[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/55
C07D233/00 C07D223/16
A61P 7/02 A61P 9/10

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95191991.1

[43] 授权公告日 2003 年 8 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1117569C

[22] 申请日 1995.1.9 [21] 申请号 95191991.1

[30] 优先权

[32] 1994. 1. 7 [33] US [31] 08/179,011

[86] 国际申请 PCT/US95/00248 1995.1.9

[87] 国际公布 WO95/18619 英 1995.7.13

[85] 进入国家阶段日期 1996.9.6

[71] 专利权人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 W·E·邦迪奈尔 J·F·卡拉汉
W·F·哈夫曼 R·M·基南
T·W·F·顾 K·A·纽兰达
J·M·沙曼伦
I·N·乌辛斯卡斯

[56] 参考文献

US5059688 1991.10.22

US5241065 1993.08.31

审查员 姜 晖

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

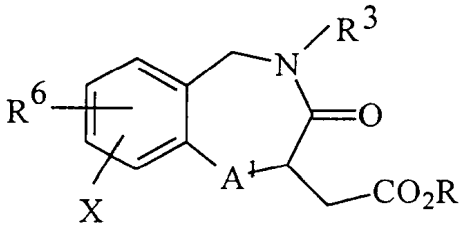
代理人 魏金玺 姜建成

权利要求书 3 页 说明书 60 页

[54] 发明名称 双环纤维蛋白原拮抗剂

[57] 摘要

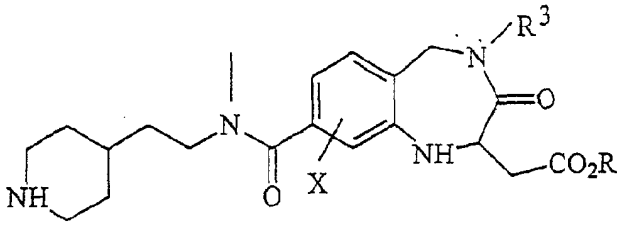
某些式(I)化合物是血小板凝集抑制剂，其中 A^1 是 NH 或 CH_2；R 是 H、C_{1-6}烷基、苄基或羧基保护基；R^3 是 C_{1-6}烷基、Ar－C_{0-6}烷基、C_{3-7}环烷基 C_{0-6}烷基、或 Het－C_{0-6}烷基；R^6 是 4－脒基－Ar－N(CH_3)CO、4－脒基－Ar－CONH、［［2－(4－哌啶基)乙基］甲氨基］羰基、(4，4′－联哌啶－1－基)羰基、［4－(2－氨基乙基)哌啶－1－基］羰基、［［［3－(4－哌啶基］丙基］甲氨基］羰基、1－［4－(4－吡啶基)哌嗪基］羰基、［［2－［(2－氨基)吡啶－4－基］乙基］甲氨基］羰基、［［2－(4－哌啶基)乙基］羰基］氨基、［［2－(4－哌啶基)乙基］羰基］氨基、［［2－(1－哌嗪基)乙基］甲氨基］羰基、或［［(1，2，3，4－四氢－7－异喹啉基］氨基］羰基；并且 X 是 H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、三氟烷基、N($R')_2$、CO_2R'、$CON(R')_2$、OH、F、Cl、Br 或 I。



(I)

ISSN1008-4274

1. 式（Ⅲ）化合物及其可药用盐：



（Ⅲ）

其中

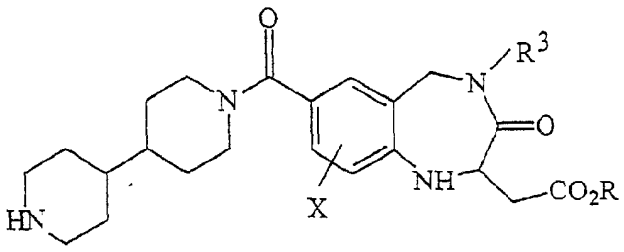
R是H、C_{1-6}烷基、苄基或羧基保护基，

R^3是C_{1-6}烷基、C_{3-6}链烯基、Ar-C_{0-6}烷基、C_{3-7}环烷基C_{0-6}烷基或Het-C_{0-6}烷基，并且

X是H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、三氟烷基、$N(R')_2$、CO_2R'、$CON(R')_2$、OH、F、Cl、Br或I；

条件是如果X是H，则R^3不是苯乙基或环己基乙基。

2. 式（Ⅱ）化合物及其可药用盐：



（Ⅱ）

其中

R是H、C_{1-6}烷基、苄基或羧基保护基，

R^3是C_{1-6}烷基、C_{3-6}链烯基、Ar-C_{0-6}烷基、C_{3-7}环烷基C_{0-6}烷基或Het-C_{0-6}烷基，并且

X是H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、三氟烷基、$N(R')_2$、CO_2R'、$CON(R')_2$、OH、F、Cl、Br或I；

条件是如果X是H，则R^3不是苯乙基。

3. 权利要求1或2的化合物，其中R^3是H、甲基或异丙基。

4. 权利要求1的化合物，是下列化合物或其可药用盐：
(R,S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸；或
(S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸。

5. 权利要求2的化合物，是下列化合物或其可药用盐：
(R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸；或
(S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸。

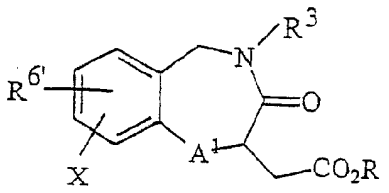
6. 药物组合物，该组合物含有权利要求1—5中任何一项的化合物及可药用载体。

7. 权利要求1—5中任何一项的化合物在制备抑制血小板凝集的药物中的应用。

8. 权利要求1—5中任何一项的化合物在制备治疗心肌梗塞、血栓形成、栓塞、中风和其他与梗塞有关的疾病、或血管成形术后再狭窄的药物中的应用。

9. 药物组合物的制备方法，该方法包括将权利要求1—5中任何一项的化合物与可药用载体混合。

10. 权利要求1—5中任何一项的化合物的制备方法，该方法包括以任何顺序用试剂处理式（Ⅳ）的化合物：



（Ⅳ）

其中

A^1是NH；

R是H、C_{1-6}烷基、苄基或羧基保护基；

R^3是C_{1-6}烷基、C_{3-6}链烯基、Ar-C_{1-4}烷基或Het-C_{1-4}烷基；并且

X是H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、三氟烷基、$N(R')_2$、CO_2R'、$CON(R')_2$、OH、F、Cl、Br或I；

$R^{6'}$是4-脒基-Ar-$N(CH_3)CO$、4-脒基-Ar-CONH、[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基、(4,4'-联哌啶-1-基)羰基、[4-(2-氨基乙基)哌啶-1-基]羰基、[[[3-(4-哌啶基]丙基]甲氨基]羰基、1-[4-(4-吡啶基)哌嗪基]羰基、[[2-[(2-氨基)吡啶-4-基]乙基]甲氨基]羰基、[[2-(4-哌啶基)乙基]羰基]氨基、[[2-(4-哌啶基)乙基]羰基]氨基、[[2-(1-哌嗪基)乙基]甲氨基]羰基、[[4—（氨基亚氨基甲基）苯基]羰基]氨基、或[[(1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基]氨基]羰基，其中任何碱性氮均被保护；

(i)从$R^{6'}$基团除去氨基保护基；并且如果需要，

(ii)从CO_2R基团除去羧基保护基；和

(iii)形成其可药用盐。

双环纤维蛋白原拮抗剂

发明领域

本发明涉及抑制血小板凝集的新的双环化合物、含有这些化合物的药物组合物和这些化合物的使用方法。

发明背景

据信血小板凝集主要是由纤维蛋白原受体、或者GPIIb-IIIa血小板受体配合物介导的，该配合物是粘结受体中的一种，被称作氧基哌啰唑。已经发现氧基哌啰唑受体的天然配体往往是含有Arg-Gly-Asp序列的蛋白。Vol Willebrand因子和纤维蛋白原被认为是GPIIb-IIIa受体的天然配体，在其主要结构中具有Arg-Gly-Asp（单一字母氨基酸编码为RGD）序列。这些蛋白质的功能在于，它们能够在邻近的血小板上与GPIIb-IIIa受体结合和交联，因此影响血小板的凝集。

粘连蛋白、vitronectin和糖蛋白G是含有RGD的蛋白，已表明该蛋白与GPIIb-IIIa结合。在血浆中已经发现了粘连蛋白，并且发现其作为胞内基质中的结构蛋白。该结构蛋白与GPIIb-IIIa的结合可以引起血小板粘连，因此损伤血管壁。

在WO 89/05150 (PCT US88/04403)中公开了与vitronectin结合并且含有RGD序列的直链和环状肽。EP 0275748公开了与GPIIb-IIIa受体结合并且抑制血小板凝集的直链四肽或六肽和环状六肽至八肽。在EP-A 0341915中报道了其他直链和环状肽，所公开的内容引入本文作为参考。但是，与这些抑制剂的结构类似的肽常常在例如药物释放、代谢稳定性和选择性方法上存在问题。在EP-A 0372486、EP-A 0381033和EP-A 0478363中公开了不是由天然氨基酸序列构成的纤维蛋白原受体抑制剂。WO 92/07568 (PCT/US91/08166)公开了纤维蛋白原受体拮抗剂，它通过形成单环七元环结构模拟RGD序列中的γ-反转构型。但是，仍然需要新的纤维蛋白原受体拮抗剂（例如GPIIb-IIIa蛋白抑制剂），该拮抗剂具有体内和体外作用，而不具有氨基酸序列的肽骨架结构。

本发明公开了新的双环化合物，包括苯并吖庚因类和苯并二吖庚因类化合物，它们是GPIIb-IIIa受体抑制剂，并且抑制血小板凝集。某些5-苯基-1,4-苯并二吖庚因类化合物是已知的中枢神经系统作用药物，并且已经用作抗焦虑药。参见Sternbach, L.H., J. Med. Chem., 22, 2 (1979)。本发明

还公开了某些5-苯基-1,4-苯并二吖庚因类化合物拮抗缩胆囊素的作用。参见 Friedinger, Med. Res. Rev., 9, 271 (1989)。在 WO 93/08174 (PCT/US92/08788)、WO 93/00095 (PCT/US92/05463) 和 WO 94/14776 (PCT/US93/12436)中公开了某些具有纤维蛋白原拮抗活性的双环化合物。

发明概述

本发明一方面是下文所公开的抑制血小板凝集的化合物。

本发明还涉及抑制血小板凝集或血块形成的药物组合物，该组合物含有本发明化合物和可药用载体。

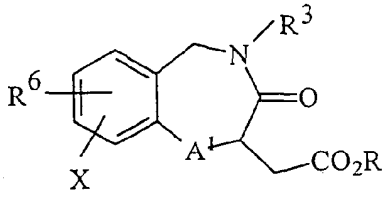
本发明还包括下文所述化合物在制备抑制血小板凝集的药物中的应用。

另一方面，本发明提供了抑制纤维蛋白溶解治疗或血管成形术后哺乳动物的静脉或动脉再闭合的方法，该方法包括内服有效量的本发明化合物。本发明还涉及治疗中风、短时局部缺血发作或心肌梗塞的方法。

发明详述

尽管不受任何特定的作用机理限制，据信本发明化合物抑制纤维蛋白原与血小板结合纤维蛋白原受体GPIIb-IIIa的结合，并且可以借助假定的RGD结合位点的拮抗作用与其他粘合蛋白相互作用。

本发明化合物为式（Ⅰ）所包括：



（Ⅰ）

其中

A^1是NH或CH_2。

R是H、C_{1-6}烷基、苄基或羧基保护基。优选R是H。

R^3是H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}链烯基、Ar-C_{0-6}烷基、C_{3-7}环烷基C_{0-6}烷基、或Het-C_{0-6}烷基。尤其是R^3可以是氢、甲基、异丙基、正丁基、异戊基、2,2-二甲基丁基、苄基、苯乙基、苯戊基、2-噻吩基乙基、或环己基乙基。

R^6是4-脒基-Ar-N(CH_3)CO、4-脒基-Ar-CONH、[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基、(4,4'-联哌啶-1-基)羰基、[4-(2-氨基乙基)哌啶-1-基]羰基、[[[3-(4-哌啶基]丙基]甲氨基]羰基、1-[4-(4-吡啶基)哌嗪基]羰基、[[2-

[(2-氨基)吡啶-4-基]乙基]甲氨基]羰基、[[2-(4-哌啶基)乙基]羰基]氨基、[[2-(4-哌啶基)乙基]羰基]氨基、[[2-(1-哌嗪基)乙基]甲氨基]羰基、[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]羰基]氨基、或[[(1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基]氨基]羰基。

X是H、C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、三氟烷基、$N(R')_2$、CO_2R'、$CON(R')_2$、OH、F、Cl、Br或I。优选X为H。

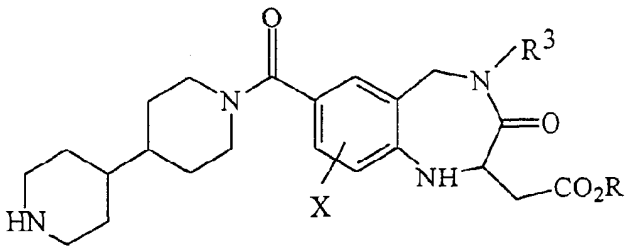
本发明还包括可药用加成盐、配合物或本发明化合物的前药。前药被认为是共价结合的载体，该载体在体内释放出式（Ⅰ）活性母体药物。

在一个小组中，A^1是NH并且形成优选在8位被取代的1,4-苯并二吖庚因，R^6是[[2-[(2-氨基)吡啶-4-基]乙基]甲氨基]羰基、[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基或[[4-(氨基亚氨基甲基)-3-氟苯基]甲氨基]羰基。优选R^6为[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基。

在另一个小组中，A^1是NH并且形成优选在7位被取代的1,4-苯并二吖庚因，R^6是(4,4'-联哌啶-1-基)羰基、[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲氨基]羰基、[4-(2-氨基乙基)哌啶-1-基]羰基、[[[3-(4-哌啶基]丙基]甲氨基]羰基、1-[4-(4-吡啶基)哌嗪基]羰基或[[(1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基]氨基]羰基。优选R^6为(4,4'-联哌啶-1-基)羰基。

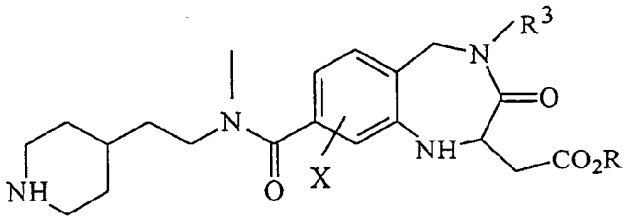
在另一个小组中，A^1是CH_2并且形成优选在7或8位被取代的2-苯并吖庚因，R^6是(4,4'-联哌啶-1-基)羰基、[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲氨基]羰基、[[2-(4-哌啶基)乙基]羰基]氨基、[[2-(4-哌啶基)乙基]羰基]甲氨基、[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]羰基]氨基或[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基。

优选的本发明化合物是：



（Ⅱ）

和



（III）

其中，如果X是H，R^3不是苯乙基或者，仅仅对于（III）而言，R^3不是环己基乙基。其中X是H并且R^3是苯乙基或环己基乙基的这些化合物在WO 94/14776中已有描述，并且不是本发明的一部分。

本发明的一般化合物包括：

(R,S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸；

(R,S)-2,3,4,5-四氢-4-异戊基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸；

(R,S)-8-[[[4-(氨基亚氨基甲基)-3-氟苯基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸；

(R,S)-8-[[[1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸；

(R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-4-[2-(环己基)乙基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸；

(R,S)-7-[[4-(2-氨基乙基)哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸；

(R,S)-7-[[(1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸；

(R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸；

(R,S)-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-7-[[[2-(4-哌嗪基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸；

(R,S)-2-丁基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(哌啶-4-基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸；

2-苄基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(哌啶-4-基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸酯；

2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(5-苯戊基)-7-[[[2-(哌啶-4-基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸酯;

(R,S)-7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-2-异丙基-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸;

(R,S)-2,3,4,5-四氢-2-异丙基-3-氧代-7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸;

(R,S)-2,3,4,5-四氢-2-异戊基-3-氧代-7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸;

(R,S)-2-(3,3-二甲基丁基)-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸;

(R,S)-2-环己基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸;

(R,S)-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸;

(R,S)-7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]羰基]氨基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸;

(R,S)-2-[2-(环己基)乙基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]羰基]氨基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸;

(R,S)-8-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸;

(R,S)-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-丙酸;

(+)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(-)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-异丙基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(R)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸钠;

(R)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(R,S)-8-[[(4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-2-甲基-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸;

(R,S)-2,3,4,5-四氢-7-[1-[4-(4-吡啶基)哌嗪基]羰基]-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(R,S)-7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-2-[2-(2-噻吩基)乙基]-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸;

(R,S)-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-7-[[[3-(4-哌啶基)丙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(R,S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-7-[[[3-(4-哌啶基)丙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(R,S)-2,3,4,5-四氢-4-异丙基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(S)-2,3,4,5-四氢-4-(2-苯乙基)-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸; 和

(R,S)-7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]羰基]甲氨基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸。

特别优选的本发明化合物是:

(R,S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(R,S)-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-甲基-8-[[[2-[(2-氨基)吡啶-4-基]乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸;

(R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸钠;

(S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸。

其中R^3是H或C_{1-4}烷基（特别是H、甲基或丙基）的本发明化合物具有特别有利的药理学和药代动力学性质。

除非另外指明，在任何一处出现的任何取代基的含义与在任何其他地方出现的任何其他取代基的含义是无依赖关系的。除非另外指明，当本发明化合物具有一个或多个手性中心时，本发明包括每一个可以合成和通过常规技术拆分的非外消旋化合物。一般来说，在连接有乙酸基的手性环碳原子处具有S构型的化合物是优选的。

在本文中使用肽和化学领域常用的缩写和符号描述本发明化合物。一般来说，氨基酸的缩写采用Eur. J. Biochem., 158, 9(1984)中所述的IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature。

本文所用的C_{1-4}烷基意指包括任意取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。C_{1-6}烷基此外还包括戊基、正戊基、异戊基、新戊基和己基及其简单的脂族异构体。C_{0-4}烷基和C_{0-6}烷基此外还表示不需存在烷基（例如存在一个共价键）。

本文所用的C_{3-6}链烯基意指任意取代的3-6个碳原子的烷基，其中一个碳-碳单键被碳-碳双键取代。C_{3-6}链烯基包括1-丙烯、2-丙烯、1-丁烯、2-丁烯、异丁烯和几个异构的戊烯和己烯基。包括所有的顺式和反式异构体。

本文所用Ar或芳基意指苯基或萘基，或者是指被1-3个X基团取代的苯基或萘基。尤其是，X可以是H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、三氟烷基、$N(R')_2$、CO_2R'、$CON(R')_2$、OH、F、Cl、Br或I。

C_{1-6}烷基或C_{3-6}链烯基上的取代基，例如X可以在任何一个可以导致结构稳定的碳原子上，并且可以通过常规合成技术得到。

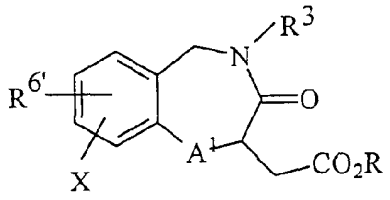
Het或杂环是指任意被取代的、含有1－3个选自氮、氧和硫的杂原子的五元或六元单环或九或十元双环，这些杂环是稳定的，并且可以通过常规化学方法合成。所述杂环是例如苯并呋喃、苯并咪唑、苯并吡喃、苯并噻喃、呋喃、咪唑、二氢吲哚、吗啉、哌啶、哌嗪、吡咯、吡咯烷、四氢吡啶、吡啶、噻唑、噻吩、喹啉、异喹啉和四氢-、六氢-喹啉和异喹啉。任何在Het环上最多达三个取代基，例如选自X的可能的组合可以通过化学方法合成获得，并且在本发明范围内是稳定的。

C_{3-7}环烷基是指具有3－7个碳原子的任意被取代的碳环系统，它最多可以含有2个不饱和的碳-碳键。典型的C_{3-7}环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、和戊烯基、环己基、环己烯基和环庚基。任何在环烷基环上最多达三个取代基（例如选自X）的可能的组合可以通过化学合成方法获得，并且在本发明范围内是稳定的。

t-Bu是指叔丁基，Boc是指叔丁氧羰基，Fmoc是指芴基甲氧羰基，Ph是指苯基，Cbz是指苄氧羰基，BrZ是指邻溴苄氧羰基，ClZ是指邻氯苄氧羰基，Bzl是指苄基，4-MBzl是指4-甲基苄基，Me是指甲基，Et是指乙基，Ac是指乙酰基，Alk是指C_{1-4}烷基，Nph是指1-或2-萘基，并且cHex是指环己基。

DCC是指二环己基碳化二亚胺，DMAP是指4-(二甲氨基)吡啶，DIEA是指二异丙基乙基胺，EDC是指N-乙基-N'-(二甲氨基丙基)碳化二亚胺。HOBt是指1-羟基苯并三唑，THF是指四氢呋喃，DMF是指二甲基甲酰胺，NBS是指N-溴琥珀酰亚胺，Pd/C是指披钯碳催化剂，PPA是指1-丙烷膦酸环酐，DPPA是指二苯基磷酰基叠氮化物，BOP是指六氟磷酸苯并三唑-1-基氧-三（二甲氨基）鏻，HF是指氢氟酸，TEA是指三乙胺，TFA是指三氟乙酸，PCC是指氯铬酸吡啶鎓。

通过以任何顺序用试剂处理结构如下的化合物可以制备本发明化合物：



（Ⅳ）

其中A^1、X、R和R_3如上所定义，并且$R^{6'}$是其中任何碱性氮原子被保护的R^6基团，

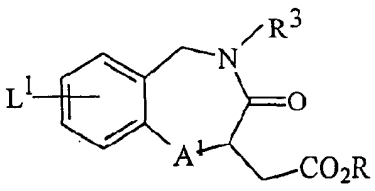
(i)从$R^{6'}$基团除去氨基保护基；并且如果需要，

(ii)从CO_2R基团除去羧基保护基；和

(iii)形成其可药用盐。

$R^{6'}$的典型实例是其中脒基、氨基或哌啶基被苄氧基、叔丁氧羰基或三氟乙酰基保护的R^6基团。

通常通过式（XI）化合物与式（XII）化合物反应制备式（Ⅳ）化合物：



$R^{6''}$-L^2

（XI） （XII）

其中A^1和R^3如对式（Ⅰ）所定义，其中所有的活性官能团均被保护，R是C_{1-6}烷基、苄基或羧基保护基，L^1是CO_2H或NHR'，其中R'是H或C_{1-4}烷基、特别是甲基。

L^1和L^2是能够通过反应形成酰胺键的官能团。如果L^1是CO_2H，那么L^2是碱性含氮基团，例如氨基、甲氨基或哌啶基氮。例如$R^{6''}$-L^2是4-脒基-Ar-NHR'、2-(4-哌啶基)(N-甲基)乙胺、4-(4-哌啶基)哌啶、4-(2-氨基乙基)哌啶、3-(4-哌啶基)丙基(N-甲基)胺、4-(4-吡啶基)哌嗪、2-(2-氨基-哌啶-4-基)乙基(N-甲基)胺或(1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基)胺，其中无活性的脒基、哌啶基或氨基的碱性氮被氨基保护基保护。

如果L^1是NHR'，那么L^2是羧酸基，例如$R^{6''}$-L^2是3-(4-哌啶基)丙酸或4-脒基-Ar-CO_2H，其中哌啶基或脒基的碱性氮是被保护的。

式（XI）化合物是苯并二吖庚因类和苯并吖庚因类化合物，并且通过本领域已知的一般方法制备，例如按照WO 93/00095 (PCT/US/92/05463)和WO 94/14776 (PCT/US93/12436)所述方法制备，这两篇文献引入本文作为参考。式（XII）化合物通常含有两个碱性中心，其中一个是被保护的，并且对于本领域来说同样是已知的。参见例如WO94/14776。

本文所用的偶合剂是指那些可以用于形成酰胺键的试剂。典型的偶合方法使用碳化二亚胺、活化的酸酐和酯及酰卤。典型的试剂是例如EDC、DCC、DPPA、PPA、BOP试剂、HOBt、N-羟基琥珀酰亚胺和草酰氯。

形成酰胺键的偶合方法通常是本领域众所周知的。Bodansky等的THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS, Springer-Verlag, Berlin, 1984, Ali等，J. Med. Chem., 29, 984 (1986)和J. Med. Chem., 30, 2291 (1987)中一般列举的肽合成方法一般性地说明了该技术，这些文献均引入本文作为参考。

形成酰胺键的溶液合成采用用于形成酰胺键的常规方法完成。通常，使用合适的碳化二亚胺偶合剂例如N,N'-二环已基碳化二亚胺(DCC)或EDC，任选地在催化剂例如1-羟基苯并三唑(HOBt)和二甲氨基吡啶(DMAP)存在下，通过胺或苯胺的游离氨基将其与合适的羧酸底物偶合。其他方法，例如形成适当保护的酸底物的羧基的活化酯、酸酐或酰卤，然后任选地在碱存在下与适当保护的胺的游离胺反应也是适用的。例如，在无水溶剂例如二氯甲烷或四氢呋喃(THF)中，在碱例如N-甲基吗啉、DMAP或三烷基胺存在下，用了甲酸

异丁酯处理被保护的Boc-氨基酸或Cbz-脒基苯甲酸，形成“活化的酸酐”，然后将其与第二个被保护的氨基酸或苯胺的游离胺反应。

每个合成片段侧链的活性官能团按照本领域已知的方法适当保护。合适的保护基公开于Greene，PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY, John Wiley and Sons, New York, 1981中。例如，Boc、Cbz、邻苯二甲酰或Fmoc基团可以用于保护氨基（或者哌啶基的氮）或脒基。一般来说，Boc基团优选用于保护氨基。甲基、乙基、叔丁基、cHex、苄基、取代的苄基、（新戊酰）甲基或（2-甲基-2-甲氧基丙酰）甲基酯可以用于保护羧基。苄基或适当取代的苄基（例如4-甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基）用于保护巯基或羟基。甲苯磺酰基可以用于保护咪唑基，并且甲苯磺酰基或硝基用于保护胍基。适当取代的苄酯基或苄基也可以用于保护羟基或氨基。适当取代的苄酯基或苄基保护基是被氯、溴、硝基、甲氧基或甲基邻和/或对位取代的，并且适用于改变保护基的活性。除了Boc基团之外，最方便的是，氨基保护基不会被中等酸处理除去。通过本领域已知的如催化氢化、液氨中的钠或HF处理等方法可以除去这些保护基。

羧基或氨基保护基的去除方法是本领域众所周知的。例如，通过碱性水解，例如在合适的溶剂如醇的水溶液中，用碱金属氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂水解，可以除去烷基或环烷基酯。苄基酯通常是通过在钯催化剂上氢化除去。被叔丁氧羰基或叔丁基酯保护的碱性氮通常是通过用酸处理除去，例如用任意用溶剂如二氯甲烷和/或二 噁烷稀释的三氟乙酸或盐酸处理。苄氧羰基一般是通过在钯催化剂上氢化除去。三氟乙酰基通常是通过碱性水解除去，例如用在合适溶剂中的碱金属氢氧化物处理。一种适合的保护哌啶基碱性氮的合成方法是通过如哌啶基的合成方法载带可以被铂催化剂还原、并且在合成的最后被“除去”的保护基团。

本发明化合物的酸加成盐是在合适的溶剂和过量的酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、马来酸、琥珀酸或甲磺酸中，由母体化合物制备的。多数这些化合物形成可以被接受的内盐或两性离子化合物。通过用过量的碱性试剂例如含有合适的阳离子的氢氧化物、碳酸盐或醇盐；或者用合适的有机碱处理母体化合物可以制备阳离子盐。阳离子例如Li+、Na+、K+、Ca++、Mg++和NH_4+是可药用盐中存在的阳离子的具体实例。

本发明提供了含有式（Ⅰ）化合物和可药用载体的药物组合物。因此，式（Ⅰ）化合物可以用于制备药物。如上所述的式（Ⅰ）化合物的药物组合物可以配制成非肠道用溶液或冻干粉。粉剂可以在使用前通过加入合适的稀释剂或其他可药用载体进行配制。液体制剂可以是缓冲、等渗的水溶液。适

合的稀释剂的实例是等渗生理盐水溶液、标准的5%葡萄糖水溶液或缓冲的乙酸钠或乙酸铵溶液。该制剂特别适合于经非肠道给药，但是也可用于口服或者包含在计量剂量的吸入器或喷雾器中供吹入给药用。还可以加入赋形剂例如聚乙烯吡咯烷酮、明胶、羟基纤维素、阿拉伯胶、聚乙二醇、甘露糖醇、氯化钠或柠檬酸钠。

或者，可以将这些化合物包封在胶囊中、压成片或制备成供口服的乳液或糖浆。可以加入可药用的固体或液体载体以加强或稳定该组合物，或者便于制备该组合物。固体载体包括淀粉、乳糖、二水合硫酸钙、石膏粉、硬脂酸镁或硬脂酸、滑石、果胶、阿拉伯胶、琼脂或明胶。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐水和水。载体还可以包括持续释放物质例如甘油一硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯，其单独使用或与蜡结合使用。固体载体的量是可以变化的，但是优选的是每剂量单位含约20毫克至约1克。该药物制剂按照制药领域常规的技术进行制备，对于片剂形式，包括研磨、混合、造粒和需要时压制；或者对于硬明胶胶囊形式，包括研磨、混合和填充。当使用液体载体时，该制剂将是糖浆、酏剂、乳液或含水或非水悬浮液。该液体制剂可以直接经口服用，或者填充到软明胶胶囊中。

对于直肠给药来说，本发明组合物还可以与赋形剂例如可可脂、甘油、明胶或聚乙二醇混合，并铸模形成栓剂。

本发明化合物可以在体外抑制血液和血液产品中的血小板凝集，例如在贮藏过程中，或者用于离体处理例如用于诊断、治疗或研究。

本发明还提供了抑制哺乳动物、特别是人的血小板凝集和血块形成的方法，该方法包括内服式（Ⅰ）化合物和可药用载体。这些治疗的适应症包括急性心肌梗塞(AMI)、深度静脉血栓形成、肺栓塞、壁间动脉瘤、短时局部缺血发作(TIA)、中风和其他与梗塞有关的疾病和不稳定的绞痛。本发明化合物还适用于预防血管成形术后哺乳动物动脉或静脉的再狭窄。慢性或急性聚集力过强，例如播散性血管内凝集(DIC)、败血病、外科手术或传染性休克、手术后和产后损伤、心肺分流术、不相容的输血、胎盘早期脱离、血栓形成性血小板减少性紫癜(TTP)、蛇毒和免疫疾病同样对该治疗产生应答。据信这些化合物还适用于血管成形术后的附带治疗。此外，本发明化合物可用于治疗或预防转移疾病，预防或治疗真菌或细菌感染，诱发免疫刺激，治疗镰刀细胞疾病，和预防或治疗骨吸收为起因的疾病，例如骨质疏松。

本发明化合物与其他抑制血小板凝集的药物一起服用也是有利的。例如，本发明化合物可以与环氧合酶抑制剂类化合物、血栓烷拮抗剂、血栓烷

合成酶抑制剂、肝素、凝血酶抑制剂、ADP受体抑制剂/拮抗剂和噻氯匹定一起服用。这类药物的实例是阿司匹林、苄丙酮香豆素和氯吡格雷。

该肽以血浆中药物的浓度足以抑制血小板凝集或其他适应症的方式，或者经口服用、或者经非肠道给药。含有肽的药物组合物以和患者的疾病相容的方式、以约0.2-约50毫克/公斤的剂量施用。对于急性病的治疗，优选非肠道给药。对于持续的凝集力过强症状，尽管肌内注射浓缩药团就足够了，但是最有效的是静脉输注在5%葡萄糖水溶液或生理盐水中的肽。

对于慢性的、但是不危急的血小板凝集能力的症状，口服胶囊或片剂、或者肌内注射浓缩药团是适合的。该化合物以约0.4-约50毫克/公斤的剂量每天服用1—4次，达到约0.4-约200毫克/公斤/天的总日剂量。

本发明还提供了抑制纤维蛋白溶解治疗后动脉或静脉再闭合或再狭窄的方法，该方法包括内服式（Ⅰ）化合物和纤维蛋白溶解剂。已经发现在纤维蛋白溶解治疗中施用一种化合物或者可以完全预防再闭合，或者延长再闭合的时间。

当用于本发明中时，术语纤维蛋白溶解药物意指可直接或间接引起纤维蛋白块溶解的任何化合物，它们可以是天然的或合成的。纤维蛋白溶酶原活化剂是众所周知的一组纤维蛋白溶解药。有用的纤维蛋白溶酶原活化剂包括，例如anistreplase、尿激酶(UK)、尿激酶原(pUK)、链激酶(SK)、组织纤维蛋白溶酶原活化剂(tPA)及其突变体或变异体，这些突变体或变异体保持了纤维蛋白溶酶原活化剂的活性，例如经化学修饰的变异体，或者其中加入、减少或取代了一个或多个氨基酸的变异体，或者其中一个或多个官能区被加入、减少或改变的变异体，例如通过一个纤维蛋白溶酶原活化剂的活性位点与另一个纤维蛋白溶酶原活化剂的纤维蛋白结合区或纤维蛋白结合分子的结合而改变。其他说明性的变异体包括其中一个或多个糖基化位点被改变的tPA分子。优选的纤维蛋白溶酶原活化剂是其中的主要氨基酸序列在生长因子区被改变以增加纤维蛋白溶酶原活化剂的血清半衰期的tPA的变异体。例如Robinson等在EP-A 0297589和Browne等在EP-A 0240334中公开了tPA生长因子变异体。其他变异体包括杂交蛋白，例如EP 0028489、EP 0155387和EP 0297882中公开的那些，所有这些文献均引入本文作为参考。Anistreplase是优选用于本发明的杂交蛋白。纤维蛋白溶解药可以从天然来源中分离，但是通常是通过传统的基因工程方法生产的。

例如，在EP-A 0211592、EP-A 0092182和US 4568543中公开了tPA、SK、UK和pUK的适用的制剂，所有这些文献均引入本文作为参考。通常纤维蛋白溶解药可以配制成含水缓冲的等渗溶液，例如用乙酸钠或乙酸铵或己二

酸钠或己二酸铵缓冲至pH为3.5-5.5。还可以加入其他的赋形剂，例如聚乙烯吡咯烷酮、凝胶、羟基纤维素、阿拉伯胶、聚乙二醇、甘醇、甘露糖醇和氯化钠。可以将这样的组合物冻干。

可以将该药物组合物配制成式（Ⅰ）化合物与纤维蛋白溶解药在同一容器中，但是优选将其配制在不同的容器中。当两种药物以溶液的形式提供时，它们可以包含在输注/注射系统中以同时或先后施用。

这些治疗的适应症包括心肌梗塞、深度静脉血栓形成、肺栓塞、中风和其他与梗塞有关的疾病。在经非肠道施用tPA或其他纤维蛋白溶解药之前、同时、或之后施用该化合物。可以证明，可期望在再灌注形成之后用该化合物连续治疗足够的时间以最大限度地抑制治疗后再闭合。tPA、SK、UK或pUK的有效剂量可以是0.5-5毫克/公斤，肽的有效剂量可以是约0.1-25毫克/公斤。

为了便于该抑制剂和纤维蛋白溶解药同时或不同时给药，制备一个药盒，该药盒包括一个单一的容器，例如盒、纸板或其他容器、独立的瓶、袋、小瓶或其他容器，每个容器含有如上所述的供非肠道给药的有效量的抑制剂和如上所述的供非肠道给药的有效量的tPA或其他纤维蛋白溶解药。这种药盒可以含有例如于独立的容器或同一容器中的两种药物，任选地为冻干物，并且含有供再配制用的溶液。此药盒的变化的形式是其在单一容器的两个室中包括供再配制用的溶液和冻干物，它们可以在使用前混合。按照这种方式，可以将纤维蛋白溶解药和本发明化合物分别包装在两个容器中，或者以粉末的形式冻干在一起并以单一容器的形式出现。

当两种药物以溶液的形式出现时，它们可以包含在输注/注射系统中供同时或先后施用。例如，静脉注射形式或输注袋形式的血小板凝集抑制剂通过插管按顺序与第二个输注袋中的纤维蛋白溶解药连结在一起。采用这种系统，患者可以开始时接受的药团形式的该抑制剂的注射或输注，然后输注纤维蛋白溶解药。

本发明化合物的药理活性可通过其抑制^{3}H-SK&F 107260（一种已知的RGD-纤维蛋白原拮抗剂）与GPIIbIIIa受体的结合能力进行评价；它们能够体外抑制血小板凝集，并且能够体内抑制血栓形成。

抑制RGD-介导的GPIIb-IIIa结合

按照WO 93/00095 (PCT/US/92/05463)所公开的方法，通过对该化合物抑制^{3}H-SK&F 107260（一种已知的RGD-纤维蛋白原拮抗剂）与GPIIbIIIa受体的结合能力的评价证明了RGD-介导的GPIIb-IIIa结合抑制作用。

抑制血小板凝集

按照WO 93/00095 (PCT/US/92/05463)所公开的方法证明血小板凝集的抑制作用。

本发明化合物通常抑制由ADP刺激的人血小板凝集的IC50值小于0.1uM。实施例7、22、23和26化合物的IC50值为0.2-11uM，实施例4化合物的IC50值为约75uM。优选的化合物的IC50值小于0.04uM。

为了评价该化合物对血浆蛋白酶的稳定性，在加入兴奋药之前将该化合物在PRP中培养3小时（而非3分钟）。

体内抑制血小板凝集

按照Aiken等在Prostaglandins, 19, 629 (1980)中所述的方法，通过记录给麻醉的狗输注该化合物的全身和血液动力学效应证明体内抑制血栓形成。或者，按照Nichols等在J. Pharmacol. Exp. Ther., 270, 614 (1994)中所公开的方法可以测定血栓形成抑制作用和生物利用度。

下列实施例并非意在以任何方式限制本发明的范围，而是说明如何制备和使用本发明化合物。对于本领域专业人员来说，许多其他的实施方案将是显而易见的和容易实现的。

实施例

在实施例中，所有的温度均为摄氏度。质谱是采用快原子轰击(FAB)或电喷雾(ES)离子化进行的。熔点是在Thomas-Hoover毛细熔点装置中测定的，并且未经校正。

除非另外指明，NMR是在250MHz、用Bruker AM 250光谱仪记录的。化学迁移是以从四甲基甲硅烷开始的下游(downfield)的ppm（δ）值表示的。NMR谱的峰裂数如下表示：s=单峰，d=双峰，t=三峰，q=四峰，m=多峰，dd=双双峰，dt=双三峰等，并且br表示宽单峰。J表示NMR偶合常数，以合赫兹表示。

Celite®是由酸洗涤的硅藻土组成的过滤助剂，其由Mansville Corp., Denver, Colorado.注册商标。Florisil®是活化的硅酸镁色谱载体，并且由Floridon Co., Pittsburgh, Pennsylvania注册商标。Analtech硅胶GF和EM硅胶薄层板用于进行薄层色谱。闪式色谱和重力色谱在Merck 60 (230-400目)硅胶上进行。ODS是指八癸基甲硅烷基衍生的硅胶色谱载体。AN/W-TFA是

指含有0.1% TFA的所示百分数的乙腈水溶液的权利平等主义（isocratic）洗脱系统。5μ Apex-ODS是指具有5μ公称粒度的八癸基甲硅烷衍生的硅胶载体，由Jones Chromatography, Littleton, Colorado生产。YMC ODS-AQ®是ODS色谱载体，并且由YMC Co. Ltd., Kyoto, Japan注册商标。PRP-1®是聚合（苯乙烯一二乙烯基苯）色谱载体，并且由Hamilton Co., Reno, Nevada注册商标。

制备1

制备N-甲基-2-[N-(苄氧羰基)-4-哌啶基]乙胺

a) N-(叔丁氧羰基)-N-甲基-2-(4-吡啶基)乙胺

在0℃搅拌N-甲基-2-(4-吡啶基)乙胺（10克，74毫摩尔）在二氯甲烷（250毫升）中的溶液，并用二碳酸二叔丁基酯（16克，74毫摩尔）和三乙胺（10.2毫升，74毫摩尔）处理。将该混合物搅拌24小时，用氯仿稀释，用5%碳酸氢钠洗涤。将有机相干燥并浓缩，得到标题化合物。

b) N-(叔丁氧羰基)-N-甲基-2-(4-哌啶基)乙胺

将制备1(a)的化合物（4.4克，18毫摩尔）在乙醇（30毫升）中的溶液冷却到0℃，用3N盐酸（6毫升）调节pH至5，用氧化铂（350毫克）处理，并与氢气一起振摇2小时。该混合物经硅藻土过滤，用10%氢氧化钠（4毫升）处理滤液并浓缩，得到标题化合物。

c) N-(叔丁氧羰基)-N-甲基-2-[N-(苄氧羰基)-4-哌啶基]乙胺

将制备1(b)的化合物（4.4克，18毫摩尔）和三乙胺（2.5毫升，18毫摩尔）在二甲基甲酰胺（100毫升）中的混合物在0℃搅拌，并用N-(苄氧羰基)琥珀酰亚胺（4.4克，18毫摩尔）处理。该混合物在室温搅拌15小时，浓缩，并将残余物进行色谱净化（硅胶，80%乙酸乙酯:己烷），得到标题化合物（5.2克，77%）。

d) N-甲基-2-[N-(苄氧羰基)-4-哌啶基]乙胺

用TFA（5毫升）处理制备1(c)的化合物（2.2克，5.8毫摩尔）在二氯甲烷（15毫升）中的溶液，并搅拌2.5小时。该混合物用氯仿稀释，用10%氢氧化钠洗涤，洗涤有机相、干燥并浓缩。残余物用甲苯处理并浓缩，得到标题化合物。

制备2

制备4-[N-(苄氧羰基)(氨基亚氨基甲基)]-3-氟-N-甲基苯胺

a) 2-氟-4-(甲氨基)苄腈

向2-氟-4-氨基苄腈[Ind. Chim. Belg., 39, 490-500 (1974)]（3.8克，28毫摩尔）在无水原甲酸三乙酯（50毫升）中的溶液中加入三氟乙酸（0.16克，1.4毫摩尔）。将该溶液加热回流45分钟，冷却并浓缩，得到黄色晶状固体。在0℃向该固体在无水乙醇（60毫升）中的溶液中加入硼氢化钠（3.2克，84毫摩尔）。在室温搅拌所得悬浮液20分钟，加热回流1小时，冷却并浓缩，得到无色固体。该残余物在乙醚和水之间分配，用乙醚萃取水层。合并有机相，用盐水洗涤并干燥（硫酸钠）。浓缩得到白色固体，将其在35％乙酸乙酯:己烷（200毫升）中制浆并过滤，得到标题化合物（3.7克，88％）。

mp 110-112°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (m, 1H), 6.4 (dd, 1H), 6.3 (dd, 1H), 2.9 (s, 3H).

b) 2-氟-4-(甲氨基)-[N-(苄氧羰基)]苄胺

在0℃、用5分钟，向氯化铵（3.8克，72毫摩尔）在无水甲苯（40毫升）中的悬浮液中滴加三甲基铝在甲苯（2.0M，72毫摩尔）中的溶液。在室温搅拌该溶液45分钟。一次加入制备2(a)的化合物（3.6克，24毫摩尔），并在80℃加热所得溶液22小时，冷却并倒入硅胶（120克）和氯仿（350毫升）浆中。将此浆料搅拌45分钟，过滤并用甲醇（700毫升）洗涤滤饼。将滤液浓缩成黄色固体，并将该固体溶于THF和水的混合物中。在0℃，向该溶液中加入5M氢氧化钠（14毫升，75毫摩尔），然后用5分钟滴加氯甲酸苄酯（4.1克，24毫摩尔）。将冷却的该溶液搅拌30分钟并浓缩。所得含水悬浮液用二氯甲烷萃取，然后用乙酸乙酯萃取。合并有机层，干燥（硫酸钠）并浓缩，得到黄色固体，该固体经色谱净化（硅胶，2％甲醇:二氯甲烷），得到白色粉末状的标题化合物（2.6克，34％）。

mp 128-30°C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.2 (t, 1H), 7.5-7.25 (m, 5H), 6.4 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.6 (b, 1H), 2.8 (d, 3H).

制备3

制备N^2-(叔丁氧羰基)-7-氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉

a) 7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉

向7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹诺酮（1.50克，7.8毫摩尔）在THF（15毫升）中的混合物中滴加在THF（9.0毫升，18毫摩尔）中的2M甲硫化硼烷。添加完成后，将该澄清的溶液加热回流4小时。将该溶液冷却至室温，向该溶液中鼓入无水氯化氢气体至pH 2。将该溶液加热至回流1.5小时，冷却至0℃，

用乙醚稀释。过滤所得白色固体并真空干燥，得到标题化合物（1.62克，76%）。MS(ES) m/e 179 $[M+H]^+$。

b) N^2-(叔丁氧羰基)-7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉

通过加入三乙胺将制备3(a)化合物（1.0克，5.6毫摩尔）、二碳酸二丁酯（1.8克，8.4毫摩尔）和4-(二甲氨基)吡啶（342毫克，2.8毫摩尔）在二氯甲烷（50毫升）中的溶液调节至pH 8.0。4小时后，将所得溶液浓缩，并将残余物溶于乙酸乙酯中。该溶液用5%柠檬酸、盐水萃取，并干燥（硫酸镁）。有机相用己烷稀释、过滤，并将滤液真空干燥，得到标题化合物（1.41克，93%）。MS(ES) m/e 279 $[M+H]^+$。

c) N^2-(叔丁氧羰基)-7-氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉

将制备3(b)化合物（1.41克，5.1毫摩尔）和$Pd/BaSO_4$（100毫克）在甲醇（25毫升）中的混合物与氢气（45psi）一起振摇1.5小时。将该混合物过滤并浓缩滤液，得到标题化合物（1.23克，90%总产率）。MS(ES) m/e 249 $[M+H]^+$。

制备4

制备N-(叔丁氧羰基)-2-(4-哌啶基)乙胺

采用制备1(a)-(b)的方法制备标题化合物，不同的是用2-(4-吡啶基)乙胺代替N-甲基-2-(4-吡啶基)乙胺。

制备5

制备(5-碘戊基)苯

a) [5-(甲磺酰氧基)戊基]苯

在0℃和氩气氛下，用2分钟，向5-苯戊醇（8.4毫升，50毫摩尔）和无水三乙胺（14毫升，100毫摩尔）在无水二氯甲烷（100毫升）中的溶液中滴加甲磺酰氯（4.3毫升，55毫摩尔）。45分钟后，反应物用乙醚稀释，并依次用冷的1N盐酸、水和盐水洗涤。有机相用硫酸镁干燥并浓度，得到标题化合物（12.09克，100%），为淡黄色油，该产物不经进一步纯化即可使用。

^1H NMR (250, $CDCl_3$) δ 7.10-7.35 (m, 5H), 4.22 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.63 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.37-1.85 (m, 6H).

b) (5-碘戊基)苯

将制备5(a)化合物（12.09克，50毫摩尔）和碘化钠（8.99克，60毫摩尔）在丙酮（250毫升）中的溶液加热回流。3小时后，将反应物冷却并经玻

璃漏斗过滤，浓缩滤液。将残余物溶于乙醚中，用1N硫代硫酸钠洗涤。用硫酸镁干燥有机相，浓缩，并进行色谱净化（硅胶，己烷），得到标题化合物（11.5克，84%），为无色油状。 ^{1}H NMR (250, $CDCl_3$) δ 7.05-7.40 (m, 5H), 3.18 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.62 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.79-1.93 (m, 2H), 1.37-1.72 (m, 4H); IR (CCl_4) 3020, 2930, 2850, 1495, 1451, 1200 cm^{-1}; MS (DCI/NH_3) m/e 292.1 $[M+NH_4]^+$.

制备6

制备N-甲基-3-[N-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基]]丙胺

将制备6(a)的化合物（2.0克，8.3毫摩尔）溶于二氯甲烷（25毫升）中，用三乙胺（0.86克，8.6毫摩尔）处理，并在0℃搅拌。所得混合物用triflic酐（2.5克，8.8毫摩尔）处理，在0℃搅拌30分钟，并在0℃缓缓加入到在二氯甲烷中的甲胺溶液中。搅拌该混合物并将其温热至室温1小时。将该混合物浓缩，残余物进行闪式色谱净化（硅胶，5-20%甲醇:氯仿），得到标题化合物（2.8克）。

MS(ES) m/e 257 $[M+H]^+$。

制备7

制备(R,S)-[7-[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]氨基]羰基]-4-(2-苯乙基)-1,3,4,5-四氢-3-氧代-2H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

a) 3-甲基-4-硝基苯甲酸叔丁酯

在40℃，向3-甲基-4-硝基苯甲酸（9.06克，50毫摩尔）在无水吡啶（25毫升）中的溶液中快速加入苯磺酰氯（12.8毫升，100毫摩尔）。该反应适度放热。将该絮状橙色溶液搅拌5分钟，然后加入叔丁醇（4.7毫升，50毫摩尔，1当量）。1小时后，将橙红色混合物倒入冰/水（200毫升）中，将所得混合物轻快地搅拌1小时。吸滤收集固体，用水洗涤，并溶于甲苯（200毫升）中。将该溶液干燥（硫酸镁），经硅胶垫过滤，用甲苯洗脱。浓缩后得到黄色油状标题化合物，将其在真空下结晶（9.67克，82%）。

b) 4-硝基-3-[N-(2-苯基乙基)氨基甲基]苯甲酸叔丁酯

将制备7(a)化合物（4.75克，20毫摩尔）、N-溴琥珀酰亚胺（3.92克，22毫摩尔）和过氧化苯甲酰（0.24克，1毫摩尔）在四氯化碳（50毫升）中的混合物加热回流。16小时后，过滤该混合物以除去琥珀酰亚胺，将滤液浓缩得到黄色油。该苄基溴不需纯化即可使用。将上述得到的粗品苄基溴溶于无水THF（50毫升）中，加入固体碳酸氢钠（2.52克，30毫摩尔）。轻快地

搅拌该混合物，加入苯乙胺（3.8毫升，30毫摩尔）。溶液的颜色渐渐地变成深黄色。几分钟内，上述混合物变得非常浑浊。4小时后，将溶液浓缩，残余物在水（50毫升）和乙醚（100毫升）之间分配。分离各相，用乙醚萃取，用硫酸镁干燥并浓缩，得到黄色油。进行色谱净化（硅胶，20％乙酸乙酯/己烷），得到标题化合物（2.86克，40％），为黄色油。

c) 4-硝基-3-[N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯基-乙基)氨基甲基]苯甲酸叔丁酯

在室温，将所有二碳酸二叔丁酯（2.10克，9.62毫摩尔）一次加入制备7(b)化合物（2.86克，8.02毫摩尔）在氯仿（30毫升）中的溶液中。在室温搅拌反应物2.5小时，然后回流0.5小时。浓缩并进行色谱净化（硅胶，15％乙酸乙酯/己烷），得到标题化合物（3.70克），为黄色油。

d) 4-氨基-3-[N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯基-乙基)氨基甲基]苯甲酸叔丁酯

在氢气氛（50psi）下振摇制备7(c)的化合物（2.66克，5.83毫摩尔）、10％Pd/C（0.62克，0.58毫摩尔）和乙酸乙酯（60毫升）的混合物。3小时后，过滤该混合物以除去催化剂，浓缩滤液至干。进行色谱净化（硅胶，20％乙酸乙酯/己烷），得到标题化合物，为黄色泡沫油状，其缓慢地部分固化（2.26克，91％）。

e) (R,S)-4-[2-(1,4-二甲氧基-1,4-二氧代-2-丁基)氨基]-3-[N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯乙基)-氨基甲基]苯甲酸叔丁酯

在氩气氛下，将制备7(d)的化合物（1.98克，4.64毫摩尔）、二甲酸二甲基二亚乙基酯（1.14毫升，9.28毫摩尔）和甲醇（9,3毫升）的混合物加热回流。得到均匀的溶液。1小时后，将该溶液浓缩成黄色油。进行色谱净化（硅胶，1:1乙酸乙酯:己烷），得到黄色油。该产物不需进一步纯化即可使用。TLC R_f 0.61（主要产物），R_f 0.41（次要产物）（30％乙酸乙酯/己烷）。

将上述得到的黄色油溶于乙酸乙酯（93毫升）中，加入10％ Pd/C（1.48克，1.39毫摩尔Pd，0.3当量）。在氢气氛（45psi）和室温下振摇该混合物5小时，然后过滤以除去催化剂。浓缩滤液，得到无色的油，将该油进行色谱净化（硅胶，20％乙酸乙酯/己烷），得到标题化合物，为无色的油（2.49克，94％）。

f) (R,S)-7-羧基-4-(2-苯乙基)-1,3,4,5-四氢-3-氧代-2H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

在0℃和氮气氛下，将所有的TFA（9毫升）一次加入制备7(e)化合物（2.11克，3.70毫摩尔）在无水二氯甲烷（9毫升）中的溶液中。将所得淡黄色溶液温热至室温，搅拌2小时并浓缩。将残余物溶于甲苯中，并从甲苯中

再浓缩以除去残余的TFA。将所得的淡黄色油溶于无水甲醇（18.5毫升）中，并在氩气氛下将该溶液冷却至0℃。用5分钟滴加新配制的甲醇钠/甲醇（1.0M；18.5毫升，18.5毫摩尔）。移开冰浴，用10分钟使该黄色溶液温热至室温，并在氩气氛下加热回流。1.5小时后，在冰中冷却该混合物，用冰醋酸（2.1毫升，37毫摩尔）终止反应。将该混合物浓缩，残余物在乙酸乙酯（50毫升）和水（50毫升）之间分配。分离各层，水层用乙酸乙酯（每份50毫升）彻底萃取直到所有的固体溶解。将合并的有机层干燥（硫酸镁）并浓缩至开始结晶。所得混合物在冰中彻底冷却。吸滤得到无色结晶状的标题化合物（1.0克，71%）。浓缩母液，残余物进行色谱净化（硅胶，10%甲醇/氯仿-微量乙酸），得到另一份粗产物。从含有少量甲醇的乙酸乙酯中重结晶，得到另一份纯的标题化合物（1.23克，总分离产率为87%）。

g) (R,S)-[7-[[4-[N-(苄氧羰基)氨基-亚氨基甲基)]苯基]氨基]羰基]-1,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-2H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

将制备7(f)化合物（95.6毫克，0.25毫摩尔）与$SOCl_2$（2.5毫升）一起回流15分钟，并将该黄色溶液浓缩至干。将黄色油状固体溶于无水二氯甲烷(2.5毫升）中，加入4-[N-(苄氧羰基)氨基亚氨基-甲基]苯胺（134.7毫克，0.5毫摩尔）。在氩气氛下，将该混合物在冰/水中冷却，滴加无水吡啶（0.061毫升，0.75毫摩尔）。将所得橙黄色混合物温热至室温。1.5小时后，用5%碳酸氢钠（5毫升）终止反应，并用乙酸乙酯彻底萃取。用硫酸钠干燥，浓缩，进行色谱净化（硅胶，3:2乙酸乙酯:氯仿-0.5%甲醇），并且将色谱的混合馏分进行制备TLC（同样的溶剂系统），得到淡黄色油状标题化合物（110.2毫克，70%）。

h) (R,S)-[7-[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]氨基]羰基]-4-(2-苯乙基)-1,3,4,5-四氢-3-氧代-2H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

在氢气氛下轻快地搅拌制备7(f)化合物（87.0毫克，0.1373毫摩尔）在含有10% Pd/C （29.2毫克，0.0275毫摩尔）和TFA（0.011毫升，0.137毫摩尔）的1:1乙酸乙酯:甲醇（4.6毫升）中的溶液。1小时后，将该混合物过滤以除去催化剂，用乙酸乙酯和乙酸乙酯/甲醇充分洗涤滤垫。浓缩该溶液，得到黄色油状固体（83.0毫克）。将该固体溶于甲醇（4.6毫升）中，加入1.0N氢氧化钠（0.41毫升，0.41毫摩尔）。在室温搅拌该淡黄色溶液过夜，冷却至0℃，用TFA（0.106毫升，1.373毫摩尔）酸化。将该溶液浓缩至干得到橙黄色油。该物质经制备HPLC纯化（PRP-1 ，梯度，A:5%乙腈/水-0.1% TFA，5分钟，增至B:23%乙腈/水-0.1%TFA，用A洗脱5分钟，用B洗脱24分

钟）。合并含有纯产物的馏分并浓缩至出现沉淀。加入最小量的乙腈使固体溶解，将溶液冻干得到微黄色粉末状的标题化合物（50%）。

制备8

制备(R,S)-[7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]-甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

a) 3-溴-4-甲基苯甲酸叔丁酯

在70℃，向3-溴-4-甲基苯甲酸（85%；10.75克，42.5毫摩尔）在甲苯（100毫升）中的悬浮液中滴加二甲基甲酰胺二甲乙缩醛（48毫升，200毫摩尔）。在70-80℃再搅拌该反应物0.5小时，然后冷却，依次用水和5%碳酸氢钠洗涤，用硫酸钠干燥。经硅胶垫过滤该混合物，用甲苯洗涤滤垫。浓缩滤液得到黄色油状标题化合物，（8.0克，69%）。TLC（甲苯）R_f 0.68。

b) 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸叔丁酯

将制备8(a)化合物（1.36克，5毫摩尔）、N-溴琥珀酰亚胺（0.98克，5.5毫摩尔）和过氧化苯甲酰（61毫克，0.25毫摩尔）在四氯化碳（25毫升）中的混合物加热回流。4小时后，将该混合物冷却并过滤，浓缩滤液。所得物质不需纯化即可使用。TLC R_f 0.39 （5:95乙酸乙酯:己烷）。

c) 3-溴-4-[[(2-苯乙基)氨基]甲基]苯甲酸叔丁酯

将制备8(b)的化合物溶于无水乙醚（25毫升）中，加入苯乙胺（1.9毫升，15毫摩尔）。添加过程中适度放热，并且反应物变得浑浊。在室温搅拌反应物过夜，然后用乙醚（75毫升）稀释，并依次用5%碳酸氢钠和盐水（25毫升）洗涤。用硫酸镁干燥，浓缩并进行硅胶色谱净化（33%乙酸/己烷），得到标题化合物（1.26克，65%），为淡黄色油。TLC R_f 0.42 （30:70乙酸乙酯:己烷）。

d) 3-溴-4-[[[N-(2-苯乙基)-N-叔丁氧羰基]氨基]甲基]苯甲酸叔丁酯

在室温，将所有二碳酸二叔丁酯（845毫克，3.88毫摩尔）一次加入制备8(c)化合物（1.26克，3.23毫摩尔）在氯仿（16毫升）中的溶液中。在室温搅拌反应物1.5小时，然后回流0.5小时。浓缩并进行色谱净化（硅胶，10%乙酸乙酯/己烷），得到标题化合物（1.57克，99%），为无色油，该油在真空中固化。TLC R_f 0.49 （10:90乙酸乙酯:己烷）。

e) 3-甲氧羰基-4-[[5-(叔丁氧羰基)-2-[[N-(2-苯乙基)-N-(叔丁氧羰基)氨基]甲基]苯基]-2-丁烯酸甲酯

和

3-甲氧羰基-4-[[5-(叔丁氧羰基)-2-[[N-(2-苯乙基)-N-(叔丁氧羰基)氨基]甲基]苯基]-3-丁烯酸甲酯

通过一次排空/氩清洗循环，使制备8(d)化合物（1.34克，2.73毫摩尔）、衣康酸二甲酯（648毫克，4.10毫摩尔）、乙酸钯（II）（30.7毫克，0.14毫摩尔）、三邻甲苯膦（83.2毫克，0.27毫摩尔）、无水三乙胺（0.76毫升，5.46毫摩尔）和无水乙腈（27毫升）的混合物脱氧，然后在氩气氛下加热回流。6小时后，将反应物冷却，加入更多的乙酸钯（II）（30.7毫克，0.14毫摩尔）、三邻甲苯膦（83.2毫克，0.27毫摩尔）。经过三次排空/氩清洗循环使该混合物脱氧，然后在氩气氛下加热回流过夜（16.5小时）。浓缩反应物，将残余物溶于乙醚中，并用水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥，浓缩，进行色谱净化（硅胶，15%乙酸乙酯/己烷；然后是40%乙酸乙酯/己烷），得到黄色油状的粗品标题化合物。该残余物再次进行色谱净化（硅胶，25%乙酸乙酯/己烷），得到淡黄色油状的标题化合物（1.36克，88%）。该物质不需进行异构反应产物分离即可使用。

f) 3-甲氧羰基-4-[5-(叔丁氧羰基)-2-[[[N-(2-苯乙基)-N-叔丁氧羰基]氨基]甲基]苯基]丁酸甲酯。

将制备8(e)化合物（1.18克，2.08毫摩尔）溶于无水甲醇（21毫升）中，加入碳载氢氧化钯(II)（0.21克）。所得混合物在室温和氢气氛（47psi）下振摇2小时，然后经硅藻土过滤。浓缩滤液并在同样的反应条件下再操作一次。再过5.5小时后，如前所述过滤该混合物，并浓缩滤液，得到无色油状标题化合物（1.13克，95%）。

g) (R,S)-7-羧基-4-(2-苯乙基)-1,3,4,5-四氢-3-氧代-2H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

在0℃和氩气氛下，将所有的TFA（11毫升）一次加入制备8(f)化合物（1.30克，2.28毫摩尔）在无水二氯甲烷（11毫升）中的絮状溶液中。将所得淡黄色溶液温热至室温，搅拌2小时并浓缩。残余物从1,2-二氯甲烷中浓缩一次以除去残余的TFA，得到淡绿色油状的3-甲氧羰基-4-[5-羧基-2-[[N-(2-苯乙基)氨基]甲基]苯基]丁酸甲酯。

将将油溶于无水甲醇（11毫升）中，并和氩气氛下将该溶液冷却至0℃。加入新配制的1.0M甲醇钠/甲醇（11毫升，11毫摩尔），并移开冰浴。用5分钟使该黄色溶液温热至室温，并在氩气氛下加热回流。3小时后，在冰中冷却该反应物，用冰醋酸（1.3毫升，22.8毫摩尔）终止反应。用乙酸乙酯（100毫升）稀释反应物并用水洗涤。合并的水相用乙酸乙酯反萃取，合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤，干燥（硫酸镁）并浓缩，得到淡绿色残余物。将

残余物进行色谱净化（硅胶，10%甲醇/氯仿/0.1%乙酸），得到黄色泡沫状标题化合物。从含有少量氯仿的甲醇中结晶，得到米色固体状的标题化合物（528.2毫克，61%）。熔点214-216℃；TLC R_f 0.49 （10:90甲醇:氯仿）。

h) (R,S)-[7-[[[4-[N-(苄氧羰基)氨基亚氨基甲基)]苯基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯

将制备8(g)化合物（117.9毫克，0.31毫摩尔）与亚硫酰氯（3毫升）一起回流15分钟，并将该黄色溶液浓缩。从无水甲苯（3毫升）中浓缩残余物以除去残余的亚硫酰氯，并将所得物质溶于无水二氯甲烷(0.5毫升）中。在0℃和氩气氛下，用1—2分钟向4-(甲氨基)-(N-苄氧羰基)苄胺（263毫克，0.93毫摩尔）和无水吡啶（0.125毫升，1.55毫摩尔）在无水二氯甲烷（10毫升）中的溶液中滴加上述溶液。将所得黄色混合物温热至室温，并搅拌0.5小时，用乙酸乙酯稀释，并用5%碳酸氢钠洗涤。用硫酸钠干燥，浓缩，进行色谱净化（硅胶，10%乙酸乙酯/甲苯），得到淡黄色油状标题化合物（174.8毫克，87%）。TLC R_f 0.45 （9:1甲苯:乙酸乙酯）。

i) (R,S)-[7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯

向制备8(h)化合物（174.8毫克，0.27毫摩尔）和TFA（0.021毫升，0.27毫摩尔）在乙酸乙酯/甲醇（1:1，9毫升）中的溶液中小心地加入10% Pd/C （58毫克，0.054毫摩尔），并在氢气氛（球压）下轻快地搅拌该混合物。1.5小时后，该混合物经硅藻土过滤，用乙酸乙酯和甲醇充分洗涤滤垫。浓缩，得到标题化合物。

j) (R,S)-[7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

将制备8(i)化合物溶于甲醇（9毫升）中，加入1.0N氢氧化钠（0.81毫升，0.81毫摩尔）。在室温搅拌该溶液过夜，然后浓缩。将残余物溶于水/乙腈（3毫升）中，冷却至0℃，并用TFA（0.21毫升，2.7毫摩尔）酸化。将该微黄色溶液浓缩，残余物经倒相闪式色谱净化（C-18硅胶，25%AN/W-TFA）。浓缩并冻干，得到无色粉末状的标题化合物（123毫克，67%）。

下列实施例说明制备本发明药物活性化合物和组合物的方法。

实施例1

制备(R,S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

a) (R,S)-8-[[[2-[N-(苄氧羰基)-4-哌啶基]乙基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

用EDC（2.2毫摩尔）、1-HOBT（285毫克，2.1毫摩尔）处理溶解在DMF（30毫升）中的(R,S)-8-羧基-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯（2.0毫摩尔），并用三乙胺调节pH至7。用N-甲基-2-[N-(苄氧羰基)-4-哌啶基]乙胺（2.4毫摩尔）处理该混合物，在室温搅拌48小时，浓缩，并通过闪式色谱净化残余物，得到标题化合物。

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 6.5-7.5 (m, 7H), 2.6-4.1 (m, 24H), 0.9-1.8 (m, 7H); MS(ES) m/e 551 $[M+H]^+$, $[M+HCO_3^-]^-$ 595.

b) (R,S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

用10%氢氧化钯处理实施例1(a)化合物（0.06毫摩尔）在甲醇（25毫升）中的溶液，该溶液中含有1.0M氯化氢的乙醚（0.6毫升）溶液，并将该混合物在氢气氛（40psi）下振摇1小时。将该混合物过滤并浓缩，得到标题化合物。MS(ES) m/e 417 $[M+H]^+$。

c) (R,S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

将实施例1(b)化合物（0.26毫摩尔）溶于甲醇（9毫升）中，加入1.0N氢氧化钠（0.81毫升，0.81毫摩尔）。在室温搅拌该溶液过夜，浓缩。将残余物溶于水/乙腈（3毫升）中，冷却至0℃，并用TFA（0.21毫升，2.7毫摩尔）酸化。将该溶液浓缩，残余物经倒相闪式色谱净化（C-18硅胶，AN/W-TFA）。浓缩并冻干，得到标题化合物。

MS(ES) m/e 403 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.1-8.6 (m, 2H), 6.4-7.0 (m, 3H), 5.9-6.0 (m, 1H), 5.4-5.5 (d, 1H), 5.0-5.1 (m, 1H), 3.8-3.9 (d, 1H), 1.0-3.5 (m, 22H);

($C_{24}H_{35.25}N_4O_{8.875}$)的分析，计算值：C,48.91；H,5.71；N,9.51。实测值：C,49.19；H,5.64；N,9.42。

实施例2

制备(R,S)-2,3,4,5-四氢-4-异戊基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

a) (R,S)-8-羧基-2,3,4,5-四氢-4-异戊基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

在0℃，向无水FMD（200毫升）中通入干燥的异戊胺气体15分钟。向该冷却的胺溶液中滴加4-溴甲基-3-硝基苯甲酸叔丁酯（5.0克，15.8毫摩尔）（Int. J. Peptide. Res., 36, 31 (1990)）在DMF（10毫升）中的溶液。在0℃搅拌该溶液30分钟，并倒入水中。该混合物用乙酸乙酯萃取，合并的有机层用水洗涤，用硫酸钠干燥并浓缩，得到黄棕色油。该油经硅胶色谱净化，得到4-(异戊氨基)甲基-3-硝基苯甲酸叔丁酯。

将4-(异戊氨基)甲基-3-硝基苯甲酸叔丁酯（5.3毫摩尔）、三乙胺（2.1克，21毫摩尔）和二碳酸二叔丁酯（3.44克，15.8毫摩尔）在THF（50毫升）中的溶液搅拌24小时。将该混合物浓缩，将残余物溶于乙酸乙酯（200毫升）中。该溶液用水萃取，用硫酸钠干燥并浓缩，得到黄色油，该油经硅胶色谱净化，得到4-[N-(叔丁氧羰基)-N-(异戊基)氨基甲基]-3-硝基苯甲酸叔丁酯。

将4-[N-(叔丁氧羰基)-N-(异戊基)氨基甲基]-3-硝基苯甲酸叔丁酯（2.27毫摩尔）在含有10%披钯碳（0.5克）的乙醇（100毫升）中的溶液氢化（40psi）。30分钟后，将该混合物过滤并浓缩，得到3-氨基-4-[N-(叔丁氧羰基)-N-(异戊基)氨基甲基]苯甲酸叔丁酯。

向3-氨基-4-[N-(叔丁氧羰基)-N-(异戊基)氨基甲基]苯甲酸叔丁酯（2.7毫摩尔）在甲醇（50毫升）中的溶液中加入二亚乙基二甲酸二甲酯（0.34克，2.4毫摩尔）。将该溶液加热回流1小时，用二亚乙基二甲酸二甲酯（0.17克，1.2毫摩尔）处理，并加热回流1小时。将该混合物冷却，过滤，浓缩，残余的黄色油在硅胶上进行色谱净化，得到(E,Z)-4-[N-(叔丁氧羰基)-N-(异戊基)氨基甲基]-3-[2-(1,4-二甲氧基-1,4-二氧代-2-丁烯基)氨基]苯甲酸叔丁酯。

在室温将(E,Z)-4-[N-(叔丁氧羰基)-N-(异戊基)氨基甲基]-3-[2-(1,4-二甲氧基-1,4-二氧代-2-丁烯基)氨基]苯甲酸叔丁酯在含有10%Pd/C（0.5克）的甲醇（50毫升）中的溶液氢化（45psi）。4小时后，将悬浮液过滤并浓缩，得到淡黄色油。该残余物在硅胶上进行色谱净化，得到4-[N-(叔丁氧羰基)-N-(异戊基)氨基甲基]-3-[2-(1,4-二甲氧基-1,4-二氧代-2-丁基)氨基]苯甲酸叔丁酯。

向4-[N-(叔丁氧羰基)-N-(异戊基)氨基甲基]-3-[2-(1,4-二甲氧基-1,4-二氧代-2-丁基)氨基]苯甲酸叔丁酯（0.3毫摩尔）在二氯甲烷（10毫升）中的溶液中加入TFA（50毫升）。搅拌该混合物4小时并浓缩，得到4-

[N-(异戊基)氨基甲基]-3-[N-[2-(1,4-二甲氧基-1,4-二氧代-2-丁基)]-N-(甲基)氨基]苯甲酸。

将上述苯甲酸溶于甲醇（20毫升）中，并用在甲醇（0.2毫升，0.87毫摩尔）中的25％甲醇钠处理。将该混合物加热至50℃，保持2小时，冷却，并用在乙醚（2毫升）中的1M盐酸处理。将该混合物浓缩，得到标题化合物。

b) (R,S)-2,3,4,5-四氢-4-异戊基-3-氧代-8-[[[2-(4-吡啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

用EDC（2.2毫摩尔）和1-HOBT（285毫克，2.1毫摩尔）处理溶解在DMF（30毫升）中的实施例2(a)化合物（2.0毫摩尔）。用N-甲基-2-(4-吡啶基)乙胺（2.4毫摩尔）处理该混合物，在室温搅拌48小时，浓缩，并通过闪式色谱净化残余物，得到标题化合物。

c) (R,S)-2,3,4,5-四氢-4-异戊基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

用氧化铂（5毫克）处理实施例2(b)化合物（0.2毫摩尔）和0.6N盐酸（0.6毫升）在甲醇（30毫升）中的溶液，并氢化（45psi）过夜。将该混合物过滤并浓缩，得到标题化合物。MS(ES) m/e 473 $[M+H]^+$。

d) (R,S)-2,3,4,5-四氢-4-异戊基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

将实施例2(c)化合物（0.27毫摩尔）溶于甲醇（9毫升）中，加入1.0N氢氧化钠（0.81毫升，0.81毫摩尔）。在室温搅拌该溶液过夜，然后浓缩。将残余物溶于水/乙腈（3毫升）中，冷却至0℃，并用TFA（0.21毫升，2.7毫摩尔）酸化。将该溶液浓缩，残余物经倒相闪式色谱净化，得到标题化合物。MS(ES) m/e 459 $[M+H]^+$。

实施例3

制备(R,S)-8-[[[4-(氨基亚氨基甲基)-3-氟苯基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

a) (R,S)-8-[[[4-[N-(苄氧羰基)氨基亚氨基甲基]-3-氟苯基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

采用制备8(h)的方法，不同的是用(R,S)-8-羧基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯代替制备8(g)化合物，并且用2-氟-4-(甲氨基)-[N-(苄氧羰基)]苄胺代替4-(甲氨基)-(N-苄氧羰基)苄胺，得到标题化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (t, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.4-7.15 (m, 8H), 7.1 (d, 2H), 6.9 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.9 (q, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.55 (d, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.6 (dd, 1H).

b) (R,S)-8-[[[4-(氨基亚氨基甲基)-3-氟苯基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

用10%披钯碳（0.06克）处理实施例3(a)化合物（0.06毫摩尔）在甲醇（25毫升）中的溶液，该溶液中含有1.0M氯化氢的乙醚（0.6毫升）溶液，并将该混合物在氢气氛（40psi）下振摇1小时。将该混合物过滤并浓缩，得到标题化合物的甲酯。

将上述甲酯（0.27毫摩尔）溶于甲醇（9毫升）中，加入1.0N氢氧化钠（0.81毫升，0.81毫摩尔）。在室温搅拌该溶液过夜，然后浓缩。将残余物溶于水/乙腈（3毫升）中，冷却至0℃，并用TFA（0.21毫升，2.7毫摩尔）酸化。将该溶液浓缩，残余物经倒相闪式色谱净化，得到标题化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (t, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.25-7.05 (m, 6H), 6.8 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 2.9 (dd, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.6 (dd, 1H). MS(ES) m/e 518.0 $[M+H]^+$.

实施例4

制备(R,S)-8-[[(1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

a) (R,S)-8-[[[(1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

用EDC（2.2毫摩尔）和1-HOBT（285毫克，2.1毫摩尔）处理溶解在DMF（30毫升）中的(R,S)-8-羧基-1,2,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-3H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯（2.0毫摩尔）。用N^2-(叔丁氧羰基)-7-氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉（2.4毫摩尔）处理该混合物，在室温搅拌48小时，浓缩，并通过闪式色谱净化残余物，得到标题化合物。

b) (R,S)-8-[[(1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

将实施例4(a)化合物（0.56毫摩尔）溶于二氯甲烷（25毫升）和TFA（5毫升）的混合物中。1小时后，浓缩该混合物，得到标题化合物的甲酯。

将上述甲酯（0.27毫摩尔）溶于甲醇（9毫升）中，加入1.0N氢氧化钠（0.81毫升，0.81毫摩尔）。在室温搅拌该溶液过夜，然后浓缩。将残余物溶于水/乙腈（3毫升）中，冷却至0℃，并用TFA（0.21毫升，2.7毫摩尔）酸化。将该溶液浓缩，残余物经倒相闪式色谱净化，得到标题化合物。[$C_{29}H_{30}N_4O_4 \cdot 0.6(C_2HF_3O_2) \cdot 1.5(H_2O)$]的分析，计算值：C,60.55；H,5.44；N,9.31。实测值：C,60.45；H,5.80；N,9.28。

实施例5

制备(R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-4-[2-(环己基)乙基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

a) (R,S)-7-羧基-4-[2-(环己基)乙基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

用氧化铂（5毫克）处理(R,S)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯（1.2毫摩尔）和0.6N盐酸（4.0毫升）在甲醇（50毫升）中的溶液，并氢化（45psi）。将该混合物过滤并浓缩，得到标题化合物。

b) (R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-[2-(环己基)乙基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

用EDC（2.2毫摩尔）和1-HOBT（285毫克，2.1毫摩尔）处理溶解在DMF（30毫升）中的实施例5(a)化合物（2.0毫摩尔）。用N-(叔丁氧羰基)-4,4'-联哌啶（2.4毫摩尔）处理该混合物，在室温搅拌48小时，浓缩，并通过闪式色谱净化残余物，得到标题化合物。

c) (R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-4-[2-(环己基)乙基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

将实施例5(b)化合物（0.56毫摩尔）溶于二氯甲烷（25毫升）和TFA（5毫升）的混合物中。1小时后，浓缩该混合物，得到标题化合物。

d) (R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-4-[2-(环己基)乙基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

将实施例5(c)化合物（0.3毫摩尔）悬浮在丙酮（2毫升）中，并用在水（2毫升）中的水合氢氧化锂（25毫克）处理。将该混合物搅拌过夜，用甲醇处理，分两批，用9小时加入另一份水合氢氧化锂（5.5毫克）。将该混合物浓缩，用盐酸中和含水残余物并浓缩。将残余物在冰箱中放置过夜，并过滤。滤饼用冷水、丙酮和乙醚洗涤，得到标题化合物。

[$C_{30}H_{44}N_4O_4$ · 2.5($C_2HF_3O_2$) · 2(H_2O)]的分析，计算值：C,49.70；H,6.02；N,6.62。实测值：C,49.43；H,6.02；N,6.62。

实施例6

制备(R,S)-7-[[4-(2-氨基乙基)哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

a) (R,S)-7-[[4-(N-叔丁氧羰基)(2-氨基乙基)哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

用DCC（458毫克，2.2毫摩尔）和1-HOBT（285毫克，2.1毫摩尔）处理溶解在DMF（30毫升）中的(R,S)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯（2.0毫摩尔），并用三乙胺调节pH至7。用N-(叔丁氧羰基)-2-(4-哌啶基)乙胺（2.4毫摩尔）处理该混合物，在室温搅拌48小时，浓缩，并通过闪式色谱净化残余物，得到标题化合物。

b) (R,S)-7-[[4-(2-氨基乙基)哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

将实施例6(a)化合物（0.56毫摩尔）溶于二氯甲烷（25毫升）和TFA（5毫升）的混合物中。1小时后，浓缩该混合物，得到标题化合物的甲酯。

将上述甲酯（0.27毫摩尔）溶于甲醇（9毫升）中，加入1.0N氢氧化钠（0.81毫升，0.81毫摩尔）。在室温搅拌该溶液过夜，然后浓缩。将残余物溶于水/乙腈（3毫升）中，冷却至0℃，并用TFA（0.21毫升，2.7毫摩尔）酸化。将该溶液浓缩，残余物经倒相闪式色谱净化，得到标题化合物。MS(ES) m/e 479 $[M+H]^+$，477 $[M+H]^-$。

实施例7

制备(R,S)-7-[[(1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

采用实施例4的方法，不同的是用(R,S)-7-羧基-1,2,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-3H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯代替(R,S)-8-羧基-1,2,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-3H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯，得到标题化合物。[$C_{29}H_{30}N_4O_4$ · 2($C_2HF_3O_2$) · 0.75(H_2O)]的分析，计算值：C,53.55；H,4.36；N,7.57。实测值：C,53.80；H,4.56；N,7.56。

实施例8

制备(R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

a) 3-甲基-4-硝基苯甲酸叔丁酯

将3-甲基-4-硝基苯甲酸（500克，2.76毫摩尔）加入吡啶（1.25升）中，并搅拌至溶解。快速加入苯磺酰氯（609克，3.45摩尔），同时用冰浴保持内部温度<30℃。添加结束时形成沉淀，加入吡啶（500毫升）以易于搅拌。将该混合物搅拌30分钟，并在<30℃的温度下，用30分钟滴加叔丁醇（523毫升）。搅拌该混合物2小时后，将该混合物溶于己烷:乙酸乙酯（4:1；2.5升）中，所得混合物用水萃取。浓缩有机相，得到淡黄色油，该油经冷却结晶，得到标题化合物（635克，97%）。熔点56-58℃。

b) 3-溴甲基-4-硝基苯甲酸叔丁酯

搅拌实施例8(a)化合物（635克，2.68摩尔）在四氯化碳（6升）中的溶液，并用N-溴琥珀酰亚胺（476.5克，2.68毫摩尔）处理。对该混合物进行照射，并用低于溶液平面的3只反光灯加热回流。分四次加入过氧化苯甲酰（6克），同时将该混合物加热回流，最后一份是在达到回流后2小时加入的。将该混合物照射回流12小时，冷却，放置几小时，过滤并浓缩，得到棕色油（870.7克）。将该油溶于己烷（3升）和乙醚（500毫升）（煮沸的）中，过滤，通过煮沸部分浓缩滤液。将所得溶液放置过夜，滤出所形成的米色晶状固体，用己烷洗涤并干燥，得到标题化合物（396.6克，46.8%）。熔点80-83℃；^{1}H NMR (250MHz) δ 4.5 (2H)；TLC R_f 0.7（硅胶，1:9乙酸乙酯/己烷）。将滤液放置得到第二批产物（73克）。熔点61－65℃。

c) 3-(甲氨基)甲基-4-硝基苯甲酸叔丁酯

向在丙酮/冰浴中的于-5℃并搅拌着的二甲基甲酰胺（2.5升）中加入40%甲胺水溶液（623毫升）。用1小时滴加实施例8(b)化合物（238克，0.753毫摩尔）在乙酸乙酯（600毫升）中的溶液，同时保持内部温度为0℃至-5℃。将澄清的黄色反应混合物再搅拌30分钟，并用等体积的水稀释。加入己烷，分离有机相，用己烷萃取水相。合并的有机提取物用水洗涤，并浓缩，得到淡黄色油状标题化合物（217.8克）。

d) 3-[N-(叔丁氧羰基)-(甲氨基)-甲基]-4-硝基苯甲酸叔丁酯

搅拌实施例8(c)化合物（0.753摩尔）在乙酸乙酯（1升）中的溶液，并一次加入二碳酸二叔丁酯（180.8克，0.828摩尔）进行处理。反应物快速产生气体，在二碳酸酯添加完成后气体停止发生。再搅拌反应混合物30分钟，并用4%碳酸钠水溶液和水萃取。浓缩有机相，得到淡黄色油，将该油溶于己烷中，并在干冰/丙酮浴中冷却，使其开始结晶。将该混合物贮藏在冰箱中，

过滤并干燥，得到标题化合物（129克，47%），该产物用于下一步反应。熔点56－58℃。^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.05(2H,s), 7.95(1H,s), 4.8(2H,d), 2.9(2H,s), 1.6(9H,s), 1.5(9H,s)；HPLC t_R 27分钟（Zorbax RX C_{18}，梯度，4.6 X 150mm, A:甲醇 B:水－0.1%TFA，50－90%甲醇，40分钟，在210nm进行UV测定）。

e) 4-氨基-3-[N-(叔丁氧羰基)-(甲氨基)甲基]苯甲酸叔丁酯

在氩气氛下和氢化瓶中，用被乙酸乙酯润湿的10%Pd/C（40克）处理实施例8(d)化合物（129克，0.352摩尔）在乙酸乙酯/甲醇（1:1，1.5升）中的溶液。该瓶用氢气吹扫并振摇，直至理论量的氢气被吸收。该混合物经硅藻土过滤，并将含有标题化合物的滤液用于下一步反应。

f) (E/Z)-3-[N-(叔丁氧羰基)(甲氨基)甲基]-4-[2-(1,4-二甲氧基-1,4-二氧代-2-丁烯基)氨基]苯甲酸叔丁酯

在室温和氩气氛下搅拌实施例8(e)化合物（118.3克，0.352摩尔）在甲醇:乙酸乙酯（1.5升）中的溶液，用30分钟滴加二亚乙基二甲酸二甲酯（50克，0.352摩尔），并将该混合物加热回流16小时。将该混合物冷却，并一次加入二亚乙基二甲酸二甲酯（6.0毫升，0.0488摩尔）。将反应混合物加热回流2.5小时。将含有标题化合物的所得溶液冷却，并用于下一步反应。

g) (R,S)-3-[N-(叔丁氧羰基)-(甲氨基)-甲基]-4-[2-(1,4-二甲氧基-1,4-二氧代丁基)氨基]苯甲酸叔丁酯

在氩气氛下和氢化瓶中，向用乙酸乙酯润湿的10%Pd/C（20克）中加入实施例8(f)化合物（约168克，0.352摩尔）在乙酸乙酯:甲醇（1.5升）中的溶液。该混合物在氢气中振摇，并加热至48℃，直至理论量的氢气被吸收，冷却，排气，经硅藻土过滤，并浓缩滤液，得到黄色油状的标题化合物（173.4克）。HPLC t_R 18.9分钟（Zorbax RX C_{18}，4.6 X 150mm, 1毫升/分钟，梯度，A:甲醇 B:水－0.1%TFA，50－90%甲醇，40分钟，在210nm进行UV测定）。

h) (R,S)-4-[2-(1,4-二甲氧基-1,4-二氧代丁基)氨基]-3-[(甲氨基)甲基]苯甲酸酯

用30分钟向搅拌着的TFA（684毫升）和二氯甲烷（1550毫升）的溶液中加入实施例8(g)化合物（0.348摩尔）在二氯甲烷（50毫升）中的溶液；内部温度为18℃－25℃。将该溶液在室温搅拌过夜，并浓缩，得到棕色油状标题化合物（254.6克）。HPLC t_R 19分钟（Zorbax RX C_{18}，4.6 X 150mm, 梯度，1毫升/分钟，A:甲醇 B:水－0.1%TFA，10－60%甲醇，50分钟，在210nm进行UV测定）。

i) (R,S)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

将实施例8(h)化合物[112.7克(0.348摩尔)]与TFA（141.9克）在甲醇（2升）中的溶液冷却到0℃至-5℃，并在氩气氛下搅拌。用2小时加入在甲醇中的甲醇钠（25%；396毫升，1.94摩尔），保持内部温度为0℃至-5℃。添加完成后，使温度缓缓上升，并搅拌该混合物45分钟。向反应混合物中加入冰醋酸（42毫升），然后加入水（1.5升）。开始形成晶状沉淀，并通过小心地加入12N盐酸调节该混合物的pH至4.5。搅拌该混合物几分钟，过滤并用水洗涤沉淀，真空干燥，得到标题化合物（77.6克，76%）。^{1}H NMR (250MHz, $DMSO_{d6}$) δ 7.5(2H,m), 6.5(2H,m), 5.5(1H,d), 5.2(1H,m), 3.9(1H,d), 3.6(3H,s), 2.9(3H,s), 2.9-2.6(2H,m)；熔点276－277℃，HPLC tR 23.2分钟（Zorbax RX C_{18}，4.6 X 150mm，1毫升/分钟，梯度，A:甲醇 B:水－0.1%TFA，10－60%甲醇，50分钟，在210nm进行UV测定）。($C_{14}H_{16}N_2O_5$)的分析，计算值：C,57.53；H,5.52；N,9.58。实测值：C,57.27；H,5.41；N,9.17。熔点280－280.5℃。

j) (R,S)-7-[[1'-(叔丁氧羰基)-4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

采用实施例5(b)的方法，不同的是用实施例8(i)化合物代替(R,S)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯，得到标题化合物。

k) (R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

采用实施例5(c)的方法，不同的是用实施例8(i)化合物代替实施例5(b)化合物，得到标题化合物。

l) (R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

采用实施例5(d)的方法，不同的是用实施例8(k)化合物代替实施例5(c)化合物，并且用氢氧化钠代替氢氧化锂，得到标题化合物。[$C_{23}H_{32}N_4O_4 \cdot 2(C_2HF_3O_2) \cdot 2.5(H_2O)$]的分析，计算值：C,46.22；H,5.46；N,7.99。实测值：C,46.33；H,5.45；N,7.97。

实施例9

制备(R,S)-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-7-[[[2-(1-哌嗪基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

a) (R,S)-7-[[[2-[4-(苄氧羰基)-1-哌嗪基]乙基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯

用DCC（458毫克，2.2毫摩尔）和1-HOBT（285毫克，2.1毫摩尔）处理溶解在DMF（30毫升）中的(R,S)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯（2.0毫摩尔），并用三乙胺调节pH至7。用2-[1-[4-(苄氧羰基)哌嗪基]-N-甲基乙胺（2.4毫摩尔）处理该混合物，在室温搅拌48小时，浓缩，并通过闪式色谱净化残余物，得到标题化合物。

b) (R,S)-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-7-[[[2-(1-哌嗪基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

将实施例9(a)化合物（0.3毫摩尔）溶于甲醇（20毫升）中，并加到氢氧化钯（100毫克）和3N盐酸（1毫升）中。将该混合物氢化（40psi）6小时。过滤反应混合物，用乙腈洗涤催化剂并浓缩滤液。

将上述甲酯（200毫克，0.3毫摩尔）溶于甲醇（4毫升）和1N氢氧化钠（0.5毫升）中，搅拌，浓缩，用水稀释，用3N盐酸酸化，并浓缩。残余物进行HPLC色谱，得到白色固体状的标题化合物。

实施例10

制备(R,S)-2-丁基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(哌啶-4-基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

在室温，将所有的1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐（1.19克，6.23毫摩尔）一次加入(R,S)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯（1.44克，5.19毫摩尔）、苄醇（2.7毫升，25.95毫摩尔）、二异丙基乙胺（1.8毫升，10.38毫摩尔）和4-(二甲氨基)哌啶（761毫克，6.23毫摩尔）在无水二甲基甲酰胺（26毫升）中的溶液中。搅拌该反应物24小时并浓缩，得到淡黄色油。该油用乙酸乙酯（200毫升）稀释，并依次用1N盐酸和水洗涤该絮状混合物。合并的水层用硫酸镁干燥并浓缩。进行硅胶色谱净化，得到(R,S)-7-苄氧羰基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯（1.59克，83%）。

将(R,S)-7-苄氧羰基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯（220.4毫克，0.60毫摩尔）悬浮在甲苯（5—10毫升）中，并小心地浓缩该混合物以除去水和残余的溶剂。将所得固体溶解在无水的1:1THF:DMF（12毫升）中，并加入1-碘丁烷（3.0毫摩尔）。加入氢化钠（60%，在矿物油中，29毫克，0.72毫摩尔）使气体发生，并渐渐温热。15分钟后，将反应物冷却至0℃，用饱和氯化铵水溶液（2毫升）终止反应。该混合物用乙醚

（50毫升）稀释，并用水洗涤。合并的有机层用硫酸镁干燥并浓缩。进行硅胶色谱净化，得到(R,S)-7-苄氧羰基-2,3,4,5-四氢-2-丁基-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯。

向(R,S)-7-苄氧羰基-2,3,4,5-四氢-2-丁基-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯（0.60毫摩尔）在甲醇（12毫升）中的溶液中小心地加入10％Pd/C（64毫克，0.06毫摩尔）。用氢气吹扫该混合物，并在室温和氢气氛（球压）下轻快地搅拌。15小时后，该混合物经硅藻土(Celite®)过滤，浓缩滤液，得到(R,S)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-2-丁基-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯。

室温和氩气氛下，向(R,S)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-2-丁基-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯（0.39毫摩尔）、N-甲基-2-(吡啶-4-基)乙胺（64毫克，0.47毫摩尔）、1-羟基苯并三唑（63毫克，0.47毫摩尔）和二异丙基乙胺（0.14毫升，0.78毫摩尔）在无水二甲基甲酰胺（2毫升）中的溶液中加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐（90毫克，0.47毫摩尔）。搅拌该反应物23小时并浓缩。将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。分离各层，有机相用水洗涤。合并的水层用乙酸乙酯反萃取，合并的有机层用硫酸钠干燥并浓缩，得到黄色油。将合并的水层浓缩，加入氯化钠。所得混合物用氯仿彻底萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩，得到黄色油，该油与乙酸乙酯相的产物合并。进行硅胶色谱净化，得到(R,S)-2,3,4,5-四氢-2-丁基-3-氧代-7-[[[2-(吡啶-4-基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯。

向(R,S)-2,3,4,5-四氢-2-丁基-3-氧代-7-[[[2-(吡啶-4-基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯（0.35毫摩尔）和1N盐酸（0.35毫升，0.35毫摩尔）在甲醇（3.5毫升）中的溶液中加入氧化铂（4毫克），在氢气氛（球压）下轻快地搅拌该混合物。7小时后，该反应物经硅藻土过滤并浓缩，将残余物溶于甲醇（3.5毫升）中。加入氧化铂（4毫克），在氢气氛（球压）下轻快地搅拌该混合物16.5小时。经硅藻土过滤并浓缩，得到(R,S)-2,3,4,5-四氢-2-丁基-3-氧代-7-[[[2-(哌啶-4-基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯。

将(R,S)-2,3,4,5-四氢-2-丁基-3-氧代-7-[[[2-(哌啶-4-基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯溶于甲醇（12毫升）中，并冷却至0℃。滴加1N氢氧化钠（1.05毫升，1.05毫摩尔），并将该溶于温热至室温。在室温搅拌该反应物24小时并浓缩。从1:1乙腈:水（4毫升）中浓缩残余物以除去甲醇，将残余物溶于1:1乙腈:水（4毫升）中，并在冰中冷却。加入

TFA（0.27毫升，3.5毫摩尔），并浓缩反应物。残余物进行倒相闪式色谱净化。浓缩并冻干，得到标题化合物。MS(ES) m/e 444 $[M+H]^+$。

实施例11-12

a) 采用实施例10将2-氨基烷基化以及使苄基酯脱苄基化的方法，不同的是用苄基溴或(5-碘戊基)苯替代碘丁烷，然后采用实施例1(a)-(b)的方法，不同的是用Pd/C替代氢氧化钯，得到下列化合物：

11(a). 2-苄基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(哌啶-4-基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯。MS(ES) m/e 492 $[M+H]^+$。

12(a). 2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(5-苯戊基)-7-[[[2-(哌啶-4-基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯。MS(ES) m/e 548 $[M+H]^+$。

b) 采用实施例1(c)的方法，不同的是用实施例11-12(a)的化合物替代实施例1(b)化合物，得到下列化合物：

11(b). 2-苄基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(哌啶-4-基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸。

12(b). 2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(5-苯戊基)-7-[[[2-(哌啶-4-基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸。

实施例13

制备(R,S)-7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-2-异丙基-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

采用制备8(c)-(j)的方法，不同的是在制备8(c)的方法中用异丙胺替代2-苯乙胺，并且在制备8(g)的方法中用2,4,6-可力丁代替在甲醇中的甲醇钠，得到标题化合物。MS(ES) m/e 437 $[M+H]^+$。

实施例14-17

采用制备8(c)-(g)的方法，不同的是在制备8(c)的方法中用a)异丙胺、b)异戊胺、c)3,3-二甲基丁胺或d)环己胺替代2-苯乙胺，并且任选地在制备8(g)的方法中用在甲苯中的2,4,6-可力丁、三乙胺或者在二甲苯中的二异丙基乙胺代替在甲醇中的甲醇钠，并依次采用实施例2(b)-(d)的方法，不同的是用六氟磷酸苯并三唑-1-基氧-三（二甲氨基）膦代替1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺，得到下列化合物：

14. (R,S)-2,3,4,5-四氢-2-异丙基-3-氧代-7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸。MS(ES) m/e 430 $[M+H]^+$。

15. (R,S)-2,3,4,5-四氢-2-异戊基-3-氧代-7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸。MS(ES) m/e 458 $[M+H]^+$。

16. (R,S)-2-(3,3-二甲基丁基)-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸。MS(ES) m/e 472 $[M+H]^+$。

17. (R,S)-2-环己基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸。MS(ES) m/e 470 $[M+H]^+$。

实施例18

制备(R,S)-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

采用制备8(c)-(g)的方法，不同的是在制备8(c)的方法中用4-(氟)苯乙胺替代苯乙胺，并且在制备8(g)的方法中用在二甲苯中的二异丙基乙胺代替在甲醇中的甲醇钠，并采用实施例1的方法，得到标题化合物。MS(ES) m/e 510 $[M+H]^+$。

实施例19

制备(R,S)-7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]羰基]氨基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

a) (R,S)-7-氨基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯

将(R,S)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯（2.67毫摩尔）、三乙胺（0.42毫升，5.87毫摩尔）和二苯基磷酰基叠氮化物（0.62毫升，2.80毫摩尔）在甲苯（20毫升）中的混合物在105℃加热0.5小时。在温度降至80℃后，用苄醇（0.60毫升，0.42毫摩尔）处理该混合物，搅拌14小时并浓缩。残余物经闪式色谱净化，得到(R,S)-7-(苄酯基)氨基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯。

将上述Cbz化合物（0.68克，1.38毫摩尔）溶于甲醇（10毫升）中，加入披钯碳（5%，50毫克）。将该混合物氢化1小时，经硅藻土过滤并浓缩，得到标题化合物。

b) (R,S)-7-[[[4-(N-苄氧羰基)-(氨基亚氨基甲基)苯基]羰基]氨基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯

用1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐（2.2毫摩尔）、1-HOBT（285毫克，2.1毫摩尔）处理溶解在DMF（30毫升）中的4-[N-(苄氧羰

基)(氨基亚氨基甲基)]苯甲酸（2.0毫摩尔），并用二异丙基乙胺调节pH至7。用实施例19(a)的化合物（2.4毫摩尔）处理该混合物，在室温搅拌48小时，浓缩，残余物经闪式色谱净化，得到标题化合物。

c) (R,S)-7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]羰基]氨基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯

将实施例19(b)的化合物（0.15毫摩尔）和10%Pd/C（20毫克）在甲醇（40毫升）和乙酸（8滴）中的溶液在氢气氛（45psi）下振摇30分钟。将该混合物过滤，真空浓缩滤液，得到标题化合物。

d) (R,S)-7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]羰基]氨基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

在室温和氩气氛下，将实施例19(c)的化合物（65毫克，012毫摩尔）在THF水溶液中的氢氧化锂中的溶液搅拌过夜。用3N盐酸（1毫升）处理该混合物，并真空浓缩。残余物经HPLC纯化。MS(ES) m/e 485 $[M+H]^+$，483 $[M-H]^-$。

实施例20

制备(R,S)-2-[2-(环己基)乙基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]羰基]氨基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

a) (R,S)-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(4-吡啶基)乙基]羰基]氨基]-2-(苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯

采用实施例19(b)的方法，不同的是用4-(吡啶基)丙酸代替4-[N-(苄氧羰基)(氨基亚氨基甲基)]苯甲酸，得到标题化合物。

b) (R,S)-2-[2-(环己基)乙基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]羰基]氨基]-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

采用实施例2(c)的方法，不同的是用实施例20(a)的化合物代替实施例2(b)的化合物，然后采用实施例2(d)的方法，不同的是用在THF水溶液中的氢氧化锂代替在甲醇水溶液中的氢氧化钠，得到标题化合物。MS(ES) m/e 484 $[M+H]^+$，482 $[M-H]^-$。

实施例21

制备(R,S)-8-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

a) (R,S)-8-羧基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-4-乙酸甲酯

采用制备8(a)-(g)的方法，不同的是用4-溴-3-甲基苯甲酸代替3-溴-4-甲基苯甲酸，得到标题化合物。

b) (R,S)-8-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并二吖庚因-4-乙酸

采用实施例5(b)-(d)的方法，不同的是用实施例21(a)化合物代替实施例5(a)化合物，得到标题化合物。（$C_{31}H_{39}N_3O_4 \cdot H_2O$）的分析，计算值：C,69.78；H,7.71；N,7.84。实测值：C,69.38；H,7.68；N,7.37。

实施例22

制备(R,S)-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-[7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-丙酸

a) 5-[5-(叔丁氧羰基)-2-[[[N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯乙基)]氨基]甲基]苯基]-4-乙氧羰基-4-戊烯酸乙酯

和

5-[5-(叔丁氧羰基)-2-[[[N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯乙基)]氨基]甲基]苯基]-4-乙氧羰基-3-戊烯酸乙酯

采用制备8(e)的方法，不同的是用2-亚甲基戊二酸二乙酯代替[Tet. Lett., 30, 7381 (1989)]衣康酸二甲酯，得到标题化合物。

b) 5-[5-(叔丁氧羰基)-2-[[[N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯乙基)]氨基]甲基]苯基]-4-(乙氧羰基)戊酸乙酯

采用制备8(f)的方法，不同的是用实施例22(a)的化合物代替制备8(e)的化合物，并用在乙醇:乙酸乙酯中的Pd/C代替在甲醇中的氢氧化钯，得到标题化合物。

c) (R,S)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-丙酸乙酯

采用制备8(g)的方法，不同的是用实施例22(b)化合物代替制备8(f)化合物，并且用在二噁烷中的氯化氢代替TFA，得到标题化合物。

d) (R,S)-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-[7-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-2-苯并吖庚因-4-丙酸

采用实施例1的方法，不同的是用实施例22(c)化合物代替(R,S)-8-羧基-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯，得到标题化合物。MS(ES) m/e 506 $[M+H]^+$，540 $[M-H]^-$。($C_{30}H_{39}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 3/8H_2O$)的分析，计算值：C,65.68；H,7.48；N,7.66。实测值：C,65.67；H,7.55。

实施例23-24

a) 对(R,S)-7-[1'-(叔丁氧羰基)-4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯进行HPLC色谱，t_R 16分钟和19.8分钟（Chiracel OD, 21.1×250mm，10毫升/分钟，甲醇，在250nm处进行UV测定），得到下列化合物：

23(a) (+)-7-[1'-(叔丁氧羰基)-4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯。

24(a) (-)-7-[1'-(叔丁氧羰基)-4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯。

b) 采用实施例5(c)-(d)的方法，不同的是用实施例23-24(a)化合物代替实施例5(b)化合物，得到下列化合物：

23(b) (+)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸：$[\alpha]_D$+128 (c 0.5, CH_3OH)；$[\alpha]_D$+80 (c=0.5, 水)；($C_{30}H_{38}N_4O_4 \cdot 2C_2HF_3O_2 \cdot 1.5H_2O$)的分析，计算值：C,52.78; H,5.60; N,7.24。实测值：C,52.70; H,5.89; N,7.47。

24(b) (-)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸：$[\alpha]_D$-118 (c 0.5, CH_3OH)；($C_{30}H_{38}N_4O_4 \cdot 2C_2HF_3O_2$)的分析，计算值：C,54.69; H,5.40; N,7.50。实测值：C,54.59; H,5.40; N,7.85。

实施例25

制备(R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-异丙基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

a) (R,S)-7-羧基-4-异丙基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

采用制备7(b)-(f)的方法，不同的是在制备7(b)中用异丙胺代替苯乙胺，并且在制备7(f)中用在回流的二甲苯中的二异丙基乙胺代替在甲醇中的甲醇钠，得到标题化合物。

b) (R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-异丙基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

采用实施例5(b)-(c)的方法，不同的是用实施例25(a)化合物代替实施例5(a)化合物，得到标题化合物。

c) (R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-异丙基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

采用制备8(j)的方法，不同的是用实施例25(b)化合物代替制备8(i)化合物，得到标题化合物。HPLC k' 4.27(PRP-1；15%乙腈/水/0.1%TFA)；

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.12 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8,3, 1.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.29 (d, J=17.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, J=8.9, 5.2 Hz, 1H), 4.72-4.84 (m, 1H), 4.10 (d, J=17.0 Hz, 1H), 3.34-3.45 (m, 2H), 2.70-3.15 (m, 5H), 2.63 (dd, J=16.8, 5.2 Hz, 1H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.69-1.88 (m, 2H), 1.35-1.54 (m, 4H), 1.16-1.31 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H); MS(ES) m/e 457.2 $[M+H]^+$;

($C_{25}H_{36}N_4O_4 \cdot 1.5CF_3CO_2H \cdot 1.5H_2O$)的分析，计算值：C,51.37；H,6.24；N,8.56。实测值：C,51.49；H,6.39；N,8.46。

实施例26-27

制备(R)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸；

和

(S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

a) 通过手性HPLC分离实施例8(j)化合物，得到下列化合物：

26(a). (R)-7-[[1'-(叔丁氧羰基)-4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯；$[\alpha]_D$+140 (c 1, CH_3OH)；HPLC t_R 12.9分钟（Chiralcel OD, 21.2×250mm，10毫升/分钟，甲醇，在325nm处进行UV测定）

27(a). (S)-7-[[1'-(叔丁氧羰基)-4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯；$[\alpha]_D$-142.5 (c 1, CH_3OH)；HPLC t_R 15.1分钟（Chiralcel OD, 21.2×250mm，10毫升/分钟，甲醇，在325nm处进行UV测定）。

b) 采用实施例8(c)的方法，不同的是用实施例26(a)和27(a)化合物代替实施例8(j)化合物，得到下列化合物：

26(b). (R)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯；HPLC t_R 14.3分钟（Ultrasphere C18,

4.6×250mm，15毫升/分钟，梯度，A:乙腈，B:水-0.1%TFA，5－60%乙腈，20分钟，在220nm处进行UV测定）

27(b). (S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯；HPLC t_R 14.61分钟（Ultrasphere C18, 4.6×250mm，15毫升/分钟，梯度，A:乙腈，B:水-0.1%TFA，5－60%乙腈，20分钟，在220nm处进行UV测定）

c) 采用制备8(j)的方法，不同的是用实施例26(b)和27(b)化合物代替制备8(i)化合物，得到下列化合物：

26(c). (R)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸：$[\alpha]_D$+92.4 (c 0.5, CH_3OH)；MS(ES) m/e 429 $[M+H]^+$，427 $[M-H]^-$。HPLC t_R 12.7分钟（Ultrasphere C18, 4.6×250mm，15毫升/分钟，梯度，A:乙腈，B:水-0.1%TFA，5－60%乙腈，20分钟，在220nm处进行UV测定）；($C_{23}H_{32}N_4O_4 \cdot 4.5CF_3CO_2H \cdot 3.33H_2O$)的分析，计算值：C,37.44；H,4.16；N,5.29。实测值：C,37.43；H,3.81；N,5.20。

27(c). (S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸：$[\alpha]_D$-105.9 (c 0.6, CH_3OH)；MS(ES) m/e 429 $[M+H]^+$，427 $[M-H]^-$。HPLC t_R 12.6分钟（Ultrasphere C18, 4.6×250mm，15毫升/分钟，梯度，A:乙腈，B:水-0.1%TFA，5－60%乙腈，20分钟，在220nm处进行UV测定）；($C_{23}H_{32}N_4O_4 \cdot 3CF_3CO_2H \cdot 1.25H_2O$)的分析，计算值：C,43.92；H,4.77；N,7.06。实测值：C,44.09；H,5.00；N,7.29。

实施例28

制备(S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸；

a) 4-氟-3-甲基苯甲酸

用5分钟，向在无水THF（250毫升）中的干冰（10克）的混合物中加入溴化4-氟-3-甲基苯基镁在THF中的溶液（1.0M，250毫升，250毫摩尔），将反应混合物温热至室温并浓缩。残余物在水（500毫升）和乙醚（250毫升）之间分配，分离各层。水层用乙醚（2×250毫升）洗涤，并用浓盐酸酸化至pH 1。将所得混合物在冰浴中冷却并过滤。用水洗涤固体并干燥，得到标题化合物（25.92克，67%），为米色固体：

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-8.02 (m, 2H), 7.09 (t, J=8.9 Hz, 1H), 2.34 (d, J =1.7 Hz, 3H); IR (氯仿) 3400-2300 (宽), 1694 cm^{-1};

MS(ES) m/e 155 $[M+H]^+$; m/e 153 $[M-H]^-$.

b) 4-氟-3-甲基苯甲酸叔丁酯

在-78℃和压力瓶中，向实施例28(a)化合物（3.08克，20毫摩尔）在无水乙醚（15毫升）中的悬浮液中通入异丁烯，使反应体积达到50毫升。滴加三氟乙磺酸（0.09毫升，1毫摩尔），将反应瓶封紧，并温热至室温。4小时后，将反应物冷却并打开反应瓶。加入5%碳酸氢钠，并在温水浴中搅拌该混合物，以除去过量的异丁烯。加入乙醚并分离各层。乙醚层用5%碳酸氢钠和盐水洗涤，并用硫酸镁干燥。浓缩，得到标题化合物（3.83克，91%），为黄色油，该油不需进一步纯化即可使用：TLC（甲苯）R_f 0.73；

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77-7.89 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.9 Hz, 1H), 2.30 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.59 (s, 9H); IR (CCl_4) 1715, 1369, 1296, 1258, 1167, 1124, 1117, 1105 cm^{-1}; MS(ES) m/e 443 $[2M+Na]^+$, 421 $[2M+H]^+$, 211 $[M+H]^+$, 155 $[M+H-C_4H_8]^+$.

c) 4-氟-3-(甲氨基甲基)苯甲酸叔丁酯

将实施例28(b)化合物（3.83克，18.22毫摩尔）、N-溴琥珀酰亚胺（3.57克，20.24毫摩尔）、过氧化苯甲酰（0.22克，0.91毫摩尔）和四氯化碳（90毫升）的混合物加热回流。16小时后，在冰浴中冷却反应物，过滤，并浓缩滤液。使残余物通过短硅胶垫，然后用20%乙酸乙酯:己烷洗涤，并浓缩滤液。将残余物溶于THF（90毫升）中，快速加入40%甲胺水溶液（7.9毫升，91.1毫摩尔）。将反应物搅拌过夜并浓缩。残余物用乙醚稀释，并依次用1.0N氢氧化钠、水和盐水洗涤。有机相用硫酸镁干燥，浓缩，残余物进行色谱净化（硅胶，在1:1乙酸乙酯:氯仿中的10%甲醇），得到标题化合物（2.58克，59%），为黄色油：TLC（甲苯）R_f 0.49（硅胶，在1:1乙酸乙酯:氯仿中的10%甲醇）；^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (dd, J=7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J=8.4, 5.2, 2.3 Hz, 1H), 7.07 (app t, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.59 (s, 9H); IR (CCl_4) 1714, 1368, 1297, 1248, 1164, 1106 cm^{-1}; MS(ES) m/e 240 $[M+H]^+$, 184 $[M+H-C_4H_8]^+$.

d) (S)-4-氟-3-[[[4-甲氧基-1,4-二氧代-2-[[苄氧羰基]氨基]丁基]甲氨基]甲基]苯甲酸叔丁酯

在室温，向实施例28(c)化合物（478.6克，2毫摩尔）、N-Cbz-L-天冬氨酸β-甲酯[J. Am. Chem. Soc., 79, 5697 (1957); J. Am. Chem. Soc.,

85, 2483 (1963)]（618.8毫克，2.2毫摩尔）和1-羟基苯并三唑水合物（297.3毫克，2.2毫摩尔）在无水二甲基甲酰胺（5毫升）中的溶液中加入二环己基碳化二亚胺（453.9毫克，2.2毫摩尔）。24小时后，用乙醚（25毫升）稀释该混合物，并过滤。浓缩滤液，残余物用乙醚（50毫升）稀释，并用水（2×10毫升）和盐水（10毫升）洗涤。用硫酸镁干燥，浓缩，并进行色谱净化（硅胶，2:1己烷:乙酸乙酯），得到标题化合物（0.87克，87%），为无色的油：TLC R_f 0.44（硅胶，2:1己烷:乙酸乙酯）；

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) 酰胺旋转异构体的混合物 ; δ 7.75-8.00 (m, 2H), 7.15-7.45 (m, 5H), 7.00-7.15 (m, 1H), 5.72-5.92 (m, 1H), 4.91-5.25 (m, 3H), 4.45-4.63 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.13 和 2.89 (2 x s, 3H), 2.58-2.94 (m, 2H), 1.56 (s, 9H); IR (CCl_4) 3415, 3260, 1736, 1716, 1652, 1497, 1368, 1296, 1252, 1207, 1163, 1117, 1109 cm^{-1}; MS(ES) m/e 1027 $[2M+Na]^+$, 1005 $[2M + H]^+$, 503 $[M+H]^+$, 447 $[M+H-C_4H_8]^+$.

e) (S)-4-氟-3-[[[4-甲氧基-1,4-二氧代-2-氨基丁基]甲氨基]甲基]苯甲酸叔丁酯

在室温和氢气氛（50psi）下，振摇实施例28(d)化合物（0.87克，1.73毫摩尔）、10%Pd/C（184毫克，0.17毫摩尔）和甲醇（17毫升）的混合物。1.5小时后，反应物经硅藻土过滤并浓缩。进行色谱净化（硅胶，在1:1乙酸乙酯:氯仿中的10%甲醇），得到标题化合物（579.8毫克，91%），为无色的油：TLC R_f 0.50（硅胶，在1:1乙酸乙酯:氯中的10%甲醇）；

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) 酰胺旋转异构体的混合物 ; δ 7.80-8.05 (m, 2H), 7.02-7.18 (m, 1H), 4.55-4.88 (m, 2H), 4.15-4.28 (m, 1H), 3.71 和 3.70 (2 x s, 3H), 3.11 和 2.95 (2 x s, 3H), 2.76 (dd, J=16.3, 5.4 Hz, 1H), 2.48-2.67 (m, 1H), 1.74 和 1.57 (2 x s, 9H); IR (CCl_4) 3380, 1735, 1717, 1653, 1370, 1298, 1253, 1164, 1112 cm^{-1}; MS(ES) m/e 369 $[M+H]^+$, 313 $[M+H-C_4H_8]^+$.

f) (S)-(-)-2,3,4,5-四氢-7-(叔丁氧羰基)-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

在氩气氛和油浴中，将实施例28(e)（416.1毫克，1.13毫摩尔）和2,6-二叔丁基吡啶（0.51毫升，2.26毫摩尔）在无水二甲基亚砜（5.7毫升）中的溶液在120－125℃加热。17.5小时后，在冰浴中冷却反应物，并用水稀释。该混合物用乙酸乙酯萃取，合并的乙酸乙酯层用水和盐水洗涤。用硫酸

镁干燥并浓缩，进行色谱净化（硅胶，3:2乙酸乙酯:己烷），得到标题化合物（221.8毫克，56%），为几乎无色的固体；TLC R_f 0.41 (3:2乙酸乙酯/己烷)；$[\alpha]_D$ -202.7° (c 1.0,CH_3OH)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.44 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.08-5.16 (m, 1H), 4.54 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 3.76 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.08 (s,3H), 3.00 (dd, J=16.0, 6.9 Hz, 1H), 2.67 (dd, J=16.0, 6.3 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H); IR (chloroform) 3560-3240 (br), 1731, 1695, 1663, 1610, 1369, 1302, 1252, 1171, 1146, 1134 cm^{-1}; MS(ES) m/e 719 $[2M+Na]^+$, 697 $[2M+H]^+$, 349 $[M+H]^+$.

g) (S)-(-)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

将实施例28(f)化合物（176.4毫克，0.506毫摩尔）在无水二氯甲烷（2.5毫升）中的溶液冷却至0℃，并通过三次排空/氩冲洗循环脱氧。用3分钟滴加TFA（2.5毫升），并将所得溶液搅拌2小时，此间温度升至+15℃。将反应物浓缩（20℃），残余物从甲苯中再次浓缩（35℃）以除去残余的TFA，得到标题化合物。

h) (S)-(-)-7-[1-[1'-(叔丁氧羰基)-4,4'-联哌啶基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

将实施例28(g)化合物、水合1-羟基苯并三唑（82毫克，0.607毫摩尔）和4-(叔丁氧羰基)-4,4'-联哌啶（163毫克，0.607毫摩尔）溶于无水二甲基甲酰胺（2.5毫升）中，在氩气氛下将该溶液冷却至0℃。加入二异丙基乙胺（0.18毫升，1.01毫摩尔），然后加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐（116毫克，0.607毫摩尔），并将反应物温热至室温。21小时后，浓缩反应物，将残余物在水和氯仿之间分配。用硫酸镁干燥，浓缩并进行色谱净化（硅胶，在1:1乙酸乙酯:氯仿中的10%甲醇），得到标题化合物（215.4毫克，78%），为黄色泡沫：TLC R_f 0.50（硅胶，在1:1乙酸乙酯:氯中的10%甲醇）；

$[\alpha]_D$ -140.2° (c 1.0,CH_3OH)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08-7.15 (m, 2H), 6.52 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.44 (dd, J= 16.4 Hz, 1H), 5.06 (t, J=6.6 Hz, 1H), 3.90-4.80 (br m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (dd, J=15.8, 6.6 Hz, 1H), 2.56-2.93 (m, 5H), 1.60-1.83 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.08-1.42 (m, 6H); IR (CCl_4) 3290, 1735, 1689, 1669, 1610, 1436, 1426, 1365, 1286, 1173 cm^{-1}; MS(ES) m/e 1085 $(2M+H)^+$, 565 $[M+Na]^+$, 543 $[M+H]^+$, 502, 487 $[M+H-C_4H_8]^+$.

i) (S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

采用实施例27(b)-(c)的方法，将实施例28(h)化合物转化为标题化合物。

实施例29

制备(S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

a) 4-氟-3-氰基苯甲酸

向2-氟-5-甲基苄腈（13.5克，0.1摩尔）、溴化四丁基胺（1.61克，5毫摩尔）和三水合氯化钌（III）（0.261克，1毫摩尔）在二氯甲烷（150毫升）中的混合物中加入次氯酸钠溶液（645毫升，0.45摩尔），用20%硫酸中和至pH 9。在室温搅拌该反应混合物，并通过加入20%氢氧化钠溶液保持在pH 9。3小时后，分离水相，并用20%硫酸中和至pH 2，过滤所形成的固体，得到标题化合物（3.4克，20%）。熔点177－8℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.35 (t, J=8.70 Hz, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.42 (m, 1H).

b) 4-氟-3-氰基苯甲酸叔丁酯

在80℃，用10分钟，向搅拌着的实施例29(a)化合物（100毫克，0.6毫摩尔）在甲苯（20毫升）中的溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛（1毫升，4毫摩尔）在甲苯（2毫升）中的溶液。加热该反应混合物1小时，冷却，用饱和碳酸氢钠洗涤，用硫酸镁干燥，并浓缩，得到标题化合物（70毫克，52%）。

MS(ES) m/e 222 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60 (9H, s), 7.29 (t, J=8.62 Hz, 1H) 8.25 (m, 1H), 8.28 (m, 1H).

c) N-[[2-氰基-4-叔丁氧羰基]苯基]-L-天冬氨酸β-甲酯

将实施例29(b)化合物（6克，27毫摩尔）、L-天冬氨酸β-甲酯盐酸盐（6.1克，33毫摩尔）和碳酸氢钠（8.37克，100毫摩尔）在水（20毫升）和二甲基亚砜（80毫升）中的混合物在72℃加热24小时。反应混合物用冰冷却的稀盐酸稀释，并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用冷的饱和碳酸氢钠水溶液萃取。合并碱性提取液，用冷的稀盐酸酸化至pH 2，并用乙酸乙酯萃取。

合并的有机提取液用硫酸镁干燥，并浓缩，得到标题化合物（7.1克，75%），

MS(ES) m/e 349 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.57 (s, 9H), 3.01 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 5.77 (d, J=8.49 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.93 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.93, 1.85 Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.89 Hz, 1H).

d) N-[[2-甲酰基-4-叔丁氧羰基]苯基]-L-天冬氨酸β-甲酯

将实施例29(c)化合物（7.0克，20毫摩尔）溶于乙酸（65毫升）中并置于氢化瓶中。冷却后，加热湿的阮内镍（14克）、水（65毫升）和吡啶（65毫升）。所得混合物用氩气吹扫氧0.5小时，并在60℃和氢气氛下振摇5小时。将该混合物脱气，过滤，滤液与甲苯在50℃和高真空下共沸。将残余的油溶解在乙酸乙酯（300毫升）中，并用冷的稀盐酸洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩，得到标题化合物，为淡橙色非晶态固体（5.9克，84%）。

MS(ES) m/e 352 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.59 (s, 9H), 3.00 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 6.73 (d, J=8.88 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.85 Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.12 Hz, 1H), 9.20 (d, J=8.31 Hz, 1H), 9.88 (s, 1H).

e) N-[[2-(N-甲基)氨基甲基-4-叔丁氧羰基]苯基]-L-天冬氨酸β-甲酯

在氢化瓶中，将实施例29(d)化合物（5.9克，16.7毫摩尔）在乙酸乙酯（100毫升）中的溶液用氩气吹扫氧0.5小时。加入氧化铂（0.6克）、无水硫酸镁（5.9克，49毫摩尔）和甲胺溶液（3.2M,在甲醇中，150毫升，480毫摩尔）。将所得混合物在氢气氛（50psi）下振摇5小时，并在室温放置18小时。在冷却下加入乙酸（75毫升）后，将该混合物再在氢气氛（50psi）下振摇2小时，并过滤。将滤液浓缩，并与甲苯共沸，残余物经XAD-2（350克）柱脱盐，用水（1.5升）洗脱，然后用50%乙腈:水洗脱。收集两个馏分（300毫升），浓缩，将残余物冻干，得到米色粉末。将该粉末溶于二氯甲烷（200毫升）中，浓缩，残余物与甲苯共沸，并干燥，得到标题化合物（5.2克，85%）。MS(ES) m/e 367 $[M+H]^+$。

f) (S)-7-(叔丁氧羰基)-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-甲基-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

在室温和氩气氛下，向实施例29(e)（5.2克，14.2毫摩尔）和三乙胺（2.0毫升，14.4毫摩尔）在二氯甲烷（250毫升）中的溶液中加入六氟磷酸

苯并三唑-1-基氧-三(二甲氨基)膦（6.5克，14.7毫摩尔）。在室温搅拌反应混合物过夜，并用冰冷却的稀盐酸溶液、水、5%碳酸氢钠、饱和盐水洗涤，然后用硫酸镁干燥。将该溶液过滤，浓缩，并将残余物进行色谱净化（硅胶，40%乙酸乙酯:己烷），得到标题化合物（1.1克，22%）。

MS(ES) m/e 349.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.57 (s, 9H), 2.67 (dd, J=15.93, 6.30 Hz, 2H), 3.00 (dd, J=15.93, 6.77 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.76 (d, J=16.44 Hz, 1H) 4.51 (d, J=4.61, 1H), 5.11 (m, 1H) 5.45 (d, J=16.44 Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.44 Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.48, 1.88 Hz, 1H); $[\alpha]_D$ -225.1° (c 1,CH_3OH).

g) (S)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-甲基-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

在室温和氩气氛下，向实施例29(f)化合物（160毫克，0.46毫摩尔）在二氯甲烷（5毫升）中的溶液中加入4M盐酸:二噁烷（5毫升，20毫摩尔）。搅拌该反应混合物18小时。浓缩该悬浮液，得到米色固体状标题化合物。

h) (S)-7-[(4-叔丁氧羰基-4'-联哌啶)-1-基羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

将实施例29(g)化合物、1-羟基苯并三唑（75毫克，0.55毫摩尔）和4-叔丁氧羰基-4'-联哌啶溶于无水二甲基甲酰胺（2.5毫升）中。加入二异丙基乙胺（0.16毫升，0.92毫摩尔），然后加入1-(二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐（105毫克，0.55毫摩尔），并在室温和氩气氛下搅拌该反应混合物过夜。将该反应混合物在冰水（50毫升）和乙酸乙酯（30毫升）之间分配。分离各层，水相用乙酸乙酯（2×30毫升）萃取。合并的有机相用硫酸镁干燥，浓缩并将残余物进行色谱净化（硅胶，2%甲醇:二氯甲烷），得到标题化合物（162毫克，59%）。

MS(ES) m/e 599.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9H), 1.20 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 2.66 (dd, J=16.08, 6.04 Hz, 2H), 2.81 (br s, 4H), 2.98 (dd, J=16.08, 7.31 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.71 (d, J=16.44 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.76 (d, J=16.44 Hz, 1H) 4.13 (br s, 4H), 5.07 (m, 1H) 5.45 (d, J= 16.44 Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.51 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H); $[\alpha]_D$ -139.3° (c 1,CH_3OH).

i) (S)-7-[1-[1'-(叔丁氧羰基)-4,4'-联哌啶基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

采用实施例27(b-c)的方法，将实施例29(h)化合物转化为标题化合物。

实施例30

制备(S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二叶庚因-2-乙酸

a) (S)-7-[[1'-(叔丁氧羰基)-4,4'-联哌啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二叶庚因-2-乙酸

将实施例27(a)化合物（2.85克，5.3毫摩尔）溶于1:1甲醇:THF（30毫升）中，用氩气吹扫，冷却并用1N氢氧化钠（6.3毫升，6.3毫摩尔）处理。在室温和氩气氛下搅拌所得溶液16小时。将该溶液浓缩，用水（10毫升）稀释，并用1M乙酸调节pH至5（石蕊试纸）。将该溶液过滤，真空干燥固体，得到标题化合物（2.46克，87%）。

b) (S)-7-[[4,4'-联哌啶]-1-基羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二叶庚因-2-乙酸

在氩气氛下，用在二 噁烷（30毫升）中的4M盐酸处理实施例30(a)化合物（1.46克，2.77毫摩尔）1小时。将该溶液浓缩，将残余物溶于水中，用浓氢氧化铵调节pH至9（石蕊试纸），并将所得溶液装XAD-2柱（3×7.5cm）。该柱用水洗脱，然后用50%乙腈:水洗脱。合并含有产物的馏分并冻干，得到标题化合物（910毫克，77%），将其从丙酮水溶液中重结晶。熔点（收缩193）218－220℃；^{1}H NMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ 1.0-3.9(m,26H), 6.5-8.5(m,5H)；MS(ES) m/e 429.2 $[M+H]^+$。HPLC k' 5.37（VyDac C18, 4.5× 250mm, 梯度，A:乙腈 B:水－0.1%TFA，5－60%乙腈，20分钟，在220nm进行UV测定）；$[\alpha]_D$-180.3° (c 1, MeOH)；($C_{23}H_{32}N_4O_4 \cdot 2.33H_2O$)的分析，计算值：C,58.71；H,7.81；N,11.91。实测值：C,58.67；H,7.79；N,11.80。

实施例31

制备(R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二叶庚因-2-乙酸

采用实施例30的方法，不同的是用实施例8(j)化合物代替实施例27(a)化合物，得到标题化合物，为晶状固体，熔点（收缩193℃）219－220℃；MS(ES) m/e 429 $[M+H]^+$。HPLC k' 6.5（Ulreasphere ODS，4.5× 250mm, 梯度，A:乙腈 B:水－0.1%TFA，5－60%乙腈，20分钟，在220nm进行UV测定）。

实施例32

制备(R,S)-7-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸钠

将实施例31化合物（10毫克，0.023毫摩尔）溶于水（1毫升）中，加入1M氢氧化钠（0.024毫升，0.024毫摩尔）。将所得溶液冻干，粉末从丙酮水溶液中结晶，得到晶状固体标题化合物（2毫克）。熔点220－223℃[收缩204℃]。

实施例33－34

a) 通过手性HPLC分离实施例1(a)化合物，得到下列化合物：

33(a). (R)-8-[[[2-[N-(苄氧羰基)-4-哌啶基]乙基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯；HPLC t_R 30.4分钟（Chiralpak AS, 4.6×250mm，8毫升/分钟，1:1己烷:乙醇-0.5%二乙胺，在325nm处进行UV测定）；HPLC t_R 25.8分钟（Ulreasphere C18, 4.6× 250mm, 梯度，A:乙腈 B:水－0.1%TFA，5－60%乙腈，20分钟，在220nm进行UV测定）

34(a). (S)-8-[[[2-[N-(苄氧羰基)-4-哌啶基]乙基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯；HPLC t_R 22.1分钟（Chiralpak AS, 21.2×250mm，8毫升/分钟，1:1己烷:乙醇-0.5%二乙胺，在254nm处进行UV测定）；HPLC t_R 25.9分钟（Ulreasphere C18，4.6× 250mm, 梯度，A:乙腈 B:水－0.1%TFA，5－60%乙腈，20分钟，在325nm进行UV测定）。

b) 将实施例33(a)和34(a)化合物（100毫克）分别溶解在含有乙酸（20滴）的甲醇（15毫升）中，用10%Pd/C（50毫克）处理，并在氢气氛下振摇5小时。该混合物经硅藻土过滤并浓缩，得到下列化合物：

33(b). (R)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯。HPLC t_R 15.6分钟（Ultrasphere C18, 4.6×250mm，15毫升/分钟，梯度，A:乙腈，B:水-0.1%TFA，5－60%乙腈，20分钟，在220nm处进行UV测定）

34(b). (S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯。HPLC t_R 15.5分钟（Ultrasphere

C18, 4.6×250mm，15毫升/分钟，梯度，A:乙腈，B:水-0.1%TFA，5—60%乙腈，20分钟，在220nm处进行UV测定）

c) 采用实施例1(c)的方法，不同的是用实施例33(b)和34(b)化合物代替实施例1(b)化合物，得到下列化合物：

33(c). (R)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸：^{1}H NMR ($DMSO_{d6}$) δ 6.4-8.6(m,5H), 5.0-5.6(m,2H), 1.0-3.9(m,22H)；[α]$_D$ +82.3 (c 0.3, CH_3OH)；MS(ES) m/e 403 $[M+H]^+$, $[M-H]^-$ 401；HPLC k' 5.0 HPLC t_R 15.6 分钟（Ultrasphere C18, 4.6×250mm，梯度，A:乙腈，B:水-0.1%TFA，5—60%乙腈，20分钟，在220nm处进行UV测定）；($C_{21}H_{30}N_4O_4 \cdot 2.25C_2HF_3O_2 \cdot 2.75H_2O$)的分析，计算值：C,50.44; H,5.78; N,9.94。实测值：C,50.42; H,5.89; N,10.17。

34(c). (S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸：^{1}H NMR ($DMSO_{d6}$) δ 6.4-8.6(m,5H), 5.0-5.6(m,2H), 1.0-3.9(m,22H)；[α]$_D$ -110 (c 0.45, CH_3OH)；MS(ES) m/e 403 $[M+H]^+$, $[M-H]^-$ 401；HPLC k' 5.0 HPLC t_R 15.6 分钟（Ultrasphere C18, 4.6×250mm，梯度，A:乙腈，B:水-0.1%TFA，5—60%乙腈，20分钟，在220nm处进行UV测定）；($C_{21}H_{30}N_4O_4 \cdot 1.5C_2HF_3O_2 \cdot 1.25H_2O$)的分析，计算值：C,43.22; H,5.37; N,7.91。实测值：C,43.10; H,5.17; N,8.11。

实施例35

制备(S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

a) (S)-4-[N-(叔丁氧羰基)-(甲氨基)-甲基]-3-[2-(1,4-二甲氧基-1,4-二氧代-2-丁基)氨基]苯甲酸叔丁酯

用(R)-2-(三氟甲磺酰氧基)琥珀酸二甲酯[Liebigs Ann. Chem., 314-333 (1986)]（8.8克，0.03毫摩尔）和2,6-二叔丁基吡啶（6克，0.03毫摩尔）在二氯甲烷（10毫升）中的溶液处理3-氨基-4-[N-(叔丁氧羰基)-N-(甲基)氨基甲基]苯甲酸叔丁酯（10.4克，0.03毫摩尔）在二氯甲烷（75毫升）中的溶液，并将该混合物搅拌4天。用稀盐酸洗涤该混合物，有机相用碳酸钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩，得到标题化合物（73%）。

b) (S)-4-(甲氨基)甲基-3-[2-(1,4-二甲氧基-1,4-二氧代-2-丁基)氨基]苯甲酸叔丁酯

用在二 噁烷（60毫升）中的4M盐酸处理实施例35(a)化合物（14克，0.027毫摩尔）在二氯甲烷（25毫升）中的溶液，搅拌45分钟，用5%碳酸钠洗涤。用硫酸镁干燥有机相并浓缩，得到标题化合物（6.5克）。

c) (S)-8-(叔丁氧羰基)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

将实施例35(b)化合物（6.5克，0.015毫摩尔）在二甲苯（100毫升）中的溶液加热至130℃，保持14.5小时，冷却并浓缩。残余物与乙醚一起搅拌，过滤并浓缩。将残余物进行色谱净化（硅胶，0.5-0.75%甲醇:二氯甲烷），合并含有产物的馏分，浓缩，并在冷却下贮藏3天。过滤该混合物并浓缩滤液，得到标题化合物（2.7克，52%）。

d) (S)-8-羧基-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯盐酸盐

用在二 噁烷（25毫升）中的4M盐酸处理实施例35(c)化合物（2.8克）在二氯甲烷（10毫升）中的溶液，搅拌16小时。将该混合物浓缩，得到标题化合物。

e) (S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-[N-三氟乙酰基-4-哌啶基]乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

向N-甲基-2-(N-三氟乙酰基-4-哌啶基)乙胺盐酸盐（300毫克，1.1毫摩尔）、二异丙基乙胺（140毫克，1.1毫摩尔）和水合1-羟基苯并三唑（300毫克，1.1毫摩尔）在二甲基甲酰胺（2.5毫升）中的混合物中加入实施例35(d)化合物（310毫克，1.1毫摩尔）和二异丙基乙胺（285毫克，2.2毫摩尔）在二甲基甲酰胺（2.5毫升）中的溶液，然后加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐（220毫克，1.1毫摩尔）。搅拌该混合物16小时，浓缩，残余物用乙酸乙酯和水研制。合并的有机相用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩。将残余物进行色谱净化（硅胶，0.5-1.5%甲醇:二氯甲烷），合并含有产物的馏分并浓缩，得到标题化合物（260毫克，51%）。$[\alpha]_D$ -75.6 (c 1, CH_3OH)；MS(ES) m/e 513 $[M+H]^+$，557 $[M+HCO_2^-]^-$；HPLC t_R 8.22分钟（WHELK-O, 4.6×25mm，1毫升/分钟，10%甲醇:水，在220nm处进行UV测定）；($C_{24}H_{31}F_3N_4O_5 \cdot 1.5H_2O$)的分析，计算值：C,53.33; H,6.34; N,10.36。实测值：C,53.39; H,6.23; N,9.98。

f) (S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

将实施例35(e)化合物与在甲醇/水中的氢氧化钠一起搅拌，得到标题化合物。

实施例36

制备(S)-7-叔丁氧羰基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

a) 5-(叔丁氧羰基)-2-[N-(丁氧羰基)-N-(2-苯乙基)氨基甲基]肉桂酸甲酯

向搅拌着的制备8(d)化合物（4.9克，10毫摩尔）在无水乙腈（15毫升）中的溶液中加入丙烯酸甲酯（3毫升，40毫摩尔）二异丙基乙胺（3.5毫升，20毫摩尔）、三邻甲苯基膦（304毫克，1毫摩尔）和乙酸钯（112毫克，0.5毫摩尔）。将反应物中的氧气反复排空，并用氩气吹扫，然后加热至80℃。1小时后，再加入三邻甲苯基膦（304毫克，1毫摩尔）和乙酸钯（112毫克，0.5毫摩尔），并搅拌反应物2小时。然后将反应物冷却至室温，浓缩，悬浮在乙醚（100毫升）和石油醚（50毫升）中，滤出不溶性物质并浓缩。残留的油经闪式色谱净化（硅胶，15%乙酸乙酯:己烷），得到标题化合物（4.91克，99%）。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)(酰胺旋转异构体的混合物) δ 1.42 和 1.49 (9H, 2 br s), 1.60 (9H, s), 2.74 和 2.84 (2H, 2 br s), 3.28 和 3.42 (2H, 2 br s), 3.82 (3H, s), 4.47 和 4.57 (2H, 2 br s), 6.43 (1H, d, J=14.8 Hz), 7.05-7.30 (6H, m), 7.82-7.92 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 8.15 (1H, d, J=1.4 Hz).

b) 5-(叔丁氧羰基)-2-[N-(丁氧羰基)-N-(2-苯乙基)氨基甲基]苯基丙酸甲酯

在55psi氢气压下，用在甲醇（100毫升）中的10%Pd/C（2.5克）将实施例36(a)化合物（4.91克，9.9毫摩尔）氢化7小时。经硅藻土垫过滤并浓缩，剩余的油经闪式色谱净化（硅胶，15%乙酸乙酯:己烷），得到标题化合物，为澄清的油（4.48克，91%）。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)(酰胺旋转异构体的混合物) δ 1.42 和 1.49 (9H, 2 br s), 1.60 (9H, s), 2.58 (2H, t), 2.77 和 2.82 (2H, 2 br s), 2.92 (2H, br s), 3.31 和 3.42 (2H, 2 br s), 3.70 (3H, s), 4.38 和 4.47 (2H, 2 br s), 7.07-7.31 (6H, m), 7.78 (1H, s), 7.81 (1H, dd).

c) 5-(叔丁氧羰基)-2-[N-(丁氧羰基)-N-(2-苯乙基)氨基甲基]苯基丙酸

在室温，用在二 噁烷（50毫升）中的1N氢氧化钠（10毫升）处理实施例36(b)化合物（4.48克，9毫摩尔）16小时。用1N盐酸（10毫升）酸化后，该反应物用乙酸乙酯（2×100毫升）萃取，用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩，得到标题化合物，为白色固体（4.12克，95%）。TLC R_f 0.5（硅胶，95:4:1氯仿:甲醇:乙酸）。

d) 5-(叔丁氧羰基)-2-[N-(丁氧羰基)-N-(2-苯乙基)氨基甲基]苯基丙酰氟

在氩气氛下，向搅拌着的实施例36(c)化合物（4.12克，8.5毫摩尔）在无水二氯甲烷（25毫升）中的溶液中加入吡啶（0.73毫升，9毫摩尔），然后加入氰尿酰氟（0.56毫升，6.1毫摩尔）。搅拌2小时后，反应物变成稠的悬浮液。然后将反应物浓缩，溶于乙醚（100毫升）中，并经硅藻土垫过滤以除去不溶性物质。滤液用冷水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩，得到无色油状标题化合物（4.21克，96%）。

e) 4(R)-苄基-3-[3-[5-(叔丁氧羰基)-2-[N-(丁氧羰基)-N-(2-苯乙基)氨基甲基]苯基]丙酰基]-2- 噁唑烷酮

在-78℃和氩气氛下，用注射器向搅拌着的(R)-4-苄基-2- 噁唑烷酮（1.8克，10毫摩尔）在无水THF（25毫升）中的溶液中滴加在己烷中的2.5N正丁基锂溶液（3.8毫升）。搅拌15分钟后，用5分钟滴加上述实施例36(d)化合物（4.21克，8.5毫摩尔）在THF（10毫升）中的溶液。在-78℃搅拌该反应物1小时，并用饱和氯化铵水溶液（50毫升）终止反应。使反应物温热至室温，用乙酸乙酯萃取，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩。残余物经闪式色谱净化（硅胶，25%乙酸乙酯:己烷），得到白色固体状标题化合物（5.13克，89%）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$,400 MHz)(酰胺旋转异构体的混合物) δ 1.42 和 1.49 (9H, 2 br s), 1.59 (9H, s), 2.75 (1H, dd), 2.78 (1H, m), 2.87 (1H, m), 3.01 (2H, m), 3.18 (1H, m), 3.23 (1H, dd), 3.31 (1H, dd), 3.33 (1H, m), 3.44 (1H, m), 4.18 (2H, m), 4.46 和 4.55 (2H, 2 br s), 4.67 (1H, m), 7.16 (6H, m), 7.29 (5H, m), 7.81 (1H, d), 7.82 (1H, s).

f) 4(R)-苄基-3-[3-[5-(叔丁氧羰基)-2-[N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯乙基)氨基甲基]苯基]-2(S)-(甲氧羰基甲基)丙酰基]-2- 噁唑烷酮

在-78℃和氩气氛下，用注射器向搅拌着的实施例36(e)化合物（5.13克，8毫摩尔）在THF（75毫升）中的溶液中滴加1N六甲基二硅氮烷锂在THF（8.2毫升）中的溶液。搅拌15分钟后，一次加入溴乙酸甲酯（3.75毫升，40毫摩尔）。使反应物温热至-28℃，再搅拌2小时，用饱和氯化铵终止反

应，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩。残余物经闪式色谱净化（硅胶，20%乙酸乙酯:己烷），得到白色固体状的标题化合物（3.00克，53%）。HPLC k' 2.9，次要非对映体 k' 6.4，d.e.88%（Ultrasphere，4.6×250mm，1.5毫升/分钟，20%乙酸乙酯:己烷，在254nm处进行UV测定）；

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.40 和 1.47 (9H, 2 br s), 1.52 (9H, s), 2.44 和 2.52 (1H, br s 和 br d), 2.70 (1H, dd), 2.80 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.00 (1H, dd), 3.31 (1H, dd), 3.39 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.79 (1H, t), 4.00 (1H, d), 4.30 和 4.38 (1H, br s 和 br d), 4.55 (3H, m), 7.10-7.35 (11H, m), 7.72 (1H, s), 7.79 (1H, dd).

g) (S)-3-[5-(叔丁氧羰基)-2-[N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯乙基)氨基甲基]苯基]-2-(甲氧羰基甲基)丙酸盐酸盐

在0℃，向搅拌着的实施例36(f)化合物（1.47克，2毫摩尔）在(3:1)THF:水（16毫升）中的溶液中滴加氢过氧化锂（由30%过氧化氢（0.7毫升）和水合氢氧化锂（90毫克，2.1毫摩尔）制备）在水（2.1毫升）中的溶液。在0℃搅拌1小时后，在冷却下，通过滴加亚硫酸钠（1.28克）在水（6.2毫升）中的溶液破坏过量的过氧化物。然后用3N盐酸酸化反应物，并用二氯甲烷（2×50毫升）萃取，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩。

h) (S)-3-[5-(叔丁氧羰基)-2-[N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯乙基)氨基甲基]苯基]-2-(甲氧羰基甲基)-丙酸盐酸盐

用在二恶烷（15毫升）中的4N盐酸溶液处理实施例36(g)化合物，在室温搅拌10分钟，并在不加热的条件下浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯中并浓缩，以除去过量的盐酸，并从乙酸乙酯:乙醚中结晶，得到标题化合物（0.75克，76%），为白色固体。

^{1}H NMR (d_4-MeOH, 400 MHz) δ 1.60 (9H, s), 2.68 (1H, dd), 2.81 (1H, dd), 2.98-3.18 (5H, m), 3.42 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.40 (1H, d, J=13.6 Hz), 4.51 (1H, d, J=13.6 Hz), 7.32 (5H, m), 7.58 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.90 (1H, dd), 7.95 (1H, d, J=1.4 Hz).

i) (S)-7-叔丁氧羰基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

在0℃，在Dewer瓶中，向搅拌着的实施例36(h)化合物（0.35克，0.71毫摩尔）在无水N,N-二甲基甲酰胺（20毫升）中的溶液中加入三乙胺（200

毫升，1.42毫摩尔）、碳酸氢钠（300毫克，3.57毫摩尔）和二苯基磷酰叠氮化物（250毫升，1.2毫摩尔）。在0℃搅拌24小时后，将反应物浓缩，溶于乙酸乙酯（100毫升）中，用水、盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩。残余物经闪式色谱净化（硅胶，35%乙酸乙酯:己烷），得到标题化合物，为粘性白色泡沫（243毫克，78%）。HPLC k' 2.13, k' 1.28（对映异构体）>99.5%旋光纯度（Chiralpak AS, 0.46×250mm，1毫升/分钟，20%乙醇:正己烷，在254nm处进行UV测定）；$[\alpha]_D$ -71.2 (c 1.4, MeOH)； ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.60 (9H, s), 2.42 (1H, dd), 2.74 (2H, t), 2.89 (1H, dd), 3.02 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.81 (1H, d, J=16.7 Hz), 3.81 (1H, m), 5.20 (1H, d, J=16.7 Hz), 7.00-7.23 (6H, m), 7.69 (1H, s), 7.71 (1H, d).

实施例37

制备(R,S)-8-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-2-甲基-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

a) (R,S)-8-羧基-2,3,4,5-四氢-2-甲基-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯

采用制备8(a)-(g)的方法，不同的是用4-溴-3-甲基苯甲酸代替3-溴-4-甲基苯甲酸，并用甲胺代替苯乙胺，得到标题化合物。

b) (R,S)-8-[(4,4'-联哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-2-甲基-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

采用实施例25(b)-(c)的方法，不同的是用实施例37(a)化合物代替实施例25(a)化合物，得到标题化合物。HPLC k' 3.23 (PRP-1; 15%乙腈/水-0.1%TFA)； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.21-7.30 (m, 3H), 5.37 (d, J=16.6 Hz, 1H), 4.58-4.74 (m, 1H), 4.07 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.84-3.96 (m, 1H), 3.68-3.84 (m, 1H), 3.40 (br d, J=12.6 Hz, 2H), 3.17 (dd, J=17.7, 4.0 Hz, 1H), 2.69-3.17 (m, 6H), 3.01 (s, 3H), 2.47 (dd, J=17.0, 4.7 Hz, 1H), 1.10-2.10 (m, 10H); MS(ES) m/e 428.2 $[M+H]^+$, 214.6, 205.4;

（$C_{24}H_{33}N_3O_4 \cdot 2CF_3CO_2H \cdot H_2O$）的分析，计算值：C,49.93; H,5.54; N,6.24。实测值：C,50.17; H,5.32; N,6.20。

实施例38

制备(R,S)-2,3,4,5-四氢-7-[1-[4-(4-吡啶基)哌嗪基]羰基]-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

用1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐（2.2毫摩尔）、1-HOBT（285毫克，2.1毫摩尔）处理溶解在DMF（30毫升）中的(R,S)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯（2.0毫摩尔），并用三乙胺调节pH至7。用1-(吡啶-4-基)哌嗪（2.4毫摩尔）处理该混合物，在室温搅拌48小时，浓缩，残余物经闪式色谱净化，得到标题化合物。HPLC k' 4.01 (PRP-1; 12%乙腈/水-0.1%TFA);

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.12-7.24 (m, 4H), 6.63 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.59 (d, J=16.7 Hz, 1H), 5.21 (dd, J=9.0, 5.1 Hz, 1H), 3.90 (d, J=16.7 Hz, 1H), 3.72-3.90 (m, 8H), 3.04 (s, 3H), 2.94 (dd, J=16.6, 9.0 Hz, 1H), 2.66 (dd, J=16.8, 5.1 Hz, 1H); MS(ES) m/e 424.2 $[M+H]^+$;

（$C_{22}H_{25}N_5O_4 \cdot 2CF_3CO_2H$）的分析，计算值：C,47.93; H,4.18; N,10.75。实测值：C,47.86; H,4.40; N,10.87。

实施例39

制备(R,S)-7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-2-[2-(2-噻吩基)乙基]-3-氧代-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

采用制备8(c)-(j)的方法，不同的是在制备8(c)的方法中用2-(2-噻吩基)乙胺代替2-苯乙胺，并且在制备8(f)的方法中用硼氢化钠和六水合氯化镍代替Pd/C和氢，在制备8(g)的方法中用在回流甲苯中的三乙胺代替在甲醇中的甲醇钠，并且在制备8(j)的方法中用在THF水溶液中的氢氧化锂代替在甲醇中的氢氧化钠溶液，得到标题化合物。

实施例40

制备(R,S)-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-(2-苯乙基)-7-[[[3-(4-哌啶基]丙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

用六氟磷酸苯并三唑-1-基氧-三(二甲氨基)磷＃（2.2毫摩尔）、1-HOBT（285毫克，2.1毫摩尔）处理溶解在DMF（30毫升）中的(R,S)-7-羧基-4-(2-苯乙基)-1,3,4,5-四氢-3-氧代-2H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯（2.0毫摩尔），并用三乙胺调节pH至7。用N-甲基-3-[N-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基]]丙胺（2.4毫摩尔）处理该混合物，在室温搅拌48小时，浓缩，残余物经闪式色谱净化。

在室温，将该产物溶于50%TFA/二氯甲烷中，并搅拌1小时。通过蒸发TFA和二氯甲烷浓缩该溶液，再溶解于二氯甲烷中，并再浓缩。

将一部分该化合物（0.26毫摩尔）溶于甲醇（9毫升）中，加入1.0N氢氧化钠（0.81毫升，0.81毫摩尔）。在室温搅拌该溶液过夜，并浓缩。将残余物溶于水/乙腈（3毫升）中，冷却至0℃，用TFA（0.21毫升，2.7毫摩尔）酸化。将该溶液浓缩，并通过倒相闪式色谱（C-18硅胶，AN/W-TFA）纯化残余物。浓缩并冻干，得到标题化合物。MS(ES) m/e 507 $[M+H]^+$，505 $[M-H]^-$。

实施例41

制备(R,S)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-7-[[[3-(4-哌啶基]丙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

采用实施例40的方法，不同的是用实施例8(i)化合物代替(R,S)-7-羧基-4-(2-苯乙基)-1,3,4,5-四氢-3-氧代-2H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯，得到标题化合物。

实施例42

制备(R,S)-2,3,4,5-四氢-4-异丙基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

a) (R,S)-8-羧基-2,3,4,5-四氢-4-异丙基-3-氧代-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

采用实施例2(a)的方法，不同的是在环合步骤中用异丙胺代替异戊胺，并且用在回流的二甲苯中的二异丙基乙胺代替在甲醇中的甲醇钠，得到标题化合物。

b) (R,S)-2,3,4,5-四氢-4-异丙基-3-氧代-8-[[[2-(4-吡啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

采用实施例2(b)的方法，不同的是用实施例42(a)化合物代替实施例2(b)化合物，得到标题化合物。

c) (R,S)-2,3,4,5-四氢-4-异丙基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯

采用实施例2(c)的方法，不同的是用实施例42(b)化合物代替实施例2(b)化合物，得到标题化合物。

d) (R,S)-2,3,4,5-四氢-4-异丙基-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

采用实施例2(d)的方法，不同的是用实施例42(c)化合物代替实施例2(c)化合物，得到标题化合物。

实施例43

制备(S)-2,3,4,5-四氢-4-(2-苯乙基)-3-氧代-8-[[[2-(4-哌啶基)乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

采用实施例2(d)的方法，不同的是在实施例35(a)中用3-氨基-4-[N-(叔丁氧羰基)-N-(2-苯乙基)氨基甲基]苯甲酸叔丁酯代替3-氨基-4-[N-(叔丁氧羰基)-N-(甲基)氨基甲基]苯甲酸叔丁酯，得到标题化合物。

实施例44

制备(R,S)-7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]羰基]甲氨基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸

a) (R,S)-7-(苄氧羰基)氨基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯

将(R,S)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯（2.67毫摩尔）、三乙胺（0.42毫升，5.87毫摩尔）和二苯基磷酰基叠氮化物（0.62毫升，2.80毫摩尔）在甲苯（20毫升）中的混合物在105℃加热0.5小时。在温度降至80℃后，用苄醇（0.60毫升，0.42毫摩尔）处理该混合物，搅拌14小时并浓缩。残余物经闪式色谱净化，得到标题化合物。

b) (R,S)-7-[N-(苄氧羰基)甲氨基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯

用在4:1 THF:二甲基甲酰胺中的氢化钠和碘甲烷处理实施例169(a)化合物，得到标题化合物。

c) (R,S)-7-甲氨基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯

采用实施例19(c)的方法，不同的是用实施例169(b)化合物代替实施例19(b)化合物，得到标题化合物。

d) (R,S)-7-[[[4-(N-苄氧羰基)(氨基亚氨基甲基)苯基]羰基]甲氨基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯

用在5:4二氯甲烷:THF中的4-[N-(苄氧羰基)(氨基亚氨基甲基)]苯甲酸、BOP和三乙胺处理实施例169(b)化合物，得到标题化合物。

e) (R,S)-7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]羰基]氨基]-2,3,4,5-四氢-3-氧代-2-(2-苯乙基)-1H-2-苯并吖庚因-4-乙酸甲酯

采用实施例19(c)-(d)的方法，不同的是用实施例169(c)化合物代替实施例19(b)化合物，得到标题化合物。

实施例45

制备(R,S)-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-甲基-8-[[[2-[(2-氨基)吡啶-4-基]乙基]甲氨基]羰基]-1H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸

用六氟磷酸苯并三唑-1-基氧-三(二甲氨基)磷＃（2.2毫摩尔）、1-HOBT（285毫克，2.1毫摩尔）处理溶解在DMF（30毫升）中的(R,S)-8-羧基-4-甲基-1,3,4,5-四氢-3-氧代-2H-1,4-苯并二吖庚因-2-乙酸甲酯（2.0毫摩尔），并用三乙胺调节pH至7。用2-[2-(氨基)吡啶-4-基]-N-(甲基)-乙胺（2.4毫摩尔）处理该混合物，在室温搅拌48小时，浓缩，残余物经闪式色谱净化。

将一部分该化合物（0.25毫摩尔）溶于甲醇（9毫升）中，加入1.0N氢氧化钠（0.81毫升，0.81毫摩尔）。在室温搅拌该溶液过夜，并浓缩。将残余物溶于水/乙腈（3毫升）中，冷却至0℃，用TFA（0.21毫升，2.7毫摩尔）酸化。将该溶液浓缩，并通过倒相闪式色谱（C-18硅胶，AN/W-TFA）纯化残余物。

实施例46

非肠道剂量单位组合物

如下制备含有20毫克实施例1化合物的无菌干粉制剂：将20毫克该实施例化合物溶于15毫升蒸馏水中。将该溶液在无菌条件下过滤至25毫升多剂量安瓿中并冻干。通过加入20毫升供静脉或肌内注射用的5％葡萄糖水溶液(D5W)配制该粉末。因此，剂量由注射体积决定。通过将规定体积的该剂量单位加入到另一体积的注射用D5W中，或者将规定的剂量加入另一供分散药物的装置例如静脉滴注瓶或袋或其他注射-输注系统中进行以后的稀释。

实施例46

口服剂量单位组合物

如下制备口服胶囊剂：将50毫克实施例1化合物与75毫克乳糖和5克硬脂酸镁混合并研磨。将所得粉末过筛并装入硬明胶胶囊中。

实施例47

口服剂量单位组合物

如下制备口服片剂：将20毫克蔗糖、150毫克硫酸钙二水合物和50毫克实施例1化合物与10％明胶溶液一起混合并造粒。将湿粒过筛，干燥，与10毫克淀粉、5毫克滑石粉和3毫克硬脂酸混合；并压成片剂。

前面说明了本发明的制备和使用方法。但是本发明并不局限于本文所述的具体实施方案，而是包括后面权利要求范围内的所有改变。