶-2-基)甲醇

[1842] 按照中间体296所述的实验步骤,由溶于四氢呋喃(21mL)的5-氨基吡啶甲酸乙酯(5.0g, 30.1mmol)和氢化铝锂(2.28g, 60.1mmol)得到固体(1.3g(纯度为85%), 30%)。将粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇的混合物洗脱。

[1843] LRMS (m/z) : 125 (M+1) +

[1844] 中间体309

[1845] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[6-(羟甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1846] 按照中间体292所述的实验步骤,由溶于DMF(5mL)的4-(2-{[(反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基]氧基)羰基]氨基}联苯-4-基)丁酸(作为中间体189被合成; 200mg, 0.40mmol)、(5-氨基吡啶-2-基)甲醇(中间体308, 55mg, 0.44mmol)、二异丙基乙二胺(85μL, 0.49mmol)及HATU(190mg, 0.50mmol)得到的油状物(326mg(纯度为82%), 100%)。粗产物无需进一步纯化直接使用。

[1847] LRMS (m/z) : 604 (M+1) +

[1848] 中间体310

[1849] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{4-[6-甲酰基吡啶-3-基]氨基}-4-氧

代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1850] 按照中间体64所述的实验步骤,由溶于二氯甲烷(3mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[6-(羟甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体309,138mg,0.19mmol)和戴斯-马丁高碘烷(93mg,0.22mmol)得到浅棕色泡沫物(134mg(纯度为83%),97%),得到的粗产物无需进一步纯化直接用于下一步骤中。

[1851] LRMS (m/z) :601 (M+1) +

[1852] 中间体311

[1853] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1854] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{4-[(6-甲酰基吡啶-3-基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体310,134mg,83%纯度,0.18mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(80mg,0.20mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、氰基硼氢化钠(28mg,0.45mmol)和DIEA(35 μ L,0.20mmol)得到黄色泡沫物(139mg,81%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:乙醇的混合物洗脱。

[1855] LRMS (m/z) :920 (M+1) +

[1856] 实施例57

[1857] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二盐酸盐

[1858] 按照中间体21所述的实验步骤,由溶于四氢呋喃(2.0mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[6-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体311;139mg,0.14mmol)及盐酸(1.0mL的溶于二噁烷的4M溶液,4.0mmol)的,得到米色固体(108mg(纯度为94%),86%)。

[1859] LRMS (m/z) :705 (M+1) +

[1860] ^1H NMR(300MHz,dmsO) δ 10.57(bs,2H),10.46(s,1H),9.38(bs,1H),8.91(s,1H),8.68(s,1H),8.25(d,J=10.1Hz,1H),8.21-8.00(m,3H),7.54(d,J=8.0Hz,1H),7.49-7.33(m,4H),7.29-7.24(m,2H),7.19(d,J=8.2Hz,2H),7.04(d,J=8.2Hz,1H),6.61(d,J=9.6Hz,1H),5.53(d,J=8.3Hz,1H),4.37(bs,3H),3.31-2.83(m,4H),2.70(t,J=7.5Hz,2H),2.47(t,J=7.5Hz,2H),2.08-1.64(m,6H),1.55-1.12(m,4H)。

[1861] 中间体312

[1862] 反式-4-(羟甲基)环己烷羧酸

[1863] 向溶于四氢呋喃(4mL)和水(2mL)的反式-4-(羟甲基)环己烷羧酸甲基酯(165mg,0.96mmol)的溶液中加入LiOH一水合物(120mg,2.86mmol)并将最终溶液搅拌2小时。在真空条件下除去溶剂,得到作为白色固体的标题化合物(150mg,99%)。粗产物无需进一步纯化直接使用。

[1864] 中间体313

[1865] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基{4-[3-([反式-4-(羟甲基)环己基]羰基)氨基]丙基}联苯-2-基}氨基甲酸酯

[1866] 向反式-4-(羟甲基)环己烷羧酸(中间体312, 100mg, 0.63mmol)和反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-氨基丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体283, 295mg, 0.63mmol)的DMF(4mL)溶液中依次加入HATU(264mg, 0.70mmol)和DIEA(143μL, 0.82mmol), 并将反应混合物搅拌过夜。然后, 在减压条件下将溶剂除去, 并将乙酸乙酯和水加入到残余物中。分离各相并将有机相用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干燥。得到作为黄色油状物的标题化合物(380mg(纯度为90%), 89%), 且其无需进一步纯化直接使用。

[1867] LRMS (m/z) : 609 (M+1) +

[1868] 中间体314

[1869] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-([反式-4-甲酰基环己基]羰基)氨基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[1870] 按照中间体64所述的实验步骤, 由溶于氯仿(5mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基{4-[3-([反式-4-(羟甲基)环己基]羰基)氨基]丙基}联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体313, 243mg, 0.24mmol)和戴斯-马丁高碘烷(175mg, 0.41mmol)得到褐色泡沫物(374mg(纯度为80%), 80%), 得到的粗产物无需进一步纯化直接用于下一步骤。

[1871] LRMS (m/z) : 607 (M+1) +

[1872] 中间体315

[1873] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基{4-[3-([反式-4-((2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)环己基]羰基)氨基]丙基}联苯-2-基}氨基甲酸酯

[1874] 按照中间体7所述的实验步骤, 由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-([反式-4-甲酰基环己基]羰基)氨基)异丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体314, 374mg, 80%纯度, 0.62mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(150mg, 0.45mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)和氰基硼氢化钠(125mg, 1.98mmol)得到黄色泡沫物(110mg(纯度为90%), 24%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿和氯仿: 甲醇: 氢氧化铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[1875] LRMS (m/z) : 924 (M+1) +

[1876] 实施例58

[1877] 反式-4-氨基环己基(4-(3-(反式-4-(((2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)甲基)环己烷甲酰氨基)丙基)联苯-2-基}氨基甲酸酯

[1878] 按照中间体21所述的实验步骤, 由溶于二噁烷(3.0mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基{4-[3-([反式-4-([(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)环己基]羰基)氨基]丙基}联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体315, 110mg, 0.12mmol)和盐酸(2.0mL的溶于二噁烷的4M溶液, 8.0mmol)得到米色固体(35mg, 41%)。将粗制的残余物通过反相硅胶柱层析法纯化, 使用C18改性的硅胶, 使用水(含有0.1%的氢氧化铵): 甲醇的混合物洗脱。

[1879] LRMS (m/z) : 711 (M+1) +

[1880] ^1H NMR (300MHz, dmsO) δ 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (bt, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.30 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.15 (dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 5.04 (dd, $J=7.6, 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.09 (dd, $J=11.9, 6.5\text{Hz}$, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.73-2.50 (m, 6H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.07 (bt, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 1.89-1.65 (m, 5H), 1.52-1.05 (m, 7H), 0.99-0.80 (m, 3H)。

[1881] 中间体316

[1882] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-{3-[(4-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基]羰基)氨基]丙基]联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1883] 在0℃和氩气气氛下,向叔丁基[(5-氯-4-异氰酸根合-2-甲氧基苄基)氧基]二甲硅烷(中间体267, 145mg, 0.44mmol)的甲苯(10mL)溶液中加入溶于甲苯(5mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(3-氨基丙基)联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体283, 228mg, 0.49mmol)及三乙胺(74 μL , 0.53mmol)的溶液。2小时后,将悬浮液过滤并将滤液在真空下浓缩,得到作为无色油状物的标题化合物(350mg, 89%)。

[1884] LRMS (m/z): 664 (M-131, 鎂(tropilium)阳离子(100%))+, 796 (M+1) +

[1885] 中间体317

[1886] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-{3-[(2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯基]氨基]羰基)氨基]丙基]联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1887] 向反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-{3-[(4-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基]羰基)氨基]丙基]联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体316, 350mg, 0.44mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入TBAF(0.44mL的溶于四氢呋喃的1M溶液, 0.44mmol)并将最终溶液搅拌1小时。在减压条件下将溶剂除去,并加入二氯甲烷和水。将两相分离,并且将有机相干燥,过滤并浓缩至干燥,从而得到作为无色泡沫的标题化合物(210mg(纯度为95%), 67%)。

[1888] LRMS (m/z): 664 (M-131, 鎂阳离子(100%))+, 682 (M+1) +

[1889] 中间体318

[1890] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-{3-[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯基)氨基]羰基)氨基]丙基]联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1891] 按照中间体218所述的实验步骤,由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-{3-[(2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯基]氨基]羰基)氨基]丙基]联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体317, 210mg, 0.31mmol)和二氧化锰(268mg, 3.10mmol)得到褐色泡沫物(209mg, 100%),得到的粗产物无需进一步纯化直接用于下一步骤。

[1892] LRMS (m/z): 679 (M+1) +

[1893] 中间体319

[1894] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-{3-[(4-[(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基]羰基)氨基]丙基]联苯基-2-基)氨基甲酸酯

[1895] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-{3-[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯基)氨基]羰基)氨基]丙基]联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体318, 210mg, 0.31mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)乙基)-8-

羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(104mg, 0.31mmol) (根据US20060035931的制备8来制备) 及氰基硼氢化钠(97mg, 1.55mmol) 得到黄色泡沫物(90mg (纯度为90%), 26%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿和氯仿: 甲醇: 氢氧化铵(40: 4: 0.2) 的混合物洗脱。

[1896] 实施例59

[1897] 反式-4-氨基环己基(4-{3-[(2-氯-4-[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-5-基) 乙基]氨基} 甲基)-5-甲氧基苯基]氨基} 羰基) 氨基} 丙基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯

[1898] 按照中间体21所述的实验步骤, 由溶于二噁烷(2.0mL) 的反式-4-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 环己基(4-{3-[(4-[(2R)-2-[(叔丁基(二甲基) 甲硅烷基] 氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-5-基) 乙基]氨基} 甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基} 羰基) 氨基} 丙基} 联苯-2-基) 氨基甲酸酯(中间体319; 90mg, 0.12mmol) 和盐酸(1.1mL 的溶于二噁烷的4M 溶液, 4.4mmol) 得到米色固体(20mg, 26%)。将粗制的残余物通过反相硅胶柱层析法纯化, 使用C18改性的硅胶, 使用水(含有0.1% 的氢氧化铵): 甲醇的混合物洗脱。

[1899] LRMS (m/z): 783 (M+1) +

[1900] 中间体320

[1901] 反式-4-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 环己基[4-(4-羟基丁基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯

[1902] 在-5℃下, 向反式-4-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 环己基[4-(4-乙氧基戊-4-烯-1-基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯(作为中间体188被合成; 3.0g, 5.72mmol) 的THF (30mL) 溶液中小心地加入硼氢化锂(1.25g, 57.39mmol) 和EtOH (9.5mL)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。向混合物中小心加入氯化铵的饱和溶液, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤、干燥、过滤并在减压条件下除去溶剂, 从而得到标题化合物(2.76g, 95%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1903] LRMS (m/z): 483 (M+1) +, 481 (M-1) -

[1904] 中间体321

[1905] 4-(2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 环己基) 氧基] 羰基) 氨基} 联苯-4-基) 丁基甲磺酸酯

[1906] 按照中间体262所述的实验步骤, 由溶于二氯甲烷(10mL) 的反式-4-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 环己基[4-(4-羟基丁基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯(中间体320; 1g, 2.07mmol)、三乙胺(0.32mL, 2.31mmol) 及甲磺酰氯(0.16mL, 2.07mmol) 得到固体(1.41g (纯度为80%), 97%), 粗产物直接用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1907] LRMS (m/z): 561 (M+1) +, 559 (M-1) -

[1908] 中间体322

[1909] 反式-4-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 环己基[4-(4-叠氮丁基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯

[1910] 将叠氮化钠(0.35g, 5.38mmol) 小心地加入到4-(2-[(反式-4-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 环己基) 氧基] 羰基) 氨基} 联苯-4-基氨基) 丁基甲磺酸酯(中间体321; 1.41g, 80% 纯度, 2.51mmol) 的DMF (15mL) 溶液中。在80℃下将反应混合物搅拌4小时。将反应物倒于冰上, 搅拌30分钟后, 加入二氯甲烷。将有机层干燥并在减压条件下除去溶剂, 得到1.26g 纯度为80% (79%) 的灰白色固体, 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1911] LRMS (m/z): 508 (M+1) +

[1912] 中间体323

[1913] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-氨基丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1914] 将三苯基膦(1.43g, 5.45mmol)加入到溶于四氢呋喃(25mL)和水(1.25mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-叠氮丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体322; 1.26g, 80%纯度, 2.48mmol)的溶液中。将反应混合物在室温下进行搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂, 将残余物悬浮在MeOH中。将该溶液通过酸性磺胺SCX柱。用33%铵的甲醇溶液将该化合物从柱中释放出来, 在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物(0.89g, 93%)不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1915] LRMS (m/z) : 482 (M+1) +

[1916] 中间体324

[1917] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1918] 按照中间体125所述的实验步骤, 由溶于DMF(5mL)的2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯甲酸(中间体281; 0.15g, 0.69mmol)、反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-氨基丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体323; 0.33g, 0.69mmol)、二异丙基乙二胺(0.48mL, 2.77mmol)和HATU(0.53g, 1.39mmol)得到固体(0.48g, 71%)。将粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵(40: 4: 0.2)的混合物洗脱。

[1919] LRMS (m/z) : 681 (M+1) +

[1920] 中间体325

[1921] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{4-[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯甲酰基)氨基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1922] 按照中间体218所述的实验步骤, 由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体324; 480mg, 0.71mmol)和氧化锰(615mg, 7.07mmol)得到黄色泡沫物(255mg, 53%), 所得的粗产物直接用于下一步骤且无需进一步纯化。

[1923] LRMS (m/z) : 678 (M+1) +

[1924] 中间体326

[1925] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1926] 按照中间体7所述的实验步骤, 由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{4-[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯甲酰基)氨基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体325; 255mg, 0.38mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(126mg, 0.38mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、氰基硼氢化钠(60mg, 0.95mmol)和二乙基乙胺(80μL, 0.46mmol)得到固体(92mg, 25%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵(40: 4: 0.2)的混合物洗脱。

[1927] LRMS (m/z) : 942 [M-56(叔丁基)+1] +

[1928] 实施例60

[1929] 反式-4-氨基环己基[4-(4-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1, 2-

二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二盐酸盐

[1930] 按照中间体21所述的实验步骤,由溶于二噁烷(2mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基[4-(4-[[4-((2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体326;92mg,0.09mmol)和盐酸(在二噁烷中的浓度为4M,0.25mL)得到白色固体(33mg,46%)。

[1931] LRMS (m/z) : 783 (M+1) +

[1932] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 10.50 (d, J=8.4Hz, 2H), 9.35 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.20 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.68-7.55 (m, 1H), 7.46-7.27 (m, 4H), 7.22 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.11 (dd, J=13.3, 6.4Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.58 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.35-3.24 (m, J=5.5Hz, 2H), 3.17-2.91 (m, 2H), 2.73-2.53 (m, 2H), 1.87 (d, J=13.1Hz, 3H), 1.74-1.52 (m, 3H), 1.45-1.28 (m, 4H)。

[1933] 中间体327

[1934] 4-(2-[(1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基氧基)羰基]氨基}联苯-4-基)丁酸乙酯

[1935] 在0℃下,向三光气(0.42g,1.42mmol)的甲苯(5mL)溶液中逐滴加入4-(2-氨基联苯-4-基)丁酸乙酯(中间体122;1.00g,3.53mmol)的溶液,添加完成后,立即加入三乙胺(1.00mL,7.21mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。在减压且不加热的条件下将溶剂部分除去,并加入己烷以沉淀出盐,将混合物过滤并将滤液蒸发。将相应的异氰酸酯与奎宁环-4-醇在80℃下搅拌24小时。将粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱,得到作为固体的标题化合物(0.65mg,42%)。

[1936] LRMS (m/z) : 437 (M+1) +

[1937] 中间体328

[1938] 4-(2-[(1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基氧基)羰基]氨基}联苯-4-基)丁酸盐盐酸盐

[1939] 向4-(2-[(1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基氧基)羰基]氨基}联苯-4-基)丁酸乙酯(中间体327;500mg,1.1mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入溶于水(10mL)的氢氧化锂一水合物(150mg,3.6mmol)。将反应混合物在室温下进行搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,得到的粗产物用水稀释,并用2N酰基氯(acid chloride)酸化直至pH为2-3。然后利用连续萃取器将粗产物在40℃用乙醚萃取过夜。将有机层干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂,从而得到作为白色固体的标题化合物(340mg,67%)。

[1940] LRMS (m/z) : 409 (M+1) +

[1941] 中间体329

[1942] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-[[4-(羟甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1943] 在氮气气氛下,向4-(2-[(1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基氧基)羰基]氨基}联苯-4-基)丁酸盐盐酸盐(中间体328;50mg,0.12mmol)的DMF(2mL)溶液中加入HATU(92mg,0.24mmol)。在室温下搅拌1小时后,加入(4-氨基苯基)甲醇(16mg,0.13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,将粗产物在氯仿和水之间分配,将有机层用

水洗涤数次,干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1944] LRMS (m/z) : 514 (M+1) +

[1945] 中间体330

[1946] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{4-[(4-甲酰基苯基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1947] 向1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[4-(羟甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体329;62mg,0.12mmol)的氯仿(5mL)溶液中加入活化的氧化锰(105mg,1.21mmol)。将反应混合物在45℃下搅拌过夜。将混合物过滤并在减压条件下除去溶剂,得到作为黄色泡沫的标题化合物(60mg,97%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1948] LRMS (m/z) : 512 (M+1) +

[1949] 中间体331

[1950] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[1951] 向溶于3mL甲醇的1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{4-[(4-甲酰基苯基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体330;60mg,0.12mmol)和5-((1R)-2-氨基-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(40mg,0.12mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(75mg,0.35mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,将得到的粗产物悬浮于氯仿中,将固体过滤并蒸发溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱,从而得到作为固体的标题化合物(37mg,38%)。

[1952] LRMS (m/z) : 831 (M+1) +

[1953] 实施例61

[1954] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[1955] 按照实施例1所述的实验步骤,由1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体331;37mg,0.04mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(50μL,0.31mmol),得到白色固体(31mg,92%)。

[1956] LRMS (m/z) : 716 (M+1) +

[1957] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 10.30 (bs, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.46-7.28 (m, 5H), 7.26-7.17 (m, 3H), 7.12 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.46 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.05 (dd, J=7.7, 4.5Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.89-2.73 (m, 6H), 2.65 (dd, J=12.2, 7.9Hz, 2H), 2.35 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 6H)。

[1958] 中间体332

[1959] 反式-4-(羟甲基)环己醇

[1960] 在0℃和氩气气氛下,向反式-4-环己烷羧酸(1.0g,6.9mmol)的THF(70mL)溶液中逐滴加入硼烷二甲基硫醚络合物(2.8mL,29.5mmol)。将所得悬浮液升至室温并搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,并将得到的固体溶于MeOH(20mL)中。将所得溶液浓缩至干燥,得到作为白色结晶固体的标题化合物(0.95g,100%)。

[1961] ^1H NMR(300MHz,dmsO) δ 4.50(d,J=4.4Hz,1H),4.40(t,J=5.3Hz,1H),3.37-3.26(m,1H),3.21(t,J=5.8Hz,1H),1.84(dd,J=12.6,2.9Hz,1H),1.72(bd,J=13.5Hz,1H),1.35-1.20(m,1H),1.12(ddd,J=19.2,13.4,3.1Hz,2H),0.89(ddd,J=19.0,13.2,2.9Hz,2H)

[1962] 中间体333

[1963] 反式-4-([叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基)甲基)环己醇

[1964] 向反式-4-(羟甲基)环己醇(中间体332,420mg,3.23mmol)的DMF(15mL)溶液中依次加入咪唑(250mg,3.67mmol)和叔丁基二苯基甲硅烷基氯(0.85mL,3.28mmol)。4小时后,在减压条件下除去溶剂,将残余物在水和乙酸乙酯之间进行分配。进行相分离并将水相进一步用乙酸乙酯萃取。所得的有机相用水洗涤两次并用盐水处理,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱层析法纯化,使用己烷:乙醚的混合物洗脱,得到作为无色油状物的标题化合物(814mg,69%)。

[1965] LRMS(m/z):391(M+23[钠])+

[1966] 中间体334

[1967] {[反式-4-([叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基)甲基)环己基]氧基}乙酸

[1968] 在0℃和氩气气氛下,向NaH(280mg的溶于油中的60%分散体,7.0mmol)的悬浮液中逐滴加入反式-4-([叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基)甲基)环己醇(中间体333,790mg,2.14mmol)的溶液,将反应混合物搅拌45分钟。然后加入2-溴乙酸(300mg,2.16mmol),并将所得混合物加热至90℃持续4小时。冷却反应混合物后,加入水,并在减压条件下除去有机溶剂。将水和乙醚加入到残余物中,将水相进一步用乙醚萃取。将合并的有机萃取液干燥,过滤并浓缩至干燥。将粗产物通过硅胶柱层析法用己烷:乙醚的混合物纯化,得到作为无色油状物的标题化合物(470mg,51%)。

[1969] LRMS(m/z):444(M+18[NH₄⁺])

[1970] 中间体335

[1971] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{3-([反式-4-([叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基)甲基)环己基]氧基}乙酰基)(甲基)氨基)丙基)联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1972] 按照中间体125所述的实验步骤,由叔丁基-反式-4-氨基环己基(4-[3-(甲基氨基)丙基]联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体252;150mg,0.31mmol)、[反式-4-([叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基)甲基)环己基]氧基}乙酸(中间体334;150mg,0.35mmol)、HATU(181mg,0.48mmol)和DIEA(70 μ L,0.40mmol)得到油状物(113mg(纯度为70%),29%),并将所得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚:乙醇的混合物洗脱。

[1973] LRMS(m/z):891(M+1)+

[1974] 中间体336

[1975] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{3-([反式-4-(羟甲基)环己基]氧基

基}乙酰基)(甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1976] 向反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{3-[(反式-4-[(叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基)甲基]环己基]氧基}乙酰基)(甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体335,113mg,0.09mmol)的四氢呋喃(2.5mL)溶液中逐滴加入四丁基氟化铵(0.34mL的溶于四氢呋喃的1M溶液,0.34mmol)。在室温下搅拌1.5小时后,加入饱和氯化铵和乙酸乙酯。将水相进一步用乙酸乙酯萃取,将合并的有机萃取液用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙醚:乙醇的混合物洗脱。得到作为黄色固体的标题化合物(44mg,61%)

[1977] LRMS (m/z) :653 (M+1) +

[1978] 中间体337

[1979] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{3-[(反式-4-甲酰基环己基)氧基]乙酰基}(甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1980] 按照中间体64所述的实验步骤,由溶于二氯甲烷(1mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{3-[(反式-4-(羟甲基)环己基]氧基}乙酰基)(甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体336,44mg,0.05mmol)、戴斯-马丁高碘烷(50mg,0.12mmol)和碳酸氢钠(18mg,0.21mmol)得到无色泡沫物(41mg(纯度为81%),95%),所得粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1981] LRMS (m/z) :651 (M+1) +

[1982] 中间体338

[1983] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{3-[(反式-4-[(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基]环己基]氧基}乙酰基)(甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[1984] 按照中间体7所述的实验步骤,由反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{3-[(反式-4-甲酰基环己基)氧基]乙酰基}(甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体337,41mg,0.06mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(32mg,0.08mmol)(根据US20060035931的制备8来制备),氰基硼氢化钠(12mg,0.19mmol)和DIEA(13μL,0.07mmol)得到黄色泡沫物(49mg,100%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇的混合物洗脱。

[1985] LRMS (m/z) :969 (M+1) +

[1986] 实施例62

[1987] 反式-4-氨基环己基(4-{3-[(反式-4-[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基]环己基]氧基}乙酰基)(甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二盐酸盐

[1988] 按照中间体21所述的实验步骤,由溶于四氢呋喃(1.0mL)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{3-[(反式-4-[(2R)-2-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基]环己基]氧基}乙酰基)(甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体338;49mg,0.05mmol)和盐酸(0.255mL的溶于二噁烷的4M溶液,1.02mmol)得到白色固体(38mg(纯度为93%),85%)。

[1989] LRMS (m/z) :755 (M+1) +

[1990] ^1H NMR (300MHz, dmsO) δ 10.53 (bs, 2H), 9.25 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 8.15 (bs, 3H), 7.49–7.31 (m, 5H), 7.28–7.22 (m, 2H), 7.19 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 5.56 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.37 (t, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 4.14 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.99 (m, 5H), 2.85 (bs, 2H), 2.67–2.57 (m, 2H), 2.15–1.66 (m, 10H), 1.52–0.90 (m, 9H)。

[1991] 中间体339

[1992] 4- {[4-(2- {[(1-氮杂双环[2.2.2] 辛-4-基氧基) 羰基] 氨基} 联苯-4-基) 丁酰基] 氨基} -5-氯-2-甲氧基苯甲酸乙酯

[1993] 在室温和氮气气氛下, 搅拌4-(2- {[(1-氮杂双环[2.2.2] 辛-4-基氧基) 羰基] 氨基} 联苯-4-基) 丁酸盐(中间体328; 2.0g, 4.9mmol) 的亚硫酸氯 (20mL) 溶液。1小时后, 在减压条件下将溶剂除去, 将粗产物溶解于氯仿 (20mL) 中, 并加入4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸乙酯 (W02011/141180A1的中间体37; 1.24g, 5.4mmol) 及三乙胺 (1.0mL, 7.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂, 将粗产物在氯仿和碳酸氢钠4%之间分配, 将有机层用盐水洗涤, 干燥, 过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵 (40: 8: 1) 的混合物洗脱, 得到作为浅黄色泡沫的标题化合物 (540mg, 18%)。

[1994] LRMS (m/z): 621 ($M+1$) +

[1995] 中间体340

[1996] 1-氮杂双环[2.2.2] 辛-4-基 [4-(4- {[2-氯-4-(羟甲基) -5-甲氧基苯基] 氨基} -4-氧代丁基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯

[1997] 在氩气气氛下, 向带有搅拌棒的圆底烧瓶内装入溶于20mL无水四氢呋喃的4- {[4-(2- {[(1-氮杂双环[2.2.2] 辛-4-基氧基) 羰基] 氨基} 联苯-4-基) 丁酰基] 氨基} -5-氯-2-甲氧基苯甲酸乙酯 (中间体339; 540mg, 0.9mmol)。用冰/水浴冷却混合物, 并小心地加入1M氢化铝锂的四氢呋喃 (1.37mL, 0.14mmol) 溶液。在0℃下搅拌2小时后, 通过依次加入 $n:n:3n$ (其中 n 是 LiAlH_4 的质量), 即50 μL H_2O : 50 μL 4N NaOH : 150 μL H_2O 来淬灭反应, 然后在室温下搅拌30分钟。将形成的固体过滤, 将所得溶液在减压条件下浓缩, 从而得到灰白色泡沫物 470mg (90%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1998] LRMS (m/z): 579 ($M+1$) +

[1999] 中间体341

[2000] 1-氮杂双环[2.2.2] 辛-4-基 [4-(4- {[2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯基] 氨基} -4-氧代丁基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯

[2001] 按照中间体330所述的实验步骤, 由1-氮杂双环[2.2.2] 辛-4-基 [4-(4- {[2-氯-4-(羟甲基) -5-甲氧基苯基] 氨基} -4-氧代丁基) 联苯-2-基] 氨基甲酸酯 (中间体340; 421mg, 0.73mmol) 和氧化锰 (633mg, 7.28mmol) 得到黄色泡沫物 (334mg, 80%), 将所得粗产物直接用于下一步骤中且无需进一步纯化。

[2002] LRMS (m/z): 576 ($M+1$) +

[2003] 中间体342

[2004] 1-氮杂双环[2.2.2] 辛-4-基 [4-(4- {[4-([(2R) -2- {[叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基] 氧基} -2-(8-羟基-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-5-基) 乙基] 氨基} 甲基) -2-氯-5-甲氧基苯基] 氨

基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[2005] 按照中间体331所述的实验步骤,由溶于MeOH(6mL)和四氢呋喃(1mL)的1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{4-[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体341;334mg,0.58mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(194mg,0.58mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)、三乙酰氧基硼氢化钠(431mg,2.03mmol)得到固体(285mg,55%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱。

[2006] LRMS (m/z) : 895 (M+1) +

[2007] 实施例63

[2008] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[2-氯-4-(([(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[2009] 按照实施例1所述的实验步骤,由1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[4-(([(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体342;285mg,0.32mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(364μL,2.23mmol)得到白色固体(160mg,64%)。将粗残余物通过反相硅胶柱层析法纯化,使用C18改性的硅胶,使用水(含有0.1%氢氧化铵):甲醇的混合物洗脱。

[2010] LRMS (m/z) : 781 (M+1) +

[2011] ¹H NMR (600MHz, dmsO) δ 9.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.30 (ddd, J=11.2, 9.9, 4.2Hz, 5H), 7.18 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.10 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.43 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.97 (dd, J=7.9, 4.5Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.80-2.70 (m, 6H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.40 (t, J=7.1Hz, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.69 (d, J=12.8Hz, 6H)。

[2012] 中间体343

[2013] 4-(丁-3-烯-1-基氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯

[2014] 向4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(1g;5.02mmol)的THF(10mL)溶液中加入丁-3-烯-1-胺(1.01g,14.2mmol),将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,将粗产物在乙酸乙酯和水之间分配,将有机层用水洗涤数次,干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂。得到粗产物通过硅胶柱层析法纯化,得到作为固体的标题化合物(1.1g,87%)。

[2015] LRMS (m/z) : 251 (M+1) +

[2016] 中间体344

[2017] 3-氨基-4-(丁-3-烯-1-基氨基)苯甲酸甲酯

[2018] 向4-(丁-3-烯-1-基氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯(中间体343;830mg,3.32mmol)的乙醇(5mL)溶液中加入4mL盐酸(37%)。加入氯化亚锡(II)(2.62g,11.6mmol)并将反应混合物在50℃下搅拌过夜。将溶剂部分除去,并加入氢氧化钠以沉淀出盐,并将所述盐过滤。在减压条件下除去溶剂,将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用盐水洗涤,干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤(684mg,87%)。

[2019] LRMS (m/z) : 221 (M+1) +

[2020] 中间体345

[2021] 1-丁-3-烯-1-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯

[2022] 将3-氨基-4-(丁-3-烯-1-基氨基) 苯甲酸甲酯(中间体344; 145mg, 0.66mmol) 溶于原甲酸三乙酯(triethylorthoformate) (1.64mL, 9.85mmol) 中, 并加入2滴甲酸。将反应混合物在80℃下搅拌1小时, 在减压条件下除去溶剂, 得到的粗产物直接用于下一步骤而无需进一步纯化(142mg, 89%)。

[2023] LRMS (m/z) : 231 (M+1) +

[2024] 中间体346

[2025] (1-丁-3-烯-1-基-1H-苯并咪唑-5-基) 甲醇

[2026] 在0℃下, 向1-丁-3-烯-1-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯(中间体345; 140mg, 0.61mmol) 的THF (3.6mL) 溶液中逐滴加入氢化铝锂(在THF中的浓度为1M, 0.9mL)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟, 并在室温下搅拌1小时。将搅拌的混合物在冰浴中冷却, 并且非常小心地缓慢加入水(0.34mL)、NaOH 4N (0.34mL) 和水(0.1mL)。在室温下搅拌15分钟后, 将混合物通过薄层(1cm) 硅藻土过滤, 并将滤饼用二氯甲烷洗涤。将合并的滤液和洗涤液蒸发, 从而得到作为浅粉色固体的标题化合物(118mg, 91%)。

[2027] LRMS (m/z) : 204 (M+1) +

[2028] 中间体347

[2029] 1-丁-3-烯-1-基-1H-苯并咪唑-5-甲醛

[2030] 向(1-丁-3-烯-1-基-1H-苯并咪唑-5-基) 甲醇(中间体346; 581mg, 2.24mmol) 的氯仿(19mL) 溶液中加入活化的氧化锰(1.98g, 22.7mmol)。将反应混合物在45℃下搅拌过夜, 将混合物过滤并在减压下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用乙醚/甲醇的混合物洗脱, 从而得到作为油状物的标题化合物(390mg, 96%)。

[2031] LRMS (m/z) : 201 (M+1) +

[2032] 中间体348

[2033] 反式-4-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 环己基 {4-[(1Z)-4-(5-甲酰基-1H-苯并咪唑-1-基) 丁-1-烯-1-基] 联苯-2-基} 氨基甲酸酯

[2034] 在密封槽内, 向溶于乙腈(2mL) 的反式-4-叔丁基氨基环己基(4-溴联苯-2-基) 氨基甲酸酯(中间体183; 150mg, 0.31mmol) 及1-丁-3-烯-1-基-1H-苯并咪唑-5-甲醛(中间体347; 67mg, 0.34mmol) 的混合物中加入三邻甲苯基膦(93mg, 0.31mmol) 和N,N-二异丙基乙胺(0.106mL, 0.61mmol)。将混合物在氩气下脱气5分钟。然后加入乙酸钡(34mg, 0.15mmol) 并将该反应混合物在70℃下搅拌4小时。过滤该粗产物并将滤液蒸发至干燥。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵(40: 4: 0.2) 的混合物洗脱, 得到作为油状物的标题化合物(174mg, 83%)。

[2035] LRMS (m/z) : 610 (M+1) +

[2036] 中间体349

[2037] 反式-4-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 环己基 {4-[4-(5-甲酰基-1H-苯并咪唑-1-基) 丁基] 联苯-2-基} 氨基甲酸酯

[2038] 向带有搅拌棒的圆底烧瓶内装入溶于乙酸(3mL) 的反式-4-[(叔丁氧基羰基) 氨

基]环己基{4-[(1Z)-4-(5-甲酰基-1H-苯并咪唑-1-基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体348;168mg,0.28mmol),将烧瓶中充满氩气,然后在氩气气氛下加入钯/碳(29mg,0.28mmol)。将烧瓶与快速装配T型转接器耦合,其一个出口通往氢气球,其它的通往真空管线。通过将烧瓶连接至真空管线以达真空,然后充入氢气。将所述操作重复两次。将反应混合物在室温下剧烈搅拌4小时。将钯/碳滤出,并在减压条件下将溶液浓缩。残余物不经进一步纯化直接使用(165mg,48%)。

[2039] LRMS (m/z) :612 (M+1) +

[2040] 中间体350

[2041] 反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[2042] 在室温下,将溶于4mL甲醇的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基{4-[4-(5-甲酰基-1H-苯并咪唑-1-基)丁基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体349;115mg,0.19mmol)及5-((1R)-2-氨基-1-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(63mg,0.19mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)的混合物搅拌2小时。然后将粗产物冷却至0℃,加入三乙酰氧基硼氢化钠(118mg,1.88mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,将粗产物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用碳酸氢钠、水和盐水洗涤,干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用己烷:乙酸乙酯:甲醇的混合物作为洗脱剂,得到作为油状物的标题化合物(98mg,53%)。

[2043] LRMS (m/z) :930 (M+1) +

[2044] 实施例64

[2045] 反式-4-氨基环己基(4-{4-[5-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二盐酸盐

[2046] 将溶于2.64mL盐酸(在二噁烷中的浓度为4N)的反式-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]环己基(4-{4-[5-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体350;98mg,0.11mmol)的溶液在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,得到的粗产物用乙腈处理,得到白色固体状的标题化合物(55mg,73%)。

[2047] LRMS (m/z) :716 (M+1) +

[2048] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ10.49 (d, J=16.5Hz, 2H), 9.85 (bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 9.21 (bs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.9Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (dd, J=15.2, 5.9Hz, 2H), 7.73 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.09 (d, J=6.6Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.57-6.44 (m, 1H), 4.47 (dd, J=7.3, 4.1Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.31 (d, J=1.7Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.94 (d, J=11.4Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.99-1.85 (m, 4H), 1.81 (dd, J=11.0, 4.9Hz, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.42-1.10 (m, 4H)。

[2049] 中间体351

[2050] 4-(2-异氰酸根合联苯-4-基)丁酸乙酯

[2051] 在0℃下,向三光气(840mg;2.82mmol)的15mL二氯甲烷溶液中逐滴加入4-(2-氨基

联苯-4-基)丁酸乙酯(中间体122;2g,7.06mmol)的5mL二氯甲烷溶液。加入完成后,立即逐滴加入三乙胺(2.45mL,17.65mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将冷戊烷加入至反应混合物中。将混合物过滤,并在减压条件下减少滤液的戊烷。将粗产物溶于甲苯,其不经进一步处理直接用于下一步骤。

[2052] 中间体352

[2053] 反式-4-(二苄基氨基)-1-甲基环己醇

[2054] 在一小时内,在-78℃下,向4-(二苄基氨基)环己酮(5g,17mmol)的100mL四氢呋喃溶液中加入1.6M甲基锂的乙醚(16mL,25.5mmol)溶液。加入完成后,将反应混合物搅拌一个半小时以上。向反应混合物中加入饱和氯化铵和乙酸乙酯。将水层用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,得到作为油状物的标题化合物(570mg,11%)。

[2055] LRMS (m/z) :310 (M+1) +

[2056] 中间体353

[2057] 4-{2-[(反式-4-(二苄基氨基)-1-甲基环己基)氧基]羰基}氨基联苯-4-基}丁酸乙酯

[2058] 将溶于甲苯(1mL)中的4-(2-异氰酸根合联苯-4-基)丁酸乙酯(中间体351,1g,3.23mmol)及反式-4-(二苄基氨基)-1-甲基环己醇(中间体352;1g,3.23mmol)的混合物在70℃下加热过夜。在减压条件下除去溶剂,将粗产物在二氯甲烷和水之间分配。将有机层用水、碳酸氢钠和盐水洗涤,干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,得到作为油状物的标题化合物(1g,50%)。

[2059] LRMS (m/z) :619 (M+1) +

[2060] 中间体354

[2061] 4-[2-([(反式-4-氨基-1-甲基环己基)氧基]羰基)氨基]联苯-4-基}丁酸乙酯

[2062] 向4-{2-[(反式-4-(二苄基氨基)-1-甲基环己基)氧基]羰基}氨基联苯-4-基}丁酸乙酯(中间体353;345mg,0.56mmol)的乙醇(10mL)溶液中加入钯碳(10%,154mg)。将粗混合物提交至H₂气球并在室温下保持4小时。将催化剂通过硅藻土过滤,并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物无需进一步纯化直接使用(242mg,99%)。

[2063] LRMS (m/z) :439 (M+1) +

[2064] 中间体355

[2065] 4-{2-[(反式-1-甲基-4-([(4-硝基苄基)氧基]羰基)氨基)环己基]氧基]羰基}氨基联苯-4-基}丁酸乙酯

[2066] 向4-[2-([(反式-4-氨基-1-甲基环己基)氧基]羰基)氨基]联苯-4-基}丁酸乙酯(中间体354;250mg,0.57mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入三乙胺(119μL,0.86mmol)。将反应混合物冷却至0℃,并逐滴加入4-硝基苄基碳酰氯(4-nitrobenzyl carbonchloridate)(122mg,0.57mmol)的2mL四氢呋喃溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,将粗产物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水洗涤,用盐水处理,干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,得到标题化合物(274mg,70%)。

[2067] LRMS (m/z) :618 (M+1) +

[2068] 中间体356

[2069] 4-{2-([反式-1-甲基-4-([4-硝基苄基]氧基)羰基]氨基)环己基]氧基}羰基]氨基]联苯-4-基}丁酸

[2070] 向4-{2-([反式-1-甲基-4-([4-硝基苄基]氧基)羰基]氨基)环己基]氧基}羰基]氨基]联苯-4-基}丁酸乙酯(中间体355;275mg,0.45mmol)的THF(6mL)溶液中加入水(3mL)和氢氧化锂(300mg,6.69mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂,将水相酸化至酸性pH值,然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂,得到标题化合物(208mg,79%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[2071] LRMS (m/z):588 (M-1) -

[2072] 中间体357

[2073] 反式-4-([4-硝基苄基]氧基)羰基]氨基)-1-甲基环己基[4-(4-{4-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基)-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯

[2074] 按照中间体125所述的实验步骤,由4-{2-([反式-1-甲基-4-([4-硝基苄基]氧基)羰基]氨基)环己基]氧基}羰基]氨基]联苯-4-基}丁酸(中间体356;208mg,0.35mmol)、4-([叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯胺(W02011/141180A1的中间体39;106mg,0.35mmol)、DIEA(0.092mL,0.53mmol)和HATU(147mg,0.39mmol)得到油状物(308mg,100%),得到粗产物直接使用且无需进一步纯化。

[2075] LRMS (m/z):874 (M+1) +

[2076] 中间体358

[2077] 反式-4-([4-硝基苄基]氧基)羰基]氨基)-1-甲基环己基[4-(4-{2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯基]氨基)-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯

[2078] 向反式-4-([4-硝基苄基]氧基)羰基]氨基)-1-甲基环己基[4-(4-{4-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基)-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体357;308mg,0.42mmol)的四氢呋喃(30mL)溶液中逐滴加入1M TBAF的THF(423μL,0.42mmol)溶液。将反应混合物在室温下搅拌3小时。在减压条件下除去溶剂,得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤(267mg,89%)。

[2079] 中间体359

[2080] 反式-4-([4-硝基苄基]氧基)羰基]氨基)-1-甲基环己基[4-(4-{2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯基]氨基)-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯

[2081] 向反式-4-([4-硝基苄基]氧基)羰基]氨基)-1-甲基环己基[4-(4-{2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯基]氨基)-4-氧代丁基]联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体358;265mg,0.35mmol)的氯仿(10mL)溶液中加入活化的氧化锰(424mg,4.88mmol)。将反应混合物在45℃下搅拌过夜,将混合物过滤并在减压条件下除去溶剂。所得粗产物无需进一步纯化直接使用(264mg,99%)。

[2082] LRMS (m/z):758 (M+1) +

[2083] 中间体360

[2084] 反式-4-([4-硝基苄基]氧基)羰基]氨基)-1-甲基环己基[4-(4-{4-([2R)-

2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[2085] 将溶于4mL甲醇的反式-4-([[(4-硝基苄基)氧基]羰基]氨基)-1-甲基环己基[4-{4-[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯基)氨基]-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体359;265mg,0.35mmol)和5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(117mg,0.35mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)的混合物在室温下搅拌3小时。然后将粗产物冷却至0℃,加入氰基硼氢化钠(219mg,3.5mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,过周末。在减压条件下除去溶剂,将粗产物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水、碳酸氢钠和盐水洗涤,干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,得到标题化合物(115mg,29%)。

[2086] 中间体361

[2087] 反式-4-氨基-1-甲基环己基[4-(4-{[4-([[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[2088] 向反式-4-([[(4-硝基苄基)氧基]羰基]氨基)-1-甲基环己基[4-(4-{[4-([[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体360;115mg,0.11mmol)的四氢呋喃溶液中加入钯碳(10%,11mg)。将混合物置于H₂气球压力下3小时。将催化剂经由硅藻土过滤,并将滤液蒸发。将粗产物在乙酸乙酯和水之间分配,将有机层用碳酸氢钠和盐水洗涤,干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物无需任何进一步纯化直接使用(95mg,99%)。

[2089] LRMS (m/z): 897 (M+1) +

[2090] 实施例65

[2091] 反式-4-氨基-1-甲基环己基[4-(3-{[2-氯-4-([[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯基]氨基}-3-氧代丙基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[2092] 按照实施例1所述的实验步骤,由反式-4-氨基-1-甲基环己基[4-(4-{[4-([[(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体361;95mg,0.11mmol)及三乙胺三氢氟酸盐(69μL,0.42mmol)得到固体二氢氟酸盐(20mg,19%)。

[2093] LRMS (m/z): 783 (M+1) +

[2094] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 9.42 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (d, J=11.9Hz, 1H), 7.48-7.24 (m, 5H), 7.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92-6.79 (m, 1H), 6.54-6.37 (m, 2H), 5.08-4.92 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.63 (d, J=7.7Hz, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.12 (d, J=10.0Hz, 2H), 1.91 (d, J=4.7Hz, 3H), 1.61 (d, J=19.1Hz, 3H), 1.27 (d, J=8.8Hz, 6H)。

[2095] 中间体362

[2096] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯

[2097] 将溶于甲苯(1mL)的4-溴-2-异氰酸根合联苯(中间体4;1.65g,6.05mmol)和(R)-奎宁环-4-醇(0.77g,6.05mmol)的混合物在80℃下加热过夜。在减压条件下除去溶剂,将粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱,得到作为油状物的标题化合物(1.99g,80%)。

[2098] LRMS (m/z) : 401; 403 (M+1/M+3) +

[2099] 中间体363

[2100] 烯丙基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[2101] 向N-甲基丙-2-烯-1-胺(1g,14.06mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三乙胺(2.35mL,16.87mmol),并在0℃下分批加入二碳酸二叔丁基酯(3.06g,14.06mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟,并在室温下搅拌过夜。将粗产物在乙酸乙酯和水之间分配,并将有机层用饱和氯化铵溶液和盐水洗涤。将有机物干燥,过滤和减压下除去溶剂,得到作为油状物的标题化合物(1.92g,79%)。

[2102] 中间体364

[2103] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{(1E)-3-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[2104] 在密封槽内,向溶于乙腈(4mL)的1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体362;320mg,0.80mmol)和烯丙基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体363;216mg,1.26mmol)的混合物中加入三邻甲苯基膦(243mg,0.80mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.25mL,1.43mmol)。将混合物在氩气下脱气5分钟。然后加入乙酸钯(106mg,0.47mmol),并将反应混合物在90℃下搅拌2小时。将粗产物过滤,将滤液蒸发至干燥。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇:铵(40:4:0.2)的混合物洗脱,得到作为油状物的标题化合物(511mg,99%)。

[2105] LRMS (m/z) : 492 (M+1) +

[2106] 中间体365

[2107] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{3-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[2108] 向带有搅拌棒的圆底烧瓶内装入溶于乙酸(7mL)的1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{(1E)-3-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]丙-1-烯-1-基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体364;511mg,1.04mmol)。将烧瓶中充满氩气,然后在氩气气氛下加入钯/碳(132mg,1.24mmol)。将烧瓶与快速装配T型转接器耦合,其一个出口通往氢气球,其它的通往真空管线。通过将烧瓶与真空管线连接而达真空,然后充入氢气。将该操作重复两次。将反应混合物在室温下剧烈搅拌3小时。将钯/碳滤出,并在减压条件下将溶液浓缩。将残余物在氯仿和碳酸氢钠(4%溶液)之间分配,并将有机层用水和盐水洗涤。将有机物干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂。将残余物通过柱层析法纯化,其中使用CHCl₃-MeOH-NH₄OH 40:2:0.2作为洗脱剂,得到作为油状物的标题化合物(357mg,64%)。

[2109] LRMS (m/z) : 495 (M+1) +

[2110] 中间体366

[2111] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基{4-[3-(甲基氨基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯

[2112] 按照中间体58所述的实验步骤,由1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{3-[(叔丁氧基

羰基) (甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体365;357mg,0.72mmol)和酰基氯(在二噁烷中的浓度为4M,1.1mL)得到油状物(323mg,99%)。将粗产物用更多氯仿稀释,用碳酸氢钠(4%溶液)洗涤。将有机物干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂。

[2113] LRMS (m/z) :394 (M+1) +

[2114] 中间体367

[2115] [2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酸叔丁基酯

[2116] 在密封槽内,向2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯酚(中间体247;1.5g,7.95mmol)的乙腈(5mL)溶液中加入2-溴乙酸叔丁基酯(1.18mL,7.95mmol)和氢碳酸钾(1.37g,9.94mmol)。将混合物在90℃下搅拌3小时。将固体过滤,用乙腈洗涤并在减压条件下将滤液的溶剂除去,得到作为棕色油状物的标题化合物(1.6g,59%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[2117] 中间体368

[2118] (2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙酸叔丁基酯

[2119] 按照中间体218所述的实验步骤,由[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯氧基]乙酸叔丁基酯(中间体367;1.60g,4.23mmol)和氧化锰(2.57g,29.6mmol)得到固体(700mg,55%),得到的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[2120] LRMS (m/z) :301 (M+1) +

[2121] 中间体369

[2122] (2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙酸

[2123] 向(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙酸叔丁基酯(中间体368;1.15g,3.82mmol)的氯仿(8mL)溶液中加入三氟乙酸(2.95mL,38.24mmol)。将反应混合物在45℃下搅拌4小时。在减压条件下除去溶剂,将残余物用乙醚处理,过滤并干燥,得到作为固体的标题化合物(870mg,93%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[2124] LRMS (m/z) :245 (M+1) +

[2125] 中间体370

[2126] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{3-[[2-氯-4-甲酰基-5-(乙氧基苯氧基)乙酰基] (甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[2127] 在氮气气氛下,向1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基{4-[3-(甲基氨基)丙基]联苯-2-基}氨基甲酸酯(中间体366;322mg,0.82mmol)的氯仿(8.4mL)溶液中加入(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙酸(中间体369;183mg,0.75mmol)和二异丙基乙二胺(0.58mL,3.36mmol)。然后加入HATU(367mg,0.97mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时。在减压条件下除去溶剂,将粗产物在氯仿和水之间分配,将有机层用水洗涤数次,干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用氯仿:甲醇的混合物洗脱,得到作为油状物的标题化合物(370mg,69%)。

[2128] LRMS (m/z) :620 (M+1) +

[2129] 中间体371

[2130] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{3-[[4-({[2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基]甲基)-2-氯-5-甲氧基苯氧基]乙酰基] (甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[2131] 将溶于4mL甲醇和2mL THF的1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{3-[[2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基]乙酰基](甲基)氨基]丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体370; 370mg, 0.60mmol)和5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(200mg, 0.60mmol)(根据US20060035931的制备8来制备)的混合物在室温下搅拌4小时。然后将粗产物冷却至0℃, 并加入三乙酰氧基硼氢化钠(476mg, 2.25mmol)溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。将碳酸氢钠(4%溶液)逐滴加入到先前冷却的反应混合物中, 并加入氯仿。将有机层用水和盐水洗涤, 干燥, 过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用CHCl₃-MeOH-NH₄OH 40:2:0.2作为洗脱剂, 得到作为油状物的标题化合物(64mg, 11%)。

[2132] LRMS (m/z): 939 (M+1) +

[2133] 实施例66

[2134] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{3-[[2-氯-4-((2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基]甲基]-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[2135] 按照实施例1所述的实验步骤, 由1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{3-[[4-((2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基]甲基)-2-氯-5-甲氧基苯氧基]乙酰基}(甲基)氨基)丙基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体371; 64mg, 0.07mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(56μL, 0.34mmol)得到浅黄色固体二氢氟酸盐(49mg, 80%)。

[2136] LRMS (m/z): 825 (M+1) +

[2137] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 10.34 (bs, 1H), 8.44 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.09 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.48-7.23 (m, 5H), 7.11 (ddd, J=30.2, 16.3, 7.3Hz, 4H), 6.88 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.61 (d, J=6.5Hz, 1H), 6.46 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.08-4.99 (m, 2H), 4.94 (d, J=9.4Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.41 (d, J=3.6Hz, 2H), 1.73 (s, 6H)。

[2138] 中间体372

[2139] 丁-3-烯-1-基氨基甲酸苄基酯

[2140] 在0℃下, 将氯碳酸苄基酯(0.31mL, 2.19mmol)逐滴加入到丁-3-烯-1-胺(0.20mL, 2.19mmol)和三乙胺(0.50mL, 3.61mmol)的四氢呋喃(8mL)溶液中。当加入完成后, 将混合物在室温下搅拌。过夜后, 将水和乙酸乙酯加入酯该混合物中, 将有机层用4%碳酸氢钠洗涤, (Na₂SO₄)干燥, 在减压条件下除去溶剂, 得到标题化合物(315mg, 71%), 其直接用于下一步骤且无需进一步纯化。

[2141] LRMS (m/z): 206 (M+1) +

[2142] 中间体373

[2143] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-((1E)-4-[[苄氧基]羰基]氨基)丁-1-烯-1-基]联苯-2-基]氨基甲酸酯

[2144] 按照中间体6所述的实验步骤, 由1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-溴联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体362; 250mg, 0.62mmol)、丁-3-烯-1-基氨基甲酸苄基酯(中间体372; 128mg, 0.62mmol)、三邻甲苯基膦(76mg, 0.25mmol)、N,N-二异丙基乙胺(196μL, 1.12mmol)

及乙酸钯 (28mg, 0.12mmol) 得到粗产物 (158mg, 48%)。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化, 用氯仿: 甲醇: 铵 (40:4:0.2) 的混合物洗脱。

[2145] LRMS (m/z) : 526 (M+1) +

[2146] 中间体374

[2147] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-氨基丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[2148] 向1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-((1E)-4-[(苄氧基)羰基]氨基)丁-1-烯-1-基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体373; 158mg, 0.30mmol)的EtOH (5mL)溶液和1.25M盐酸的EtOH (5mL)溶液中加入钯碳(10%, 0.16g)。在室温下, 借助氢气气球将反应混合物氢化6小时。通过硅藻土过滤除去催化剂, 并在减压条件下除去溶剂, 得到作为油状物的标题化合物(140mg, 99%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[2149] LRMS (m/z) : 394 (M+1) +

[2150] 中间体375

[2151] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-[[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基]丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[2152] 按照中间体329所述的实验步骤, 由溶于氯仿 (5mL) 的2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯甲酸(中间体281; 70mg, 0.32mmol)、1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-氨基丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(Int 67C, 140mg, 0.30mmol)、二异丙基乙二胺 (250μL, 1.44mmol) 及HATU (275mg, 0.72mmol) 得到无色泡沫物 (59mg, 33%)。将粗残余物通过柱层析法纯化, 使用氯仿: 甲醇: 铵 (40:4:0.2) 的混合物。

[2153] LRMS (m/z) : 592 (M+1) +

[2154] 中间体376

[2155] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{4-[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯甲酰基)氨基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯

[2156] 按照中间体330所述的实验步骤, 由1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-[[2-氯-4-(羟甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基]丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体375; 59mg, 0.10mmol)和氧化锰 (90mg, 10.4mmol) 得到黄色泡沫物 (58mg, 99%), 所得的粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[2157] LRMS (m/z) : 590 (M+1) +

[2158] 中间体377

[2159] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-[[4-(([(2R)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯甲酰基]氨基]丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[2160] 按照中间体331所述的实验步骤, 由溶于MeOH (2mL) 的1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{4-[(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基苯甲酰基)氨基]丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体376; 59mg, 0.10mmol)、5-((1R)-2-氨基-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐 (34mg, 0.10mmol) (根据US20060035931的制备8来制备)、三乙酰氧基硼氢化钠 (74mg, 0.35mmol) 得到固体 (78mg, 86%), 得到的粗产物无需进一步纯化直接用于下一步骤,。

[2161] LRMS (m/z) : 907 (M+1) +

[2162] 实施例67

[2163] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[2-氯-4-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[2164] 按照实施例1所述的实验步骤,由1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[4-({[(2R)-2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-氯-5-甲氧基苯甲酰基]氨基}丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体377;78mg,0.09mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(70μL,0.43mmol)得到白色固体(48mg,63%)。

[2165] LRMS (m/z) :795 (M+1) +

[2166] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ10.31 (bs, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.13 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.47-7.25 (m, 5H), 7.22-7.13 (m, J=7.9Hz, 2H), 7.06 (dd, J=17.4, 8.0Hz, 2H), 6.95-6.84 (m, 3H), 6.46 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.03 (bs, 1H), 3.75 (d, J=4.5Hz, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.78 (bs, 6H), 2.72-2.58 (m, 4H), 2.55 (dd, J=3.6, 1.8Hz, 2H), 2.41 (dd, J=3.6, 1.8Hz, 2H), 1.70 (bs, 6H)。

[2167] 中间体378

[2168] 5-{[4-(2-{[(1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基氧基)羰基]氨基}联苯-4-基)丁酰基]氨基}吡啶-2-羧酸乙酯

[2169] 在氮气气氛下,向4-(2-{[(1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基氧基)羰基]氨基}联苯-4-基)丁酸(中间体328;293mg,0.72mmol)的氯仿(7.5mL)溶液中加入5-氨基吡啶甲酸乙酯(119mg,0.72mmol)和二异丙基乙二胺(0.51mL,2.94mmol)。然后加入HATU(644mg,1.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌48小时。用更多的氯仿将反应混合物稀释,并将有机层用碳酸氢钠(4%溶液)、水和盐水洗涤,干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用CHCl₃-MeOH-NH₄OH 40:4:0.2作为洗脱剂,得到作为油状物的标题化合物(264mg,64%)。

[2170] LRMS (m/z) :557 (M+1) +

[2171] 中间体379

[2172] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[6-(羟甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[2173] 在氩气气氛下,向带有搅拌棒的圆底烧瓶内装入溶于2.7mL无水四氢呋喃的5-{[4-(2-{[(1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基氧基)羰基]氨基}联苯-4-基)丁酰基]氨基}吡啶-2-羧酸乙酯(中间体378;260mg,0.47mmol)。将混合物用丙酮/干冰浴冷却至-10℃,并小心地加入1M氢化铝锂的THF(700μL,0.7mmol)溶液。在-10℃下将溶液搅拌2小时。保持温度低于0℃,通过加入1N氢氧化钠(1.3mL)来淬灭反应。将乙酸乙酯加入到反应混合物中,将有机层用水洗涤,用盐水处理,干燥,过滤并在减压条件下除去溶剂。得到的粗产物通过硅胶柱层析法纯化,用CHCl₃-MeOH-NH₄OH 40:8:1作为洗脱剂,得到作为油状物的标题化合物(71mg,25%)。

[2174] LRMS (m/z) :516 (M+1) +

[2175] 中间体380

[2176] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{4-[6-甲酰基吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联

苯-2-基) 氨基甲酸酯

[2177] 向带有搅拌棒的圆底烧瓶内装入溶于氯仿 (1.5mL) 的1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[6-(羟甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体379; 71mg, 0.12mmol)。分批加入戴斯-马丁高碘烷 (64mg, 0.15mmol), 并在室温下将混合物搅拌1小时。通过加入饱和碳酸氢盐和硫代硫酸钠溶液来淬灭该反应。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到作为固体的标题化合物 (80mg, 100%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[2178] LRMS (m/z) : 514 (M+1) +

[2179] 中间体381

[2180] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[6-({[(2R)-2-{叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯

[2181] 将溶于2mL甲醇的1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基(4-{4-[(6-甲酰基吡啶-3-基)氨基]-4-氧代丁基}联苯-2-基)氨基甲酸酯(中间体380; 80mg, 0.12mmol)及5-((1R)-2-氨基-1-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮乙酸盐 (48mg, 0.12mmol) (根据US20060035931的制备8来制备)的混合物在室温下搅拌4小时。然后将粗产物冷却至0℃, 并加入三乙氧基硼氢化钠 (20mg, 0.31mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂, 将残余物通过硅胶柱层析法纯化, 用CHCl₃-MeOH-NH₄OH 40:4:0.2作为洗脱剂进行洗脱, 得到作为油状物的标题化合物 (36mg, 32%)。

[2182] LRMS (m/z) : 832 (M+1) +

[2183] 实施例68

[2184] 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[6-({[(2R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯二氢氟酸盐

[2185] 按照实施例1所述的实验步骤, 由1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基[4-(4-{[6-({[(2R)-2-{叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}甲基)吡啶-3-基]氨基}-4-氧代丁基)联苯-2-基]氨基甲酸酯(中间体381; 36mg, 0.04mmol)及三乙胺三氢氟酸盐 (35μL, 0.21mmol) 得到浅黄色固体二氢氟酸盐 (29mg, 92%)。

[2186] LRMS (m/z) : 718 (M+1) +

[2187] ¹H NMR (300MHz, dmsO) δ 10.38 (bs, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (d, J=9.9Hz, 1H), 8.00 (d, J=10.7Hz, 1H), 7.48-7.26 (m, 5H), 7.24-7.01 (m, 4H), 6.98-6.84 (m, 1H), 6.49 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.21 (bs, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.13-2.89 (m, 6H), 2.84 (d, J=4.2Hz, 2H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.43-2.27 (m, 2H), 1.88 (d, J=5.7Hz, 6H)。

[2188] 生物学试验

[2189] 试验1: 人类肾上腺素能β₁及β₂受体结合测试

[2190] 对人类肾上腺素能β₁及β₂受体的结合的研究使用由过度表达的Sf9细胞制备的市售膜(Perkin Elmer)来进行。在之前已经用含0.3%PEI (Sigma) 的测试缓冲液处理过的GFC Multiscreen 96孔板 (Millipore) 中, 将溶于测试缓冲液 (75mM Tris/HCl, 含有12.5mM

MgCl₂及2mM EDTA, pH=7.4) 中的膜悬浮液 (β₁为16μg/孔、β₂为5μg/孔) 与对β₁及β₂受体分别为0.14或0.6nM的3H-CGP12177 (Amersham) 一起孵育, 最终体积为250μL。在1μM的心得安的存在下, 测定非特异性结合。在室温下且在温和摇动下继续孵育60分钟。结合反应通过过滤并用2.5体积的Tris/HCl 50mM pH=7.4冲洗来终止。各测试化合物对受体的亲和力通过使用十个不同的浓度来测定, 一式两份进行。使用购自IDBS的Activity Base软件和四个参数-log方程来计算IC₅₀。

[2191] 发现本发明的化合物对β₂受体的IC₅₀值小于10nM且对β₁受体的IC₅₀值大于60nM, 其中β₁/β₂的比例为3至25。

[2192] 试验2: 人类毒蕈碱M₁、M₂、M₃、M₄及M₅受体结合测试

[2193] 对人类毒蕈碱M₁、M₂、M₃、M₄及M₅受体的结合的研究使用由CHO-K1细胞制备的市售膜 (Perkin Elmer) 来进行。在96聚丙烯孔板中进行放射性配体结合实验, 总体积为200μL。除了溶解于DMSO 100%的化合物外, 所有试剂均溶解于测试结合缓冲液 (含钙和镁的PBS, SIGMA)。在1μM的阿托品的存在下, 测定非特异性结合 (NSB)。[3H]-NMS用作放射性配体, 对于M₂、M₃及M₅, 其浓度为1nM, 对于M₁及M₄, 其浓度为0.3nM。[3H]-NMS及拮抗剂与膜一起孵育, 所述膜分别以8.1μg/孔、10μg/孔、4.9μg/孔、4.5μg/孔及4.9μg/孔的浓度表达人类毒蕈碱受体M₁、M₂、M₃、M₄及M₅。

[2194] 在温和摇动下孵育2小时后, 将150μL的反应混合物在1小时内转移到96GF/C滤板 (Millipore) 中, 该滤板事先已经用含有0.05% PEI (Sigma) 的洗涤缓冲液 (Tris 50mM; NaCl 100mM; pH: 7.4) 处理过。结合的和游离的[3H]-NMS在购自Millipore的多支管中通过快速真空过滤而分离, 并用冰冷的洗涤缓冲液洗涤四次。干燥30分钟后, 将30μl的OPTIPHASE Supermix加入各孔中, 且使用Microbeta微板闪烁计数器来量化放射性。

[2195] 各测试化合物对受体的亲和力通过使用十种不同的浓度测定, 一式两份进行。使用购自IDBS的Activity Base软件和四个参数-log方程来计算IC₅₀。

[2196] 表1示出了对β₂和M₃结合的一些IC₅₀值。

[2197] 表1

化合物 实施例编号	结合, IC ₅₀ , nM	
	β ₂	M ₃
2	18	0.24

[2199]

7	30	0.5
9	47	0.68
10	69	0.57
13	9.5	3.2
14	10	0.13
15	15	0.32
16	12	0.65
17	19	0.5
19	6.6	0.19
21	1.3	1.2
22	8.5	1
23	31	0.78
25	1.5	0.14
29	19	1.1
31	19	0.3
34	14	0.84
35	16	0.33
37	18	1.2
39	10	0.56
40	2	0.78
44	6.3	1.2
45	4.7	1.3
47	8.5	0.65
49	7.2	0.59
52	8.2	1.5
57	7.4	0.86
58	8.4	1.4
60	4.9	0.37
66	9.6	0.99
67	8.2	0.41
68	23	1.7

[2200] 从表1可看出,本发明的化合物表现出对 β 2肾上腺素受体和M3毒蕈碱受体的效能。例如,对于人类M3毒蕈碱受体而言,发现本发明的化合物的IC₅₀值小于50nM,优选小于10nM,

更优选小于5nM,甚至小于1nM。

[2201] 在 β_2 肾上腺素受体的情况下,发现本发明的化合物的 IC_{50} 值小于100nM,优选小于50nM,更优选小于10nM,甚至小于5nM。针对M3活性而被平衡的该特殊比例,使得所述化合物相比于纯的LABA化合物在心血管肾上腺素能副作用(如心跳过速)方面更安全。两种活性的组合,除了在支气管扩张方面提供加和效果外,也结合了 β_2 成分的更快起效及M3成分的作用持续时间。毒蕈碱活性的长的作用持续时间与本发明的许多化合物所显示的在人类M3受体上的长的停留时间有关。

[2202] 药物组合物

[2203] 药物制剂可以以单位剂量形式方便地呈现并且可以通过制药领域熟知的任何方法来制备。所有方法均包括使活性成分与载体结合的步骤。通常,所述制剂通过使活性成分均匀地且紧密地与液体载体或细分散的固体载体或其两者结合而制备,然后,如果需要,则将产品塑形为想要的制剂。

[2204] 适于口服给药的本发明的制剂的存在方式可以为离散单位,例如胶囊、扁囊剂或片剂,其各含预定量的活性成分;粉末剂或颗粒剂;溶于水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮剂;或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。活性成分还可以作为大丸剂(bolus)、干药糖剂(electuary)或糊剂存在。

[2205] 糖浆制剂将通常由溶于含有调味剂或着色剂的液体载体中的化合物或盐的悬浮液或溶液组成,所述液体载体例如为乙醇、花生油、橄榄油、甘油或水。

[2206] 当所述组合物为片剂形式时,可使用常规用于制备固体制剂的任何药物载体。此类载体的实例包括硬脂酸镁、滑石、明胶、阿拉伯胶、硬脂酸、淀粉、乳糖和蔗糖。

[2207] 片剂可任选地与一种或多种辅助成分一起通过压制或模制来制备。压制片剂可以通过在合适的机器中将自由流动形式(例如粉末剂或颗粒剂)的活性成分进行压制来制备,所述活性成分任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑剂(lubricating)、表面活性剂或分散剂混合。

[2208] 模制片剂可通过在合适的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物进行模制来制备。所述片剂可任选地进行包衣或刻痕,并可被配制以缓慢或控制地释放其中的活性成分。

[2209] 当组合物为胶囊的形式时,任何常规的囊封(encapsulation)均适合,例如在硬明胶胶囊中使用上述载体。当组合物为软明胶胶囊形式时,可考虑任何通常用于制备分散剂或悬浮剂的药物载体(例如水性胶、纤维素、硅酸盐或油类)并将其纳入软明胶胶囊中。

[2210] 通过吸入局部递送至肺的干粉组合物可以以例如用于吸入器或吹入器的明胶的胶囊或药剂盒或例如层压铝箔的泡罩(blister)的形式呈现。制剂通常含有用于吸入本发明的化合物和合适的粉末基质(载体物质)(例如乳糖或淀粉)的粉末混合物。优选使用乳糖。

[2211] 每个胶囊或药剂盒通常可以含有2 μ g-150 μ g的每种有疗效的活性成分。或者,可以仅存在活性成分而没有赋形剂。

[2212] 制剂的包装可以适于单位剂量或多剂量递送。在多剂量递送的情况下,制剂可预先计量或在使用时计量。因此,干粉吸入器分为三类:(a)单一剂量、(b)多单位剂量和(c)多剂量装置。

[2213] 对于第一类吸入器,制造商将单一剂量称量至多个小容器内,所述小容器主要是硬明胶胶囊。必须将胶囊从一个单独的盒子或容器中取出并插入到吸入器的接受区域内。接着,必须用针或切刀打开或刺穿胶囊,目的是使部分吸入空气流穿过胶囊以夹带粉末或者通过这些孔利用在吸入过程中的离心力将粉末从胶囊中排出。在吸入后,必须将已排空的胶囊从吸入器再次移除。在大部分情况下,插入和移除胶囊需要将吸入器拆开,此操作对于一些患者而言可能是困难的而且繁重的。

[2214] 与用于吸入粉末的硬明胶胶囊的使用有关的其他缺陷为:(a) 保护免于从周围空气中吸收水分的能力弱,(b) 在胶囊已经预先暴露于极端相对湿度后打开或穿孔的问题,这会引起破裂或凹痕(indenture),和(c) 可能吸入胶囊碎片。此外,已报道,很多胶囊吸入器都存在排出不完全的问题(例如Nielsen et al,1997)。

[2215] 一些胶囊吸入器具有仓匣,单个胶囊可由该仓匣转移到进行穿孔和排空操作的接收室内,如W0 92/03175所述。其他胶囊吸入器具有多个旋转仓匣,所述仓匣带有多个可与用于剂量排出的空气导管对齐的胶囊腔室(例如W0 91/02558和GB 2242134)。它们包括多单位剂量吸入器类型和泡罩吸入器类型,其在盘状物或带状物上供应数量有限的单位剂量。

[2216] 与胶囊吸入器相比,泡罩吸入器提供了对药物的更好的防潮保护。通过刺穿封盖及发泡箔或通过剥除封盖箔就可获得粉末。当用发泡条状物替代盘状物时,剂量的数量可增加,但不便于病人更换已排空的条状物。因此,这种装置通常为具有纳入的剂量系统的一次性物品,所述系统包括用于输送条状物和打开泡状袋的技术。

[2217] 多剂量吸入器不包含预先测定量的粉末制剂。它们包括较大的容器和必须由患者操作的剂量测量组件。所述容器带有多个通过体积排量与大部分粉末独立分离的剂量。存在多种剂量测量组件,包括可旋转的膜(例如EP0069715)或盘状物(例如GB 2041763、EP 0424790、DE 4239402和EP 0674533)、可旋转的圆柱体(例如EP0166294、GB2165159和W0 92/09322)以及可旋转的锥台(frustum)(例如W0 92/00771),所有这些组件都具有必须由来自容器的粉末填充的腔。其他多剂量装置具有测量滑块(例如US5201308和W0 97/00703)或测量活塞,其具有局部凹槽或周边凹槽以将一定体积的粉末从容器转移到递送室或空气导管中(例如EP0505321、W0 92/04068和W0 92/04928),或者测量滑块,例如**Genuair®**(之前称为Novolizer SD2FL),其描述于以下专利申请中:W097/000703、W003/000325和W02006/008027。

[2218] 对于多剂量吸入器装置而言,可再现的剂量测量是一个主要关注事项。

[2219] 粉末制剂必须具有良好和稳定的流动性质,因为剂量测量杯或腔的填充主要受重力的影响。

[2220] 对于再装载的单一剂量和多单位剂量的吸入器而言,剂量测量的精确度和再现性可由制造商来保证。另一方面,多剂量吸入器可含有更多数量的剂量,而装填剂量的处理次数通常更少。

[2221] 由于多剂量装置中的吸入空气流通常径直穿过剂量测量腔,而且由于多剂量吸入器的笨重而坚固的剂量测量系统不能通过该吸入空气流来搅动,因此容易将粉末物质从腔内带走,而且在排出过程中仅获得极少的解附聚现象。

[2222] 因此,需要独立的崩解部件。但是,实际上,崩解部件并非总是吸入器设计的一部

分。由于多剂量装置中的高数量的剂量,必须使空气导管内壁和解附聚部件上的粉末粘着力最小,和/或必须可能对这些部件进行定期清洁,而不影响装置中的剩余剂量。某些多剂量吸入器具有一次性药物容器,其可在被取出规定数量的剂量后被更换(例如WO 97/000703)。对于此类具有一次性药品容器的半永久性多剂量吸入器而言,对防止药品累积的要求甚至更严格。

[2223] 除了通过干粉吸入器施用外,本发明的组合物可以气溶胶的形式给药,其经由推进剂气体操作或通过所谓的雾化器来操作,经由所述雾化器药理学活性物质的溶液可在高压下喷射以获得可吸入颗粒的薄雾。这些雾化器的优势在于可完全免除使用推进剂气体。

[2224] 这样的雾化器描述于例如,PCT专利申请WO 91/14468和国际专利申请WO 97/12687,其内容在此通过参引的方式引入。

[2225] 通过吸入局部递送至肺的喷雾组合物可配制成例如水溶液或悬浮液或通过使用合适的液化推进剂由加压包装(例如,计量剂量吸入器)递送的气溶胶。适于吸入的气溶胶组合物可为悬浮液或溶液并且通常含有活性成分和合适的推进剂,例如氟碳化合物或含氢的氯氟碳化合物或其混合物,尤其是氢氟烷,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷,尤其是1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或其混合物。二氧化碳或其他合适的气体也可以用作推进剂。

[2226] 气溶胶组合物可以是无赋形剂的或者可以任选地含有本领域已知的其他制剂赋形剂,例如表面活性剂(例如油酸或卵磷脂)和共溶剂(例如乙醇)。加压制剂通常保存在用阀(例如计量阀)封闭的并被安装到具有衔嘴(mouthpiece)的驱动器中的筒(例如铝制筒)中。

[2227] 通过吸入给药的药剂理想地具有受控的颗粒尺寸。对于吸入至支气管系统中的最佳颗粒尺寸通常为1-10 μm ,优选2-5 μm 。当颗粒被吸入至小气道时,尺寸大于20 μm 的颗粒通常太大。为了实现这些粒径,生产的活性成分的颗粒可以通过常规手段,例如通过微粉化而减小尺寸。所需的级分可以通过空气分级或筛选而分离出来。优选地,所述颗粒是晶体。

[2228] 实现具有微粉化粉末的大剂量再现性是困难的,这是因为微粉化粉末的流动性差并且极易于附聚。为了提高干粉组合物的功效,颗粒在吸入器中应较大,但是当被释放至呼吸道时其应较小。因此,通常使用赋形剂,例如乳糖或葡萄糖。在本发明中,赋形剂的粒径通常大于吸入的药剂。当赋形剂为乳糖时,其通常以磨细的乳糖存在,优选为结晶状 α 乳糖一水合物。

[2229] 加压气溶胶组合物通常被装入到具有阀,尤其是计量阀的筒中。筒可以任选地用塑料材料包覆,所述塑料材料为例如WO 96/32150中描述的氟碳聚合物。筒被安装在适合口腔递送的驱动器中。

[2230] 用于鼻粘膜给药的常用组合物包括用于吸入的上述那些,还包括可通过鼻泵给药的在惰性载体(例如水)中任选地结合常规赋形剂(例如缓冲液、抗微生物剂、张度调节剂和粘度调节剂)的溶液或悬浮液形式的常压组合物。

[2231] 常用的真皮及透皮制剂包括传统水性或非水性载体,例如霜剂、软膏、洗剂或糊剂或药用膏药、贴剂或膜的形式。

[2232] 优选地,所述组合物以单位剂量形式存在,例如,片剂、胶囊剂或计量的气溶胶剂量,使得可以给予患者单一剂量。

[2233] 各剂量单位适合含0.5 μ g至500 μ g,优选5g至100 μ g的本发明的化合物。

[2234] 当然,每种活性物质达到治疗效果所需的量会随着具体的活性物质、给药途径、治疗的受试者和治疗的具体病症或疾病而变化。

[2235] 活性成分可以每天给予1至6次,这足以展现出所需的活性。优选地,每天给予活性成分一次或两次。

[2236] 可与本发明的化合物结合的合适的PDE4抑制剂的实例为二马来酸苯酚群(benafentrine dimaleate)、依他唑酯(etazolate)、登布茶碱(denbufylline)、咯利普兰(rolipram)、西潘茶碱(cipamfylline)、扎达维林(zardaverine)、阿罗茶碱(arofylline)、非明司特(filaminast)、泰鲁司特(tipelukast)、托非司特(tofomilast)、吡拉米司特(piclamilast)、托拉芬群(tolafentrine)、美索普兰(mesopram)、盐酸屈他维林(drotaverine hydrochloride)、利瑞司特(lirimilast)、罗氟司特(roflumilast)、西洛司特(cilomilast)、奥格司特(oglemilast)、阿普司特(apremilast)、替托司特(tetomilast)、非明司特(filaminast)、(R)-(+)-4-[2-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯基乙基]吡啶(CDP-840)、N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-2-[1-(4-氟苄基)-5-羟基-1H-吡啶-3-基]-2-氧代乙酰胺(GSK-842470)、9-(2-氟苄基)-N6-甲基-2-(三氟甲基)腺嘌呤(NCS-613)、N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-8-甲氧基喹啉-5-甲酰胺(D-4418)、3-[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苄基]-6-(乙基氨基)-8-异丙基-3H-嘌呤盐酸盐(V-11294A)、6-[3-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基磺酰基]-4-(3-甲氧基苯基氨基)-8-甲基喹啉-3-甲酰胺盐酸盐(GSK-256066)、4-[6,7-二乙氧基-2,3-双(羟甲基)萘-1-基]-(2-甲氧基乙基)-吡啶-2-(1H)-酮(T-440)、(-)-反-2-[3'-[3-(N-环丙基氨基甲酰基)-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-1-基]-3-氟联苯-4-基]环丙烷羧酸(MK-0873)、CDC-801、UK-500001、BLX-914、2-甲氧羰基-4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己-1-酮、顺[4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己-1-醇、5(S)-[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯基]-3(S)-(3-甲基苄基)哌啶-2-酮(IPL-455903)、ON0-6126(Eur Respir J 2003,22(Suppl.45):Abst 2557)和在申请号为W0 03/097613、W0 2004/058729、W0 2005/049581、W0 2005/123693、W0 2005/123692和W0 2010/069504的PCT专利申请中所要求保护的盐。

[2237] 可与本发明的化合物结合的合适的皮质类固醇和糖皮质激素的实例为泼尼松龙(prednisolone)、甲泼尼松龙(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、地塞米松塞帕塞勒特(dexamethasone cipeclate)、奈非可特(naflocort)、地夫可特(deflazacort)、醋酸卤泼尼松(halopredone acetate)、布地奈德(budesonide)、二丙酸倍氯美松(beclomethasone dipropionate)、氢化可的松(hydrocortisone)、醋酸曲安缩松(triamcinolone acetonide)、氟轻松(flucinolone acetonide)、醋酸氟轻松(flucinonide)、特戊酸氯可托龙(clocortolone pivalate)、醋丙甲泼尼松龙(methylprednisolone aceponate)、棕榈酸地塞米松(dexamethasone palmitate)、替泼尼旦(tipredane)、醋丙氢化可的松(hydrocortisone aceponate)、泼尼卡酯(prednicarbate)、二丙酸阿氯米松(alclometasone dipropionate)、卤米松(halometasone)、磺庚甲泼尼松(methylprednisolone suleptanate)、莫米松(mometasone)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、利美索龙(rimexolone)、泼尼松龙法呢酯(prednisolone farnesylate)、环索奈德(ciclesonide)、丙酸布替可特(butixocort

propionate)、RPR-106541、丙酸地泼罗酮(depredone propionate)、氟替卡松(fluticasone)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、糠酸氟替卡松(fluticasone furoate)、丙酸卤倍他索(halobetasol propionate)、依碳酸氯替泼诺(loteprednol etabonate)、倍他米松丁酸丙酸酯(betamethasone butyrate propionate)、氟尼缩松(flunisolide)、泼尼松(prednisone)、地塞米松磷酸钠(dexamethasone sodium phosphate)、曲安西龙(triamcinolone)、倍他米松17-戊酸酯(betamethasone 17-valerate)、倍他米松(betamethasone)、倍他米松二丙酸酯(betamethasone dipropionate)、21-氯-11 β -羟基-17 α -[2-甲基硫烷基]乙酰氧基]-4-孕烯-3,20-二酮、去异丁酰基环索奈德(desisobutyrylciclesonide)、醋酸氢化可的松(hydrocortisone acetate)、氢化可的松琥珀酸钠(hydrocortisone sodium succinate)、NS-126、波尼松龙磷酸钠(prednisolone sodium phosphate)及丙丁酸氢化可的松(hydrocortisone probutate)、波尼松龙间磺基苯甲酸钠(prednisolonesodium metasulfobenzoate)和丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)。

[2238] 本发明的特别优选的药物组合物包括式(I)的化合物和治疗有效量的一种或多种其他治疗剂,所述治疗剂选自莫米松、糠酸莫米松、环索奈德、布地奈德、氟替卡松、丙酸氟替卡松、糠酸氟替卡松、咯利普兰、罗氟司特、西洛司特和申请号为W003/097613、W02004/058729、W0 2005/049581、W0 2005/123693和W0 2005/123692的PCT专利申请中所要求保护的化合物。

[2239] 本发明的更特别优选的药物组合物包括式(I)的化合物和治疗有效量的一种或多种其他治疗剂,所述治疗剂选自糠酸莫米松、环索奈德、布地奈德、丙酸氟替卡松、糠酸氟替卡松、咯利普兰、罗氟司特和西洛司特。

[2240] 本发明的结合物可以用于治疗呼吸道疾病,其中预期支气管扩张剂的使用具有有益效果,例如哮喘、急性或慢性支气管炎、肺气肿、或慢性阻塞性肺病(COPD)。

[2241] 在结合物产品中的活性化合物、PDE4抑制剂、皮质类固醇或糖皮质激素可以在相同药物组合物中一起给予,或者在不同的组合物中通过相同或不同的途径单独、同时、伴随或序贯给予。

[2242] 应理解,所有活性剂在同一时间或时间上非常接近地给予。或者,可在早晨或这天的其他较晚时间给予一种或两种活性物质。或者在另一情况下,一天两次给予一种或两种活性物质,及一天一次给予其他活性物质,其可与一天两次剂量之一同时给予或单独给予。优选地,同一时间一起给予至少两种活性物质,更优选地,同一时间一起给予所有的活性物质。优选地,至少两种活性物质作为混合物给予,更优选地,所有活性物质作为混合物给予。

[2243] 本发明的活性物质组合物优选以借助于吸入器(尤其是干粉吸入器)递送的用于吸入的组合物的形式给药;然而,任何其他形式或肠胃外或口腔施用也是可能的。在本文中,吸入型组合物的施用体现了优选的施用形式,尤其是在阻塞性肺病的疗法中或在哮喘的治疗中。

[2244] 用于本发明化合物的制剂的其他合适的载体可见于Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,Pa., 2000。以下非限制性实施例举例说明了本发明的代表性的药物组合物。

[2245] 制剂实施例

[2246] 制剂实施例1 (口服悬浮剂)

[2247]	成分	量
	活性化合物	3 mg
	柠檬酸	0,5 g
	氯化钠	2,0 g
	对羟基苯甲酸甲酯	0,1 g
	砂糖	25 g

[2248]	山梨糖醇(70%溶液)	11 g
	硅酸镁铝K	1,0 g
	调味剂	0,02 g
	染料	0,5 mg
	蒸馏水	补足至100 mL

[2249] 制剂实施例2 (用于口服给药的硬明胶胶囊)

[2250]

成分	量
活性化合物	1mg
乳糖	150mg
硬脂酸镁	3mg

[2251] 制剂实施例3 (用于吸入的明胶药剂盒)

[2252]

成分	量
活性化合物(微粉化)	0,2mg
乳糖	25mg

[2253] 制剂实施例4 (用DPI吸入的制剂)

[2254]

成分	量
活性化合物(微粉化)	15mg
乳糖	3000mg

[2255] 制剂实施例5 (用于MDI的制剂)

[2256]

成分	量
----	---

活性化合物(微粉化的)	10g
1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷	补足至200mL