

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03816935.5

C07C227/18
C07C231/02
C07C303/38
C07D213/81
C07D471/04

[43] 公开日 2005 年 9 月 14 日

[11] 公开号 CN 1668574A

[22] 申请日 2003.7.16 [21] 申请号 03816935.5

[30] 优先权

[32] 2002.7.17 [33] GB [31] 0216574.4

[86] 国际申请 PCT/GB2003/003108 2003.7.16

[87] 国际公布 WO2004/007428 英 2004.1.22

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.17

[71] 申请人 塞尔技术 R&D 有限公司

地址 英国伯克郡

[72] 发明人 B·M·斯基德 N·D·泰里尔

S·W·琼斯 M·H·布鲁克斯

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 郭建新

权利要求书 6 页 说明书 47 页

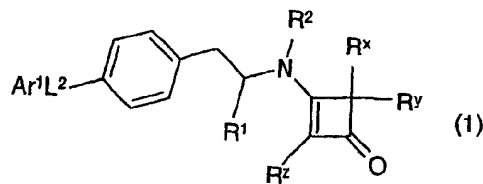
[54] 发明名称 制备苯丙氨酸烯酰胺衍生物的方法

[57] 摘要

描述了制备式(1)一类苯丙氨酸烯酰胺衍生物的方法,其中:Ar¹是可选被取代的芳族或杂芳族基团;L²是连接基团,选自:-N(R⁴)-[其中R⁴是氢原子或者可选被取代的直链或支链C₁₋₆烷基]、-CON(R⁴)-或-S(O)₂N(R⁴)-;R¹是羧酸(-CO₂H)或者其衍生物或biostere;R²是氢原子或C₁₋₆烷基;R^x、R^y和R^z可以是相同或不同的,各自是原子或基团-L¹(Alk¹)_n(R³)_v;及其盐、溶剂化物、水化物和N-氧化物;该方法包括使式(2)化合物及其盐、溶剂化物、水化物和N-氧化物与化合物Ar¹W反应,其中:Q^a是基团-N(R⁴)H;W是选自X¹(其中X¹是离去原子或基团)、-COX²(其中X²是卤原子或-OH基团)或-SO₂X³(其中X³是卤原子)的基团。

ISSN 1008-4274

1、制备式(1)化合物及其盐、溶剂化物、水化物和N-氧化物的方法:



其中:

Ar¹是可选被取代的芳族或杂芳族基团;

L²是连接基团,选自: -N(R⁴)-[其中R⁴是氢原子或者可选被取代的直链或支链C₁₋₆烷基]、-CON(R⁴)-或-S(O)₂N(R⁴)-;

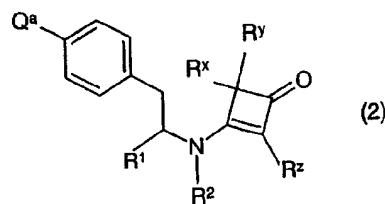
R¹是羧酸(-CO₂H)或者其衍生物或biostere;

R²是氢原子或C₁₋₆烷基;

R^x、R^y和R^z可以是相同或不同的,各自是原子或基团-L¹(Alk¹)_n(R³)_v,其中L¹是共价键或者连接原子或基团,Alk¹是可选被取代的脂族或杂脂族链,R³是氢或卤原子或者选自-OR^{3a}[其中R^{3a}是氢原子或者可选被取代的直链或支链C₁₋₆烷基或C₃₋₈环烷基]、-SR^{3a}、-CN或者可选被取代的环脂族、杂环脂族、多环脂族、杂多环脂族、芳族或杂芳族基团的基团,n是零或整数1,且v是整数1、2或3,其条件是,若n是零且L¹是共价键,则v是整数1;

或者R^z是如前文所定义的原子或基团,R^x和R^y连接在一起构成可选被取代的螺连接的环脂族或杂环脂族基团;

该方法包括使式(2)化合物:



其中:

Q^a是基团-N(R⁴)H;

及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物;

与化合物 Ar^1W 反应, 其中 W 是选自 X^1 (其中 X^1 是离去原子或基团)、 $-COX^2$ (其中 X^2 是卤原子或者 -OH 基团) 或 $-SO_2X^3$ (其中 X^3 是卤原子) 的基团。

2、根据权利要求 1 的方法, 其中当 W 是基团 X^1 时, 该反应是在溶剂中、在酸的存在下进行的。

3、根据权利要求 2 的方法, 其中该溶剂选自醇、醚、乙酸、水、乙腈、取代的酰胺或酯。

4、根据权利要求 2 的方法, 其中该反应是在醇中、在酸催化剂的存在下进行的。

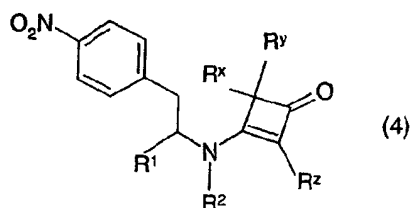
5、根据权利要求 1 的方法, 其中当 W 是基团 COX^2 且 X^2 是卤原子时, 该反应是在碱、有机胺或环状胺和有机溶剂的存在下进行的。

6、根据权利要求 5 的方法, 其中该有机溶剂选自卤代烃、偶极非质子溶剂、醚或酯。

7、根据权利要求 1 的方法, 其中当 W 是基团 CO_2H 时, 该反应是在缩合剂和卤代烃、偶极非质子溶剂或醚溶剂的存在下进行的。

8、根据权利要求 1 的方法, 其中当 W 是基团 SO_2X^3 时, 该反应是在碱、有机胺或环状胺和卤代烃、偶极非质子溶剂或醚溶剂的存在下进行的。

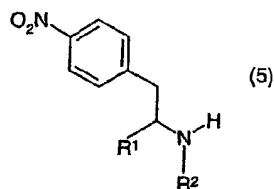
9、根据权利要求 1-8 任意一项的方法, 其中该式 (2) 化合物是通过式 (4) 化合物的还原作用而制备的:



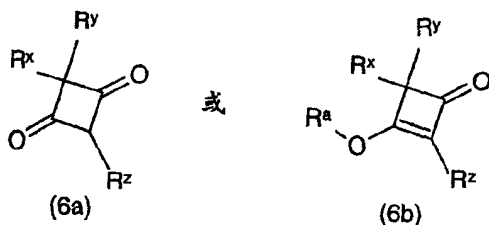
10、根据权利要求 9 的方法，其中该还原作用是通过催化氢化或通过化学还原进行的。

11、根据权利要求 1 或权利要求 9 的方法，其中 R⁴ 是氢原子。

12、根据权利要求 9 的方法，其中该式 (4) 化合物是通过式 (5) 化合物：



与式 (6a) 或 (6b) 化合物：



的反应而制备的，其中 R^a 代表 C₁₋₆ 烷基或甲硅烷基。

13、根据权利要求 12 的方法，其中该反应是在有机溶剂的存在下进行的。

14、根据权利要求 13 的方法，其中该溶剂选自芳族烃、卤代烃或酯。

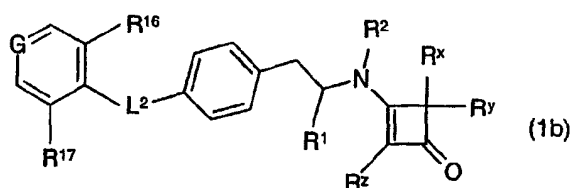
15、根据权利要求 1 - 14 任意一项的方法，其中 R^1 是基团 $-\text{CO}_2\text{A1k}^7$ 。

16、根据前述权利要求任意一项的方法，该方法包括随后使式 (1) 化合物相互转化为另一种式 (1) 化合物。

17、根据权利要求 16 的方法，该方法包括水解其中 R^1 是 $-\text{CO}_2\text{A1k}^7$ 的式 (1) 化合物，生成其中 R^1 是 $-\text{CO}_2\text{H}$ 的式 (1) 化合物。

18、根据权利要求 16 的方法，该方法包括酯化其中 R^1 是 $-\text{CO}_2\text{H}$ 的式 (1) 化合物，生成其中 R^1 是 $-\text{CO}_2\text{A1k}^7$ 的式 (1) 化合物。

19、根据前述权利要求任意一项的方法，用于制备式 (1b) 化合物：

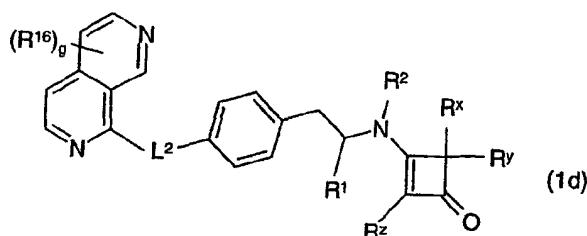


其中 $-\text{G}$ 是 $-\text{CR}^{18}=\text{}$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 或 $-\text{N}(\text{O})=\text{}$ ；

R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 可以是相同或不同的，各自是氢原子或者原子或基团 $-\text{L}^3(\text{A1k}^2)_t\text{L}^4(\text{R}^5)_u$ ；

及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物。

20、根据前述权利要求任意一项的方法，用于制备式 (1d) 化合物：



其中 g 是整数 1、2、3 或 4；

R^{16} 是原子或基团 $-\text{L}^3(\text{A1k}^2)_t\text{L}^4(\text{R}^5)_u$ ；

及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物。

21、根据前述权利要求任意一项的方法，用于制备：

(2S)-2-[(2-溴-3-氧代螺[3.5]壬-1-烯-1-基)氨基]-3-[4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基]丙酸乙酯；

及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物。

22、根据前述权利要求任意一项的方法，用于制备：

(2S)-2-(2-溴-3-氧代-螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)-3-[4-([2,7]萘啉-1-基氨基)苯基]丙酸乙酯；

及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物。

23、根据前述权利要求任意一项的方法，用于制备：

(2S)-2-[(2-异丙硫基-3-氧代-7-氧杂-螺[3.5]壬-1-烯-1-基)氨基]-3-[4-([2,7]萘啉-1-基氨基)苯基]丙酸乙酯；

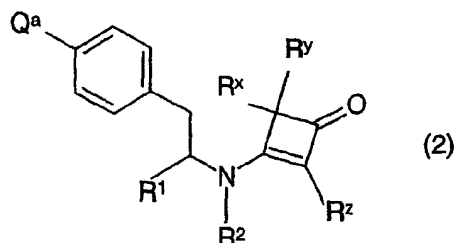
及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物。

24、根据前述权利要求任意一项的方法，用于制备：

(2S)-2-(2-溴-3-氧代-螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)-3-[4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基]丙酸 2-羟基乙基酯；

及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物。

25、式(2)化合物：



其中：

R^1 、 R^2 、 R^x 、 R^y 和 R^z 是如权利要求1所定义的；

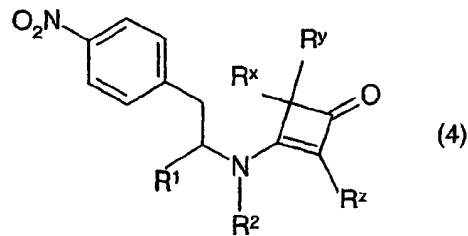
Q^a 是基团 $-N(R^4)H$ ；

及其盐、溶剂化物、水化物和N-氧化物。

26、根据权利要求25的化合物，它是：

3-(4-氨基苯基)-2(S)-(3-氧代-7-氧杂螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)-丙酸羟乙基酯。

27、式(4)化合物：



其中：

R^1 、 R^2 、 R^x 、 R^y 和 R^z 是如权利要求1所定义的；

及其盐、溶剂化物、水化物和N-氧化物。

28、根据权利要求27的化合物，它是：

3-(4-硝基苯基)-2(S)-(3-氧代-7-氧杂螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)-丙酸羟乙基酯。

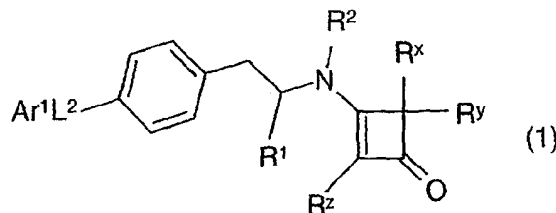
制备苯丙氨酸烯酰胺衍生物的方法

本发明涉及用于合成一类苯丙氨酸烯酰胺衍生物的方法和中间体，终产物可用作 $\alpha 4$ 整联蛋白抑制剂。

$\alpha 4$ 整联蛋白抑制剂、例如 $\alpha 4\beta 7$ 和/或 $\alpha 4\beta 1$ 抑制剂在医药中的用途例如讨论在国际专利申请号 WO 02/069393 中。

我们现已开发了如下所定义的生产一类 $\alpha 4$ 整联蛋白抑制剂的方法，本方法特别适合于化合物的大规模合成。本方法操作简单，有利地限制了对使用保护基团的需求。

因而，按照本发明的一个方面，我们提供了制备通式(1)的苯丙氨酸烯酰胺衍生物及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物的方法：



其中：

Ar^1 是可选被取代的芳族或杂芳族基团；

L^2 是连接基团，选自： $-N(R^4)-$ [其中 R^4 是氢原子或者可选被取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基]、 $-CON(R^4)-$ 或 $-S(O)_2N(R^4)-$ ；

R^1 是羧酸 ($-CO_2H$) 或者其衍生物或 biostere；

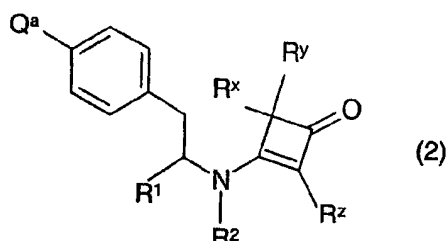
R^2 是氢原子或 C_{1-6} 烷基；

R^x 、 R^y 和 R^z 可以是相同或不同的，各自是原子或基团 $-L^1(A1k^1)_n(R^3)_v$ ，其中 L^1 是共价键或者连接原子或基团， $A1k^1$ 是可选被取代的脂族或杂脂族链， R^3 是氢或卤原子或者选自 $-OR^{3a}$ [其中 R^{3a} 是氢原子或者可选被取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基或 C_{3-9} 环烷基]、 $-SR^{3a}$ 、 $-CN$ 或者可选被取代的环脂族、杂环脂族、多环脂族、杂多环脂族、芳族或杂芳族基团的基团， n 是零或整数 1 且 v 是整数 1、2 或 3，其条件是，若 n 是零且 L^1 是共价

键，则 v 是整数 1；

或者 R^z 是如前文所定义的原子或基团， R^x 和 R^y 连接在一起构成可选被取代的螺连接的环脂族或杂环脂族基团；

该方法包括使式 (2) 化合物：



其中：

Q^a 是基团 $-N(R^4)H$ ；

及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物；

与化合物 Ar^1W 反应，其中 W 是选自 X^1 （其中 X^1 是离去原子或基团，例如卤原子，例如氟、溴、碘或氯原子；或者磺酰氧基，例如烷基磺酰氧基，例如三氟甲磺酰氧基，或芳基磺酰氧基，例如对-甲苯磺酰氧基）、 $-COX^2$ （其中 X^2 是卤原子，例如氯原子，或者 $-OH$ 基团）或 $-SO_2X^3$ （其中 X^3 是卤原子，例如氯）的基团。

将被领会的是，式 (1)、(2) 或 Ar^1W 化合物可能具有一个或多个手性中心，存在对映体或非对映体。本方法被理解为延及所有这类对映体、非对映体及其混合物，包括外消旋物。式 (1)、(2) 或 Ar^1W 和下文结构式化合物打算代表所有个别的异构体及其混合物，另有规定或指示除外。另外，式 (1)、(2) 或 Ar^1W 化合物可能存在互变体，例如酮 ($CH_2C=O$)-烯醇 ($CH=CHOH$) 互变体。式 (1)、(2) 或 Ar^1W 和下文结构式化合物打算代表所有个别的互变体及其混合物，另有规定除外。

在本文所述化合物中，可以由基团 Ar^1 代表的可选被取代的芳族基团例如包括可选被取代的单环或二环稠合的环状 C_{6-12} 芳族基团，例如苯基、1-或 2-萘基、1-或 2-四氢萘基、二氢茚基或茚基。

可以由基团 Ar^1 代表的可选被取代的杂芳族基团例如包括可选被取代的 C_{1-9} 杂芳族基团，例如含有一个、两个、三个或四个选自氧、硫或

氮原子的杂原子。一般而言，杂芳族基团例如可以是单环或二环稠合的环状杂芳族基团。单环杂芳族基团例如包括五-或六-元杂芳族基团，含有一个、两个、三个或四个选自氧、硫或氮原子的杂原子。二环杂芳族基团例如包括八-至十三-元稠合的环状杂芳族基团，含有一个、两个或更多个选自氧、硫或氮原子的杂原子。

这些类型杂芳族基团的确切实例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、N-C₁₋₆烷基咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、苯并呋喃基、[2,3-二氢]苯并呋喃基、[2,3-二氢]苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并三唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并吡喃基、[3,4-二氢]苯并吡喃基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基（例如2,6-萘啶基或2,7-萘啶基）、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基和酰亚氨基，例如琥珀酰亚氨基、苯二甲酰亚氨基，或萘二甲酰亚氨基，例如1,8-萘二甲酰亚氨基。

由基团 Ar¹ 代表的每一芳族或杂芳族基团可以可选地在任意可用的碳或者（若存在时）氮原子上被取代。可能存在所述相同或不同的取代基中的一个、两个、三个或更多个，每一取代基例如可以选自原子或基团 -L³(Alk²)_tL⁴(R⁵)_u，其中 L³ 和 L⁴ 可以是相同或不同的，各自是共价键或者连接原子或基团，t 是零或整数 1，u 是整数 1、2 或 3，Alk² 是可选被取代的脂族或杂脂族链，R⁵ 是氢或卤原子或者选自可选被取代的 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基、-OR⁶ [其中 R⁶ 是氢原子、可选被取代的 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基]、-SR⁶、-NR⁶R⁷ [其中 R⁷ 是如 R⁶ 所刚定义的，并且可以是相同或不同的]、-NO₂、-CN、-CO₂R⁶、-SO₃H、-SOR⁶、-SO₂R⁶、-SO₃R⁶、-OCO₂R⁶、-CONR⁶R⁷、-OCONR⁶R⁷、-CSNR⁶R⁷、-COR⁶、-OCOR⁶、-N(R⁶)COR⁷、-N(R⁶)CSR⁷、-SO₂N(R⁶)(R⁷)、-N(R⁶)SO₂R⁷、-N(R⁶)CON(R⁷)(R⁸) [其中 R⁸ 是氢原子、可选

被取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基]、 $-N(R^6)CSN(R^7)(R^8)$ 或 $-N(R^6)SO_2N(R^7)(R^8)$ 的基团，其条件是，若 t 是零且 L^3 和 L^4 各自是共价键，则 u 是整数 1， R^5 不是氢原子。

若 L^3 和/或 L^4 存在于这些取代基中作为连接原子或基团，则它可以是任意二价的连接原子或基团。确切实例包括 $-O-$ 或 $-S-$ 原子或者 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^8)-$ [其中 R^8 是氢原子或者可选被取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基]、 $-CON(R^8)-$ 、 $-OC(O)N(R^8)-$ 、 $-CSN(R^8)-$ 、 $-N(R^8)CO-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、 $-N(R^8)CS-$ 、 $-S(O)_2N(R^8)-$ 、 $-N(R^8)S(O)_2-$ 、 $-N(R^8)O-$ 、 $-ON(R^8)-$ 、 $-N(R^8)N(R^8)-$ 、 $-N(R^8)CON(R^8)-$ 、 $-N(R^8)CSN(R^8)-$ ，或 $-N(R^8)SO_2N(R^8)-$ 基团。

若连接基团含有两个 R^8 取代基，则它们可以是相同或不同的。

若 R^{3a} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和/或 R^8 作为 C_{1-6} 烷基存在，则它可以是直链或支链 C_{1-6} 烷基，例如 C_{1-3} 烷基，例如甲基、乙基或异丙基。由 R^{3a} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和/或 R^8 代表的 C_{3-8} 环烷基包括 C_{3-6} 环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。可能存在于这类烷基或环烷基上的可选取代基例如包括一个、两个或三个取代基，它们可以是相同或不同的，选自卤原子，例如氟、氯、溴或碘原子，或者羟基或 C_{1-6} 烷氧基，例如甲氧基或乙氧基。

若基团 R^6 和 R^7 或者 R^7 和 R^8 都是 C_{1-6} 烷基，则这些基团可以与它们所连接的 N 原子一起连接构成杂环。这类杂环可以可选地被另一选自 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R^6)-$ 的杂原子所中断。这类杂环的确切实例包括哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷基、咪唑烷基和哌嗪基环。

若 $A1k^2$ 是可选被取代的脂族或杂脂族链，则它可以是如上关于 $A1k^1$ 所述的任意可选被取代的脂族或杂脂族链。

在可选的 Ar^1 取代基中由 R^5 代表的卤原子包括氟、氯、溴或碘原子。

若存在于式 (1) 或 (iii) 化合物中的 Ar^1 基团中，由 $-L^3(A1k^2)L^4(R^5)$ 代表的取代基实例包括原子或基团 $-L^3A1k^2L^4R^5$ 、 $-L^3A1k^2R^5$ 、 $-L^3R^5$ 、 $-R^5$ 和 $-A1k^2R^5$ ，其中 L^3 、 $A1k^2$ 、 L^4 和 R^5 是如上所定义的。这类取代基的确切实例包括 $-L^3CH_2L^4R^5$ 、 $-L^3CH(CH_3)L^4R^5$ 、 $-L^3(CH_2)_2L^4R^5$ 、 $-L^3CH_2R^5$ 、 $-L^3CH(CH_3)R^5$ 、

$-L^3(CH_2)_2R^5$ 、 $-CH_2R^5$ 、 $-CH(CH_3)R^5$ 、 $-(CH_2)_2R^5$ 和 $-R^5$ 基团。

因而，式(1)或 Ar^1W 化合物中的 Ar^1 例如可以可选地被一个、两个、三个或更多个下列基团取代：卤原子，例如氟、氯、溴或碘原子；和/或 C_{1-6} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基； C_{3-8} 环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基； C_{1-6} 羟基烷基，例如羟甲基、羟乙基或 $-C(OH)(CF_3)_2$ ；羧基 C_{1-6} 烷基，例如羧乙基； C_{1-6} 烷硫基，例如甲硫基或乙硫基；羧基 C_{1-6} 烷硫基，例如羧甲硫基、2-羧基乙硫基或3-羧基丙硫基； C_{1-6} 烷氧基，例如甲氧基或乙氧基；羟基 C_{1-6} 烷氧基，例如2-羟基乙氧基；卤代 C_{1-6} 烷基，例如 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ ；卤代 C_{1-6} 烷氧基，例如 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ ； C_{1-6} 烷基氨基，例如甲氨基或乙氨基；氨基($-NH_2$)、氨基 C_{1-6} 烷基，例如氨甲基或氨乙基； C_{1-6} 二烷基氨基，例如二甲氨基或二乙氨基； C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基，例如乙氨基乙基； C_{1-6} 二烷基氨基 C_{1-6} 烷基，例如二乙氨基乙基；氨基 C_{1-6} 烷氧基，例如氨基乙氧基； C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷氧基，例如甲氨基乙氧基； C_{1-6} 二烷基氨基 C_{1-6} 烷氧基，例如二甲氨基乙氧基、二乙氨基乙氧基、二异丙氨基乙氧基或二甲氨基丙氧基；硝基；氰基；脒基；羟基($-OH$)；甲酰基 $[HC(O)-]$ ；羧基($-CO_2H$)； $-CO_2R^6$ ，例如 $-CO_2CH_3$ 或 $-CO_2C(CH_3)_3$ ； C_{1-6} 烷酰基，例如乙酰基；巯基($-SH$)；硫代 C_{1-6} 烷基，例如硫甲基或硫乙基；磺酰基($-SO_3H$)； $-SO_3R^6$ ； C_{1-6} 烷基亚磺酰基，例如甲亚磺酰基； C_{1-6} 烷基磺酰基，例如甲磺酰基；氨基磺酰基($-SO_2NH_2$)； C_{1-6} 烷基氨基磺酰基，例如甲氨基磺酰基或乙氨基磺酰基； C_{1-6} 二烷基氨基磺酰基，例如二甲氨基磺酰基或二乙氨基磺酰基；苯氨基磺酰基；酰氨基($-CONH_2$)； C_{1-6} 烷基氨基羰基，例如甲氨基羰基或乙氨基羰基； C_{1-6} 二烷基氨基羰基，例如二甲氨基羰基或二乙氨基羰基；氨基 C_{1-6} 烷基氨基羰基，例如氨基乙氨基羰基； C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基氨基羰基，例如乙氨基乙氨基羰基； C_{1-6} 二烷基氨基 C_{1-6} 烷基氨基羰基，例如二乙氨基乙氨基羰基；氨基羰基氨基； C_{1-6} 烷基氨基羰基氨基，例如甲氨基羰基氨基或乙氨基羰基氨基； C_{1-6} 二烷基氨基羰基氨基，例如二甲氨基羰基氨基或二乙氨基羰基氨基； C_{1-6} 烷基氨基羰基 C_{1-6} 烷基氨基，例如甲氨基羰基甲氨基；氨基硫代羰基

氨基； C_{1-6} 烷基氨基硫代羰基氨基，例如甲氨基硫代羰基氨基或乙氨基硫代羰基氨基； C_{1-6} 二烷基氨基硫代羰基氨基，例如二甲氨基硫代羰基氨基或二乙氨基硫代羰基氨基； C_{1-6} 烷基氨基硫代羰基 C_{1-6} 烷基氨基，例如乙氨基硫代羰基甲氨基； C_{1-6} 烷基磺酰氨基，例如甲磺酰氨基或乙磺酰氨基； C_{1-6} 二烷基磺酰氨基，例如二甲磺酰氨基或二乙磺酰氨基；氨基磺酰氨基 ($-NHSO_2NH_2$)、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰氨基，例如甲氨基磺酰氨基或乙氨基磺酰氨基； C_{1-6} 二烷基氨基磺酰氨基，例如二甲氨基磺酰氨基或二乙氨基磺酰氨基； C_{1-6} 烷酰氨基，例如乙酰氨基；氨基 C_{1-6} 烷酰氨基，例如氨基乙酰氨基； C_{1-6} 二烷基氨基 C_{1-6} 烷酰氨基，例如二甲氨基乙酰氨基； C_{1-6} 烷酰氨基 C_{1-6} 烷基，例如乙酰氨基甲基； C_{1-6} 烷酰氨基 C_{1-6} 烷基氨基，例如乙酰氨基乙氨基； C_{1-6} 烷氧基羰基氨基，例如甲氧羰基氨基、乙氧羰基氨基或叔丁氧羰基氨基。

若基团 R^2 存在于式 (1) 或 (2) 化合物中作为 C_{1-6} 烷基，则它例如可以是直链或支链 C_{1-6} 烷基，例如 C_{1-3} 烷基，例如甲基或乙基。

若式 (1) 或 (2) 化合物中的基团 R^1 是羧酸衍生物，则它例如可以是无环或环状羧酸酯或酰胺。确切的无环酯与酰胺包括如本文所定义的 $-CO_2Alk^7$ 和 $-CONR^6R^7$ 基团。若 R^1 是羧酸的 biostere，则它例如可以是四唑，或者其他酸，例如磷酸、次磷酸、磺酸、亚磺酸或代硼酸，或者酰基磺酰胺基团。

由基团 $-CO_2Alk^7$ 代表的酯化羧基包括这样的基团，其中 Alk^7 是可选被取代的直链或支链 C_{1-8} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或新戊基；可选被取代的 C_{2-8} 链烯基，例如丙烯基，例如 2-丙烯基，或者丁烯基，例如 2-丁烯基或 3-丁烯基；可选被取代的 C_{2-8} 炔基，例如乙炔基，丙炔基，例如 2-丙炔基，或者丁炔基，例如 2-丁炔基或 3-丁炔基；可选被取代的 C_{3-8} 环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基；可选被取代的 C_{3-8} 杂环烷基，例如四氢呋喃基，例如四氢呋喃-3-基，吡咯烷基，例如 1-甲基吡咯烷基，例如 1-甲基吡咯烷-3-基，哌啶基，例如 1-甲基哌啶基，例如 1-甲基哌啶-4-基，四氢吡喃基，例如四氢吡喃-4-基，或者 2-氧代

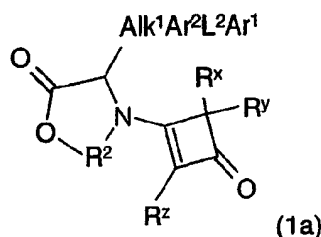
-[1, 3]二氧杂环戊烯-4-基, 例如 5-甲基-2-氧代-[1, 3]二氧杂环戊烯-4-基; 可选被取代的 C_{3-8} 环烷基 C_{1-8} 烷基, 例如环戊基甲基、环己基甲基或环己基乙基; 可选被取代的 C_{3-8} 杂环烷基 C_{1-8} 烷基, 例如吗啉基-N-乙基、硫代吗啉基-N-甲基、吡咯烷基-N-乙基、吡咯烷基-N-丙基、哌啶基-N-乙基、吡唑烷基-N-甲基或哌嗪基-N-乙基; 可选被取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 例如甲氧基乙基或丙氧基乙基; 可选被取代的羟基 C_{1-6} 烷基, 例如羟基乙基, 例如 2-羟基乙基, 或者羟基丙基, 例如 2-羟基丙基、3-羟基丙基或 2, 3-二羟基丙基; 可选被取代的 C_{1-6} 烷硫基 C_{1-6} 烷基, 例如乙硫基乙基; 可选被取代的 C_{1-6} 烷基亚磺酰基 C_{1-6} 烷基, 例如甲亚磺酰基乙基; 可选被取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基 C_{1-6} 烷基, 例如甲磺酰基甲基; 可选被取代的 C_{3-8} 环烷氧基 C_{1-6} 烷基, 例如环己氧基甲基; 可选被取代的 C_{3-8} 环烷硫基 C_{1-6} 烷基, 例如环戊硫基甲基; 可选被取代的 C_{3-8} 环烷基亚磺酰基 C_{1-6} 烷基, 例如环戊基亚磺酰基甲基; 可选被取代的 C_{3-8} 环烷基磺酰基 C_{1-6} 烷基, 例如环戊基磺酰基甲基; 可选被取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基, 例如异丁氧羰基丙基; 可选被取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 链烯基, 例如异丁氧羰基戊烯基; 可选被取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基 C_{1-6} 烷基, 例如乙氧羰基氧基甲基, 或者异丙氧羰基氧基乙基, 例如 1-(异丙氧羰基氧基)乙基或 2-(异丙氧羰基氧基)乙基; 可选被取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基 C_{1-6} 链烯基, 例如异丙氧羰基氧基丁烯基; 可选被取代的 C_{3-8} 环烷氧基羰基氧基 C_{1-6} 烷基, 例如环己氧羰基氧基乙基, 例如 2-(环己氧羰基氧基)乙基; 可选被取代的 N-二- C_{1-8} 烷基氨基 C_{1-8} 烷基, 例如 N-二甲氨基乙基或 N-二乙氨基乙基; 可选被取代的 N- C_{6-12} 芳基-N- C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基, 例如 N-苯基-N-甲氨基甲基; 可选被取代的 N-二- C_{1-8} 烷基氨基甲酰基 C_{1-8} 烷基, 例如 N-二乙基氨基甲酰基甲基; 可选被取代的 C_{6-12} 芳基 C_{1-6} 烷基, 例如可选被取代的苄基、苯乙基、苯丙基、1-萘甲基或 2-萘甲基; 可选被取代的杂 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基, 例如吡啶基甲基, 例如吡啶-4-基甲基, 或者咪唑基乙基, 例如 2-咪唑-1-基乙基; C_{6-12} 芳基, 例如可选被取代的苯基、1-萘基或 2-萘基; C_{6-12} 芳氧基 C_{1-8} 烷基, 例如可选被取代的苯氧基甲基、苯氧基乙基、1-萘氧基甲基

或 2-萘氧基甲基; C_{6-12} 芳硫基 C_{1-8} 烷基, 例如可选被取代的苯硫基乙基; C_{6-12} 芳基亚磺酰基 C_{1-8} 烷基, 例如可选被取代的苯亚磺酰基甲基; C_{6-12} 芳基磺酰基 C_{1-8} 烷基, 例如可选被取代的苯磺酰基甲基; 可选被取代的 C_{1-8} 烷酰氧基 C_{1-8} 烷基, 例如乙酰氧基甲基、乙氧羰基氧基乙基、新戊酰氧基甲基、丙酰氧基乙基或丙酰氧基丙基; 可选被取代的 C_{4-8} 亚氨基 C_{1-8} 烷基, 例如琥珀酰亚氨基甲基或苯二酰亚氨基乙基; C_{6-12} 芳酰氧基 C_{1-8} 烷基, 例如可选被取代的苯甲酰氧基乙基或苯甲酰氧基丙基, 或者甘油三酯, 例如 2-取代的甘油三酯, 例如 1, 3-二- C_{1-8} 烷基甘油-2-基, 例如 1, 3-二庚基甘油-2-基。存在于 Alk^7 基团上的可选项代基包括如下所述的 R^{13a} 取代基。

将被领会的是, 在上述 Alk^7 基团的列表中, 与式 (1) 或 (2) 化合物其余部分的连接点是经由 Alk^7 基团的最后所述部分。因而例如, 甲氧基乙基将通过乙基连接, 而吗啉基-N-乙基将经由 N-乙基连接。

进一步将被领会的是, 在上述 Alk^7 基团的列表中, 若没有特别提到, 烷基可以被链烯基或炔基代替, 其中这类基团是如前文关于 Alk^1 所定义的。另外, 这些烷基、链烯基或炔基可以可选地被一个、两个或三个连接原子或基团所中断, 其中这类连接原子与基团是如前文关于 L^3 所定义的。

进而, 可以利用本发明方法制备的式 (1) 化合物的前体药物包括环状酯, 其中 X 是 $-N(R^2)-$ 基团, 其中 R^2 成为 C_{1-6} 烷基连接链, 尤其是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 链, 它也与酸基团 R^1 连接而构成式 (1a) 环状酯:



若存在于式 (1) 或 (2) 化合物的基团 R^x 、 R^y 和/或 R^z 中, 则由 L^1 代表的连接原子或基团可以是如上关于连接原子或基团 L^3 所述的任意连接原子或基团。另外, L^1 还可以是 $-Se-$ 原子。

若 $A1k^1$ 存在于式 (1) 或 (2) 化合物的基团 R^x 、 R^y 和/或 R^z 中作为可选被取代的脂族链, 则它可以是可选被取代的 C_{1-10} 脂族链。确切实例包括可选被取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚链烯基或 C_{2-6} 亚炔基链。

由 $A1k^1$ 代表的脂族链的确切实例包括可选被取代的 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_4CH_2-$ 、 $-(CH_2)_5CH_2-$ 、 $-CHCH-$ 、 $-CHCHCH_2-$ 、 $-CH_2CHCH-$ 、 $-CHCHCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CHCHCH_2-$ 、 $-(CH_2)_2CHCH-$ 、 $-CC-$ 、 $-CCCH_2-$ 、 $-CH_2CC-$ 、 $-CCCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CCCH_2-$ 或 $-(CH_2)_2CC-$ 链。

若存在于式 (1) 或 (2) 化合物中的基团 R^x 、 R^y 和/或 R^z 中, 由 $A1k^1$ 代表的杂脂族链包括刚才关于 $A1k^1$ 所述的脂族链, 但是各自另外含有一个、两个、三个或四个杂原子或含杂原子基团。确切的杂原子或基团包括原子或基团 L^5 , 其中 L^5 是如上当 L^3 是连接原子或基团时关于 L^3 所定义的。每一 L^5 原子或基团可以中断脂族链, 或者可以位于它的末端碳原子, 以连接该链与连接原子或基团。确切实例包括可选被取代的 $-CH_2L^5-$ 、 $-CH_2CH_2L^5-$ 、 $-L^5CH_2-$ 、 $-L^5CH_2CH_2-$ 、 $-L^5CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-L^5CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-L^5CH_2CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-L^5C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2L^5CH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2L^5CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3L^5CH_2-$ 、 $-L^5(CH_2)_3-$ 、 $-L^5(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2L^5CH_2CHL^5CH_2-$ 和 $-(CH_2)_2L^5CH_2CH_2-$ 链。

可能存在于由 $A1k^1$ 代表的脂族或杂脂族链上的可取代基包括一个、两个、三个或更多个取代基, 其中每一取代基可以是相同或不同的, 选自卤原子, 例如氟、氯、溴或碘原子; 或 $-OH$; $-CO_2H$; $-CO_2R^9$, 其中 R^9 是如上关于 R^5 所定义的可取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基; $-CONHR^9$; $-CON(R^9)_2$; $-COR^9$, 例如 $-COCH_3$; C_{1-6} 烷氧基, 例如甲氧基或乙氧基; 巯基; $-S(O)R^9$; $-S(O)_2R^9$; C_{1-6} 烷硫基, 例如甲硫基或乙硫基; 氨基或取代的氨基。取代的氨基包括 $-NHR^9$ 和 $-N(R^9)_2$ 基团。若两个 R^9 基团存在于任意上述取代基中, 则它们可以是相同或不同的。

若存在于本发明化合物中的基团 R^x 、 R^y 和/或 R^z 中, 由基团 R^3 代表的可选被取代的环脂族基团包括可选被取代的 C_{3-10} 环脂族基团。确切实

例包括可选被取代的 C_{3-10} 环烷基，例如 C_{3-8} 环烷基，或者 C_{3-10} 环烯基，例如 C_{3-8} 环烯基。

若存在于基团 R^x 、 R^y 和/或 R^z 中，由基团 R^3 代表的可选被取代的杂环脂族基团包括可选被取代的 C_{3-10} 杂环脂族基团。确切实例包括可选被取代的 C_{3-10} 杂环烷基，例如 C_{3-7} 杂环烷基，或者 C_{3-10} 杂环烯基，例如 C_{3-7} 杂环烯基，所述基团中每一个含有一个、两个、三个或四个如上所定义的杂原子或含杂原子基团 L^5 。

若存在于基团 R^x 、 R^y 和/或 R^z 中，由基团 R^3 代表的可选被取代的多环脂族基团包括可选被取代的 C_{7-10} 二-或三-环烷基或者 C_{7-10} 二-或三-环烯基。由基团 R^3 代表的可选被取代的杂多环脂族基团包括刚才所述的可选被取代的多环脂族基团，但是每一基团另外含有一个、两个、三个或四个 L^5 原子或基团。

由基团 R^3 代表的环脂族、多环脂族、杂环脂族和杂多环脂族基团的确切实例包括可选被取代的环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、2-环丁烯-1-基、2-环戊烯-1-基、3-环戊烯-1-基、金刚烷基、降冰片基、降冰片烯基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻吩-1-氧化物、四氢噻吩-1,1-二氧化物、吡咯啉（例如 2-或 3-吡咯啉基）、吡咯烷基、吡咯烷酮、噁唑烷基、噁唑烷酮、二氧戊环基（例如 1,3-二氧戊环基）、咪唑啉基（例如 2-咪唑啉基）、咪唑烷基、吡唑啉基（例如 2-吡唑啉基）、吡唑烷基、吡喃基（例如 2-或 4-吡喃基）、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢噻喃-1-氧化物、四氢噻喃-1,1-二氧化物、哌啶基、哌啶酮、二噁烷基（例如 1,3-二噁烷基或 1,4-二噁烷基）、吗啉基、吗啉酮、二噻烷基（例如 1,3-二噻烷基或 1,4-二噻烷基）、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3,5-三噻烷基、噁嗪基（例如 2H-1,3-、6H-1,3-、6H-1,2-、2H-1,2-或 4H-1,4-噁嗪基）、1,2,5-噁嗪基、异噁嗪基（例如邻-或对-异噁嗪基）、噁噻嗪基（例如 1,2,5-或 1,2,6-噁噻嗪基）或 1,3,5-噁二噻基。

可能存在于由基团 R^3 代表的环脂族、多环脂族、杂环脂族或杂多环

脂族基团上的可选取代基包括一个、两个、三个或更多个取代基，各自选自：卤原子，例如氟、氯、溴或碘原子；或 C_{1-6} 烷基，例如甲基、乙基、丙基或异丙基；卤代 C_{1-6} 烷基，例如卤代甲基或卤代乙基，例如二氟甲基或三氟甲基，可选地被羟基取代，例如 $-C(OH)(CF_3)_2$ ； C_{1-6} 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基或丙氧基；卤代 C_{1-6} 烷氧基，例如卤代甲氧基或卤代乙氧基，例如二氟甲氧基或三氟甲氧基；巯基； C_{1-6} 烷硫基，例如甲硫基、乙硫基或丙硫基；或者 $-(Alk^4)_g R^{10}$ 基团，其中 Alk^4 是直链或支链 C_{1-3} 亚烷基链， g 是零或整数 1， R^{10} 是 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-N(R^{11})_2$ （其中 R^{11} 是如本文关于 R^8 所定义的原子或基团）、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^{11})_2$ 、 $-CSN(R^{11})_2$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CSN(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})COR^{11}$ 、 $-N(R^{11})CSR^{11}$ 、 $-SO_2N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{11}$ 、 $-N(R^{11})CON(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})CSN(R^{11})$ 、 $N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$ 或可选被取代的苯基。若两个 R^{11} 原子或基团存在于这些取代基中，则它们可以是相同或不同的或者连接构成如前文当 R^6 和 R^7 连接在一起时所述的杂环。可选被取代的苯基包括被下述的 R^{13} 基团中的一个、两个或三个取代的苯基。

另外，若基团 R^3 是含有一个或多个氮原子的杂环脂族基团，则每个氮原子可以可选地被基团 $-(L^6)_p(Alk^5)_q R^{12}$ 取代，其中 L^6 是 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CON(R^8)-$ 、 $-CSN(R^8)-$ 或 $SO_2N(R^8)-$ ； p 是零或整数 1， Alk^5 是可选被取代的脂族或杂脂族链； q 是零或整数 1； R^{12} 是氮原子或者可选被取代的环脂族、杂环脂族、多环脂族、多杂环脂族、芳族或杂芳族基团。

由 Alk^4 代表的 C_{1-3} 亚烷基链包括 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 和 $-CH_2CH(CH_3)-$ 链。

由 Alk^5 代表的可选被取代的脂族或杂脂族链包括如上关于 Alk^1 所述那些可选被取代的链。可能存在于这些基团上的可选取代基包括上述与 Alk^1 有关的那些。

由 R^{12} 代表的环脂族、杂环脂族、多环脂族或多杂环脂族基团包括刚才关于基团 R^3 所述那些基团。可能存在于这些基团上的可选取代基包括上述与 R^3 环脂族基团有关的那些。

由 R^{12} 代表的芳族或杂芳族基团包括本文关于基团 Ar^1 所述那些基团。可能存在于这些基团上的可选取代基包括下文所述那些 R^{13} 可选取代基。

若基团 R^3 是可选被取代的芳族或杂芳族基团, 则它例如可以是如本文关于基团 Ar^1 所述的芳族或杂芳族基团。

可能存在于由基团 R^3 代表的芳族或杂芳族基团上的可选取代基包括一个、两个、三个或更多个取代基, 各自选自原子或基团 R^{13} , 其中 R^{13} 是 $-R^{13a}$ 或 $-Alk^6(R^{13a})_m$, 其中 R^{13a} 是卤原子, 或者氨基 ($-NH_2$)、取代的氨基、硝基、氰基、脒基、羟基 ($-OH$)、取代的羟基、甲酰基、羧基 ($-CO_2H$)、酯化羧基、巯基 ($-SH$)、取代的巯基、 $-COR^{14}$ [其中 R^{14} 是 $-Alk^6(R^{13a})_m$ 、芳基或杂芳基]、 $-CSR^{14}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SOR^{14}$ 、 $-SO_2R^{14}$ 、 $-SO_3R^{14}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^{14}$ 、 $SO_2N(R^{14})_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CSNH_2$ 、 $-CONHR^{14}$ 、 $-CSNHR^{14}$ 、 $-CON[R^{14}]_2$ 、 $-CSN(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{14}$ 、 $-N(SO_2R^{14})_2$ 、 $-NH(R^{11})SO_2NH_2$ 、 $-N(R^{11})SO_2NHR^{14}$ 、 $-N(R^{11})SO_2N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{11})COR^{14}$ 、 $-N(R^{11})CONH_2$ 、 $-N(R^{11})CONHR^{14}$ 、 $-N(R^{11})CON(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{11})CSNH_2$ 、 $-N(R^{11})CSNHR^{14}$ 、 $-N(R^{11})CSN(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{11})CSR^{14}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{14}$ 、 $-SO_2NHet^1$ [其中 $-NHet^1$ 是可选被取代的 C_{5-7} 环氨基, 可选地含有一个或多个其他 $-O-$ 或 $-S-$ 原子或者 $-N(R^{11})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $S(O)$ 或 $-S(O)_2$ 基团]、 $-CONHet^1$ 、 $-CSNHet^1$ 、 $-N(R^{11})SO_2NHet^1$ 、 $-N(R^{11})CONHet^1$ 、 $-N(R^{11})CSNHet^1$ 、 $-SO_2N(R^{11})Het^2$ [其中 Het^2 是可选被取代的单环 C_{5-7} 碳环基团, 可选地含有一个或多个 $-O-$ 或 $-S-$ 原子或者 $-N(R^{11})-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-C(S)-$ 基团]、 $-Het^2$ 、 $-CON(R^{11})Het^2$ 、 $-CSN(R^{11})Het^2$ 、 $-N(R^{11})CON(R^{11})Het^2$ 、 $-N(R^{11})CSN(R^{11})Het^2$ 、芳基或杂芳基; Alk^6 是直链或支链 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚链烯基或 C_{2-6} 亚炔基链, 可选地被一个、两个或三个 $-O-$ 或 $-S-$ 原子或者 $-S(O)_n-$ [其中 n 是整数 1 或 2] 或 $-N(R^{15})-$ 基团 [其中 R^{15} 是氢原子或者 C_{1-6} 烷基, 例如甲基或乙基] 中断; m 是零或整数 1、2 或 3。将被领会的是, 若两个 R^{11} 或 R^{14} 基团存在于上述取代基之一中, 则 R^{11} 或 R^{14} 基团可以是相同或不同的。

若基团 $-Alk^6(R^{13a})_m$ 中的 m 是整数 1、2 或 3, 则所要理解的是取代基 R^{13a} 可能存在于 $-Alk^6$ 中任意适合的碳原子上。若存在一个以上 R^{13a} 取代

基, 则它们可以是相同或不同的而且可能存在于 $-A1k^6$ 中相同或不同的原子上。显然, 若 m 是零且不存在取代基 R^{13a} , 则由 $A1k^6$ 代表的亚烷基、亚链烯基或亚炔基链变为烷基、链烯基或炔基。

若 R^{13a} 是取代的氨基, 则它例如可以是基团 $-NHR^{14}$ [其中 R^{14} 是如上所定义的]或基团 $-N(R^{14})_2$, 其中每一 R^{14} 基团是相同或不同的。

若 R^{13a} 是卤原子, 则它例如可以是氟、氯、溴或碘原子。

若 R^{13a} 是取代的羟基或取代的巯基, 则它例如可以分别是基团 $-OR^{14}$ 或 $-SR^{14}$ 或者 $-SC(=NH)NH_2$ 基团。

由基团 R^{13a} 代表的酯化羧基包括式 $-CO_2A1k^8$ 基团, 其中 $A1k^8$ 是可选被取代的直链或支链 C_{1-8} 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; C_{6-12} 芳基 C_{1-8} 烷基, 例如可选被取代的苄基、苄乙基、苄丙基、1-萘甲基或2-萘甲基; C_{6-12} 芳基, 例如可选被取代的苯基、1-萘基或2-萘基; C_{6-12} 芳氧基 C_{1-8} 烷基, 例如可选被取代的苯氧基甲基、苯氧基乙基、1-萘氧基甲基或2-萘氧基甲基; 可选被取代的 C_{1-8} 烷酰氧基 C_{1-8} 烷基, 例如新戊酰氧基甲基、丙酰氧基乙基或丙酰氧基丙基; 或 C_{6-12} 芳酰氧基 C_{1-8} 烷基, 例如可选被取代的苯甲酰氧基乙基或苯甲酰氧基丙基。存在于 $A1k^8$ 基团上的可选项代基包括如上所述的 R^{13a} 取代基。

若 $A1k^6$ 存在于取代基中或者作为取代基存在, 则它例如可以是亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基、亚仲丁基、亚叔丁基、亚乙烯基、2-亚丙烯基、2-亚丁烯基、3-亚丁烯基、亚乙炔基、2-亚丙炔基、2-亚丁炔基或3-亚丁炔基链, 可选地被一个、两个或三个 $-O-$ 或 $-S-$ 原子或者 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-N(R^8)-$ 基团中断。

由基团 R^{13a} 或 R^{14} 代表的芳基或杂芳基包括如上关于基团 Ar^1 所述的可选项代基的单-或二-环 C_{6-12} 芳族或 C_{1-9} 杂芳族基团。芳族和杂芳族基团可以酌情通过任意碳原子或杂原子、例如氮原子连接于式(1)化合物的其余部分。

若 $-NHet^1$ 或 $-Het^2$ 构成取代基 R^{13} 的一部分, 则各自例如可以是可选被取代的吡咯烷基、吡唑烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基

或噻唑烷基。另外，Het²例如可以代表可选被取代的环戊基或环己基。可能存在于-NHet¹或-Het²上的可选取代基包括上述与由 Alk¹代表的脂族链有关的那些可选取代基。

特别有用的由 R¹³代表的原子或基团包括氟、氯、溴或碘原子；或者 C₁₋₆烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基；可选被取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基（例如叔丁氧羰基哌嗪基）、吡咯烷基、二氧戊环基、二噁烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基或吡啶基；C₁₋₆羟基烷基，例如羟甲基或羟乙基；羧基 C₁₋₆烷基，例如羧乙基；C₁₋₆烷硫基，例如甲硫基或乙硫基；羧基 C₁₋₆烷硫基，例如羧甲硫基、2-羧基乙硫基或 3-羧基丙硫基；C₁₋₆烷氧基，例如甲氧基或乙氧基；羟基 C₁₋₆烷氧基，例如 2-羟基乙氧基；可选被取代的苯氧基、吡啶氧基、噻唑氧基、苯硫基或吡啶硫基；C₄₋₇环烷基，例如环丁基、环戊基；C₅₋₇环烷氧基，例如环戊氧基；卤代 C₁₋₆烷基，例如三氟甲基；卤代 C₁₋₆烷氧基，例如三氟甲氧基；C₁₋₆烷基氨基，例如甲氨基、乙氨基或丙氨基；C₆₋₁₂芳基 C₁₋₆烷基氨基，例如苄氨基、4-氟苄氨基或 4-羟基苄氨基；氨基 (-NH₂)；氨基 C₁₋₆烷基，例如氨基甲基或氨基乙基；C₁₋₆二烷基氨基，例如二甲氨基或二乙氨基；氨基 C₁₋₆烷基氨基，例如氨基乙氨基或氨基丙氨基；可选被取代的 Het¹NC₁₋₆烷基氨基，例如 3-吗啉代丙氨基；C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基，例如乙氨基乙基；C₁₋₆二烷基氨基 C₁₋₆烷基，例如二乙氨基乙基；氨基 C₁₋₆烷氧基，例如氨基乙氧基；C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷氧基，例如甲氨基乙氧基；C₁₋₆二烷基氨基 C₁₋₆烷氧基，例如二甲氨基乙氧基、二乙氨基乙氧基、二异丙氨基乙氧基或二甲氨基丙氧基；羟基 C₁₋₆烷基氨基，例如 2-羟基乙氨基、3-羟基丙氨基或 3-羟基丁氨基；亚氨基，例如苯二甲酰亚氨基或萘二甲酰亚氨基（例如 1,8-萘二甲酰亚氨基）；硝基；氰基；腈基；羟基 (-OH)；甲酰基 [HC(O)-]；羧基 (-CO₂H)；-CO₂Alk⁸ [其中 Alk⁸ 是如上所定义的]；C₁₋₆烷酰基，例如乙酰基、丙酰基或丁酰基；可选被取代的苯甲酰基；巯基 (-SH)；硫代 C₁₋₆烷基，例如硫甲基或硫乙基；-SC(=NH)NH₂；磺酰基 (-SO₃H)；-SO₃Alk⁸；C₁₋₆烷基亚磺酰基，例如甲亚

磺酰基、乙亚磺酰基或丙亚磺酰基； C_{1-6} 烷基磺酰基，例如甲磺酰基、乙磺酰基或丙磺酰基；氨基磺酰基 ($-SO_2NH_2$)、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基，例如甲氨基磺酰基、乙氨基磺酰基或丙氨基磺酰基； C_{1-6} 二烷基氨基磺酰基，例如二甲氨基磺酰基或二乙氨基磺酰基；苯氨基磺酰基；酰氨基 ($-CONH_2$)； C_{1-6} 烷基氨基羰基，例如甲氨基羰基、乙氨基羰基或丙氨基羰基； C_{1-6} 二烷基氨基羰基，例如二甲氨基羰基或二乙氨基羰基；氨基 C_{1-6} 烷基氨基羰基，例如氨基乙氨基羰基； C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基氨基羰基，例如甲氨基乙氨基羰基； C_{1-6} 二烷基氨基 C_{1-6} 烷基氨基羰基，例如二乙氨基乙氨基羰基；氨基羰基氨基； C_{1-6} 烷基氨基羰基氨基，例如甲氨基羰基氨基或乙氨基羰基氨基； C_{1-6} 二烷基氨基羰基氨基，例如二甲氨基羰基氨基或二乙氨基羰基氨基； C_{1-6} 烷基氨基羰基 C_{1-6} 烷基氨基，例如甲氨基羰基甲氨基；氨基硫代羰基氨基； C_{1-6} 烷基氨基硫代羰基氨基，例如甲氨基硫代羰基氨基或乙氨基硫代羰基氨基； C_{1-6} 二烷基氨基硫代羰基氨基，例如二甲氨基硫代羰基氨基或二乙氨基硫代羰基氨基； C_{1-6} 烷基氨基硫代羰基 C_{1-6} 烷基氨基，例如乙氨基硫代羰基甲氨基； $-CONHC(=NH)NH_2$ ； C_{1-6} 烷基磺酰氨基，例如甲磺酰氨基或乙磺酰氨基；卤代 C_{1-6} 烷基磺酰氨基，例如三氟甲磺酰氨基； C_{1-6} 二烷基磺酰氨基，例如二甲磺酰氨基或二乙磺酰氨基；可选被取代的苯磺酰氨基；氨基磺酰氨基 ($-NHSO_2NH_2$)； C_{1-6} 烷基氨基磺酰氨基，例如甲氨基磺酰氨基或乙氨基磺酰氨基； C_{1-6} 二烷基氨基磺酰氨基，例如二甲氨基磺酰氨基或二乙氨基磺酰氨基；可选被取代的吗啉磺酰氨基或吗啉磺酰基 C_{1-6} 烷基氨基；可选被取代的苯氨基磺酰氨基； C_{1-6} 烷酰氨基，例如乙酰氨基；氨基 C_{1-6} 烷酰氨基，例如氨基乙酰氨基； C_{1-6} 二烷基氨基 C_{1-6} 烷酰氨基，例如二甲氨基乙酰氨基； C_{1-6} 烷酰氨基 C_{1-6} 烷基，例如乙酰氨基甲基； C_{1-6} 烷酰氨基 C_{1-6} 烷基氨基，例如乙酰氨基乙氨基； C_{1-6} 烷氧基羰基氨基，例如甲氧羰基氨基、乙氧羰基氨基或叔丁氧羰基氨基；或者可选被取代的苄氧基、吡啶甲氧基、噻唑甲氧基、苄氧羰基氨基、苄氧羰基氨基 C_{1-6} 烷基（例如苄氧羰基氨基乙基）、苄硫基 (thiobenzyl)、吡啶甲硫基或噻唑甲硫基。

如果需要的话，两个 R^{13} 取代基可以连接在一起而构成环状基团，例如环状醚，例如 C_{1-6} 亚烷二氧基，例如亚甲二氧基或亚乙二氧基。

将被领会的是，若存在两个或更多个 R^{13} 取代基，则它们不必是相同的原子和/或基团。一般而言，取代基可以存在于由 R^3 代表的芳族或杂芳族基团中任意可用的环位置。

若基团 R^x 和 R^y 连接在一起而构成与由式 (1) 所定义的环丁烯酮环连接的、可选被取代的螺连接的环脂族或杂环脂族基团，则它可以是如前文关于 R^3 所述的任意这类环脂族或杂环脂族基团。可能存在于这类螺连接的环脂族或杂脂族基团上的可选取代基包括关于 R^3 所述那些可选取代基。

式 (1)、(2) 或 Ar^1W 化合物中某些取代基的存在可以使化合物的盐能够使用。适合的盐包括药学上可接受的盐，例如从无机或有机酸衍生的酸加成盐和从无机与有机碱衍生的盐。

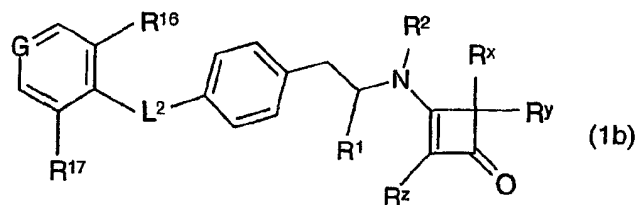
酸加成盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、烷基磺酸盐（例如甲磺酸盐、乙磺酸盐或异硫羧酸盐 (isothionates)）、芳基磺酸盐（例如对-甲苯磺酸盐、苯磺酸盐或萘磺酸盐）、磷酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、草酸盐、酒石酸盐和苯甲酸盐。

从无机或有机碱衍生的盐包括碱金属盐，例如钠或钾盐；碱土金属盐，例如镁或钙盐；和有机胺盐，例如吗啉、哌啶、二甲胺或二乙胺盐。

在式 (1) 或 Ar^1W 化合物中， Ar^1 优选地是可选被取代的苯基、单环杂芳族或二环杂芳族基团。特别有用的单环杂芳族基团是如前文所述的可选被取代的五-或六-元杂芳族基团，尤其是含有一个或两个选自氧、硫或氮原子的杂原子的五-或六-元杂芳族基团。含氮基团是尤其有用的，确切为吡啶基或嘧啶基。存在于这些单环 Ar^1 基团上的特别有用的取代基包括卤原子或者烷基、卤代烷基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^6)COR^7$ 或 $-CN$ 基团，如上关于式 (1) 化合物所述。由 Ar^1 代表的特别有用的二环杂芳族基团包括可选被取代的十-元稠合环状杂芳族基团，含有一个、两个或三个、尤其一个或两个杂原子，尤其是氮原子。

确切实例包括可选被取代的萘啶基(尤其是2,6-萘啶基、2,7-萘啶基)、喹啉基和异喹啉基(尤其是异喹啉-1-基)。确切的可选取代基包括刚才关于单环杂芳族基团所述的那些。

本发明的方法特别可用于制备式(1b)化合物:



其中-G=是 $-CR^{18}=$ 、 $-N=$ 或 $-N(O)=$;

R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 可以是相同或不同的,各自是氢原子或者原子或基团 $-L^3(A1k^2)_tL^4(R^5)_u$,其中 L^3 、 $A1k^2$ 、 t 、 L^4 、 R^5 和 u 是如前文所定义的;

L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^x 、 R^y 和 R^z 是如关于式(1)所定义的;

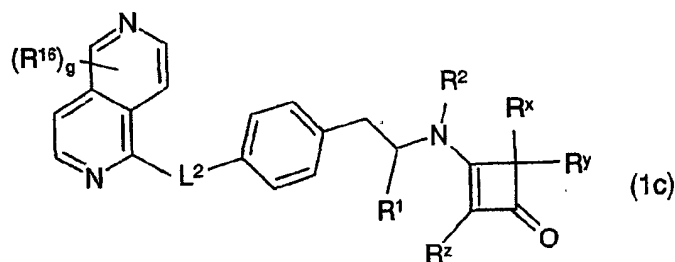
及其盐、溶剂化物、水化物和N-氧化物。

在其中G是 $-CR^{18}=$ 基团的一类优选的式(1b)化合物中, R^{18} 是氢原子。在另一类优选的化合物中, R^{18} 是如下关于 R^{16} 定义的优选原子或基团,尤其是 C_{1-6} 烷氧基,尤其是甲氧基或乙氧基。

在另一类优选的式(1b)化合物中,G是 $-N=$ 或 $-N(O)=$ 基团。

式(1b)化合物中的 R^{16} 和 R^{17} 各自优选地是如上关于式(1)化合物所确切描述的,除了氢原子以外。特别有用的 R^{16} 和 R^{17} 取代基包括卤原子,尤其是氟或氯原子;或者 C_{1-6} 烷基,尤其是甲基、乙基或异丙基;卤代 C_{1-6} 烷基,尤其是卤代甲基,最尤其是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$; C_{1-6} 烷氧基,尤其是甲氧基或乙氧基;或者卤代 C_{1-6} 烷氧基,尤其是卤代甲氧基,最尤其是 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-OCH_2F$ 基团。

另一组确切按照本发明方法制备的化合物具有式(1c):



其中 g 是整数 1、2、3 或 4;

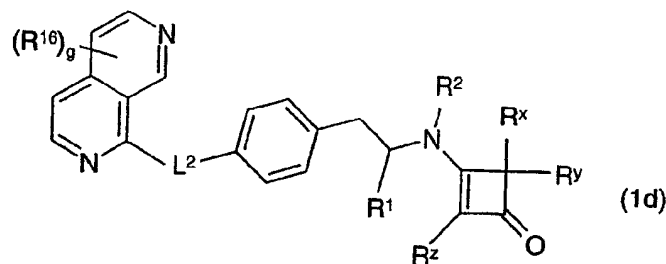
R^{16} 是原子或基团 $-L^3(A1k^2)_tL^4(R^5)_u$, 其中 L^3 、 $A1k^2$ 、 t 、 L^4 、 R^5 和 u 是如前文所定义的;

L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^x 、 R^y 和 R^z 是如关于式 (1) 所定义的;

及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物。

确切的 R^{16} 取代基当存在于式 (1c) 化合物中时包括卤原子, 尤其是氟、氯或溴原子; 或者 C_{1-6} 烷基, 例如甲基、乙基或异丙基; 卤代 C_{1-6} 烷基, 尤其是卤代甲基, 最尤其是 $-CF_3$; C_{1-6} 烷氧基, 尤其是甲氧基; 卤代 C_{1-6} 烷氧基, 尤其是卤代甲氧基, 最尤其是 $-OCF_3$; $-CN$; $-CO_2CH_3$; $-NO_2$; 氨基 ($-NH_2$); 取代的氨基 ($-NR^6R^7$), 尤其是 $-NHCH_3$ 和 $-N(CH_3)_2$; $-N(R^6)COCH_3$, 尤其是 $-NHCOCH_3$ 基团; 或者可选被取代的苯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基和嘧啶基。

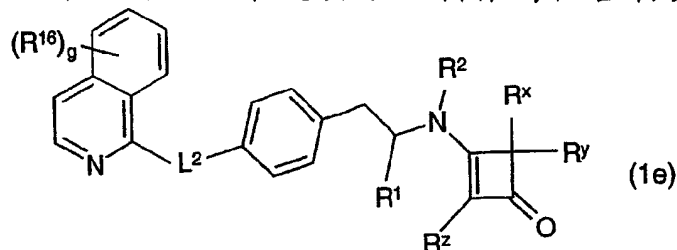
本方法也特别可用于制备式 (1d) 化合物:



其中 R^{16} 、 g 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^x 、 R^y 和 R^z 是如关于式 (1c) 所定义的; 及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物。

式 (1d) 化合物中的每一 R^{16} 原子或基团可以独立地选自如前文关于式 (1c) 化合物所确切定义的原子或基团 $-L^3(A1k^2)_tL^4(R^5)_u$ 。

另一组特别有用的按照本发明方法制备的化合物具有式 (1e):



其中 R^{16} 、 g 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^x 、 R^y 和 R^z 是如关于式 (1c) 所定义的；及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物。

式 (1e) 化合物中的每一 R^{16} 原子或基团可以独立地选自如前文关于式 (1c) 化合物所定义的原子或基团 $-L^3(Alk^2)_tL^4(R^5)_u$ 。

在一类优选的式 (1e) 化合物中，至少一个 R^{16} 原子或基团存在于异喹啉环的 3-位。在一组优选的这类化合物中， R^{16} 是可选被取代的苯基环。可能存在于苯基环上的可取代基包括卤原子，尤其是氟或氯原子；或者 C_{1-6} 烷基，尤其是甲基、乙基或异丙基；卤代 C_{1-6} 烷基，尤其是卤代甲基，最尤其是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ ； C_{1-6} 烷氧基，尤其是甲氧基或乙氧基；或卤代 C_{1-6} 烷氧基，尤其是卤代甲氧基，最尤其是 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-OCH_2F$ 基团。

将被理解的是，根据式 (1b)、(1c)、(1d) 和 (1e) 的化合物在适当时候包括对应的羟基互变体。

将被领会的是，用于制备式 (1b)、(1c)、(1d) 和 (1e) 化合物的方法各自包括利用如本文所述方法使式 Ar^1W 化合物与式 (2) 化合物反应，其中 Ar^1 是特别优选的芳基或杂芳基。

在本发明的一个确切方面，制备了其中 R^1 是 $-CO_2H$ 基团的式 (1)、(1b)、(1c)、(1d) 和 (1e) 化合物。

在本发明的另一确切方面，制备了其中 R^1 是式 $-CO_2Alk^7$ 酯化羧基的式 (1)、(1b)、(1c)、(1d) 和 (1e) 化合物，它们可以有利地用作活性化合物的前体药物。在这类化合物中， Alk^7 优选地是 C_{1-8} 烷基，尤其是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基或新戊基；可选被取代的 C_{3-8} 环烷基，尤其是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基；可选被取代的 C_{3-8} 杂环烷基，尤其是四氢呋喃基，例如四氢呋喃-3-基，吡咯烷基，例如 1-甲基吡咯烷基，例如 1-甲基吡咯烷-3-基，哌啶基，例如 1-甲基哌啶基，例如 1-甲基哌啶-4-基，四氢吡喃基，例如四氢吡喃

-4-基, 或者 2-氧代-[1, 3]二氧杂环戊烯-4-基, 例如 5-甲基-2-氧代-[1, 3]二氧杂环戊烯-4-基; 可选被取代的 C_{6-10} 芳基, 尤其是苯基; 可选被取代的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基, 尤其是苄基; 可选被取代的杂 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基, 尤其是吡啶基 C_{1-3} 烷基, 例如吡啶基甲基, 例如吡啶-4-基甲基, 或者吡啶基乙基, 例如吡啶-4-基乙基, 或者咪唑基 C_{1-3} 烷基, 例如咪唑基乙基, 例如 2-咪唑-1-基乙基, 或者咪唑基丙基, 例如 2-咪唑-1-基丙基; 可选被取代的羟基 C_{1-6} 烷基, 尤其是羟基乙基, 例如 2-羟基乙基, 或者羟基丙基, 例如 3-羟基丙基或 2, 3-二羟基丙基; 可选被取代的 C_{3-8} 杂环烷基 C_{1-6} 烷基, 尤其是吗啉基-N-乙基; 可选被取代的 N-二- C_{1-8} 烷基氨基 C_{1-8} 烷基, 尤其是 N-二甲氨基乙基或 N-二乙氨基乙基; 或者可选被取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 尤其是甲氧基乙基。尤其优选的酯化羧基包括 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 基团。

本方法尤其可用于制备酯化羧基 ($-\text{CO}_2\text{Alk}^7$), 选自 $-\text{CO}_2$ (羟基 C_{1-6} 烷基), 尤其是 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

一般在式 (1)、(1b)、(1c)、(1d)、(1e)、(2)、(4) 和 (5) 化合物中, R^2 优选地是氢原子。

在一个优选的方面, 制备了式 (1b) 化合物, 其中 L^2 是 $-\text{CON}(\text{R}^4)-$ 基团 [其中 R^4 优选地是氢原子或 C_{1-3} 烷基], 尤其是 $-\text{CONH}-$ 基团。在这类化合物中, $-\text{G}=$ 优选地是 $-\text{N}=$ 或 $-\text{N}(\text{O})=$ 。最优选地, G 是 $-\text{N}=$ 。

在另一个优选的方面, 制备了式 (1c)、(1d) 和 (1e) 化合物, 其中 L^2 是 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 基团 [其中 R^4 优选地是氢原子或 C_{1-3} 烷基]。尤其优选的 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 基团是 $-\text{NH}-$ 。

在一个一般优选的方面, 制备了式 (1)、(1b)、(1c)、(1d) 和 (1e) 化合物, 其中 R^x 、 R^y 和/或 R^z 是可选被取代的烷基, 最优选可选被取代的 C_{1-8} 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正庚基或正己基。可能存在于这类 R^x 、 R^y 和/或 R^z 烷基上的特别优选的可选取代基包括卤原子, 尤其是氟或氯原子; C_{1-6} 烷氧基, 尤其是甲氧基; 卤代 C_{1-6} 烷氧基, 尤其是 $-\text{OCF}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{CO}_2\text{CH}_3$; $-\text{NO}_2$; 取代的氨基 ($-\text{NR}^4\text{R}^7$), 尤其

是 $-\text{NHCH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；和可选被取代的苯基，其中的可选项取代基包括卤原子，尤其是氟、氯或溴原子；或者 C_{1-6} 烷基，例如甲基、乙基或异丙基；卤代 C_{1-6} 烷基，尤其是卤代甲基，最尤其是 $-\text{CF}_3$ ； C_{1-6} 烷氧基，尤其是甲氧基；或卤代 C_{1-6} 烷氧基，尤其是卤代甲氧基，最尤其是 $-\text{OCF}_3$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{NO}_2$ ；氨基 $(-\text{NH}_2)$ ；取代的氨基 (NR^6R^7) ，尤其是 $-\text{NHCH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；和 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_3$ ，尤其是 $-\text{NHCOCH}_3$ 基团。

在一个一般优选的方面，制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物，其中 R^x 、 R^y 和/或 R^z 是可选被取代的烷基，最优选可选被取代的 C_{1-3} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正庚基或正己基。可能存在于这类 R^x 、 R^y 和/或 R^z 烷基上的特别优选的可选项取代基包括卤原子，尤其是氟或氯原子； C_{1-6} 烷氧基，尤其是甲氧基；卤代 C_{1-6} 烷氧基，尤其是 $-\text{OCF}_3$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{NO}_2$ ；取代的氨基 $(-\text{NR}^6\text{R}^7)$ ，尤其是 $-\text{NHCH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；和可选被取代的苯基，其中可选项取代基是如上所定义的。

在另一个优选的方面，制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物，其中 R^z 是氢原子。

在另一个优选的方面，制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物，其中 R^x 是氢原子。

在另一个优选的方面，制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物，其中 R^z 是卤原子，尤其是氟、氯、溴或碘原子，最尤其是氯或溴原子。

在另一个优选的方面，制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物，其中 R^z 是基团 $-\text{L}^1(\text{Alk}^1)_n\text{R}^3$ 。在这类化合物中， L^1 优选地是共价键或者 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{Se}-$ 原子或者 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^8)-$ ，尤其是 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 基团。最优选地， L^1 是 $-\text{S}-$ 原子或 $-\text{S}(\text{O})-$ 基团。在这类化合物中， R^3 优选地是氢原子；或者可选被取代的 C_{3-10} 环脂族基团，尤其是 C_{3-7} 环烷基，最尤其是可选被取代的环戊基、环己基或环庚基；或者可选被取代的 C_{3-10} 杂环脂族基团，尤其是 C_{3-7} 杂环烷基，最尤其是可选被取代的吡啶基、吡嗪基、吡咯烷基、咪唑烷基、二噁烷基或吡唑烷基；或者可选被取代

的 C_{6-12} 芳族基团, 优选可选被取代的苯基; 或者可选被取代的 C_{1-9} 杂芳族基团, 优选可选被取代的单环 C_{1-9} 杂芳族基团, 最优选 5-或 6-元单环杂芳族基团, 含有一个、两个、三个或四个选自氧、硫或氮原子的杂原子, 尤其是可选被取代的呋喃基、噻吩基、咪唑基 (例如 1-甲基咪唑-2-基)、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。可能存在于这类杂环脂族基团上的可选取代基包括如下当 R^x 和 R^y 连接构成可选被取代的螺连接的杂环脂族基团时所述的那些取代基。可能存在于这类芳族与杂芳族基团上的可选取代基包括如前文关于式 (1b) 化合物中 R^{16} 取代基所述的那些取代基。在一组优选的这类化合物中, n 是零。在另一组优选的这类化合物中, L^1 是共价键, n 是零。在这组化合物中, R^3 优选地是如刚才所述的可选被取代的 C_{3-10} 环脂族、 C_{3-10} 杂环脂族、 C_{6-12} 芳族或单环 C_{1-9} 杂芳族基团。在另一组优选的这类化合物中, n 是整数 1, Alk^1 优选地是可选被取代的脂族链, 最优选可选被取代的 C_{1-6} 亚烷基链, 尤其是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH(CH_3)-$ 链。在另一组优选的这类化合物中, L^1 是共价键, n 是整数 1, Alk^1 优选地是可选被取代的脂族链, 最优选可选被取代的 C_{1-6} 亚烷基链, 尤其是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH(CH_3)-$ 链。在另一组优选的这类化合物中, L^1 是如刚才所述的优选原子或基团, 最尤其是 $-S-$ 原子, n 是整数 1, Alk^1 优选地是可选被取代的脂族链, 最优选可选被取代的 C_{1-6} 亚烷基链, 尤其是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH(CH_3)-$ 链。在这类化合物中, R^3 优选地是氢原子。

可以利用本发明方法制备的最尤其优选的 R^2 基团包括氢或卤原子, 尤其是氟、氯、溴或碘原子; 或者如刚才所定义的式 $-L^1(Alk^1)_nR^3$ 基团, 尤其是如前文所述烷基; 羟基 ($-OH$); C_{1-6} 烷氧基, 尤其是甲氧基、乙氧基或异丙氧基; C_{3-7} 环烷基, 尤其是环戊基或环己基; C_{1-6} 烷硫基, 尤其是甲硫基、乙硫基或异丙硫基; C_{1-6} 烷基亚磺酰基, 尤其是甲亚磺酰基、乙亚磺酰基或异丙亚磺酰基; C_{3-7} 杂环烷基, 尤其是哌啶基, 最尤其是哌啶-3-基, 例如 1-甲基哌啶-3-基, 或二噻烷基, 尤其是 [1, 3] 二噻烷-2-基; C_{6-12} 芳硒基, 尤其是苯硒基; C_{6-12} 芳硫基, 尤其是苯硫基或五氟苯硫基; 单环 C_{1-9} 杂芳硫基, 尤其是四唑-5-基硫基, 最尤其是 1-甲基

-1H-四唑-5-基硫基, 或者咪唑基硫基, 尤其是咪唑-2-基硫基, 最尤其是1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基; 单环 C_{1-9} 杂芳基, 尤其是吡啶基, 最尤其是吡啶-3-基、1-甲基吡啶鎓, 或者吡嗪基, 尤其是吡嗪-2-基; 或 C_{6-12} 芳基 C_{1-3} 烷基, 尤其是苄基。

在另一个优选的方面, 制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物, 其中 R^x 和 R^z 各自是氢原子。

在另一个优选的方面, 制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物, 其中 R^x 是氢原子, R^z 是卤原子, 尤其是氟、氯、溴或碘原子, 最尤其是氯或溴原子, 或者 R^z 是如刚才所述的基团 $-L^1(A1k^1)_nR^3$ 。

在另一个优选的方面, 制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物, 其中 R^x 和 R^y 各自是氢原子, R^z 是卤原子, 尤其是氟、氯、溴或碘原子, 最尤其是氯或溴原子, 或者 R^z 是如刚才所述的基团 $-L^1(A1k^1)_nR^3$ 。

在另一个优选的方面, 制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物, 其中 R^x 是氢原子, R^y 是如刚才关于一般优选烷基所述的可选被取代的烷基。

在另一个优选的方面, 制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物, 其中 R^x 和 R^z 各自是氢原子, R^y 是如刚才所述的可选被取代的烷基。

在另一个优选的方面, 制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物, 其中 R^x 是氢原子, R^z 是卤原子, 尤其是氟、氯、溴或碘原子, 最尤其是氯或溴原子, 或者 R^z 是基团 $-L^1(A1k^1)_nR^3$, 尤其是如刚才确切所述的基团, R^y 是如刚才关于一般优选烷基所述的可选被取代的烷基。

在另一个优选的方面, 制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物, 其中 R^x 是氢原子, R^y 和 R^z 各自是如刚才关于一般优选烷基所述的可选被取代的烷基。

在另一个优选的方面, 制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物, 其中 R^x 和 R^y 各自是如刚才关于一般优选烷基所述的可选被取代的烷基。

在另一个优选的方面, 制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物, 其中 R^x 和 R^y 各自是如刚才关于一般优选烷基所述的可选被取代

的烷基， R^z 是氢原子。

在另一个优选的方面，制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物，其中 R^x 和 R^y 各自是如刚才关于一般优选烷基所述的可选被取代的烷基， R^z 是卤原子，尤其是氟、氯、溴或碘原子，最尤其是氯或溴原子，或者 R^z 是如刚才所述的基团 $-L^1(A1k^1)_nR^3$ 。

在另一个优选的方面，制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物，其中 R^x 、 R^y 和 R^z 各自是如刚才关于一般优选烷基所述的可选被取代的烷基。

在另一个优选的方面，制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物，其中 R^x 和 R^y 连接而构成可选被取代的螺连接的环脂族基团，确切为 C_{3-10} 环脂族基团，最确切为 C_{3-8} 环烷基，尤其是可选被取代的环戊基、环己基、环庚基或环辛基；或者 C_{3-8} 环烯基，尤其是可选被取代的环戊烯基、环己烯基、环庚烯基或环辛烯基。可能存在于这类螺连接的环脂族基团上的特别优选的可选取代基包括卤原子，尤其是氟或氯原子； C_{1-6} 烷基，尤其是甲基、乙基、丙基或异丙基； C_{1-6} 烷氧基，尤其是甲氧基或乙氧基；卤代 C_{1-6} 烷氧基，尤其是 $-OCF_3$ ； $-CN$ ； $-CO_2CH_3$ ； $-NO_2$ ；和取代的氨基 $(-N(R^{11})_2)$ ，尤其是 $-NHCH_3$ 和 $-N(CH_3)_2$ 基团。在一组优选的这类化合物中， R^z 是氢原子。在另一组优选的这类化合物中， R^z 是如刚才所述的烷基。在另一组优选的这类化合物中， R^z 是卤原子，尤其是氟、氯、溴或碘原子，最尤其是氯或溴原子，确切为溴原子。在又一组优选的这类化合物中， R^z 是如刚才所述的基团 $-L^1(A1k^1)_nR^3$ 。

在另一个优选的方面，制备了式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物，其中 R^x 和 R^y 连接构成可选被取代的螺连接的杂环脂族基团，确切为可选被取代的 C_{3-10} 杂环脂族基团，最确切为可选被取代的 C_{3-7} 杂环烷基，尤其是含有一个或两个 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 或 $-C(O)-$ 杂原子或含杂原子基团的可选被取代的 C_{3-7} 杂环烷基。尤其优选的可选被取代的杂环脂族基团包括可选被取代的5-与6-元杂环烷基，含有一个如刚才所述的杂原子或含杂原子基团，尤其是可选被取代的吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻吩-1-氧化物、四氢噻吩-1,1-二

氧化物、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢噻喃-1-氧化物或四氢噻喃-1,1-二氧化物基团。可能存在于这类螺连接的杂环脂族基团上的特别优选的可选取代基包括卤原子,尤其是氟或氯原子; C_{1-6} 烷基,尤其是甲基、乙基、丙基或异丙基; C_{1-6} 烷氧基,尤其是甲氧基或乙氧基; 卤代 C_{1-6} 烷氧基,尤其是 $-OCF_3$; $-CN$; $-CO_2CH_3$; $-NO_2$; 和取代的氨基 ($-N(R^{11})_2$), 尤其是 $-NHCH_3$ 和 $-N(CH_3)_2$ 基团。另外,若螺连接的杂环脂族基团含有氮原子,则它可以被基团 $-(L^6)_p(A1k^5)_qR^{12}$ 取代,其中 L^6 优选地是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$, $A1k^5$ 优选地是可选被取代的 C_{1-6} 亚烷基链,尤其是 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH(CH_3)CH_2-$ 链,或者可选被取代的杂 C_{1-6} 亚烷基链,尤其是 $-CH_2L^5-$ 、 $-CH_2CH_2L^5-$ 、 $-L^5CH_2-$ 或 $-L^5CH_2CH_2-$ 链,其中 L^5 是 $-O-$ 或 $-S-$ 原子或者 $-NH-$ 或 $-N(CH_3)-$ 基团, R^{12} 是氢原子或者可选被取代的苯基环,其中优选的可选取代基包括如上关于与式 (2b) 有关的 R^{16} 所定义的那些原子和基团。在一组优选的这类化合物中, R^2 是氢原子。在另一组优选的这类化合物中, R^2 是如刚才所述的烷基。在另一组优选的这类化合物中, R^2 是卤原子,尤其是氟、氯、溴或碘原子,最尤其是氯或溴原子。在又一组优选的这类化合物中, R^2 是如刚才所述的基团 $-L^1(A1k^1)_nR^3$ 。

本方法特别适合于制备下列化合物:

(2S)-2-[(2-溴-3-氧代螺[3.5]壬-1-烯-1-基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸;

(2S)-2-(2-溴-3-氧代-螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)-3-[4-([2,7]萘啶-1-基氨基)苯基]丙酸;

(2S)-2-[(2-异丙硫基-3-氧代-7-氧杂-螺[3.5]壬-1-烯-1-基)氨基]-3-[4-([2,7]萘啶-1-基氨基)苯基]丙酸;

及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物。

本方法最尤其适合于制备下列化合物:

(2S)-2-[(2-溴-3-氧代螺[3.5]壬-1-烯-1-基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸乙酯;

(2S)-2-(2-溴-3-氧代-螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)-3-[4-([2,7]萘啶-1-基氨基)苯基]丙酸乙酯;

(2S)-2-[(2-异丙硫基-3-氧代-7-氧杂-螺[3.5]壬-1-烯-1-基)氨基]-3-[4-([2,7]萘啶-1-基氨基)苯基]丙酸乙酯;

及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物。

本方法也最尤其适合于制备:

(2S)-2-(2-溴-3-氧代-螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)-3-[4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基]丙酸 2-羟基乙基酯;

及其盐、溶剂化物、水化物和 N-氧化物。

式(1)、(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物是有力的选择性 $\alpha 4$ 整联蛋白抑制剂。这些化合物可用于调控细胞粘着,确切地用于预防和治疗疾病或障碍,包括白细胞外渗在其中起作用的炎症。这种类型的疾病或障碍包括炎性关节炎(例如类风湿性关节炎、脉管炎或多皮肤肌炎)、多发性硬化、同种异体移植排斥、糖尿病、炎性皮肤病(例如牛皮癣或皮炎)、哮喘和炎性肠疾病。这些化合物的用途和制剂更确切地描述在我们的共同未决国际专利申请 PCT/GB 02/00206 中。

为方便起见,下文说明涉及式(1)化合物的制备,但是显然该说明同样适用于式(1b)、(1c)、(1d)和(1e)化合物的制备。

因而,在本发明的方法中,使式(2)的取代的 4-氨基苯丙氨酸与化合物 Ar^1W 反应,得到式(1)化合物。适合于该反应的条件依赖于基团 W 的属性。

因而,若 W 是基团 X^1 ,则反应可以在酸的存在下进行,例如布朗斯台德酸,例如氯化氢。该酸可以是作为反应副产物就地生成的,或者可以在反应开始时作为引发剂加入的,例如催化量的氯化氢。反应可以在多种溶剂中进行,例如醇,例如乙醇;醚,例如四氢呋喃、2-甲氧基乙醚、1,4-二噁烷;乙酸;水;乙腈;取代的酰胺,例如 N,N-二甲基甲酰胺;或者乙酸酯,例如乙酸乙酯。

在本方法的一个确切方面, X^1 是卤原子,尤其是氯或溴原子。

式 Ar^1X^1 化合物可以利用本领域技术人员已知的方法从式 Ar^1OH 醇制备,例如通过在升高的温度下,例如 $110^\circ C$,与卤化剂反应,例如磷酸卤,例如磷酸氯,或者通过与卤化氢反应,例如溴化氢。

式 Ar^1OH 或 Ar^1X^1 中间体可以利用共同未决国际专利申请号 WO 02/069393 中所述方法制备。

若本发明方法中的 W 是基团 $-COX^2$, X^2 是卤原子, 例如氯原子, 则反应可以这样进行, 在碱的存在下, 例如氢化物, 例如氢化钠, 或者胺, 例如三乙胺或 N-甲基吗啉, 在溶剂中, 例如卤代烃, 例如二氯甲烷或四氯化碳, 或者偶极非质子溶剂, 例如酰胺, 例如二甲基甲酰胺, 或者醚, 例如环状醚, 例如四氢呋喃, 或者酯, 例如乙酸乙酯, 例如在环境温度下。酰氯 Ar^1COCl 可以利用本领域技术人员已知的方法从对应的酸制备。

作为替代选择, 酰化作用可以在相同条件下这样进行, 使用酸 (也就是其中 X^2 是 $-OH$), 在缩合剂的存在下, 例如二酰亚胺, 例如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺或 N,N'-二环己基碳二亚胺, 有利地在催化剂的存在下, 例如 N-羟基化合物, 例如 N-羟基三唑, 例如 1-羟基苯并三唑。作为替代选择, 可以在所需酰化反应之前使该酸与氯甲酸酯反应, 例如氯甲酸乙酯。

将为本领域技术人员所领会的是, 酸基团也可以通过反应性酯的生成而被活化, 例如乙基或对-硝基苯基酯。

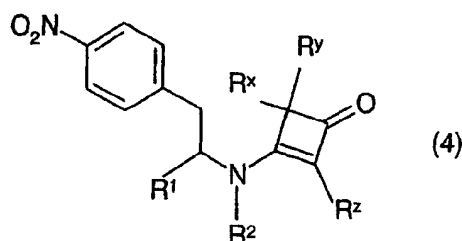
作为替代选择, 若本发明方法中的 W 是基团 $-SO_2X^3$, 则反应可以这样进行, 在碱的存在下, 例如氢化物, 例如氢化钠, 或者胺, 例如三乙胺或 N-甲基吗啉, 在溶剂中, 例如卤代烃, 例如二氯甲烷或四氯化碳, 或者酰胺, 例如二甲基甲酰胺, 或者醚, 例如环状醚, 例如四氢呋喃, 例如在环境温度下。

式 (2) 中间体化合物是新颖的, 构成本发明的另一方面。

一种特别可用于本方法的式 (2) 化合物是:

3-(4-氨基苯基)-2(S)-(3-氧代-7-氧杂螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)-丙酸羟乙基酯。

在本发明的另一方面, 式 (2) 中间体可以通过式 (4) 化合物的还原作用加以制备:



其中 R^1 、 R^2 、 R^x 、 R^y 和 R^z 是如本文所定义的。

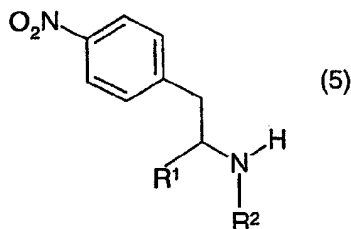
适合的条件可以涉及催化氢化作用，例如使用氢，在金属催化剂的存在下，例如钯，在载体上，例如碳，在溶剂中，例如醚，例如四氢呋喃，或者醇，例如甲醇或乙醇，或者酯，例如乙酸乙酯。反应可以在大气压下或者至多 10 巴压力下进行。作为替代选择，可以采用化学还原作用，例如使用一种金属，例如锡或铁，在酸的存在下，例如盐酸。所生成的胺可以利用本领域技术人员已知的条件烷基化，得到式 (2) 化合物，其中 R^4 是可选被取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基。

式 (4) 中间体化合物是新颖的，构成本发明的另一方面。

一种特别可用于本方法的式 (4) 化合物是：

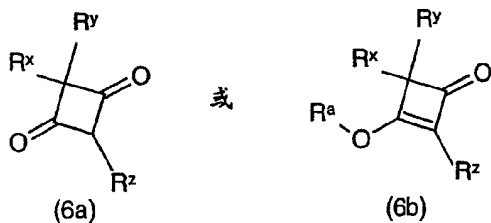
3-(4-硝基苯基)-2(S)-(3-氧代-7-氧杂螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)丙酸羟乙基酯。

因而，按照本发明的另一方面，式 (4) 中间体可以这样制备，使式 (5) 化合物：



其中 R^1 和 R^2 是如本文所定义的；

与式 (6a) 或 (6b) 化合物反应：



其中 R^x 、 R^y 和 R^z 是如本文所定义的， R^a 代表 C_{1-6} 烷基或甲硅烷基。确切的甲硅烷基包括烷基甲硅烷基，例如叔丁基二甲基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基。

反应可以这样进行，在一种惰性溶剂或溶剂混合物中，例如烃，例如芳族烃，例如苯或甲苯，卤代烃，例如 1,2-二氯乙烷或二氯甲烷，或者酯，例如乙酸乙酯，在 0°C 至回流温度的温度下。如果必要的话，例如当使用式 (5) 胺的盐时，可以加入有机碱，例如二异丙基乙胺或三乙胺。

式 (6a) 或 (6b) 中间体可以利用国际专利申请号 WO 02/069393 中所述方法制备。

将被领会的是，式 (5) 中间体若不是商业上可得到的，则可以利用本领域技术人员已知的方法制备。例如，其中 R^1 是 $-\text{CO}_2\text{Alk}^7$ 基团的式 (5) 中间体可以通过对应氨基酸的酯化作用加以制备。

在本方法的一个方面， R^1 尤其是基团 $-\text{CO}_2\text{Alk}^7$ 。

在本方法的另一方面， R^4 尤其是氢原子。

将被领会的是，中间体，例如中间体 Ar^1W 、(5)、(6a) 或 (6b)，如果不是商业上可得到的，那么也可以利用本领域技术人员已知的方法加以制备，参照例如下列文献所述工艺：Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-15 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-19 (John Wiley and Sons, 1999), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Ed. Katritzky et al, Volumes 1-8, 1984 and Volumes 1-11, 1994 (Pergamon), Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Ed. Katritzky et al, Volumes 1-7, 1995 Pergamon), Comprehensive Organic Synthesis, Ed. Trost and Fleming, Volumes 1-9, (Pergamon, 1991), Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis Ed. Paquette, Volumes 1-8 (John Wiley and Sons, 1995), Larock's

Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) and March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1992)。

如果需要的话,通过任选地采用一种或多种随后的反应可以延伸本发明的方法,将式(1)化合物转化为其他式(1)化合物,如下所述。

进而,通过与卤素源(例如溴)或者卤代琥珀酰胺(例如氯代或溴代琥珀酰胺)的反应,可以从其中 R^2 是氢原子的式(1)化合物得到其中 R^2 是卤原子的式(1)化合物。反应可以这样进行,在溶剂中,例如醚,例如环状醚,例如四氢呋喃,或者酯中,例如乙酸乙酯,在约 0° 至 30° 的温度下。若使用溴作为卤素源,则反应可以可选地这样进行,加入碱,例如胺,例如三乙胺,在卤代烃的存在下,例如二氯甲烷。

进而,通过式 $HL^1(A1k^1)_n(R^3)_v$ 中间体与其中 R^2 是氢原子的式(1)化合物的反应,可以制备其中 R^2 是基团 $-L^1(A1k^1)_n(R^3)_v$ 的式(1)化合物,其中 L^1 例如是 Se、S、O 或 $N(R^8)$ 。反应可以这样进行,在有机溶剂中,例如醚,例如环状醚,例如四氢呋喃,在大约室温下,可选地在碱的存在下,例如胺,例如三乙胺。若 R^2 是基团 $-S(A1k^1)_n$, 则该反应可以用式 $-HalS(A1k^1)_n$ 化合物加以实现,其中 Hal 是卤原子,例如氯。

将为本领域技术人员所领会的是,基团 R^2 也可以先于式(1)化合物的中间体中被衍生化,例如如上所述。

进而,含有基团 $A1k^7$ 的式(1)化合物可以相互转化,得到式(1)的酸或者其他衍生物(例如酯)或 biostere。

因而,本方法可以用于水解其中 R^1 是基团 $-CO_2A1k^7$ 的式(1)酯,得到其中 R^1 是 $-CO_2H$ 基团的式(1)化合物。水解作用可以这样进行,使用酸或碱,这依赖于 $A1k^7$ 的属性,例如有机酸,例如三氟乙酸,或者无机碱,例如锂、钠或钾的氢氧化物,可选地在含水有机溶剂中,例如酰胺,例如取代的酰胺,例如二甲基甲酰胺,或者醚,例如环状醚,例如四氢呋喃或二噁烷,或者醇,例如甲醇,在环境温度至回流温度的温度下。如果需要的话,可以使用这类溶剂的混合物。所生成的酸然后可以被进一步衍生化,例如利用本领域技术人员已知的标准方法进行酯化,例如在

酸催化剂的存在下，例如对-甲苯磺酸，与式-HOAlk⁷醇反应。作为替代选择，可以采用缩合剂，例如二酰亚胺，例如1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺或N,N'-二环己基碳二亚胺，有利地在催化剂的存在下，例如N-羟基化合物，例如N-羟基三唑，例如1-羟基苯并三唑。作为替代选择，式(1)酯可以经历酯基转移作用，优选地在酸催化剂的存在下，得到另一种式(1)酯。

在上述方法中，借助盐的生成可以分离和/或结晶含有碱性中心的化合物，这可以提高纯度。适合的盐包括但不限于草酸盐或二-对-甲苯甲酰-D-酒石酸盐。

将被领会的是，式(1)化合物、例如在本文所定义的方法中所生成的那些，或者任意在先的中间体，可以进一步被一种或多种标准合成方法所衍生化，采用取代、氧化、还原或裂解反应。确切的取代方法包括常规的烷基化、芳基化、杂芳基化、酰化、硫代酰化、卤化、磺酰化、硝化、甲酰化和偶联工艺。将被领会的是，这些方法也可以用于得到或者修饰其他任意式(1)化合物或者任意在先中间体，其中在这些化合物中存在适当的官能团。

式(1)化合物的N-氧化物例如可以这样制备，使用氧化剂，例如过氧化氢，在酸的存在下，例如乙酸，在升高的温度下，例如大约70°C至80°C，进行对应氮碱的氧化作用，或者作为替代选择，在溶剂中，例如二氯甲烷，在环境温度下，与一种过酸反应，例如过乙酸。

式(1)化合物的盐可以这样制备，在适合的溶剂或溶剂混合物中，例如有机溶剂，例如醚，例如二乙醚，或者醇，例如乙醇，利用常规工艺，使式(1)化合物与适当的碱反应。

如果需要得到式(1)化合物的特定对映体，那么可以利用任意适合于拆分对映体的常规工艺从对应的对映体混合物中生成它。

因而，例如，使式(1)对映体混合物、例如外消旋物与适当的手性化合物、例如手性碱反应，可以生成非对映体衍生物，例如盐。然后可以借助任意适宜手段分离非对映体，例如通过结晶，再回收所需对映体，例如在非对映体是一种盐的情形中，用酸处理。

在另一种拆分方法中，可以利用手性高效液相色谱法分离式(1)外消旋物。作为替代选择，如果需要的话，在上述本发明方法之一中使用适当的手性中间体，可以得到特定的对映体。作为替代选择，进行对映体特异性酶生物转化作用，例如用一种酯酶进行酯水解，然后仅从未反应的酯对映体中纯化对映体纯的水解酸，可以得到特定的对映体。

如果需要得到特定的本发明几何异构体，那么也可以将色谱、重结晶和其他常规分离工艺应用于中间体或终产物。

下列实施例更加详细地阐述本发明；不过它们不打算以任何方式限制其范围。

所有温度均以 $^{\circ}\text{C}$ 计。使用下列缩写：

EtOAc - 乙酸乙酯；	DCM - 二氯甲烷；
MeOH - 甲醇；	HOAc - 乙酸；
EtOH - 乙醇；	Et ₂ O - 二乙醚；
DMSO - 二甲基亚砷；	DMF - N,N-二甲基甲酰胺；
THF - 四氢呋喃；	HOBT - 1-羟基苯并三唑；
nBuLi - 正丁基锂；	LDA - 二异丙基氨基化锂；
EDC - 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	

所有 NMR 都是在 300MHz 或 400MHz 下得到的。所有中间体和实施例都是借助 Beilstein Autonom (可从 MDL Information Systems GmbH, Therdor-Heuss-Allee 108D 60486, Frankfurt, Germany 获得)命名的，或者给出似乎一致的名称，例外的是丙酸酯(propanoate)是利用 IUPAC 名称命名的，而不是用俗名(丙酸酯(propionate))命名的，并且用异烟酰基(俗名)代替吡啶-4-羰基。

中间体 1

3,5-二氯吡啶-4-羧酸

在 -78°C 下，将 3,5-二氯吡啶(5.00g, 33.8mmol)的 THF (25ml)溶液加入到 LDA [从 nBuLi (2.5M 己烷溶液, 14.9ml, 37.2mmol)和二异丙胺(4.10g, 5.7ml, 40.6mmol)生成]的 THF (25ml)溶液中，得到黄色/

褐色浆液。将反应物在 -78° 下搅拌 30 分钟，然后通入 CO_2 气体，得到澄清的褐色溶液，缓慢产生沉淀，历经 2 小时温热至 RT，然后用水 (20ml) 猝灭，在 Et_2O (100ml) 与 1M NaOH (100ml) 之间分配。分离水层，用浓盐酸酸化至 pH 1，然后用含 10% MeOH 的 DCM 萃取 (100ml x 3)。合并有机层，干燥 (MgSO_4)，在真空下除去溶剂，得到褐色固体，从乙醇中重结晶，在真空下干燥，得到标题化合物，为微粉红色晶体 (2.63g, 41%)。 δH (DMSO-d^6) 8.74 (2H, s)。 δC (DMSO-d^6) 163.5, 147.7, 141.0, 126.7。

中间体 2

3,5-二氯异烟酰氯

将中间体 1 (150g) 悬浮在含有二甲基甲酰胺 (1.5ml) 的甲苯 (450ml) 中。使该混合物在回流下沸腾，同时历经 1 小时向其中加入亚硫酰氯 (132.8g)。在 110°C 下经过另外 2.0 小时后，反应是完全的。在大气压下除去溶剂，然后将残余物真空蒸馏，得到标题化合物部分，为水白色油，放置后部分结晶 (151.3g, 92.0%收率, b. p. $70-72^{\circ}\text{C}/1.0\text{mmHg}$)。 δH (CDCl_3): 8.64 (2H, s)。 ESI^+ ($m/z+1$) 209.9

中间体 3

3-氟基-4-(2-(N,N-二甲氨基)亚乙-1-基)吡啶

将 4-甲基-3-氟基吡啶 [按照 J. Prakt. Chem. 338, 663 (1996) 制备] (8.0g, 67.8mmol) 与 N,N-二甲基甲酰胺二乙缩醛 (11.0g, 74.8mmol) 的无水 DMF (50ml) 溶液在 140° N_2 下搅拌 2 天。加入另一部分 N,N-二甲基甲酰胺二乙缩醛 (5g)，在 140° 下搅拌 4 小时。在真空中除去挥发物，使所得暗色油在 EtOAc (300ml) 与水 (50ml) 之间分配。分离各相，水层用 EtOAc 反萃取 (3 x 100ml)。合并有机萃取液，用盐水 (30ml) 洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，用活性炭处理，过滤，在真空中蒸发，得到本质上纯的标题化合物，为暗橙色固体 (10.1g, 85%)。 δH (CDCl_3) 8.49 (1H, s), 8.25 (1H, d, J 5.9Hz), 7.29 (1H, d, J 13.2Hz), 7.09 (1H, d, J 5.9Hz), 5.25 (1H, d, J 13.2Hz) 和 2.99 (6H, s); m/z (ES^+ , 70V) 174 (MH^+)。

中间体 4

1-羟基-2,7-萘啶盐酸盐

将 HCl 气体通入搅拌着的中间体 3 (6.2g, 3.58mmol) 的冰乙酸 (50ml) 与水 (0.64ml, 3.55mmol) 溶液中达 1-2 分钟。将反应混合物在 40°密封烧瓶中搅拌 18 小时。在真空中除去挥发物, 得到暗色残余物, 用水处理 (3 x 20ml), 在真空中重蒸发。将所得暗色半固体用 40ml 温乙醇处理, 冰冷却, 过滤收集不溶性固体, 得到标题化合物, 为绿色固体 (5.2g, 80%)。δH (DMSO-d⁶) 12.5 (1H, br s), 9.38 (1H, s), 8.84 (1H, d, J 7.0Hz), 8.15 (1H, d, J 7.0Hz), 7.89 (1H, br dd, J 7.0, 5.0Hz) 和 6.85 (1H, d, J 7.0Hz); m/z (ES⁺, 70V), 147 (MH⁺)。

中间体 5

将 1-氯-2,7-萘啶

将中间体 4 (5.2g, 28.5mmol) 与磷酸氯 (75ml) 在 110°下搅拌 24 小时。在真空中除去挥发物, 得到暗色的油, 将其倒入冰浴冷却的饱和 NaHCO₃ 水溶液 (100ml, 含有 20g 固体 NaHCO₃) 与 EtOAc (100ml) 的混合物中。充分混合后, 分离各相, 水层用 EtOAc 反萃取 (2 x 75ml)。合并有机萃取液, 用盐水 (15ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 在真空中蒸发, 得到标题化合物, 为黄色固体 (4.0g, 85%)。δH (CDCl₃) 9.45 (1H, s), 8.81 (1H, d, J 5.7Hz), 8.47 (1H, d, J 5.7Hz), 7.66 (1H, d, J 5.7Hz) 和 7.60 (1H, d, J 5.7Hz); m/z (ES⁺, 70V) 165 和 167 (MH⁺)。

中间体 6

3-乙氧基-7-氧杂螺[3.5]壬-2-烯-1-酮

将四氢吡喃-4-羧酸 (14.7g, 0.11mol) 与 DMF (0.5ml) 的 DCM (150ml) 溶液用草酰氯 (1.1eq, 10.9ml, 0.12mol) 逐滴处理。1 小时后, 在真空中浓缩反应混合物, 将残留浆液用 Et₂O (200ml) 稀释, 过滤除去所得沉淀。将滤液用乙氧基乙炔 (40% w/w 己烷溶液, 1.3eq, 18ml) 处理, 然后滴加三乙胺 (25ml, 0.19mol), 将反应物搅拌 11 天。过滤, 真空浓缩滤液, 继之以色谱处理 (SiO₂, 5:1 EtOAc:己烷), 得到标题化合物, 为淡黄色油 (12.1g, 59%)。δH (CDCl₃, 300K) 4.85 (1H, s), 4.23 (2H, q, J 7.1Hz), 3.89-3.75 (4H, m), 1.88-1.79 (4H, m), 1.47 (3H, t,

\underline{J} 7.1Hz); $\underline{m/z}$ (ES⁺, 70V) 182.9 (MH⁺).

中间体 7

7-氧杂螺[3.5]壬烷-1,3-二酮

将中间体 6 (12.1g, 0.67mol) 和 2M 盐酸 (26ml) 在室温下剧烈搅拌 24 小时。将所得溶液浓缩至干, 残留浆液用 Et₂O (25ml) 洗涤, 得到标题化合物, 为灰白色粉末 (8.93g, 0.062mol)。 δ H (DMSO d⁶, 300K) 4.80 (2H, s), 3.78 (4H, t, \underline{J} 5.5Hz), 2.62 (4H, t \underline{J} 5.5Hz); $\underline{m/z}$ (ES⁺, 70V) 154.9 (MH⁺).

中间体 8

3-(4-硝基苯基)-2(S)-(3-氧代螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)丙酸乙酯

方法 A

向搅拌着的 4-硝基-(L)-苯丙氨酸乙酯盐酸盐 (23.0g) (CAS No. 58816-66-3) 的二氯甲烷 (230ml) 与水 (230ml) 溶液缓慢加入 46-48% 氢氧化钠溶液 (7.7g, 1.1mol eq)。分离各层, 水层用二氯甲烷 (100ml) 萃取。合并二氯甲烷层, 用水 (100ml) 和饱和盐水 (100ml) 洗涤。将有机相干燥 (MgSO₄), 然后在真空中蒸发, 以定量收率得到 4-硝基-(L)-苯丙氨酸乙酯。将游离硝基酯溶于新鲜的二氯甲烷 (120ml), 分批加入螺 [3.5] 壬烷-1,3-二酮 (CAS No 455264-97-8) (12.9g) [参见 Wasserman, H. H. et al, J. Org. Chem., 38, 1451-1455 (1973)], 同时搅拌。16 小时后向产物的转化是完全的 (HPLC)。将反应混合物用二氯甲烷 (120ml) 稀释, 用 11% 碳酸氢钠溶液 (100ml)、饱和盐水 (100ml) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄)。在真空中除去溶剂后, 以定量收率分离到标题化合物 (32.4g, 粘性的油, 缓慢结晶; m. p. 120°C)。 δ H (DMSO d⁶) 8.39 (1H, d), 8.17 (2H, d), 7.56 (2H, d), 4.33 (1H, s), 4.31 (1H, m), 4.14 (2H, q), 3.29 (1H, dd), 3.15 (1H, dd), 1.43-1.70 (8H, m), 1.30 (1H, m), 1.15 (3H, t + 1H, m)。ESI⁺ ($m/z+1$) 373.3

方法 B

将 4-硝基-(L)-苯丙氨酸乙酯盐酸盐 (100g) 悬浮在乙酸乙酯 (590ml)

中,在 25 - 30°C 下用 16.5%碳酸钾溶液(150ml)、继之以饱和盐水(70ml)洗涤。然后历经 10 分钟将有机层加入到螺[3.5]壬烷-1,3-二酮(61.0g)的乙酸乙酯(310ml)浆液中,将全体混合物在 20 - 25°C 下搅拌 16 小时。在令人满意的 HPLC 完全性检查之后,将反应混合物先后用 5%碳酸钾溶液(70ml)和去离子水(70ml)洗涤。在大气压下从有机相中蒸馏出湿的乙酸乙酯(672g);该操作也起到使残余物干燥的作用。将浓缩物冷却至 30°C,然后缓慢加入庚烷(88ml),这导致混合物变浑浊。接种真正的产物后,让制备物结晶。一旦该过程在进行中,将混合物进一步冷却至 0 - 5°C,用更多的庚烷(190ml)稀释。滤出标题化合物,用冷的含 30%乙酸乙酯的庚烷洗涤(2 x 270ml),然后在 50°C 真空中干燥,得到灰白色晶体(m. p. 121.5-123.5°C, 131.2g, 96.7%收率)。¹H NMR (D₆-DMSO): 1.12 (1H, m); 1.18 (3H, t); 1.32 (1H, m); 1.57 (8H, m); 3.13 (1H, dd); 3.31 (1H, dd); 4.14 (2H, q); 4.33 (1H, m); 4.35 (1H, s); 7.54 (2H, d); 8.17 (2H, d); 8.4 (1H, d) ppm。

中间体 9

3-(4-氨基苯基)-2(S)-(3-氧代螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)丙酸乙酯

方法 A

在 20 - 25°C 下,在 10%披钨碳(1.5g)的存在下,将中间体 8 (30g)的绝对乙醇(300ml)溶液在 10 巴压力下氢化。反应是放热的,需要冷却。大约 15 分钟后,氢的摄取停止,用 HPLC 检查反应的完全性。将反应混合物通过 celite 过滤,滤垫用绝对乙醇(100ml)洗干净,蒸发溶剂后得到标题化合物,为浓稠的油(29.55g, 定量收率)。

方法 B

在 20 - 30°C 下,在(61%水分) 5%披钨碳(1.5g)的存在下,将中间体 8 (30g)的绝对乙醇(300ml)溶液在 5 巴下氢化。反应是放热的,需要冷却。大约 35 分钟后,氢的摄取停止,用 HPLC 检查反应的完全性。将反应混合物通过 celite 过滤,滤垫用绝对乙醇(100ml)洗干净,蒸发溶剂后得到标题化合物,为浓稠的油(29.55g, 定量收率)。¹H NMR (DMSO d₆)

8.32 (1H, d), 6.88 (2H, d), 6.48 (2H, d), 4.93 (2H, b, s), 4.30 (1H, s), 4.10 (2H, q), 4.02 (1H, m), 2.88 (2H, m), 1.4-1.75 (10H, b, m), 1.16 (3H, t). ESI⁺ (*m/z*+1) 343.3

中间体 10

3-(4-硝基苯基)-2(S)-(3-氧代-7-氧杂螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)

丙酸乙酯

将 4-硝基-(L)-苯丙氨酸乙酯盐酸盐 (28.6g) 悬浮在二氯甲烷 (290ml) 中, 向其中缓慢加入碳酸钾 (8.0g) 的水 (100ml) 溶液, 同时搅拌。除去水相后, 将有机层用水洗涤 (2 x 50ml), 然后干燥 (Na₂SO₄)。除去干燥剂后, 将固体中间体 7 (16.1g) 分批加入到搅拌着的二氯甲烷溶液中。将所得混合物在 20-25°C 氮下搅拌过夜。将溶液先后用 5% 碳酸氢钠水溶液 (100ml) 和水 (2 x 50ml) 洗涤, 然后干燥 (Na₂SO₄), 然后在真空中除去溶剂, 得到标题化合物, 为灰白色泡沫 (38.6g, 99.2% 收率)。 δ H (DMSO d⁶) 8.78 (1H, d), 8.28 (2H, d), 7.66 (2H, d), 4.54 (1H, s), 4.52 (1H, m), 4.28 (2H, q), 3.84 (2H, dd), 3.72 (2H, q), 3.46 (1H, dd), 3.25 (1H, dd), 1.97 (2H, m), 1.38 (1H, d), 1.31 (1H, d), 1.28 (3H, t). ESI⁺ (*m/z*+1) 375.2.

中间体 11

3-(4-氨基苯基)-2(S)-(3-氧代-7-氧杂螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)

丙酸乙酯

在 20-40°C 下, 在 5% 披钨碳 (3.0g) 的存在下, 将中间体 10 (41.4g) 的乙醇 (400ml) 溶液在 10 巴下氢化 1 小时。在 40°C 惰性气氛下通过 celite 过滤除去催化剂, 将滤饼用新鲜乙醇洗涤 (2 x 50ml)。合并液体, 40°C 真空蒸馏除去大约 300ml 醇后, 使残留溶液冷却, 于是结晶出标题化合物 (灰白色针状结晶体, m. p. 157-159°C, 36.3g, 95.1%)。 δ H (DMSO d⁶) 8.5 (1H, d), 6.88 (2H, d), 6.49 (2H, d), 4.92 (2H, b, s), 4.38 (1H, s), 4.12 (2H, q), 4.07 (1H, m), 3.73 (2H, m), 3.58 (2H, m), 2.94 (1H, dd), 2.77 (1H, dd), 1.88 (2H, 2dd), 1.43 (1H, b, d), 1.31 (1H, b, d), 1.18 (3H, t)。

中间体 12

2(S)-(2-溴-3-氧代-螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)-3-(4-硝基苯基)-丙酸乙酯

在 20-25°C 下, 历经 90 分钟将粉碎的 N-溴琥珀酰亚胺 (4.98g) 分批加入到搅拌着的中间体 8 (10.3g) 的乙酸乙酯 (100ml) 溶液中。另外 30 分钟后, 在 LC 完全性检查之后, 加入亚硫酸钠 (0.5g) 的水 (50ml) 溶液猝灭反应。然后将有机相用水洗涤 (2 x 50ml), 干燥 (MgSO₄), 过滤, 蒸发, 得到产物, 为灰白色泡沫 (12.4g, 定量收率)。¹H NMR (D₆-DMSO): 8.95-1.84 (10H, m); 1.28 (3H, t); 3.14 (1H, dd); 3.38 (1H, dd); 4.19 (2H, q); 4.85 (1H, m); 7.64 (2H, d); 8.20 (2H, d); 8.98 (1H (b) d) ppm. 质谱: (ESI⁺) 451.1/453.1

中间体 13

3-(4-氨基-苯基)-2(S)-(2-溴-3-氧代-螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)-丙酸乙酯

方法 A

将粗中间体 12 重新溶于乙醇 (100ml), 向该溶液加入 50%水分的 5% 披钨碳 (0.5g)。将所得制备物在 20-25°C 大气压下氢化, 直至理论体积的气体已被吸收, LC 显示还原作用已经完全。过滤除去催化剂后, 在真空中除去溶剂, 得到产物, 为灰白色泡沫 (11.1g, 95.3%)。

方法 B

将中间体 8 (10g) 溶于乙酸乙酯 (100ml), 在 50%水分的 5% 披钨碳 (0.5g) 的存在下在 20-25°C 大气压下氢化。一旦还原作用是完全的, 滤出催化剂, 历经 30 分钟向液体分批加入粉碎的 N-溴琥珀酰亚胺 (NBS, 4.1g)。过程中完全性检查显示 80% 转化为产物。随后加入另外的 NBS (1.0g), 以消耗所有原料。用 1% 亚硫酸钠溶液 (50ml) 猝灭反应, 有机相用水萃取 (2 x 50ml)。过滤收集在最后一次水洗期间沉淀出来的固体, 在 60°C 真空中干燥, 得到标题化合物 (8.7g, 74.9% 收率, LC 98% PAR)。母液的色谱处理 (硅胶, 含 2-5% MeOH 的 DCM) 后分离到更多的产物 (1.22g) 以及二溴-与三溴-类似物 (分别为 0.72g 和 0.12g)。¹H NMR

(D₆-DMSO): δ 1.02-1.88 (10H, m); 1.28 (3h, t); 2.89 (1H, dd); 3.08 (1h, dd); 4.20 (2H, q); 4.71 (1H, m); 5.01 (2H, (b) s); 6.53 (2H, d); 6.94 (2H, d); 8.94 (1H, (b) d) ppm. 质谱: (ESI⁺) 421.1/423.1

中间体 14

4-硝基-(S)-苯丙氨酸羟乙基酯盐酸盐

在<20°C下, 将干燥氯化氢(68.3g)溶于乙二醇(994ml), 然后加入固体 4-硝基-(S)-苯丙氨酸(198.7g), 同时搅拌。将混合物加热至 80-85°C, 在该温度下保持 2 小时。LC 完全性检查后, 让制备物渐渐趋向 60°C, 接种真正的产物。一旦结晶已经开始, 将所得悬液进一步冷却至 20°C, 搅拌过夜。过滤收集 4-硝基-(S)-苯丙氨酸羟乙基酯盐酸盐, 就地用二甲氧基乙烷(795ml)洗涤, 然后在 40-45°C 真空中干燥至恒重(白色粉末, m. p. 195-197°C, 187.0g, 73.9%收率)。¹H NMR (D₆-DMSO): δ 3.27 (2H, ddd); 3.42 (2H, m); 4.01 (2H, m); 4.27 (1H, t); 4.88 (1H, b, s); 7.52 (2H, d); 8.11 (2H, d); 8.76 (3H, b, s) ppm. 质谱: ESI⁺ (*m/z*+1) 255.0

中间体 15

3-(4-硝基苯基)-2(S)-(3-氧代-7-氧杂螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)丙酸羟乙基酯

在 20-25°C 下, 将固体螺[3.5]壬烷-1,3-二酮(70.0g)加入到搅拌着的含有三乙胺(64ml)的中间体 14 (120.0g)的乙酸乙酯(1200ml)悬液中。然后使全体混合物在回流下沸腾 2 小时, 检查完全性(LC)。确定反应已经完成后, 将制备物冷却至 20°C, 加入水(360ml)。随后加入 2M 盐酸(46ml), 以调节 pH 从 6 至 1.5。除去水相后, 将有机层连续用 10% 盐水(330ml)、5%碳酸钠溶液(250ml)和 10%盐水(2 x 330ml)洗涤, 然后用硫酸镁干燥。在真空中蒸发溶液至干, 得到标题化合物, 为澄清的橙色-褐色树脂(LC 测定收率为 160.5g, 94.1%)。该中间体直接用于下一步。¹H NMR (D₆-DMSO): δ 1.07-1.70 (10H, b, m); 3.16 (1H, dd); 3.37 (1H, dd); 3.59 (2H, m); 4.14 (2H, t); 4.38 (1H, m); 4.40 (1H, s); 4.88 (1H, t); 7.46 (2H, d); 8.19 (2H, d); 8.38 (1H, d) ppm. 质

谱: ESI⁺ (*m/z*+1) 389

中间体 16

3-(4-氨基苯基)-2(S)-(3-氧代-7-氧杂螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)-丙酸羟乙基酯

在 5%披钨碳(61%水分) (3.4g)的存在下, 将中间体 15 (68.5g)的乙酸乙酯(350ml)溶液在 5 巴和<30°C 下氢化, 直至气体摄取停止(大约 1 小时)。滤出催化剂和用乙酸乙酯洗涤滤垫(2 x 100ml)后, 合并有机溶液, 在真空中蒸发至干, 以本质上定量收率得到标题化合物, 为稻草色泡沫(63.2g)。¹H NMR (D₆-DMSO): δ1.08-1.79 (10H, b, m); 2.88 (1H, dd); 3.04 (1H, dd); 3.64 (2H m); 4.11 (1H, m); 4.18 (2H, m); 4.39 (1H, s); 4.89 (1H, t); 4.99 (1H, b, s); 6.53 (2h, d); 6.96 (2H, d); 8.33 (1H, d) ppm. 质谱: ESI⁺ (*m/z*+1) 359.1

实施例 1

2(S)-[(3-氧代螺[3.5]壬-1-烯-1-基)氨基]-3-[4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基]丙酸乙酯

在 0-5°C 下, 将中间体 2 (3.1g)的二氯甲烷(DCM, 5ml)溶液滴加到 N-甲基吗啉(1.6g)与中间体 9 (4.64g)的 DCM (40ml)溶液中。搅拌 1 小时后, 将有机相连续用 2M 盐酸(10ml)、10%碳酸氢钠(10ml)和饱和盐水(10ml)洗涤, 然后干燥(MgSO₄), 在真空中蒸发, 得到淡黄色粉末(6.72g)。将粗产物重新悬浮在热的 2:1 乙酸乙酯: 甲基叔丁基醚浆液(60ml)中进行纯化。将悬液冷却, 过滤, 固体用 1:2 乙酸乙酯: 甲基叔丁基醚洗涤(2 x 30ml)。在真空中干燥后得到干燥的标题化合物(5.26g, 72.4%收率, m. p. 194°C)。δH (CDCl₃, 300K) 10.86 (1H, s), 8.78 (2H, s), 8.34 (1H, d, *J* 8.5Hz), 7.56 (2H, d, *J* 8.5Hz), 7.25 (2H, d, *J* 8.5Hz), 4.36 (1H, s), 4.20-4.11 (3H, m), 3.13 (1H, dd, *J* 13.8, 5.3Hz), 3.00 (1H, dd, *J* 9.2, 13.8Hz), 1.67-1.19 (10H, m), 1.17 (3H, t, *J* 4.1Hz); *m/z* (ES⁺, 70V) 516.0 和 518.0 (MH⁺)。

实施例 2

2(S)-[(2-溴-3-氧代螺[3.5]壬-1-烯-1-基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸乙酯

在 0°下, 将实施例 1 (500mg, 0.97mmol) 与三乙胺 (2eq, 270 μ l) 的 THF (10ml) 溶液用溴 (1.1eq, 170mg) 的 THF (5ml) 溶液逐滴处理。20 分钟后, 使反应物温热至室温, 然后用 EtOAc (100ml) 稀释。将粗反应混合物用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (20ml) 和盐水 (20ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩。残留的泡沫经过色谱处理 (SiO₂, EtOAc), 得到标题化合物, 为白色粉末 (511mg, 0.86mmol, 95%)。 δ H (CDCl₃, 300K) 8.48 (2H, s), 8.05 (1H, s br), 7.52 (2H, d J 8.4Hz), 7.04 (2H, d J 8.5Hz), 5.81 (1H, d br, J 8.3Hz), 4.98-4.91 (1H, m), 4.21 (2H, q, J 7.1Hz), 3.21 (2H, d J 5.3Hz), 1.70-1.66 (4H, m), 1.53-1.44 (4H, m), 1.28 (3H, t J 7.1Hz), 1.20-1.16 (2H, m); m/z (ES⁺, 70V) 597.9 和 595.0 (MH⁺)。

实施例 3

2(S)-[(2-溴-3-氧代螺[3.5]壬-1-烯-1-基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸

将实施例 2 化合物 (511mg, 0.86mmol) 的 THF (5ml) 溶液用 LiOH·H₂O (50mg, 1.19mmol) 的 H₂O (1ml) 溶液一次性处理, 将反应物在室温下搅拌 2 小时。然后加入 HOAc (冰乙酸, 1ml) 猝灭反应, 在真空中除去挥发物。然后向残余物加入水 (10ml) 进行沉淀。真空过滤收集沉淀, 残余物用水洗涤 (2 x 5ml)。在真空下干燥, 得到标题化合物, 为微细的白色固体 (421mg, 0.74mmol, 87%)。 δ H (DMSO d₆, 390K) 10.34 (1H, s), 8.67 (2H, s), 7.53 (2H, s br), 7.26 (2H, d J 8.26Hz), 4.67 (1H, m), 3.26-3.22 (1H, m), 3.13-3.08 (1H, m), 1.67-1.21 (10H, m); m/z (ES⁺, 70V) 569.9 和 567.9 (MH⁺)。

实施例 4

2(S)-[(3-氧代螺[3.5]壬-1-烯-1-基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸羟乙基酯

将中间体 2 (31.0g) 逐滴加入到充分搅拌着的中间体 16 (50.0g)

的乙酸乙酯(500ml)与三乙胺(25ml)溶液中。借助外部冷却,使反应温度保持低于 25°C。搅拌 1.5 小时后,原料的酰化作用是完全的。在此阶段结束时加入水(150ml),继之以足量 2M 盐酸,以降低 pH 至 1-1.5。分离后,将有机相用水(2 x 150ml)、5%碳酸钠溶液(150ml)和 10%盐水(2 x 150ml)洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤,在真空中蒸发,得到标题化合物,为黄色-褐色泡沫(71.1g, 95.6%收率)。¹H NMR D₆-DMSO: δ1.1-1.73 (10H, b, m); 2.98 (1H, dd); 3.20 (1H, dd); 3.64 (2H, m); 4.13 (2H, t); 4.24 (1H, m); 4.39 (1H, s); 4.87 (1H, t); 7.28 (2H, d); 7.59 (2H, d); 8.37 (1H, d); 8.81 (2H, s); 10.88 (1H, s) ppm. 质谱: ESI⁺ m/z 532/534

实施例 5

2(S)-(2-溴-3-氧代-螺[3.5]壬-1-烯-1-基氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸 2-羟基乙基酯

方法 A

向实施例 3 化合物(0.5g, 0.89mmol)的 DMF (2ml)溶液加入 EDC (190mg, 0.97mmol)、HOBT (140mg, 1.03mmol)和乙二醇(2.5ml)。将混合物在室温下搅拌 48 小时,然后在 EtOAc (15ml)与水(10ml)之间分配。分离水层,将有机层用水(3 x 5ml)、盐水(10ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,在真空中浓缩,得到粗固体。粗产物经过色谱处理(SiO₂, EtOAc),得到标题化合物,为白色粉末(287mg, 53%)。δH (300MHz, DMSO d⁶) 8.88 (1H, d, J 9.2Hz), 8.79 (2H, s), 7.59 (1H, d, J 8.5Hz), 7.26 (2H, d, J 8.5Hz), 4.86 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J 14.0, 4.6Hz), 3.04 (1H, dd, J 14.0, 9.4Hz), 1.58-1.79 (6H, m), 1.37 (1H, d, J 12.7Hz), 1.11 (2H, br)。

方法 B

在 0-5°C 下,历经 2 小时将粉碎的 N-溴琥珀酰亚胺(19.3g)分批加入到实施例 4 (60.7g)的乙酸乙酯(610ml)溶液中。利用 LC 监测检查反应进程,抑制原料的过度溴化。完全后,用亚硫酸钠(3.0g)的水(60ml)溶液猝灭反应。将有机相用水洗涤(2 x 100ml),然后浓缩,得到产物

的 25% w/v 溶液，同时在大气压下蒸馏进行共沸干燥。在该步骤结束时产物开始结晶出来。历经 2 小时冷却至 20°C，搅拌过夜后，过滤所得悬液，将固体用冷的 (0-5°C) 乙酸乙酯洗涤 (2 x 80ml)。在 70°C 真空中干燥至恒重后，得到标题化合物，为淡黄色微晶性粉末 (m. p. 210-212°C, 63.2g, 90.6% 收率)。¹H NMR D₆-DMSO: δ1.05-1.78 (10H, b, m); 3.04 (1H, dd); 3.25 (1H, dd); 3.66 (2H, m); 4.19 (2H, t); 4.84 (1H, m); 4.90 (1H, t); 7.28 (2H, d); 7.59 (2H, d); 8.80 (2H, s); 8.92 (1H, d); 10.92 (1H, s) ppm. 质谱: ESI⁺ (m/z+1) 612.0

实施例 6a

3-[4-([2,7] 萘啶-1-基氨基) 苯基]-2(S)-(3-氧代-螺[3.5] 壬-1-烯-1-基氨基) 丙酸乙酯, 二-(4-甲苯甲酰)-2(R), 3(R)-酒石酸盐

将中间体 5 (35.6g) 加入到中间体 9 (81.6g) 的绝对乙醇 (727ml) 溶液中。然后加入氯化氢的乙醇溶液，后者是通过将乙酰氯 (1.5ml) 滴加到冷乙醇 (89ml) 中而预先制备的，将所得混合物在氮下加热至 40°C 达 16 小时。用三乙胺 (36ml) 猝灭反应，然后在大气压下蒸馏，使溶剂交换为乙酸乙酯溶液 (820ml)。冷却至环境温度后，将酯溶液用 15% 盐水洗涤 (3 x 400ml)，然后共沸干燥。在回流的同时，加入二-(4-甲苯甲酰)-2(R), 3(R)-酒石酸 (92.1g) 的乙酸乙酯 (440ml) 溶液，使制备物结束沸腾，接种，然后历经 12 小时冷却至 20°C。滤出标题化合物，用乙酸乙酯洗涤 (2 x 220ml)，随后在 45°C 真空中干燥，得到颗粒状黄色固体 (156.2g, 76.5% 收率)。¹H NMR (D₆-DMSO): δ1.22 (1H, m); 1.28 (3H, t); 1.47-1.84 (9H, b, m); 2.48 (6H, s); 3.07 (1H, dd); 3.24 (1H, dd); 4.26 (2H, q); 4.28 (1H, m); 4.45 (1H, s); 5.92 (2H, s); 7.22 (1H, d); 7.31 (2H, d); 7.50 (4H, d); 7.78 (1H, d); 7.87 (2H, d); 7.99 (4H, d); 8.28 (1H, d); 8.51 (1H, d); 8.76 (1H, d); 9.64 (1H, b, s); 9.93 (1H, s) ppm

实施例 6b

3-[4-([2,7] 萘啶-1-基氨基) 苯基]-2(S)-(3-氧代-螺[3.5] 壬-1-烯-1-基氨基) 丙酸乙酯, 草酸盐

在约 50psi 下, 将中间体 8 (20.0g) 的乙醇(80ml)溶液用约 50% 水分的 5% w/w Pd/C (2.5% w/w 干燥比例) 氢化, 直至氢的摄取停止。将混合物过滤, 用乙醇(60ml)洗涤。向该溶液加入中间体 5 (8.04g) 和乙酰氯(0.383g) 的乙醇(15ml) 溶液, 将混合物在 60°C 下加热 3.5 小时。将溶液冷却至 20°C, 加入三乙胺(5.93g)。然后将浑浊溶液过滤, 用乙醇(10ml) 洗涤, 加入草酸(4.62g) 的乙醇(15ml) 溶液, 继之以中间体 5 草酸盐的晶种。当结晶完全时, 将混合物过滤, 用乙醇(20ml) 洗涤, 得到标题化合物, 为黄色固体, 14.7g, 53.6%。C: 63.72%, H: 5.71%, N: 9.88%, $C_{30}H_{32}N_4O_7$ 要求 C: 64.26%, H: 5.76%, N: 10.00%。 1H NMR, DMSO- d_6 : δ 1.2 (3H, t), 1.4-1.7 (10H, m), 3.0 (1H, dd), 3.15 (1H, dd), 3.9-4.9 (2H, 宽峰), 4.15 (3H, m), 4.35 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.20 (2H, d), 7.70 (1H, d), 7.75 (2H, d), 8.15 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.65 (1H, d), 9.5-9.8 (1H, 宽峰), 9.95 (1H, s)。

实施例 7

3-[4-([2, 7] 萘啶-1-基氨基) 苯基]-2(S)-(3-氧代-螺[3.5] 壬-1-烯-1-基氨基) 丙酸乙酯

将中间体 5 (24.3g) 和中间体 9 (45.8g) 悬浮在乙醇(300ml) 中, 在氮下加热至 60°C 达 4 小时。在真空中除去乙醇, 将残余物溶于乙酸乙酯(350ml)。将后者溶液小心地用碳酸钾(10.4g) 的水(100ml) 溶液、继之以饱和盐水(100ml) 洗涤。在真空下蒸发乙酸乙酯溶液至干, 残余物经过二氧化硅柱色谱纯化, 用含 10% 乙醇的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为橙色-黄色泡沫(56.9g, 90.4% 收率)。 δ H (CDCl₃) 9.61 (1H, s), 8.65 (1H, d, J 5.7Hz), 8.25 (1H, d, J 5.8Hz), 7.71 (2H, d, J 8.4Hz), 7.63 (1H, d, J 8.5Hz), 7.12 (2H, d, J 8.5Hz), 7.05 (1H, d, J 5.8Hz), 5.80 (1H, m), 4.55 (1H, s), 4.29 (2H, q, J 7.2Hz), 3.13 (2H, m), 1.87-1.25 (14H, m); m/z (ES⁺, 70V) 471.1 (MH⁺)。

实施例 8

2(S)-(2-溴-3-氧代-螺[3.5] 壬-1-烯-1-基氨基)-3-[4-([2, 7] 萘啶-1-基氨基) 苯基] 丙酸乙酯

方法 A

在 0°C 下，将搅拌着的实施例 7 化合物 (300mg, 0.637mmol) 与三乙胺 (1.2eq, 100 μ l) 的 THF (10ml) 溶液用溴的 DCM 溶液 (2% v/v, 2.1ml, 1.2eq) 逐滴处理。12 小时后，将反应物用 DCM (50ml) 稀释，连续用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤，干燥 (MgSO₄)，过滤，在真空中浓缩。将残留的泡沫用二异丙醚研制，收集所得固体，在真空中干燥，得到标题化合物，为淡黄色粉末 (0.45mmol, 76%)。

方法 B

将实施例 6a (250g) 的乙酸乙酯 (1500ml) 悬液与 10% 碳酸钾水溶液 (545ml) 搅拌，得到实施例 7 的有机溶液。将后者用水 (250ml) 和 15% 盐水 (250ml) 洗涤，然后在反应容器中冷却至 -10°C。在 -10 至 -5°C 下，历经 1 小时向该溶液分批加入 N-溴琥珀酰亚胺 (51.4g)。一旦全部试剂已被加入，历经 1 小时将制备物温热至 40°C，然后在该温度下保持另外 2 小时。用 HPLC 密切监测反应进程。一旦实施例 7 已被全部消耗，立即用 2% 亚硫酸钠水溶液 (200ml) 猝灭卤化作用。将有机相用水 (250ml) 和饱和盐水 (250ml) 洗涤，然后抛光过滤。接着蒸馏除去湿的乙酸乙酯，留下产物的无水 25% w/v 溶液。在略低于沸点下向浓缩物接种，一旦晶体生长变得明显，用正庚烷 (963ml) 缓慢稀释。在历经 4 小时冷却至 20°C 期间，发生进一步的结晶。过滤所得浆液，得到标题化合物，用 2:1 庚烷: 乙酸乙酯 (150ml) 和庚烷 (150ml) 洗涤，然后在 40 - 45°C 真空中干燥 (m. p. 192.5-195°C, 147.8g, 92.3%)。

方法 C

将中间体 13 (14.4g)、中间体 5 (6.47g) 和绝对乙醇 (140ml) 加热至 40 - 45°C，在氮下搅拌。LC 监测显示反应在 12 小时后是完全的，于是加入三乙胺 (10ml)，将混合物搅拌 0.5 小时。在真空 (40-50°C/50-100mBar) 中除去溶剂后，使残留的橙色-红色糊状物 (31.1g) 在乙酸乙酯 (150ml) 与水 (100ml) 之间分配。水相用乙酸乙酯 (50ml) 反萃取，然后合并有机层，在大气压下蒸馏，留下 3 体积溶剂，关于产物的理论收率而言。在 75°C 下向浓缩溶液接种，然后历经 2 小

时经由注射泵加入庚烷(140ml),同时维持该温度。大多数产物结晶后,将混合物冷却至 20°C,保持 1 小时,然后过滤。用庚烷洗涤(2 x 50ml),在 60°C 下干燥至恒重,得到粗产物,为淡橙色固体[17.9g, 95.1%收率; LC 93.8% PAR, 91.2% w/w 测定值(对分析样本) => 86.7%手性成分收率]。 δ H(CDC1₃) 9.81 (1H, s), 8.64 (1H, d, J 5.7Hz), 8.29 (1H, d, J 5.8Hz), 7.75 (2H, d, J 8.3Hz), 7.60 (1H, d, J 5.8Hz), 7.12 (2H, d, J 8.4Hz), 7.08 (1H, d, J 5.7Hz), 5.91 (1H, m), 5.03 (1H, m), 4.28 (2H, q, J 7.1Hz), 3.29 (2H, m), 1.81-1.39 (10H, m), 1.35 (3H, t, J 7.1Hz); m/z (ES⁺, 70V) 550.0 (MH⁺)。

实施例 9

3-[4-([2,7]萘啶-1-基氨基)苯基]-2(S)-[(3-氧代-7-氧杂-螺[3.5]壬-1-烯-1-基)氨基]丙酸乙酯

将乙酰氯(1ml)小心地加入到搅拌着的乙醇(50ml)中,排除水分。然后将该溶液加入到搅拌着的中间体 11 (24.0g)与中间体 5 (12.0g)的乙醇(200ml)悬液中,将全体混合物在氮下加热至 60°C 达 2 小时。在真空中除去乙醇,将残余物溶于乙酸乙酯(300ml)。将后者溶液用 5%氢氧化钠溶液(100ml)、继之以水(2 x 50ml)洗涤。去掉一些焦油状物和水相。将有机相干燥(Na₂SO₄),减少其体积至大约 100ml,接种后发生产物的结晶。在 0-5°C 下搅拌 1 小时后,分离标题化合物,在 50°C 真空中干燥(28.2g, 淡黄色固体, m. p. 112°C, 85.6%收率)。 δ H (DMSO d₆) 10.02 (1H, s), 9.73 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.33 (1H, d), 7.98 (2H, d), 7.89 (1H, d), 7.44 (2H, d), 7.32 (1H, d), 4.61 (1H, s), 4.42 (1H, m), 4.36 (2H, q), 3.94 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.34 (1H, dd), 3.17 (1H, dd), 2.11 (2H, m), 1.69 (1H, d), 1.58 (1H, d), 1.40 (3H, t). ESI⁺ ($m/z+1$) 473.3

实施例 10

2(S)-[(2-异丙硫基-3-氧代-7-氧杂-螺[3.5]壬-1-烯-1-基)氨基]-3-[4-([2,7]萘啶-1-基氨基)苯基]丙酸乙酯

在 0-5°C 氮下,将磺酰氯(13.6g)滴加到二异丙基二硫化物(25.0g)

的四氢呋喃(THF, 150ml)溶液中。搅拌 30 分钟后, 将所得异丙基亚磺酰氯制备物从带刻度滴液漏斗缓慢加入到实施例 9 (30.0g) 的 THF (500ml) 溶液中, 保持在相同温度下。在已经加入 85ml 储备溶液后, 向产物的转化是完全的。用 10% 碳酸氢钠溶液 (175ml) 猝灭反应, 分离各层。水相用乙酸乙酯 (100ml) 萃取, 合并有机溶液, 然后用饱和盐水 (100ml) 洗涤。在大气压下蒸馏, 使所分离的有机相的溶剂交换为乙醇 (650ml), 冷却后从中结晶出产物。在 20°C 下过滤该悬液, 将标题化合物用乙醇洗涤 (2 x 30ml), 然后在 50-60°C 真空中干燥 (26.9g; 77.5% 收率, 灰白色粉末, m. p. 221°C)。 δ H (DMSO d_6 , 390K) 9.83 (1H, s), 9.52 (1H, s), 8.94 (1H, d, J 9.5Hz), 8.65 (1H, d, J 5.6Hz), 8.15 (1H, d, J 5.7Hz), 7.78 (2H, d, J 8.5Hz), 7.68 (1H, d, J 5.6Hz), 7.23 (2H, d, J 8.5Hz), 7.12 (1H, d, J 5.7Hz), 5.26 (1H, m), 4.19 (2H, q, J 7.1Hz), 3.81-3.76 (2H, m), 3.64-3.55 (2H, m), 3.20 (1H, dd, J 13.8, 4.3Hz), 2.96 (1H, dd, J 13.8, 10.3Hz), 2.81-2.74 (1H, m), 2.06-1.93 (2H, m), 1.50-1.47 (1H, m), 1.32-1.28 (1H, m), 1.23 (3H, t, J 7.1Hz), 1.07 (3H, d, J 6.6Hz), 1.05 (3H, d, J 6.6Hz); m/z (ES⁺, 70V) 547.2 (MH⁺)。