



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108368040 B

(45) 授权公告日 2024.08.23

(21) 申请号 201680074091.0

(72) 发明人 唐海峰 刘卫国 F-X. 丁 孙万莺

(22) 申请日 2016.12.12

Y. 瞰 W. 潘 A. 奥加瓦

(65) 同一申请的已公布的文献号

L. 布罗库尼耶 X. 黄 H. 王

申请公布号 CN 108368040 A

R. 马尔 T. 比夫图 M. 朴 郭燕

(43) 申请公布日 2018.08.03

江金农 H. 陈 C.W. 普卢默

(30) 优先权数据

62/267855 2015.12.15 US

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2018.06.15

专利代理人 张宇腾 温宏艳

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/066064 2016.12.12

(51) Int.CI.

C07D 205/08 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/106064 EN 2017.06.22

A61K 31/397 (2006.01)

(73) 专利权人 默沙东有限责任公司

A61P 31/04 (2006.01)

地址 美国新泽西州

(56) 对比文件

CN 104203237 A, 2014.12.10

US 2015266867 A, 2015.09.24

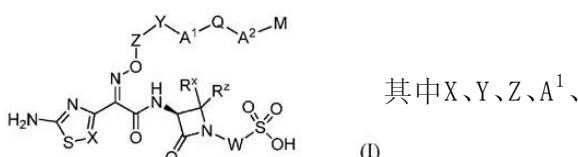
审查员 林春敏

权利要求书25页 说明书182页

(54) 发明名称

二芳基单环 β -内酰胺化合物及其用于治疗
细菌感染的方法

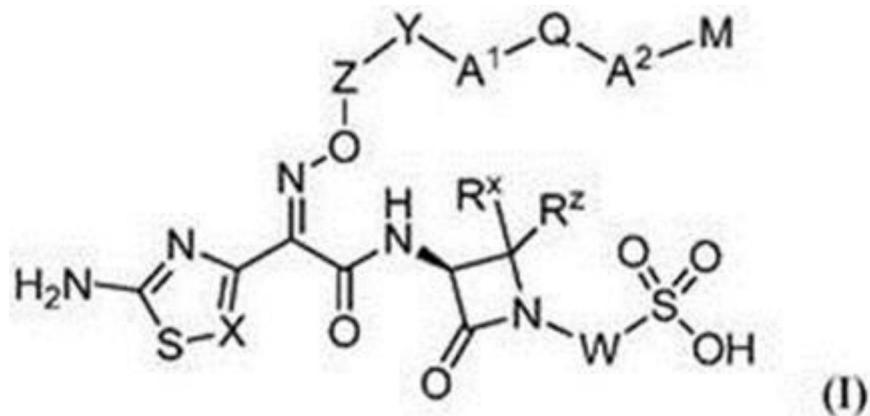
(57) 摘要

本发明涉及式I的二芳基单环 β -内酰胺化
合物及其药学上可接受的盐：其中X、Y、Z、A¹、

Q、A²、M、W、R^x和R^z如本文所定义。本发明还涉及包含本发明的二芳基单环 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的组合物。本发明进一步涉及用于治疗细菌感染的方法，其包括向患者单独或与治疗有效量的第二种 β -内酰胺抗生素组合给药治疗有效量的本发明的化合物。

B
CN 108368040

1. 式I的化合物或其药学上可接受的盐



其中：

W是键或0；

R^x和R^z是甲基,或R^x是甲基且R^z是氢；

X是N或CR¹；

R¹是氢；

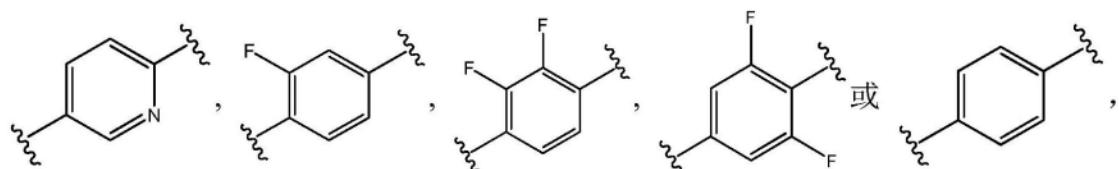
R^a每次出现时独立地为C₁-C₃烷基或-0R^e；

Z是C₂-C₃亚烷基,其任选地被1至3个R^b取代；

R^b每次出现时独立地为-C₁-C₈烷基、-C(O)OR^e、四唑基或-P(O)(R^e)_p;Y是键、0或NR²；

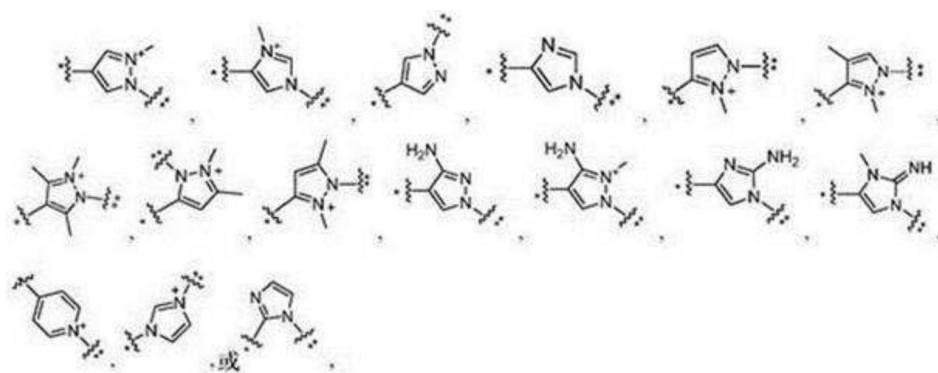
R²是氢或-C₁-C₃烷基；

A¹是：



其中 指示与化合物的剩余部分的连接点；

A²是：



其中*指示与Q的连接,且**指示与M的连接；

HetB是具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的3-至6-元饱和单环,其任选地被1至3个R^a取代；

Q是键、0、-(CH₂)_nNR³-或-NR³(CH₂)_n-，其中每个CH₂未被取代或被1至2个选自-(CH₂)

n NR^cR^d的取代基取代；

R³是氢；

M是-(CH₂)_nR⁵或R⁵；R⁵是C₂-C₁₀烷基、HetB或-NH(C₁-C₆烷基)，其中所述C₁-C₆烷基和所述C₂-C₁₀烷基任选地被1至4个R⁶取代；

R⁶每次出现时独立地选自：卤素、-OR^e、-NR^cR^d、-(CH₂)_nNR^cR^d和HetB；

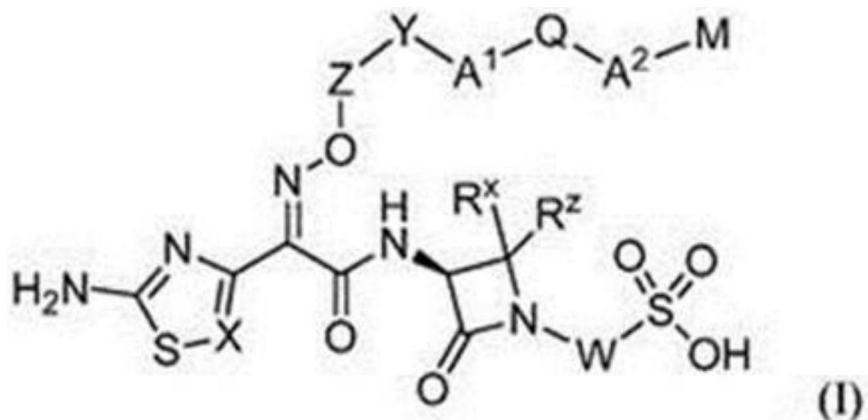
R^c和R^d每次出现时独立地为：氢或-C₁-C₁₀烷基；

R^e每次出现时独立地为：氢、-C₁-C₁₀烷基、-OH或-OC₁-C₄烷基；

每个n独立地为0、1、2、3或4；且

每个p独立地为1或2。

2. 权利要求1的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐



其中：

W是键或0；

R^x和R^z是甲基，或R^x是甲基且R^z是氢；

X是N或CR¹；

R¹是氢；

R^a每次出现时独立地为C₁-C₃烷基或-OR^e；

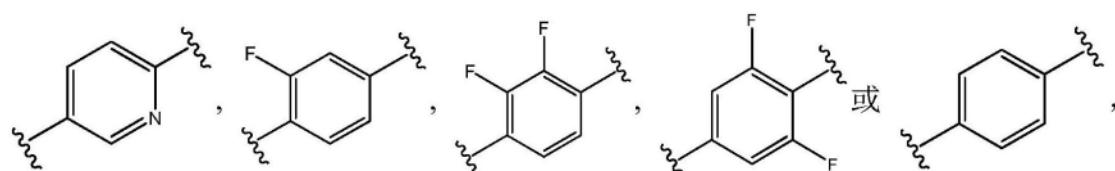
Z是C₂-C₃亚烷基，其任选地被1至3个R^b取代；

R^b每次出现时独立地为-C₁-C₈烷基、-C(O)OR^e、四唑基或P(O)(R^e)_p；

Y是键、O或NR²；

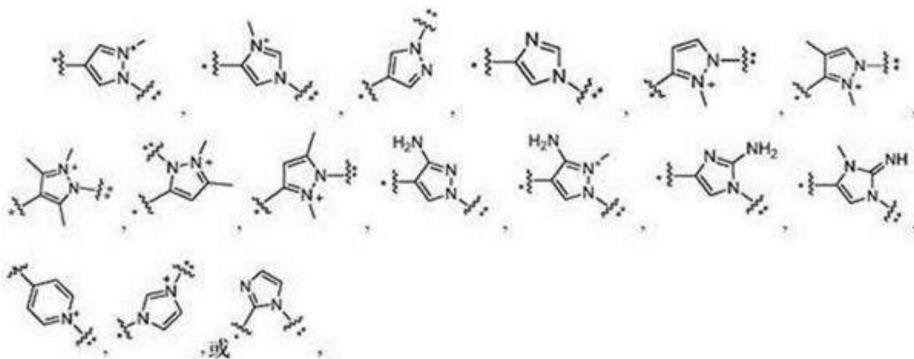
R²是氢或-C₁-C₃烷基；

A¹是：



其中 指示与化合物的剩余部分的连接点；

A²是：



其中*指示与Q的连接,且**指示与M的连接;

HetB是具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的3-至6-元饱和单环,其任选地被1至3个R^a取代;

Q是键、O、-(CH₂)_nNR³-或-NR³(CH₂)_n-;

R³是氢;

M是-(CH₂)_nR⁵或R⁵;

R⁵是C₂-C₁₀烷基或HetB,其中所述C₂-C₁₀烷基任选地被1至4个R⁶取代;

R⁶每次出现时独立地选自:卤素、-OR^e和-NR^cR^d;

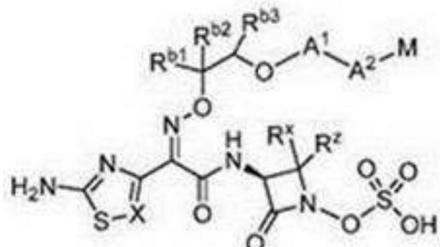
R^c和R^d每次出现时独立地为:氢或-C₁-C₁₀烷基;

R^e每次出现时独立地为:氢、-C₁-C₁₀烷基、-OH或-OC₁-C₄烷基;

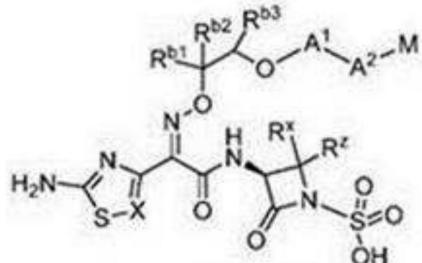
每个n独立地为0、1、2、3或4;且

每个p是1或2。

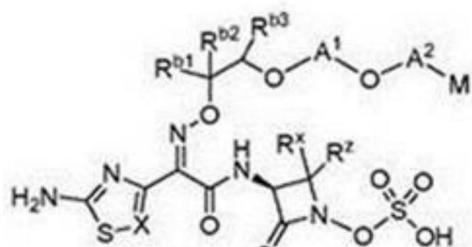
3. 权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式II-1、II-2、II-3、III-1、III-2或III-3:



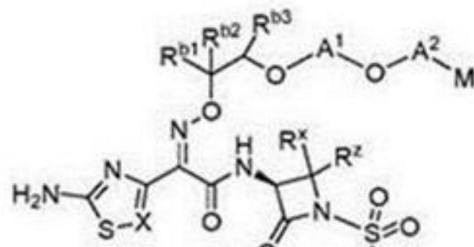
(II-1)



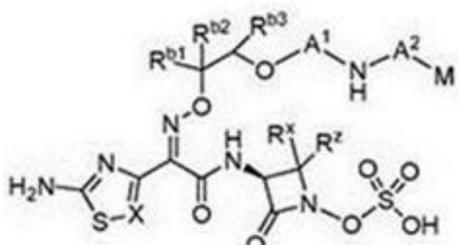
(III-1)



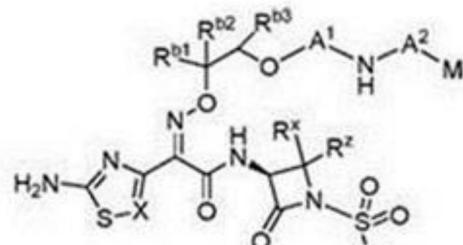
(II-2)



(III-2)



(II-3)



(III-3)

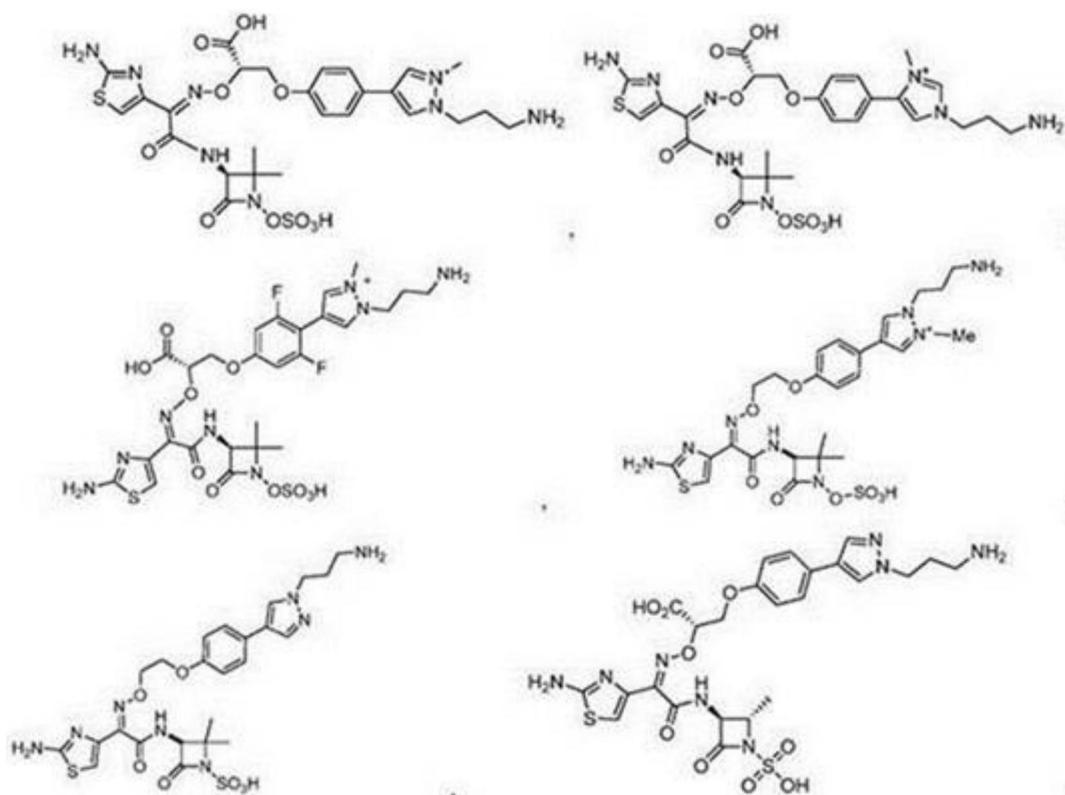
其中R^{b1}和R^{b2}独立地为氢、C₁-C₃烷基、四唑基或-C(=O)OR^e;且R^{b3}是氢。

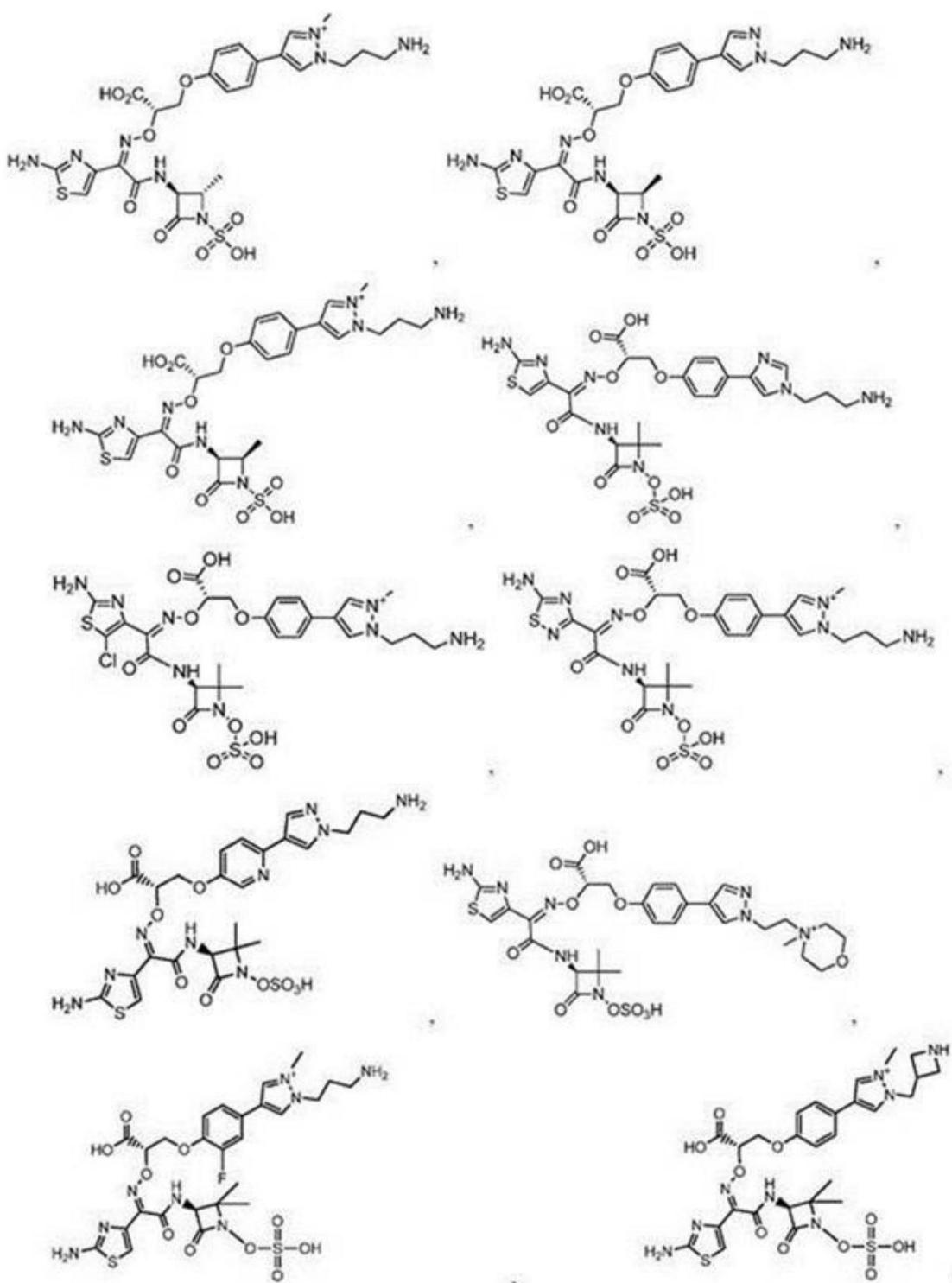
4. 权利要求2或3的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是N。

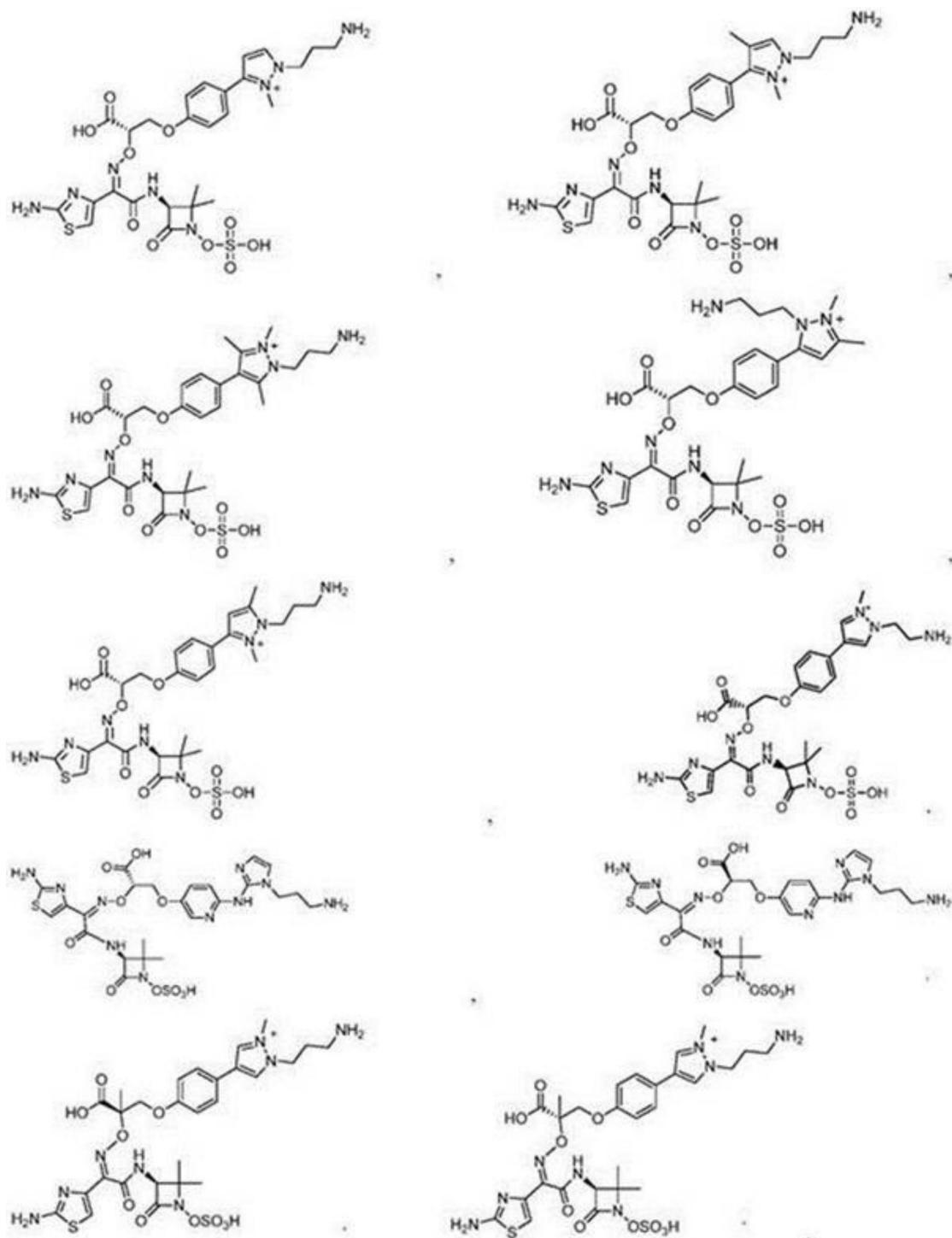
5. 权利要求2或3的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是CR¹。

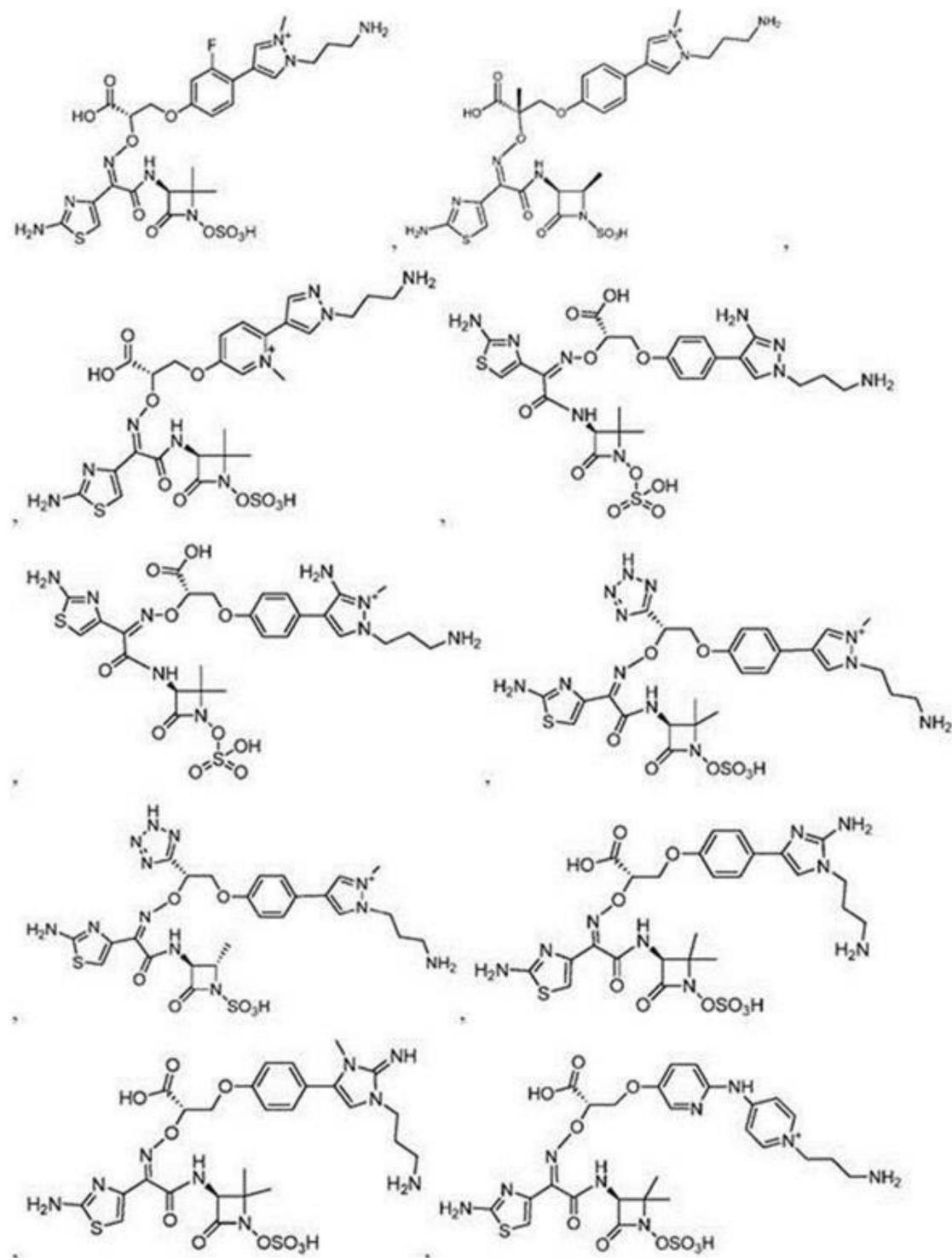
6. 权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐,其中M是被-NR^cR^d取代的C₂-C₁₀烷基。

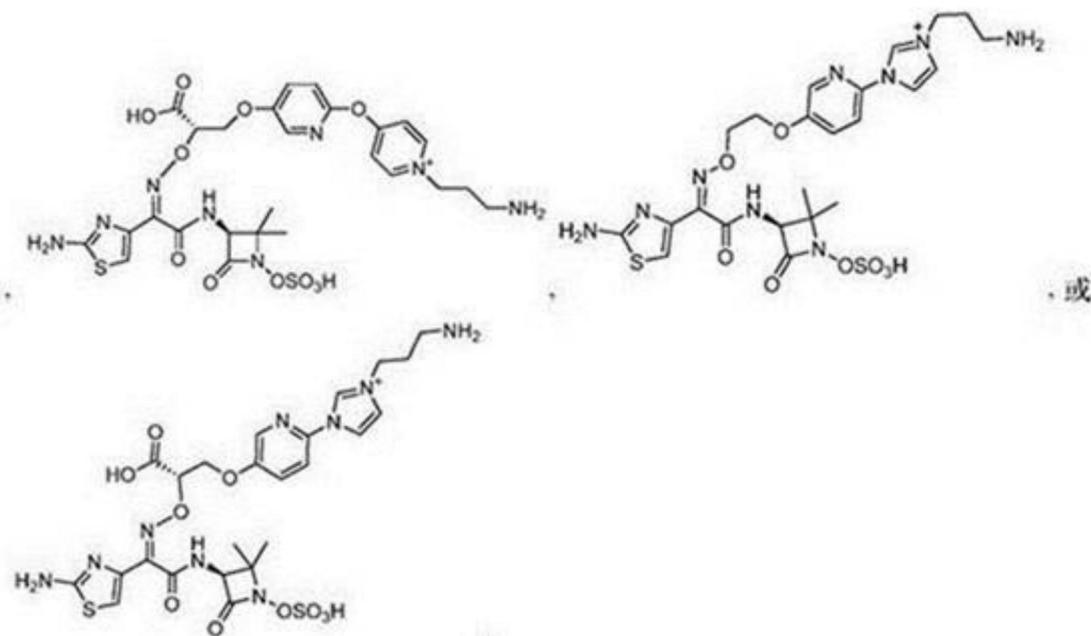
7. 化合物,其具有以下结构:











或其药学上可接受的盐。

8. 权利要求7的化合物的三氟乙酸盐。

9. 权利要求2的化合物的三氟乙酸盐。

10. 药物组合物, 其包含治疗有效量的根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

11. 根据权利要求10所述的药物组合物, 其进一步包含治疗有效量的 β -内酰胺酶抑制剂化合物。

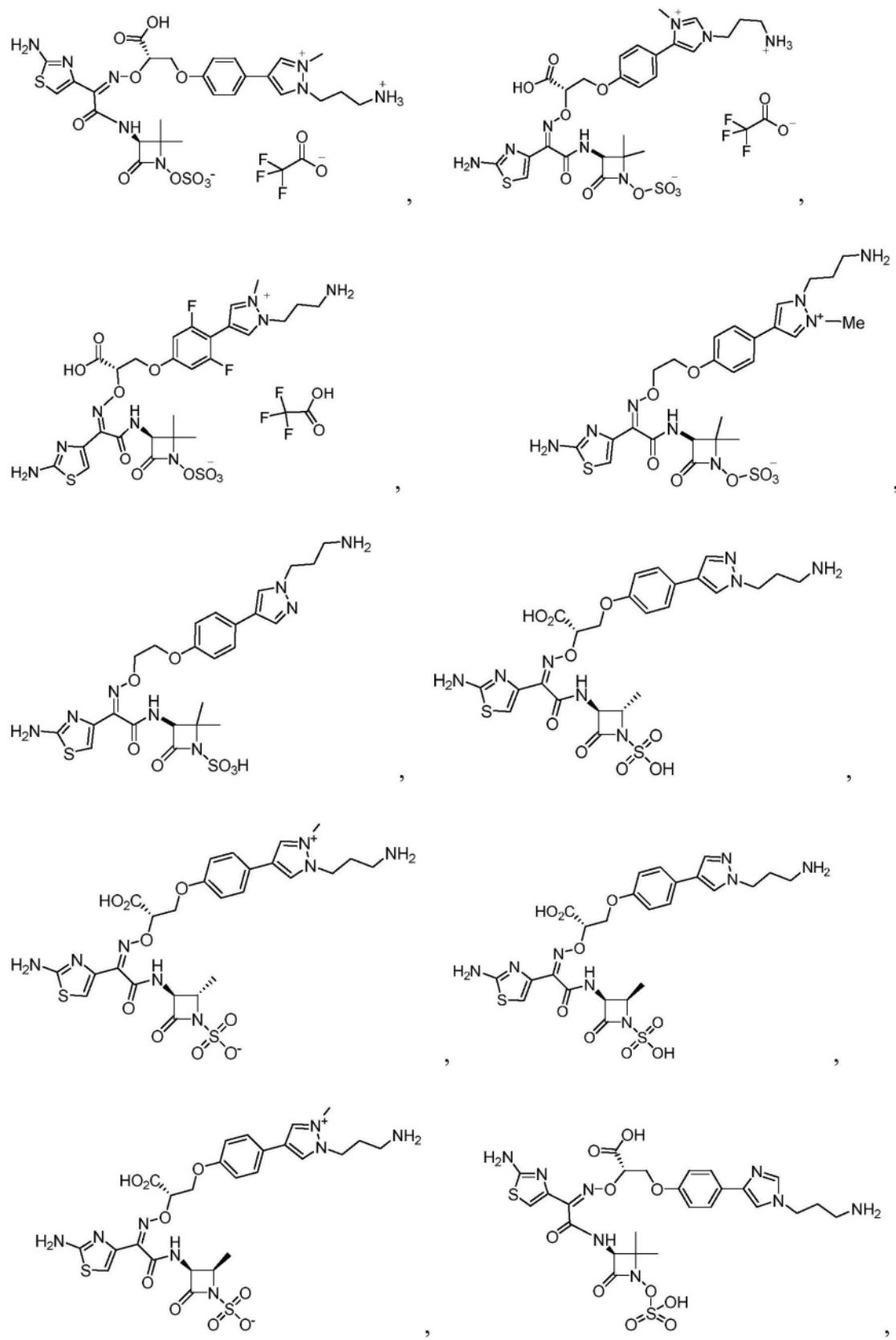
12. 根据权利要求11所述的药物组合物, 其中所述 β -内酰胺酶抑制剂化合物选自瑞来巴坦、他唑巴坦、克拉维酸、舒巴坦和阿维巴坦。

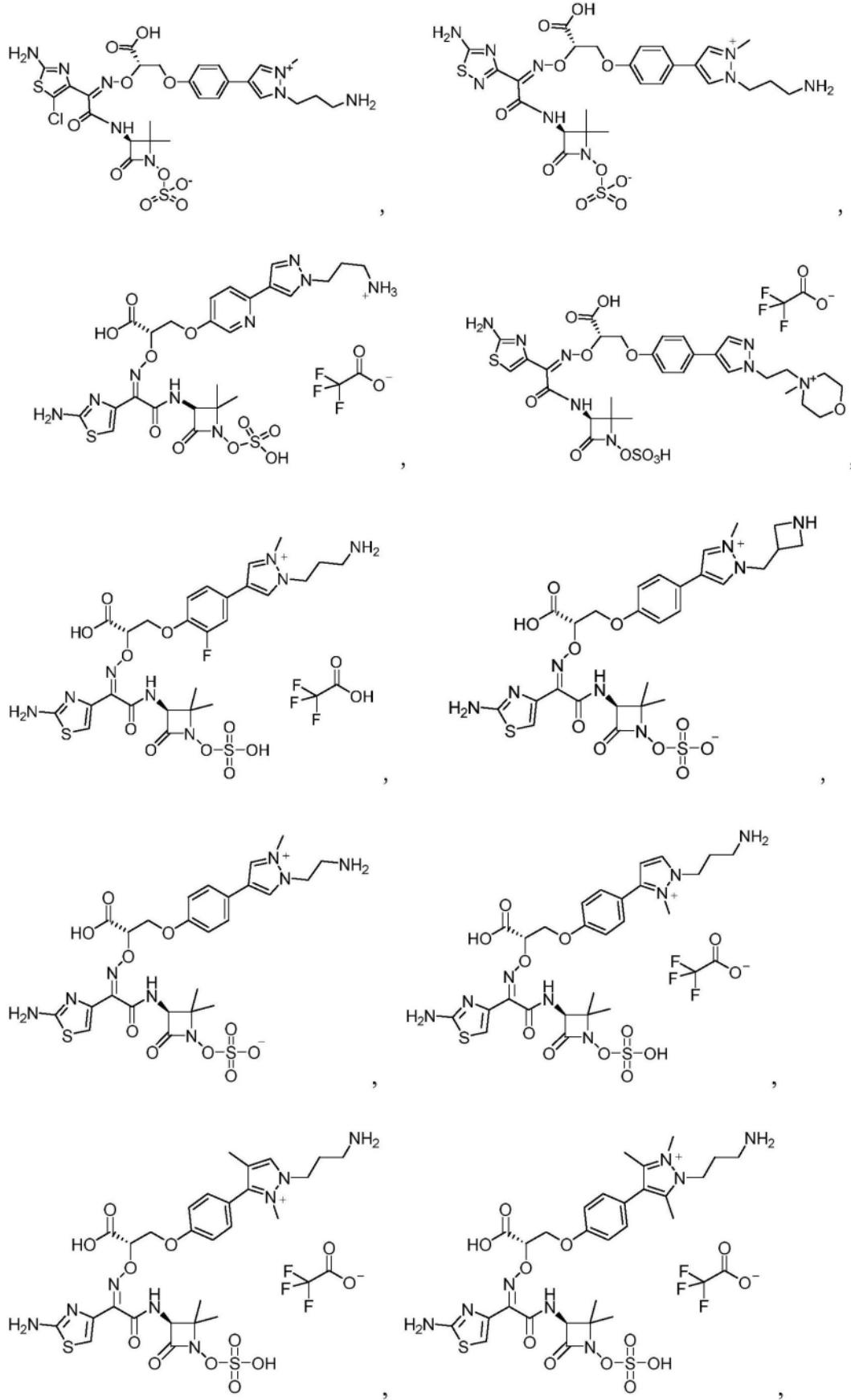
13. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗细菌感染的药物中的用途, 或与 β -内酰胺酶抑制剂化合物组合在制备用于治疗细菌感染的药物中的用途。

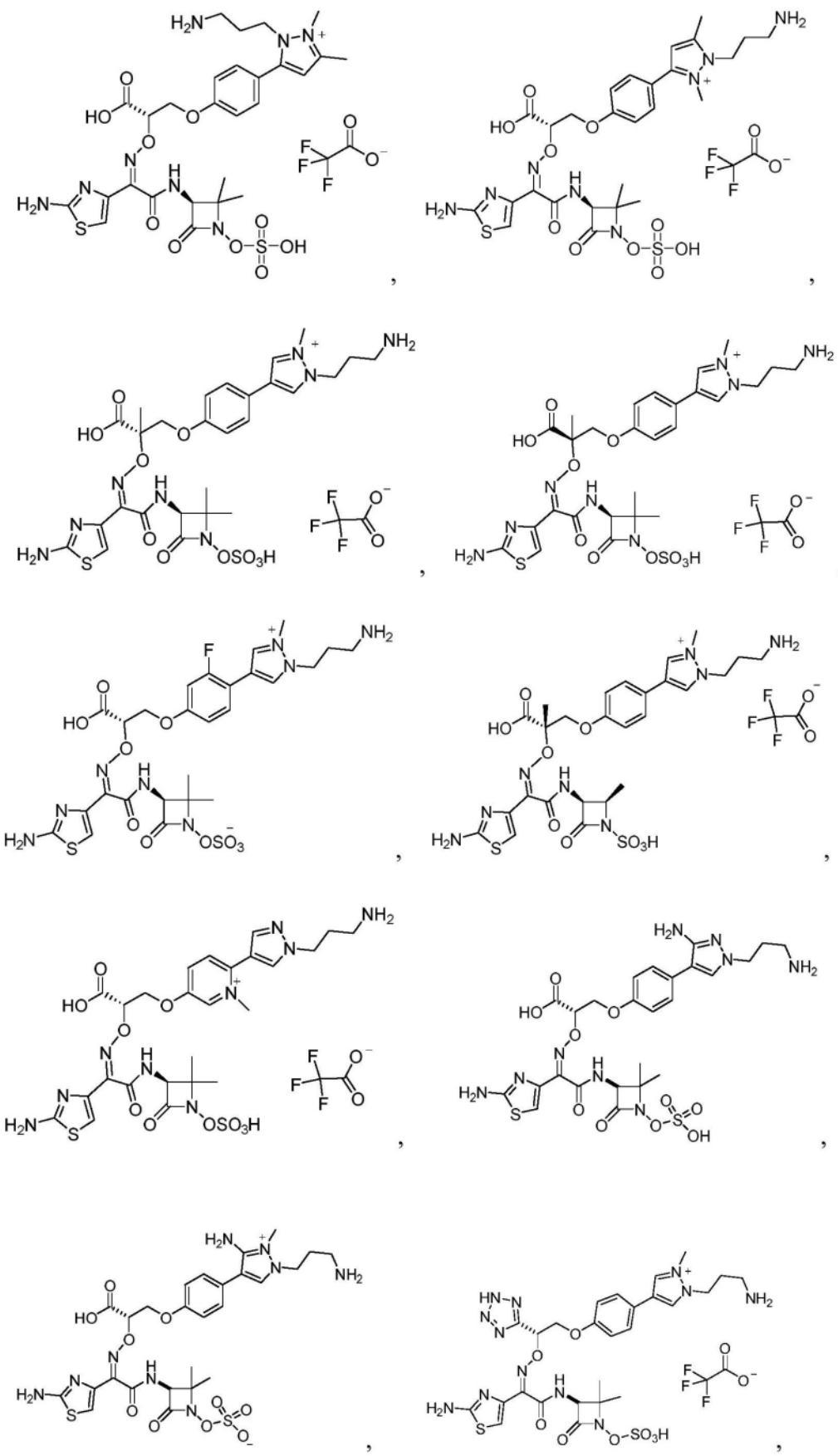
14. 权利要求13的用途, 其中所述 β -内酰胺酶抑制剂化合物选自瑞来巴坦、他唑巴坦、克拉维酸、舒巴坦和阿维巴坦。

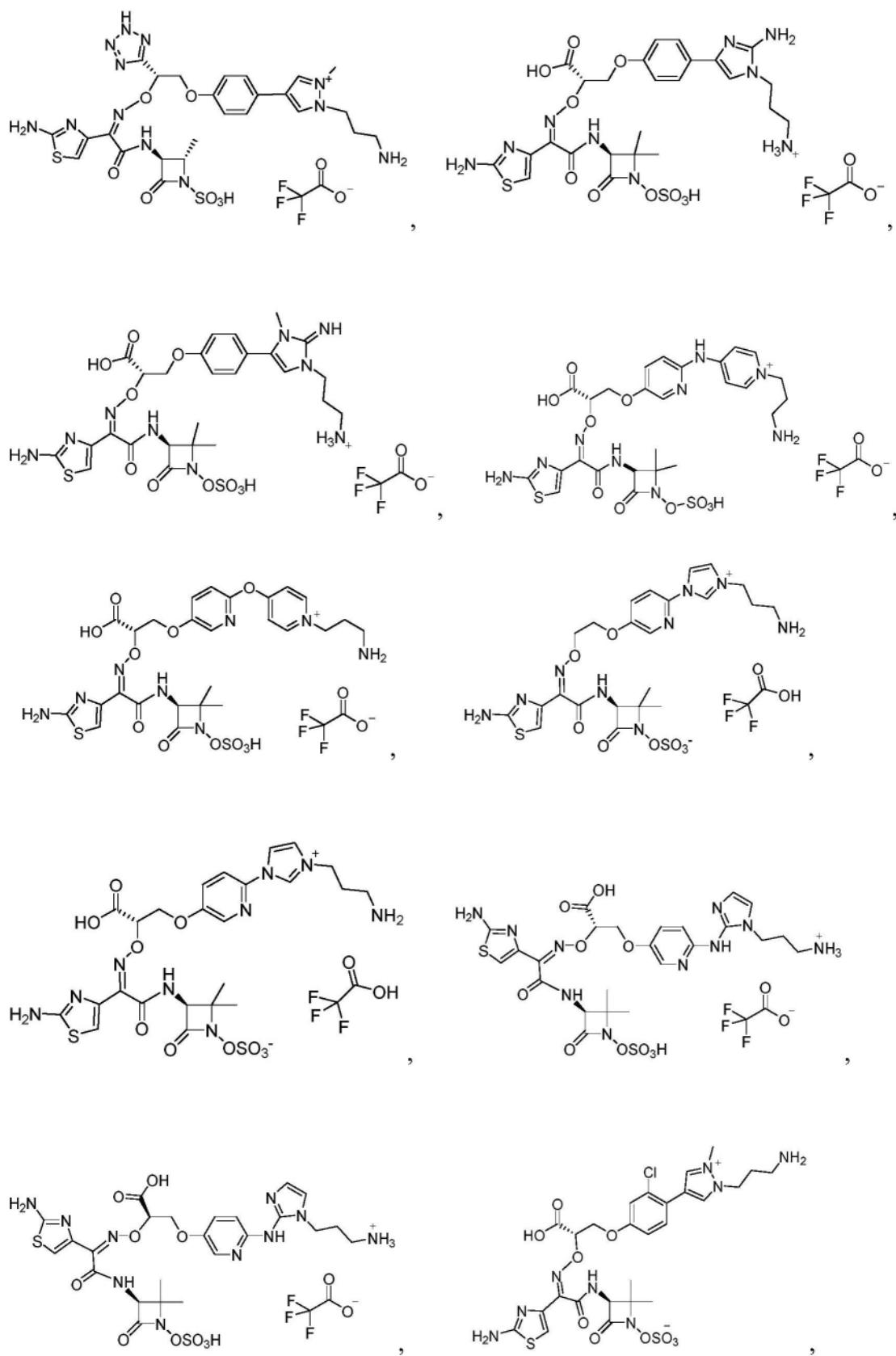
15. 权利要求13的用途, 其中所述细菌感染是由于假单胞菌属、克雷伯氏菌属、肠杆菌属、埃希氏菌属、摩根菌属、柠檬酸杆菌属、沙雷氏菌属或不动杆菌属。

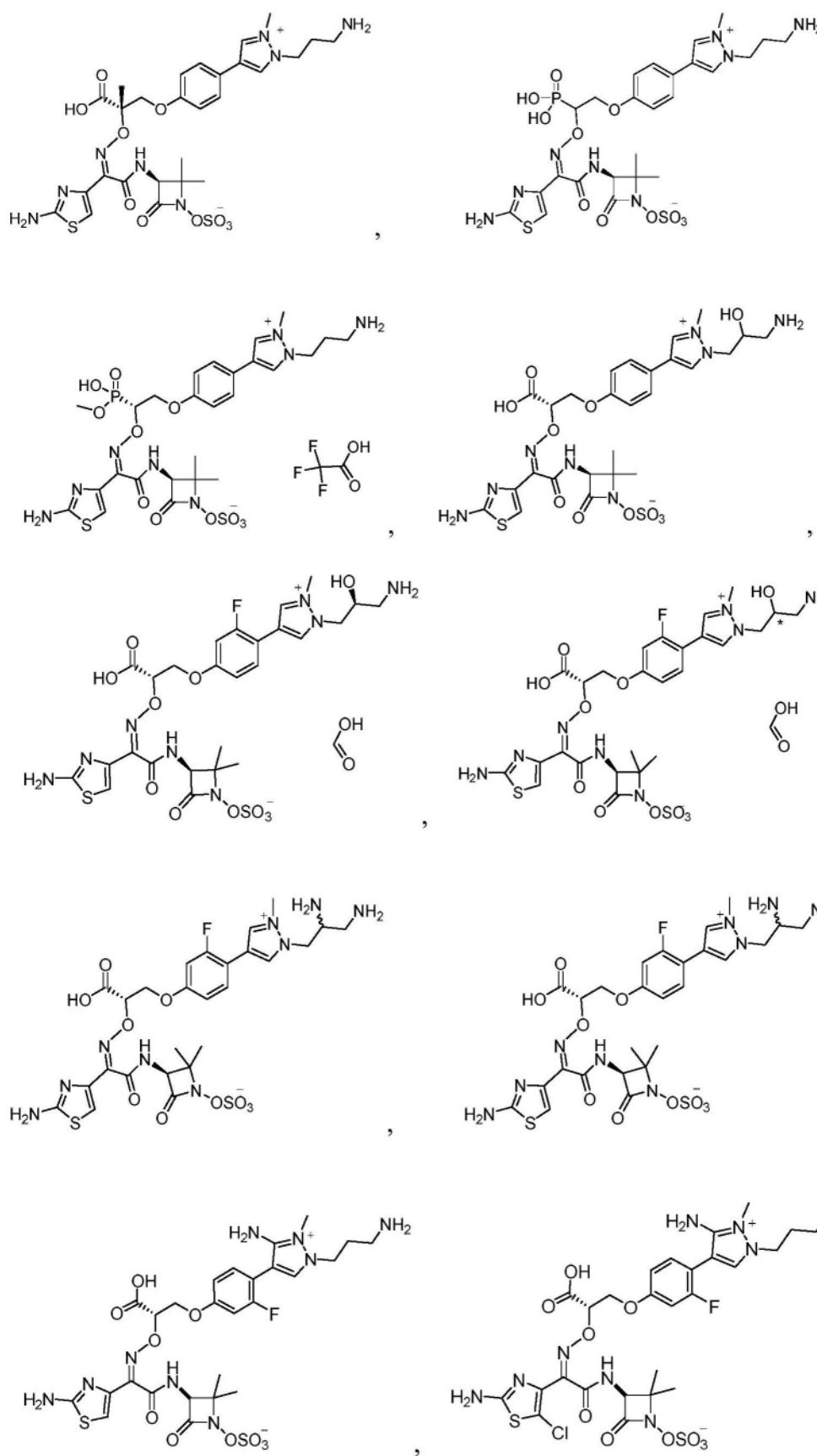
16. 选自下组的化合物:

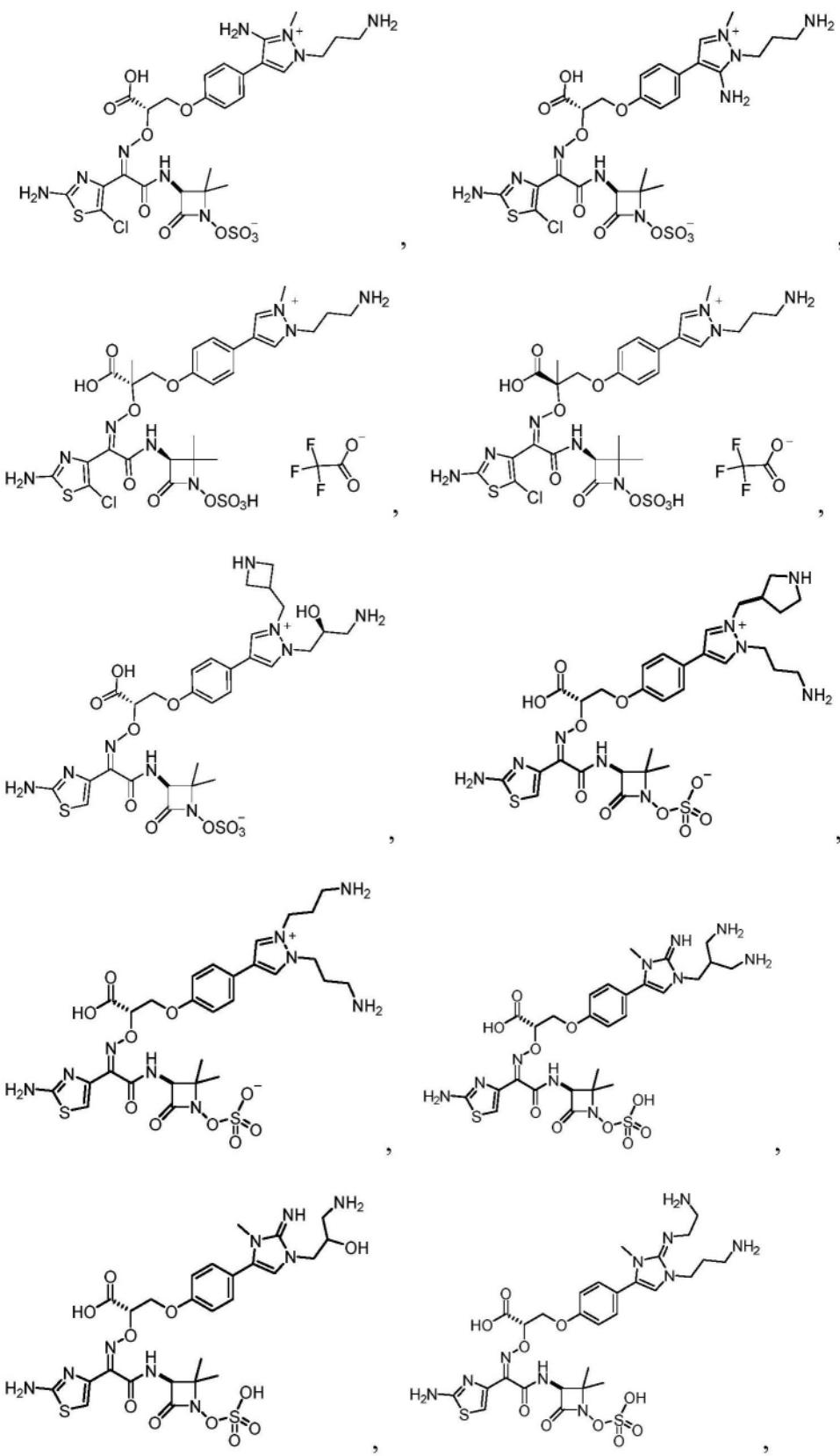


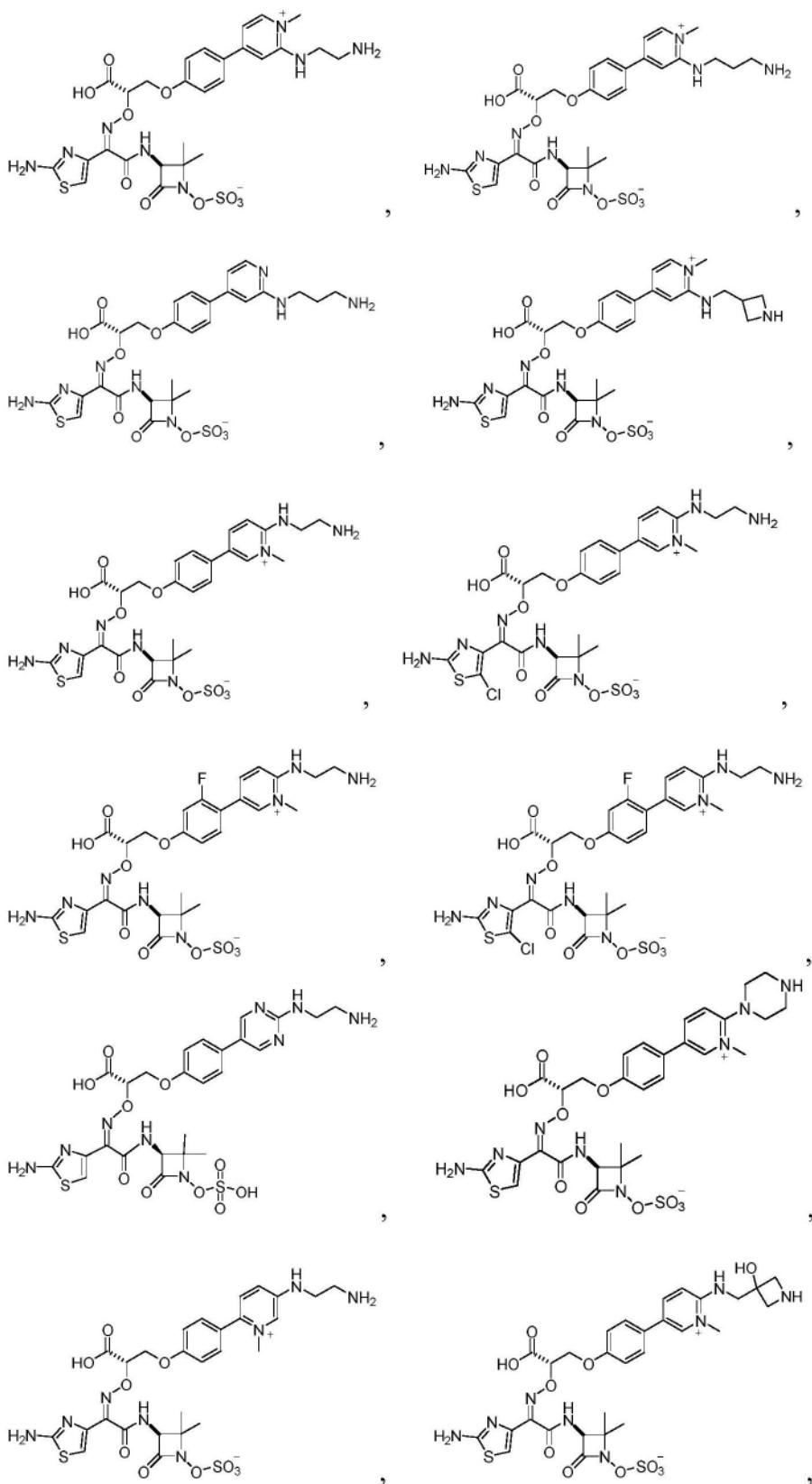


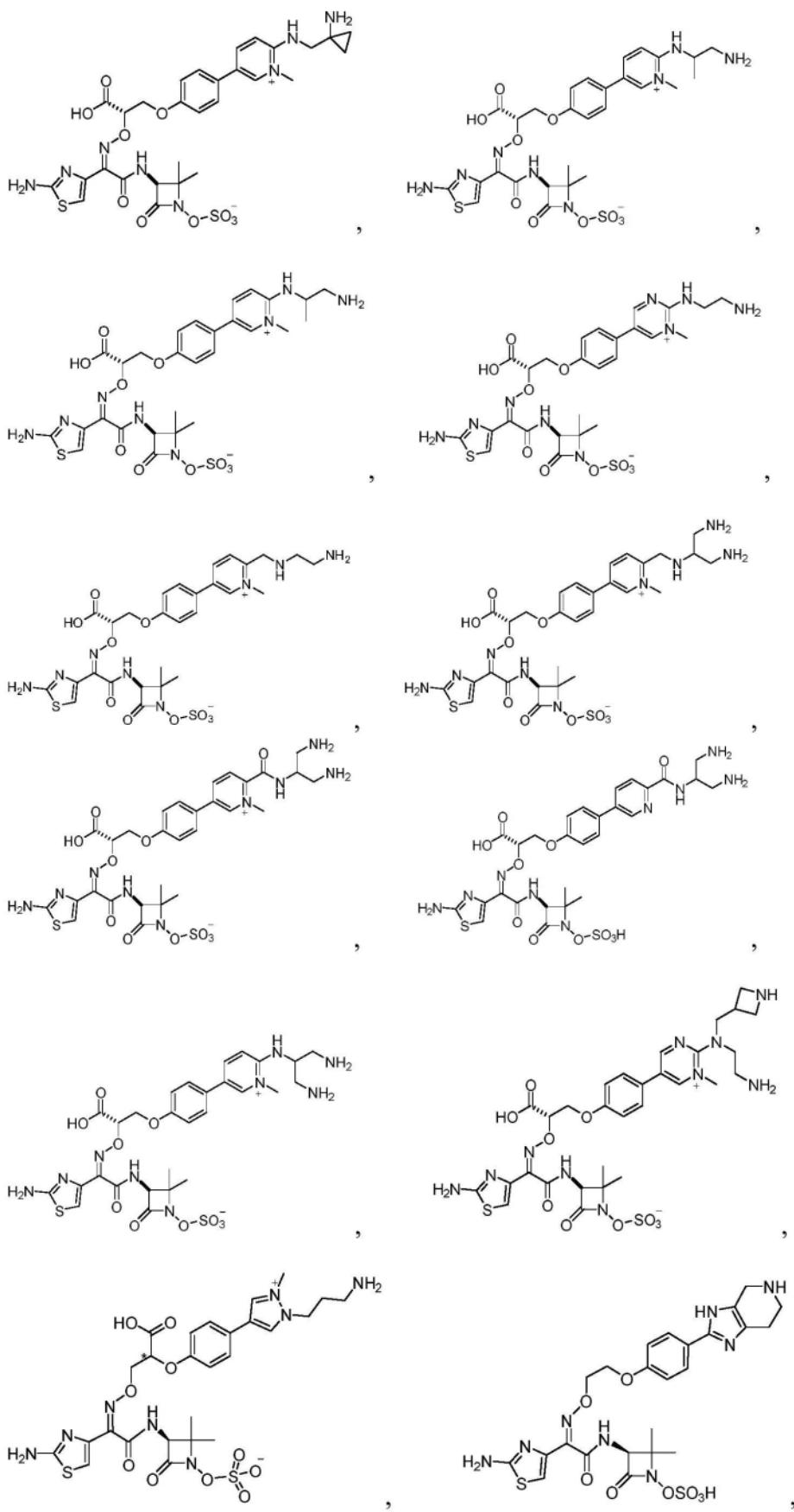


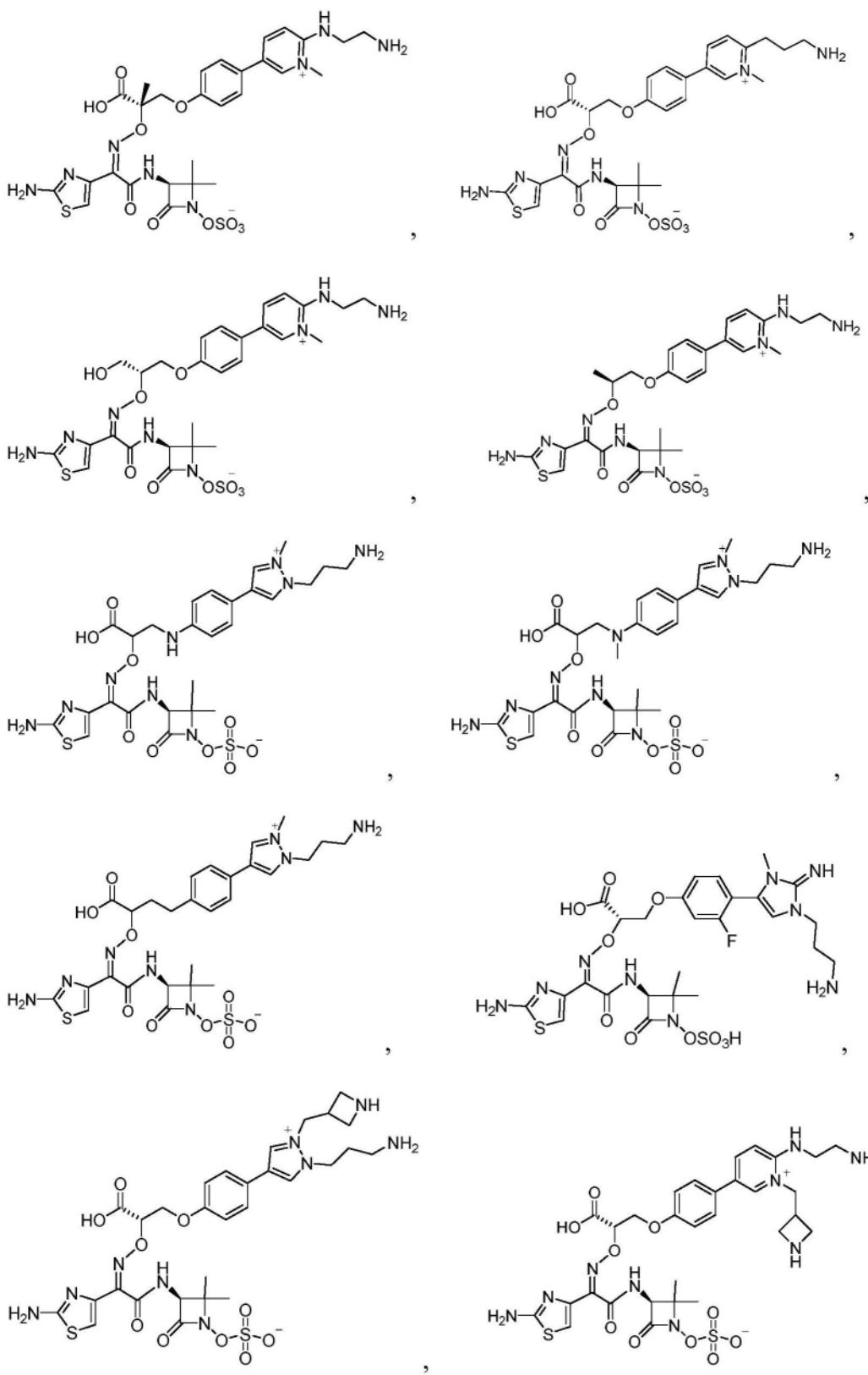


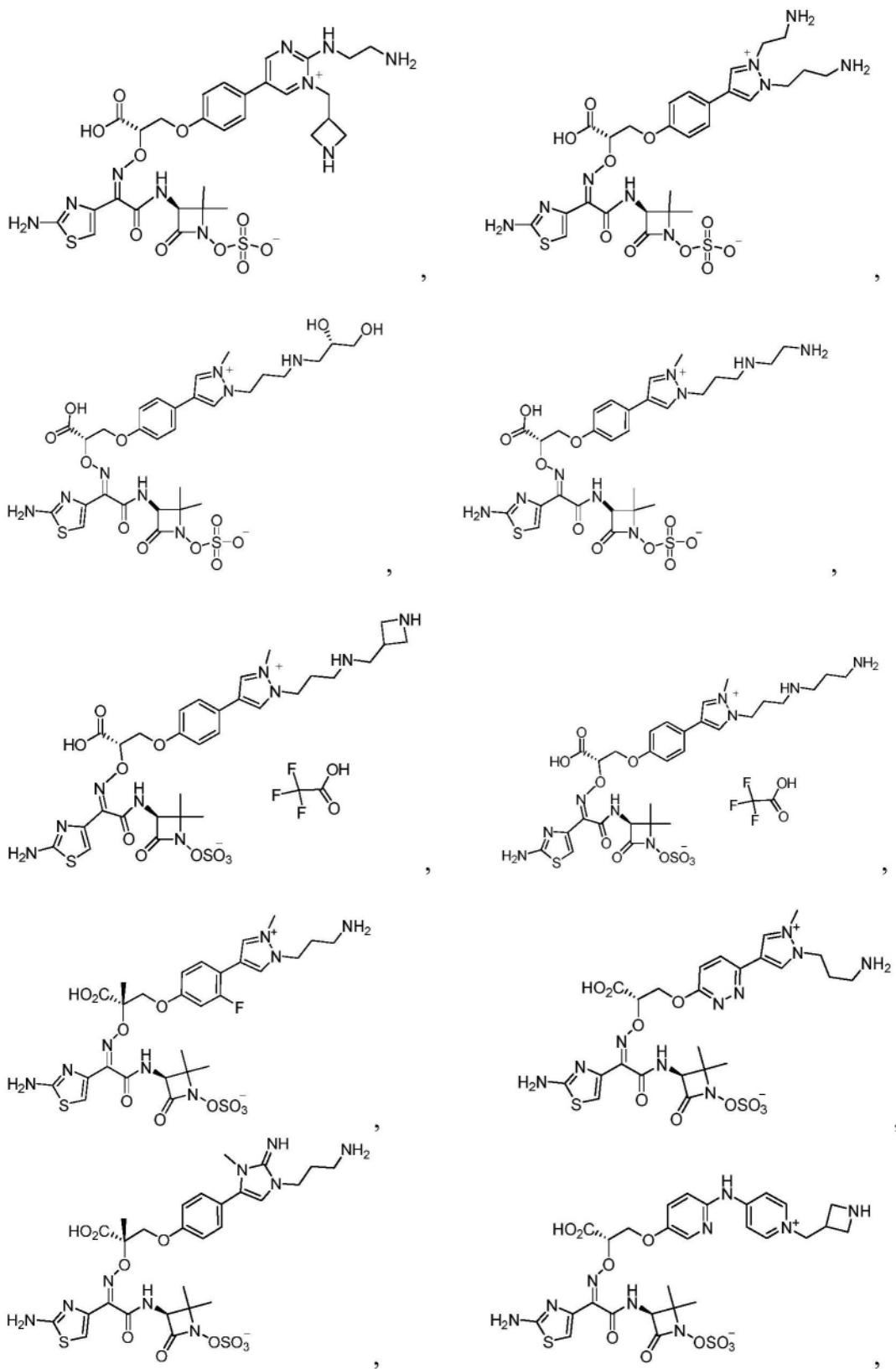


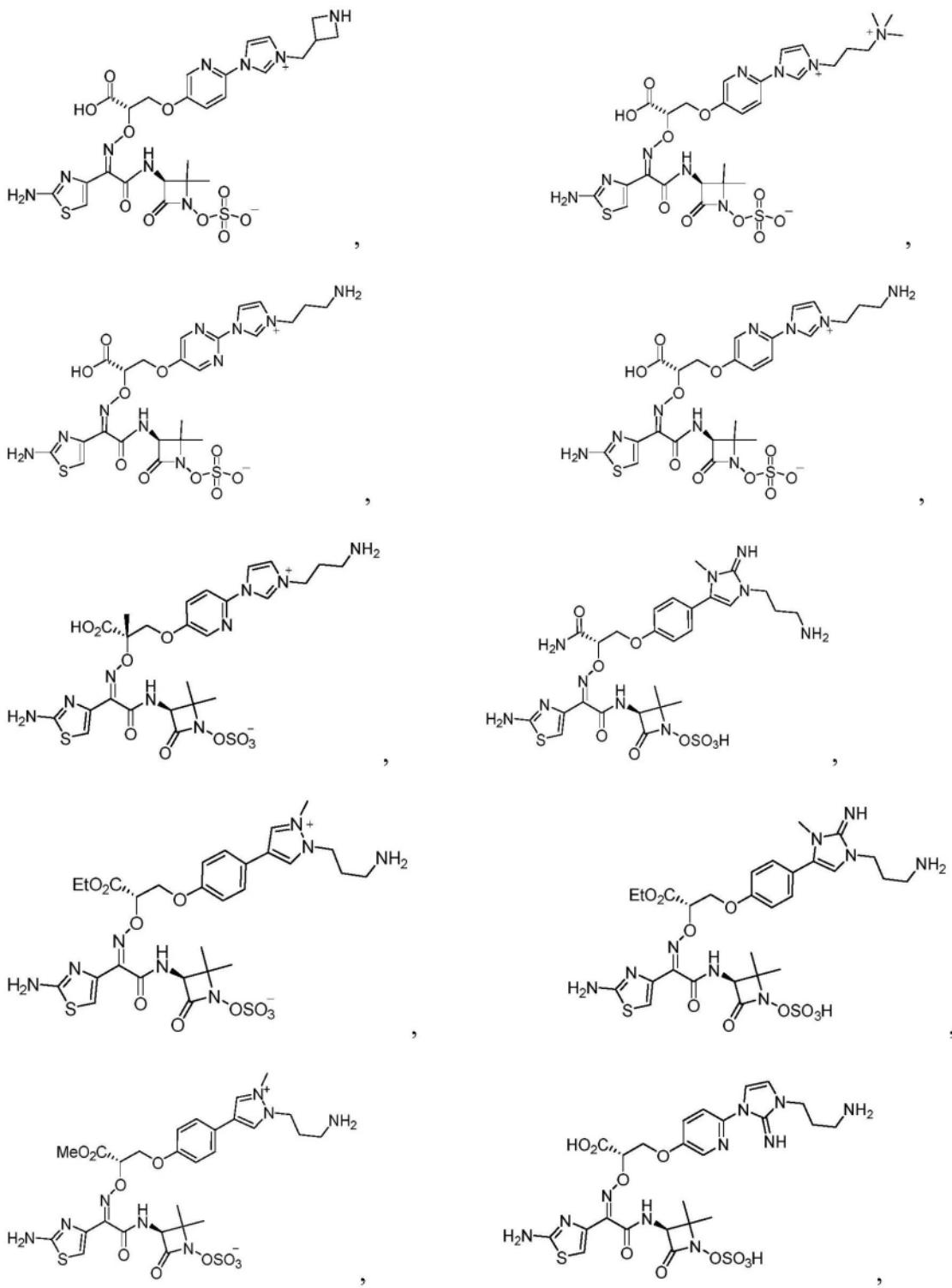


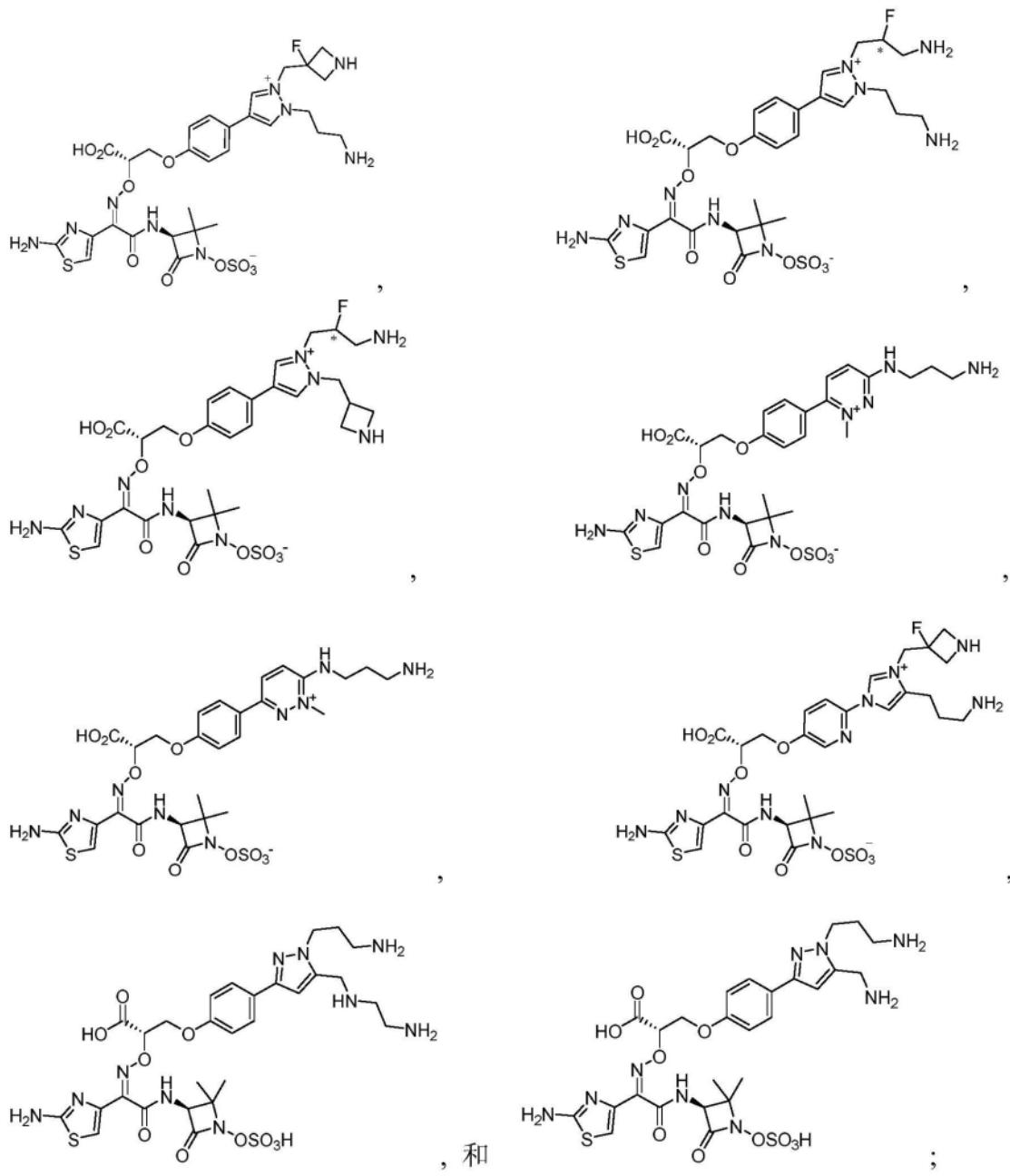








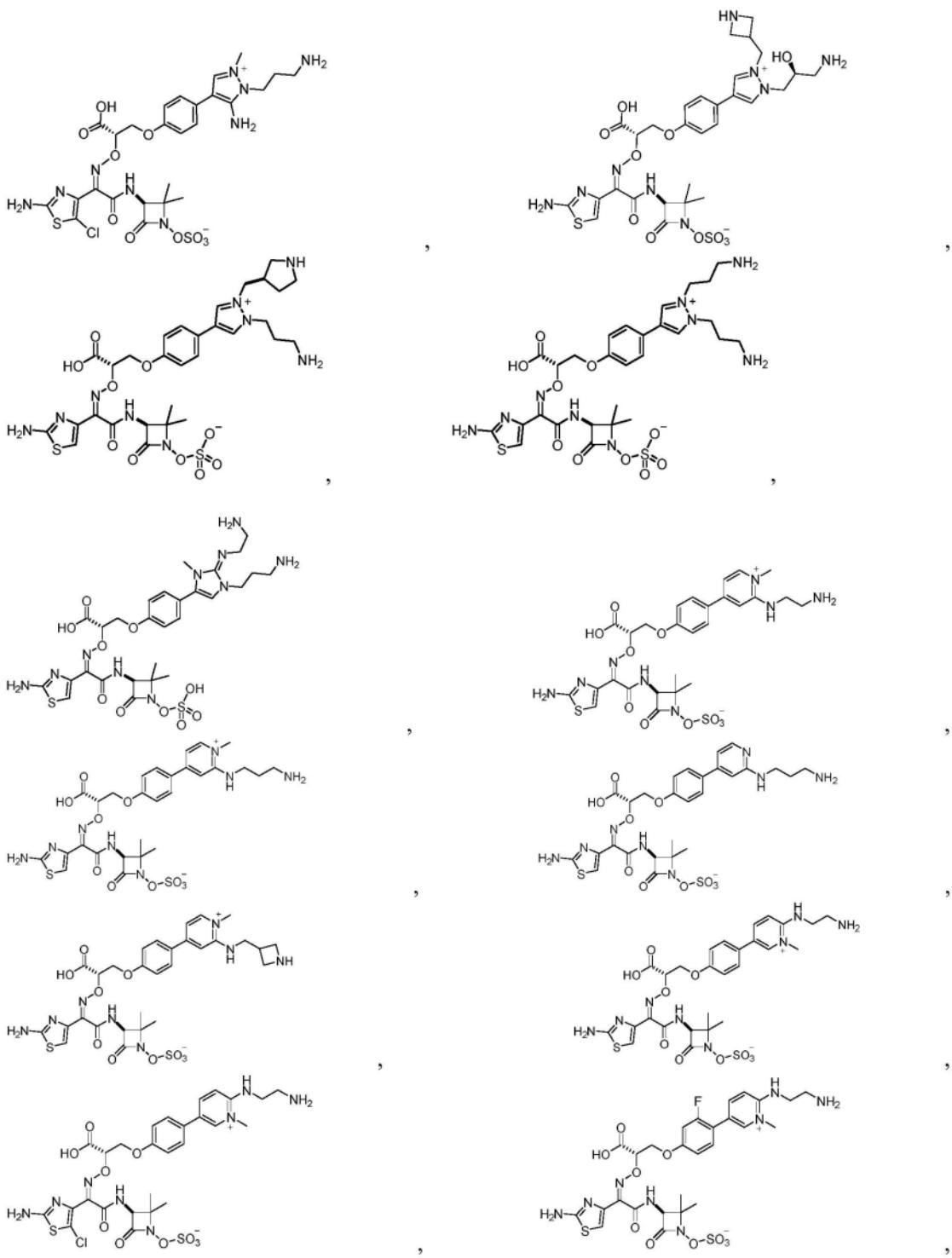


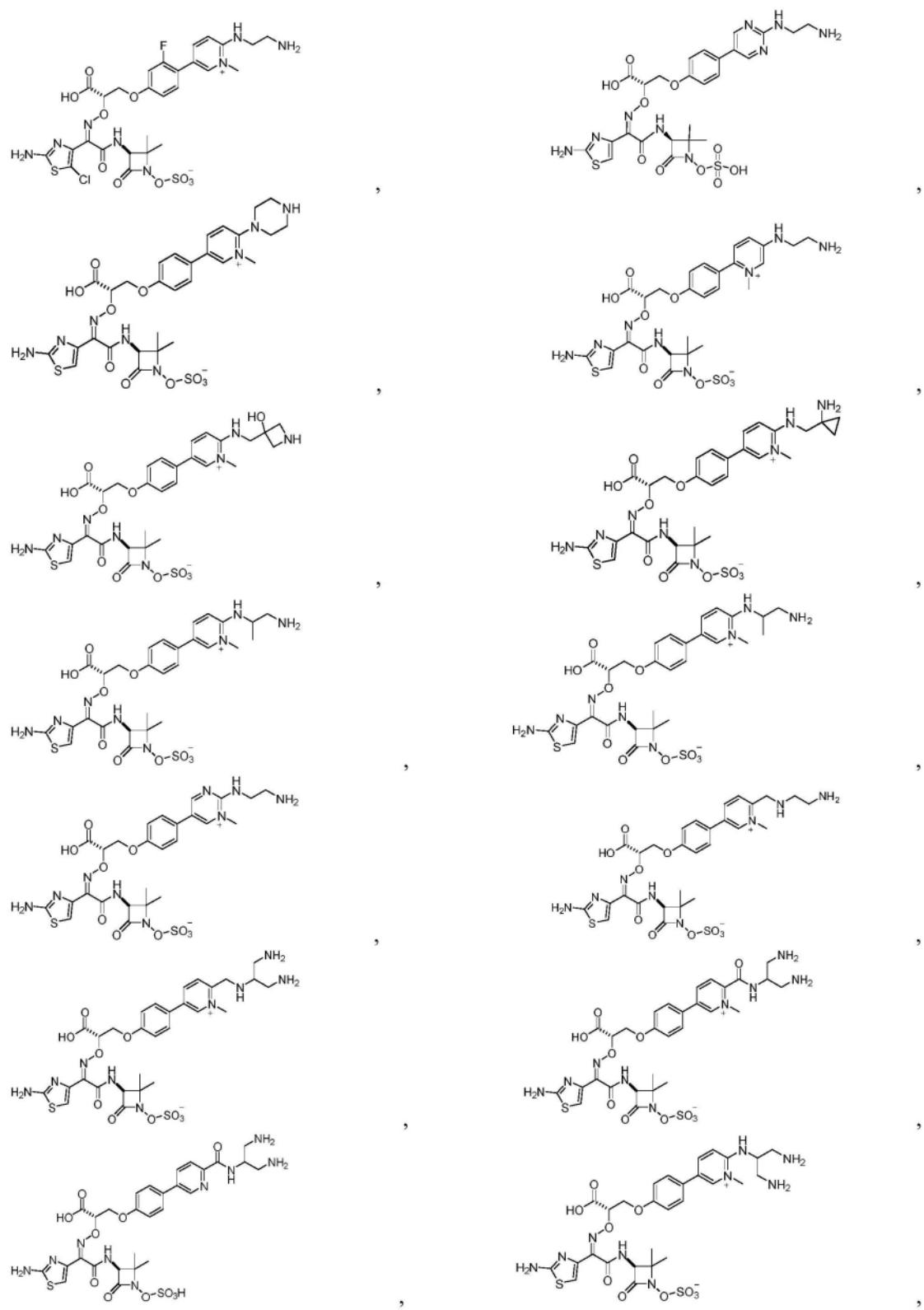


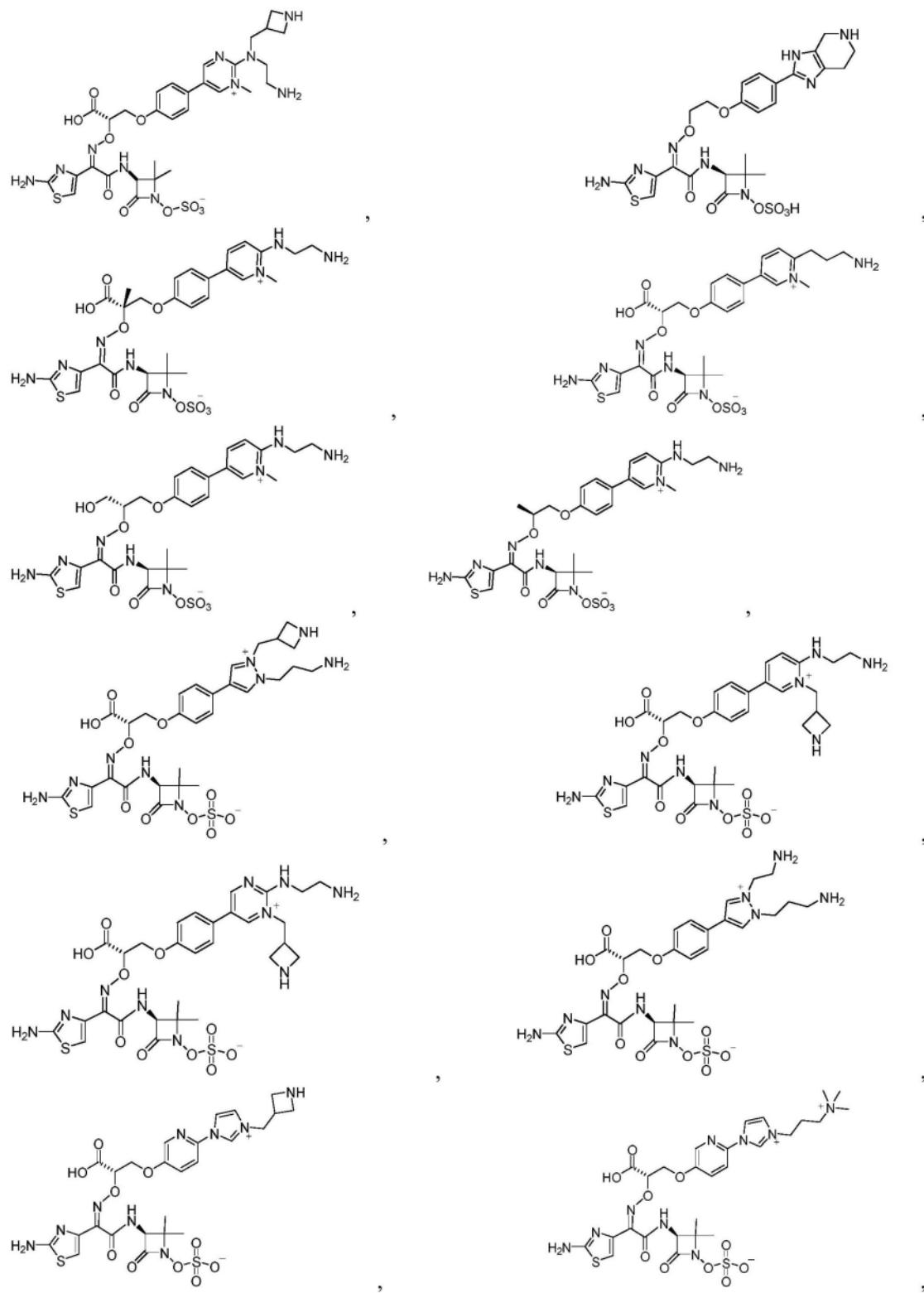
或其药学上可接受的盐。

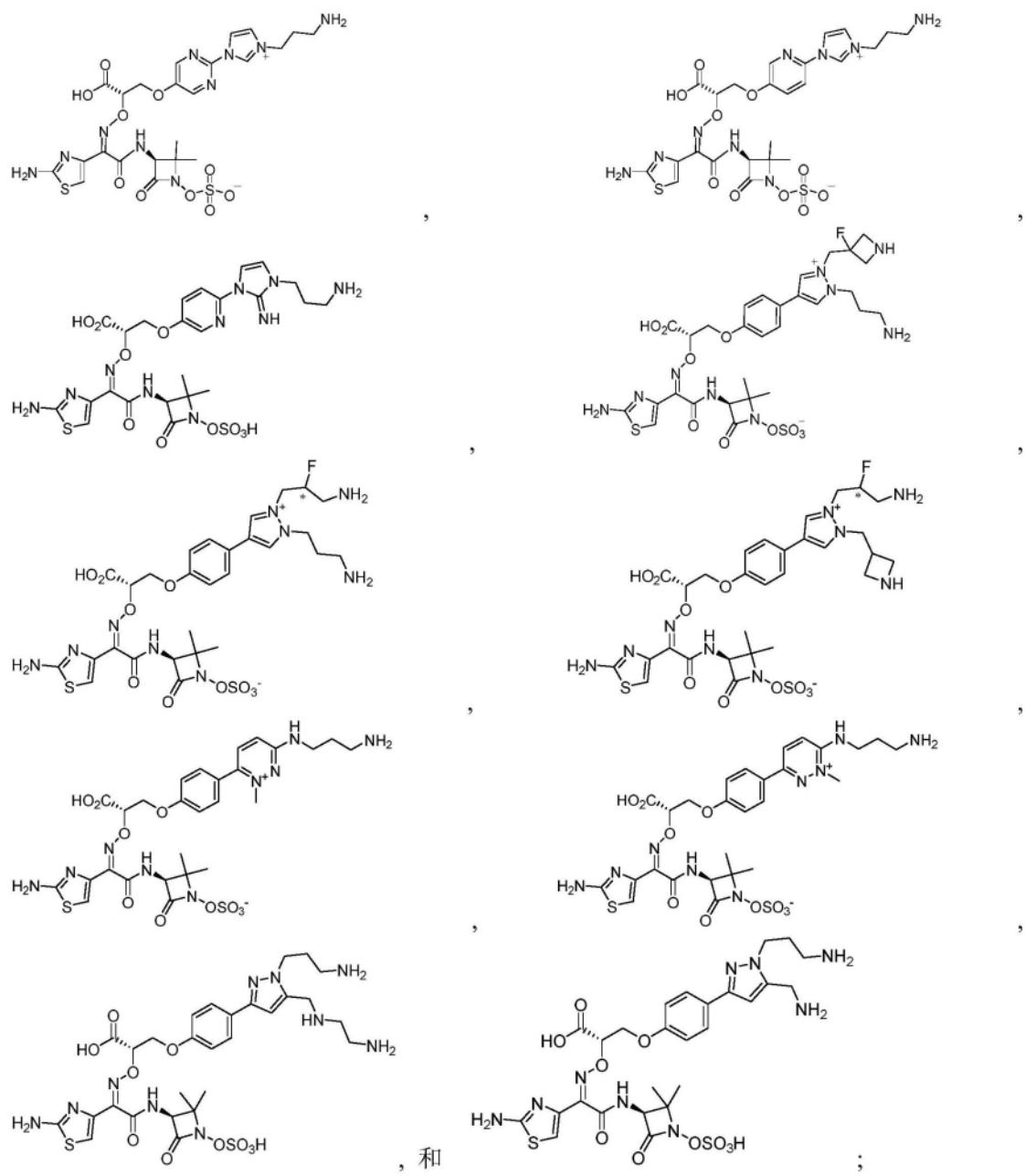
17. 权利要求16的化合物,其中所述药学上可接受的盐是三氟乙酸盐。

18. 选自下组的化合物:









或其药学上可接受的盐。

19. 权利要求18的化合物，其中所述药学上可接受的盐是三氟乙酸盐。

二芳基单环 β -内酰胺化合物及其用于治疗细菌感染的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及新型二芳基单环 β -内酰胺化合物(biaryl monobactam compound)、其制备方法及其作为治疗剂的用途。更具体地，本发明涉及二芳基单环 β -内酰胺化合物及其作为抗菌剂用于治疗细菌感染的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 引入抗生素用于治疗细菌感染是20世纪伟大的医学成就之一。然而，在过去的几十年中，对多种抗生素耐药的细菌已经开始出现在世界各地，威胁着抗生素疗法的有效性。仅在美国，每年至少23,000人作为由抗生素耐药细菌引起的感染的直接结果而死亡，而其他许多人死于由类似感染加剧的预先存在的疾病。*Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia.* 需要新的抗生素来对抗目前和未来多药耐药细菌的威胁。

[0004] β -内酰胺类是用于治疗严重细菌感染的最广泛使用的抗生素。这些包括碳青霉烯类、头孢菌素类、青霉素类和单环 β -内酰胺类。如对于其他抗生素类别已观察到，已经出现了对 β -内酰胺类的耐药性。对于大多数革兰氏阴性细菌，这种耐药性主要由 β -内酰胺酶(水解 β -内酰胺化合物的酶)的表达驱动。存在4种不同类别的能够水解重叠、但不同子集的 β -内酰胺类的 β -内酰胺酶(A、B、C和D)(Drawz和Bonomo, *Clin. Micro. Rev.*, 2010, 23: 160-201)。尽管B类 β -内酰胺酶(也称为金属- β -内酰胺酶(MBL))不是临床中发现的最普遍的 β -内酰胺酶，但其表达的频率和分布上升，并且代表重大的医疗威胁，因为(i) MBL必须能够水解除了单环 β -内酰胺类以外的所有 β -内酰胺类，并且(ii)与A类和C类 β -内酰胺酶不同，不存在可用于MBL的抑制剂。

[0005] 氨曲南(一种单环 β -内酰胺)在1986年首次在美国批准用于治疗需氧革兰氏阴性细菌感染，并且仍然是当今在美国使用的唯一单环 β -内酰胺。然而，氨曲南针对假单胞菌属和不动杆菌属菌株的活性差。因为单环 β -内酰胺对MBL水解具有内在抗性，所以几家公司已开始开发新型单环 β -内酰胺化合物用于治疗由革兰氏阴性细菌引起的感染。包含铁载体部分的单环 β -内酰胺化合物公开于WO 2007/065288, WO2012/073138, *J. Medicinal Chemistry* 56: 5541-5552 (2013) 和 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 22: 5989 (2012)。

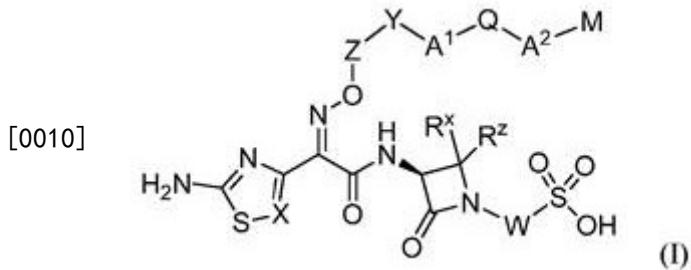
[0006] 美国专利申请公开号US 2014/0275007公开了oxamazin单环 β -内酰胺类及其作为抗细菌剂的用途，并且美国专利申请公开号US 2015/0266867还公开了用作抗细菌剂的新型单环 β -内酰胺化合物。国际专利申请公开号WO 2013/110643公开了新型脒取代的单环 β -内酰胺衍生物及其作为抗微生物剂的用途。

[0007] 仍然需要新的抗生素来克服多药耐药性。本发明中公开的化合物被设计为通过单独或与合适的 β -内酰胺酶抑制剂组合给药来满足这种医疗需求。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明涉及一系列二芳基单环 β -内酰胺类似物——新型类别的针对广泛范围的革兰氏阴性细菌有效的高效抗生素的设计和合成。这些化合物及其药学上可接受的盐可用

作临床治疗由革兰氏阴性细菌(包括多药耐药的菌株)引起的各种感染的治疗剂。所述化合物可以单独使用或与合适的 β -内酰胺酶抑制剂组合使用。更具体地,本发明包括式I的化合物或其药学上可接受的盐:



[0011] 其中:

[0012] W是键或0;

[0013] Rx和Rz独立地为氢、-SC₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基、-(C₁-C₃亚烷基)_nOC₁-C₃烷基或-(C₁-C₃亚烷基)_nNC₁-C₃烷基,其中-SC₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基、-(C₁-C₃亚烷基)_nOC₁-C₃烷基和-(C₁-C₃亚烷基)_nNC₁-C₃烷基任选地被1至7个氟取代;

[0014] 或者,可替代地,Rx和Rz与它们所连接的碳一起形成具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的单环C₄-C₇环烷基或单环C₄-C₇杂环烷基,其中所述C₄-C₇环烷基和所述C₄-C₇杂环烷基任选地被1至3个独立地选自-F、-OH和-OC₁-C₃烷基的取代基取代;

[0015] X是N或CR¹;

[0016] R¹是氢、C₁-C₃烷基或卤素;其中所述C₁-C₃烷基任选地被1至3个R^a取代;

[0017] R^a每次出现时独立地为氢、卤素、C₁-C₃烷基、-NR^cR^d或-OR^e;

[0018] Z是C₁-C₃亚烷基,其任选地被1至3个R^b取代;

[0019] R^b每次出现时独立地为-C₁-C₈烷基、-C₃-C₇环烷基、-C(O)OR^e、-C(O)NR^cR^d、四唑基、噁二唑酮基、HetA、AryA、-S(O)_mR^e、-S(O)_mNR^cR^d或-P(O)(R^e)_p,其中所述-C₁-C₈烷基和所述-C₃-C₇环烷基任选地被1至3个R^a取代;

[0020] HetA是具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的4-至6-元饱和或单不饱和单环,其任选地被1至4个R⁴取代;

[0021] AryA是具有0、1、2或3个独立地选自N、O和S的环原子的5-至6-元单环芳族环,其任选地被1至4个R⁴取代;

[0022] Y是键、O、NR²、S或CH₂;

[0023] R²是氢、-C₁-C₃烷基、-C(O)R^e、-C(O)NR^cR^d、-S(O)_mR^e或-S(O)_mNR^cR^d,其中所述-C₁-C₃烷基任选地被1至3个R^a取代;

[0024] A¹是AryA;

[0025] A²是-(CH₂)_nN(R³)₂、C₃-C₇环烷基、AryC或HetC,其中所述C₃-C₇环烷基任选地被1至4个R⁴取代;

[0026] AryC是具有0、1、2或3个独立地选自N、O和S的环原子的5-至6-元单环芳族环,其任选地被1至4个R⁴取代;

[0027] HetC是具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的4-至7-元饱和或单不饱和单环,其任选地被1至4个R⁴取代;

[0028] R⁴每次出现时独立地为:-C₁-C₈烷基、-C₂-C₈烯基、-C₂-C₈炔基、卤素、-OR^e、-S

(O)_mR^e、-S(O)_mNR^cR^d、-C(O)R^e、-OC(O)R^e、-C(O)OR^e、-CN、-C(O)NR^cR^d、-NR^cR^d、-(CH₂)_nNR^cR^d、-NR^cC(O)R^e、-NR^cC(O)OR^e、-NR^cC(O)NR^cR^d、-NR^cS(O)_mR^e、=NH、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-C₃-C₆ 环烷基、-O-C₃-C₆环烷基、-C₁-C₁₀亚烷基-C₃-C₆环烷基、-O-C₁-C₁₀ 亚烷基-C₃-C₆环烷基、HetB、-O-HetB、-C₁-C₁₀亚烷基-HetB、-O-C₁-C₁₀ 亚烷基-HetB、AryA、-O-AryA、-C₁-C₁₀ 亚烷基-AryA或-O-C₁-C₁₀亚烷基-AryA,其中每个R⁴未被取代或被1至4个选自卤素、-C₁-C₆烷基和-(CH₂)_nNR^cR^d的取代基取代,或其中R⁴和M与它们所连接的原子一起形成任选地含有1至2个独立地选自O、S和-NR^g的额外杂原子的4-至7-元环杂烷基;

[0029] HetB是具有1、2或3个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的杂原子环原子的3-至6-元饱和或单不饱和单环,其任选地被1至3个R^a取代;

[0030] Q是键、CH₂、O、S、-(CH₂)_nNR³-或-NR³(CH₂)_n-，其中每个CH₂未被取代或被1至2个选自卤素、-C₁-C₆烷基、OR^e和-(CH₂)_nNR^cR^d的取代基取代;

[0031] R³是氢或-C₁-C₃烷基,其中所述-C₁-C₃烷基任选地被1至3个R^a取代;

[0032] M是R⁵、-NHR⁵、-N(R⁵)₂、-OR⁵、-(CH₂)_nR⁵、-C(O)R⁵、-C(NH)R⁵或-S(O)_mR⁵;

[0033] R⁵是H、C₂-C₁₀烷基、C₃-C₇环烷基、C₁-C₆烷基-C₃-C₇环烷基、HetB、AryB或-NH(C₁-C₆烷基),其中所述C₁-C₆烷基、所述C₂-C₁₀烷基和所述C₃-C₇环烷基任选地被1至4个R⁶取代;

[0034] AryB是具有0、1、2或3个独立地选自N、O和S的环原子的5-至6-元单环芳族环,其任选地被1至4个R⁴取代;

[0035] R⁶每次出现时独立地选自:卤素、-OR^e、-S(O)_mR^e、-S(O)_mNR^cR^d、-C(O)R^e、-OC(O)R^e、-C(O)OR^e、-CN、-C(O)NR^cR^d、-C(NH)NR^cR^d、-NR^cR^d、-(CH₂)_nNR^cR^d、-N(R^c)(C(O)R^e)、-N(R^c)(C(O)OR^e)、-N(R^c)(C(O)NR^cR^d)、-N(R^c)(S(O)_mR^e)和HetB;

[0036] R^c和R^d每次出现时独立地为:氢、-C₁-C₁₀烷基、-C₂-C₁₀烯基、-C₃-C₆环烷基、-C₁-C₁₀亚烷基-C₃-C₆环烷基、HetA、-C₁-C₁₀亚烷基-HetB、AryB、-C₁-C₁₀亚烷基-AryB和-C₁-C₁₀亚烷基-HetB,或者,可替代地,R^c和R^d与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有1至2个独立地选自O、S和-NR^g的额外杂原子的4-至7-元环杂烷基,并且其中每个R^c和R^d任选地被1至3个R^f取代;

[0037] R^e每次出现时独立地为:氢、-C₁-C₁₀烷基、-C₂-C₁₀ 烯基、-OH、-OC₁-C₄ 烷基、-C₃-C₆ 环烷基、-C₁-C₁₀ 亚烷基-C₃-C₆ 环烷基、HetB、-C₁-C₁₀ 亚烷基-HetB、AryB、-C₁-C₁₀ 亚烷基-AryB或-C₁-C₁₀ 亚烷基-HetB;其中每个R^e任选地被1至3个R^h取代;

[0038] R^f每次出现时独立地为:卤素、-C₁-C₁₀烷基、-OH、-OC₁-C₄烷基、-S(O)_mC₁-C₄烷基、-CN、-CF₃、-OCHF₂、-OCF₃或NH₂,其中所述-C₁-C₁₀烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:-OH、卤素、氟基和-S(O)₂CH₃;

[0039] R^g每次出现时独立地为:氢、-C(O)R^e和-C₁-C₁₀烷基,其中所述-C₁-C₁₀烷基任选地被1至5个氟取代;

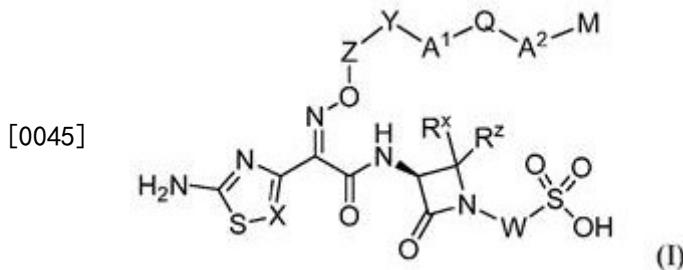
[0040] R^h每次出现时独立地为:卤素、-C₁-C₁₀烷基、-OH、-OC₁-C₄ 烷基、-S(O)_mC₁-C₄ 烷基、-CN、-CF₃、-OCHF₂或-OCF₃;其中所述-C₁-C₁₀烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:-OH、卤素、氟基或-S(O)₂CH₃;

[0041] 每个n独立地为0、1、2、3或4;

[0042] 每个m独立地为0、1或2,且

[0043] 每个p独立地为1或2。

[0044] 本发明还包括式I的化合物或其药学上可接受的盐：



[0046] 其中：

[0047] W是键或0；

[0048] R^x和R^z独立地为氢、-SC₁-C₃烷基、C₁-C₃ 烷基、-(C₁-C₃亚烷基)_nOC₁-C₃烷基或-(C₁-C₃亚烷基)_nNC₁-C₃烷基，其中-SC₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基、-(C₁-C₃亚烷基)_nOC₁-C₃烷基和-(C₁-C₃亚烷基)_nNC₁-C₃烷基任选地被1至7个氟取代；

[0049] 或者，可替代地，R^x和R^z与它们所连接的碳一起形成具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的单环C₄-C₇环烷基或单环C₄-C₇杂环烷基，其中所述C₄-C₇环烷基和所述C₄-C₇杂环烷基任选地被1至3个独立地选自-F、-OH和-OC₁-C₃烷基的取代基取代；

[0050] X是N或CR¹；

[0051] R¹是氢、C₁-C₃烷基或卤素；其中所述C₁-C₃烷基任选地被1至3个R^a取代；

[0052] R^a每次出现时独立地为氢、卤素、C₁-C₃烷基、-NR^cR^d或-OR^e；

[0053] Z是C₁-C₃亚烷基，其任选地被1至3个R^b取代；

[0054] R^b每次出现时独立地为-C₁-C₈ 烷基、-C₃-C₇ 环烷基、-C(O)OR^e、-C(O)NR^cR^d、四唑基、噁二唑酮基、HetA、AryA、-S(O)_mR^e、-S(O)_mNR^cR^d或-P(O)(R^e)_p，其中所述-C₁-C₈烷基和所述-C₃-C₇环烷基任选地被1至3个R^a取代；

[0055] HetA是具有1、2或3个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至6-元饱和或单不饱和单环，其任选地被1至4个R⁴取代；

[0056] AryA是具有0、1、2或3个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的环原子的5-至6-元单环芳族环，其任选地被1至4个R⁴取代；

[0057] Y是键、0、NR²、S或CH₂；

[0058] R²是氢、-C₁-C₃烷基、-C(O)R^e、-C(O)NR^cR^d、-S(O)_mR^e或-S(O)_mNR^cR^d，其中所述-C₁-C₃烷基任选地被1至3个R^a取代；

[0059] A¹是AryA；

[0060] A²是C₃-C₇环烷基、AryC或HetC，其中所述C₃-C₇环烷基任选地被1至4个R⁴取代；

[0061] AryC是具有0、1、2或3个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的环原子的5-至6-元单环芳族环，其任选地被1至4个R⁴取代；

[0062] HetC是具有1、2或3个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至7-元饱和或单不饱和单环，其任选地被1至4个R⁴取代；

[0063] R⁴每次出现时独立地为：-C₁-C₈烷基、-C₂-C₈烯基、-C₂-C₈炔基、卤素、-OR^e、-S(O)_mR^e、-S(O)_mNR^cR^d、-C(O)R^e、-OC(O)R^e、-C(O)OR^e、-CN、-C(O)NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^cC(O)R^e、-NR^c(O)OR^e、-NR^cC(O)NR^cR^d、-NR^cS(O)_mR^e、=NH、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-C₃-C₆环烷基、-O-C₃-C₆环烷基、-C₁-C₁₀亚烷基-C₃-C₆环烷基、-O-C₁-C₁₀亚烷基-C₃-C₆环烷基、HetB、-O-HetB、-C₁-C₁₀亚烷

基-HetB、-O-C₁-C₁₀亚烷基-HetB、AryA、-O-AryA、-C₁-C₁₀亚烷基-AryA或-O-C₁-C₁₀亚烷基-AryA；

[0064] HetB是具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的3-至6-元饱和或单不饱和单环,其任选地被1至3个R^a取代;

[0065] Q是键、CH₂、O、S、-(CH₂)_nNR³-或-NR³(CH₂)_n-;

[0066] R³是氢或-C₁-C₃烷基,其中所述-C₁-C₃烷基任选地被1至3个R^a取代;

[0067] M是R⁵、-NR⁵、-OR⁵、-(CH₂)_nR⁵、-C(O)R⁵、-CH(NH)R⁵或-S(O)_mR⁵;

[0068] R⁵是C₂-C₁₀烷基、C₃-C₇环烷基、HetB或AryB,其中所述C₂-C₁₀烷基和所述C₃-C₇环烷基任选地被1至4个R^b取代;

[0069] AryB是具有0、1、2或3个独立地选自N、O和S的环原子的5-至6-元单环芳族环,其任选地被1至4个R^c取代;

[0070] R⁶每次出现时独立地选自:卤素、-OR^e、-S(O)_mR^e、-S(O)_mNR^cR^d、-C(O)R^e、-OC(O)R^e、-C(O)OR^e、-CN、-C(O)NR^cR^d、-C(NH)NR^cR^d、-NR^cR^d、-N(R^c)(C(O)R^e)、-N(R^c)(C(O)OR^e)、-N(R^c)(C(O)NR^cR^d)、和-N(R^c)(S(O)_mR^e);

[0071] R^c和R^d每次出现时独立地为:氢、-C₁-C₁₀烷基、-C₂-C₁₀烯基、-C₃-C₆环烷基、-C₁-C₁₀亚烷基-C₃-C₆环烷基、HetA、-C₁-C₁₀亚烷基-HetB、AryB、-C₁-C₁₀亚烷基-AryB和-C₁-C₁₀亚烷基-HetB,或者,可替代地,R^c和R^d与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有1至2个独立地选自O、S和-NR^g的额外杂原子的4-至7-元环杂烷基,并且其中每个R^c和R^d任选地被1至3个R^f取代;

[0072] R^e每次出现时独立地为:氢、-C₁-C₁₀烷基、-C₂-C₁₀烯基、-OH、-OC₁-C₄烷基、-C₃-C₆环烷基、-C₁-C₁₀亚烷基-C₃-C₆环烷基、HetB、-C₁-C₁₀亚烷基-HetB、AryB、-C₁-C₁₀亚烷基-AryB或-C₁-C₁₀亚烷基-HetB;其中每个R^e任选地被1至3个R^h取代;

[0073] R^f每次出现时独立地为:卤素、-C₁-C₁₀烷基、-OH、-OC₁-C₄烷基、-S(O)_mC₁-C₄烷基、-CN、-CF₃、-OCHF₂或-OCF₃;其中所述-C₁-C₁₀烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:-OH、卤素、氰基和-S(O)₂CH₃;

[0074] R^g每次出现时独立地为:氢、-C(O)R^e和-C₁-C₁₀烷基,其中所述-C₁-C₁₀烷基任选地被1至5个氟取代;

[0075] R^h每次出现时独立地为:卤素、-C₁-C₁₀烷基、-OH、-OC₁-C₄烷基、-S(O)_mC₁-C₄烷基、-CN、-CF₃、-OCHF₂或-OCF₃;其中所述-C₁-C₁₀烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:-OH、卤素、氰基或-S(O)₂CH₃;

[0076] 每个n独立地为0、1、2、3或4;

[0077] 每个m独立地为0、1或2,且

[0078] 每个p独立地为1或2。

[0079] 本发明还涉及用于治疗受试者中的细菌感染(包括多药耐药的革兰氏阴性细菌菌株的感染)的药物组合物,其包含本发明的二芳基单环β-内酰胺化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0080] 式(I)的化合物(在本文中也称为“二芳基单环β-内酰胺化合物”)及其药学上可接受的盐可用于例如抑制革兰氏阴性细菌菌株(包括但不限于假单胞菌属和不动杆菌属菌株)的生长,和/或用于治疗或预防其在患者中的临床表现。

[0081] 本发明还涉及在需要治疗的受试者中治疗革兰氏阴性细菌感染的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本发明的二芳基单环 β -内酰胺化合物。在本发明的具体实施方案中,所述方法包括给药 β 内酰胺酶抑制剂化合物。

[0082] 本发明的实施方案、子实施方案和特征进一步描述于随后的说明书、实施例和所附的权利要求书,或者从随后的说明书、实施例和所附的权利要求书将是显而易见的。

[0083] 发明详述

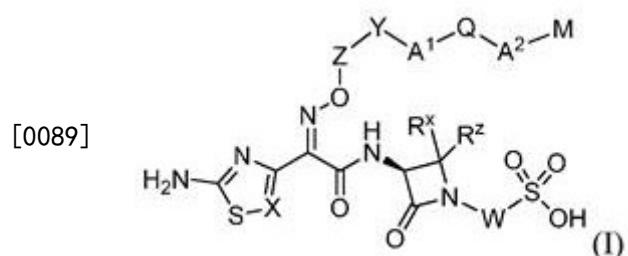
[0084] 本发明涉及新型二芳基单环 β -内酰胺类似物,一类针对广泛范围的革兰氏阴性细菌有效的高效抗生素。这些化合物可用作治疗剂,用于临床治疗由革兰氏阴性细菌(包括多药耐药的菌株)引起的各种感染,以及用于治疗或预防与之相关的临床病学。

[0085] 除非另有说明,在本文所述的本发明的化合物的各个实施方案的每一个、每个变量(包括式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的那些)及其各个实施方案中,每个变量彼此独立地选择。

[0086] 本发明涵盖式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的所有化合物及其各个实施方案,例如所述化合物及其任何药学上可接受的盐的任何溶剂合物、水合物、立体异构体和互变异构体。

[0087] 式(I)的化合物

[0088] 在一个方面,本发明包括式I的化合物或其药学上可接受的盐:



[0090] 其中X、Y、Z、A¹、Q、A²、M、W、R^X和R^Z如本文对于式(I)的化合物所定义;其中所述化合物可适用于治疗细菌感染。

[0091] 本发明的第一个实施方案(实施方案E1)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中X、Y、Z、A¹、Q、A²、M、W、R^X和R^Z如发明概述中的式I中所定义。

[0092] 第二个实施方案(实施方案E2)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是键,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0093] 第三个实施方案(实施方案E3)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是0,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0094] 第四个实施方案(实施方案E4)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X是N,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0095] 第五个实施方案(实施方案E5)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X是CR¹,且R¹是氢、卤素或任选地被1至3个R^a取代的C₁-C₃烷基,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0096] 在实施方案E5的一个子实施方案(实施方案E5-A)中,R¹是氢。

[0097] 在实施方案E5的另一个子实施方案(实施方案E5-B)中,R¹是卤素。

[0098] 在实施方案E5的一个进一步子实施方案(实施方案E5-C)中,R¹是氯。

[0099] 在实施方案E5的又另一个子实施方案(实施方案E5-D)中,R¹是氟。

[0100] 在实施方案E5的一个进一步子实施方案(实施方案E5-E)中,R¹是任选地被1至3个R^a取代的C₁-C₃烷基,其中R^a每次出现时独立地为氢、卤素、C₁-C₃烷基、-NR^cR^d或-OR^e。

[0101] 第六个实施方案(实施方案E6)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z是任选地被1至3个R^b取代的C₁-C₃亚烷基,其中R^b每次出现时独立地为氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₇环烷基、-C(O)OR^e、-C(O)NR^cR^d、四唑基、噁二唑酮基、HetA、AryA、-S(O)_mR^e、-S(O)_mNR^cR^d或-P(O)(R^e)_p,其中所述C₁-C₈烷基和所述C₃-C₇环烷基任选地被1至3个R^a取代;且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0102] 在实施方案E6的一个子实施方案中,Z是被一次出现的R^b取代的C₁-C₃亚烷基。在实施方案E6的另一个子实施方案中,Z是被两次出现的R^b取代的C₁-C₃亚烷基。在实施方案E6的一个进一步子实施方案中,Z是被三次出现的R^b取代的C₁-C₃亚烷基。

[0103] 第七个实施方案(实施方案E7)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z是被-C(O)OR^e取代的C₁-C₃亚烷基;且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0104] 第八个实施方案(实施方案E8)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z是被-C(O)OH取代的C₁-C₃亚烷基;且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0105] 第九个实施方案(实施方案E9)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z是被四唑基取代的C₁-C₃亚烷基;且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0106] 第十个实施方案(实施方案E10)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z是被C₁-C₈烷基取代的C₁-C₃亚烷基,其任选地被1至3个R^a取代,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0107] 第十一个实施方案(实施方案E11)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z是被甲基取代的C₁-C₃亚烷基;且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0108] 第十二个实施方案(实施方案E12)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z是被甲基和-C(O)OH取代的C₁-C₃亚烷基;且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0109] 第十三个实施方案(实施方案E13)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z是-CH(C(O)OH)CH₂-,-,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0110] 第十四个实施方案(实施方案E14)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z是被噁二唑酮基取代的C₁-C₃亚烷基;且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0111] 第十五个实施方案(实施方案E15)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定

义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y是键,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0112] 第十六个实施方案(实施方案E16)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y是0,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0113] 第十七个实施方案(实施方案E17)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y是NR²,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0114] 在实施方案E17的一个子实施方案中,R²是氢。在实施方案E17的另一个子实施方案中,R²是任选地被1至3个R^a取代的C₁-C₃烷基。在实施方案E17的一个进一步子实施方案中,R²是C(O)R^e。在实施方案E17的又另一个子实施方案中,R²是-C(O)NR^cR^d。在实施方案E17的又另一个子实施方案中,R²是-S(O)_mR^e。在实施方案E17的一个进一步子实施方案中,R²是-S(O)_mNR^cR^d。

[0115] 第十八个实施方案(实施方案E18)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y是S,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0116] 第十九个实施方案(实施方案E19)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y是CH₂,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0117] 第二十个实施方案(实施方案E20)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹是具有0、1、2或3个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的环原子的5-至6-元单环芳族环,其任选地被1至4个R⁴取代,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0118] 第二十一个实施方案(实施方案E21)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹是具有0、1、2或3个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的环原子的5-元单环芳族环,其任选地被1至4个R⁴取代,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0119] 第二十二个实施方案(实施方案E22)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹是具有0、1、2或3个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的环原子的6-元单环芳族环,其任选地被1至4个R⁴取代,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

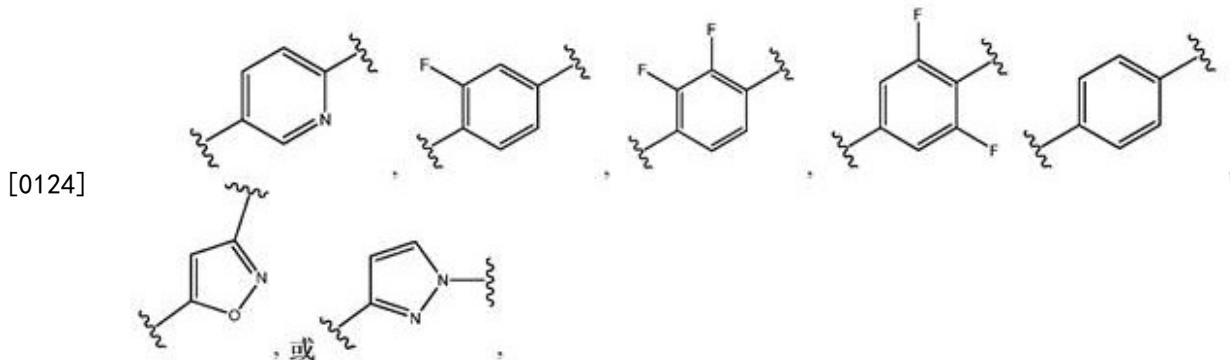
[0120] 在实施方案E21或E22的一个子实施方案中,A¹具有1个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的环原子。在实施方案E21或E22的一个进一步子实施方案中,A¹具有2个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的环原子。在实施方案E21或E22的另一个子实施方案中,A¹具有2个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的环原子。在实施方案E21或E22的又另一个子实施方案中,A¹具有3个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的环原子。

[0121] 第二十三个实施方案(实施方案E23)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹是6-元单环芳族环,其任选地被1至4个R⁴取代,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0122] 第二十四个实施方案(实施方案E24)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹是未取代的6-元单环芳族环,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0123] 第二十五个实施方案(实施方案E25)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹是:



[0125] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0126] 第二十六个实施方案(实施方案E26)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q是键,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0127] 第二十七个实施方案(实施方案E27)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q是CH₂,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0128] 第二十八个实施方案(实施方案E28)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q是0,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0129] 第二十九个实施方案(实施方案E29)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q是S,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0130] 第三十个实施方案(实施方案E30)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q是-(CH₂)_nNR³-,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0131] 第三十一个实施方案(实施方案E31)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q是-NR³(CH₂)_n-,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0132] 第三十二个实施方案(实施方案E32)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q是NH,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0133] 第三十三个实施方案(实施方案E33)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q是任选地被1至3个R^a取代的N(C₁-C₃烷基),且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0134] 第三十四个实施方案(实施方案E34)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是任选地被1至4个R⁴取代的C₃-C₇环烷基;且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0135] 第三十五个实施方案(实施方案E35)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是AryC;且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0136] 第三十六个实施方案(实施方案E36)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是具有0、1、2或3个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的环原子的5-元单环芳族环,其任选地被1至4个R⁴取代;且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0137] 第三十七个实施方案(实施方案E37)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是具有0、1、2或3个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的环原子的6-元单环芳族环,其任选地被1至4个R⁴取代,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0138] 第三十八个实施方案(实施方案E38)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是HetC;且所有

其他变量如实施方案E1中所定义。

[0139] 第三十九个实施方案(实施方案E39)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是具有1个选自N、作为季盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至7-元饱和或单不饱和单环,其任选地被1至4个R⁴取代;且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

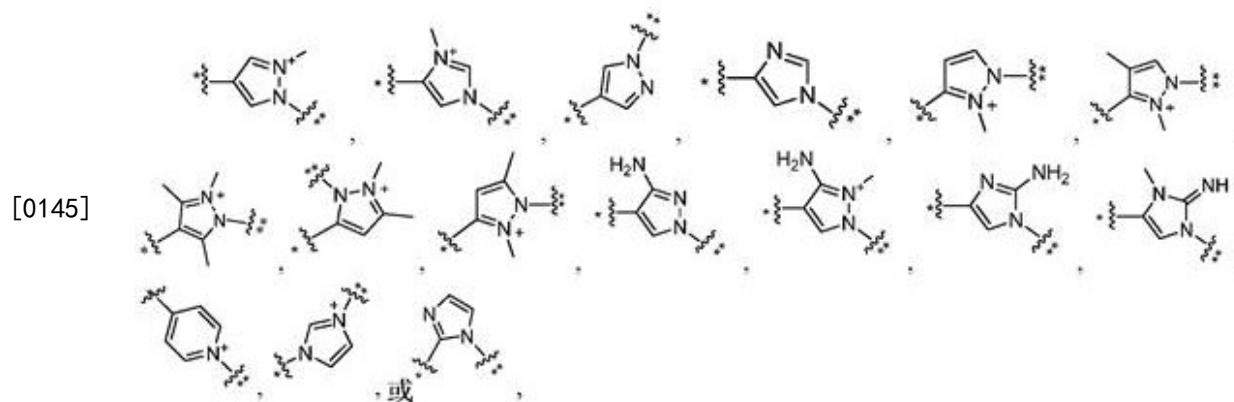
[0140] 第四十个实施方案(实施方案E40)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是具有2个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至7-元饱和或单不饱和单环,其任选地被1至4个R⁴取代;且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0141] 第四十一个实施方案(实施方案E41)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是具有3个独立地选自N、作为季盐的N、O和S的杂原子环原子的4-至7-元饱和或单不饱和单环,其任选地被1至4个R⁴取代;且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0142] 在实施方案E34-E41的子实施方案中,A²是未取代的。在其他子实施方案中,A²被1个R⁴取代。在进一步子实施方案中,A²被2个R⁴取代。在额外子实施方案中,A²被3个R⁴取代。在又进一步子实施方案中,A²被4个R⁴取代。

[0143] 在实施方案E34-E41的子实施方案中,A²被甲基取代。在额外子实施方案中,A²被-NH₂取代。在进一步子实施方案中,A²被=NH取代。在其他子实施方案中,A²被1至4个选自以下的取代基取代:=NH、-NH₂和-CH₃。

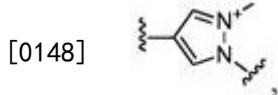
[0144] 第四十二个实施方案(实施方案E42)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:



[0146] 其中*指示与Q的连接,且**指示与M的连接,且所有其他变量如实施方案E1中所定

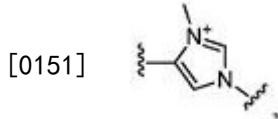
义。

[0147] 第四十三个实施方案(实施方案E43)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:



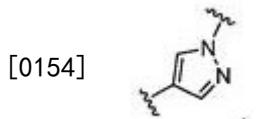
[0149] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0150] 第四十四个实施方案(实施方案E44)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:



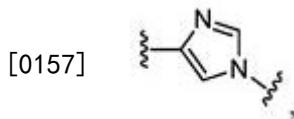
[0152] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0153] 第四十五个实施方案(实施方案E45)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:



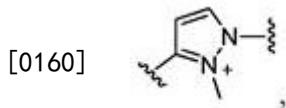
[0155] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0156] 第四十六个实施方案(实施方案E46)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:



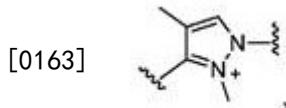
[0158] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0159] 第四十七个实施方案(实施方案E47)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:



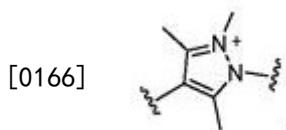
[0161] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0162] 第四十八个实施方案(实施方案E48)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:



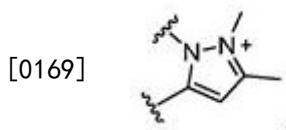
[0164] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0165] 第四十九个实施方案(实施方案E49)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,,A²是:



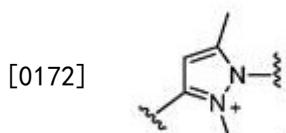
[0167] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0168] 第五十个实施方案(实施方案E50)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:



[0170] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

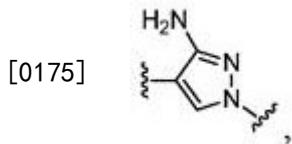
[0171] 第五十一个实施方案(实施方案E51)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:



[0173] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0174] 第五十二个实施方案(实施方案E52)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

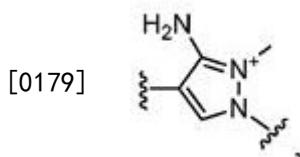
W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:



[0176] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

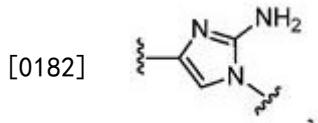
[0177] 第五十三个实施方案(实施方案E53)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,

[0178] 其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:



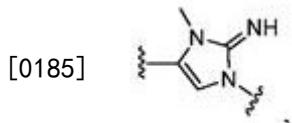
[0180] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0181] 第五十四个实施方案(实施方案E54)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:



[0183] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

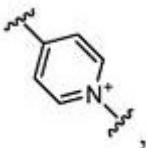
[0184] 第五十五个实施方案(实施方案E55)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:



[0186] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0187] 第五十六个实施方案(实施方案E56)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:

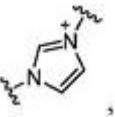
[0188]



[0189] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0190] 第五十七个实施方案(实施方案E57)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:

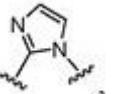
[0191]



[0192] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0193] 第五十八个实施方案(实施方案E58)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²是:

[0194]



[0195] 且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0196] 第五十九个实施方案(实施方案E59)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M是R⁵,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0197] 第六十个实施方案(实施方案E60)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M是任选地被1至4个R⁶取代的C₂-C₁₀烷基,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0198] 第六十一个实施方案(实施方案E61)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M是任选地被1至4个R⁶取代的C₃-C₇环烷基,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0199] 第六十二个实施方案(实施方案E62)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中

W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M是HetB,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0200] 第六十一个实施方案(实施方案E63)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M是AryB,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0201] 第六十二个实施方案(实施方案E64)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M是-NR⁵,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0202] 第六十三个实施方案(实施方案E65)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M是-OR⁵,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0203] 第六十四个实施方案(实施方案E66)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M是-(CH₂)_nR⁵,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0204] 第六十五个实施方案(实施方案E67)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M是-C(O)R⁵,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0205] 第六十六个实施方案(实施方案E68)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M是-CH(NH)R⁵,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0206] 第六十七个实施方案(实施方案E69)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M是-S(O)_mR⁵,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0207] 第七十个实施方案(实施方案E70)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M是-(CH₂)₃NH₂,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0208] 第七十一个实施方案(实施方案E71)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M是-(CH₂)₁₋₂HetB,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0209] 第七十二个实施方案(实施方案E72)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M是-CH₂AryB,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0210] 第七十三个实施方案(实施方案E73)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M在实施方案E59-E72中任一个中定义,R^x和R^z是甲基,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0211] 第七四个实施方案(实施方案E74)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M在实施方案E59-E72中任一个中定义,R^x是氢,且R^z是甲基,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0212] 第七十五个实施方案(实施方案E75)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M在实施方案E59-E72中任一个中定义,R^x和R^z之一是SCH₃,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0213] 第七十六个实施方案(实施方案E76)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M在实施方案E59-E72中任一个中定义,R^x和R^z之一是SC₁-C₃烷基,其任选地被1至7个氟取代,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0214] 第七十七个实施方案(实施方案E77)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M在实施方案E59-E72中任一个中定义,R^x和R^z之一是SCH₃,其任选地被1至3个氟取代,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

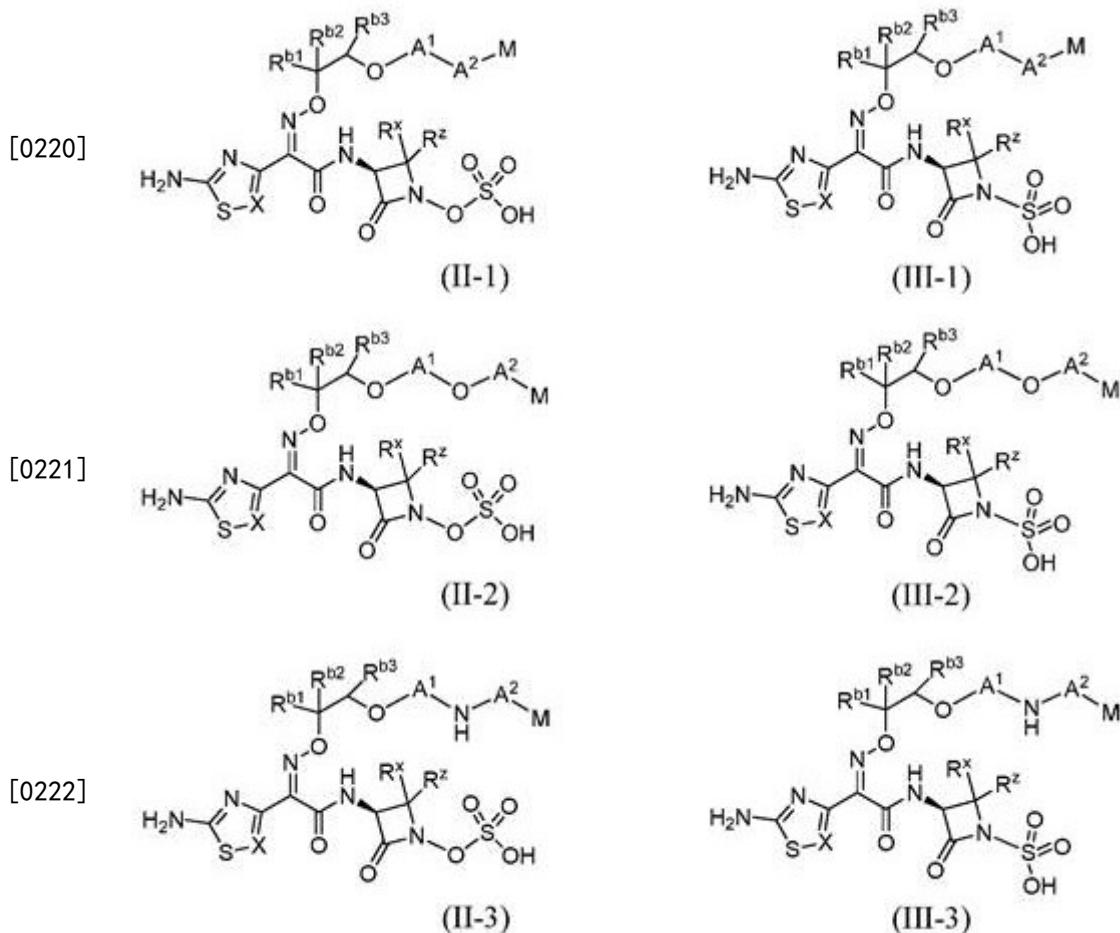
[0215] 第七十八个实施方案(实施方案E78)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M在实施方案E59-E72中任一个中定义,R^x和R^z之一是C₁-C₃烷基,其任选地被1至7个氟取代,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

[0216] 第七十九个实施方案(实施方案E79)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M在实施方案E59-E72中任一个中定义,R^x和R^z之一是(C₁-C₃亚烷基)nOC₁-C₃烷基,其任选地被1至7个氟取代,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

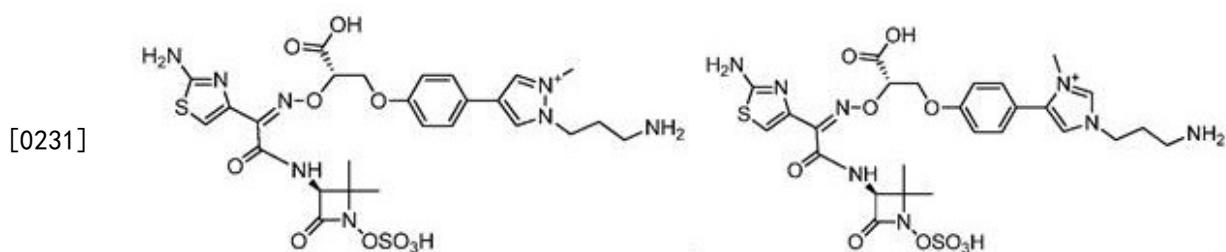
[0217] 第八十个实施方案(实施方案E80)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M在实施方案E59-E72中任一个中定义,R^x和R^z之一是(C₁-C₃亚烷基)nNC₁-C₃烷基,其任选地被1至7个氟取代,且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

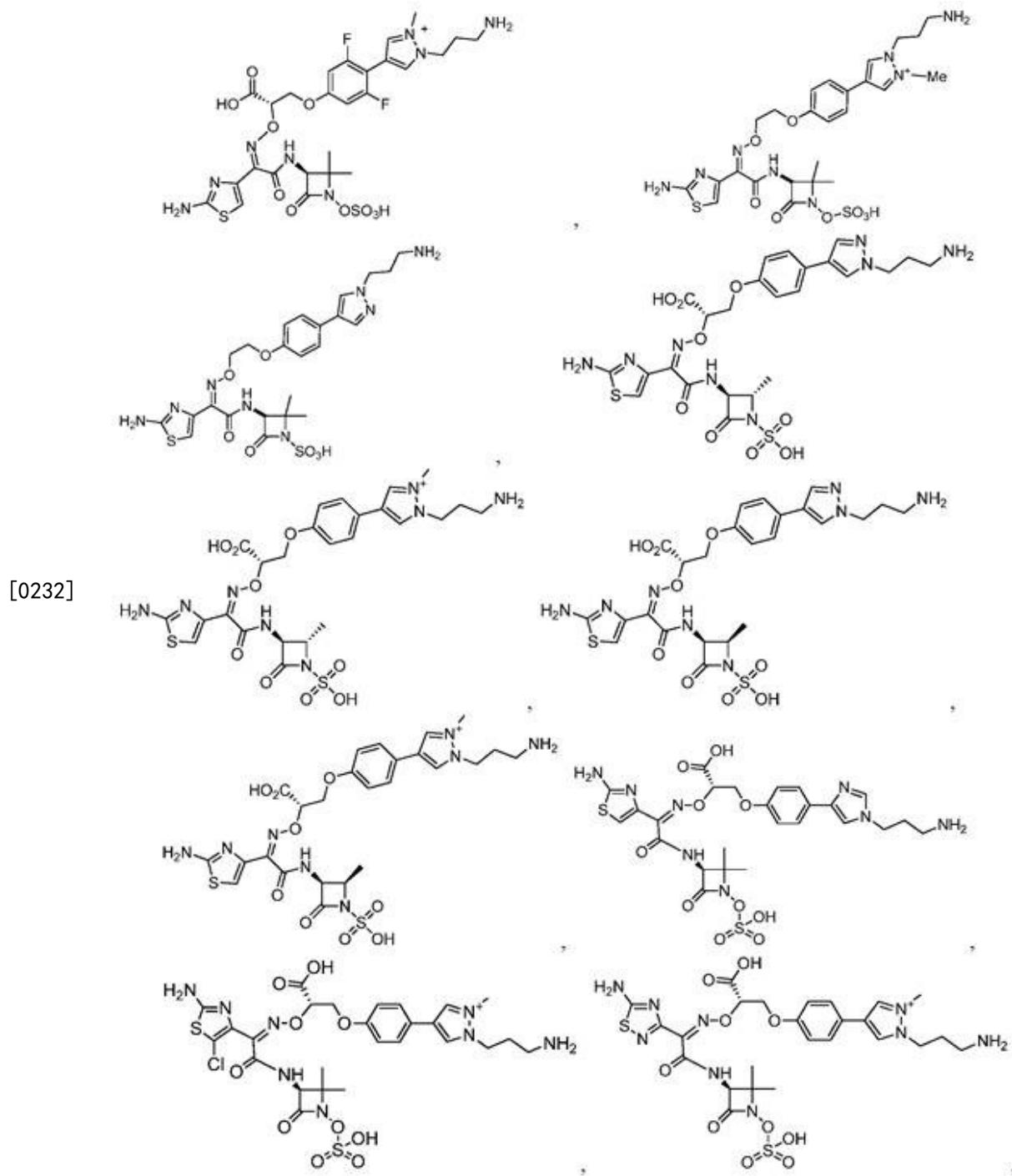
[0218] 第八十一一个实施方案(实施方案E81)是式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中W在实施方案E2或E3中定义,X在实施方案E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义,Z在实施方案E6-E13中任一个中定义,Y在实施方案E15-E19中任一个中定义,A¹在实施方案E20-E25中任一个中定义,Q在实施方案E26-E33中任一个中定义,A²在实施方案E34-E58中任一个中定义,M在实施方案E59-E72中任一个中定义,R^x和R^z与它们所连接的碳一起形成具有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子环原子的单环C₄-C₇环烷基或单环C₄-C₇杂环烷基,其中所述C₄-C₇环烷基和所述C₄-C₇杂环烷基任选地被1至3个独立地选自-F、-OH和-OC₁-C₃烷基的取代基取代;且所有其他变量如实施方案E1中所定义。

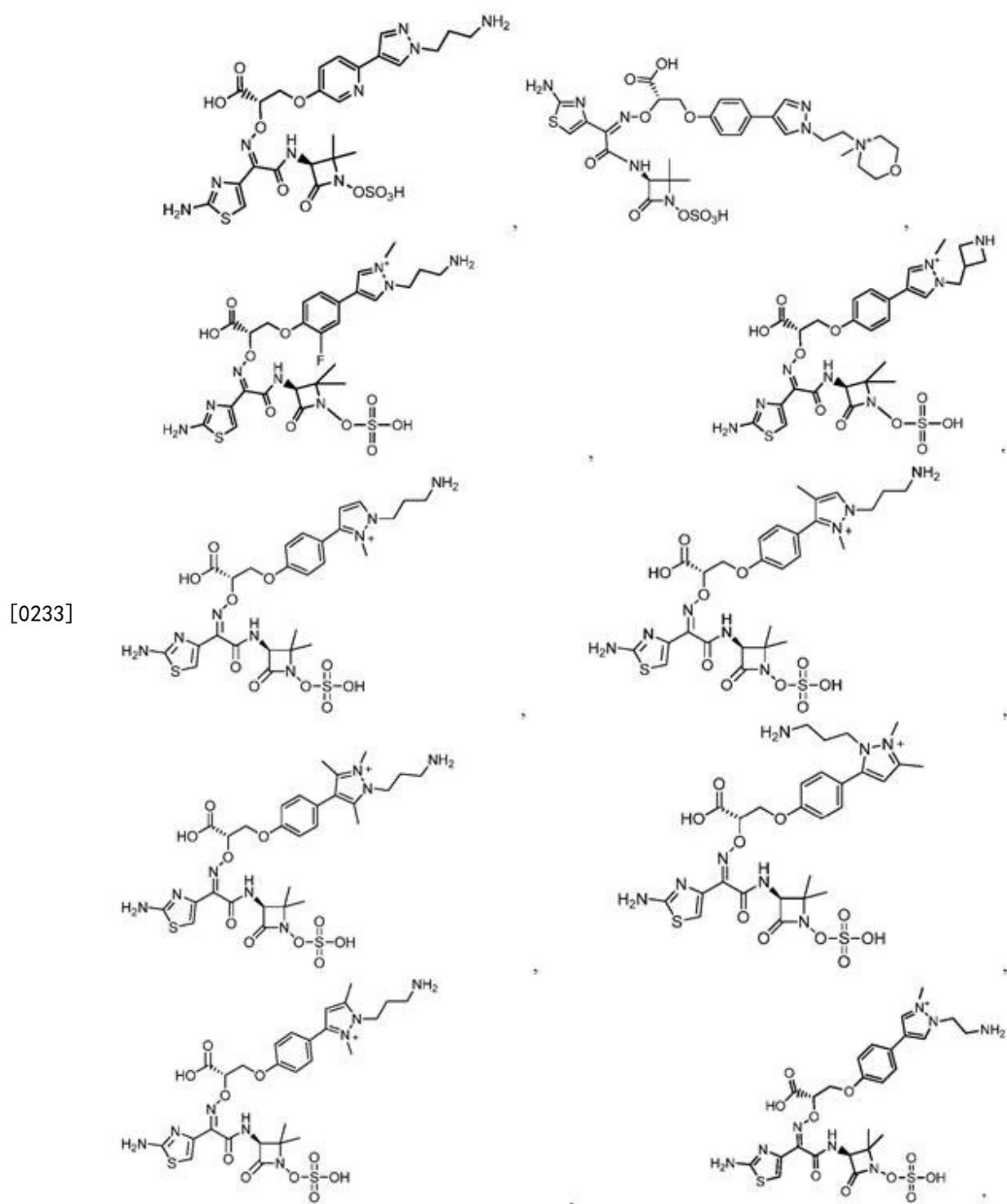
[0219] 第八十二个实施方案(实施方案E82)是式II-1、II-2、II-3、III-1、III-2或III-3的化合物或其药学上可接受的盐,

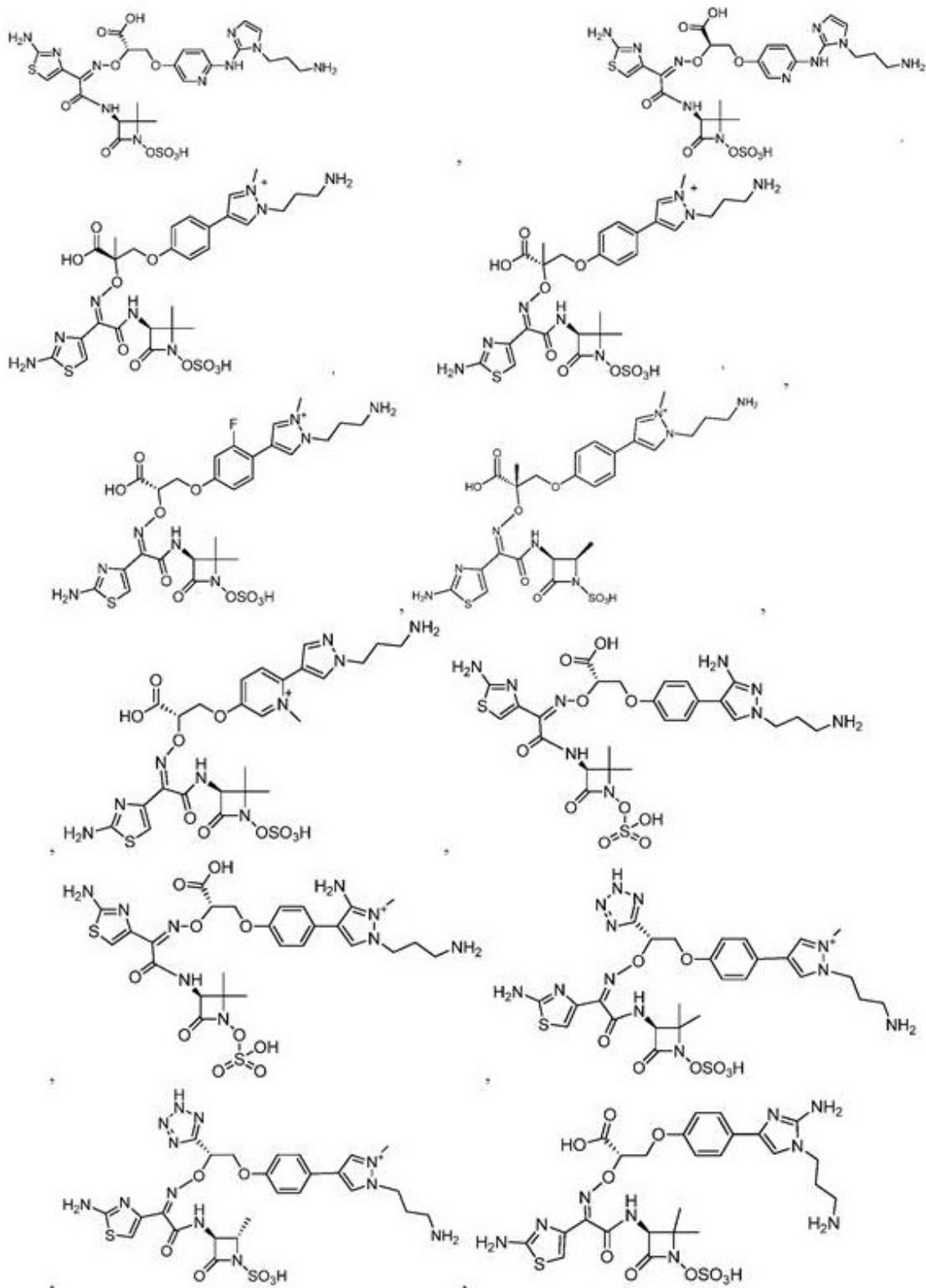


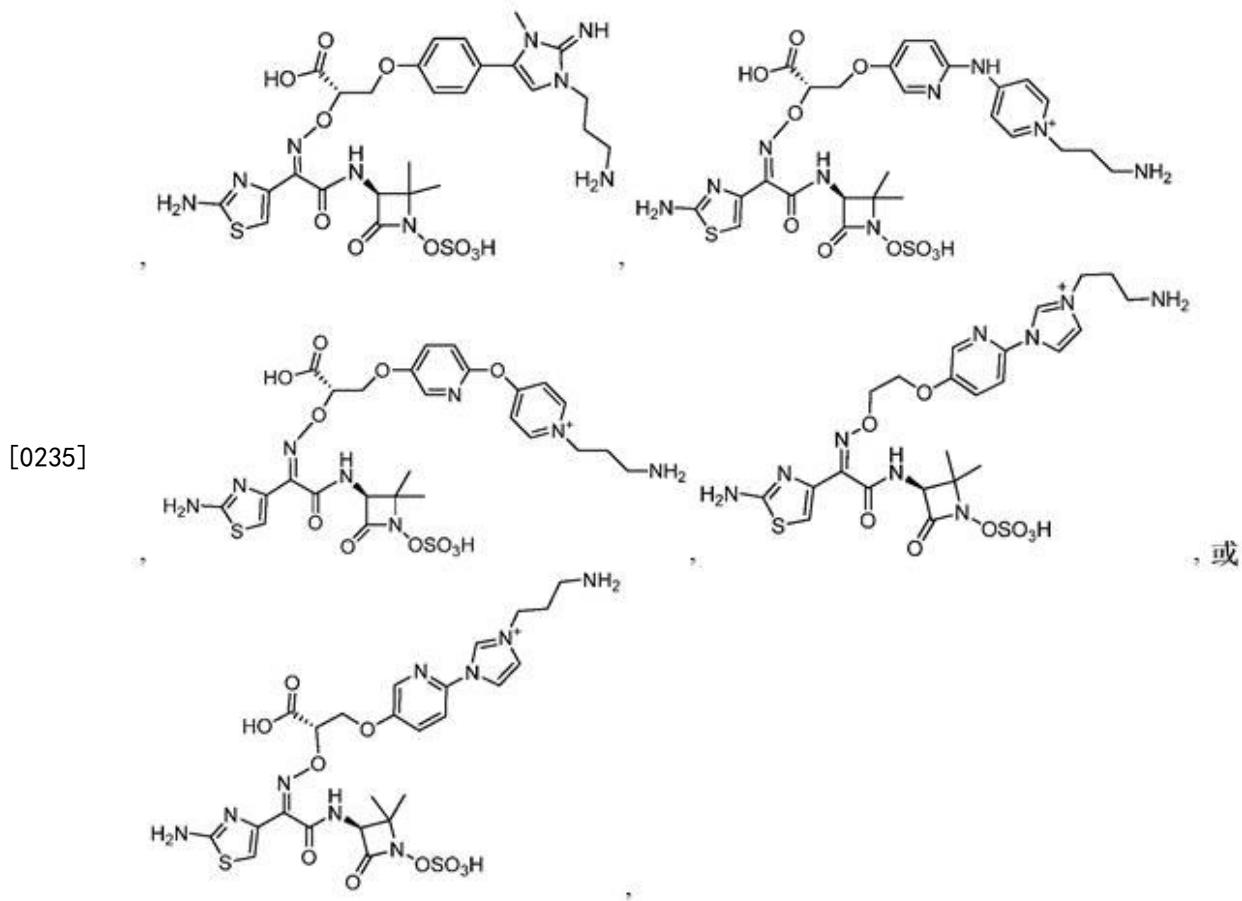
- [0223] 其中X在实施方案E1、E4、E5、E5-A、E5-B、E5-C、E5-D或E5-E中任一个中定义；
 [0224] A¹在实施方案E1、E20-E25中任一个中定义；
 [0225] A²在实施方案E1、E34-E58中任一个中定义；
 [0226] M在实施方案E1、E59-E72中任一个中定义；
 [0227] R^x和R^z在实施方案E1、E73-E81中任一个中定义；
 [0228] R^{b1}、R^{b2}和R^{b3}独立地为氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₇环烷基、-C(=O)OR^e、-C(=O)NR^cR^d、四唑基、噁二唑酮基、HetA、AryA、-S(O)_mR^e、-S(O)_mNR^cR^d或-P(O)(R^e)_p，其中所述C₁-C₈烷基和所述C₃-C₇环烷基任选地被1至3个R^a取代；且所有其他变量如实施方案E1中所定义。
 [0229] 第八十三个实施方案(实施方案E83)是式II-1、II-2、II-3、III-1、III-2或III-3的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{b1}和R^{b2}独立地为氢、C₁-C₃ 烷基、四唑基、噁二唑酮基或-C(=O)OR^e；且R^{b3}是氢，且所有其他变量如实施方案E82中所定义。
 [0230] 第八十四个实施方案(实施方案E84)是具有以下结构的化合物：











[0237] 在第八十五个实施方案中, R^4 每次出现时独立地为: $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、卤素、 $-OR^e$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_nNR^cR^d$; $-NR^cC(O)R^e$ 、 $-NR^cC(O)OR^e$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cS(O)_mR^e$ 、 $=NH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-C_3-C_6$ 环烷基、 $-O-C_3-C_6$ 环烷基、 $-C_1-C_{10}$ 亚烷基- C_3-C_6 环烷基、 $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基- C_3-C_6 环烷基、 $HetB$ 、 $-O-HetB$ 、 $-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $HetB$ 、 $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $HetB$ 、 $AryA$ 、 $-O-AryA$ 、 $-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $AryA$ 或 $-O-C_1-C_{10}$ 亚烷基- $AryA$, 其中每个 R^4 未被取代或被1至4个选自卤素、 $-C_1-C_6$ 烷基和 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 的取代基取代。

[0238] 在第八十六个实施方案中, R^5 是 C_2-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_1-C_6 烷基- C_3-C_7 环烷基、 $HetB$ 、 $AryB$ 或 $-NH(C_1-C_6$ 烷基), 其中所述 C_1-C_6 烷基、所述 C_2-C_{10} 烷基和所述 C_3-C_7 环烷基任选地被1至4个 R^6 取代。

[0239] 提及关于式I化合物的不同实施方案, 具体包括式II和式III诸如式II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的不同实施方案, 式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的子实施方案, 本文提供的其他实施方案以及本文所述的个别化合物。

[0240] 本发明的其他实施方案包括下列:

[0241] (a) 药物组合物, 其包含有效量的如本文定义的式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2或III-3的化合物, 或其药学上可接受的盐, 和药学上可接受的载体。

[0242] (b) (a)的药物组合物, 其进一步包含第二化合物, 其中第二化合物是 β -内酰胺酶抑制剂。

[0243] (c) (b) 的药物组合物,其中第二化合物选自:瑞来巴坦、他唑巴坦、克拉维酸、舒巴坦和阿维巴坦。

[0244] (d) 药物组合物,其包含(i)式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的化合物,或其药学上可接受的盐,和(ii)第二化合物,其中第二化合物为 β -内酰胺酶抑制剂化合物,其中式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的化合物和第二化合物各自以使得该组合产品有效治疗或预防细菌感染的量使用。

[0245] (e) (d) 的组合产品,其中第二化合物选自:瑞来巴坦、他唑巴坦、克拉维酸、舒巴坦和阿维巴坦。

[0246] (f) 用于治疗受试者中的细菌感染的方法,其包括向需要这种治疗的受试者给药有效量的式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2或III-3的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0247] (g) 用于预防和/或治疗细菌感染的方法,其包括向需要这种治疗的受试者给药药物组合物,所述药物组合物包含有效量的式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

[0248] (h) 用于治疗细菌感染的方法,其包括向需要这种治疗的受试者给药治疗有效量的(a)、(b)、(c)、(d)或(e)的组合物。

[0249] (i) 治疗(f)、(g)或(h)中所示的细菌感染的方法,其中细菌感染是由于革兰氏阴性细菌。

[0250] (j) 治疗(f)、(g)、(h)或(i)中所示的细菌感染的方法,其中细菌感染是由于铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)或鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)。

[0251] 本发明还包括式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2或III-3的化合物,或其药学上可接受的盐,其(i)用于药物或治疗细菌感染(包括被多药耐药细菌菌株感染),(ii)用作用于药物或治疗细菌感染(包括被多药耐药细菌菌株感染)的药剂,或(iii)用于制备(或生产)用于药物或治疗细菌感染(包括被多药耐药细菌菌株感染)的药剂。在这些用途中,本发明的化合物可以任选地与一种或多种第二治疗剂组合使用,所述治疗剂包括瑞来巴坦、他唑巴坦、克拉维酸、舒巴坦和阿维巴坦。

[0252] 本发明的额外实施方案包括上面(a)-(j)中所示的药物组合物、组合产品和方法和前面段落列出的用途,其中,所使用的本发明的化合物是上述实施方案、子实施方案、类别或子类之一的化合物。化合物可以任选地以这些实施方案中的药学上可接受的盐的形式使用。

[0253] 在上面提供的化合物和盐的实施方案中,应当理解每个实施方案可与一个或多个其他实施方案组合,达到这种组合提供稳定的化合物或盐并且与实施方案的描述一致的程度。进一步理解上面(a)至(j)提供的组合物和方法的实施方案理解为包括化合物和/或盐的所有实施方案,包括由实施方案的组合产生的这种实施方案。

[0254] 本发明的其他实施方案包括前面段落中列出的每种药物组合物、组合产品、方法和用途,其中,所使用的本发明的化合物或其盐是基本上纯的。关于包含式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2或III-3的化合物或其盐和药学上可接受的载体和任选一种或多种赋形剂的药物组合物,应当理解术语“基本上纯的”是关于式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2或III-3的化合物或其盐本身,即组合物中该活性成分的纯度。

[0255] 定义和缩写

[0256] 本文使用的术语具有它们的普通含义，并且此类术语的含义在其每次出现时是独立的。尽管如此，除非另有说明，否则以下定义在整个说明书和权利要求书中适用。化学名称、通用名称和化学结构可以互换使用以描述相同的结构。如果提到化学化合物同时使用化学结构和化学名称，并且结构和名称之间存在模糊性，则结构占主导地位。除非另有说明，否则这些定义均适用，无论该术语是单独使用还是与其他术语组合使用。因此，“烷基”的定义适用于“烷基”以及“羟基烷基”、“卤代烷基”、“-0-烷基”等的“烷基”部分。

[0257] 如本文所用，并且在整个本公开中，除非另有指明，否则以下术语应理解为具有以下含义：

[0258] 术语“ β -内酰胺酶抑制剂”是指能够抑制来自 β -内酰胺酶的酶活性的化合物。如本文所用，抑制 β -内酰胺酶活性意指抑制A、C和/或D β -内酰胺酶的活性。对于抗微生物应用，在50%抑制浓度下的抑制优选在等于或低于约100微克/mL，或等于或低于约50微克/mL，或等于或低于约25微克/mL下实现。术语“类别A”、“类别B”、“类别C”和“类别D” β -内酰胺酶是本领域技术人员理解的并且描述于S. G. Waley, β -lactamase: mechanisms of action, in The Chemistry of β -Lactams, M. I. Page, 编; Chapman and Hall, London, (1992) 198-228。

[0259] 术语“金属- β -内酰胺酶”表示能够使 β -内酰胺抗生素失活的金属蛋白。 β -内酰胺酶可以是催化 β -内酰胺抗生素的- β 内酰胺环水解的酶。本文特别感兴趣的是微生物金属- β -内酰胺酶。金属- β -内酰胺酶可以是例如锌金属- β -内酰胺酶。感兴趣的 β -内酰胺酶包括以下中描述的那些：例如，S. G. Waley, β -lactamase: mechanisms of action, in The Chemistry of β -Lactams, M. I. Page, 编; Chapman and Hall, London, (1992) 198-228。本文特别感兴趣的 β -内酰胺酶包括大肠杆菌（诸如新德里金属- β -内酰胺酶，NDM）、粘质沙雷氏菌（诸如IMP）和克雷伯氏菌属（诸如维罗纳整合子编码的金属- β -内酰胺酶，VIM）的金属- β -内酰胺酶。本文中感兴趣的额外的金属- β -内酰胺酶包括SPM-、GIM-、SIM-、KHM-、AIM-、DIM-、SMB-、TMB-和FIM-型酶。

[0260] 术语“抗生素”是指降低微生物的活力或抑制微生物的生长或增殖的化合物或组合物。短语“抑制生长或增殖”是指使世代时间（即，细菌细胞分裂或种群成倍所需的时间）增加至少约2倍。优选的抗生素是可以使世代时间增加至少约10倍或更多（例如，至少约100倍或甚至无限，如总细胞死亡中）的那些。如本公开中所用，抗生素进一步意欲包括抗微生物、抑细菌或杀细菌剂。抗生素的实例包括青霉素类、头孢菌素类和碳青霉烯类。

[0261] 术语“ β -内酰胺抗生素”是指具有含有 β -内酰胺官能团的抗生素特性的化合物。 β -内酰胺抗生素的非限制性实例包括青霉素类、头孢菌素类、青霉烯类、碳青霉烯类和单环 β -内酰胺类。

[0262] 术语“约”，当修饰物质或组合物的量（例如，kg、L或当量），或物理性质的值，或表征过程步骤的参数的值（例如，进行过程步骤时的温度）等时，是指可以例如通过制备、表征和/或使用物质或组合物中涉及的典型测量、处理和取样程序；通过这些程序中无意的错误；通过用于制备或使用组合物或实施程序的成分的制造、来源或纯度中的差异；等等发生的数值量的变化。在某些实施方案中，“约”可以意指合适单位的± 0.1, 0.2、0.3、0.4、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0或5.0的变化。在某些实施方案中，“约”可以意指± 1%、2%、3%、4%、5%、10%或20%的变化。

[0263] 本发明的另一个实施方案是式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2或III-3的化合物,或其药学上可接受的盐,如最初定义的或任何先前实施方案、子实施方案、方面、类别或子类定义,其中化合物或其盐为基本上纯的形式。如本文所用,“基本上纯”是指含有式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2或III-3的化合物或其盐的产物(例如,从得到化合物或盐的反应混合物分离的产物)的合适地至少约60 wt.%,典型地至少约70 wt.%,优选至少约80 wt.%,更优选至少约90 wt.% (例如,约90 wt.%至约99 wt.%),甚至更优选至少约95 wt.% (例如,约95 wt.%至约99 wt.%,或约98 wt.%至100 wt.%),和最优选至少约99 wt.% (例如100 wt.%)由所述化合物或盐组成。化合物和盐的纯度水平可以使用标准分析方法(诸如薄层色谱、凝胶电泳、高效液相色谱和/或质谱)测定。如果采用多于一种分析方法并且该方法在测定的纯度水平上提供实验显著差异,则提供最高纯度水平的方法居支配地位。100%纯度的化合物或盐是如通过标准分析方法测定的没有可检测杂质的化合物或盐。

[0264] 除非另有描绘,关于具有一个或多个不对称中心并且可以作为立体异构体混合物出现的本发明的化合物,基本上纯的化合物可以为立体异构体的基本上纯的混合物或者基本上纯的单个非对映异构体或对映异构体。本发明涵盖式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的化合物的所有立体异构形式。除非指明具体的立体化学,否则本发明意在包含这些化合物的所有这些异构形式。存在于式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的化合物中的不对称中心均可以彼此独立地具有(R)构型或(S)构型。当在本发明的结构式中将与手性碳的键描绘为直线时,应理解手性碳的(R)和(S)构型以及因此两种对映异构体及其混合物都包含在该式内。类似地,当记载化合物名称而没有手性碳的手性指定时,应该理解,手性碳的(R)和(S)构型以及因此单独的对映异构体及其混合物都被包含在该名称中。特定立体异构体或其混合物的产生可以在其中获得这种立体异构体或混合物的实施例中确定,但这决不限制所有立体异构体及其混合物包含在本发明的范围内。

[0265] 本发明包括所有可能的对映异构体和非对映异构体以及两种或更多种立体异构体的混合物,例如所有比例的对映异构体和/或非对映异构体的混合物。因此,对映异构体是对映异构体纯形式的本发明主题,其为左旋和右旋对映体,外消旋体形式和所有比例的两种对映异构体混合物形式。在顺式/反式异构的情况下,本发明包括顺式和反式两种形式以及所有比例的这些形式的混合物。如果需要,可以通过常规方法分离混合物,例如通过色谱或结晶,通过使用用于合成的立体化学均一的起始物质或通过立体选择性合成来进行个别立体异构体的制备。任选地,可以在分离立体异构体之前进行衍生化。立体异构体混合物的分离可以在式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的化合物的合成过程中的中间步骤进行,或者其可以在最终外消旋产物上进行。绝对立体化学可以通过结晶产物或结晶中间体的X-射线结晶学来确定,如果需要将结晶产物或结晶中间体用含有已知构型的立体中心的试剂衍生化。当本发明化合物能够互变异构化时,所有单独的互变异构体及其混合物都包括在本发明的范围内。除非指出此类外消旋体、对映异构体、非对映异构体或互变异构体的特定异构体、盐、溶剂合物(包括水合物)或溶剂化盐,否则本发明包括此类外消旋体、对映异构体、非对映异构体和互变异构体及其混合物的所有此类异构体以及其盐、溶剂合物(包括水合物)和溶剂化盐。

[0266] “Ac”是乙酰基,其为 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})^-$ 。

[0267] “烷基”意指饱和碳链,其可以是直链或支链或其组合,除非另外定义碳链。具有前

缀“烷”的其他基团，诸如烷氧基和烷酰基，也可以是直链或支链或其组合，除非另外定义碳链。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲和叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基等。

[0268] 如本文所用，“亚烷基”是指如上所定义的烷基基团，其中烷基基团的一个氢原子已经被键取代。亚烷基基团的非限制性实例包括 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 。在一个实施方案中，亚烷基基团具有1至约6个碳原子。在一个实施方案中，亚烷基基团具有1至约3个碳原子。在另一个实施方案中，亚烷基基团是支链的。在另一个实施方案中，亚烷基基团是直链的。在一个实施方案中，亚烷基基团是 $-\text{CH}_2-$ 。术语“C₁-C₆亚烷基”是指具有1至6个碳原子的亚烷基基团。

[0269] “烯基”意指这样的碳链，其含有至少一个碳-碳双键，并且可以是直链或支链或其组合，除非另有定义。烯基的实例包括乙烯基、烯丙基、异丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基等。

[0270] “炔基”意指这样的碳链，其含有至少一个碳-碳三键，并且可以是直链或支链或其组合，除非另有定义。炔基的实例包括乙炔基、炔丙基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基等。

[0271] 关于环的“芳族环体系”或“芳族的”意指含有5-14个环原子的单环、二环或三环芳族环或环体系，其中至少一个环是芳族的。该术语可以用于描述与芳基基团稠合的饱和或单不饱和碳环。例如，5-7-元环烷基可以通过两个相邻的环原子与含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子环原子的5-6-元杂芳基稠合。在另一个实例中，杂单环通过两个环原子与苯基或含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的5-6-元杂芳基稠合。在含有一个或多个N原子的杂单环的情况下，N可以是季胺的形式。在某些实施方案中，N环原子可以是N-氧化物的形式。

[0272] “芳基”意指含有6-14个碳原子的单环、二环或三环碳环芳族环或环体系，其中至少一个环是芳族的。芳基的实例包括苯基和萘基。在本发明的一个实施方案中，芳基是苯基。

[0273] “环烷基”意指具有特定数目的碳原子的饱和单环、双环或桥连的碳环。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、茚满基等。在本发明的一个实施方案中，环烷基选自：环丙烷、环丁烷、环戊烷和环己烷。

[0274] “环烯基”意指含有至少一个双键的非芳族单环或双环碳环。环烯基的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环氧丁烯基等。

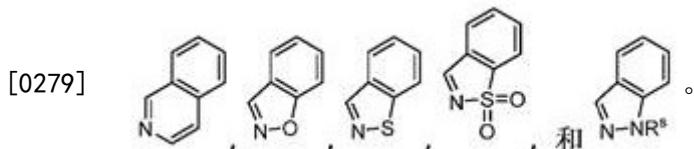
[0275] 如本文所用的术语“杂环烷基”是指包含3至11个环原子的非芳族饱和单环或多环环体系，其中1至4个环原子独立地为N、NH、S（包括SO和SO₂）和O，并且环原子的剩余部分是碳原子。杂环烷基基团可以经由环碳或环氮原子（如果存在）连接。在环或环体系含有一个或多个N原子的情况下，N可以是季胺的形式。在一个实施方案中，杂环烷基基团是单环的并且具有约3至约7个环原子。在另一个实施方案中，杂环烷基基团是单环的并且具有约4至约7个环原子。在另一个实施方案中，杂环烷基基团是双环的并且具有约7至约11个环原子。当杂环烷基含有两个环时，所述环可以是稠合的或螺环的。在又另一个实施方案中，杂环烷基基团是单环的并且具有5或6个环原子。在一个实施方案中，杂环烷基基团是单环的。在另一个实施方案中，杂环烷基基团是双环的。环体系中不存在相邻的氧和/或硫原子。杂环烷基环中的任何-NH基团可以诸如例如作为-N(BOC)、-N(Cbz)、-N(Tos)基团等进行保护；此类受保护的杂环烷基基团被认为是本发明的一部分。杂环烷基基团可以任选地被一个或多个

“环体系取代基”取代，所述“环体系取代基”可以相同或不同，并且如下文所定义。杂环烷基（如果存在）的氮或硫原子可以任选被氧化为相应的N-氧化物、S-氧化物或S₂S-二氧化物。单环杂环烷基环的非限制性实例包括氧杂环丁烷基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,4-二氧杂环己烷基、四氢呋喃基、δ-内酰胺、δ-内酯、硅杂环戊烷、硅杂吡咯烷等及其所有异构体。

[0276] “耐药的”意指与革兰氏阴性细菌菌株相关的不再对至少一种先前有效的药物敏感的菌株；其已经发展抵抗至少一种先前有效的药物的抗生素攻击的能力。“多药耐药的”意指不再对两种或更多种先前有效的药物敏感的菌株；其已经发展抵抗两种或更多种先前有效的药物的抗生素攻击的能力。耐药菌株可以将该抵抗能力传递至其后代。所述耐药性可能是由于细菌细胞中的随机基因突变，其改变其对单一药物或不同药物的敏感性。

[0277] “杂环烯基”意指含有至少一个双键且含有至少一个选自N、NH、S和O的杂原子的非芳族单环、双环或桥连的碳环或环体系。

[0278] “杂芳基”意指含有5-14个碳原子且含有至少一个选自N、NH、S（包括SO和SO₂）和O的环杂原子的单环、双环或三环或环体系，其中至少一个含杂原子的环是芳族的。在其中一个或多个环是饱和的且含有一个或多个N原子的杂芳基环体系的情况下，N可以是季胺的形式。在一个实施方案中，杂芳基基团具有5至10个环原子。在另一个实施方案中，杂芳基基团是单环的且具有5或6个环原子。在另一个实施方案中，杂芳基基团是双环的。杂芳基基团可以任选地被一个或多个“环体系取代基”取代，所述“环体系取代基”可以相同或不同。杂芳基的任何氮原子可以任选地被氧化成相应的N-氧化物。术语“杂芳基”还涵盖如上所定义的与苯环稠合的杂芳基。杂芳基的实例包括吡咯基、异噁唑基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基（包括S-氧化物和二氧化物）、苯并三唑基、呋喃并(2,3-b)吡啶基、喹啉基、吲哚基、异喹啉基、喹唑啉基、二苯并呋喃基和等。在本发明的一个实施方案中，杂芳基选自：吡啶、嘧啶、噻唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑和苯并异噁唑。在本发明的另一个实施方案中，杂芳基是吡啶。双环的实例包括：



[0280] “杂环”意指含有5-10个原子且含有至少一个选自N、S和O的环杂原子的单环或双环饱和、部分不饱和或不饱和的环体系。在所选实施方案中，环体系含有1-4个选自N、S和O的杂原子。当杂环含有两个环时，所述环可以是稠合的、桥连的或螺环的。单环杂环的实例包括哌嗪、哌啶和吗啉。双环杂环的实例包括1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷和2,6-二氮杂螺庚烷。

[0281] 卤素包括氟、氯、溴和碘。

[0282] “氧代”意指通过双键与另一个原子连接的氧原子，并且可以表示为“=O”。

[0283] 当任何变体（例如R¹、R^a等）在任何组分或式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3中出现多次时，其每次出现时的定义独立于其在所有其他出现时的定义。而且，

取代基和/或变体的组合是可行的,只要此类组合产生稳定的化合物。取代基变量中穿过键的曲线代表连接点。

[0284] “稳定的”化合物是可以制备和分离的化合物,其结构和特性在足以允许将化合物用于本文所述的目的(例如,治疗性给药至受试者)的时间段内保持不变或可以引起其保持基本不变。本发明化合物限于由式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3涵盖的稳定化合物。

[0285] 在整个本公开使用的标准命名下,最后描述指定侧链的末端位置,前面是朝向连接点的相邻官能团。

[0286] 在选择本发明的化合物时,本领域技术人员将认识到遵循化学结构连接性和稳定性的众所周知的原则选择各种取代基,即R¹、R²等。

[0287] 术语“取代的”应视为包括被命名的取代基多次取代。在公开或要求保护多个取代基部分的情况下,取代的化合物可独立地被一个或多个公开的或要求保护的取代基部分取代一次或多次。独立地取代意指(两个或更多个)取代基可以相同或不同。当指出基团例如C₁-C₈烷基被取代时,此类取代也可以出现,其中这种基团是较大取代基的一部分,例如-C₁-C₆烷基-C₃-C₇环烷基和-C₁-C₈烷基-芳基。

[0288] 在式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的化合物中,原子可以表现出其自然同位素丰度,或一个或多个原子可以在具有相同原子序数但原子量或质量数与自然界中主要发现的原子量或质量数不同的特定同位素中人工富集。本发明意在包括式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的化合物的所有合适的同位素变体。例如,氢(H)的不同同位素形式包括氕(¹H)和氘(²H或D)。氕是自然界中发现的主要氢同位素。氘富集可以提供某些治疗优势,诸如增加体内半衰期或减少剂量需求,或者可以提供可用作表征生物样品的标准的化合物。可以通过本领域技术人员众所周知的常规技术或通过类似于本文方案和实施例中描述的那些的方法使用合适的同位素富集的试剂和/或中间体制备式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3内的同位素富集的化合物而不进行过度试验。

[0289] 除非在特定背景中相反明确指出,否则本文描述的任一各种环状的环和环体系可以与化合物剩余部分在任何环原子(即,任意碳原子或任意杂原子)处连接,条件是产生稳定化合物。

[0290] 除非相反明确指出,否则本文引用的所有范围都是包含性的。例如,描述为含有“1-4个杂原子”的杂芳香族环意指该环可以含有1、2、3或4个杂原子。还应当理解本文引用的任何范围在其范围内包括所有在该范围内的子范围。因此,例如,描述为含有“1-4个杂原子”的杂环意欲包括作为其方面的含有2-4个杂原子、3或4个杂原子、1-3个杂原子、2或3个杂原子、1或2个杂原子、1个杂原子、2个杂原子、3个杂原子和4个杂原子的杂环。类似地,C₁-C₆当用于链时,例如烷基链,是指链可以包含1、2、3、4、5或6个碳原子。其还包括其中包含的所有范围,包括C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₃-C₆、C₄-C₆、C₅-C₆和所有其他可能的组合。

[0291] 还应该注意的是,在本文的文字、方案、实施例和表格中,假定具有未满足化合价的任何碳以及杂原子都具有足够数量的氢原子以满足化合价。

[0292] 由于存在某些取代基和/或取代基模式,本发明的化合物具有至少一个不对称中心并且可以具有一个或多个额外的中心。因此,本发明的化合物可以作为立体异构体的混合物或作为单独的非对映异构体或对映异构体存在。这些化合物的所有异构形式,无论是

单独还是在混合物中，都在本发明的范围内。

[0293] 术语“化合物”是指游离化合物，并且在他们稳定的程度上，及其任意水合物或溶剂合物。水合物是与水复合的化合物，并且溶剂合物是与有机溶剂复合的化合物。

[0294] 如上所示，本发明的化合物可以以药学上可接受的盐的形式采用。应该理解的是，如本文所用，当它们用作游离化合物或其药学上可接受的盐的前体或其他合成操作中时，本发明化合物还可以包括药学上可接受的盐，以及非药学上可接受的盐。

[0295] 术语“药学上可接受的盐”是指具有母体化合物的有效性并且不是生物学上或其他方面不希望的（例如，既不对其接受者有毒也不是另外有害的）的盐。术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸（包括无机或有机碱和无机或有机酸）制备的盐。术语“药学上可接受的盐”内涵盖的碱性化合物的盐指通常通过使游离碱与合适的有机或无机酸反应制备的本发明化合物的无毒盐。本发明碱性化合物的代表性盐包括但不限于以下：乙酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二乙基乙酸盐、二葡萄糖酸盐、二盐酸盐、十二烷基硫酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐（estolate）、乙磺酸盐（esylate）、乙磺酸盐（ethanesulfonate）、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐（gluceptate）、葡萄糖酸盐（glucoheptanoate）、葡糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、glycolylarsanilate、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明盐（hydrabamine）、氢溴酸盐、盐酸盐、2-羟基乙磺酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异烟酸盐、羟乙基磺酸盐（isothionate）、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、2-萘磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺盐、油酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐（pamoate或embonate）、棕榈酸盐、泛酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、庚二酸盐、苯基丙酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物、三氟乙酸盐、十一酸盐（undecanate）、戊酸盐等。此外，当本发明化合物携带酸性基团时，其合适的药学上可接受的盐包括但不限于衍生自无机碱的盐，包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、三价锰、二价锰、钾、钠、锌盐等。特别优选的是铵、钙、镁、钾和钠盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括下列的盐：伯胺、仲胺和叔胺，环胺，二环己胺和碱性离子交换树脂，诸如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚氨树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。此外，所包括的碱性含氮基团可以被试剂季铵化，所述试剂例如低级烷基卤化物诸如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物；硫酸二烷基酯如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯；长链卤化物诸如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤化物如苄基和苯乙基的溴化物等。

[0296] 这些盐可以通过已知的方法获得，例如通过将本发明的化合物与等量的和含有所需酸、碱等的溶液混合，然后通过过滤盐或蒸馏出溶剂收集期望的盐。本发明的化合物及其盐可与溶剂诸如水、乙醇或甘油形成溶剂合物。根据侧链取代基的类型，本发明的化合物可

以同时形成酸加成盐和具有碱的盐。

[0297] 本发明的化合物也可以以前药的形式采用。本领域已知的任何前药前体都可用于形成本发明的前药。在该实施方案的某些方面，式I中的-COOH中的氢可以被任何以下基团替代：C1-6烷基、C3-6环烷基、-C1-6亚烷基-C3-6环烷基、C3-7环杂烷基、-C1-6亚烷基-C3-7环杂烷基、芳基、-C1-10亚烷基-芳基、杂芳基和-C1-10亚烷基-杂芳基。在该实施方案的某些方面，C1-6烷基、C3-6环烷基或C3-7环杂烷基可以被取代。在该实施方案的其他方面，每个芳基和杂芳基都可以被取代。

[0298] 如上所示，本发明包括药物组合物，其包含本发明的式I的化合物，任选地一种其他活性组分（例如 β -内酰胺酶抑制剂）和药学上可接受的载体。载体的特征将依赖于给药途径。“药学上可接受的”意指药物组合物的成分必须互相相容，不干扰活性成分的有效性，并且对其接受者不是有害的（例如有毒的）。因此，除了抑制剂之外，本发明的组合物还可以含有稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂和本领域众所周知的其他物质。

[0299] 还如上所示，本发明包括用于治疗细菌感染的方法，其包括向需要这种治疗的受试者给药治疗有效量的式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的化合物，或其药学上可接受的盐，其任选地与 β -内酰胺酶抑制剂组合。如本文所用的术语“受试者”（或者，可替换地，“患者”）是指动物，优选哺乳动物，最优选人，其已是治疗、观察或实验的目标。关于式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的化合物的术语“给药”及其变体（例如，“给药”化合物）是指为需要治疗的个体提供化合物或其药学上可接受的盐。当化合物或其盐以与一种或多种其他活性剂（例如 β -内酰胺酶抑制剂）的组合形式提供时，“给药”及其变体各自理解为包括同时或在不同时间提供化合物或其盐和其他试剂。当组合的试剂同时给药时，它们可以在单一组合物中一起给药，或者它们可以分别给药。应当理解，活性剂的“组合”可以为含有所有活性剂的单一组合物，或者各自含有一种或多种活性剂的多个组合物。在两种活性剂的情况下，组合可以为包含两种试剂的单一组合物或者各自包含试剂之一的两个分开的组合物；在三种活性剂的情况下，组合可以为包含所有三种试剂的单一组合物，各自包含试剂之一的三个分开的组合物，或者两个组合物，其中一个包含两种试剂，另一个包含第三种试剂；等等。

[0300] 本发明的组合物和组合合适地以有效量给药。如本文所用的术语“有效量”是指足以抑制细菌生长且由此引发细胞、组织、系统、动物或人中所寻求的反应的活性化合物的量（即“抑制有效量”）。在一个实施方案中，有效量是用于减轻所治疗的疾病或病况的症状（例如，治愈与细菌感染和/或细菌耐药性相关的病况）的“治疗有效量”。在另一个实施方案中，有效量是用于预防所预防的疾病或病况的症状的“预防有效量”。当活性化合物（即，活性成分）作为盐给药时，提及活性成分的量是化合物游离酸或游离碱形式的量。

[0301] 合适地，本发明的组合物的给药是肠胃外、口服、舌下、经皮、局部、鼻内、气管内、眼内或直肠内的，其中使用本领域众所周知的配制方法适当配制组合物以通过所选途径给药，所述方法包括例如，用于制备和给予制剂的方法，其描述于Remington -The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2006的第39、41、42、44和45章。在一个实施方案中，本发明的化合物在医用设备中静脉内给予。在另一实施方案中，给药为以片剂或胶囊剂等形式的口服给药。当全身给药时，治疗性组合物例如适当地以足够的剂量给药以达到至少约1微克/mL、和在额外实施方案中至少约10微克/mL和至少约25微克/mL的抑制剂的血液水

平。对于局部给药,比这低得多的浓度可以是有效的,并且可以耐受高得多的浓度。

[0302] 本发明的化合物的静脉内给药可以通过用可接受的溶剂重构化合物的粉末形式进行。合适的溶剂包括例如盐水溶液(例如,0.9%氯化钠注射液)和无菌水(例如,无菌注射用水,具有对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的抑菌注射用水,或具有0.9%苯甲醇的抑菌注射用水)。化合物的粉末形式可以通过化合物的 γ 照射或冻干化合物溶液获得,然后可以在室温或低于室温储存(例如,在密封小瓶中)粉末直到将其重构。重构IV溶液中的化合物浓度范围可以例如在约0.1 mg/mL至约20 mg/mL的范围内。

[0303] 本发明还包括抑制细菌生长的方法,其包括向细菌细胞培养物或细菌感染的细胞培养物、组织或生物体给药抑制有效量的式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的化合物。本发明的额外实施方案包括刚刚描述的细菌生长抑制方法,其中,其中所用的本发明的化合物是上述实施方案、子实施方案或类别之一的化合物。在这些实施方案中,所述化合物可以任选地以药学上可接受的盐的形式使用。所述方法可以涉及将式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的化合物体外给药至实验性细胞培养物以防止 β -内酰胺耐药细菌的生长。或者,所述方法可以涉及将式I的化合物给药至动物,包括人,以防止 β -内酰胺耐药细菌的体内生长。在这些情况下,通常将式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的化合物与 β -内酰胺酶抑制剂共同给药。

[0304] 目前公开的主题的方法可用于治疗这些病况,因为他们抑制病况的发作、发展或传播,引起病况的衰退,治愈病况,或者以其它方式改善感染病况或处于感染病况风险中的受试者的总体健康状况。因此,根据目前公开的主题,术语“治疗(treat或treating)”及其语法上的变体以及短语“治疗方法”意欲包括任何期望的治疗干预,包括但不限于治疗受试者中的现有感染的方法,和预防(即防止)感染的方法,诸如在已经暴露于本文公开的微生物的受试者中,或者在预期暴露于本文公开的微生物的受试者中。

[0305] 本发明的化合物可以用于治疗、预防或抑制由于对 β -内酰胺抗生素耐药的细菌导致的细菌生长或感染。更具体地,所述细菌可以是对 β -内酰胺抗生素高度耐药的金属- β -内酰胺酶阳性菌株。术语“轻度耐药”和“高度耐药”是本领域普通技术人员众所周知的(参见,例如,Payne等人, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38:767-772 (1994); Hanaki等人, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30:11.20-11.26 (1995))。对于本发明的目的,对亚胺培南高度耐药的细菌菌株是亚胺培南针对其的MIC>16 μ g/mL的那些,而对亚胺培南轻度耐药的细菌菌株是亚胺培南针对其的MIC>4 μ g/mL的那些。

[0306] 除了包含在抗生素剂的抗菌谱中的那些感染之外,本发明的化合物还可以与 β -内酰胺酶抑制剂组合用于治疗由产 β -内酰胺酶的菌株引起的感染。产 β -内酰胺酶的细菌的实例是铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、产酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、大肠杆菌、粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、阿氏肠杆菌(*Enterobacter asburiae*)、弗氏柠檬酸杆菌(*Citrobacter freundii*)、奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)、摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)、雷氏普罗威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)和鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)。

[0307] 将式I、II-1、II-2、II-3、III-1、III-2和III-3的化合物与 β -内酰胺酶抑制剂或其

前药混合或结合使用通常是有利的。由于所述化合物的B类 β -内酰胺酶耐药特性，将式I的化合物与A类和C类 β -内酰胺酶抑制剂组合使用是有利的。将式I的化合物与一种或多种A类、C类或D类 β -内酰胺酶抑制剂组合使用以进一步限制 β -内酰胺敏感性也是有利的。如已经指出，式I的化合物和 β -内酰胺酶抑制剂可以分别(同时或不同时)或以含有两种活性成分的单一组合物的形式给药。

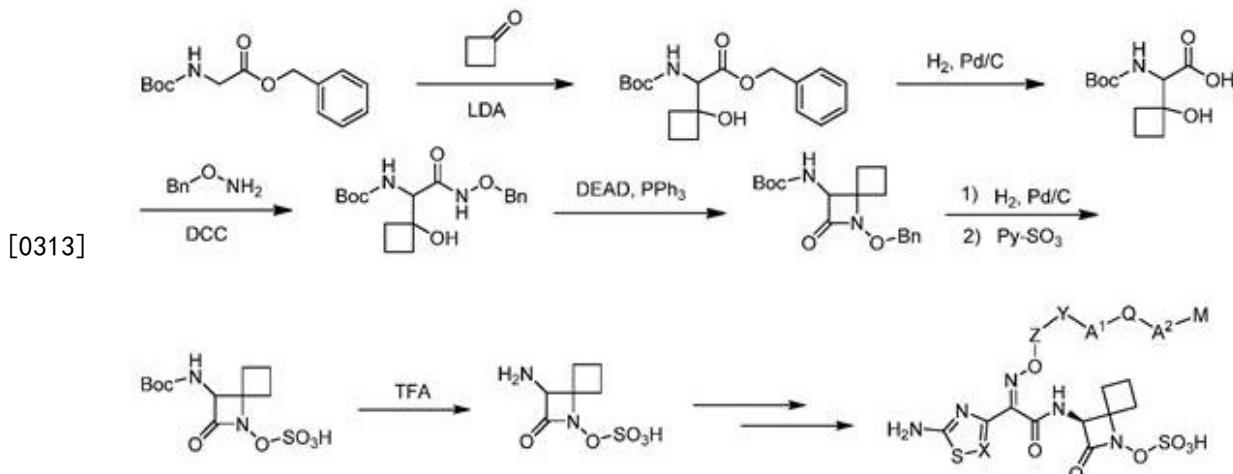
[0308] 适用于本发明中的瑞来巴坦、他唑巴坦、克拉维酸、舒巴坦、阿维巴坦和其他 β -内酰胺酶和金属- β -内酰胺酶抑制剂包括已知显示对 β -内酰胺酶的抑制活性的那些。

[0309] 本文采用的缩写包括以下：aq. = 水溶液；ACN = 乙腈；BLI = β -内酰胺酶抑制剂；Bn = 苄基；BOC (或Boc) = 叔丁氧基羰基；BOC₂O = 二碳酸二叔丁酯；CAN = 硝酸铈铵；CBZ (或Cbz) = 苄氧羰基 (或者，苄氧基羰基)；CDCl₃ = 氯代氯仿；CH₃CN = 乙腈；Co催化剂 = (R,R')-N,N'-双(3,5-二-叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二氨基-钴(III) 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-醇盐；cv = 柱体积；DBU = 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯；DCC = 二环己基碳二亚胺；DCE = 二氯乙烷；DCM = 二氯甲烷；DEAD = 偶氮二甲酸二乙酯；DIAD = 偶氮二甲酸二异丙酯；DIPEA = 二异丙基乙胺；DMA = 二甲基乙酰胺；DMAP = 4-二甲基氨基吡啶或N,N-二甲基氨基-吡啶；DMF = N,N-二甲基甲酰胺；DMSO = 二甲亚砜；EDC = 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺；eq. 或 equiv. = 当量；Et = 乙基；Et₃N = 三乙胺；Et₂O = 环氧乙烷；EA或EtOAc = 乙酸乙酯；EtOH = 乙醇；g = 克；h或hr = 小时；hex = 己烷；HiVac = 高真空；HMDS = 六甲基-二硅氮烷；HOBT = 1-羟基苯并三唑；HPLC = 高效液相色谱；IPA = 异丙醇；iPrMgCl = 异丙基氯化镁；IPAc = 乙酸异丙酯；L或l = 升；LC/MS或LC-MS = 液相色谱/质谱；LDA = 二异丙基氨基锂；min = 分钟；mg = 毫克；mL或ML = 毫升；m-CPBA = 间氯过氧苯甲酸；MBL = 金属- β -内酰胺酶；Me = 甲基；MeCN = 乙腈；MeOH = 甲醇；MeI = 甲基碘；MITC = 最小抑制阈值浓度；MOPS = 3-(N-吗啉代)丙磺酸；MPLC = 中压液相色谱；MTBE = 甲基叔丁基醚；NBS = N-溴代琥珀酰亚胺；NCS = N-氯代琥珀酰亚胺；NMR = 核磁共振；MS = 质谱；MW = 分子量；Pd/c = 碳载钯；PdCl₂(dppf) = [1,2'-双(二苯基-膦基)-二茂铁]二氯钯(II)；di-t-BuDPPF-PdCl₂ = 1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯；PE = 石油醚；PG = 保护基团；Ph = 苯基；PPTS = 吡啶鎓对甲苯磺酸盐；RP-HPLC = 反相高效液相色谱；rt或RT = 室温；sat'd = 饱和的；tBu = 叔丁基；TBAI = 四丁基碘化铵；TBAF = 四丁基氟化铵；TBS = 叔丁基二甲基甲硅烷基；TBS-C1 = 叔丁基二甲基甲硅烷基氯；TBDMS-C1 = 叔丁基二甲基甲硅烷基氯；t-BuOH = 叔丁醇；TBSO = 叔丁基二甲基甲硅烷基；TEA = 三乙胺；TEMPO是(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)酰基；TFA = 三氟乙酸；THF = 四氢呋喃；TLC = 薄层色谱；TMS = 三甲基甲硅烷基；TMS-C1 = 三甲基甲硅烷基氯；TMS-I = 三甲基甲硅烷基碘；和TMS-N₃ = 三甲基甲硅烷基叠氮化物。

[0310] 用于制备式(I)的化合物的方法：

[0311] 本文公开的化合物可以根据以下反应方案和实施例或其变体使用容易得到的起始物质、试剂和常规合成程序制备和测试。在这些反应中，还可以利用本身对本领域技术人员而言已知、但此处未更详细提及的变体。此外，根据以下反应方案和实施例，用于制备本文公开的化合物的其他方法对于本领域普通技术人员将是显而易见的。除非另外指明，否则所有变量如上所定义。

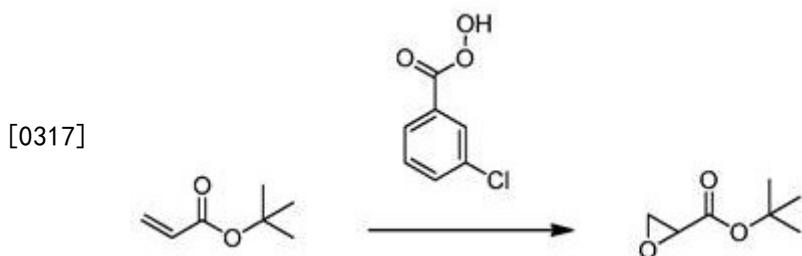
[0312] 方案1



[0314] β -内酰胺中间体可以购自商业来源或者遵循以下方案合成,其显示其中R^x和R^z一起形成4-元螺环的 β -内酰胺类似物的合成。合成方案已在文献中详细讨论。(参见EP 0229012)。该胺可以用在以下实施例中表明的类似程序转化为最终的单环 β -内酰胺化合物。

[0315] 中间体1

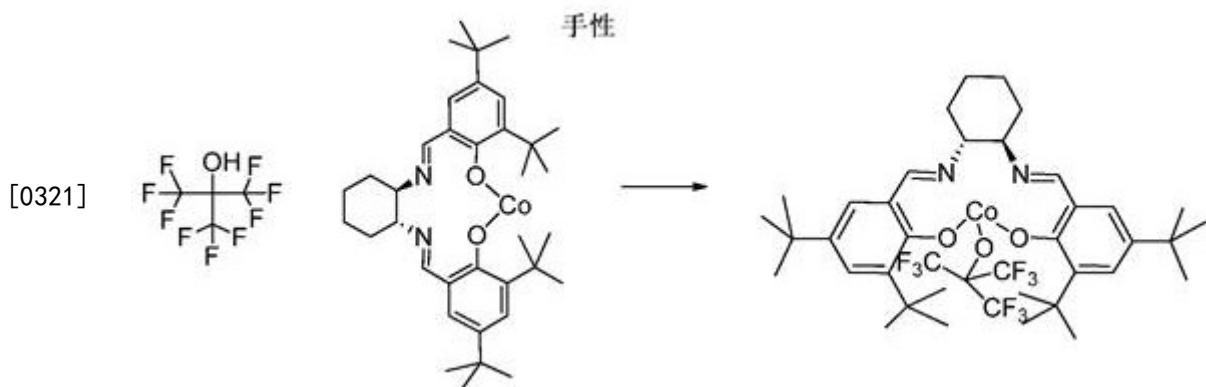
[0316] 环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯



[0318] 向配备有冷凝器的1L 2颈圆底烧瓶中,向丙烯酸叔丁酯(20 g, 156 mmol)于DCM(200 mL)中的溶液中逐份添加m-CPBA(48.5 g, 281 mmol)。将所得溶液用油浴加热至58-60°C并回流2.5天。然后将混合物冷却至室温,向其中以小份添加饱和硫代硫酸钠溶液(约40mL, 放热, 以小份添加, 直至不再生热)。搅拌约1小时之后,发生大量沉淀。添加约60-100mL水和100-200 mL DCM以消散乳液并生成两相体系。分离水相,并将有机相用饱和NaHCO₃(2x200 mL)和盐水(100 mL)洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩至干燥(水浴温度在35°C)。将固体悬浮于150 mL己烷中并在室温下放置1小时。然后过滤混合物,并在旋转蒸发器(<35°C)中浓缩滤液以除去己烷,以获得标题化合物。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.35 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

[0319] 中间体2

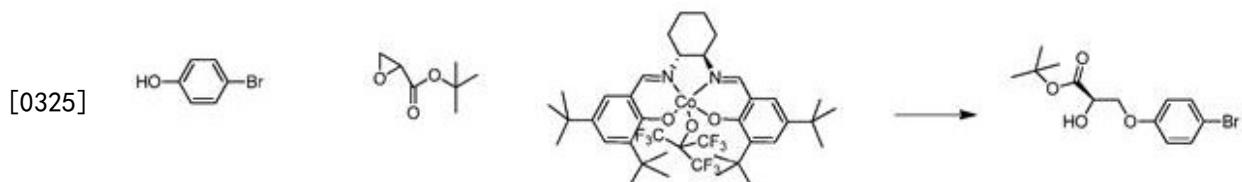
[0320] (R, R)-Co催化剂



[0322] 参考文献:*J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6086-6087。向全氟叔丁醇(1.96 g, 8.28 mmol)于DCM(97 ml)中的溶液中添加(R,R)-(-)-N,N'-双(3,5-二-叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二氨基钴(II)(5 g, 8.28 mmol)。然后将溶液在30℃下通气搅拌45分钟。然后将反应物浓缩,高真空干燥,以得到标题化合物。

[0323] 中间体3

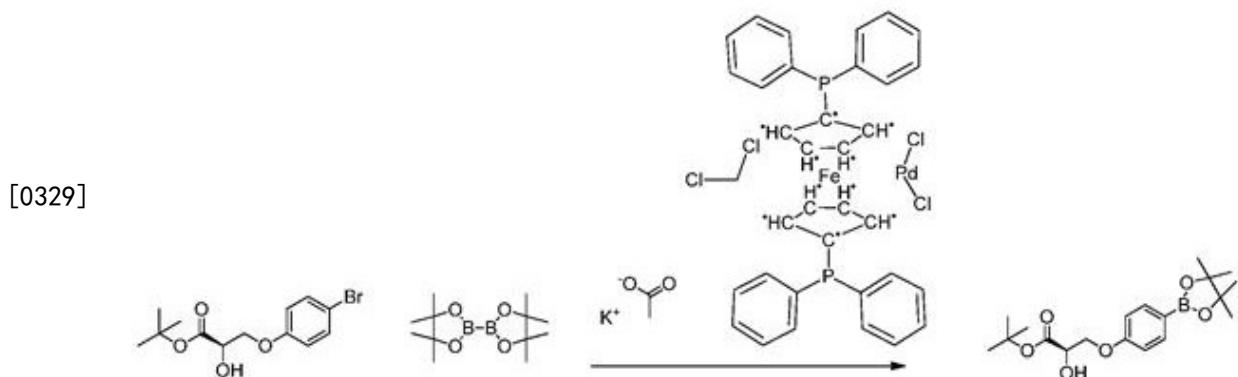
[0324] (R)-3-(4-溴苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯



[0326] 在N₂下向4-溴苯酚(2 g, 11.56 mmol)、分子筛4Å(4 g)和环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯(3.67 g, 25.4 mmol)的混合物中添加叔丁基甲基醚(50 ml)和(R,R)-Co催化剂(0.97 g, 1.15 mmol)。将所得悬浮液在室温下在N₂下搅拌过周末。LC-MS表明约60%转化。添加额外的环氧化物中间体1(0.5g)和Co催化剂(100 mg)并搅拌过夜。LC-MS表明约80%转化。添加更多环氧化物(0.5g)和催化剂(100mg)并搅拌过夜。通过过滤处理混合物,并将残余物通过EtOAc洗涤。将滤液浓缩并将残余物在硅胶柱(240g)上使用0-100% EtOAc/Hex纯化,以得到标题化合物。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.83 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

[0327] 中间体4

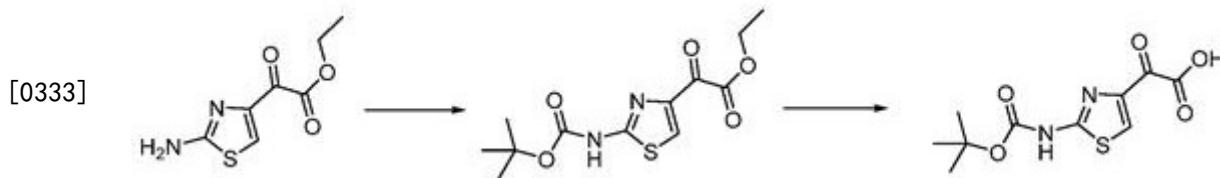
[0328] (R)-2-羟基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙酸叔丁酯



[0330] 向 (R)-3-(4-溴苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(1.95 g, 6.15 mmol)、4,4,4',4',5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(2.342 g, 9.22 mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷配合物(0.309 g, 0.378 mmol)于1,4-二氧杂环己烷(22 ml)中的溶液中添加乙酸钾(1.81 g, 18.4 mmol)。将混合物脱气并用氮气再填充并在85℃下加热过夜。将混合物过滤并在真空下浓缩至干燥。将残余物通过硅胶(120g)上的柱色谱纯化，并用己烷/AcOEt(0-50%)洗脱，以获得标题化合物。LC-MS [M + H + Na]: m/z 387.00. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.29 (s, 12H)。

[0331] 中间体5

[0332] 2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸



[0334] 步骤A: 2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸乙酯

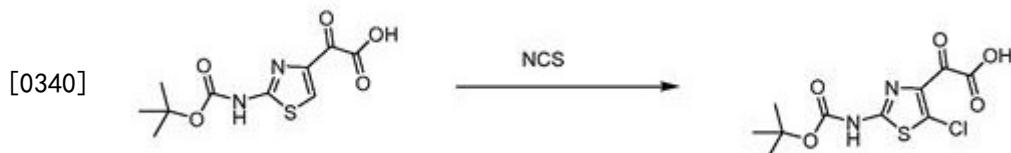
[0335] 向2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-氧代乙酸乙酯(10g, 49.9 mmol)于乙腈(250 ml)中的溶液中添加BOC-酸酐(23.2 ml, 100 mmol)，随后添加N,N,N',N'-四甲基-乙二胺(9.80 ml, 64.9 mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。除去溶剂，并将残余物分配于EtOAc和1N HCl之间。将有机层用 NaHCO_3 (饱和水溶液)、盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂。将残余物通过硅胶上的柱色谱(redi flash 220g)纯化，用EtOAc/己烷(0-30%, 5cv; 30%, 10cv)洗脱，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 301。

[0336] 步骤B: 2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸

[0337] 将2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸乙酯(10.2g, 34.1 mmol)溶解于THF(140 ml)/MeOH(50 ml)中，并添加氢氧化钠(68.3 ml, 68.3 mmol, 1M)。将溶液在室温下搅拌4小时。将反应混合物倒入水(1L)中并用EtOAc(3x200ml)萃取。将水层用HCl(1N)溶液酸化并用EtOAc(3x200ml)再萃取。将有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥，并浓缩以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 273. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 1.55 (s, 9H)。

[0338] 中间体6

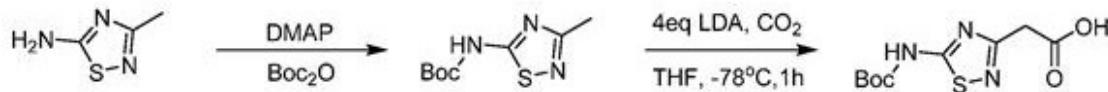
[0339] 2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氯噻唑-4-基)-2-氧代乙酸



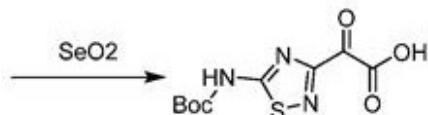
[0341] 向2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(中间体5)(1g, 3.67 mmol)于DMF(10.0 ml)中的悬浮液中添加NCS(0.589 g, 4.41 mmol)。将混合物加热至50℃过夜。然后将其用EtOAc(100ml)稀释，用水(3x30ml)和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 307。

[0342] 中间体7

[0343] 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-氧代乙酸



[0344]



[0345] 步骤A: (3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯

[0346] 向用惰性氮气气氛吹扫并维持的5-L 4-颈圆底烧瓶中添加3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-胺(167 g, 1.45 mol, 1.00当量)、4-二甲基氨基-吡啶(17.7 g, 144.88 mmol, 0.10当量)、二碳酸二叔丁酯(348 g, 1.59 mol, 1.10当量)和丁-1-醇(1670 mL)。将所得溶液在40℃下搅拌1小时。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物用己烷洗涤。这产生标题化合物。

[0347] 步骤B: 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基)乙酸

[0348] 向用惰性氮气气氛吹扫并维持的5000-mL 4-颈圆底烧瓶中添加N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(128 g, 595 mmol, 1.00当量)于四氢呋喃(640 mL)中的溶液。将所得溶液在-78℃下搅拌, 添加LDA (1190.69 mL, 4.00当量)。30分钟后, 在-30℃下在超过30分钟内引入CO₂ (g)。然后通过添加1280 mL水来淬灭反应。将所得溶液用640 mL乙酸乙酯萃取, 并合并水层。将溶液的pH值用HCl (2M mol/L) 调节至2。将所得溶液用2.5 L乙酸乙酯萃取, 并合并有机层。将所得混合物用2000 mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 其产生标题化合物。

[0349] 步骤C: 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-氧代乙酸

[0350] 向用惰性氮气气氛吹扫并维持的2000-mL 4-颈圆底烧瓶中添加2-((5-[(叔丁氧基)羰基]氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基)乙酸(76 g, 293.12 mmol, 1.00当量)于二氧杂环己烷(1520 mL)中的溶液、SeO₂ (65.14 g, 587 mmol, 2.00当量)。将所得溶液在80℃下在油浴中搅拌3小时, 且然后浓缩。将粗产物通过Flash-Prep-HPLC用以下条件(IntelFlash-1)纯化: 柱, 硅胶; 流动相, ACN/H₂O (0.5%HCl)=10/90-30/70, 在20分钟内增加至ACN/H₂O (0.5%HCl)=90/10-70/30; 检测器, UV 254 nm。这产生标题化合物。LC-M: (ES, m/z): [M+H]⁺=274。H-NMR (300MHz, DMSO, ppm): δ 1.523-1.502 (s, 9H), 12.806 (s, 1H)。

[0351] 中间体8

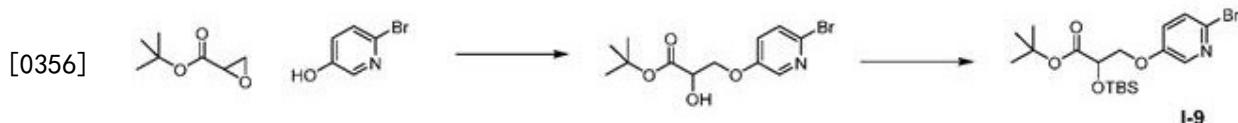
[0352] 2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙酸叔丁酯



[0354] 向2-羟基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(0.5 g, 1.37 mmol) (中间体4)、咪唑(0.467 g, 6.86 mmol)和TBS-C1/DCM (3.43 mL, 3.43 mmol)于乙腈(5 mL)中的溶液中添加DMAP (0.017 g, 0.137 mmol)。将所得溶液

在室温下搅拌3小时。在浓缩之后,将残余物在硅胶柱(40g)上使用0-10% EtOAc/己烷作为梯度进行纯化,以得到标题化合物。

[0355] 中间体9



[0357] 步骤A:3-((6-溴吡啶-3-基)氨基)-2-羟基丙酸叔丁酯

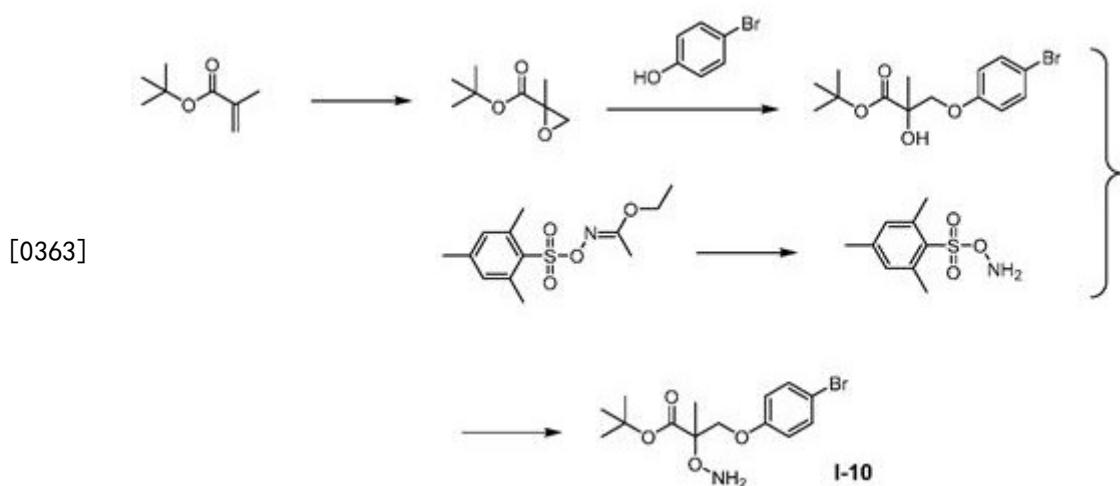
[0358] 将碳酸钾(7.94 g, 57.5 mmol)添加至6-溴吡啶-3-醇(5 g, 28.7 mmol)和环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯(20.7 g, 144 mmol)于CH₃CN(60 ml)中的搅拌混合物中,并将混合物在90℃下搅拌3小时。将混合物冷却并过滤通过短硅藻土垫并用EtOAc洗涤。在减压下除去溶剂,并将残余物用ISCO柱(金,120g)纯化,用0-60%EtOAc/己烷梯度洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 318.2。

[0359] 步骤B:3-((6-溴吡啶-3-基)氨基)-2-((叔丁基二甲基-甲硅烷基)氨基)丙酸叔丁酯

[0360] 向3-((6-溴吡啶-3-基)氨基)-2-羟基丙酸叔丁酯(6700 mg, 21.1 mmol)、咪唑(3440 mg, 50.5 mmol)和TBDMS-Cl(3800 mg, 25.3 mmol)于乙腈(100 ml)中的溶液中添加DMAP(257 mg, 2.11 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将反应物浓缩并将残余物通过ISCO柱(金,120g)纯化,用0-25% EtOAc/己烷梯度洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 432.4。

[0361] 中间体10

[0362] 2-(二氟甲基)-6-(1-(三氟甲基)环丙基)苯甲酸



[0364] 步骤A:2-甲基环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯

[0365] 向配备有冷凝器的2000 mL 3颈圆底烧瓶中,向甲基丙烯酸叔丁酯(44 g, 309 mmol)于CH₂Cl₂(1000 mL)中的溶液中逐份添加m-CPBA(120 g, 557 mmol)。将所得溶液在30℃下搅拌20小时,产生大量沉淀。过滤浆液,向滤液中以小份添加饱和硫代硫酸钠溶液(约100mL,以小份添加,直至不再生热)。分离水相,并将有机相用饱和NaHCO₃(2x400 mL)和盐水(400 mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以获得标题化合物。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.02 (d, J= 5.95 Hz, 1 H), 2.68 (d, J= 6.17 Hz, 1 H), 1.51 (s, 3

H) , 1.46 (s, 9 H)。

[0366] 步骤B:3-(4-溴苯氧基)-2-羟基-2-甲基丙酸叔丁酯

[0367] 将4-溴苯酚(15 g, 87 mmol)、K₂CO₃ (17.97 g, 130 mmol)和2-甲基环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯(20.6 g, 130 mmol)于DMF (200 mL)中的溶液加热并在80℃下搅拌16小时。TLC表明完全转化。将混合物用水(100 mL)稀释并用CH₂Cl₂ (3x 100 mL)萃取,用盐水(2x 40 mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(SiO₂, PE:EtOAc = 1:0 - 9:1)纯化,以得到标题化合物。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.37 (d, J= 8.61 Hz, 2 H), 6.77 (d, J= 9.00 Hz, 2 H), 4.09 (d, J= 9.00 Hz, 1 H), 3.95 (d, J= 9.00 Hz, 1 H), 3.60 (s, 1 H), 1.44 - 1.47 (m, 12 H)。

[0368] 步骤C:0-(均三甲苯基磺酰基)羟胺

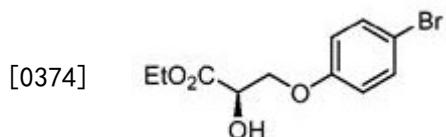
[0369] 将(E)-N-(均三甲苯基磺酰基)氨基亚氨逐乙酸乙酯(20 g, 70.1 mmol)于1,4-二氧杂环己烷(20 mL)中的溶液冷却至0℃。逐滴(缓慢地)添加高氯酸(8.45 g, 84 mmol)。在搅拌15分钟之后,混合物固化。将反应内容物转移至200 mL冰水中,并将烧瓶用水(100 mL)和叔丁基甲基醚(100 mL)冲洗。将内容物转移至分液漏斗并用叔丁基甲基醚(2x 100 mL)萃取。将有机层中和并用无水碳酸钾部分干燥,且然后过滤。将滤液浓缩至小于80 mL总体积,且然后倒入400 mL冰冷的己烷中并使其结晶30分钟。通过过滤分离白色晶体,以得到标题化合物,将其转移至塑料Falcon管中,并储存在-20℃下。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.01 (s, 2 H), 2.65 (s, 6 H), 2.33 (s, 3 H)。

[0370] 步骤D:2-(氨基氧基)-3-(4-溴苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯

[0371] 在N₂下将3-(4-溴苯氧基)-2-羟基-2-甲基丙酸叔丁酯(9 g, 27.2 mmol)溶解于无水THF (120 mL)中,冷却至0℃。以3份添加NaH (1.96 g, 48.9 mmol, 在石蜡中60 %)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。然后将0-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(6.43 g, 29.9 mmol)添加至该混合物中。将混合物在0℃下搅拌2小时。LCMS显示起始材料耗尽,形成期望的化合物。将混合物用饱和NH₄Cl (20 mL)淬灭,用EtOAc (3x 45 mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(SiO₂, PE:EtOAc = 1:0 - 10:1)纯化,以得到标题化合物。¹H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.38 (d, J= 8.61 Hz, 2 H), 6.84 (d, J= 8.61 Hz, 2 H), 4.34 (d, J= 9.78 Hz, 1 H), 4.07 (d, J= 9.78 Hz, 1 H), 1.47 - 1.52 (m, 12 H)。

[0372] 中间体11

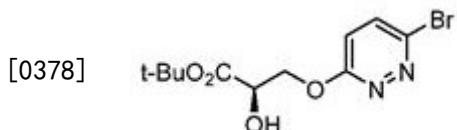
[0373] (R)-3-(4-溴苯氧基)-2-羟基丙酸乙酯



[0375] 遵循与中间体3类似的程序,用环氧乙烷-2-甲酸乙酯替代环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯,制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 289.1。

[0376] 中间体12

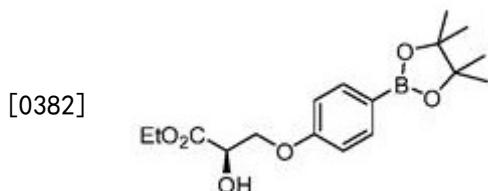
[0377] (R)-3-((6-溴哒嗪-3-基)氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯



[0379] 遵循与中间体3类似的程序,用3-溴-6-羟基哒嗪替代4-溴苯酚,制备标题化合物。LC-MS $[M + Na]$: m/z 341.0。

[0380] 中间体13

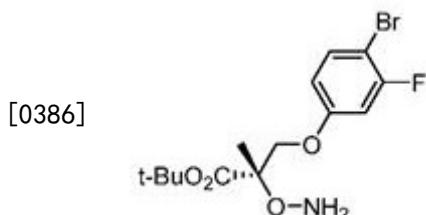
[0381] (R)-2-羟基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙酸乙酯



[0383] 遵循与中间体8的程序类似的程序,用环氧乙烷-2-甲酸乙酯替代环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯,制备标题化合物。LC-MS $[M + H]$: m/z 337.3。

[0384] 中间体14

[0385] (S)-2-(氨基氧基)-3-(4-溴-3-氟苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯



[0387] 步骤A:1-溴-2-氟-4-((2-甲基烯丙基)氧基)苯

[0388] 将3-溴-2-甲基丙-1-烯(5.3 mL, 52 mmol)添加至4-溴-3-氟苯酚(10 g, 52 mmol)和 K_2CO_3 (8.7 g, 63 mmol)于DMF(105 mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时,然后分配于乙醚和水之间。分层,并将有机层用水和盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用。

[0389] 步骤B:(R)-3-(4-溴-3-氟苯氧基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇

[0390] 将AD-mix α (12 g, 0.035 mmol)添加至1-溴-2-氟-4-((2-甲基-烯丙基)氧基)苯(2.1 g, 8.5 mmol)于叔丁醇(41 mL)和水(41 mL)中的悬浮液中。将反应物在室温下搅拌4小时,然后分配于EtOAc和水之间。分层,并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。将所得残余物通过硅胶上的柱色谱(0-100% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]$: m/z 279.0。

[0391] 步骤C:(S)-3-(4-溴-3-氟苯氧基)-2-羟基-2-甲基丙酸

[0392] 将 NaH_2PO_4 (2.43 g, 20.2 mmol)于水(41 mL)中的混合物添加至(R)-3-(4-溴-3-氟苯氧基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇(2.26 g, 8.10 mmol)于THF(41 mL)中的搅拌溶液中。然后添加TEMPO(0.127 g, 0.81 mmol),随后添加亚氯酸钠(1.83 g, 16.2 mmol)和次氯酸钠(0.83 mL, 0.81 mmol)于水(各1.5 mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌24小时,然后添加额外部分的TEMPO(0.127 g, 0.81 mmol)和次氯酸钠(0.83 mL, 0.81

mmol)。2小时之后,将反应物分配于EtOAc和饱和硫代硫酸钠水溶液之间。分层,并将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩,以得到标题化合物。LC-MS [M + 2Na]: m/z 336.9。

[0393] 步骤D: (S)-3-(4-溴-3-氟苯氧基)-2-羟基-2-甲基丙酸叔丁酯

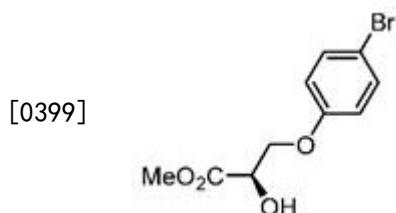
[0394] 将N,N'-二异丙基亚氨基甲酸叔丁酯(1.87 mL, 8.0 mmol)添加至(S)-3-(4-溴-3-氟苯氧基)-2-羟基-2-甲基丙酸(1.17 g, 4.0 mmol)于THF(20 mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物加热至60°C。3小时之后,将反应物冷却至室温,过滤通过CeliteTM垫并在真空中浓缩。将所得残余物通过硅胶上的柱色谱(0-80% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化以得到标题化合物。LC-MS [M + (Na - tBu)]: m/z 314.6。

[0395] 步骤E: (S)-2-(氨基氧基)-3-(4-溴-3-氟苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯

[0396] 遵循与中间体10、步骤D类似的程序制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 364.2。

[0397] 中间体15

[0398] (R)-3-(4-溴苯氧基)-2-羟基丙酸甲酯



[0400] 步骤A: (R)-3-(4-溴苯氧基)-2-羟基丙酸

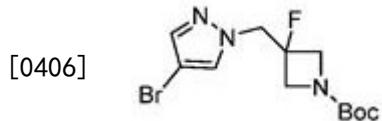
[0401] 将TFA(850 mL, 11.0 mmol)添加至中间体3(350 mg, 1.10 mmol)于DCM(5.5 mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。1.5小时之后,将反应物在真空中浓缩,且所得固体不经进一步纯化即继续使用。LC-MS [M + Na]: m/z 283.2。

[0402] 步骤B: (R)-3-(4-溴苯氧基)-2-羟基丙酸甲酯

[0403] 将三甲基甲硅烷基重氮基甲烷(2.2 mL的2.0 M己烷溶液, 4.41 mmol)添加至DCM:CH₃OH的(1:1)混合物(2 mL)。将所得混合物添加至(R)-3-(4-溴苯氧基)-2-羟基丙酸(288 mg, 1.10 mmol)于(1:1) DCM:CH₃OH(10 mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。然后将反应物在真空中浓缩,以得到标题化合物,其不经进一步纯化即使用。LC-MS [M + H]: m/z 275.2。

[0404] 中间体16

[0405] 3-((4-溴-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氟氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[0407] 步骤A: 3-氟-3-((甲苯磺酰基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0408] 在0°C下将对甲苯磺酰氯(1.02 g, 5.32 mmol)添加至3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(993 mg, 4.84 mmol)和三乙胺(742 mL, 5.32 mmol)于DCM(20 mL)中的溶液中。使反应混合物温热至室温,然后添加额外的三乙胺(337 mL, 2.66 mmol)。搅拌过夜之后,将反应混合物在真空中浓缩,并将所得残余物通过硅胶上的柱色谱(0-60%

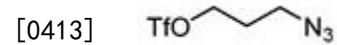
EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化以得到标题化合物。LC-MS [M - (^tBu + H)]: *m/z* 304.2。

[0409] 步骤B:3-((4-溴-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氟氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0410] 在0℃下将氢化钠(116 mg的60%矿物油分散液, 2.89 mmol)以几份添加至3-氟-3-((甲苯磺酰基氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.04 g, 2.89 mmol)和4-溴-1H-吡唑(425 mg, 2.89 mmol)于DMF (13 mL)中的溶液。使反应混合物温热至室温并搅拌过夜。然后将反应混合物用EtOAc稀释并倾在冰上。分层，并将有机层用盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，过滤并在真空中浓缩。将所得残余物通过硅胶上的柱色谱(0-100% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: *m/z* 334.0。

[0411] 中间体17

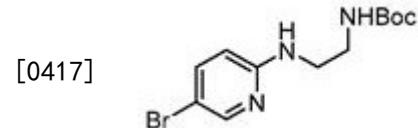
[0412] 三氟甲磺酸3-叠氮基丙酯



[0414] 遵循与中间体16步骤A的程序类似的程序,用3-叠氮基丙-1-醇替代3-氟-3-(羟基甲基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯且用三氟甲磺酸酐替代对甲苯磺酰氯,制备标题化合物。

[0415] 中间体18

[0416] (2-((5-溴吡啶-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯



[0418] 步骤A:*N*¹-((5-溴吡啶-2-基)乙烷-1,2-二胺)

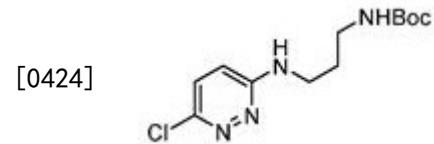
[0419] 将乙二胺(25.4 mL, 380 mmol)添加至2,5-二溴吡啶(5.00 g, 21.1 mmol)的搅拌溶液中。将反应物加热至100℃持续16小时,然后冷却至室温,并在真空中浓缩。将所得残余物在DCM中稀释。将有机层用水洗涤,干燥(MgSO₄)，过滤并在真空中浓缩,以得到标题化合物,其不经纯化即用于下一步骤中。LC-MS [M + H]: *m/z* 215.8。

[0420] 步骤B:(2-((5-溴吡啶-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0421] 将二碳酸二叔丁酯(5.53 g, 25.3 mmol)添加至*N*¹-((5-溴吡啶-2-基)乙烷-1,2-二胺)(4.56 g, 21.1 mmol)和碳酸钠(2.35 g, 22.2 mmol)于(1:1)二氧杂环己烷:水溶液(64 mL总体积)中的搅拌悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后将反应混合物用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)，过滤并在真空中浓缩。将所得残余物通过硅胶上的柱色谱(0-30% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: *m/z* 316.3。

[0422] 中间体19

[0423] (3-((6-氯哒嗪-3-基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯



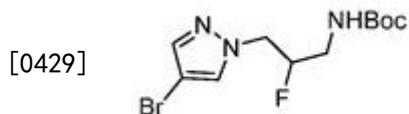
[0425] 步骤A:(3-((6-氯哒嗪-3-基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0426] 向微波小瓶中的3,6-二氯哒嗪(1.00 g, 6.71 mmol)于DMSO (10.0 mL)中的搅拌

溶液中添加(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.23 g, 7.05 mmol),随后添加三乙胺(1.50 mL, 10.8 mmol)。将微波小瓶密封,并将反应混合物在微波反应器中加热至130℃持续15分钟。冷却至室温之后,将反应混合物分配于EtOAc和饱和NH₄Cl水溶液之间。分层,并将有机层用水和盐水洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。将所得残余物通过硅胶上的柱色谱(0-50% (3:1 EtOAc:EtOH)/己烷作为洗脱液)纯化以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 287.2。

[0427] 中间体20

[0428] (3- (4-溴-1H-吡唑-1-基) -2-氟丙基) 氨基甲酸叔丁酯



[0430] 步骤A:苯磺酸3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丙酯4-甲酯

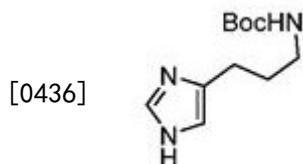
[0431] 使用与中间体16、步骤A的程序类似的程序,用(2-氟-3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯替代3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,制备标题化合物。LC-MS [M + Na]: m/z 370.2。

[0432] 步骤B: (3- (4-溴-1H-吡唑-1-基) -2-氟丙基) 氨基甲酸叔丁酯

[0433] 根据中间体16步骤B的程序制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 322.2。

[0434] 中间体21

[0435] (3- (1H-咪唑-4-基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯



[0437] 步骤A: 3- (1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基) 丙-1-醇

[0438] 在0℃下将氢化铝锂(2.5 mL的1M THF溶液, 2.5 mmol)添加至3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸甲酯(500 mg, 1.26 mmol)于THF (4.0 mL)中的溶液中。将所得混合物温热至70℃,并使其在70℃下搅拌2小时。然后将反应物冷却至室温并通过添加水、随后添加2N NaOH来淬灭。将所得浆液过滤通过CeliteTM柱,其用EtOAc洗涤。将滤液在真空中浓缩,以得到标题化合物,其不经进一步纯化即使用。LC-MS [M + H]: m/z 369.4。

[0439] 步骤B: 2- (3- (1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基) 丙基) 异吲哚啉-1,3-二酮

[0440] 将邻苯二甲酰亚胺(278 mg, 1.89 mmol)添加至3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙-1-醇(465 mg, 1.26 mmol)和三苯基膦(496 mg, 1.89 mmol)于THF (12 mL)中的搅拌溶液中。将反应物冷却至0℃,然后缓慢逐滴添加DIAD (0.37 mL, 1.89 mmol),并使所得混合物温热至室温。搅拌过夜之后,将反应混合物过滤,将固体用THF洗涤,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 498.5。

[0441] 步骤C: 3- (1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基) 丙-1-胺

[0442] 将甲胺(11 mL的33% w/v EtOH溶液, 88 mmol)添加至2-(3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.92 g, 3.86 mmol)于EtOH (40 mL)和水(3.5 mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后将反应混合物在真空中浓缩并与甲

苯共沸几次,以得到标题化合物,其不经进一步后处理或纯化即使用。LC-MS [M + H]: *m/z* 368.4。

[0443] 步骤D: (3- (1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

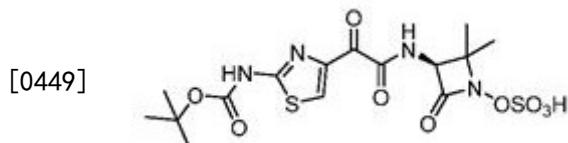
[0444] 将二碳酸二叔丁酯(1.69 g, 7.72 mmol)添加至3- (1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)丙-1-胺(1.42 g, 3.86 mmol)和三乙胺(1.08 mL, 7.72 mmol)于DCM(30 mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。当完成时,将反应物在真空中浓缩至CeliteTM垫上,并将所得浆液通过硅胶上的柱色谱(0-100% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: *m/z* 468.4。

[0445] 步骤E: (3- (1*H*-咪唑-4-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0446] 将茴香醚(377 mg, 3.49 mmol)添加至(3- (1-三苯甲基-1*H*-咪唑-4-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.63 g, 3.49 mmol)于乙酸(5.0 mL)中的搅拌溶液中,并将反应混合物加热至60°C。24小时之后,将反应混合物在真空中浓缩并依次与甲苯和乙腈共沸。将所得残余物悬浮于EtOAc和DCM中,并将混合物吸附至CeliteTM上。将所得浆液通过硅胶上的柱色谱(0-100% (3:1 EtOAc:EtOH)/己烷作为洗脱液)纯化以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: *m/z* 226.2。

[0447] 中间体22

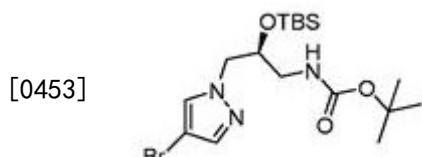
[0448] (S)-3- (2- ((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2- 氧代乙酰胺基)-2,2-二甲基-4- 氧代氮杂环丁烷-1- 基硫酸氢酯



[0450] 在0°C下向2- ((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2- 氧代乙酸(中间体5, 2 g, 7.4 mmol)、(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4- 氧代氮杂环丁烷-1- 基硫酸氢酯(3.1 g, 14.7 mmol, 来自商业来源CAS: 102507-49-3)和吡啶(1.8 mL, 22 mmol)于MeCN(37 mL)中的溶液中添加EDC(3.5 g, 18 mmol)。使反应物温热至环境温度过夜。16小时之后,将反应物倒入盐水(100 mL)并用MeCN(50 mL)萃取。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得残余物通过SiO₂快速色谱纯化并用己烷/(3:1 EtOAc/EtOH) 0-100%洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: *m/z* 465.2。

[0451] 中间体23

[0452] (S)- (3- (4-溴-1*H*-吡唑-1-基) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯



[0454] 步骤A:N- [(2S)-2,3-二羟基丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0455] 向500-mL四颈圆底烧瓶中放置(2S)-3-氨基丙烷-1,2-二醇(20 g, 220 mmol, 1当量)于甲醇(200 mL)中的溶液和二碳酸二叔丁酯(57 g, 261 mmol, 1.2当量)。将反应物

在室温下搅拌过夜,且然后在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶柱上用二氯甲烷/甲醇(10:1)纯化,以得到标题化合物。

[0456] 步骤B: (S)-[2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0457] 向500mL 3颈圆底烧瓶中放置N-[^(2S)-2,3-二羟基-丙基]氨基甲酸叔丁酯(20 g, 105 mmol, 1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(200 mL)中的溶液和咪唑(32 g, 470 mmol, 4.50当量)。然后在0℃下以几批添加叔丁基(氯)二甲基甲硅烷(40.8 g, 271 mmol, 2.6当量)。将反应物在室温下搅拌过夜,且然后用乙酸乙酯(500 mL)稀释。将所得混合物用水(2x400 mL)和盐水(400 mL)洗涤,然后在真空下浓缩。将所得残余物用乙酸乙酯/石油醚(1:20)施加至硅胶柱上,以得到标题化合物。

[0458] 步骤C: (S)-[2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-羟基丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0459] 向5L 4颈圆底烧瓶中放置N-[^(2S)-2,3-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]氨基甲酸叔丁酯(200 g, 476 mmol, 1当量)于乙醇(2 L)中的溶液和PPTS(110 g, 1当量)。将反应物在室温下搅拌过夜,且然后通过添加TEA(100 mL)来淬灭。将所得混合物在真空下浓缩。将所得溶液用2 L乙酸乙酯稀释,且然后用H₂O(2 L)洗涤。将混合物经无水硫酸镁干燥并在真空下浓缩。将所得残余物在硅胶柱上用乙酸乙酯/石油醚(1:3)纯化,以得到标题化合物。

[0460] 步骤D: 甲磺酸(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酯

[0461] 将N-[^(2S)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-羟基丙基]氨基甲酸叔丁酯(40 g, 131 mmol, 1当量)于二氯甲烷(400 mL)、TEA(36.5 mL, 2当量)和甲磺酰氯(14.5 mL, 1.50当量)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后通过添加碳酸氢钠(水溶液, 200mL)来淬灭反应。将所得溶液用乙酸乙酯(300 mL)萃取。将有机层合并,经无水硫酸镁干燥并在真空下浓缩,以得到标题化合物。

[0462] 步骤E: (S)-[3-溴-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基]氨基甲酸叔丁酯

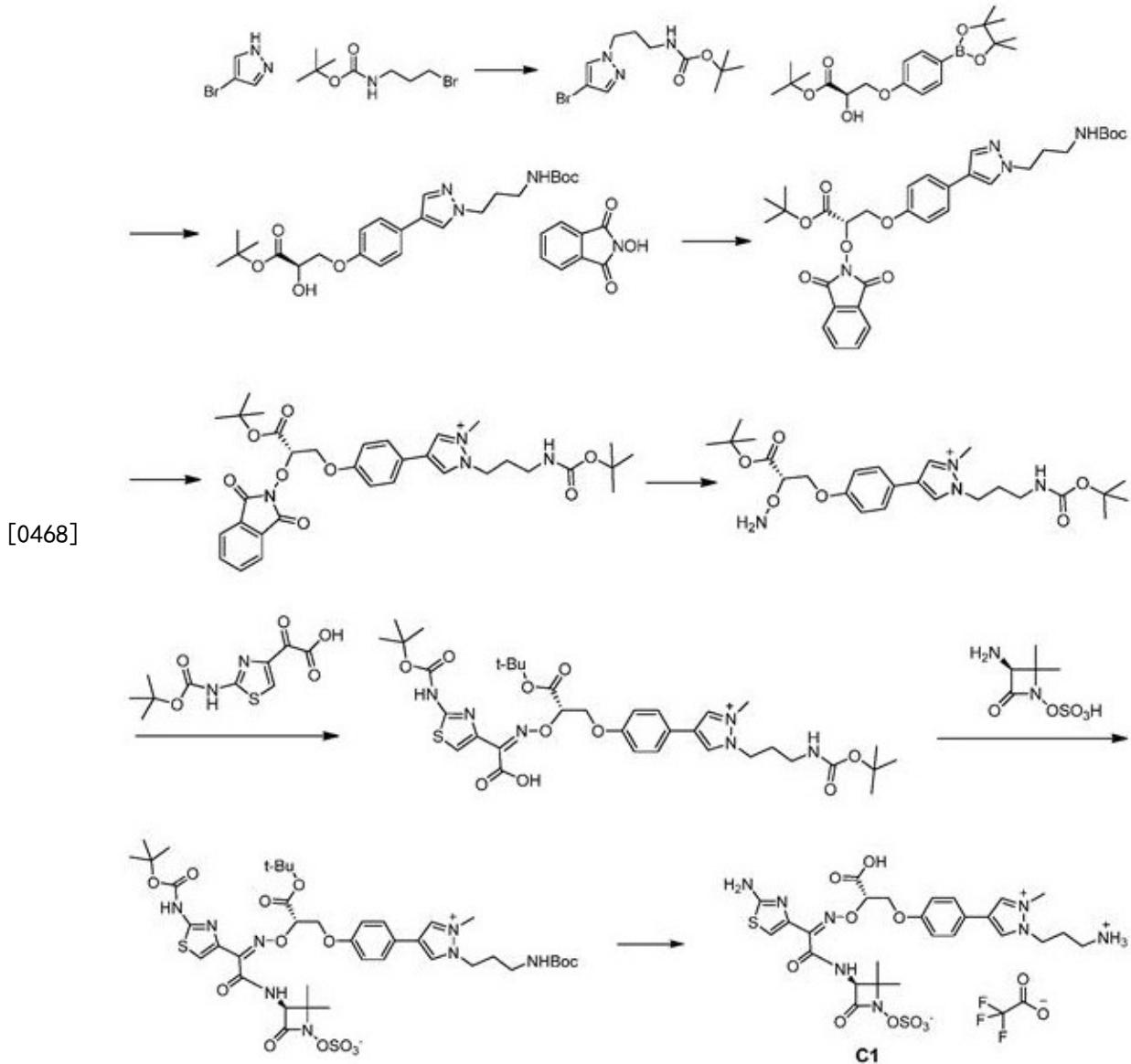
[0463] 将N-[^(2S)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-(甲磺酰基氧基)丙基]-氨基甲酸叔丁酯(47 g, 123 mmol, 1当量)于四氢呋喃(1600 mL)和溴锂(53 g, 610 mmol, 5当量)中的溶液在70℃下搅拌2天。然后将反应混合物用H₂O(500 mL)稀释,并将所得溶液用500 mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将所得残余物在硅胶柱上用乙酸乙酯/石油醚(1:30)纯化,以得到标题化合物。

[0464] 步骤F: (S)-[3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0465] 将N-[^(2S)-3-溴-2-[(叔丁基二甲基-甲硅烷基)氧基]丙基]氨基甲酸叔丁酯(210 g, 570 mmol, 1.20当量)、N,N-二甲基甲酰胺(2 L)、4-溴-1H-吡唑(70 g, 476 mmol, 1当量)和Cs₂CO₃(313 g, 957 mmol, 2当量)的溶液在70℃下搅拌过夜。然后将反应混合物用2L EA稀释。将所得混合物用H₂O(2x4L)洗涤。将混合物经无水硫酸镁干燥并在真空下浓缩。将所得残余物用乙酸乙酯/石油醚(1:10)施加至硅胶柱上,以得到标题化合物。LC-MS: (ES, m/z): 434 [M-H]⁻ ¹H-NMR: (400MHz, d-DMSO, ppm): δ -0.32(3H, s), 0.05(3H, s), 0.76(9H, s), 1.38(9H, s), 2.93-3.00(2H, m), 3.91-3.96(2H, m), 4.10-4.15(2H, m), 6.93-6.96(1H, t), 7.54(1H, s), 7.87(1H, s)。

[0466] 实施例1

[0467] (S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-铵基(ammonio)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐2,2,2-三氟乙酸盐(C1)



[0469] 步骤A: (3- (4-溴-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0470] 将4-溴-1H-吡唑(3 g, 20.4 mmol)、(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(4.86 g, 20.4 mmol)和碳酸铯(9.98 g, 30.6 mmol)于DMF(20 ml)的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用水(30 ml)稀释并用EtOAc(3x10 ml)萃取。将萃取物合并,经MgSO₄干燥并浓缩至干燥。将残余物通过快速柱(biotage 80g金二氧化硅柱)色谱纯化,用DCM/MeOH(0-10%)的梯度洗脱,以获得标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 304.19.¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.27 (s, 9H)。

[0471] 步骤B: (R)-3- (4- (1- ((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[0472] 在25 mL小瓶中,向(S)-2-羟基-3- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊

烷-2-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(5 g, 13.7 mmol)、(3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(4.18 g, 13.7 mmol)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(0.895 g, 1.37 mmol)于THF(150 ml)中的溶液中添加1M磷酸三钾水溶液(41.2 ml, 41.2 mmol)。将小瓶密封, 脱气(3x), 并用N₂再填充, 并在60℃下搅拌过夜。LC-MS表明完全转化。将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液(100 mL)稀释。分离有机相, 并将水相用EtOAc(2x60 mL)萃取。将有机萃取物合并, 经MgSO₄干燥并浓缩至干燥。将残余物在Flash SiO₂柱(120g金)上用己烷/EtOAc(0-100%)纯化, 以获得标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 462.56。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (d, J=7.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J=7.5 Hz, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

[0473] 步骤C: (S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯

[0474] 向(S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(2.2g, 4.77 mmol)、2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.933 g, 5.72 mmol)和三苯基膦(1.50 g, 5.72 mmol)于DCM(100ml)中的溶液中添加DIAD(1.11 ml, 5.72 mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。LC-MS表明完全转化。将混合物浓缩至干燥, 并通过SiO₂快速色谱(120g金)纯化, 用己烷/EtOAc 0-100%洗脱, 以获得标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 607.59。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.92 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (d, J=7.5 Hz, 2H), 6.92 (d, J=7.5 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

[0475] 步骤D: (S)-4-(4-(3-((叔丁氧基)丙基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0476] 向(S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(1.8g, 2.97 mmol)于乙腈(100 ml)中的溶液中添加碘甲烷(4.21g, 29.7 mmol)。将混合物密封于250 ml压力瓶中并在70℃下搅拌16小时。LC-MS表明转化的完成。然后将混合物冷却至室温, 在真空下浓缩至干燥, 以得到标题化合物, 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LC-MS [M]⁺: m/z 621.61。

[0477] 步骤E: (S)-4-(4-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0478] 向(S)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物(2g, 2.67 mmol)于乙腈(20 ml)中的溶液中添加肼(0.092 ml, 2.94 mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。LC-MS表明转化的完成。然后将混合物在真空下浓缩至干燥, 以得到标题化合物, 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LC-MS [M]⁺: m/z 491.35。

[0479] 步骤F: (S,Z)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)-噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0480] 向(S)-4-(4-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物(1.6g, 2.59 mmol)于乙醇(100 ml)

和 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (20 mL) 中的溶液中添加 2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸 (0.775 g, 2.85 mmol, 中间体5)。将混合物在室温下搅拌4小时。LC-MS表明完全转化。将混合物浓缩,以得到标题化合物,其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LC-MS $[\text{M}]^+$: m/z 745.43。

[0481] 步骤G: $(S)\text{-}3\text{-}((Z)\text{-}2\text{-}(((S)\text{-}1\text{-}(叔丁氧基)\text{-}3\text{-}(4\text{-}(1\text{-}(3\text{-}((叔丁氧基\text{-}羰基)氨基)丙基)\text{-}2\text{-}甲基\text{-}1H\text{-}吡唑\text{-}2\text{-}鎓\text{-}4\text{-}基)苯氧基)\text{-}1\text{-}氧代丙\text{-}2\text{-}基)氨基)亚氨基)\text{-}2\text{-}((叔丁氧基\text{-}羰基)氨基)噻唑\text{-}4\text{-}基)乙酰胺基\text{-}2,2\text{-}二甲基\text{-}4\text{-}氧代氮杂环丁烷\text{-}1\text{-}基硫酸酯盐$

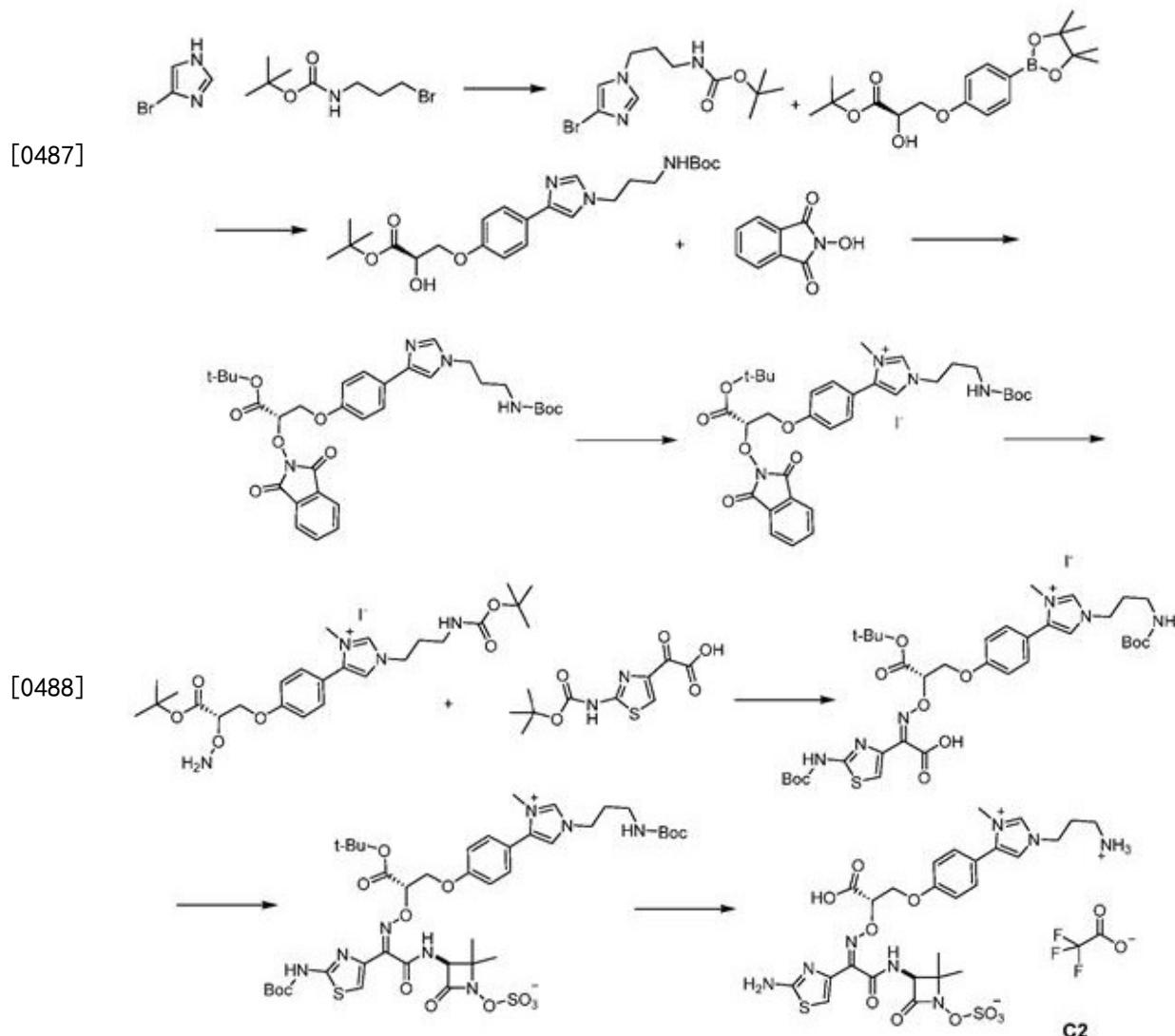
[0482] 向 $(S,Z)\text{-}4\text{-}(4\text{-}(3\text{-}((叔丁氧基)丙基)\text{-}2\text{-}(((2\text{-}((叔丁氧基\text{-}羰基)氨基)噻唑\text{-}4\text{-}基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)\text{-}3\text{-}氧代丙氧基)苯基)\text{-}1\text{-}(3\text{-}((叔丁氧基\text{-}羰基)氨基)丙基)\text{-}2\text{-}甲基\text{-}1H\text{-}吡唑\text{-}2\text{-}鎓$ (1.9 g, 2.17 mmol) 于 DMF (20 mL) 中的溶液中添加 DCC (0.898 g, 4.35 mmol) 和 HOBt (0.667 g, 4.35 mmol)。然后将混合物在室温下搅拌30分钟,随后添加 $(S)\text{-}3\text{-}氨基\text{-}2,2\text{-}二甲基\text{-}4\text{-}氧代氮杂环丁烷\text{-}1\text{-}基硫酸氢酯}$ (0.915 g, 4.35 mmol, 来自商业来源CAS: 102507-49-3) 和碳酸氢钠 (1.10 g, 13.1 mmol)。将最终混合物在室温下搅拌过夜(16小时)。LC-MS表明完全转化。将DMF溶液在 N_2 气流下干燥过夜。将残余物重新溶解于 MeCN/水 (2:1, 2.5 mL) 中并通过反相 ISCO 柱 (130g) 纯化, 用 MeCN/ $\text{H}_2\text{O}/0.05\% \text{TFA}$ (0-100%) 洗脱。将级分收集并冻干以获得标题化合物。LC-MS $[\text{M}]^+$: m/z 938.00。 $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.53 (s, 1H), 8.94 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 9H)。

[0483] 步骤H: 单 $(4\text{-}(4\text{-}((S)\text{-}2\text{-}(((Z)\text{-}1\text{-}(2\text{-}氨基\text{-}噻唑\text{-}4\text{-}基)\text{-}2\text{-}((S)\text{-}2,2\text{-}二甲基\text{-}4\text{-}氧代\text{-}1\text{-}((磺基\text{-}氨基)氮杂环丁烷\text{-}3\text{-}基)氨基)\text{-}2\text{-}氧代\text{-}2\text{-}乙基)氨基)氧基)\text{-}2\text{-}羧基\text{-}乙氧基)苯基)\text{-}1\text{-}(3\text{-}铵基丙基)\text{-}2\text{-}甲基\text{-}1H\text{-}吡唑\text{-}2\text{-}鎓$ 单 $(2,2,2\text{-}三氟乙酸盐)$

[0484] 向 $4\text{-}(4\text{-}((S)\text{-}3\text{-}((叔丁氧基)丙基)\text{-}2\text{-}(((E)\text{-}1\text{-}(2\text{-}((叔丁氧基\text{-}羰基)氨基)丙基)\text{-}2\text{-}甲基\text{-}1H\text{-}吡唑\text{-}2\text{-}鎓\text{-}3\text{-}氧代\text{-}丙氧基)苯基)\text{-}1\text{-}(3\text{-}((叔丁氧基\text{-}羰基)氨基)丙基)\text{-}2\text{-}甲基\text{-}1H\text{-}吡唑\text{-}2\text{-}鎓$ (40 mg, 0.043 mmol) 于 DCM (1 mL) 中的溶液中添加 1 mL TFA。将混合物在室温下搅拌30分钟。LC-MS表明完全转化。将混合物在真空下浓缩至干燥(不加热), 添加 DCM (10 mL) 并浓缩三次以除去TFA。将残余物用干燥 MeCN (2x2 mL) 洗涤以除去杂质。将残余物溶解于 H_2O 中并在制备型HPLC上用 MeCN/ H_2O (两者中 0.05% TFA) (10分钟内梯度 0-40%) 纯化。将产物级分收集并冻干以获得标题化合物。LC-MS $[\text{M}]^+$: m/z 681.48。 $^1\text{H}\text{NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.78 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=6.8$, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.39 (m, 2H)。

[0485] 实施例2

[0486] $(S)\text{-}3\text{-}((Z)\text{-}2\text{-}(2\text{-}氨基\text{-}噻唑\text{-}4\text{-}基)\text{-}2\text{-}((S)\text{-}2\text{-}(4\text{-}(1\text{-}(3\text{-}铵基丙基)\text{-}3\text{-}甲基\text{-}1H\text{-}咪唑\text{-}3\text{-}鎓\text{-}4\text{-}基)苯氧基)\text{-}1\text{-}羧基\text{-}乙氧基)亚氨基)乙酰胺基\text{-}2,2\text{-}二甲基\text{-}4\text{-}氧代氮杂环丁烷\text{-}1\text{-}基硫酸酯盐 (C2)}$



(276 mg, 0.906 mmol) (中间体4)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(53.7 mg, 0.082 mmol)、THF (4 ml) 和磷酸钾(2.471 ml, 2.471 mmol, 1M水溶液)。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 462。

[0493] 步骤C: (S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯

[0494] 程序与实施例1中的步骤C相同,其用以下试剂: (R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(0.25g, 0.542 mmol)、2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.097 g, 0.596 mmol)、三苯基膦(0.170 g, 0.650 mmol)、DIAD (0.126 ml, 0.650 mmol) 和THF (2 ml)。LC-MS $[M + H]$: m/z 607。

[0495] 步骤D: (S)-4-(4-(3-((叔丁氧基)氨基)丙基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物 程序与实施例1中的步骤D相同,其用以下试剂: (S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(0.17g, 0.280 mmol)、MeI (0.105 ml, 1.681 mmol)/MeCN (2 ml)。LC-MS $[M]^+$: m/z 621。

[0496] 步骤E: (S)-4-(4-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物

[0497] 程序与实施例1中的步骤E相同,其用以下试剂: (S)-4-(4-(3-((叔丁氧基)氨基)丙基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物(0.210 g, 0.28mmol)、肼(8.79 μ l, 0.280 mmol)/EtOH (4 ml)。LC-MS $[M]^+$: m/z 491。

[0498] 步骤F: (S,Z)-4-(4-(3-((叔丁氧基)氨基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)-噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物

[0499] 程序与实施例1中的步骤F相同,其用以下试剂: (S)-4-(4-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓(0.173 g, 0.28 mmol)、2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(0.080 g, 0.294 mmol) (中间体5)/EtOH (4 ml) 和ClCH₂CH₂Cl (2 ml)。LC-MS $[M]^+$: m/z 745。

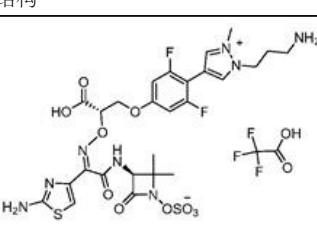
[0500] 步骤G: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-4-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[0501] 程序与实施例1中的步骤G相同,其用以下试剂: (S,Z)-4-(4-(3-((叔丁氧基)氨基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物(0.244g, 0.280 mmol)/DMF (4 ml)、DCC (0.144 g, 0.699 mmol)、HOBT (0.107 g, 0.699 mmol)、(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(0.118 g, 0.559 mmol) 和碳酸氢钠(0.117 g, 1.398 mmol)。反应完成之后,将粗混合物过滤并直接通过RP-HPLC (Gilson) (C-18柱) 纯化,用ACN/H₂O/0.05%TFA (20-100%, 10min) 洗脱。将产物分级冻干以得到标题化合物。LC-MS : $[M]^+$ m/z 937.85。

[0502] 步骤H: 单(4-(4-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)苯基)-1-(3-铵基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓单(2,2,2-三氟乙酸盐)

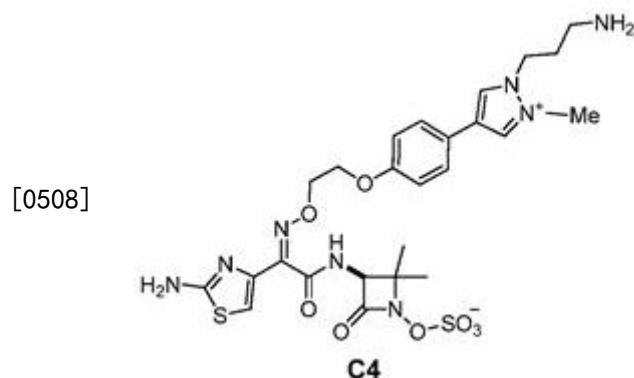
[0503] 向4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓(0.17g, 0.162 mmol)于CH₂Cl₂(0.5 ml)中的溶液中添加TFA(0.5ml)。将溶液在室温下搅拌1小时。在真空下除去溶剂。将残余物用Et₂O洗涤两次，并在真空下干燥，以得到粗固体。将粗产物溶解于水(2ml)和DMSO(0.5ml)中，且然后在RP-HPLC(Gilson)(C-18柱)上纯化，用MeCN/水(两者中0.05%甲酸)(梯度为15分钟内0-60%)洗脱。将产物级分收集并冻干以获得标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 681.38.¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ_H 8.97 (d, J = 1.8 Hz, 1 H); 7.73 (s, 1 H); 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.15-7.17 (m, 2 H); 6.93 (s, 1 H); 5.15-5.16 (m, 1 H); 4.64-4.67 (m, 1 H); 4.53-4.57 (m, 2 H); 4.38 (t, J = 7.0 Hz, 2 H); 3.86 (s, 3 H); 3.07-3.10 (m, 2 H); 2.30-2.33 (m, 2 H); 1.53 (s, 3 H); 1.18 (s, 3 H)。

[0504] 表1. 通过使用通常与实施例2中相同的程序(替代适当的试剂)，合成实施例3并通过LC/MS表征。

实施例	名称	结构	LCMS [M] ⁺
3	(S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3,5-二氟苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐与2,2,2-三氟乙酸的混合物(1:1)		717.46

[0506] 实施例4

[0507] (S,Z)-3-(2-((2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(C4)



[0509] 步骤A: (3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0510] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(2 g, 10.3 mmol) (3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(2.45 g, 10.3 mmol)和碳

酸铯 (3.36 g, 10.3 mmol) 于DMF (20 mL) 中的溶液在60℃下搅拌过夜。将混合物分配于EtOAc和水之间。分层，并将有机层用水洗涤。将有机物用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)并浓缩至干燥。所得标题化合物不经纯化即用于下一步骤。LC-MS $[\text{M} + \text{H}]^+ : m/z$ 352.6。

[0511] 步骤B:1-溴-4-(2-溴乙氧基)苯

[0512] 将1,2-二溴乙烷(4.26 mL, 49.4 mmol)和碳酸铯(6.83 g, 49.4 mmol)添加至4-溴苯酚(1.40 g, 8.09 mmol)于丙酮(10 mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至80℃持续8小时，在此时，将反应物冷却至室温并过滤。将有机滤液浓缩，并将所得粗残余物通过硅胶上的柱色谱(EtOAc:己烷的10-100%梯度作为洗脱液)纯化，以得到标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) d 7.42 (br, 2H), 6.90 (br, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.71 (m, 2H)。

[0513] 步骤C: (3-(4-(4-(2-溴乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0514] 将2.0 M碳酸钠水溶液(1.60 mL, 3.20 mmol)添加至含有1-溴-4-(2-溴乙氧基)苯(300 mg, 1.07 mmol)、(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)-氨基甲酸叔丁酯(565 mg, 1.61 mmol)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(78 mg, 0.11 mmol)于1,4-二氧杂环己烷(4.3 mL)中的搅拌溶液的微波小瓶中。将混合物经由氮气流脱气近似5分钟，在该点，将小瓶密封并在微波反应器中加热至120℃持续20分钟。冷却至室温之后，将混合物过滤通过CeliteTM(硅藻土)垫，并将固体层用EtOAc冲洗。将合并的有机物浓缩，并将所得粗残余物通过硅胶上的柱色谱(0-60% EtOAc:己烷作为洗脱液)纯化，以得到标题化合物。LC-MS $[\text{M} + \text{Na}]^+ : m/z$ 446.3。

[0515] 步骤D: (3-(4-(4-(2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

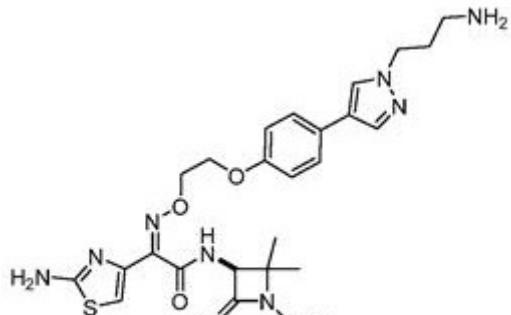
[0516] 将N-羟基邻苯二甲酰亚胺(185 mg, 1.13 mmol)添加至(3-(4-(2-溴乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)氨基甲酸叔丁酯(320 mg, 0.754 mmol)和DBU (138 mg, 0.905 mmol)于DMF (3.8 mL)中的搅拌溶液中，并将所得混合物加热至50℃。16小时之后，将反应混合物冷却至室温，并添加EDC (117 mg, 0.754 mmol)。在室温下搅拌30分钟之后，将反应混合物分配于EtOAc和水之间。分层，并将有机层用水洗涤，随后用盐水洗涤。将有机物干燥(Na_2SO_4)，过滤并浓缩，以得到粗残余物，其通过硅胶上的柱色谱(0-50%梯度EtOAc:己烷作为洗脱液)纯化，以得到标题化合物。LC-MS $[\text{M} + \text{H}]^+ : m/z$ 507.3。

[0517] 遵循与用于实施例1的步骤D-H中所述的那些程序类似的程序，将上述中间体(步骤D的产物)转化为(S,Z)-3-(2-((2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-基)苯氧基)乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐。LC-MS $[\text{M} + \text{H}]^+ : m/z$ 637.2。

[0518] 实施例5

[0519] (S,Z)-3-(2-((2-(4-(1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯(C5)

[0520]

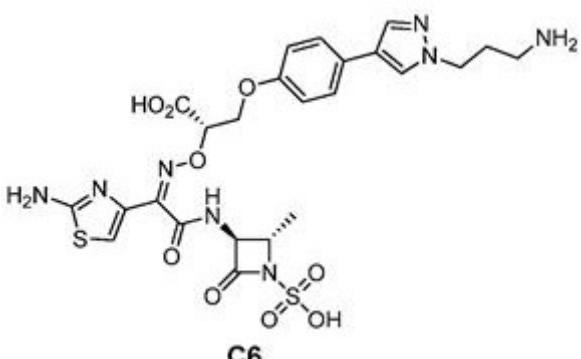
**C5**

[0521] 遵循与用于实施例1的步骤E-H中所述的那些程序类似的程序,从(3-(4-(2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基丙基)氨基甲酸叔丁酯制备化合物5。LC-MS $[M + H]^+$: *m/z* 623.3。

[0522] 实施例6

[0523] (S)-3-(4-(1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((2S,3S)-2-甲基-4-氧化-1-磺基氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基)丙酸 (C6)

[0524]

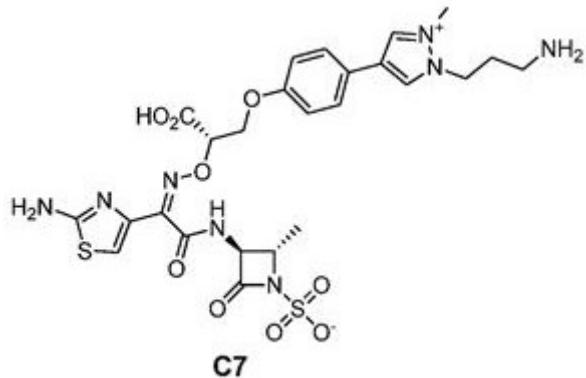
**C6**

[0525] 遵循与上述对于实施例1所述的那些程序类似的程序,通过省略步骤D且在适当时用(2S,3S)-3-氨基-2-甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-磺酸(来自商业来源CAS: 80080-65-1)替代(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯,制备化合物6。LC-MS $[M + H]^+$: *m/z* 637.4。

[0526] 实施例7

[0527] (2S,3S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2-甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-磺酸盐 (C7)

[0528]

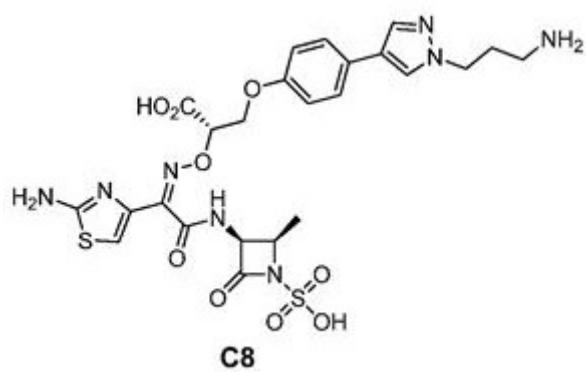


[0529] 遵循与上述对于实施例1所述的那些程序类似的程序,用(*2S,3S*)-3-氨基-2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-磺酸(CAS: 80582-09-8)替代(*S*)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯,制备化合物7。LC-MS [M + H]⁺: m/z 651.4。

[0530] 实施例8

[0531] (*S*)-3-(4-(1-(3-氨基丙基)-1*H*-吡唑-4-基)苯氧基)-2-(((*Z*)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((*2R,3S*)-2-甲基-4-氧代-1-磺基氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸 (C8)

[0532]

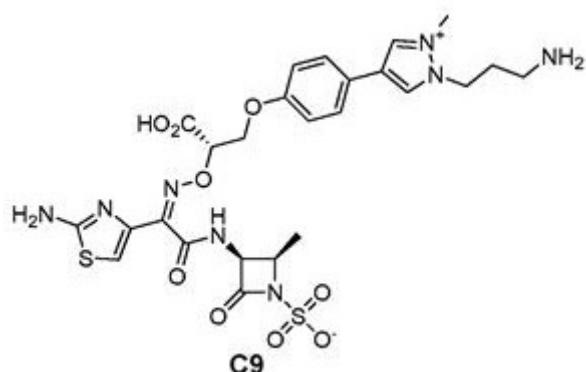


[0533] 遵循与上述对于实施例1所述的那些程序类似的程序,通过省略步骤D且在适当时用(*2R,3S*)-3-氨基-2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-磺酸替代(*S*)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯,制备化合物8。LC-MS [M + H]⁺: m/z 637.4。

[0534] 实施例9

[0535] (*2R,3S*)-3-((*Z*)-2-((*S*)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1*H*-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-磺酸盐 (C9)

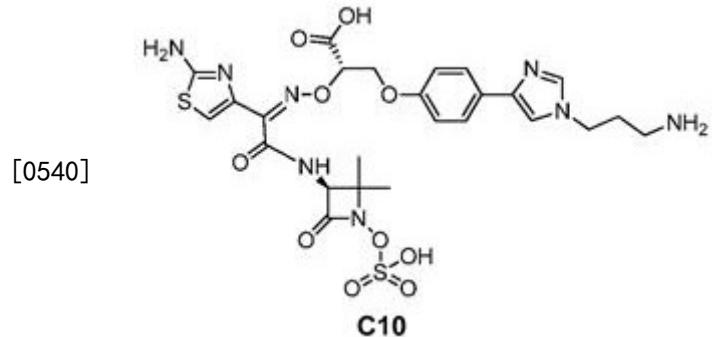
[0536]



[0537] 遵循与上述对于实施例1所述的那些程序类似的程序,用(*2R,3S*)-3-氨基-2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-磺酸替代(*S*)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯,制备化合物9。LC-MS [M + H]⁺: m/z 651.3。

[0538] 实施例10

[0539] (*S*)-3-(4-(1-(3-氨基丙基)-1*H*-咪唑-4-基)苯氧基)-2-(((*Z*)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((*S*)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸 (C10)



[0541] 步骤A: (*S*)-2-(氨基氧基)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1*H*-咪唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯

[0542] 程序与实施例1中的步骤E相同,其用以下试剂: (*S*)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1*H*-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(80 mg, 0.109 mmol) (来自实施例2中的步骤C)、肼(3.42 μl, 0.109 mmol)/EtOH (4 ml)。LC-MS [M+H]⁺: m/z 477.26。

[0543] 步骤B: (*S,Z*)-2-(((1-(叔丁氧基)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1*H*-咪唑-4-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)-氨基)噻唑-4-基)乙酸

[0544] 程序与实施例1中的步骤F相同,其用以下试剂: 2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(42.0 mg, 0.154 mmol) (中间体6)和(*S*)-2-(氨基氧基)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1*H*-咪唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(70 mg, 0.147 mmol)/EtOH (4 ml)和C1CH₂CH₂Cl (2 ml)。LC-MS [M+H]⁺: m/z 731.34。

[0545] 步骤C: (*S*)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1*H*-咪唑-4-基)苯氧基)-2-(((*Z*)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((*S*)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸叔丁酯

[0546] 程序与实施例1中的步骤G相同,其用以下试剂: (*S,Z*)-2-(((1-(叔丁氧基)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1*H*-咪唑-4-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸(107mg, 0.146 mmol)、DCC (76 mg, 0.366 mmol)、HOBT (56.1 mg, 0.366 mmol)、(*S*)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(61.6 mg, 0.293 mmol)和碳酸氢钠(61.5 mg, 0.732 mmol)/DMF (4 ml)。纯化方法与实施例2中的步骤G中相同。LC-MS [M+HM+H]⁺: m/z 923.48。

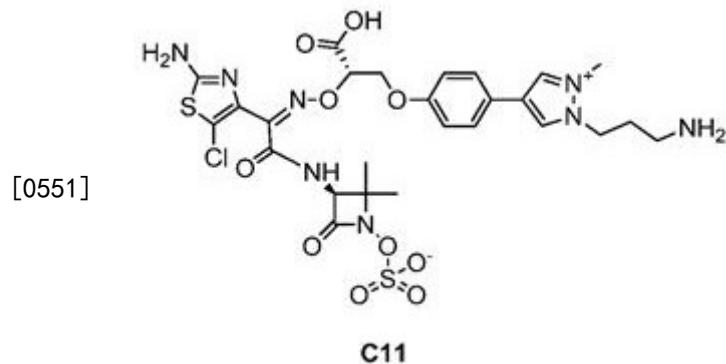
[0547] 步骤D: (*S*)-3-(4-(1-(3-氨基丙基)-1*H*-咪唑-4-基)苯氧基)-2-(((*Z*)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((*S*)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸 (C10)

代亚乙基)氨基)氧基)丙酸

[0548] 程序与实施例2中的步骤H相同,其用以下试剂:(S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸叔丁酯(36 mg, 0.035 mmol)/CH₂Cl₂ (0.5 ml)和TFA (0.5 ml, 6.49 mmol)。LC-MS [M]⁺: m/z 667.24。¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ_H 9.42 (d, J = 8.0 Hz, 1 H); 7.76 (s, 1 H); 7.27 (s, 2 H); 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 6.79 (s, 1 H); 4.93 (s, 1 H); 4.61 (d, J = 7.9 Hz, 1 H); 4.34 (d, J = 32.5 Hz, 2 H); 4.14 (s, 2 H); 2.78 (s, 2 H); 2.06 (br s, 2 H); 1.36 (s, 3 H); 1.12 (s, 3 H)。

[0549] 实施例11

[0550] (S)-3-((Z)-2-(2-氨基-5-氯噻唑-4-基)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(C11)



[0552] 步骤A: (S,Z)-4-(4-(3-((叔丁氧基)氨基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氯噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

[0553] 程序与实施例1中的步骤F相同,其用以下试剂:2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氯噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(0.052 g, 0.170 mmol, 中间体6)和(S)-4-(4-(2-(氨基氨基)-3-((叔丁氧基)氨基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物(0.1 g, 0.162 mmol) (来自实施例1中的步骤E)、EtOH (4 ml)和C₁CH₂CH₂Cl (2 ml)。LC-MS [M]⁺: m/z 779.30。

[0554] 步骤B: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((叔丁氧基)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氯噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

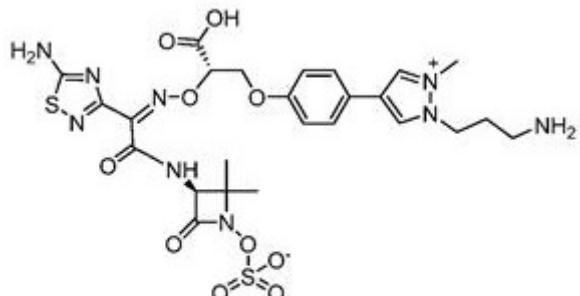
[0555] 程序与实施例2中的步骤G相同,其用以下试剂:(S,Z)-4-(4-(3-((叔丁氧基)氨基)-2-(((2-((叔丁氧基)氨基)-5-氯噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物(0.14 g, 0.154 mmol)、DCC (0.080 g, 0.386 mmol)、HOBT (0.059 g, 0.386 mmol)、(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(0.065 g, 0.309 mmol)、碳酸氢钠(0.065 g, 0.772 mmol)/DMF (4 ml)。LC-MS [M]⁺: m/z 971.43。

[0556] 步骤C: (S)-3-((Z)-2-(2-氨基-5-氯噻唑-4-基)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[0557] 程序与实施例2中的步骤H相同,其用以下试剂:4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氯-噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基)氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化-亚乙基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(36 mg, 0.033 mmol)、CH₂Cl₂(0.5 ml)和TFA(1ml, 6.49 mmol)。LC-MS [M]⁺: m/z 715.22。¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ_H 8.77 (br s, 1 H); 8.65 (brs, 1 H); 7.34 (br s, 4 H); 6.97 (s, 2 H); 4.82 (s, 1 H); 4.72 (br s, 1 H); 4.57 (br s, 2 H); 4.50 (br s, 2 H); 4.27 (br s, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 3.01 (br s, 2 H); 2.21 (br s, 1 H); 2.11 (br s, 1 H); 1.42 (s, 3 H); 1.30 (br s, 3 H)。

[0558] 实施例12

[0559] (S)-3-((Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(C12)



[0560]

C12

[0561] 步骤A: (S,Z)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

[0562] 程序与实施例1中的步骤F相同,其用以下试剂:2-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-氧化乙酸(0.046 g, 0.170 mmol) (中间体7)和(S)-4-(4-(2-(氨基)氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物(0.1g, 0.162 mmol)/EtOH(4 ml)和C1CH₂CH₂Cl(2 ml)。LC-MS [M]⁺: m/z 746.31。

[0563] 步骤B: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-氧化丙-2-基)氨基)-2-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[0564] 程序与实施例2中的步骤G相同,其用以下试剂:(S,Z)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物(0.14 g,

0.160 mmol)、DCC (0.083 g, 0.401 mmol)、HOBT (0.061 g, 0.401 mmol)、(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(0.067 g, 0.320 mmol)和碳酸氢钠(0.067 g, 0.801 mmol)/DMF (4 ml)。LC-MS [M]⁺: m/z 938.61。

[0565] 步骤C: (S)-3-((Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻唑-3-基)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[0566] 程序与实施例2中的步骤H相同,其用以下试剂:4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((Z)-(1-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1,2,4-噻唑-3-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(0.14g, 0.133 mmol)/CH₂Cl₂ (0.5 ml)和TFA (0.5ml, 6.49 mmol)。LC-MS [M]⁺: m/z 682.27。¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ_H 8.72 (s, 1 H); 8.61 (s, 1 H); 8.11 (s, 2 H); 7.29 (s, 2 H); 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 4.83 (s, 1 H); 4.73 (d, J = 7.6 Hz, 1 H); 4.60 (br s, 1 H); 4.51 (s, 2 H); 4.24 (d, J = 10.3 Hz, 1 H); 4.20 (s, 3H); 3.02 (d, J = 23.8 Hz, 2 H); 2.21 (br s, 1 H); 2.09 (br s, 1 H); 1.44 (s, 3 H); 1.30 (s, 3 H)。

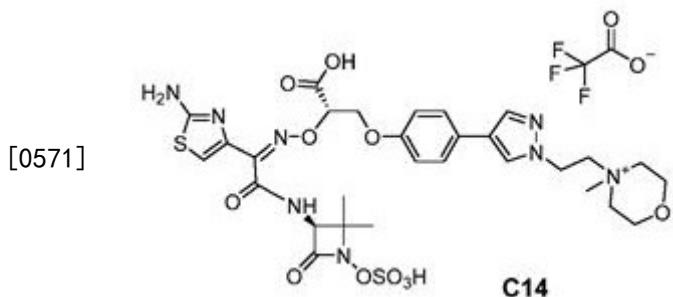
[0567] 表2. 通过使用通常实施例12中相同的程序(没有步骤D),合成实施例13并通过LC/MS表征。

[0568]

实施例	名称	结构	LLCMS [M+ 1]
13	3-(4-(5-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代-亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基丙-1-铵2,2,2-三氟乙酸盐		668.24

[0569] 实施例14

[0570] 4-(2-(4-(4-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-4-甲基吗啉-4-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐(C14)



[0572] 步骤A: (R)-2-羟基-3-(4-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯

[0573] 向中间体3 (R)-3-(4-溴苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(500 mg, 1.58 mmol)、4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)吗啉(726 mg, 2.36 mmol)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(103 mg, 0.158 mmol)于THF (10 ml)中的溶液中添加1M磷酸三钾水溶液(4.73 ml, 4.73 mmol)。将20 mL微波小瓶密封, 脱气(3x), 并用N₂再填充, 并在60℃下搅拌过夜。LC-MS表明完全转化。将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释, 用EtOAc (2×50 mL)萃取。将有机萃取物合并, 经MgSO₄干燥并浓缩至干燥。将残余物在Flash SiO₂柱(40g金)上用MeOH/DCM (0-15%)纯化, 以得到标题化合物。LC-MS [M+H]⁺: m/z 418.42。

[0574] 步骤B: (S)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-(4-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯

[0575] 程序与实施例1中的步骤C相同, 其用以下试剂: (R)-2-羟基-3-(4-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(0.480 g, 1.15 mmol)、2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.225 g, 1.38 mmol)、三苯基膦(0.362 g, 1.38 mmol)、DIAD (0.272 ml, 1.380 mmol)和THF (4 ml)。LC-MS [M + H]⁺: m/z 563.47。

[0576] 步骤C: (S)-4-(2-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)-苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-4-甲基吗啉-4-鎓碘化物

[0577] 向(S)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-(4-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(250 mg, 0.444 mmol)于乙腈(4 ml)中的溶液中添加碘甲烷(0.167 ml, 2.67 mmol), 将反应混合物在室温下搅拌过夜并在高真空下浓缩, 以得到标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 577.56。

[0578] 步骤D: (S)-4-(2-(4-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-4-甲基吗啉-4-鎓碘化物

[0579] 程序与实施例1中的步骤E相同, 其用以下试剂: (S)-4-(2-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-4-甲基吗啉-4-鎓碘化物(310 mg, 0.440 mmol)、肼(14.0 μl, 0.440 mmol)/EtOH (4 ml)。LC-MS [M]⁺: m/z 447.50。

[0580] 步骤E: (S,Z)-4-(2-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-4-甲基吗啉-4-鎓碘化物

[0581] 程序与实施例1中的步骤F相同, 其用以下试剂: 2-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1,

2,4-噻二唑-3-基)-2-氧代乙酸(0.118 g, 0.435 mmol) (中间体7) 和(S)-4-(2-(4-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-4-甲基吗啉-4-鎓碘化物(0.250 g, 0.435 mmol)/EtOH (6 ml) 和C1CH₂CH₂C1 (2 ml)。LC-MS [M]⁺: m/z 701.00。

[0582] 步骤F:4-(2-(4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-4-甲基吗啉-4-鎓碘化物

[0583] 程序与实施例2中的步骤F相同,其用以下试剂:(S,Z)-4-(2-(4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-4-甲基吗啉-4-鎓碘化物(0.250 g, 0.302 mmol)、DCC (0.124 g, 0.603 mmol)、HOBT (0.092 g, 0.603 mmol)、(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(0.127 g, 0.603 mmol)、碳酸氢钠(0.101 g, 1.207 mmol)/DMF (4 ml)。LC-MS [M]⁺: m/z 894.00。

[0584] 步骤G:(S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-1-羧基-2-(4-(1-(2-(4-甲基-吗啉代-4-鎓)乙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[0585] 程序与实施例2中的步骤H相同,其用以下试剂:4-(2-(4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)-氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-4-甲基吗啉-4-鎓碘化物(0.070g, 0.069 mmol)/CH₂C1₂ (0.5 ml) 和TFA (0.5ml, 6.49 mmol)。LC-MS [M+H]⁺: m/z 737.43。

[0586] 表3. 通过使用与实施例1中相同的程序,合成实施例15-22并通过LC/MS表征

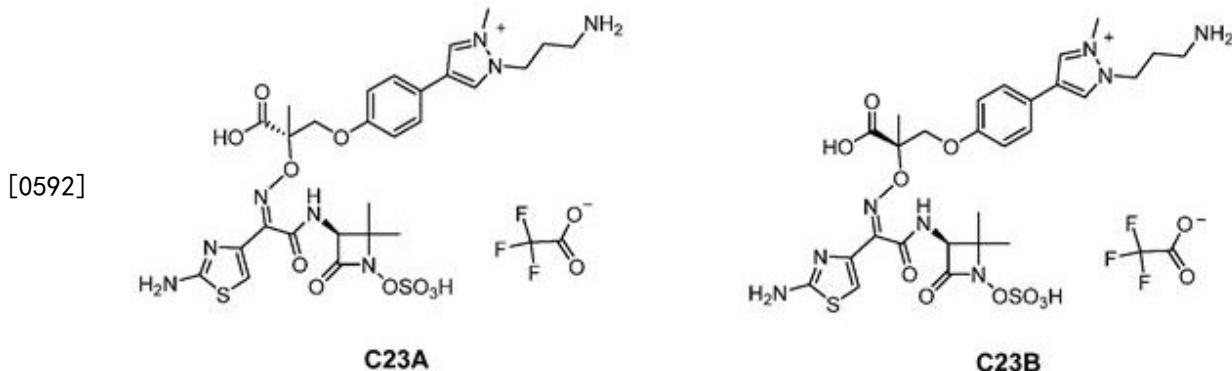
实施例	名称	结构	LCMS [M] ⁺
15	1-(3-氨基丙基)-4-(4-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)-3-氟苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓, TFA 盐(1:1)		699
16	(S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		693
[0587]			
17	(S)-3-((Z)-2-((S)-2-(4-(1-(2-氨基乙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		667
18	1-(3-氨基丙基)-3-(4-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-2,2,2-三氟乙酸盐		681

	19	1-(3-氨基丙基)-3-(4-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)苯基)-2,4-二甲基-1H-吡唑-2-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐		695
[0588]	20	1-(3-氨基丙基)-4-(4-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)苯基)-2,3,5-三甲基-1H-吡唑-2-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐		709
[0588]	21	1-(3-氨基丙基)-5-(4-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)苯基)-2,3-二甲基-1H-吡唑-2-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐		695
[0589]	22	1-(3-氨基丙基)-3-(4-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基丙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐		695

[0589] 实施例23A和23B

[0590] 23A:1-(3-氨基丙基)-4-(4-(2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基丙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐

[0591] 23B:1-(3-氨基丙基)-4-(4-(2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基丙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐



[0593] 步骤A: (3- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑-1-基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯

[0594] 将碳酸铯(12.2 g, 37.5 mmol)添加至4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑(4.85g, 25.00 mmol)、(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(5.95 g, 25.0 mmol)于40 mL DMF中的室温混合物中，并将混合物在室温下搅拌过夜。LC-MS显示反应完成。将混合物用EtOAc和水稀释。用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经MgSO₄干燥。过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的柱色谱纯化，用EtOAc/异己烷(10-80%梯度)洗脱，以获得标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 352.33。

[0595] 步骤B:3- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) -2-甲基丙酸叔丁酯

[0596] 向2- (氨基氧基) -3- (4-溴苯氧基) -2-甲基丙酸叔丁酯(100 mg, 0.289 mmol)、(3- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑-1-基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯(101 mg, 0.289 mmol)和1,1' -双 (二-叔丁基膦基) 二茂铁二氯化钯(18.82 mg, 0.029 mmol)于二氧杂环己烷(1 ml)中的溶液中添加1M磷酸钾水溶液(0.867 ml, 0.867 mmol)。将小瓶密封，脱气，并用N₂再填充，并在70℃下搅拌1小时。LC-MS表明完全转化。用水稀释。用EtOAc萃取2次。将有机层经MgSO₄干燥，过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的柱色谱纯化，用CH₂Cl₂/MeOH (100~90%)洗脱，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 491.43。

[0597] 步骤C:3- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) -2-甲基丙酸叔丁酯

[0598] 将4-甲基苯-磺酸(12%, 在乙酸中) (63.2 mg, 0.044 mmol)添加至2- (氨基氧基) -3- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2-甲基丙酸叔丁酯(540 mg, 1.10 mmol)、分子筛(200 mg)于甲苯中的室温混合物中，并将混合物在100℃下搅拌4小时。LC-MS显示反应几乎完成。过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的柱色谱纯化，用CH₂Cl₂/MeOH (100~90%)洗脱，以获得标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 622.56。

[0599] 步骤D:4- (4- (3- (叔丁氧基) -2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) -2-甲基-3- 氧代丙氧基) -苯基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -2- 甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

[0600] 程序与实施例1中的步骤D相同，其用以下试剂:3- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) -2-甲基丙酸叔丁酯(0.495g, 0.797 mmol)、MeI (0.399 ml, 6.38 mmol)/MeCN (3 ml)。LC-MS [M]⁺: m/z 635.58。

[0601] 步骤E: (Z)-4- (4- (3- (叔丁氧基) -2- (((2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-4-基)

(羧基)亚甲基氨基)氧基)-2-甲基-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

[0602] 将肼(0.024 mL, 0.763 mmol)/0.3 mL DCM添加至4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-2-甲基-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(485 mg, 0.763 mmol)于EtOH/DCM中的搅拌的室温混合物中,并将混合物在室温下搅拌4小时。LC-MS显示生成了中间体。然后添加2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(228 mg, 0.839 mmol)并在室温下搅拌过夜。LC-MS显示反应完成。过滤溶液,并浓缩滤液。将残余物通过制备型HPLC纯化,用乙腈/水 + 0.05% TFA (0~100%)洗脱,以获得标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 759.58。

[0603] 步骤F:4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((2R,3S)-2-甲基-4-氧代-1-磺基氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-甲基-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

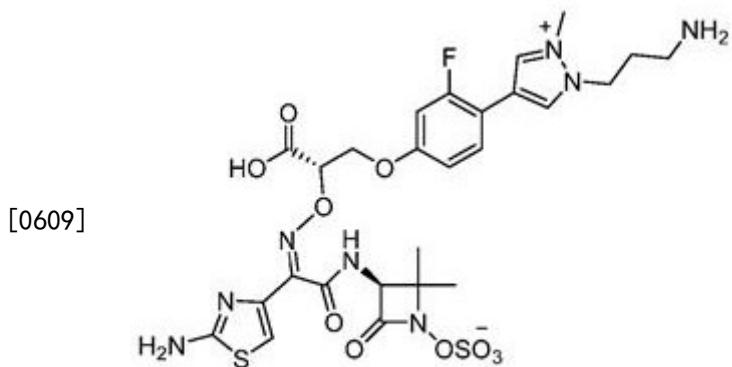
[0604] 向(Z)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基氨基)氧基)-2-甲基-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物(80 mg, 0.105 mmol)于DMF (1 mL) 中的溶液中添加DCC (87 mg, 0.421 mmol) 和HOBT (60.5mg, 0.316 mmol)。然后将混合物在室温下搅拌30分钟,随后添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(76 mg, 0.421 mmol)和碳酸氢钠(35.4 mg, 0.421 mmol)。将最终混合物在室温下搅拌过夜(16小时)。LC-MS表明完全转化。过滤反应混合物并将滤液通过反相ISCO (130g, 0~100%, H₂O/MeCN/0.05% TFA) 纯化,将级分收集并冻干以获得标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 921.76。

[0605] 步骤G:(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-2-羧基丙-2-基)氨基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐与2,2,2-三氟乙酸的混合物(1:1)

[0606] 向4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-甲基-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(110 mg, 0.116 mmol)于DCM中的溶液中添加2 mL TFA。将混合物在室温下搅拌90分钟。LC-MS表明完全转化。将混合物在真空下浓缩至干燥(不加热)。添加DCM (10 mL) 并浓缩三次以除去TFA。将残余物用干燥MeCN (2x2 mL) 洗涤以除去杂质。将残余物溶解于DMSO中并在制备型HPLC上用MeCN/H₂O(两者中0.05% TFA) (10分钟内梯度2~25%) 纯化。快速洗脱的异构体是化合物23A,且较慢的异构体是化合物23B。将产物级分收集并冻干以获得标题化合物。化合物23A:LC-MS [M + H]: m/z 695.33。化合物23B:LC-MS [M + H]: m/z 695.16。

[0607] 实施例24

[0608] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氟苯氧基)-1-羧基乙氧基)氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(C24)



C24

[0610] 步骤A: (R)-3-(4-溴-3-氟苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[0611] 程序与中间体3相同,其用以下试剂:环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯(4.19 g, 29.1 mmol)、(R,R)-Co催化剂(0.595g, 0.709 mmol)、4-溴-3-氟苯酚(2.71 g, 14.19 mmol)。LC-MS $[M + Na]^+$: m/z 358.92。

[0612] 步骤B: (R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[0613] 程序与实施例1中的步骤B相同,其用以下试剂:(R)-3-(4-溴-3-氟苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(470 mg, 1.40 mmol)、(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(512 mg, 1.458 mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(91 mg, 0.140 mmol)、1,4-二氧杂环己烷(4 ml)和磷酸钾(4.21 ml, 4.21 mmol, 1M水溶液)。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 480.84。

[0614] 步骤C: (S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯

[0615] 程序与实施例1中的步骤C相同,其用以下试剂:(R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(0.451g, 0.94 mmol)、2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.153 g, 0.94 mmol)、三苯基膦(0.271 g, 1.04 mmol)、DEAD(0.164 ml, 1.04 mmol)和THF(4 ml)。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 625.51。

[0616] 步骤D: (S)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)-2-氟苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

[0617] 程序与实施例1中的步骤D相同,其用以下试剂:(S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(0.576g, 0.922 mmol)、MeI(0.461 ml, 7.38 mmol)/MeCN(3 ml)。LC-MS $[M]^+$: m/z 639.55。

[0618] 步骤E: (S,Z)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)-2-氟苯基)-1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

[0619] 程序与实施例1中的步骤E相同,其用以下试剂:肼(0.028 ml, 0.89 mmol)、(S)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)-2-氟苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物(712 mg, 0.89 mmol)、

2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(267 mg, 0.979 mmol)。LC-MS [M + H]⁺: m/z 763.53。

[0620] 步骤F: 4-((S)-3-((叔丁氧基)-2-(((Z)-1-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(碘基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)-2-氟苯基)-1-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0621] 程序与实施例1中的步骤F相同,其用以下试剂: (S,Z)-4-((4-((3-((叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)-2-氟苯基)-1-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物(0.679 g, 0.889 mmol)、DCC(0.550 g, 2.67 mmol)、HOBT(0.510 g, 2.67 mmol)、(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(0.280 g, 1.33 mmol)和碳酸氢钠(0.299 g, 3.56 mmol)/DMF(3 ml)。LC-MS [M]⁺: m/z 955.69。

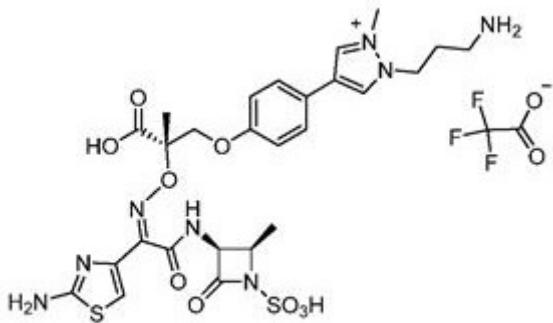
[0622] 步骤G: (S)-3-((Z)-2-((S)-2-((4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氟苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-((2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐与甲酸的混合物(1:1)

[0623] 程序与实施例1中的步骤G相同,其用以下试剂: 4-((4-((S)-3-((叔丁氧基)-2-(((Z)-1-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(碘基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-氟苯基)-1-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(0.13g, 0.136 mmol)、TFA(2 ml, 26 mmol)。LC-MS [M]⁺: m/z 699.69。

[0624] 实施例25

[0625] 1-((3-氨基丙基)-4-((4-((S)-2-((((Z)-1-((2-氨基噻唑-4-基)-2-((2R,3S)-2-甲基-4-氧代-1-碘基氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基丙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐(C25)

[0626]



C25

[0627] 步骤A: 4-((4-((3-((叔丁氧基)-2-(((Z)-1-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((2R,3S)-2-甲基-4-氧代-1-碘基氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-甲基-3-氧代丙氧基)苯基)-1-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0628] 程序与实施例1中的步骤F相同,其用以下试剂: (Z)-4-((4-((3-((叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-2-甲基-3-氧代丙氧

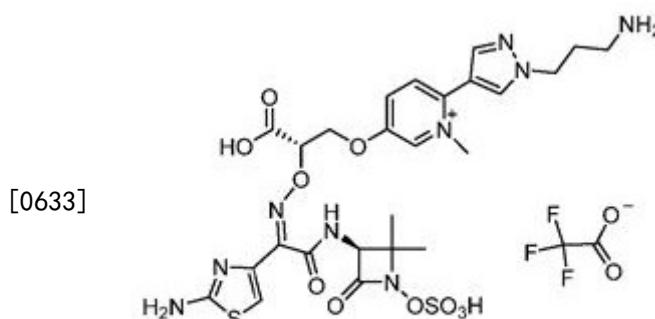
基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(0.080 g, 0.105 mmol)、DCC (0.087 g, 0.421 mmol)、HOBT (0.0605 g, 0.316 mmol)、(2R,3S)-3-氨基-2-甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-磺酸(0.076 g, 1.05 mmol)和碳酸氢钠(0.0354 g, 0.421 mmol)。LC-MS [M]⁺: m/z 921.76。

[0629] 步骤B: (2R,3S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-2-羧基丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2-甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-磺酸盐与2,2,2-三氟乙酸的混合物(1:1)

[0630] 程序与实施例1中的步骤G相同,其用以下试剂:4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((2R,3S)-2-甲基-4-氧化-1-磺基氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基)-2-甲基-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(0.086g, 0.093 mmol)、TFA (2.5 ml, 32.4 mmol)。LC-MS [M]: m/z 665.20。

[0631] 实施例26

[0632] 2-(1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-4-基)-5-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化-亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)-1-甲基吡啶-1-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐(C26)



C26

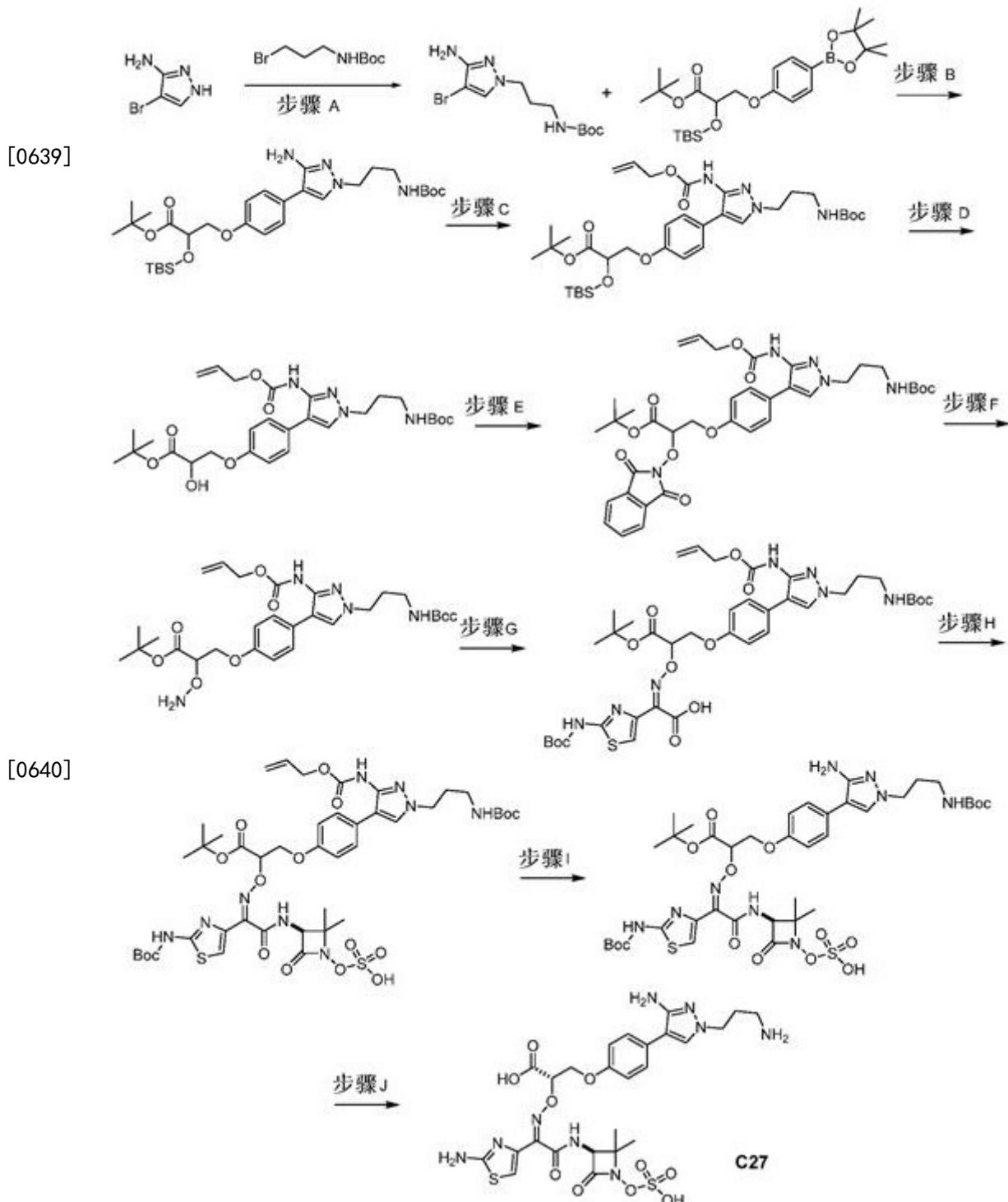
[0634] 步骤A:3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[0635] 将K₂CO₃ (6.35 g, 46.0 mmol)添加至环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯(6.63 g, 46.0 mmol)、6-溴吡啶-3-醇(4 g, 22.99 mmol)于乙腈中的搅拌的室温混合物中,并将混合物在90℃下搅拌3小时,冷却至室温并过滤。浓缩滤液。将残余物通过硅胶上的柱色谱纯化,用EtOAc/异己烷(0~50%)洗脱,以得到标题化合物。

[0636] 通过6个步骤从3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯制备实施例26(S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((6-(1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐与2,2,2-三氟乙酸的混合物(1:1)。六个步骤的程序与实施例2的步骤B、C、D、E、F、G中相同。LC-MS [M]⁺: m/z 682.20。

[0637] 实施例27

[0638] (S)-3-(4-(3-氨基-1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化-亚乙基)氨基)氧基)丙酸 (C27)



[0641] 步骤A: (3- (3-氨基-4-溴-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0642] 程序与实施例1中的步骤A相同,其用以下试剂:4-溴-1H-吡唑-3-胺和(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0643] 步骤B: (S)-3- (4- (3-氨基-1- (3- ((叔丁氧基羰基)氨基) -丙基) -1H-吡唑-4-基)苯氧基) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)丙酸叔丁酯

[0644] 程序与实施例1中的步骤B相同,其用以下试剂:2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) -3- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯氧基) -丙酸叔丁酯 (0.21g, 0.439 mmol) (中间体8)、(3- (3-氨基-4-溴-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁

酯(0.17g, 0.533 mmol)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)-二茂铁二氯化钯(0.029 g, 0.044 mmol)/THF(3 ml)。LC-MS [M+H]⁺: m/z 592.00。

[0645] 步骤C:3- (4- (3- (((烯丙基氧基) 羰基) 氨基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙酸叔丁酯

[0646] 在室温下向3- (4- (3- 氨基-1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙酸叔丁酯(0.54g, 0.914 mmol)于CH₂Cl₂(10 ml)中的溶液中添加DIPEA(0.319 ml, 1.83 mmol), 随后添加氯甲酸烯丙酯(0.194 ml, 1.828 mmol)。将混合物搅拌4小时, 然后除去溶剂。将残余物通过硅胶上的柱色谱(Redi 40g金柱)纯化, 用EtOAc/己烷(0-50%, 6cv; 50%, 10cv)洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M+H]⁺: m/z 676.71。

[0647] 步骤D:3- (4- (3- (((烯丙基氧基) 羰基) 氨基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) -氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- 羟基丙酸叔丁酯

[0648] 在室温下向3- (4- (3- (((烯丙基氧基) 羰基) 氨基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙酸叔丁酯(0.54g, 0.80 mmol)的溶液中添加TBAF/THF(0.80 ml, 0.80 mmol, 1M)。将混合物搅拌1小时, 除去溶剂。将残余物通过硅胶上的柱色谱(Redi 24g金柱)纯化, 用EtOAc/己烷(0-80%, 6cv; 80%, 10cv)洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M+H]⁺: m/z 561.11。

[0649] 步骤E:3- (4- (3- (((烯丙基氧基) 羰基) 氨基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) -氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) 丙酸叔丁酯

[0650] 程序与实施例1中的步骤C相同, 其用以下试剂:3- (4- (3- (((烯丙基氧基) 羰基) 氨基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- 羟基丙酸叔丁酯(0.3g, 0.535 mmol)、2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.096 g, 0.589 mmol)、三苯基膦(0.168 g, 0.642 mmol)、DIAD(0.125 ml, 0.642 mmol)/THF(1mL)。LC-MS [M+H]⁺: m/z 706。

[0651] 步骤F:3- (4- (3- (((烯丙基氧基) 羰基) 氨基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) -氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- (氨基氧基) 丙酸叔丁酯

[0652] 程序与实施例1中的步骤E相同, 其用以下试剂:3- (4- (3- (((烯丙基氧基) 羰基) -氨基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) 丙酸叔丁酯(35 mg, 0.050 mmol)和肼(3.11 μl, 0.099 mmol)/THF(2mL)。LC-MS [M+H]⁺: m/z 576.47。

[0653] 步骤G:(Z)-2- (((3- (4- (3- (((烯丙基氧基) 羰基) 氨基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -1- (叔丁氧基) -1- 氧代丙-2-基) 氧基) 亚氨基) -2- (2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-4-基) 乙酸

[0654] 程序与实施例1中的步骤F相同, 其用以下试剂:2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-4-基) -2- 氧代乙酸(0.028 g, 0.101 mmol)和3- (4- (3- (((烯丙基氧基) 羰基) 氨基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- (氨基氧基) 丙酸叔丁酯(0.053 g, 0.092 mmol)/EtOH(2 ml)。LC-MS [M+H]⁺: m/z 830.64。

[0655] 步骤H:3- (4- (3- (((烯丙基氧基) 羰基) 氨基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- (((Z)-1- (2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-4-基) -2-

((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-丙酸叔丁酯

[0656] 程序与实施例1中的步骤G相同,其用以下试剂: (Z)-2-(((3-(4-(3-(((烯丙基氨基)羧基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羧基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羧基)-氨基)噻唑-4-基)乙酸(76 mg, 0.092 mmol)、DCC (56.7 mg, 0.275 mmol)、HOBT (42.1 mg, 0.275 mmol)、(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(77 mg, 0.366 mmol)和碳酸氢钠(77 mg, 0.916 mmol)/DMF (4 mL)。将反应混合物过滤且不经纯化即用于下一步骤。LC-MS [M+H]⁺: m/z 1023.31。

[0657] 步骤I:3-(4-(3-氨基-1-(3-((叔丁氧基羧基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羧基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸叔丁酯

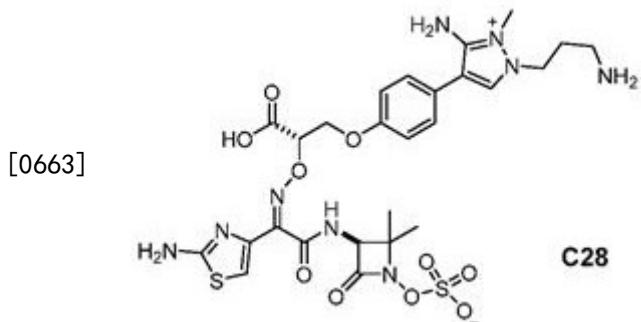
[0658] 向3-(4-(3-(((烯丙基氨基)羧基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基-羧基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羧基)-氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸叔丁酯(70 mg, 0.068 mmol)于DMF (2 mL) 中的粗反应混合物中添加Tetrakis (23.7 mg, 0.021 mmol) 和苯基甲硅烷(74.1 mg, 0.685 mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟。将混合物过滤并在RP-HPLC(Gilson) (C-18柱) 上纯化,用含有0.05% TFA的ACN/水(20-100%, 8 min; 100% 10 min)洗脱。将产物级分冻干以得到标题化合物。LC-MS [M+H]⁺: m/z 938.88。

[0659] 步骤J:(S)-3-(4-(3-氨基-1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)丙酸

[0660] 程序与实施例2中的步骤H相同,其用以下试剂:3-(4-(3-氨基-1-(3-((叔丁氧基羧基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羧基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)丙酸叔丁酯, TFA- (40 mg, 0.038 mmol)、TFA (0.5mL, 6.49 mmol)/DCM (0.5 mL)。LC-MS [M+H]⁺: m/z 682.45。¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 7.62 (s, 1 H); 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 6.96 (t, J = 4.4 Hz, 3 H); 4.94-4.96 (m, 1 H); 4.40-4.43 (m, 2 H); 4.04-4.07 (m, 2 H); 2.87-2.90 (m, 2 H); 2.07-2.10 (m, 2 H); 1.33 (s, 3 H); 1.07 (s, 3 H)。

[0661] 实施例28

[0662] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(3-氨基-1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(C28)



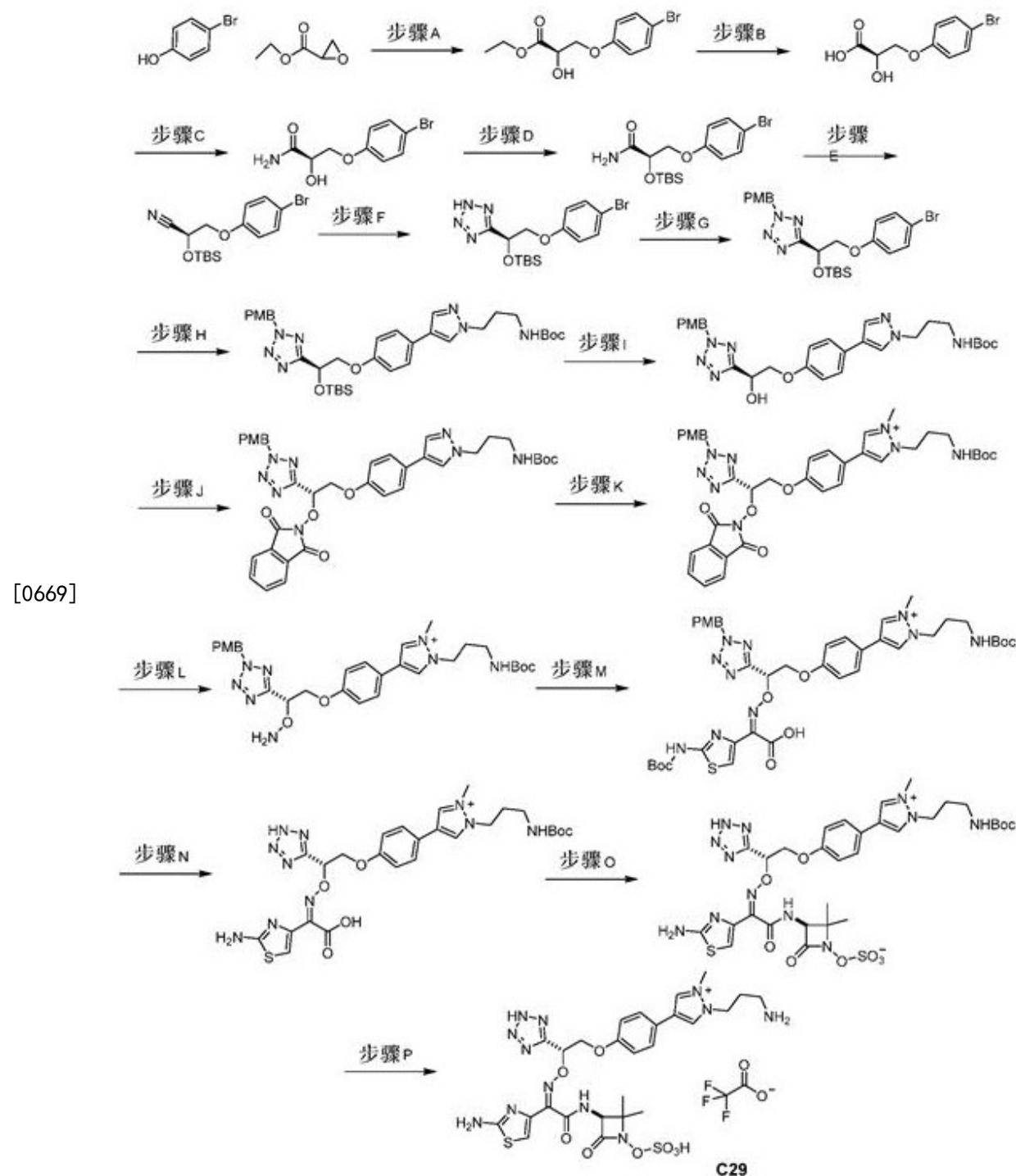
[0664] 步骤A: (S)-3-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

[0665] 程序与实施例1中的步骤D相同,其用以下试剂: (S)-3-(4-(3-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(110 mg, 0.156 mmol)、MeI (0.078 mL, 1.247 mmol)/CAN (1.5 mL)。LC-MS [M]⁺: m/z 720.09。

[0666] 步骤B-F的程序与实施例28中的步骤F-J相同,以得到标题化合物。LC-MS [M+H]⁺: m/z 696.41。¹HNMR (500 MHz, D₂O) δ 7.97 (1H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.01-7.08 (3H, m), 4.99 (1H, d, J = 5.8 Hz), 4.43-4.51 (2H, m), 4.33 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.77 (3H, s), 3.06 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.14-2.20 (2H, m), 1.44 (3H, s), 1.10 (3H, s)。

[0667] 实施例29

[0668] 1-(3-氨基丙基)-4-(4-((R)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-(2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐(C29)



(60 ml) 和 MeOH (20 ml) 中的溶液中添加 NaOH (21.6 ml, 21.6 mmol), 并将所得溶液在 0 °C 下搅拌 4 小时。然后将溶液通过 4N HCl / 二氧杂环己烷 (5.5 mL) 酸化, 并浓缩所得溶液, 并将残余物分配于 EtOAc 和水之间, 将水相用 EtOAc 萃取, 将合并的有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩以得到标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 7.42-7.40 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84-6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.63-4.62 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.32-4.31 (d, J = 3.5 Hz, 2H)。

[0674] 步骤C: (R)-3-(4-溴苯氧基)-2-羟基丙酰胺

[0675] 向 (R)-3-(4-溴苯氧基)-2-羟基丙酸 (2.81 g, 10.8 mmol) 于 DCM (80 ml) 中的悬浮液中添加 1-羟基-2,5-吡咯烷二酮单水合物 (1.50 g, 11.3 mmol) 和 EDC (3.10 g, 16.1 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。将混合物分配于水和 DCM 之间, 将有机相用水、盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并将残余物溶解于二氧杂环己烷 (80 mL) 中并冷却至 0 °C。向上述溶液中添加 氢氧化铵 (15.0 ml, 108 mmol), 将所得溶液在 0 °C 下搅拌 30 分钟, 然后浓缩, 并将残余物用 DCM 处理, 通过过滤收集固体。将滤液浓缩, 并将残余物在硅胶柱上使用 EtOAc / 己烷作为洗脱溶剂进行纯化, 与上面获得的固体合并, 以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 260.0; 262.0。

[0676] 步骤D: (R)-3-(4-溴苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-丙酰胺

[0677] 向 (R)-3-(4-溴苯氧基)-2-羟基丙酰胺 (1.8 g, 6.92 mmol) 于乙腈 (20 ml) 中的溶液中添加 咪唑 (2.36 g, 34.6 mmol)、TBS-Cl (2.61 g, 17.3 mmol) 和 DMAP (0.085 g, 0.692 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物分配于 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 之间, 将水相用 EtOAc 萃取三次, 将合并的有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并将残余物在硅胶柱上使用 EtOAc / 己烷作为洗脱溶剂进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 374.1; 376.1。

[0678] 步骤E: (S)-3-(4-溴苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-丙腈

[0679] 在 0 °C 下向 (R)-3-(4-溴苯氧基)-2-((叔丁基二甲基-甲硅烷基)氨基)丙酰胺 (2.51 g, 6.71 mmol) 于 DMF (8 ml) 中的溶液中添加 氰尿酰氯 (0.663 g, 3.60 mmol), 将所得溶液在 0 °C 下搅拌 1 小时。将混合物通过添加饱和 NaHCO₃ 来淬灭, 将混合物稀释于 EtOAc 中并用饱和 NaHCO₃ 洗涤三次, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 并将残余物在硅胶柱上使用 EtOAC / 己烷作为洗脱溶剂进行纯化, 以得到标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 7.43-7.42 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.83-6.81 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.82-4.79 (dd, J=5.6 Hz, 1H), 4.18-4.15 (dd, J=5.6 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.20 (s, 3H)。

[0680] 步骤F: (S)-5-(2-(4-溴苯氧基)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)乙基)-2H-四唑

[0681] 向 (S)-3-(4-溴苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙腈 (1.82 g, 5.11 mmol) 于甲苯 (30 ml) 中的溶液中添加 二丁基氧化锡 (0.381 g, 1.53 mmol) 和 TMS-N₃ (2.03 ml, 15.3 mmol)。将所得混合物在 110 °C 下加热过夜。在浓缩之后, 将残余物在硅胶柱上使用 EtOAc / 己烷作为洗脱溶剂进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 399.1; 401.1。

[0682] 步骤G: (S)-5-(2-(4-溴苯氧基)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)乙基)-2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑

[0683] 将 K_2CO_3 (1.13 g, 8.19 mmol)、四丁基氯化铵, 水合物(0.162 g, 0.546 mmol)、4-甲氧基苄基氯(0.407 ml, 3.00 mmol)和(S)-5-(2-(4-溴苯氧基)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-乙基)-2H-四唑(1.09 g, 2.73 mmol)于水(4 ml)和 $C_1CH_2CH_2Cl$ (16 ml)中的混合物在40℃下加热过夜。将混合物分配于EtOAc/水之间, 将混合物用DCM萃取三次, 将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: $[M+H]^+$: 519.2; 521.2。

[0684] 步骤H: (S)-(3-(4-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯

[0685] 向(S)-5-(2-(4-溴苯氧基)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑(0.57 g, 1.10 mmol)和(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.424 g, 1.21 mmol)于二氧杂环己烷(20 ml)中的溶液中添加 Na_2CO_3 (1.646 ml, 3.29 mmol), 将所得溶液用 N_2 鼓泡1小时, 然后添加 $PdCl_2$ (dppf)- CH_2Cl_2 加合物(0.090 g, 0.110 mmol)。将所得混合物继续用 N_2 鼓泡20分钟, 然后在100℃下加热过夜。过滤通过Celite®之后, 将滤液浓缩, 并将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: $[M+H]^+$: 664.6。

[0686] 步骤I: (S)-(3-(4-(2-羟基-2-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯

[0687] 在0℃下向(S)-(3-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(0.25 g, 0.377 mmol)于THF (15 ml)中的溶液中逐滴添加TBAF (1M, 在THF中) (0.377 ml, 0.377 mmol), 将所得溶液在室温下搅拌0.5小时, 将溶液浓缩并将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: $[M+H]^+$: 550.5。

[0688] 步骤J: (R)-(3-(4-(2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-2-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯

[0689] 向(S)-(3-(4-(2-羟基-2-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(0.19 g, 0.346 mmol)于THF (10 ml)中的溶液中添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.068 g, 0.415 mmol)、三苯基膦(0.136 g, 0.519 mmol)和DEAD (0.082 ml, 0.519 mmol), 将所得溶液在室温下搅拌2小时。然后将溶液浓缩, 并将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: $[M+H]^+$: 695.5。

[0690] 步骤K: (R)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-(4-(2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-2-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

[0691] 向(R)-(3-(4-(2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-2-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(240 mg, 0.345 mmol)于乙腈(3 ml)中的混合物中添加MeI (0.108 ml, 1.73 mmol)。将所得混合物在60℃下加热过夜。添加额外的MeI (0.108 ml, 1.727 mmol)并将所得溶液在60℃下加热24小时。将溶液浓缩, 以得到标题化合物。LC/MS: $[M]^+$: 709.6。

[0692] 步骤L: (R)-4-(4-(2-(氨基氧基)-2-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0693] 在0℃下向(R)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-(4-(2-((1,3-二氧代异吗啉-2-基)氧基)-2-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物(301 mg, 0.360 mmol)于乙醇(4 mL)和CH₂Cl₂ (4mL)中的溶液中添加肼(0.011 mL, 0.360 mmol), 将所得溶液在0℃下搅拌30分钟, 然后浓缩溶液, 以得到标题化合物。LC/MS: [M]⁺: 579.5。

[0694] 步骤M: (R,Z)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-(4-(2-(((2-((叔丁氧基-羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-2-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0695] 向(R)-4-(4-(2-(氨基氧基)-2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(209 mg, 0.361 mmol)于乙醇(6 mL)和CH₂Cl₂ (6 mL)中的悬浮液中添加2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(196 mg, 0.721 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1小时, 浓缩之后, 将残余物在反相MPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: [M]⁺: 833.6。

[0696] 步骤N: (R,Z)-4-(4-(2-(((2-氨基噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-2-(2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0697] 向含有(R,Z)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-(4-(2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-2-(2-(4-甲氧基苄基)-2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(230 mg, 0.276 mmol)的烧瓶中添加TFA (4 mL, 51.9 mmol), 将所得溶液在室温下搅拌30分钟, 将溶液浓缩并将残余物溶解于TFA (4 mL)中, 将所得溶液在70℃下加热45分钟。将溶液浓缩并将残余物溶解于DMF (16 mL)中, 在0℃下向所得溶液中添加TEA (0.231 mL, 1.655 mmol)和BOC₂O (0.077 mL, 0.331 mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌1小时, 然后在反相MPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: [M]⁺: 613.5。

[0698] 步骤O: (S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((R)-2-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-(2H-四唑-5-基)乙氧基)-亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

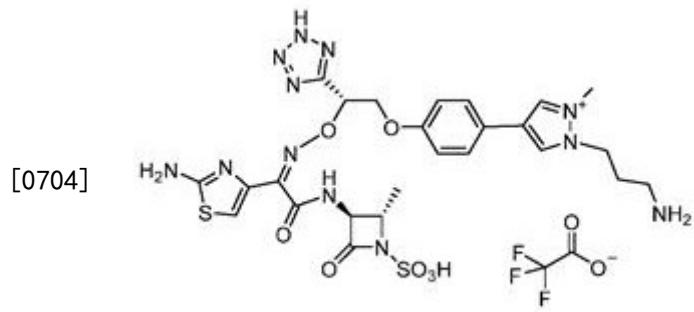
[0699] 向(R,Z)-4-(4-(2-(((2-氨基噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-2-(2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(47 mg, 0.077 mmol)于DMF (4 mL)中的溶液中添加DCC (79 mg, 0.383 mmol)和HOBT (58.6 mg, 0.383 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟, 然后添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(64.4 mg, 0.306 mmol)和碳酸氢钠(77 mg, 0.919 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。添加额外的DCC (79 mg, 0.383 mmol)和(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(64.4 mg, 0.306 mmol), 并将所得溶液在室温下搅拌1小时。过滤反应混合物之后, 将滤液在反相HPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: [M]⁺: 805.4。

[0700] 步骤P: 1-(3-氨基丙基)-4-(4-((R)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-(2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐

[0701] 向 (S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((R)-2-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-(2H-四唑-5-基)乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(30 mg, 0.037 mmol)于CH₂Cl₂(2 ml)中的溶液中添加TFA(2ml, 26.0 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟。浓缩之后, 将残余物在反相HPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: [M]⁺: 705.4。¹H NMR(DMSO-d₆, 500 MHz): δ 9.48-9.46(d, J=7.7Hz, 1H), 8.98(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.66-7.63(d, J=8.5Hz, 2H), 7.31(s, 1H), 7.11-7.09(d, J=8.6Hz, 2H), 5.92(s, 1H), 4.59-4.52(m, 6H), 4.12(s, 3H), 2.94-2.90(m, 2H), 2.20-2.17(m, 2H), 1.38(s, 3H), 1.15(s, 3H)。

[0702] 实施例30

[0703] 1-(3-氨基丙基)-4-(4-((R)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((2S,3S)-2-甲基-4-氧化-1-磺基氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氨基)-2-(2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐(C30)



[0705] 步骤A:4-(4-((R)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((2S,3S)-2-甲基-4-氧化-1-磺基氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氨基)-2-(2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0706] 向(R,Z)-4-(4-(2-(((2-氨基噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氨基)-2-(2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(18.8 mg, 0.031 mmol)于DMF(2 ml)中的溶液中添加DCC(63.2 mg, 0.306 mmol)和HOBT(23.46 mg, 0.153 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟, 然后添加(2S,3S)-3-氨基-2-甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-磺酸(22.1 mg, 0.123 mmol)和碳酸氢钠(30.9 mg, 0.368 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。过滤反应混合物之后, 将滤液在反相HPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: [M]⁺: 775.6。

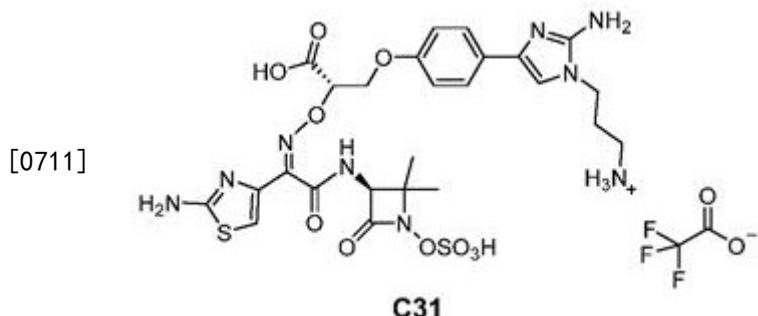
[0707] 步骤B:1-(3-氨基丙基)-4-(4-((R)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((2S,3S)-2-甲基-4-氧化-1-磺基氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氨基)-2-(2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐

[0708] 向4-(4-((R)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((2S,3S)-2-甲基-4-氧化-1-磺基氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氨基)-2-(2H-四唑-5-基)乙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(11 mg, 0.014 mmol)于CH₂Cl₂(2 ml)中的溶液中添加TFA(2ml, 26.0 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟,

蒸发挥发物，并将残余物在反相MPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化，以得到标题化合物。LC/MS: $[M+H]^+$: 675.4。 1H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 9.29-9.27(d, *J*=6.7Hz, 1H), 8.98(s, 1H), 8.95(s, 1H), 7.78(m, 3H), 7.66-7.63(d, *J*=10.2Hz, 2H), 7.31(s, 2H), 7.15-7.13(d, *J*=9.6Hz, 2H), 6.82(s, 1H), 5.91(t, *J*=7.3Hz, 1H), 4.62-4.59(m, 2H), 4.55-4.53(t, *J*=7.0Hz, 2H), 4.43-4.41(d, *J*=9.7Hz, 1H), 4.12(s, 3H), 3.72-3.71(m, 1H), 2.94-2.90(m, 2H), 2.21-2.17(t, *J*=7.8Hz, 2H), 1.30-1.28(d, *J*=6.1Hz, 3H)。

[0709] 实施例31

[0710] 3-(2-氨基-4-(4-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)丙-1-铵2,2,2-三氟乙酸盐(C31)



[0712] 步骤A: (3-(2-硝基-1H-咪唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0713] 将碳酸铯(2240 mg, 6.88 mmol)添加至3-(boc-氨基)丙基溴(901 mg, 3.78 mmol)和2-硝基-1H-咪唑(389 mg, 3.44 mmol)于DMF(20 ml)中的搅拌混合物中，并将混合物在60°C下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯稀释，用水洗涤三次，用盐水洗涤，经NaSO₄干燥，过滤，并在减压蒸发溶剂，以得到粗产物。将粗品在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化，以得到标题化合物。LC/MS: $[M+H]^+$: 271.1。

[0714] 步骤B: (3-(4-溴-2-硝基-1H-咪唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0715] 向(3-(2-硝基-1H-咪唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.17 g, 4.33 mmol)于DMF(8 ml)中的溶液中添加NBS(0.847 g, 4.76 mmol)。将所得溶液在60°C下搅拌3小时。将溶液分配于EtOAc和饱和NaHCO₃之间，将有机相用饱和NaHCO₃洗涤三次，经Na₂SO₄干燥，浓缩并将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化，以得到标题化合物。LC/MS: $[M+H]^+$: 349.1, 351.1。

[0716] 步骤C: (R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-硝基-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[0717] 向(3-(4-溴-2-硝基-1H-咪唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.82 g, 2.348 mmol)于二氧杂环己烷(20 ml)中的溶液中添加(R)-2-羟基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(1.112 g, 3.05 mmol)和Na₂CO₃(3.52 ml, 7.05 mmol)。将所得混合物用N₂鼓泡20分钟，然后添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.192 g, 0.235 mmol)。将混合物用N₂进一步鼓泡15分钟，然后在100°C下加热过夜。过滤通过Celite®之后，将滤液浓缩，并将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化，以得到标题化合物。LC/MS: $[M+H]^+$: 507.4。

[0718] 步骤D: (R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-硝基-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[0719] 向(R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-硝基-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(2460 mg, 4.86 mmol)于DMF(20 ml)中的溶液中添加咪唑(1653 mg, 24.28 mmol)、TBS-C1(1464 mg, 9.71 mmol)和DMAP(59.3 mg, 0.486 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1小时,然后分配于EtOAc和饱和NaHCO₃之间。将有机相用饱和NaHCO₃洗涤三次,经Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 621.5。

[0720] 步骤E: (R)-3-(4-(2-氨基-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[0721] 向(R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-硝基-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯(2.4 g, 3.87 mmol)于MeOH(50 ml)中的溶液中添加10% Pd/C(0.411 g, 0.387 mmol)。将所得混合物在42 psi下氢化过夜。过滤通过Celite®之后,浓缩滤液,以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 591.5。

[0722] 步骤F: (R)-3-(4-(2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)-氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[0723] 向(R)-3-(4-(2-氨基-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯(2.53 g, 4.28 mmol)于CH₂Cl₂(40 ml)中的溶液中添加BOC₂O(2.98 ml, 12.85 mmol)、TEA(1.194 ml, 8.56 mmol)和DMAP(0.052 g, 0.428 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟。浓缩之后,将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 791.6。

[0724] 步骤G: (R)-3-(4-(2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[0725] 在0℃下向(R)-3-(4-(2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)-氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯(1.80 g, 2.28 mmol)于THF(20 ml)中的溶液中添加TBAF(1 M, 在THF中)(2.275 ml, 2.275 mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌30分钟。浓缩溶液之后,将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 677.5。

[0726] 步骤H: (S)-3-(4-(2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)-氧基)丙酸叔丁酯

[0727] 向(R)-3-(4-(2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(1.39 g, 2.05 mmol)于THF(20 ml)中的溶液中添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.402 g, 2.46 mmol)、三苯基膦(0.808 g, 3.08 mmol)和DEAD(0.488 ml, 3.08 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1.5小时。浓缩反应溶液之后,将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 822.5。

[0728] 步骤I: (S)-2-(氨基氧基)-3-(4-(2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯

[0729] 在0℃下向(S)-3-(4-(2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)-氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯

基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氨基)丙酸叔丁酯(0.58 g, 0.706 mmol)于EtOH (8 ml)和CH₂Cl₂ (8.00 ml)中的溶液中添加肼(0.022 ml, 0.706 mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌0.5小时。浓缩之后,将残余物溶解于DCM (10 mL)中并在室温下搅拌5分钟,然后过滤。将滤液浓缩,以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 692.5。

[0730] 步骤J: (S,Z)-2-(((3-(4-(2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧化丙-2-基)氨基)亚氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸

[0731] 向(S)-2-(氨基氧基)-3-(4-(2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(0.61 g, 0.882 mmol)于乙醇(8 ml)和DCM (8mL)中的溶液中添加2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧化乙酸(0.240 g, 0.882 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将溶液浓缩,以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 946.6。

[0732] 步骤K: (S)-3-(4-(2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基)丙酸叔丁酯

[0733] 向(S,Z)-2-(((3-(4-(2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(叔丁氧基)-1-氧化丙-2-基)氨基)亚氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸(0.42 g, 0.444 mmol)于DMF (4 ml)中的溶液中添加DCC (0.275 g, 1.33 mmol)和HOBT (0.204 g, 1.332 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(0.187 g, 0.888 mmol)和碳酸氢钠(0.298 g, 3.55 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌5小时。过滤混合物之后,将滤液在反相MPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 1139.5。

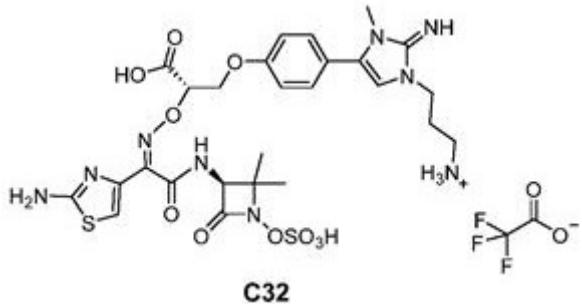
[0734] 步骤L:3-(2-氨基-4-(4-((S)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)苯基)-1H-咪唑-1-基)丙-1-铵2,2,2-三氟乙酸盐

[0735] 向(S)-3-(4-(2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基)丙酸叔丁酯(184 mg, 0.162 mmol)于CH₂Cl₂ (2 ml)中的溶液中添加TFA (4 mL, 51.9 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。在室温下将溶液在旋转蒸发器上浓缩之后,将残余物用Et₂O处理并再次浓缩。将固体残余物溶解于DMSO中,并在反相HPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 682.3。¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ 7.29-7.27 (d, J = 10.8Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.89-6.87 (d, J = 10.2Hz, 2H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.43-4.41 (m, 2H), 3.83-3.81 (d, J = 9.0Hz), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

[0736] 实施例32

[0737] 3-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)-氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)苯基)-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基丙-1-铵2,2,2-三氟乙酸盐(C32)

[0738]



[0739] 步骤A: (S,E)-3-((1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯

[0740] 向(S)-3-((2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(157 mg, 0.191 mmol)于乙腈(2 ml)中的溶液中添加MeI(0.036 ml, 0.573 mmol)。将所得溶液在60°C下加热过夜。将溶液浓缩,以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 736.5。

[0741] 步骤B: (S,E)-2-(氨基氧基)-3-((1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯

[0742] 在0°C下向(S,E)-3-((1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧化-异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(0.18 g, 0.245 mmol)于EtOH(4.00 ml)和CH₂Cl₂(4 ml)中的溶液中添加肼(0.015 ml, 0.489 mmol)。将所得溶液在0°C下搅拌2小时,然后浓缩,以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 606.5。

[0743] 步骤C: (Z)-2-(((S)-1-((叔丁氧基)-3-((E)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-1-氧化-丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸

[0744] 向(S,E)-2-(氨基氧基)-3-((1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(126 mg, 0.208 mmol)于乙醇(8 ml)和DCM(8 mL)中的溶液中添加2-((2-((叔丁氧基-羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧化乙酸(142 mg, 0.520 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌3小时。然后将溶液浓缩,并将残余物在反相MPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 860.4。

[0745] 步骤D: (S)-3-((E)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)-氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)丙酸叔丁酯

[0746] 向(Z)-2-(((S)-1-((叔丁氧基)-3-((E)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-

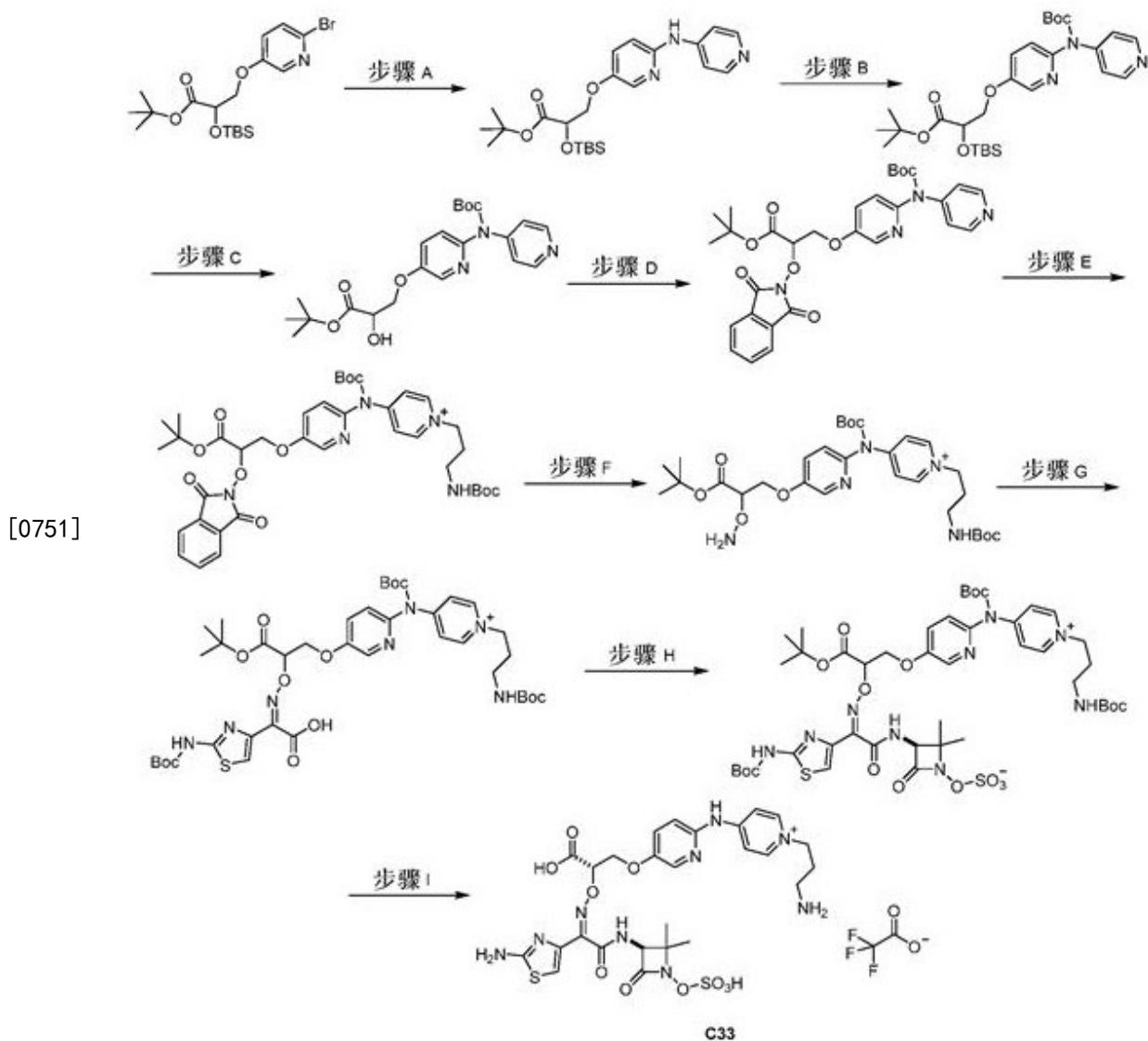
2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸(152 mg, 0.177 mmol)于DMF(5 ml)中的溶液中添加DCC(292 mg, 1.41 mmol)和HOBT(122 mg, 0.795 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟,然后添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(130 mg, 0.619 mmol)和碳酸氢钠(297 mg, 3.53 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌28小时,然后过滤,并将滤液在反相MPLC上使用乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA)作为流动相进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 1052.6。

[0747] 步骤E:3-((4-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)苯基)-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙-1-铵2,2,2-三氟乙酸盐

[0748] 向(S)-3-((4-((E)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)丙酸叔丁酯(140 mg, 0.133 mmol)于CH₂Cl₂(2 ml)中的溶液中添加TFA(4 mL, 51.9 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌40分钟,然后浓缩,并将残余物用Et₂O处理并再次浓缩。将固体干燥残余物在反相HPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: [M+H]⁺: 696.3。¹H NMR(D₂O, 500 MHz): δ 7.29-7.27(d, J = 10.3Hz, 2H), 7.04(s, 1H), 6.99-6.97(d, J = 10.3Hz, 2H), 6.80(s, 1H), 5.08(s, 1H), 4.66(m, 1H), 4.63(s, 1H), 4.48-4.43(m, 2H), 3.91-3, 89(t, J = 7.1Hz, 2H), 3.29(s, 3H), 3.0-2.96(m, 2H), 2.09-2.05(m, 2H), 1.35(s, 3H), 0.97(s, 3H)。

[0749] 实施例33

[0750] 1-(3-氨基丙基)-4-((5-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-1-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐(C33)



[0752] 步骤A:2-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)-3-((6-(吡啶-4-基氨基) 吡啶-3-基) 氧基)丙酸叔丁酯

[0753] 将密封管中的J009预催化剂G3 (Aldrich # 88755, 250 mg, 0.27mmol)、 Cs_2CO_3 (2.64 g, 8.12 mmol)、3-((6-溴吡啶-3-基) 氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)丙酸叔丁酯 (1170 mg, 2.71 mmol) 和吡啶-4-胺 (306 mg, 3.25 mmol) 的混合物通过真空/ N_2 再填充而脱气三次, 然后添加二氧杂环己烷 (12 ml)。将所得混合物进一步通过真空/ N_2 再填充而脱气三次, 然后在100°C下加热16小时。将混合物过滤通过Celite®, 将滤液浓缩, 并将残余物在硅胶柱上使用MeOH/DCM作为洗脱溶剂进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$: 446.36。

[0754] 步骤B:3-((6-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 吡啶-4-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)丙酸叔丁酯

[0755] 向2-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)-3-((6-(吡啶-4-基氨基) 吡啶-3-基) 氧基)丙酸叔丁酯 (0.61 g, 1.37 mmol) 于 CH_2Cl_2 (25 ml) 中的溶液中添加TEA (0.382 ml, 2.74 mmol)、 BOC_2O (0.381 ml, 1.64 mmol) 和DMAP (0.167 g, 1.37 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。浓缩之后, 将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯

化,以得到标题化合物。LC/MS: $[M+H]^+$: 546.47。

[0756] 步骤C:3-((6-((叔丁氧基羰基)(吡啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[0757] 在0℃下向3-((6-((叔丁氧基羰基)(吡啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯(0.28 g, 0.513 mmol)于THF (10 ml)中的溶液中添加TBAF (0.513 ml, 0.513 mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌0.5小时。浓缩之后,将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: $[M+H]^+$: 432.32。

[0758] 步骤D:3-((6-((叔丁氧基羰基)(吡啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯

[0759] 向3-((6-((叔丁氧基羰基)(吡啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(0.23 g, 0.533 mmol)于THF (6 ml)中的溶液中添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.104 g, 0.640 mmol)、三苯基膦(0.210 g, 0.80 mmol)和DEAD (0.127 ml, 0.800 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌3小时。浓缩溶液之后,将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: $[M+H]^+$: 577.41。

[0760] 步骤E:4-((5-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)吡啶-1-鎓

[0761] 向3-((6-((叔丁氧基羰基)(吡啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(0.25 g, 0.434 mmol)于乙腈(4 ml)中的溶液中添加(3-碘丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.148 g, 0.520 mmol)。将所得溶液在60℃下加热三天。添加碳酸氢钠(0.146 g, 1.73 mmol)和额外的0.296 g (3-碘丙基)氨基甲酸叔丁酯,并将所得溶液进一步在60℃下加热过夜。将溶液过滤,将滤液浓缩,并将残余物在反相MPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: $[M]^+$: 734.41。

[0762] 步骤F:4-((5-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)吡啶-1-鎓

[0763] 在0℃下向4-((5-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)吡啶-1-鎓(110 mg, 0.150 mmol)于CH₂Cl₂ (4 ml)和乙醇(4.00 ml)中的溶液中添加肼(5.64 μl, 0.180 mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌1小时,然后浓缩。将残余物用CH₂Cl₂ (4 ml)处理,过滤,并将滤液浓缩,以得到标题化合物。LC/MS: $[M]^+$: 604.54。

[0764] 步骤G:(Z)-4-((5-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)吡啶-1-鎓

[0765] 向4-((5-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)吡啶-1-鎓(100 mg, 0.165 mmol)于乙醇(4 ml)和CH₂Cl₂ (4 mL)中的溶液中添加2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(58.5 mg, 0.215 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。将溶液浓缩,并将残余物在反相MPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化,以得到标题化合物。LC/

MS: [M]⁺: 858.52。

[0766] 步骤H:4-((5-(3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氨基)-3-氧化丙氧基)吡啶-2-基)(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-丙基)吡啶-1-鎓

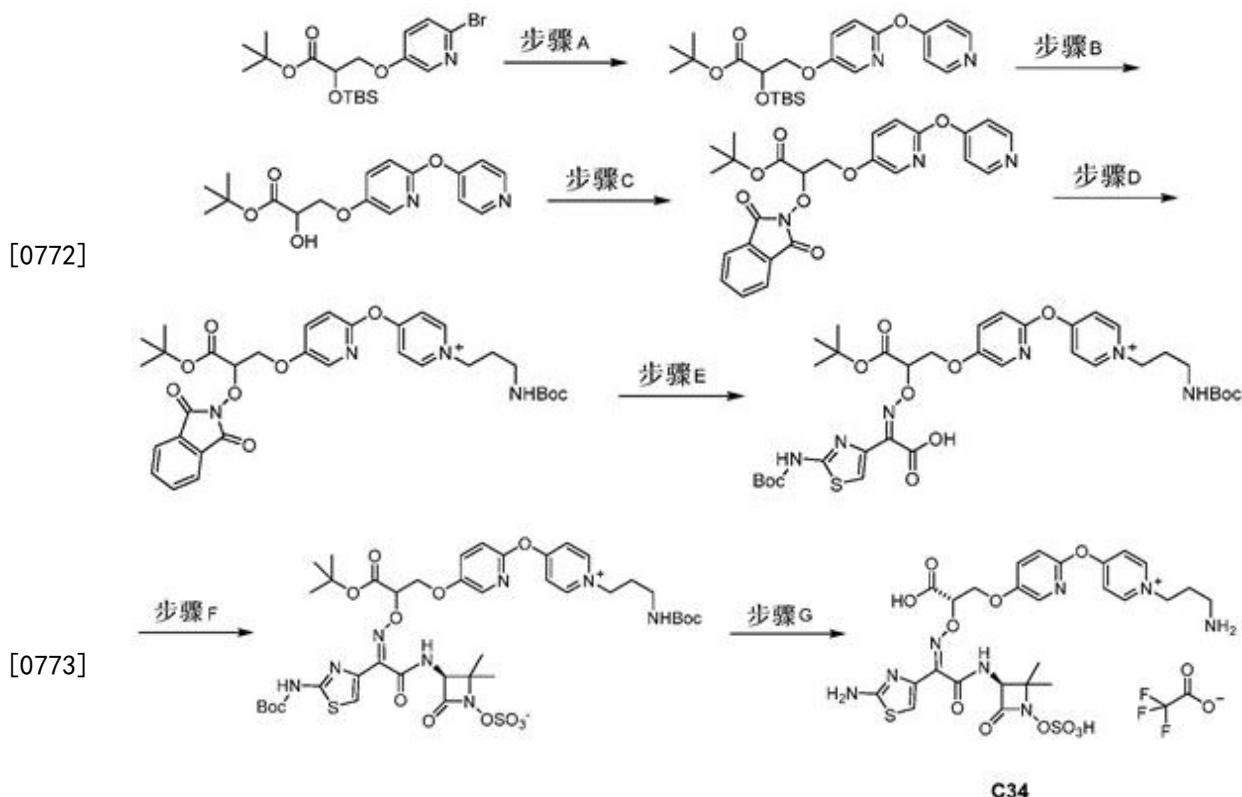
[0767] 向(Z)-4-((5-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氨基)-3-氧化丙氧基)吡啶-2-基)(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)吡啶-1-鎓(16 mg, 0.019 mmol)于DMF (1 mL)中的溶液中添加DCC (30.7 mg, 0.149 mmol)和HOBT (11.41 mg, 0.075 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟,然后添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(19.58 mg, 0.093 mmol)和碳酸氢钠(31.3 mg, 0.373 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物之后,将残余物在反相HPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: [M]⁺: 1050.41。

[0768] 步骤K:1-(3-氨基丙基)-4-((5-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氨基)-2-羧基乙氧基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-1-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐

[0769] 向4-((5-(3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氨基)-3-氧化丙氧基)吡啶-2-基)(叔丁氧基羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)吡啶-1-鎓(22 mg, 0.021 mmol)于CH₂Cl₂ (1 mL)中的溶液中添加TFA (2.5 mL, 32.4 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1.5小时。将反应溶液在室温下在旋转蒸发仪上浓缩,并将残余物进一步在高真空下干燥。将固体在反相HPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)进行纯化,以得到标题化合物(更大极性的非对映异构体)。LC/MS: [M+H]⁺: 694.17。¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ 8.13-8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.01-8.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.08-7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.27-4.24 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.99-2.96 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.21-2.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)。

[0770] 实施例34

[0771] 1-(3-氨基丙基)-4-((5-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氨基)-2-羧基乙氧基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-1-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐(C34)



[0774] 步骤A:2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-((6-(吡啶-4-基氧基)吡啶-3-基)氧基)丙酸叔丁酯

[0775] 将密封管中的J009预催化剂G3 (7Aldrich #88755, 2.7 mg, 0.079 mmol)、 Cs_2CO_3 (1025 mg, 3.15 mmol)、3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯 (680 mg, 1.57 mmol) 和吡啶-4-醇 (179 mg, 1.887 mmol) 的混合物通过真空/ N_2 再填充而脱气三次, 然后添加二氧杂环己烷 (12 ml)。将所得混合物进一步通过真空/ N_2 再填充而脱气三次, 然后在90 °C下加热16小时。将混合物过滤通过Celite®, 将滤液浓缩, 并将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷进行纯化, 以得到标题化合物(更小极性的区域异构体)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 447.71。

[0776] 步骤B:2-羟基-3-((6-(吡啶-4-基氧基)吡啶-3-基)氧基)丙酸叔丁酯

[0777] 在0 °C下向2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-((6-(吡啶-4-基氧基)吡啶-3-基)氧基)丙酸叔丁酯 (220 mg, 0.493 mmol) 于THF (6 ml) 中的溶液中添加TBAF (0.493 ml, 0.493 mmol)。将所得溶液在0 °C下搅拌30分钟。浓缩溶液之后, 将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 333.21。

[0778] 步骤C:2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-((6-(吡啶-4-基氧基)吡啶-3-基)氧基)丙酸叔丁酯

[0779] 向2-羟基-3-((6-(吡啶-4-基氧基)吡啶-3-基)氧基)丙酸叔丁酯 (331 mg, 0.996 mmol) 于THF (6 ml) 中的溶液中添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮 (195 mg, 1.20 mmol)、三苯基膦 (392 mg, 1.49 mmol) 和DEAD (0.237 ml, 1.494 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌2小时, 然后在旋转蒸发仪上浓缩, 将残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化, 以得到标题化合物。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 478.26。

[0780] 步骤D:4-((5-(3-(叔丁基)2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-羟代丙

氧基)吡啶-2-基)氨基)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)吡啶-1-鎓

[0781] 向2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-((6-(吡啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)丙酸叔丁酯(0.81 g, 1.696 mmol)于乙腈(10 ml)中的溶液中添加(3-碘丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.451 g, 5.09 mmol), 将所得溶液在60°C下加热过夜。浓缩反应溶液之后, 将残余物在反相MPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化, 以得到标题化合物。 $[M]^+$: 635.50。

[0782] 步骤E: (Z)-4-((5-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)氧基)-1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙基)吡啶-1-鎓

[0783] 在0°C下向4-((5-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)氧基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)吡啶-1-鎓(100 mg, 0.157 mmol)于CH₂Cl₂(4 ml)和乙醇(4.00 ml)中的溶液中添加肼(8.89 μl, 0.283 mmol)。将所得溶液在0°C下搅拌1小时, 然后将2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(86 mg, 0.315 mmol)添加至上述溶液中。将所得溶液在室温下搅拌1小时, 然后将混合物浓缩, 并将残余物在反相MPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: $[M]^+$: 759.49。

[0784] 步骤F: 4-((5-(3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)氧基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)吡啶-1-鎓

[0785] 向(Z)-4-((5-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)氧基)-1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙基)吡啶-1-鎓(28 mg, 0.037 mmol)于DMF(20 ml)中的溶液中添加DCC(60.8 mg, 0.295 mmol)和HOBT(22.57 mg, 0.147 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟, 然后添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(38.7 mg, 0.184 mmol)和碳酸氢钠(61.9 mg, 0.737 mmol), 将所得溶液在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物之后, 将残余物在Gilson反相HPLC上使用20-100%乙腈(0.05%TFA)进行纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: $[M]^+$: 951.51。

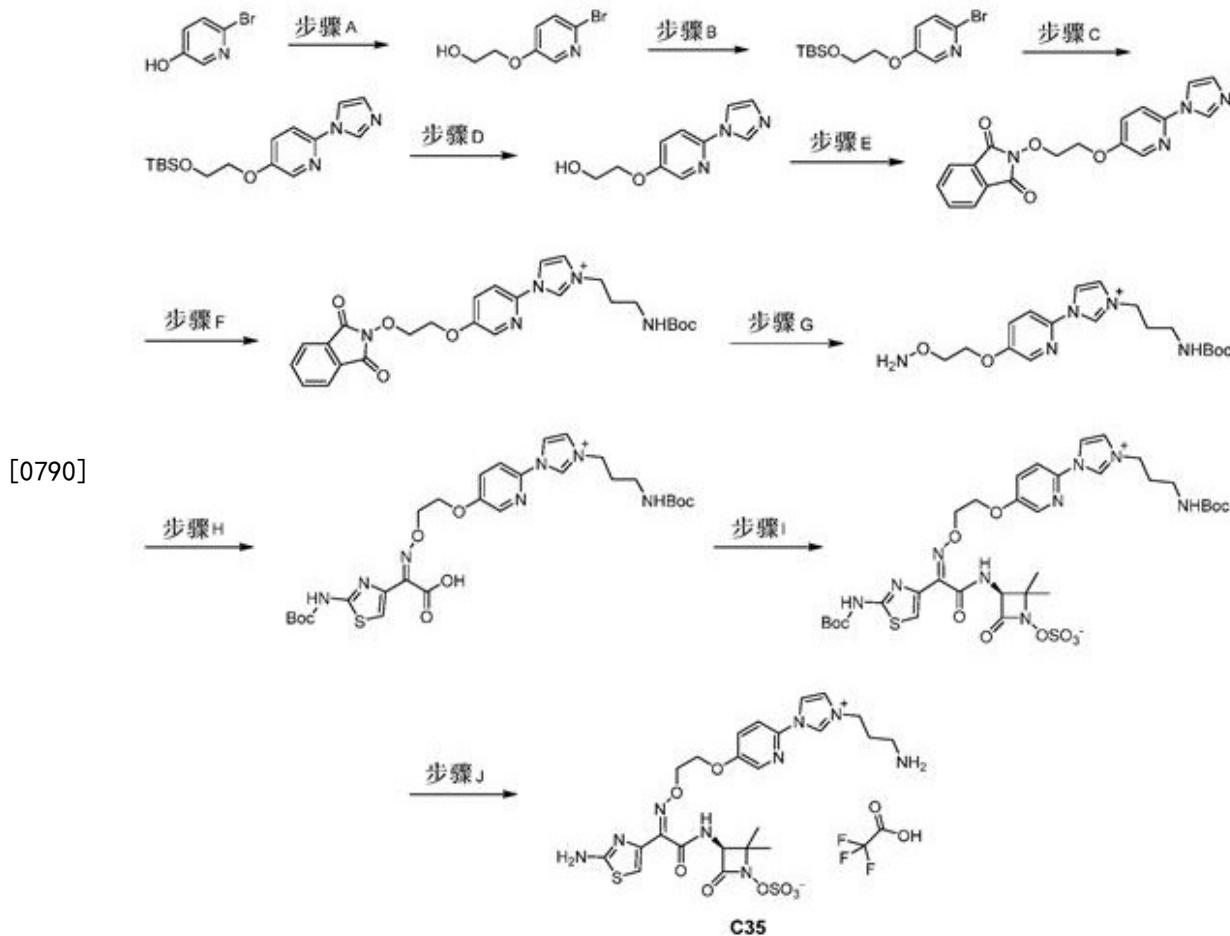
[0786] 步骤G: 1-(3-氨基丙基)-4-((5-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)-2-羧基乙氧基)-吡啶-2-基)氧基)吡啶-1-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐

[0787] 向4-((5-(3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)氧基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)吡啶-1-鎓(28 mg, 0.029 mmol)于CH₂Cl₂(1 ml)中的溶液中添加TFA(2 mL, 26.0 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌75分钟。将溶液浓缩, 并将残余物用Et₂O(10 mL)处理。除去Et₂O, 并将固体残余物在高真空下干燥。将干燥残余物溶解于DMSO(2 mL)中, 并在反相HPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为流动相进行纯化, 以得到标题化合物(更大极性的非对映异构体)。LC/MS: $[M+H]^+$: 695.19。¹H NMR(D₂O, 500 MHz): δ 8.64-8.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H),

7.98-7.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.46-7.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.21-7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.52-4.46 (m, 4H), 3.03-3.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.30-2.26 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)。

[0788] 实施例35

[0789] (S,Z)-3-((2-((6-(3-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙氧基)亚氨基)-2-(氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐2,2,2-三氟乙酸盐(C35)



[0791] 步骤A:2-((6-溴吡啶-3-基)氧基)乙-1-醇

[0792] 将6-溴吡啶-3-醇(700 mg, 4.02 mmol)、2-氯乙醇(972 mg, 12.1 mmol)和 K_2CO_3 (1.39 g, 10.1 mmol)合并，并悬浮于乙腈(18 mL)中。将 N_2 气流通过隔膜鼓入溶液中10分钟，并将所得溶液在80°C下加热18小时。在环境温度下放置两天之后，将混合物过滤并将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(24 g柱)使用0-100% EtOAc/己烷的梯度作为洗脱液进行纯化，以提供标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 218.03。 1H NMR ($CDCl_3-d$, 500 MHz): δ 8.11 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.7$, 3.2 Hz), 4.14 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.03-4.00 (2H, m), 2.07-2.03 (1H, m)。

[0793] 步骤B:2-溴-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)吡啶

[0794] 向2-((6-溴吡啶-3-基)氧基)乙-1-醇(315 mg, 1.445 mmol)和咪唑(492 mg,

7.22 mmol)于乙腈(9 mL)中的溶液中添加1M 叔丁基二甲基氯甲硅烷/CH₂C1₂ (3.2 mL, 3.2 mmol), 随后添加DMAP (17.65 mg, 0.144 mmol)。在环境温度下搅拌3小时之后, 将混合物在真空中浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO₃ (水) 溶液(2X)、盐水(1X)洗涤。将有机萃取物经MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(24 g柱)使用0-40% EtOAc/己烷的梯度作为洗脱液进行纯化, 以提供标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 332.10。¹H NMR (CHCl₃-d, 500 MHz): δ 8.09 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.7, 3.2 Hz), 4.09 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.99 (2H, t, J = 4.9 Hz), 0.93 (9H, d, J = 8.8 Hz), 0.12 (6H, d, J = 5.7 Hz)。

[0795] 步骤C: 5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基-2-(1H-咪唑-1-基)吡啶

[0796] 将2-溴-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基吡啶(480 mg, 1.44 mmol)、咪唑(148 mg, 2.17 mmol)、L-脯氨酸(27 mg, 0.231 mmol)、K₂CO₃ (399 mg, 2.89 mmol)和CuI (13.8 mg, 0.072 mmol)合并, 并悬浮于DMSO (3 mL) 中。将N₂气流通过隔膜鼓入溶液中10分钟, 并将所得溶液在90℃下加热过夜。将混合物冷却, 用EtOAc稀释并用H₂O (1X) 和盐水(1X) 洗涤。将有机萃取物经MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(12 g柱)使用0-100% (3:1 EtOAc/MeOH) / 己烷的梯度作为洗脱液进行纯化, 以提供标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 320.33。¹H NMR (CHCl₃-d, 500 MHz): δ 8.24 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.58 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 7.31-7.28 (1H, m) 7.21 (1H, s), 4.15 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.02 (2H, t, J = 4.9 Hz), 0.93 (9H, s), 0.13 (6H, s)。

[0797] 步骤D: 2-((6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙-1-醇

[0798] 向5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基-2-(1H-咪唑-1-基)吡啶(140 mg, 0.438 mmol)于THF (5 mL) 中的溶液中添加TBAF于CH₂C1₂中的1 M溶液(0.438 mL, 0.438 mmol)。在环境温度下搅拌45分钟之后, 将混合物在真空中浓缩, 并将残余物通过硅胶柱色谱(4 g柱)使用0-100% (3:1 EtOAc/MeOH) / 己烷的梯度作为洗脱液进行纯化, 以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 205.90。

[0799] 步骤E: 2-((6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙氧基异吲哚啉-1,3-二酮

[0800] 向2-((6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙-1-醇(80 mg, 0.390 mmol)于THF (4 mL) 中的溶液中添加N-羟基邻苯二甲酰亚胺(76 mg, 0.468 mmol)和三苯基膦(123 mg, 0.468 mmol)。逐滴添加DIAD (0.091 mL, 0.468 mmol), 并将所得溶液在环境温度下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩, 并将残余物通过硅胶柱色谱(12 g柱)使用0-100% (3:1 EtOAc/MeOH) / 己烷的梯度作为洗脱液进行纯化, 以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 350.98。¹H NMR (CHCl₃-d, 500 MHz): δ 8.24 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.89-7.86 (2H, m), 7.82-7.79 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 7.33-7.30 (1H, m) 7.21 (1H, s), 4.65-4.63 (2H, m), 4.48-4.46 (2H, m)。

[0801] 步骤F: 3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基-1-(5-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)乙氧基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-3-鎓

[0802] 向2-((6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙氧基异吲哚啉-1,3-二酮(131 mg, 0.374 mmol)于二氧杂环己烷(3 mL) 中的溶液中添加3- (boc-氨基)丙基溴(214 mg,

0.89 mmol) 和 DMAP (5 mg, 0.041 mmol), 并将混合物在 60°C 下搅拌过夜。添加额外的 DMAP (5 mg, 0.041 mmol) 和催化量的碘化钠, 在 60°C 下继续加热 4 小时, 其后将混合物在真空中浓缩。将残余物与 EtOAc 一起研磨以除去起始材料和杂质, 提供标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 508.29。

[0803] 步骤 G: 1-(5-(2-(氨基氧基)乙氧基)吡啶-2-基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓

[0804] 将 3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1-(5-(2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)乙氧基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-3-鎓 (0.19 g, 0.374 mmol) 悬浮于 MeOH (3 mL) 中, 并添加肼于 MeOH 中的 1M 溶液 (0.41 mL, 0.41 mmol)。在环境温度下搅拌 2 小时之后, 将混合物在真空中浓缩, 通过与 MeOH、随后与 CH₂Cl₂ 共沸来除去过量的肼。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS [M]⁺: m/z 378.25。

[0805] 步骤 H: (Z)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1-(5-(2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)乙氧基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-3-鎓

[0806] 向 1-(5-(2-(氨基氧基)乙氧基)吡啶-2-基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓 (0.141 g, 0.373 mmol) 于 EtOH (2 mL) 和 C1CH₂CH₂Cl (4 mL) 中的溶液中添加中间体 6 (0.107 g, 0.392 mmol)。在环境温度下搅拌过夜之后, 在真空中除去溶剂, 且残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS [M]⁺: m/z 632.35。

[0807] 步骤 I: (S,Z)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1-(5-(2-(((1-(2-((叔丁氧基-羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)乙氧基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-3-鎓

[0808] 向 (Z)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1-(5-(2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)乙氧基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-3-鎓 (237 mg, 0.374 mmol) 和 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物 (176 mg, 0.636 mmol) 的混合物中添加作为 DMF (4 mL) 中的溶液的 (S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯 (102 mg, 0.486 mmol)。在环境温度下搅拌过夜之后, 添加额外量的 (S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯 (102 mg, 0.486 mmol) 和 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基-吗啉鎓氯化物 (176 mg, 0.636 mmol)。在环境温度下搅拌过夜之后, 将混合物用 H₂O 稀释并通过反相色谱 (Gilson SunFire C-18 30X150 mm 柱) 使用 10-90% CH₃CN/H₂O (含有 0.5% TFA) 的梯度作为洗脱液进行纯化。冻干提供标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 824.78。

[0809] 步骤 J: (S,Z)-3-((2-((6-(3-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐 2,2,2-三氟乙酸盐

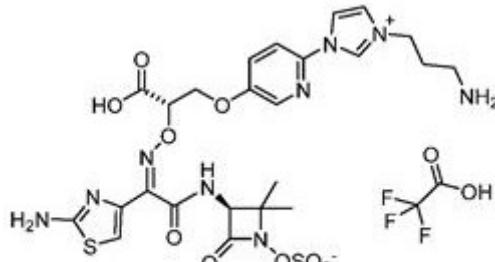
[0810] 向 (S,Z)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1-(5-(2-(((1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-3-鎓 (56 mg, 0.068 mmol) 于 CH₂Cl₂ (1 mL) 中的溶液中添加 TFA (1 mL, 12.98 mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟之后, 将混合物在真空中浓缩, 并通过与 CH₂Cl₂ 共沸来除去过量 TFA。用 Et₂O 研磨之后, 将残余物通过反相色谱 (Gilson SunFire C-18 30X150 mm 柱) 使用 5-40% CH₃CN/H₂O (含有 0.5% TFA) 的梯度

作为洗脱液进行纯化，并将产物冻干，以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 624.36。

[0811] 实施例36

[0812] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((6-(3-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)吡啶-3-基)氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐与2,2,2-三氟乙酸的混合物(1:1) (C36)

[0813]



C36

[0814] 步骤A: (R)-3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)-2-羟基丙酸乙酯

[0815] 将环氧乙烷-2-甲酸乙酯(1.47 g, 12.6 mmol)悬浮于MTBE (25 mL)中，并添加6-溴吡啶-3-醇(1.0 g, 5.75 mmol)和4Å 分子筛(2 g)。添加中间体2 (0.482 g, 0.575 mmol)并将所得混合物在环境温度下搅拌3天。通过过滤除去固体，在真空中浓缩滤液，并将残余物通过硅胶柱色谱(40g柱)使用0-60% EtOAc/己烷的梯度作为洗脱液进行纯化，以提供标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 290.10。 ^1H NMR ($\text{CHCl}_3\text{-}d$, 500 MHz): δ 8.10 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.7, 3.2$ Hz), 4.53 (1H, t, $J = 3.2$ Hz), 4.35-4.31 (4H, m), 3.24 (1H, br s), 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz)。

[0816] 步骤B: (R)-3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)-2-羟基丙酸

[0817] 在0℃下向(R)-3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)-2-羟基丙酸乙酯(513 mg, 1.77 mmol)于THF (14 mL)中的溶液中添加1M NaOH (3.54 mL, 3.54 mmol)。在0℃下搅拌3小时之后，将pH用1N HCl调节至3，并将混合物分配于EtOAc和水之间。分层，并将有机相用盐水(3X)洗涤，经 MgSO_4 干燥，过滤，并在真空中浓缩，以提供标题化合物，其不经进一步纯化用于下一步骤中。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 261.76。

[0818] 步骤C: (R)-3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[0819] 向(R)-3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)-2-羟基丙酸(464 mg, 1.77 mmol)于THF (6 mL)中的溶液中添加2-叔丁基-1,3-二异丙基异脲(886 mg, 4.43 mmol)，并将所得混合物在60℃下加热2小时45分钟。通过过滤除去固体，在真空下浓缩滤液，并将残余物通过硅胶柱色谱(12 g柱)使用0-60% EtOAc/己烷的梯度作为洗脱液进行纯化，以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 318.17。 ^1H NMR ($\text{CHCl}_3\text{-}d$, 500 MHz): δ 8.09 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz), 4.41 (1H, s), 4.32-4.26 (2H, m), 3.26 (1H, br s), 1.51 (9H, s)。

[0820] 步骤D: (R)-3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-丙酸叔丁酯

[0821] 在0℃下向(R)-3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)-2-羟基-丙酸叔丁酯(265 mg, 0.833 mmol)于 CH_2Cl_2 (6 mL)中的溶液中添加三乙胺(0.348 mL, 2.50 mmol)。逐滴添加三氟甲磺

酸叔丁基二甲基甲硅烷酯(0.287 mL, 1.25 mmol),且其后在0℃下搅拌30分钟。将混合物分配于CH₂Cl₂和H₂O之间。分层,并将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(12 g柱)使用0-30% EtOAc/己烷的梯度作为洗脱液进行纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 432.07。¹H NMR (CHCl₃-d, 500 MHz): δ 8.09 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.7, 3.1 Hz), 4.47 (1H, dd, J = 6.8, 3.4 Hz), 4.27 (1H, dd, J = 9.7, 3.4 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 9.7, 6.8 Hz), 1.50 (9H, s), 0.93 (9H, s), 0.16 (3H, s), 0.10 (3H, s)。

[0822] 步骤E: (R)-3-((6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[0823] 程序与对于实施例35、步骤C所述相同,其使用以下反应物:(R)-3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸酯(318 mg, 0.735 mmol)、咪唑(90 mg, 1.32 mmol)、L-脯氨酸(51 mg, 0.44 mmol)、K₂CO₃ (102 mg, 0.735 mmol)和CuI (42 mg, 0.22 mmol)/DMSO (3 mL)。LC-MS [M + H]: m/z 420.45。

[0824] 步骤F: (R)-3-((6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[0825] 程序与对于实施例35中的步骤D所述相同,其使用以下反应物:(R)-3-((6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸酯(80 mg, 0.191 mmol)/THF (4 mL)和1M TBAF/THF (0.191 mL, 0.191 mmol)。LC-MS [M + H]⁺: m/z 306.27。

[0826] 步骤G: (S)-3-((6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯

[0827] 程序与对于实施例35中的步骤E所述相同,其使用以下反应物:(R)-3-((6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(76 mg, 0.249 mmol)、N-羟基邻苯二甲酰亚胺(48.7 mg, 0.299 mmol)、三苯基膦(78 mg, 0.299 mmol)和DIAD (0.058 mL, 0.299 mmol)/THF (3 mL)。LC-MS [M + H]⁺: m/z 451.33。

[0828] 步骤H: (S)-3-(3-氨基丙基)-1-(5-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-3-鎓

[0829] 向(S)-3-((6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(85 mg, 0.189 mmol)于二氧杂环己烷(2 mL)中的溶液中添加3-(boc-氨基)丙基溴(67.4 mg, 0.283 mmol),并将混合物在60℃下搅拌过夜。添加碘化钠(10 mg, 0.067 mmol)并继续在60℃下加热6小时,然后添加额外量的3-(boc-氨基)丙基溴(67.4 mg, 0.283 mmol)和碘化钠(34 mg, 0.22 mmol)。添加丙酮(0.2 mL)并将混合物在60℃下加热过夜。将混合物在真空中浓缩,并与EtOAc研磨,以得到作为残余物的标题化合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS [M]⁺: m/z 508.39。

[0830] 步骤I: (S)-1-(5-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)吡啶-2-基)-3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓

[0831] 向(S)-3-(3-氨基丙基)-1-(5-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-3-鎓(46 mg, 0.090 mmol)于CH₂Cl₂ (3 mL)中的溶液中添加BOC-酸酐(29.6 mg, 0.136 mmol)和N,N,N',N'-四甲基乙二胺(15 μL,

0.099 mmol), 并将所得混合物在环境温度下搅拌3天。在真空中浓缩并与Et₂O研磨之后, 将残余物从CH₃CN/H₂O中冻干。LC-MS [M + H]⁺: m/z 608.10。

[0832] 步骤J: (S)-1-(5-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)-3-(3-(叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓

[0833] 程序与对于实施例35的步骤F所述相同, 其使用以下反应物: (S)-1-(5-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)-3-(3-((叔丁氧基羰基)-氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓(26 mg, 0.043 mmol) 1M 肼/MeOH (47 μL, 0.047 mmol)/MeOH (1 mL)。LC-MS [M]⁺: m/z 478.40。

[0834] 步骤K: (S,Z)-1-(5-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)-3-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓

[0835] 程序与对于实施例35的步骤H所述相同, 其使用以下反应物: (S)-1-(5-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)-3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓(21 mg, 0.044 mmol) 和中间体6 (12.6 mg, 0.046 mmol) /乙醇(0.5 mL) 和C₁CH₂CH₂C₁ (1 mL)。LC-MS [M]⁺: m/z 732.51。

[0836] 步骤L: 1-(5-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)-3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓

[0837] 程序与对于实施例35的步骤I所述相同, 其使用以下反应物: (S,Z)-1-(5-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)-3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓(32 mg, 0.044 mmol)、(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(11.93 mg, 0.057 mmol) 和4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物(20.54 mg, 0.074 mmol)/DMF (1 mL)。LC-MS [M + H]⁺: m/z 924.83。

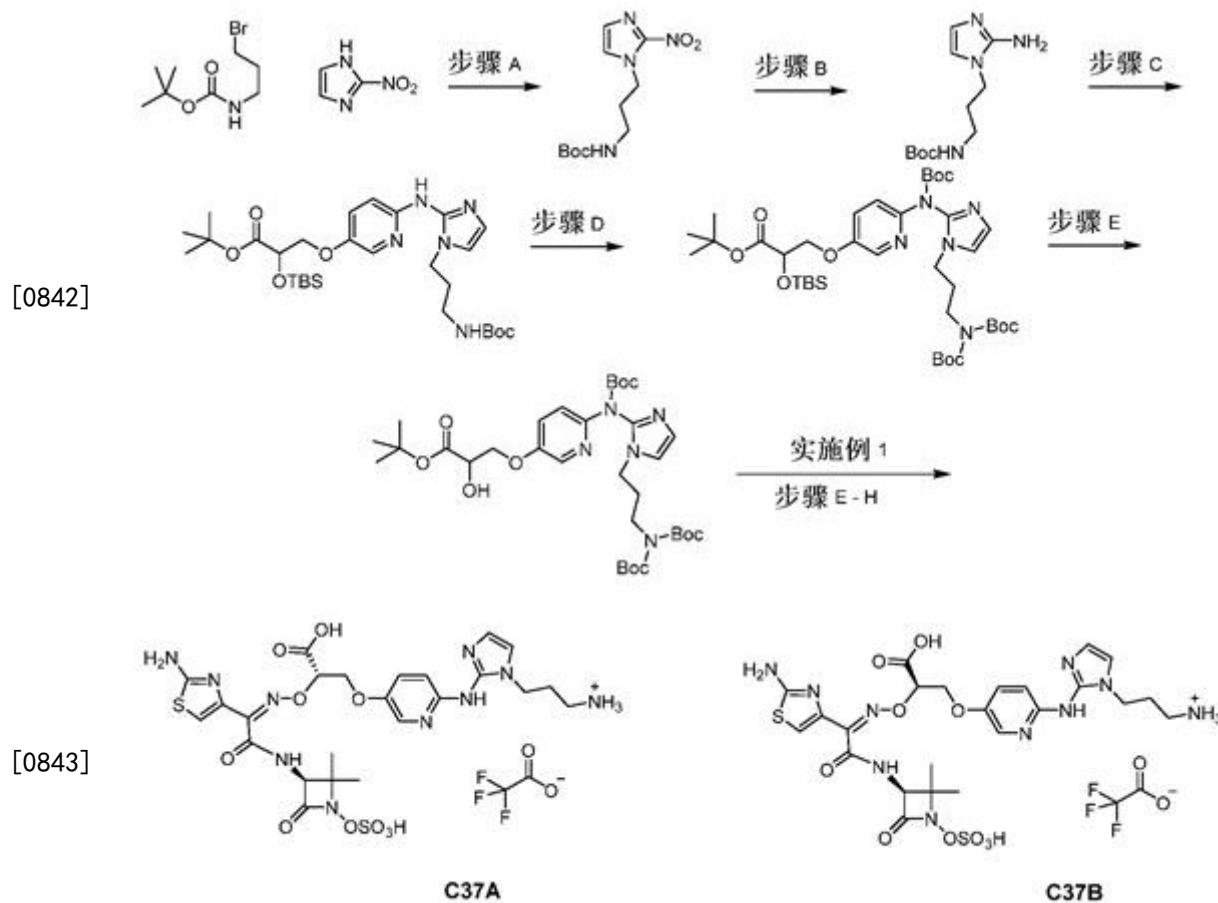
[0838] 步骤M: (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((6-(3-(氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)吡啶-3-基)氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐与2,2,2-三氟乙酸的混合物(1:1)

[0839] 程序与对于实施例35的步骤J所述相同, 其用以下反应物: 1-(5-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)吡啶-2-基)-3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓(7 mg, 7.57 μmol) 和TFA (0.6 mL, 7.79 mmol)/CH₂Cl₂ (0.6 mL)。LC-MS [M + H]⁺: m/z 668.37。

[0840] 实施例37A和37B

[0841] 3-(2-((5-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)吡啶-2-基)氨基)-1H-咪唑-1-基)丙-1-铵2,2,2-三氟乙酸盐(C37A) 和3-(2-((5-((R)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)吡啶-2-基)氨基)-1H-咪唑-1-基)

丙-1-铵2,2,2-三氟乙酸盐(C37B)



[0844] 步骤A: (3- (2-硝基-1H-咪唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0845] 将碳酸铯(576 mg, 1.77 mmol)添加至3- (Boc-氨基)丙基溴(232 mg, 0.973 mmol)和2-硝基-1H-咪唑(100 mg, 0.884 mmol)于DMF(2 ml)中的搅拌混合物中,并将混合物在室温下搅拌1小时,然后在60°C搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯稀释,用水(3x)和盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤,并在减压下蒸发溶剂,以得到粗产物,将其通过ISC0(金,40 g)柱纯化,用EtOAc/己烷梯度0-100%梯度洗脱,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 271.3。

[0846] 步骤B: (3- (2-氨基-1H-咪唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0847] 将(3- (2-硝基-1H-咪唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(500 mg, 1.85 mmol)和3% Pt/0.6%V/C(100 mg, 0.015 mmol)于甲醇(10 ml)中的溶液抽真空并用 H_2 (3x)回填并在室温下搅拌2.5小时。将反应混合物用EtOAc稀释,过滤通过Celite®。将滤液在减压下浓缩,以提供标题化合物,其原样用于下一步骤。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 241.6。

[0848] 步骤C:3- ((6- ((1- (3- ((叔丁氧基羰基)氨基)丙基) -1H-咪唑-2-基)氨基)吡啶-3-基) 氧基) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙酸叔丁酯

[0849] 将3- ((6-溴吡啶-3-基) 氧基) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙酸叔丁酯(178 mg, 0.412 mmol)、(3- (2-氨基-1H-咪唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(90 mg, 0.375 mmol)、钯 G3预催化剂J009和碳酸铯(366 mg, 1.12 mmol)于二氧杂环己烷(3.5 ml)中的混合物抽真空/ N_2 交换3次,然后将混合物在100°C下加热过夜。将混合物用EtOAc稀释并过

滤通过硅藻土短垫并用EtOAc洗涤。在减压下除去溶剂，以得到标题化合物，其直接用于下一步骤。LC-MS $[M + H]^+$: *m/z* 592.7。

[0850] 步骤D:3-((6-((1-(3-(双(叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-2-基)(叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[0851] 将3-((6-((1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯(120 mg, 0.203 mmol)于Boc₂O(0.5 ml)中的混合物在120°C下搅拌2.5小时。将反应混合物冷却，直接用ISCO(金，40g)柱纯化，用EtOAc/己烷0-100%梯度洗脱，以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: *m/z* 792.9。

[0852] 步骤E:3-((6-((1-(3-(双(叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-2-基)(叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[0853] 将TBAF(1.0 M, 在THF中, 0.606 ml, 0.606 mmol)添加至3-((6-((1-(3-(双(叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-2-基)(叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯(320 mg, 0.404 mmol)于THF(3 ml)中的搅拌混合物中，并将混合物在室温下搅拌1小时。除去溶剂，并将残余物用ISCO硅胶柱(金，40g)纯化，用0-100% EtOAc/己烷梯度洗脱，以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: *m/z* 678.8。

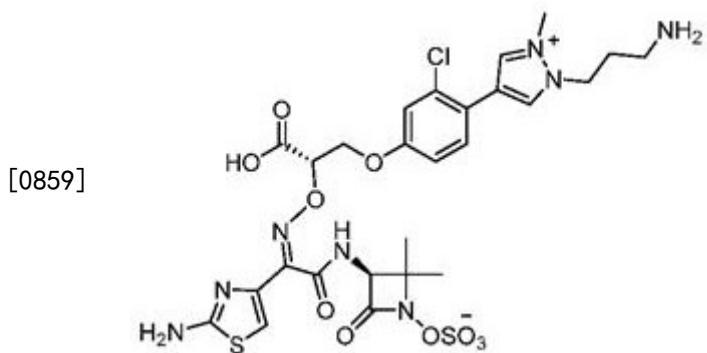
[0854] 遵循实施例1中的步骤C、步骤E至步骤H的类似方法，将来自步骤E的产物(3-((6-((1-(3-(双(叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-2-基)(叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-2-羟基丙酸叔丁酯)转化为作为TFA盐的C37A和C37B。

[0855] 化合物37A:3-(2-((5-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)吡啶-2-基)氨基)-1H-咪唑-1-基)丙-1-铵2,2,2-三氟乙酸盐。LC-MS $[M + H]^+$: *m/z* 683.6。¹H NMR(500 MHz, 氧化氘) δ 7.88 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

[0856] 化合物37B:3-(2-((5-((R)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)吡啶-2-基)氨基)-1H-咪唑-1-基)丙-1-铵2,2,2-三氟乙酸盐。LC-MS $[M + H]^+$: *m/z* 683.6。¹H NMR(500 MHz, 氧化氘) δ 7.89 - 7.85 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (d, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

[0857] 实施例38

[0858] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-基)-3-氯苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[0860] 步骤A: (R)-3-(4-溴-3-氯苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[0861] 将(R,R)-Co催化剂(0.24 g, 0.29 mmol)添加至环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯(1.7 g, 12 mmol)和4-溴-3-氯苯酚(1.2 g, 5.8 mmol)于叔丁基甲基醚中的搅拌的室温混合物中。然后添加分子筛(2.3 g), 并将混合物在室温下搅拌过夜, 并过滤。将滤液浓缩, 并将所得残余物在硅胶柱(80 g)上纯化, 用EtOAc/己烷(5~40%)洗脱, 以得到标题化合物。

[0862] 步骤B: (R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[0863] 向(R)-3-(4-溴-3-氯苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(0.42 g, 1.2 mmol)、(R)-3-(4-溴-3-氯苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(0.42 g, 1.2 mmol)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(0.078 g, 0.12 mmol)于二氧杂环己烷(1 ml)中的溶液中添加磷酸钾的1M水溶液(3.6 ml, 3.6 mmol)。将反应烧瓶密封, 脱气, 并用N₂再填充。将反应物在72℃下搅拌1小时, 然后用水稀释, 并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物在硅胶柱(25 g)上纯化, 用CH₂Cl₂/MeOH(100~90%)洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 496.34。

[0864] 步骤C: (S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯苯氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯

[0865] 将(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二乙酯(0.20 ml, 1.3 mmol)添加至(R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(580 mg, 1.2 mmol)、2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(190 mg, 1.2 mmol)、三苯基膦(340 mg, 1.3 mmol)于THF中的0℃混合物中。将反应混合物在室温下搅拌4小时, 且然后浓缩。将所得残余物通过硅胶柱(25g)上的柱色谱纯化, 用EtOAc/异己烷5~50%洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 641.44。

[0866] 步骤D: (S)-4-(4-(3-((叔丁氧基)丙基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)-2-氯苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

[0867] 将MeI(610 μl, 9.8 mmol)添加至(S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氯苯氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(625 mg, 0.98 mmol)于CH₃CN中的混合物中。将反应混合物在74℃下搅拌过夜, 且然后冷却至室温。将反应混合物浓缩, 以得到标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 655.40。

[0868] 步骤E: (S,Z)-4-(4-(3-((叔丁氧基)丙基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基)-2-氯苯基)-1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

[0869] 将肼(28 mg, 0.86 mmol)添加至(S)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)-2-氯苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物(610 mg, 0.78 mmol)于CHCl₃/乙醇中的混合物中。将反应物在室温下搅拌1小时,然后添加2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(230 mg, 0.86 mmol)。将反应物在室温下搅拌3小时,然后浓缩,以得到标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 779.33。

[0870] 步骤F:4-((S)-3-((叔丁氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)-2-氯苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

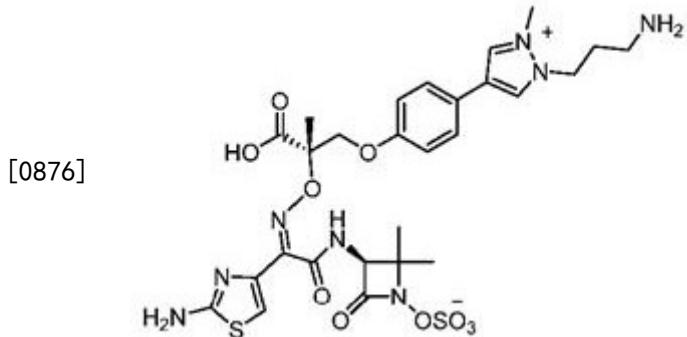
[0871] 向(S,Z)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)-2-氯苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(810 mg, 1.0 mmol)于DMF (1 ml)中的溶液中添加N,N'-甲烷二亚基二环己胺(DCC) (540 mg, 2.6 mmol)和1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(HOBt) (500 mg, 2.6 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟,然后添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(330 mg, 1.6 mmol)和碳酸氢钠(520 mg, 6.2 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,且然后过滤。将滤液在反相C-18 150g柱上使用0~75~100%乙腈(含有0.05% TFA)经25分钟纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 971.27。

[0872] 步骤G:(S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氯苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[0873] 将TFA (2 ml, 26 mmol)添加至4-(4-(S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)-2-氯苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(175 mg, 0.18 mmol)于DCM中的搅拌的室温混合物中。将反应混合物在室温下搅拌1小时20分钟,且然后浓缩。将所得粗产物溶解于水中,并经由SFC用水/乙腈(0.1% HCOOH)纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 715.68。

[0874] 实施例39

[0875] (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-2-羧基丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[0877] 步骤A: (3- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0878] 将碳酸铯(12 g, 38 mmol)添加至4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑(4.8 g, 25 mmol)、(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(6.0 g, 25 mmol)于DMF (40 mL)中的室温混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用EtOAc和水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过硅胶柱上的柱色谱纯化,用EtOAc/异己烷(10~80%)洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 352.33。

[0879] 步骤B:3- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) -苯氧基) -2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) -2-甲基丙酸叔丁酯

[0880] 向2- (氨基氧基) -3- (4-溴苯氧基) -2-甲基丙酸叔丁酯(100 mg, 0.29 mmol)) , (3- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑-1-基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 0.29 mmol)) 和1,1-双 (二-叔丁基膦基) 二茂铁二氯化钯(19 mg, 0.029 mmol)) 于二氧杂环己烷(1 ml)中的溶液中添加1M磷酸钾水溶液(0.87 ml, 0.87 mmol)。将小瓶密封,脱气,用N₂再填充,并在70℃下搅拌1小时。然后将反应物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过硅胶上的柱色谱纯化,用CH₂Cl₂/MeOH (100~90%)洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 491.43。

[0881] 步骤C:3- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) -2-甲基丙酸叔丁酯

[0882] 将4-甲基-苯磺酸(12%,在乙酸中, 63 mg, 0.044 mmol)添加至2- (氨基氧基) -3- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) -氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2-甲基丙酸叔丁酯(540 mg, 1.1 mmol)和分子筛(200 mg)于甲苯中的室温混合物中。将反应混合物在100℃下搅拌4小时,然后过滤并浓缩。将所得残余物通过硅胶上的柱色谱纯化,用CH₂Cl₂/MeOH (100~90%)洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 622.56。

[0883] 步骤D:4- (4- (3- ((叔丁氧基) -2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) -2-甲基-3- 氧代丙氧基) 苯基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

[0884] 根据实施例1步骤D的程序使用3- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) -2-甲基丙酸叔丁酯(0.50 g, 0.80 mmol)和MeI (0.40 ml, 6.4 mmol)/MeCN (3 ml)制备标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 635.58。

[0885] 步骤E: (Z) -4- (4- (3- ((叔丁氧基) -2- (((2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-4-基)

(羧基) 亚甲基) 氨基) 氧基) -2-甲基-3-氧代丙氧基) 苯基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -2- 甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

[0886] 将肼 (0.024 mL, 0.76 mmol) /0.3 mL DCM添加至4- (4- (3- (叔丁氧基) -2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) -2-甲基-3-氧代丙氧基) 苯基) -1- (3- ((叔丁氧基-羰基) -氨基) 丙基) -2- 甲基-1H-吡唑-2-鎓 (480 mg, 0.76 mmol) 于EtOH/DCM中的混合物中。将混合物在室温下搅拌4小时, 然后添加2- (2- ((叔丁氧基羰基) -氨基) 嘻唑-4-基) -2- 氧代乙酸 (230 mg, 0.84 mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜, 且然后过滤。将滤液浓缩, 并将所得残余物通过制备型HPLC纯化, 用乙腈/水 + 0.05% TFA (0~100%) 洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 759.58。

[0887] 步骤F: 4- (4- (3- (叔丁氧基) -2- (((Z)-1- (2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 嘻唑-4-基) -2- (((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-磺基氮杂环丁烷-3-基) 氨基) -2- 氧代亚乙基) 氨基) 氧基) -2- 甲基-3-氧代丙氧基) 苯基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -2- 甲基-1H-吡唑-2-鎓

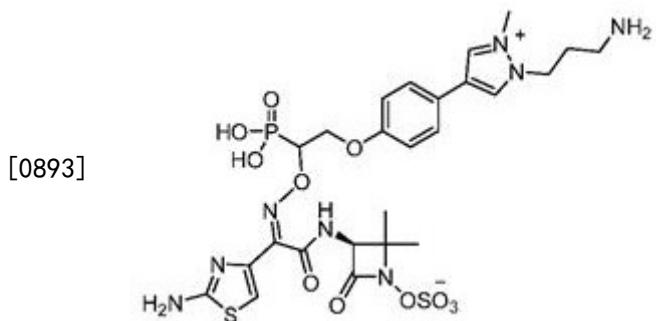
[0888] 向 (Z)-4- (4- (3- (叔丁氧基) -2- (((2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 嘻唑-4-基) (羧基) 亚甲基) 氨基) 氧基) -2-甲基-3-氧代丙氧基) 苯基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -2- 甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物 (80 mg, 0.105 mmol) 于DMF (1 mL) 中的溶液中添加DCC (87 mg, 0.42 mmol) 和HOBT (60 mg, 0.32 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟, 随后添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯 (76 mg, 0.42 mmol) 和碳酸氢钠 (35 mg, 0.42 mmol)。然后将反应物在室温下搅拌16小时, 然后过滤。将滤液通过反相 ISCO (130g, 0~100%, H₂O/MeCN/0.05% TFA) 纯化, 以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 921.76。

[0889] 步骤G: (S)-3- ((Z)-2- (((S)-1- (4- (1- (3-氨基丙基) -2- 甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基) 苯氧基) -2- 羧基丙-2-基) 氧基) 亚氨基) -2- (2-氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基) -2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[0890] 向4- (4- (3- (叔丁氧基) -2- (((Z)-1- (2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 嘻唑-4-基) -2- (((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1- (磺基氧基) 氮杂环丁烷-3-基) 氨基) -2- 氧代亚乙基) 氨基) 氧基) -2- 甲基-3-氧代丙氧基) 苯基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -2- 甲基-1H-吡唑-2-鎓 (110 mg, 0.12 mmol) 于DCM中的溶液中添加2 mL TFA。将反应混合物在室温下搅拌90分钟, 然后在真空中不加热的情况下浓缩。添加DCM (10mL) 并将混合物浓缩三次以除去TFA。将所得残余物用干燥MeCN (2x2 mL) 洗涤。然后将残余物溶解于DMSO中并在制备型HPLC上用MeCN/H₂O (两者中0.05% TFA) (10分钟内梯度2~25%) 纯化, 以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 695.14。

[0891] 实施例40

[0892] (3S)-3- ((Z)-2- ((2- (4- (1- (3-氨基丙基) -2- 甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基) 苯氧基) -1- 腺酰基乙氧基) 亚氨基) -2- (2-氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基) -2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[0894] 步骤A:1-溴-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯

[0895] 将碳酸钾(11 g, 78 mmol)添加至4-溴苯酚(5.4 g, 31 mmol)和2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(1.8 ml, 12 mmol)于DMF中的搅拌的室温混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌过夜，然后冷却至室温并用EtOAc稀释。将混合物用水和盐水洗涤。将有机层分离，经MgSO₄干燥，过滤并浓缩。将所得残余物通过硅胶上的柱色谱纯化，用EtOAc/异己烷(0~40%)洗脱，以得到标题化合物。

[0896] 步骤B:2-(4-溴苯氧基)乙醛

[0897] 将HCl(3.7 ml, 22 mmol)添加至1-溴-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯(2.6 g, 9.0 mmol)于THF中的搅拌的室温混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜，然后将混合物用乙醚萃取。将有机层分离，用水和盐水洗涤，经MgSO₄干燥，过滤并浓缩，以得到标题化合物。

[0898] 步骤C:(2-(4-溴苯氧基)-1-羟基乙基)膦酸二甲酯

[0899] 将膦酸二甲酯(1.20 ml, 13 mmol)逐滴添加至2-(4-溴苯氧基)-乙醛(1.2 g, 5.3 mmol)、三乙胺(1.8 ml, 13 mmol)于THF中的搅拌的0℃混合物中。将反应混合物在0℃下搅拌1小时，且然后在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物浓缩。将所得残余物通过硅胶40g柱上的柱色谱纯化，用CH₂Cl₂/MeOH(100~90%)洗脱，以得到标题化合物。LC-MS [M+H]⁺: m/z 325.00。

[0900] 步骤D:(3-(4-(4-(2-(二甲氧基磷酰基)-2-羟基乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0901] 根据实施例38、步骤B的程序制备标题化合物。LC-MS [M+H]⁺: m/z 470.29。

[0902] 步骤E:(3-(4-(4-(2-(二甲氧基磷酰基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0903] 根据实施例38、步骤C的程序制备标题化合物。LC-MS [M+H]⁺: m/z 615.29。

[0904] 步骤F:1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-(4-(2-(二甲氧基磷酰基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐

[0905] 将三氟甲磺酸甲酯(0.069 ml, 0.63 mmol)添加至(3-(4-(4-(2-(二甲氧基磷酰基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(370 mg, 0.60 mmol)于CH₃CN中的搅拌的冷却的0℃混合物中。将混合物在0℃下搅拌10分钟，在室温下搅拌过夜，且然后浓缩。将所得残余物通过硅胶上的柱色谱纯化，用CH₂Cl₂/MeOH(100~80%)洗脱，以得到标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 629.33。

[0906] 步骤G:三氟甲磺酸1-(3-氨基丙基)-4-(4-(2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-2-膦酰基乙氧基)-苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0907] 将溴三甲基甲硅烷(0.77 ml, 5.9 mmol)添加至1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙

基)-4-(4-(2-(二甲氧基磷酰基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐(570 mg, 0.59 mmol)于DCM中的搅拌的室温混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,且然后浓缩,以得到标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 501.26。

[0908] 步骤H:1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-(4-(2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-2-膦酰基乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0909] 将三乙胺(0.31 ml, 2.2 mmol)添加至1-(3-氨基丙基)-4-(4-(2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-2-膦酰基乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐(0.28 g, 0.56 mmol)和二碳酸二叔丁酯(0.24 g, 1.12 mmol)于DMF中的搅拌的冷却的室温混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物通过制备型HPLC反相(C-18)纯化,用0.05% TFA/CH₃CN/水(2~100%)洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 601.32。

[0910] 步骤I:1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-(4-(2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)-氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化-亚乙基)氨基)氧基)-2-膦酰基乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

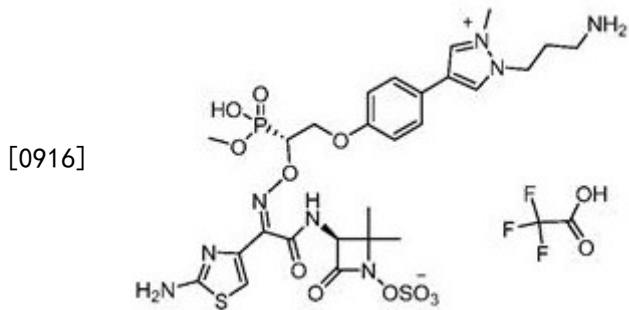
[0911] 将肼(10 μl, 0.33 mmol)添加至1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-(4-(2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-2-膦酰基乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓于EtOH/CHCl₃中的搅拌的室温混合物中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后添加(S)-3-(2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧化乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯,并将反应物在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物,并浓缩滤液。将所得残余物溶解于DMF中并通过制备型HPLC反相(C-18)纯化,用乙腈/水 + 0.1% TFA (2~100%)洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M+H]⁺: m/z 917.24。

[0912] 步骤J:(3S)-3-((Z)-2-((2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-膦酰基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[0913] 根据实施例2步骤G的程序使用1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-(4-(2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基-羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基)-2-膦酰基乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(0.13 g, 0.14 mmol)和TFA (1.5 ml, 19 mmol)制备标题化合物。LC-MS [M+H]⁺: m/z 717.36。

[0914] 实施例41

[0915] (3S)-3-((Z)-2-(((1R)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-(羟基(甲氧基)磷酰基)乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐与2,2,2-三氟乙酸的混合物(1:1)



[0917] 步骤A:1-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-(4-(2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氨基)-2-(羟基(甲氧基)磷酰基)乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

[0918] 将MeI (0.145 ml, 2.327 mmol)添加至(3-(4-(4-(2-(二甲氧基磷酰基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氨基)乙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(来自实施例40 步骤E, 143 mg, 0.23 mmol)于CH₃CN中的搅拌的室温混合物中。将反应混合物在72°C下搅拌过夜,然后浓缩,以得到标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 615.36。

[0919] 步骤B:1-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-(4-((2R)-2-(((Z)-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-2-(羟基(甲氧基)磷酰基)乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0920] 根据实施例38步骤E的程序制备标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 739.46。

[0921] 步骤C:1-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-(4-(2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-(羟基(甲氧基)磷酰基)乙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

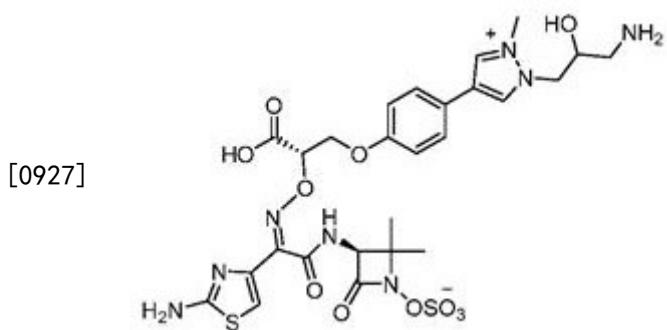
[0922] 根据实施例38步骤F的程序制备标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 931.38。

[0923] 步骤D:(3S)-3-((1R)-2-((4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-(羟基(甲氧基)磷酰基)乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐与2,2,2-三氟乙酸的混合物(1:1)

[0924] 根据实施例38步骤G的程序制备标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 731.68。

[0925] 实施例42

[0926] (3S)-3-((Z)-2-((1S)-2-(4-(1-(3-氨基-2-羟基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[0928] 步骤A:2,2-二甲基-5-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-

1H-吡唑-1-基)甲基)噁唑烷-3-甲酸叔丁酯

[0929] 将碳酸铯 (3.3 g, 10.2 mmol) 添加至4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (1.3 g, 6.8 mmol) 和5-(溴甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯 (2 g, 6.8 mmol) 于DMF (10 mL) 中的室温混合物中。将反应混合物在60℃下搅拌5小时, 然后冷却至室温, 并过滤。将滤液用EtOAc和水稀释。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物通过硅胶上的柱色谱纯化, 用EtOAc/异己烷 (10~80%) 洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 408.33。

[0930] 步骤B:5-((4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯

[0931] 根据实施例38步骤A-C的程序制备标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 663.45。

[0932] 步骤C:三氟甲磺酸4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-((3-(叔丁氧基羰基)-2,2-二甲基噁唑烷-5-基)甲基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0933] 根据实施例40步骤D的程序制备标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 677.47。

[0934] 步骤D:三氟甲磺酸1-(3-氨基-2-羟基丙基)-4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0935] 将DL-10-樟脑磺酸 (0.028 g, 0.122 mmol) 添加至4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-((3-(叔丁氧基羰基)-2,2-二甲基噁唑烷-5-基)甲基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐 (1.0 g, 1.2 mmol) 于MeOH中的搅拌的室温混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后浓缩, 以得到标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 537.28。

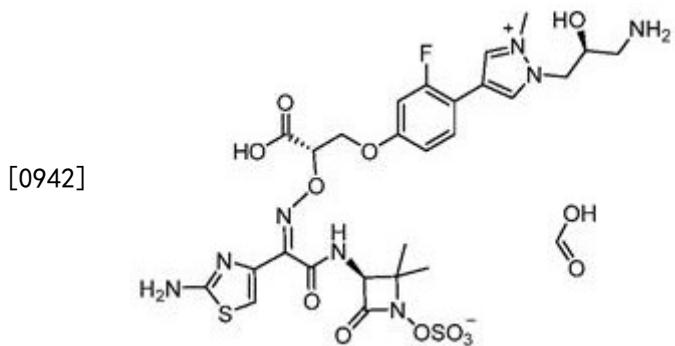
[0936] 步骤E:4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-((3-(叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓 2,2,2-三氟乙酸盐

[0937] 将Et₃N (170 μl, 1.2 mmol) 添加至1-(3-氨基-2-羟基丙基)-4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐 (830 mg, 1.2 mmol) 和BOC-酸酐 (225 μl, 0.97 mmol) 于CHCl₃中的搅拌的室温混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后浓缩。将所得残余物通过硅胶40g柱上的柱色谱纯化, 用CH₂Cl₂/MeOH (100~90%) 洗脱, 以得到混合物。将混合物溶解于CH₃CN/水中并再次通过制备型HPLC反相(C-18)纯化, 用乙腈/水 + 0.1% TFA (5~80~100%) 洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 637.33。

[0938] 步骤E:(3S)-3-((Z)-2-(((1S)-2-(4-(1-(3-氨基-2-羟基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[0939] 根据实施例38步骤E-G的程序制备标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 697.24。

[0940] 实施例43[0941] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氟苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐与甲酸的混合物(1:1)



[0943] 步骤A: (R)-3-(4-溴-3-氟苯氧基)-2-羟基丙酸二苯甲酯

[0944] 在室温下经5分钟向(R)-3-(4-溴-3-氟苯氧基)-2-羟基丙酸(6 g, 22 mmol)和Et₃N (4.5 ml, 32 mmol)于乙腈(40 ml)中的溶液中逐滴添加(溴亚甲基)二苯(6.9 g, 28 mmol)/乙腈(20 ml)。将反应混合物在80℃下加热4小时,然后浓缩。将所得残余物分配于H₂O/DCM (75 mL/75 mL)之间,并将水层用DCM (2x75mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200 ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过ISCO (80g, 0~30% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 468.91。

[0945] 步骤B: (R)-3-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)-2-羟基丙酸二苯甲酯

[0946] 将乙酸钾(3.0 g, 31 mmol)添加至(R)-3-(4-溴-3-氟苯氧基)-2-羟基丙酸二苯甲酯(4.6 g, 9.4 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (3.2 g, 12 mmol)和二-t-BuDPPF-PdCl₂ (0.34 g, 0.52 mmol)于二氧杂环己烷中的搅拌的室温混合物中。将反应混合物用N₂脱气2次并在70℃下搅拌4小时。然后过滤反应混合物,并浓缩滤液。将所得残余物通过硅胶40 g柱上的柱色谱纯化,用EtOAc/异己烷(10~50%)洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 493.35。

[0947] 步骤C: (2R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基-甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-羟基丙酸二苯甲酯

[0948] 将磷酸钾水溶液(2.6 ml, 2.6 mmol)添加至(R)-3-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)-2-羟基丙酸二苯甲酯(480 mg, 0.97 mmol)、(S)-(3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(380 mg, 0.88 mmol)和二-t-BuDPPF-PdCl₂ (34 mg, 0.053 mmol)于二氧杂环己烷中的室温混合物中。将反应混合物用N₂脱气并在65℃下搅拌1.5小时。然后将反应混合物冷却至室温并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过硅胶上的柱色谱纯化,用EtOAc/异己烷(5~80%)洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 720.50。

[0949] 步骤D: (Z)-2-(((2S)-1-((二苯甲基氧基)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸

[0950] 将DEAD (0.12 ml, 0.78 mmol)添加至(2R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-羟基丙酸二苯甲酯(0.51 g, 0.71 mmol)、2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(116 mg, 0.71 mmol))和三苯

基膦(200 mg, 0.78 mmol)于THF中搅拌的冷却的0℃混合物中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,且然后浓缩。将所得残余物通过硅胶[40g柱]上的柱色谱纯化,用己烷/EtOAc(100~60%)洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 865.56。

[0951] 步骤E: (Z)-2-(((S)-1-(二苯甲基氨基)-3-(4-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-2-甲基-1H-214-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸,三氟甲磺酸盐

[0952] 根据实施例40、步骤D的程序制备标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 1003.60。

[0953] 步骤F:4-(4-((S)-3-(二苯甲基氨基)-2-(((Z)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)-2-氟苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[0954] 将TBAF (0.28 g, 1.06 mmol)添加至(Z)-2-(((S)-1-(二苯甲基氨基)-3-(4-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基-甲硅烷基)氨基)-2-甲基-1H-214-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸,三氟甲磺酸盐(0.80 g, 0.53 mmol)于THF中的搅拌的冷却的0℃混合物中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后用EtOAc稀释。将有机层用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过制备型反相(C-18)纯化,用乙腈/水 + 0.1% TFA洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 889.45。

[0955] 步骤G:4-(4-((S)-3-(二苯甲基氨基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)-2-氟苯基)-1-(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

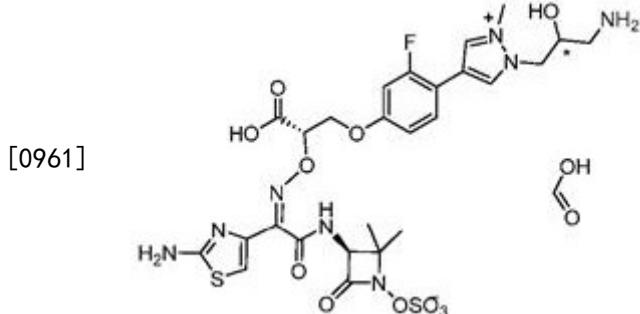
[0956] 在-10℃下在N₂下向4-(4-((S)-3-(二苯甲基氨基)-2-(((Z)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)-2-氟苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(220 mg, 0.24 mmol)和(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(102 mg, 0.48 mmol)/乙腈(12 mL)中添加吡啶(0.059 mL, 0.73 mmol)。然后添加N1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(102 mg, 0.53 mmol)。将反应物在-10~0℃下搅拌1小时,然后浓缩。将所得残余物通过制备型反相(C-18)纯化,用乙腈/水 + 0.1% TFA洗脱,以得到标题化合物。

[0957] 步骤H:((3S)-3-((Z)-2-(((1S)-2-(4-(1-(3-氨基-2-羟基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氟苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐与甲酸的混合物(1:1)

[0958] 将TFA (2mL)添加至4-(4-((S)-3-(二苯甲基氨基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)-2-氟苯基)-1-(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(240 mg, 0.22 mmol)于DCM中的搅拌的室温混合物中。将反应混合物在室温下搅拌45分钟,然后浓缩并用乙醚处理两次。将所得残余物溶解于DMSO (3 mL)和乙醚(2 mL)中,并在真空下浓缩5分钟。将所得溶液用DMSO (4 mL)稀释并进行反相纯化,以得到作为单一异构体的标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 715.30。

[0959] 实施例44

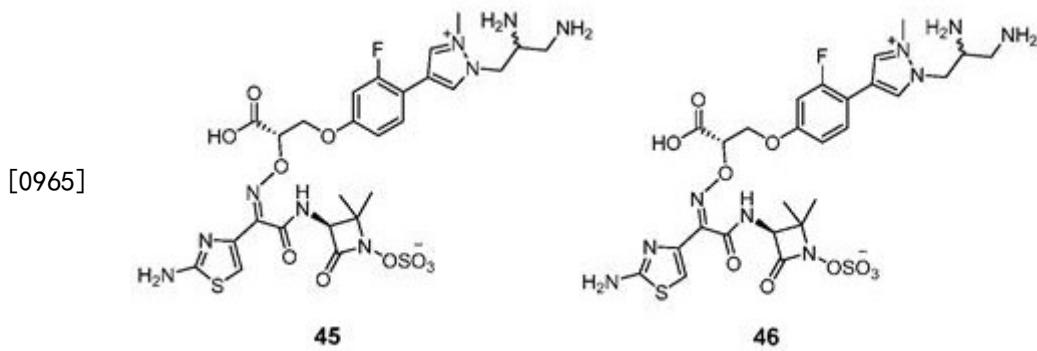
[0960] (3S)-3-((Z)-2-(((1S)-2-(4-(1-(3-氨基-2-羟基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氟苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐与甲酸的混合物(1:1)



[0962] 根据实施例43的程序从适当的起始材料开始制备标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 715.28。

[0963] 实施例45和实施例46

[0964] (S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-1-羧基-2-(4-(1-((R)-2,3-二氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氟苯氧基)乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(在胺处非对映异构的)



[0966] 步骤A: (2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0967] 将乙酸钾(3.48 g, 36 mmol)添加至4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(3.6 g, 14 mmol)、(3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(5.1 g, 12 mmol)和二-t-BuDPPF PdCl₂(0.38 g, 0.591 mmol)于二氧杂环己烷中的搅拌的室温混合物中。将反应混合物用N₂脱气2次并在70°C下搅拌4小时。然后过滤反应混合物，并浓缩滤液。将所得残余物通过硅胶120 g柱上的柱色谱纯化，用EtOAc/异己烷(0~50%)洗脱，以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 482.49。

[0968] 步骤B: (2-羟基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0969] 将TBAF(0.61 g, 2.3 mmol)添加至(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.93 g, 1.9 mmol)于THF中的搅拌的0°C混合物中。将反应混合物在室温下搅拌2小时，然

后浓缩。将所得残余物通过硅胶上的柱色谱纯化,用EtOAc/异己烷(5~80%)洗脱,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 368.27。

[0970] 步骤C: 甲磺酸1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基酯

[0971] 在0℃下在N₂下将MsCl (0.104 mL, 1.33 mmol)以一份添加至(2-羟基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(480 mg, 1.30 mmol)和Et₃N (0.24 mL, 1.7 mmol)于二氯甲烷(5 mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后在真空中浓缩并分配于水(50 mL)和乙酸乙酯(40 mL)之间。将水层分离,并用乙酸乙酯(2 x 40 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40 mL)洗涤,干燥(硫酸镁)并在真空中浓缩,以得到标题化合物。

[0972] 步骤D: (2-叠氮基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0973] 将叠氮化钠(173 mg, 2.7 mmol)以一份添加至甲磺酸1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基酯(590 mg, 1.33 mmol))于二甲基甲酰胺(5 mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至80℃并搅拌18小时,并冷却至室温。然后将反应混合物倒入水(20 mL)中并用乙酸乙酯(2x 20 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,干燥(硫酸镁),并在真空中浓缩,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: 393.38。

[0974] 步骤E: (2-氨基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0975] 将Pd-C (280 mg, 0.27 mmol)添加至(2-叠氮基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(525 mg, 1.34 mmol)于MeOH中的室温混合物中。将反应混合物在室温下在H₂下搅拌过夜。然后将混合物过滤,将滤液浓缩至干燥,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: 367.24。

[0976] 步骤F: (3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-1,2-二基)二氨基甲酸二叔丁酯

[0977] 将BOC-酸酐(0.34 mL, 1.5 mmol)添加至(2-氨基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(570 mg, 1.3 mmol)于THF中的搅拌的室温混合物中。将混合物在室温下搅拌1小时,且然后浓缩,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: 467.36。

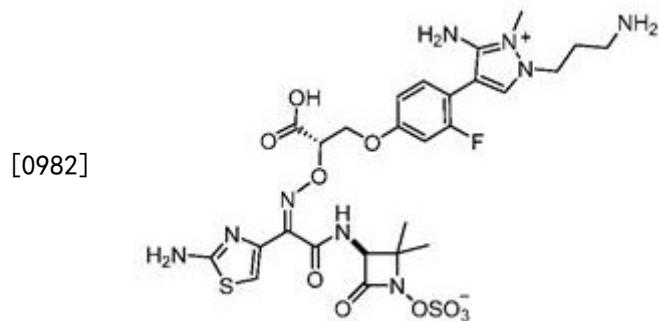
[0978] 步骤G: (2R)-3-(4-(1-(2,3-双((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-羟基丙酸二苯甲酯

[0979] 将磷酸钾水溶液(4.0 mL, 4.0 mmol)添加至(R)-3-(4-溴-3-氟苯氧基)-2-羟基丙酸二苯甲酯(590 mg, 1.3 mmol)、(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-1,2-二基)二氨基甲酸二叔丁酯(630 mg, 1.3 mmol)和二-t-BuDPPF PdCl₂ (52 mg, 0.079 mmol)于二氧杂环己烷中的室温混合物中。将反应混合物用N₂脱气并在65℃下搅拌1.5小时,然后冷却至室温并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过柱色谱纯化,用CH₂Cl₂/MeOH (100~90%)洗脱,以得到作为非对映异构混合物的标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: 705.45。在SFC条件下使用

0J-H柱分离非对映异构体,以得到标题化合物。根据实施例1步骤B-H的程序从较快洗脱的异构体制备实施例45。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 714.20。根据实施例1步骤B-H的程序从较慢洗脱的异构体制备实施例46。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 714.36。

[0980] 实施例47

[0981] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(3-氨基-1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氟苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[0983] 步骤A: (R)-3-(4-(3-氨基-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[0984] 向微波小瓶中的(R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(2.6 g, 5.24 mmol), (3-(3-氨基-4-溴-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(2.0 g, 6.3 mmol)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(0.34 g, 0.52 mmol)于THF (15 ml)中的溶液中添加1M磷酸钾水溶液(7.8 ml, 7.8 mmol)。将微波小瓶密封, 脱气, 并用 N_2 (3x)再填充。将反应物在70°C下搅拌2小时, 然后用 NH_4Cl 溶液(饱和)稀释, 并用EtOAc萃取。将有机层合并, 经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。将所得残余物在快速色谱 SiO_2 柱(80g金)上纯化, 用EtOAc/己烷(0-100% 3cv, 100% 6cv)洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS $[M+1]$: m/z 609.00。

[0985] 步骤B: (R)-3-(4-(3-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[0986] 向(R)-3-(4-(3-氨基-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯(2.3 g, 3.8 mmol)于 CH_2Cl_2 (100 ml)中的溶液中添加DIPEA (1.3 ml, 7.6 mmol), 随后添加氯甲酸烯丙酯(0.80 ml, 7.6 mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时, 然后除去溶剂。将所得残余物通过硅胶(80g金)上的柱色谱纯化, 用EtOAc/己烷(0-50%, 6cv; 50%, 10cv)洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS $[M+1]$: m/z 693.48。

[0987] 步骤C: (R)-3-(4-(3-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[0988] 向(R)-3-(4-(3-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯(2.6 g, 3.8 mmol)于THF (30 ml)中的溶液中添加TBAF于THF中的溶液(3.75 ml, 3.75 mmol, 1M)。将反应物在室温下搅拌4小时, 然后除去溶剂。将所得残余物通过硅胶(40g金)上的柱色谱纯化, 用EtOAc/己烷(0-80%, 6cv; 80%, 10cv)洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS $[M+1]$: m/z 693.48。

1] : m/z 580.30。

[0989] 步骤D: (S)-3-(4-(3-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-丙酸叔丁酯

[0990] 在室温下向 (R)-3-(4-(3-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(1.13g, 2.0 mmol)于THF(5 ml)中的溶液中添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.38 g, 2.3 mmol)和三苯基膦(0.62 g, 2.3 mmol), 随后添加DIAD(0.46 ml, 2.3 mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时, 然后除去溶剂。将所得残余物通过硅胶(Redi 40g金)上的柱色谱纯化, 用EtOAc/己烷(0-70%, 6cv; 70%, 10cv)洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 725.25。

[0991] 步骤E: (S)-3-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-4-(4-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧化丙氧基)-2-氟苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐

[0992] 在0℃下向 (S)-3-(4-(3-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(0.7 g, 0.97 mmol)于乙腈(12 ml)中的溶液中添加三氟甲磺酸甲酯(0.11 ml, 0.97 mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时, 然后添加氨于MeOH中的溶液(1.4 ml, 9.7 mmol, 7M)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后在真空中除去溶剂, 以得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 608.44。

[0993] 步骤F: (S,Z)-3-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基-羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基)-2-氟-苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐

[0994] 将2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧化乙酸(0.16 g, 0.60 mmol)和(S)-3-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-4-(4-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧化丙氧基)-2-氟苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐(0.38 g, 0.50 mmol)于EtOH(1 ml)和CH₂ClCH₂Cl(0.5 ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩, 以得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 862.39。

[0995] 步骤G: (S)-3-((Z)-2-((((S)-3-(4-(3-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氟苯氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧化丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[0996] 向 (S,Z)-3-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基)-2-氟苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐(0.49 g, 0.50 mmol)于DMF(5 ml)中的溶液中添加DCC(0.31 g, 1.50 mmol)和HOBT(0.23 g, 1.50 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟, 然后添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(0.26 g, 1.25 mmol)和碳酸氢钠(0.25 g, 3.0 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将所得固体滤出。将滤液通过RP C-18硅胶柱纯化, 用含有0.05% TFA的ACN /水(20-100% 8 cv, 100% 6 cv)洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 1054.77。

[0997] 步骤H: (S)-3-((Z)-2-(((S)-3-(4-(3-氨基-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氟苯氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐三氟乙酸盐

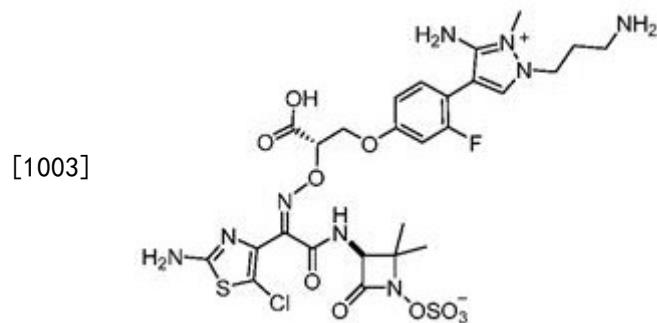
[0998] 在0℃下向(S)-3-((Z)-2-(((S)-3-(4-((烯丙基氧基)羰基)氨基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氟苯氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐TFA (0.5 g, 0.43 mmol)于DMF (4 ml)中的溶液中添加Tetrakis钯 (0.049 g, 0.043 mmol)和苯基甲硅烷 (0.53 ml, 4.3 mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,且然后过滤。将滤液在RPHPLC (Gilson) (C-18柱)上纯化,用含有0.05% TFA的ACN水(20-100%, 8 min; 100% 10 min)洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 970.48。

[0999] 步骤I: (S)-3-((Z)-2-((S)-2-(4-(3-氨基-1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氟苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1000] 向(S)-3-((Z)-2-(((S)-3-(4-(3-氨基-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氟苯氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐TFA (170 mg, 0.16 mmol)于CH₂C₁₂ (1 ml)中的溶液中添加TFA (2 ml, 26 mmol)。将溶液在室温下搅拌40分钟,然后除去溶剂。将所得残余物用Et₂O (3x)洗涤并在真空中干燥。将所得固体溶解于DMSO中并在RPHPLC (Gilson) (C-18柱)上纯化,用含有0.05% TFA的ACN/水(0-40%, 12min)洗脱,以得到作为TFA盐的标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 712.30。¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ_H 7.96 (1H, s), 7.31 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, s), 6.85 (2H, d, J = 10.8 Hz), 5.14 (1H, s), 4.51 (2H, t, J = 14.7 Hz), 4.32 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.74 (3H, s), 3.02 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.66 (1H, s), 2.15 (2H, t, J = 8.0 Hz), 1.42 (3H, s), 1.08 (3H, s)。

[1001] 实施例48

[1002] (S)-3-((Z)-2-((S)-2-(4-(3-氨基-1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氟苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基-5-氯噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

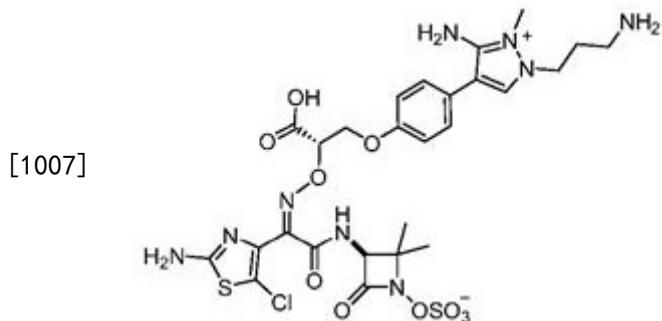


[1004] 使用实施例47的程序在步骤F中使用2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氯噻唑-4-基)-2-氧代乙酸制备标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 746.26。¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ_H

7.97 (1H, s), 7.31 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.84-6.87 (2H, m), 5.15 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.44-4.53 (2H, m), 4.32 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.15 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.42 (3H, s), 1.07 (3H, s)。

[1005] 实施例49

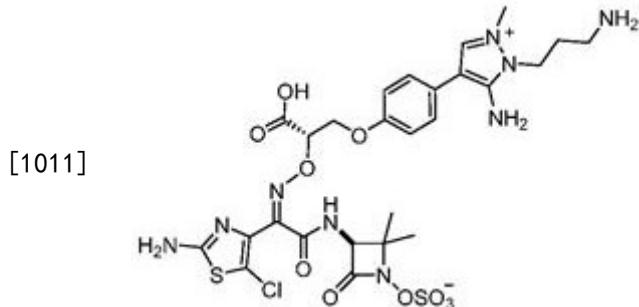
[1006] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(3-氨基-1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基-5-氯噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1008] 使用实施例47的程序制备标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 728.36。 ^1H NMR (D_2O , 500 MHz): δ_{H} 7.93 (1H, s), 7.34 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.15 (1H, s), 4.29 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.14 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 1.40 (3H, s), 1.04 (3H, s)。

[1009] 实施例50

[1010] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(5-氨基-1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

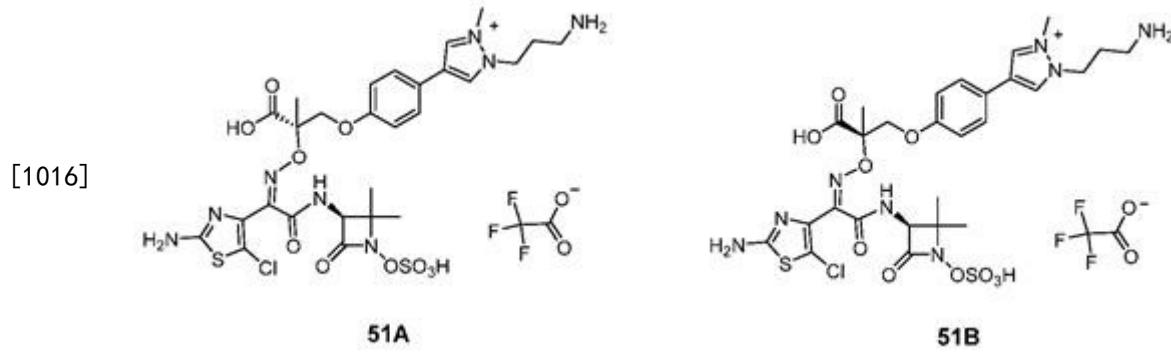


[1012] 使用实施例47的程序制备标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 696.21。 ^1H NMR (D_2O , 500 MHz): δ_{H} 7.88 (1H, s), 7.34 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.97-7.04 (4H, m), 4.96 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.42-4.47 (3H, m), 4.31 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.81-3.83 (4H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.67 (1H, s), 2.15 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 1.42 (3H, s), 1.09 (3H, s)。

[1013] 实施例51A和51B

[1014] (S)-3-((Z)-2-(2-氨基-5-氯噻唑-4-基)-2-(((R)-1-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-2-羧基丙-2-基)氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(51A)

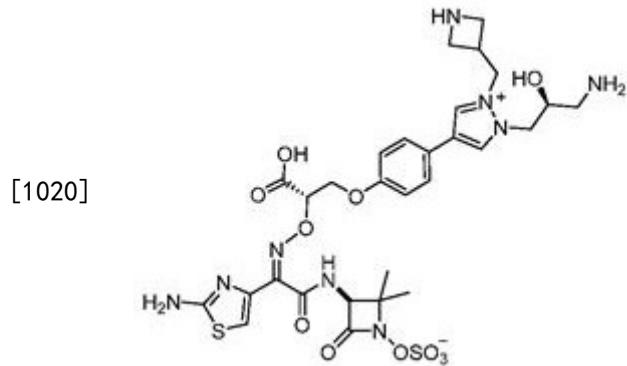
[1015] (S)-3-((Z)-2-(2-氨基-5-氯噻唑-4-基)-2-(((R)-1-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-2-羧基丙-2-基)氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(51B)



[1017] 使用实施例23A和23B的程序制备标题化合物。实施例51A: LC-MS [M+1]: *m/z* 727.36。¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ_H 8.49 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.49 (2H, d), 7.02 (2H, s), 4.57-4.53 (3H, m), 4.48 (1H, d), 4.40 (1H, d), 4.11 (3H, s), 3.12 (2H, t), 2.32 (2H, m), 1.60 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.17 (3H, s)。实施例51B: LC-MS [M+1]: *m/z* 727.36。¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ_H 8.50 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.04 (2H, s), 4.59-4.53 (4H, m), 4.37 (1H, d), 4.11 (3H, s), 3.12 (2H, t), 2.32 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.13 (3H, s)。

[1018] 实施例52

[1019] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1021] 步骤A: (R)-3-(4-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基-二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[1022] 将(3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.53g, 1.22 mmol)、2-羟基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(1 g, 2.8 mmol)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(0.18 g, 0.28 mmol)和磷酸钾(4.12 ml, 8.24 mmol, 2 M水溶液)于THF (15ml)中的混合物脱气并用N₂再填充三次。将反应混合物在60℃下加热2小时,然后用NH₄Cl溶液(饱和)稀释,并用EtOAc萃取。将有机层合并,经MgSO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过硅胶(Redi 80g金)上的柱色谱纯化,用EtOAc/己烷(0-35%, 6 cv; 35%, 10 cv)洗脱,以得到标题化合物。

LC-MS [M+1]: m/z 592.34。

[1023] 步骤B: (S)-3-(4-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基-甲硅烷基) 氧基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氨基)丙酸叔丁酯

[1024] 在室温下向 (2R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基-二甲基甲硅烷基) 氧基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(1.12 g, 1.9 mmol)于THF (10 ml) 中的溶液中添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.37 g, 2.3 mmol)、三苯基膦(0.60 g, 2.3 mmol), 随后添加DIAD (0.44 ml, 2.3 mmol)。将反应物搅拌过夜, 然后除去溶剂。将所得残余物通过硅胶(Redi 80g金)上的柱色谱纯化, 用EtOAc/己烷(0-50%, 5cv, 50% 10cv)洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 737.41。

[1025] 步骤C:4-(4-((S)-3-((叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氨基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐

[1026] 将3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(510 mg, 2.7 mmol)于CH₂Cl₂ (5 ml) 中的溶液冷却至-78℃, 并添加三氟甲磺酸酐(0.56 ml, 3.4 mmol)和Hunig氏碱(0.95 ml, 5.4 mmol)。将反应物在-78℃下搅拌20分钟, 然后用水淬灭。将反应混合物温热至室温, 并分配于EtOAc和水之间。将有机层分离, 用饱和NaHCO₃和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩, 以得到中间体。向含有中间体的小瓶中添加3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氨基)丙酸叔丁酯(500 mg, 0.68 mmol)和碳酸氢钠(570 mg, 6.8 mmol)于无水CH₃CN(10 ml)中的溶液。将反应物在60℃下加热1小时, 然后除去溶剂。将所得残余物与Et₂O (2x15 mL)一起研磨, 且然后通过硅胶(Redi 24g金)上的柱色谱纯化, 用MeOH/DCM (0-15%, 8cv; 15%, 8cv)洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 906.9。

[1027] 步骤D:4-(4-((S)-2-(氨基氧基)-3-((叔丁氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基-羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐

[1028] 向4-(4-((S)-3-((叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氨基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐(0.16 g, 0.18 mmol)/MeOH (1 ml)中添加氨于MeOH中的溶液(0.50 ml, 3.5 mmol, 7M)。将反应物在室温下搅拌5小时, 然后除去溶剂, 以得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 776.98。

[1029] 步骤E:4-(4-((S)-3-((叔丁氧基)-2-(((Z)-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐

[1030] 在室温下向4-(4-((S)-2-(氨基氧基)-3-((叔丁氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐(500 mg, 0.64 mmol)于EtOH (4 ml) 和C1CH₂CH₂Cl (2 mL)的溶液中添加2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-

2-氧代乙酸(175 mg, 0.64 mmol)。将反应物搅拌过夜,然后除去溶剂,以得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 1030.51。

[1031] 步骤F:4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基苯基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓

[1032] 向4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基苯基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐(0.66 g, 0.64 mmol)于THF (2 mL) 中的溶液中添加TBAF/THF (1.9 mL, 1.9 mmol, 1M)。将反应物在室温下搅拌过夜。然后除去溶剂,以得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 917.10。

[1033] 步骤G:(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1034] 向4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基苯基)-1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓三氟甲磺酸盐(290 mg, 0.32 mmol)于DMF (6 mL) 中的溶液中添加DCC (198 mg, 0.96 mmol) 和HOBT (147 mg, 0.96 mmol)。将反应物在室温下搅拌30分钟,然后添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(168 mg, 0.80 mmol)和碳酸氢钠(134 mg, 1.6 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后过滤。将滤液在RP-HPLC (Gilson) (C-18柱) 上纯化,用含有0.05% TFA的20-100% ACN/水(12 min)洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 1109.52。

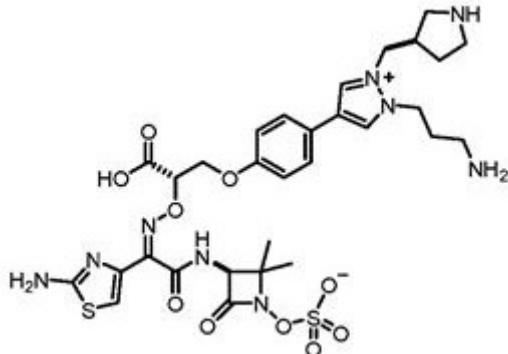
[1035] 步骤H:(S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(1-((S)-3-氨基-2-羟基丙基)-2-(氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐2TFA

[1036] 向(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-(1-((S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(140 mg, 0.13 mmol)于CH₂Cl₂ (0.5 mL) 中的溶液中添加TFA (1 mL, 13 mmol)。将反应物在室温下搅拌4小时,然后除去溶剂。将所得残余物用Et₂O洗涤(3次),且然后在真空下干燥以得到固体。将固体溶解于DMSO中并在RP-HPLC (Gilson) (C-18柱) 上纯化,用含有0.05% TFA的ACN/水(0-40%, 12 min)洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 750.71。¹HNMR (500 MHz, D₂O) δ_H 8.59 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.00 (1H, s), 6.97 (2H, d, J = 10.8 Hz), 5.05 (1H, d), 4.83 (2H, d), 4.50 (2H, t), 4.41 (1H, m), 4.29-4.18 (2H, m), 4.04 (2H, t), 3.61 (1H, m), 3.26 (1H, m), 2.99 (1H, m), 1.32 (3H, s), 0.91 (3H, s)。

[1037] 实施例53

[1038] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1039]



[1040] 步骤A: (S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯

[1041] 向(R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-羟基-丙酸叔丁酯(1.77 g, 3.83 mmol)于THF(20 mL)中的溶液中添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.69 g, 4.2 mmol)、三苯基膦(1.5 g, 5.8 mmol)和DEAD(0.91 mL, 5.8 mmol)。将反应物在室温下搅拌3小时,且然后浓缩。将所得残余物在硅胶上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: [M+1]⁺ m/z 607.58。

[1042] 步骤B:4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓

[1043] 在-78℃下经5分钟向(R)-3-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.60 g, 3.0 mmol)和Hunig氏碱(1.03 mL, 5.9 mmol)于CH₂Cl₂(15 mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸酐(0.61 mL, 3.6 mmol)。将反应物在-78℃下搅拌1小时,然后用饱和NaHCO₃淬灭。使反应物温热至0℃。将有机层分离并用盐水洗涤。将水层合并,并用DCM反萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩,以得到(R)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。¹H NMR(500MHz, D₂O): δ 4.51-4.48(m, 2H), 3.71-3.57(m, 2H), 3.21-3.11(m, 2H), 2.76-2.69(m, 1H), 2.14-2.08(m, 1H), 1.81-1.74(m, 1H)。向(S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(0.90 g, 1.5 mmol)和(R)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.99 g, 3.0 mmol)于乙腈(15 mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(1.2 g, 15 mmol)。将反应混合物在60℃下加热过夜,且然后过滤。将滤液浓缩,以得到标题化合物。LC/MS: (M)⁺ m/z 790.75。

[1044] 步骤C:4-(4-((S)-2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓

[1045] 在0℃下向4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯

烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓(1.2 g, 1.5 mmol)于CH₂Cl₂ (10 mL)和乙醇(10 mL)中的溶液中添加肼(0.056 mL, 1.8 mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时,且然后浓缩。将所得残余物悬浮于DCM (20 mL)中,在室温下搅拌10分钟,且然后过滤。将滤液浓缩,以得到标题化合物。LC/MS: (M)⁺ m/z 660.72。

[1046] 步骤D:4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓

[1047] 向4-((S)-2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓(980 mg, 1.5 mmol)于MeOH (20 mL)和CH₂Cl₂ (20 mL)的溶液中添加2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(520 mg, 1.9 mmol)。将反应物在室温下搅拌3小时,然后浓缩。将所得残余物在反相MPLC上使用乙腈(0.1%甲酸)/水(0.1%甲酸)作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: (M)⁺ m/z 914.84。

[1048] 步骤E:4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓

[1049] 在-5℃下向4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓(660 mg, 0.72 mmol)于乙腈(10 mL)中的溶液中添加吡啶(0.23 mL, 2.9 mmol)、(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(300 mg, 1.4 mmol)和EDC (300 mg, 1.6 mmol)。将反应物在-5℃下搅拌2小时,且然后浓缩。将所得残余物在反相MPLC上使用乙腈(0.1%甲酸)/水(0.1%甲酸)作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: (M)⁺ m/z 1107.25。

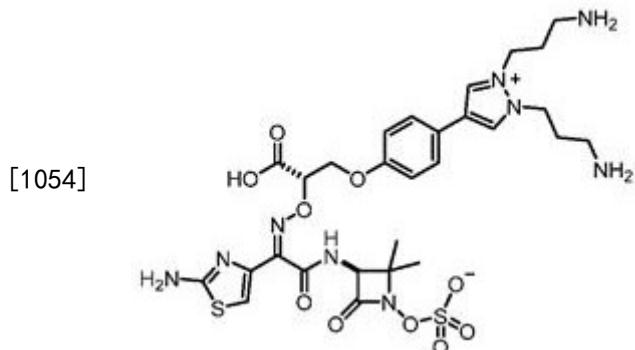
[1050] 步骤F:(S)-3-((Z)-2-((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-((R)-吡咯烷-3-基甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1051] 向4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓(610 mg, 0.55 mmol)于CH₂Cl₂ (3 mL)中的溶液中添加TFA (6 mL, 78 mmol)。将反应物在室温下搅拌55分钟,且然后浓缩。将所得残余物用Et₂O (20 mL)处理,并将所得沉淀收集并在真空下干燥。将沉淀溶解于NH₄0Ac溶液(300 mM, 2x70 mL)中并搅拌5分钟,然后在C18柱上使用乙腈(0.1%甲酸)/水(0.1%甲酸)作为洗脱溶剂进行纯化,以得到粗产物。将粗产物在反相HPLC上使用乙腈(0.1%甲酸)/水(0.1%甲酸)重新纯化,以得到标题化合物。LC/MS: (M+1)⁺ m/z 750.5。¹HNMR (500MHz, D₂O): δ 8.64-8.63 (d, J=5.7Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.53-7.51 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.02-7.00 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H),

4.62-4.59(t, J=6.8Hz, 2H), 4.48-4.39(m, 3H), 3.61-3.56(m, 1H), 3.54-3.49(m, 1H)。3.37-3.32(m, 1H)。3.18-3.12(m, 3H), 3.08-3.01(m, 1H), 2.40-2.34(m, 2H), 2.32-2.25(m, 1H), 1.91-1.83(m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.01(s, 3H)。

[1052] 实施例54

[1053] (S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2-(4-(1,2-双(3-氨基丙基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1055] 步骤A:三氟甲磺酸3-叠氮基丙酯

[1056] 在-78°C下经5分钟向3-叠氮基丙-1-醇(2.7 g, 26 mmol)和Hunig氏碱(9.2 mL, 52 mmol)于CH₂Cl₂ (60 mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸酐(5.4 mL, 32 mmol)。将反应物在-78°C下搅拌1小时,用NaHCO₃淬灭,并使其温热至0°C。将有机层分离并用盐水洗涤。将水层合并,用DCM反萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩,以得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, D₂O): δ 4.67-4.64(t, J=5.8Hz, 2H), 3.56-3.54(t, J=5.8Hz, 2H)。

[1057] 步骤B: (S)-2-(3-叠氮基丙基)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓

[1058] 将(S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(6.4 g, 11 mmol), 三氟甲磺酸3-叠氮基丙酯(5.0 g, 21 mmol)和碳酸氢钠(8.9 g, 110 mmol)的混合物在60°C下加热3小时。然后将反应混合物过滤,并将滤液浓缩,以得到标题化合物。LC/MS: [M]⁺ m/z 690.6。

[1059] 步骤C: (S)-4-(4-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-2-(3-叠氮基丙基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓

[1060] 在0°C下向(S)-2-(3-叠氮基丙基)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓(7.3 g, 11 mmol)于CH₂Cl₂ (30 mL)和EtOH (30.0 mL)中的溶液中添加肼(0.40 mL, 13 mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时,然后浓缩。将所得残余物用DCM (30 mL)处理。将反应物在室温下搅拌30分钟,然后过滤,并将滤液浓缩,以得到标题化合物。LC/MS: [M]⁺ m/z 560.6。

[1061] 步骤D: (S,Z)-2-(3-叠氮基丙基)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓

[1062] 向(S)-4-(4-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-2-(3-叠氮基

丙基) -1- ((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓(6.0 g, 11 mmol)于MeOH (25 ml) 和 CH₂Cl₂ (25 ml) 中的溶液中添加 2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧化乙酸(3.8 g, 14 mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜，并浓缩。将残余物在反相HPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为洗脱溶剂进行纯化，以得到标题化合物。LC/MS: [M]⁺ m/z 814.7。

[1063] 步骤E: (S,Z)-2-((3-氨基丙基)-4-((3-((叔丁氧基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基苯基)-1-((3-((叔丁氧基)羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓

[1064] 向(S,Z)-2-((3-叠氮基丙基)-4-((3-((叔丁氧基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基苯基)-1-((3-((叔丁氧基)羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓(7.8 g, 9.6 mmol)于MeOH (200 ml) 中的溶液中添加10% Pd/C (1.5 g, 1.4 mmol)。将反应物在室温下氢化40分钟。将反应物过滤通过CeliteTM，并将滤液浓缩，以得到标题化合物。LC/MS: [M]⁺ m/z 788.8。

[1065] 步骤F: (S,Z)-4-((4-((3-((叔丁氧基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基苯基)-1,2-双((3-((叔丁氧基)羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓

[1066] 向(S,Z)-2-((3-氨基丙基)-4-((3-((叔丁氧基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基苯基)-1-((3-((叔丁氧基)羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓(7.6 g, 9.6 mmol)于CH₂Cl₂ (200 ml) 中的溶液中添加Boc₂O (2.7 ml, 12 mmol) 和TEA (1.3 ml, 9.6 mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时，且然后浓缩。将所得残余物在反相MPLC (C18) 上使用乙腈(0.05%TFA)作为洗脱溶剂进行纯化，以得到标题化合物。LC/MS: [M]⁺ m/z 888.8。

[1067] 步骤G: 4-((4-((S)-3-((叔丁氧基)氨基)-2-((Z)-(1-(2-((叔丁氧基)羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基苯基)-1,2-双((3-((叔丁氧基)羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓

[1068] 在0°C下向(S,Z)-4-((4-((3-((叔丁氧基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基苯基)-1,2-双((3-((叔丁氧基)羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓(2.5 g, 2.8 mmol)于乙腈(30 ml)中的溶液中添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(1.2 g, 5.5 mmol)、吡啶(0.90 ml, 11 mmol)和EDC (1.3 g, 6.9 mmol)。将反应物在0°C下搅拌1小时，且然后在真空中在室温下浓缩。将所得残余物在反相MPLC上使用乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA)作为洗脱溶剂进行纯化，以得到标题化合物。LC/MS: [M]⁺ m/z 1081.1。

[1069] 步骤H: (S)-3-((Z)-2-((2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2-((4-((1,2-双((3-氨基丙基)-1H-吡唑-2-鎓)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基)硫酸酯盐

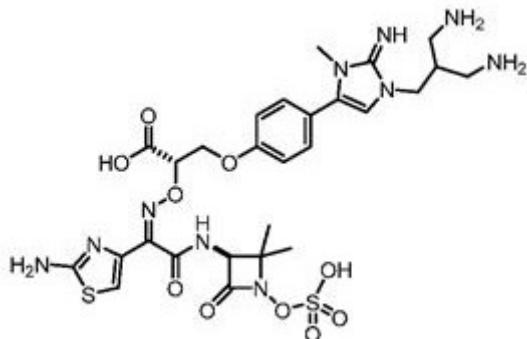
[1070] 向4-((4-((S)-3-((叔丁氧基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基)氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基苯基)-1,2-双((3-((叔丁氧基)羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-

鎓(400 mg, 0.37 mmol)于DCM (3 mL) 中的溶液中添加TFA (6.0 mL, 78 mmol)。将反应物在室温下搅拌50分钟,且然后浓缩。将所得残余物用Et₂O (3x10mL)洗涤,在真空下干燥,并溶解于乙酸铵(200 mM, 80 mL, 16 mmol)中。将所得溶液在室温下搅拌10分钟,且然后在反相MPLC上使用乙腈(0.1%甲酸)/水(0.1%甲酸)作为洗脱溶剂进行纯化,以得到残余物和少量TFA。将残余物重新溶解于80 mL NH₄OAc (200 mM, 80 mL)中,并将反应物在室温下搅拌10分钟,且然后在反相MPLC上使用乙腈(0.1%甲酸)/水(0.1%甲酸)作为洗脱溶剂进行纯化,以得到作为游离碱的标题化合物。LC/MS: [M]⁺ m/z 724.6。¹HNMR (500MHz, D₂O): δ 8.57(s, 2H), 8.41(s, 1H), 7.49-7.48(d, J=8.8Hz, 2H), 6.99-6.98(d, J=8.8Hz, 2H), 6.90(s, 1H), 4.91-4.89(m, 1H), 4.59-4.56(t, J=8.0Hz, 4H), 4.46-4.40(m, 4H), 3.16-3.12(m, 4H), 2.39-2.33(m, 4H), 1.37(s, 3H), 1.01(s, 3H)。

[1071] 实施例55

[1072] (S)-3-(4-(1-(3-氨基-2-(氨基甲基)丙基)-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基咪唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基)丙酸

[1073]



[1074] 步骤A:甲磺酸3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)丙酯

[1075] 在0℃下向(2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二基)二氨基甲酸二叔丁酯(1.4 g, 4.6 mmol)于DCM (无水, 20 mL)中添加TEA (1.3 mL, 9.1 mmol)和MsCl (0.43 mL, 5.5 mmol)。将反应物在0℃下搅拌1小时,然后分配于DCM (100 mL)和0.1 M HCl(冰冷)之间。将有机层用0.1M HCl (冰冷)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩,以得到标题化合物。LC/MS: [M+1]⁺ m/z 383.4。

[1076] 步骤B:(2-((4-溴-1H-咪唑-1-基)甲基)丙烷-1,3-二基)二氨基甲酸二叔丁酯

[1077] 向甲磺酸3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-丙酯(1.8 g, 4.7 mmol)于DMF (25 mL)中的溶液中添加4-溴-1H-咪唑(0.69 g, 4.7 mmol)和Cs₂CO₃ (3.1 g, 9.4 mmol)。将反应物在60℃下加热过夜,然后分配于EtOAc (200 mL)和饱和NaHCO₃ (200 mL)之间。将有机层分离,用饱和NaHCO₃和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将所得残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: [M+1]⁺ m/z 433.3; 435.3。

[1078] 步骤C:4-溴-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)丙基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓

[1079] 向(2-((4-溴-1H-咪唑-1-基)甲基)丙烷-1,3-二基)二氨基甲酸二叔丁酯(1.5 g, 3.5 mmol)于乙腈(10 mL)中的溶液中添加MeI (1.08 mL, 17 mmol)。将反应物在60℃下加

热过夜，且然后浓缩。将所得残余物在硅胶柱上使用MeOH/DCM作为洗脱溶剂进行纯化，以得到标题化合物。LC/MS: $[M]^+$ m/z 447.4; 449.4。

[1080] 步骤D: (2-((4-溴-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)甲基)丙烷-1,3-二基)二氨基甲酸二叔丁酯

[1081] 向氨基甲酸叔丁酯(0.87 g, 7.4 mmol)于 CH_2Cl_2 (10 ml)中的溶液中添加次氯酸叔丁酯(0.97 ml, 8.4 mmol)。将反应物在室温下搅拌30分钟，然后冷却至0°C，并添加DBU (1.52 ml, 10 mmol)，随后添加4-溴-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)丙基-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓(1.5 g, 3.4 mmol)/ CH_2Cl_2 (16 ml)。将反应物在室温下搅拌30分钟，且然后浓缩。将所得残余物在硅胶柱上使用MeOH/DCM作为洗脱溶剂进行纯化，以得到标题化合物。LC/MS: $[M+1]^+$ m/z 562.4; 564.4。

[1082] 步骤E: (R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[1083] 将磷酸三钾(3.6 ml, 3.6 mmol)、(R)-2-羟基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(0.53 g, 1.5 mmol)和(4-溴-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2(3H)-亚基)氨基甲酸叔丁酯(0.68 g, 1.2 mmol)于二氧杂环己烷(12 ml)中的混合物通过鼓入 N_2 而脱气30分钟，然后添加1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(0.079 g, 0.12 mmol)。将反应混合物进一步通过鼓入 N_2 而脱气20分钟，且然后在60°C下加热过夜。将反应混合物过滤通过Celite™，并浓缩滤液。将所得残余物在硅胶柱上使用MeOH/DCM作为洗脱溶剂进行纯化，以得到标题化合物。LC/MS: $[M+1]^+$ m/z 720.7。

[1084] 步骤F: (S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氨基)丙酸叔丁酯

[1085] 向(R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(0.64 g, 0.89 mmol)于THF (15 ml)中的溶液中添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.17 g, 1.1 mmol)、三苯基膦(0.35 g, 1.3 mmol)和DEAD (0.21 ml, 1.3 mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时，且然后浓缩。将所得残余物在硅胶柱上使用MeOH/DCM进行纯化，以得到标题化合物。LC/MS: $[M+1]^+$ m/z 865.8。

[1086] 步骤G: (S)-2-(氨基氧基)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯

[1087] 在0°C下向(S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧代-异吲哚啉-2-基)氨基)丙酸叔丁酯(0.77 g, 0.89 mmol)于 CH_2Cl_2 (5 ml)和乙醇(5 mL)中的溶液中添加肼(0.033 ml, 1.1 mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时，且然后浓缩。将所得残余物用DCM (10 mL)处理，在室温下搅拌10分钟，且然后过滤。将滤液浓缩，以得到标题化合物。LC/MS: $[M+1]^+$ m/z 735.7。

[1088] 步骤H: (2Z)-2-(((S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸

[1089] 向(S)-2-(氨基氧基)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(0.65 g, 0.89 mmol)于CH₂Cl₂(10 ml)和MeOH(10 ml)中的溶液中添加2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(0.29 g, 1.1 mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时,且然后浓缩。将所得残余物在反相MPLC上使用乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA)作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: [M+1]⁺ m/z 989.8。

[1090] 步骤I: (S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸叔丁酯

[1091] 在0℃下向(2Z)-2-(((S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸(550 mg, 0.55 mmol)于乙腈(8 ml)中的溶液中添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(230 mg, 1.1 mmol)、吡啶(0.18 ml, 2.2 mmol)和EDC(260 mg, 1.4 mmol)。将反应物在0℃下搅拌2小时,且然后浓缩。将所得残余物在反相MPLC上使用乙腈(0.05% TFA)/水(0.05% TFA)作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: [M+1]⁺ m/z 1182.0。

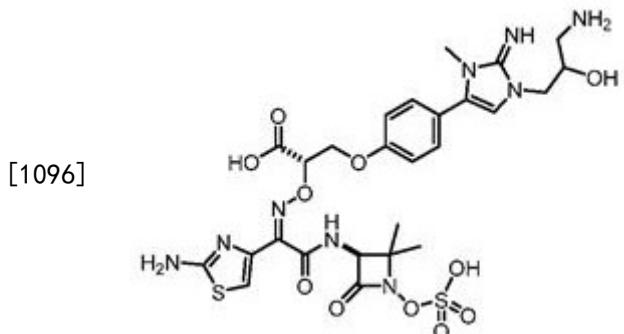
[1092] 步骤J: (S)-3-(4-(1-(3-氨基-2-(氨基甲基)丙基)-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((Z)-(1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)丙酸

[1093] 向(S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)丙酸叔丁酯(420 mg, 0.36 mmol)于CH₂Cl₂(2 ml)中的溶液中添加TFA(4 mL, 52 mmol)。将反应物在室温下搅拌50分钟,然后在室温下浓缩。将所得残余物用Et₂O(10 mL)处理,以得到沉淀,将其用Et₂O洗涤三次,浓缩,并在反相HPLC上使用乙腈(0.1%甲酸)/水(0.1%甲酸)作为洗脱溶剂进行纯化以得到标题化合物。LC/MS: [M+1]⁺ m/z 725.7。¹H-NMR(500MHz, D₂O): δ 7.35-7.33(d, J=8.1Hz, 2H), 7.04-7.02(d, J=8.1Hz, 2H), 6.99(s, 1H), 6.89(s, 1H), 4.98-4.96(m, 1H), 4.66(s, 1H), 4.47-4.41(m, 2H), 4.08-4.06(d, J=6.1Hz, 2H), 3.35(s, 3H), 3.25-3.19(m, 2H), 3.14-3.09(m, 2H), 2.73-2.67(m, 2H), 1.42(s, 3H), 1.03(s, 3H)。

[1094] 实施例56

[1095] (2S)-3-(4-(1-(3-氨基-2-羟基丙基)-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-

基) 苯氧基) -2- (((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基) -2- (((S)-2,2-二甲基-4-氧化代-1-(磺基氨基) 氮杂环丁烷-3-基) 氨基) -2- 氧代亚乙基) 氨基) 氧基) 丙酸



[1097] 步骤A: (3- (4-溴-1H-咪唑-1-基) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) -丙基) 氨基甲酸叔丁酯

[1098] 向5-溴-1H-咪唑(2.8 g, 19 mmol)和(3-溴-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(7.4 g, 20 mmol)于DMF(20 mL)中的溶液中添加碳酸铯(12 g, 38 mmol)。将反应混合物在60°C下加热过夜,且然后分配于水(200 mL)和EtOAc(200 mL)之间。将有机层用饱和NaHCO₃洗涤两次,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将所得残余物在硅胶柱上使用EtOAc/己烷作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: $(M+1)^+$ m/z 434.2; 436.2。

[1099] 步骤B: 4-溴-1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙基) -3-甲基-1H-咪唑-3-鎓

[1100] 向(3- (4-溴-1H-咪唑-1-基) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙基)氨基甲酸叔丁酯(2.7 g, 6.2 mmol)于乙腈(10 mL)中的溶液中添加甲基碘(1.9 mL, 31 mmol)。将反应物在60°C下加热过夜,然后浓缩,以得到标题化合物。LC/MS: $[M]^+$ m/z 448.2; 450.2。

[1101] 步骤C: (3- (4-溴-2- ((叔丁氧基羰基) 亚氨基) -3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯

[1102] 向氨基甲酸叔丁酯(1.6 g, 14 mmol)于CH₂Cl₂(20 mL)中的溶液中添加次氯酸叔丁酯(1.8 mL, 16 mmol),在室温下搅拌30分钟。然后将反应物冷却至0°C,并添加DBU(2.8 mL, 19 mmol),随后添加4-溴-1-(3-((叔丁氧基羰基) -氨基) -2- ((叔丁基二甲基-甲硅烷基) 氧基) 丙基) -3-甲基-1H-咪唑-3-鎓(2.8 g, 6.2 mmol)/CH₂Cl₂(16 mL)。将反应物在室温下搅拌30分钟,且然后浓缩。将所得残余物通过硅胶柱使用MeOH/EtOAc作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: $[M+1]^+$ m/z 563.5; 565.5。

[1103] 步骤D: (2R)-3- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -2- ((叔丁基二甲基-甲硅烷基) 氧基) 丙基) -2- ((叔丁氧基羰基) 亚氨基) -3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基) 苯氧基) -2- 羟基丙酸叔丁酯(峰A)

[1104] 将磷酸三钾(11 mL, 11 mmol)、(R)-2-羟基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(1.6 g, 4.4 mmol)和(4-溴-1-(3-((叔丁氧基-羰基) 氨基) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙基) -3-甲基-1H-咪唑-2(3H)-亚基)氨基甲酸叔丁酯(2.1 g, 3.7 mmol)于二氧杂环己烷(24 mL)中的混合物通过鼓入N₂而脱气

30分钟,且然后添加1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(0.24 g, 0.37 mmol)。将反应混合物进一步用鼓入N₂而脱气20分钟,且然后在75℃下加热3小时。将反应混合物过滤通过CeliteTM,并浓缩滤液。将所得残余物在硅胶柱上使用MeOH/DCM作为洗脱溶剂进行纯化,以得到作为非对映异构体的混合物的标题化合物。LC/MS: (M+1)⁺ m/z 721.5. 将非对映异构体在手性SFC (Whelk-01, 4.6x250mm, IPA+0.1DIPA) 上分离,以得到两种分开的非对映异构体。快速洗脱的非对映异构体用于下一步骤中。

[1105] 步骤H: (Z)-2-(((2S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-((Z)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸

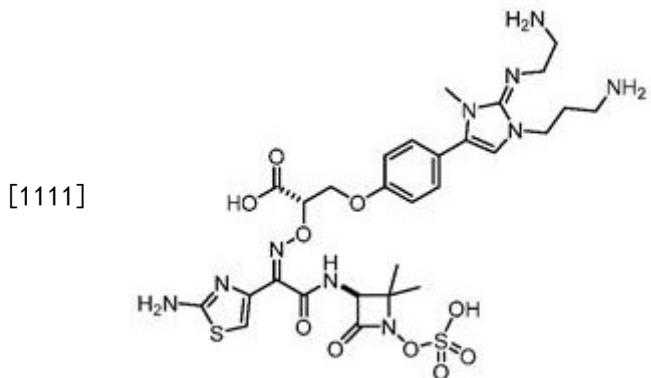
[1106] 向(2Z)-2-(((2S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-2-((叔丁氧基-羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸(1.2 g, 1.2 mmol, 遵循如实施例55中所述的步骤F-H制备)于THF (20 ml) 中的溶液中添加TBAF (1.13 g, 4.3 mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时,且然后浓缩。将所得残余物在反相MPLC上使用乙腈(0.05%TFA)/水(0.05%TFA)作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: (M+1)⁺ m/z 876.5.

[1107] 步骤I-J: (2S)-3-(4-(1-(3-氨基-2-羟基丙基)-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((Z)-(1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)丙酸

[1108] 遵循实施例55步骤I-J的程序从(Z)-2-(((2S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-((Z)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-2-(2-((叔丁氧基-羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸制备标题化合物。LC/MS: (M+1)⁺ m/z 712.4。¹H-NMR (500MHz, D₂O): δ 7.34-7.32 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.04-7.02 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.45-4.39 (m, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.05-4.02 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.25-3.22 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.00-2.95 (t, J=10.5Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.06 (s, 3H)。

[1109] 实施例57

[1110] (S)-3-(4-((Z)-2-((2-氨基乙基)亚氨基)-1-(3-氨基丙基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)丙酸



[1112] 步骤A: 3- (4-溴-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙-1-胺

[1113] 向(Z)-(3- (4-溴-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.1 g, 2.5 mmol)于CH₂Cl₂ (2 ml)中的溶液中添加TFA (6.0 ml, 78 mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时,且然后浓缩,以得到标题化合物。LC/MS: (M+1)⁺ m/z 233.1; 235.1。

[1114] 步骤B: (3- (4-溴-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙基)-氨基甲酸叔丁酯

[1115] 向3- (4-溴-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙-1-胺(0.59 g, 2.5 mmol)/CH₂Cl₂ (40 ml)中添加TEA (1.8 ml, 13 mmol)和Boc₂O (0.59 ml, 2.5 mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时,然后浓缩。将所得残余物在硅胶柱上使用MeOH/DCM作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: (M+1)⁺ m/z 333.1; 335.1。

[1116] 步骤C: (Z)- (3- (4-溴-2- ((2- ((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1117] 向(3- (4-溴-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.0 g, 3.0 mmol)和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.3 g, 6.0 mmol)于乙腈(10 ml)中的溶液中添加Cs₂CO₃ (2.9 g, 9.0 mmol)。将反应物在50℃下搅拌6小时,然后浓缩。将所得残余物溶解于DCM (50 mL)中,并过滤。将滤液在硅胶柱上使用MeOH/DCM作为洗脱溶剂进行纯化,以得到标题化合物。LC/MS: (M+1)⁺ m/z 476.0; 478.0。

[1118] 步骤D: (S)-3- (4- ((Z)-2- ((2-氨基乙基)亚氨基)-1- (3-氨基丙基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2- (((Z)- (1- (2-氨基噻唑-4-基)-2- (((S)-2,2-二甲基-4-氧化代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2- 氧代亚乙基)氨基) 氧基)丙酸

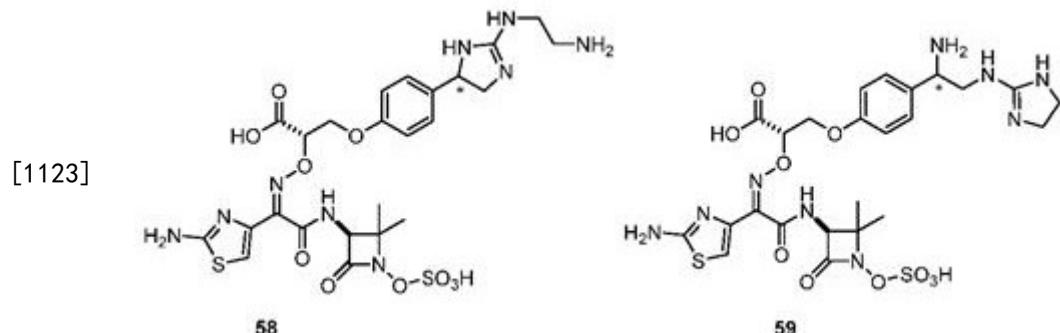
[1119] 遵循实施例55步骤E - J的程序从(Z)-(3- (4-溴-2- ((2- ((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。LC/MS: (M+1)⁺ m/z 739.4 . ¹H-NMR (500MHz, D₂O): δ 7.37-7.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.06-7.04 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.94-4.93 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

[1120] 实施例58和59

[1121] (S)-3- (4- ((S)-2- ((2-氨基乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-

(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氨基)丙酸 (58)

[1122] (R)-3-((S)-1-氨基-2-((4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基)乙基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基)氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氨基)丙酸 (59)



[1124] 步骤A: (R)-2-羟基-3-(4-乙烯基苯氧基)丙酸叔丁酯

[1125] 向(R)-3-(4-溴苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(2400 mg, 7.6 mmol)于EtOH (60 mL)中的溶液中添加乙烯基三氟硼酸钾(1520 mg, 11 mmol)、Et₃N (1.58 mL, 11 mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(310 mg, 0.38 mmol)。将反应混合物进行N₂/真空交换(3次)并加热至回流过夜,然后冷却至室温,并过滤通过用CH₂Cl₂洗涤的CeliteTM短垫。将滤液浓缩并通过ISCO柱(40 g, 金)纯化,用0-50% EtOAc/己烷梯度洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M + Na]⁺: m/z 287.2。

[1126] 步骤B: (R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-3-(4-乙烯基苯氧基)丙酸叔丁酯

[1127] 向(R)-2-羟基-3-(4-乙烯基苯氧基)丙酸叔丁酯(1580 mg, 6.0 mmol)、咪唑(980 mg, 14 mmol)和TBDMS-Cl (1.1 g, 7.2 mmol)于乙腈(25 ml)中的溶液中添加DMAP (73 mg, 0.60 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物在减压下浓缩，并将所得残余物通过ISCO Redi-Sep柱(金, 40 g)纯化 用0-30% EtOAc/己烷梯度洗脱，以得到标题化合物。

[1128] 步骤C: (2R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-3-(4-(1,2-二叠氮基乙基)苯氧基)-丙酸叔丁酯

[1129] 将(R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-乙烯基-苯氧基)丙酸叔丁酯(1.9 g, 5.0 mmol)添加至高碘酸钠(1.1 g, 5.0 mmol)和叠氮化钠(1.0 g, 15 mmol)于DMSO(15 ml)和乙酸(5 ml)中的搅拌混合物中。将反应混合物在75°C下搅拌2小时,且然后冷却,用乙酸乙酯稀释,用水(4x)和盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),并过滤。在减压下蒸发滤液。将所得残余物通过硅胶ISCO柱(40 g金)上的柱色谱纯化,用EtOAc/己烷梯度0-20%洗脱,以得到标题化合物。

[1130] 步骤D: (2R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-3-(4-(1,2-二氨基乙基)-苯氨基)丙酸叔丁酯

[1131] 在H₂气球下将碳载钯(300 mg, 2.8 mmol)添加至(2R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-(1,2-二叠氮基乙基)-苯氧基)丙酸叔丁酯(1500 mg, 3.2 mmol)于甲醇(30 ml)中的搅拌混合物中。将反应混合物真空/H₂交换3次,且然后在室温下搅拌过夜。将

反应混合物用EtOAc稀释并过滤通过CeliteTM短垫。将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 411.6。

[1132] 步骤E: (2R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-(2-硫代咪唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯

[1133] 将1,1'-硫代羰基二咪唑(360 mg, 2.0 mmol)/DCM(8 ml)经20分钟缓慢逐滴添加至(2R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-(1,2-二氨基乙基)苯氧基)丙酸叔丁酯(800 mg, 1.9 mmol)于DCM(16 ml)中的搅拌混合物中。将反应混合物在室温下搅拌15分钟,然后在减压下浓缩。将所得残余物在硅胶柱(金,80g)上使用0-60% EtOAc/己烷梯度进行纯化,以得到作为外消旋混合物的标题化合物。将该外消旋混合物用SFC手性拆分(IC(2 x 15 cm + 3 x 15 cm); 35%异丙醇/CO₂, 100巴; 50 mL/min, 220 nm; 注射体积: 1.5 mL, 15 mg/mL乙醇:DCM)分离,以得到作为两种对映异构纯的异构体的标题化合物。第二异构体(更长的保留时间)用于下一步骤中。LC-MS [M + H]⁺: m/z 453.3。

[1134] 步骤F: (R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-((S)-2-(甲基硫基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯

[1135] 将碘甲烷(0.967 ml, 15.46 mmol)添加至(R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-(2-硫代咪唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(1400 mg, 3.1 mmol)于MeCN(12 ml)中的搅拌混合物中。将反应混合物在70℃下搅拌2小时,然后冷却并在减压下浓缩,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 467.3。

[1136] 步骤G: (S)-4-(4-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-2-(甲基硫基)-4,5-二氢-1H-咪唑-1-甲酸叔丁酯

[1137] 将DMAP(190 mg, 1.5 mmol)添加至Boc-酸酐(1.4 ml, 6.2 mmol)、(R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-((S)-2-(甲基硫基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(1400 mg, 3.1 mmol)和三乙胺(1.3 ml, 9.3 mmol)于CH₂Cl₂(14 ml)中的搅拌混合物中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,并浓缩。将所得残余物通过硅胶(ISC0金80 g)上的柱色谱纯化,用0-100% EtOAc/己烷梯度洗脱,以得到作为Boc区域异构体的混合物的标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 567.4。

[1138] 步骤H: (S)-4-(4-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-1-甲酸叔丁酯

[1139] 将乙酸(0.94 ml)添加至N-Boc-乙二胺(420 mg, 2.6 mmol)和来自步骤G的Boc区域异构体的混合物(750 mg, 1.3 mmol)于EtOH(7.5 mL)中的搅拌混合物中。将反应混合物在55℃下搅拌过夜,然后冷却并在减压下浓缩。将所得残余物溶解于DCM中并用NaHCO₃水溶液/2N NaOH洗涤(最终洗涤水溶液pH ~10)。将水层分离并用DCM萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并过滤。在减压下除去滤液,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 679.5。

[1140] 步骤I: (S)-4-(4-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-1-甲酸叔丁酯

[1141] 将Boc-酸酐(4.6 ml, 20 mmol)添加至(S)-4-(4-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((叔丁

基二甲基甲硅烷基) 氧基) -3- 氧代丙氧基) 苯基) -2- ((2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 乙基) 氨基) -4,5- 二氢-1H-咪唑-1- 甲酸叔丁酯 (900 mg, 1.3 mmol) 中, 并将混合物在100℃下搅拌1.5小时。然后将反应混合物冷却并直接上样在ISCO柱 (80g金) 上, 用EtOAc/己烷0-100%梯度洗脱, 以得到作为区域异构体的混合物的标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 780.5。

[1142] 步骤J: (S)-4-(4-((R)-3-(叔丁氧基)-2-羟基-3-氧代丙氧基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-1-甲酸叔丁酯

[1143] 将TBAF (1.7 ml, 1.7 mmol) 添加至 (S)-4-(4-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) -3- 氧代丙氧基) 苯基) -2- ((叔丁氧基羰基) (2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 乙基) 氨基) -4,5- 二氢-1H-咪唑-1- 甲酸叔丁酯 (900 mg, 1.155 mmol) 于THF (8 ml) 中的搅拌混合物中。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 且然后在真空中浓缩。将所得残余物用硅胶ISCO柱 (40g金) 纯化, 用0-100% EtOAc/己烷梯度洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 665.4。

[1144] 步骤K: (S)-4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基)-3-氧代丙氧基) 苯基)-2-((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-1-甲酸叔丁酯

[1145] 向 (S)-4-(4-((R)-3-(叔丁氧基)-2-羟基-3-氧代丙氧基) 苯基) -2- ((叔丁氧基羰基) (2- ((叔丁氧基- 羰基) 氨基) 乙基) 氨基) -4,5- 二氢-1H-咪唑-1- 甲酸叔丁酯 (460 mg混合物, 0.69 mmol) 于THF (5 mL) 中的溶液中添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮 (135 mg, 0.83 mmol) 和三苯基膦 (254 mg, 0.97 mmol), 随后逐滴添加DIAD (0.19 mL, 0.97 mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时, 且然后浓缩。将所得残余物在硅胶柱 (ISCO金40g) 上使用0-100% EtOAc/己烷梯度进行纯化, 以得到作为异构体的混合物的标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 810.7。

[1146] 步骤L: 2-(((S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-((S)-1-(叔丁氧基羰基)-2-((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基) 氧基) 亚氨基) -2- (2-((叔丁氧基羰基)氨基) 嘻唑-4-基) 乙酸

[1147] 在室温下向 (S)-4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基)-3-氧代丙氧基) 苯基) -2- ((叔丁氧基羰基) (2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 乙基) 氨基) -4,5- 二氢-1H-咪唑-1- 甲酸叔丁酯 (350 mg, 0.432 mmol) 于CH₂Cl₂ (2 ml) 中的溶液中添加肼 (0.016 ml, 0.52 mmol)/乙醇 (2ml)。将反应物在室温下搅拌30分钟, 然后添加2-((叔丁氧基羰基)氨基) 嘻唑-4-基) -2- 氧代乙酸 (190 mg, 0.69 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时, 然后浓缩, 以得到标题化合物, 将其原样用于下一步骤中。LC-MS [M + H]⁺: m/z 934.5。

[1148] 步骤M: (S)-4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基) 嘻唑-4-基) -2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基) 氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2- 氧代亚乙基) 氧基)-3-氧代丙氧基) 苯基) -2- ((叔丁氧基羰基) (2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 乙基) 氨基) -4,5- 二氢-1H-咪唑-1- 甲酸叔丁酯

[1149] 向2-(((S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-((S)-1-(叔丁氧基羰基)-2-((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基) 氧基) 亚氨基) -2- (2-((叔丁氧基羰基)氨基) 嘻唑-4-基) 乙酸 (400 mg, 0.43 mmol) 于

DMF (3.5 mL) 中的溶液中添加 DCC (260 mg, 1.3 mmol) 和 HOBT (200 mg, 1.3 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟, 然后添加 (S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯 (220 mg, 1.1 mmol) 和碳酸氢钠 (220 mg, 2.6 mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜, 然后过滤通过烧结的注射器并用 DMF (1.5 mL) 洗涤。将滤液在 ISCO 系统上用反相 C-18 柱 (80 g) 纯化, 用含有 0.05% TFA 的 10-100% ACN/水洗脱, 以得到作为异构体的混合物的标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 1126.7。

[1150] 步骤 N: (R)-3-(4-((S)-1-氨基-2-((4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基)乙基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)丙酸 (59) 和 (S)-3-(4-((S)-2-((2-氨基乙基)-氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)丙酸 (58)

[1151] 将 TFA (5 mL) 添加至 (S)-4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)-氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)-氨基)乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-1-甲酸叔丁酯 (200 mg, 0.18 mmol, 作为异构体的混合物) 于 CH_2Cl_2 (4 mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌 1.5 小时, 且然后在减压下浓缩。将乙醚添加至所得残余物中, 且然后在减压下除去溶剂。向所得残余物中添加乙醚以撞毁固体, 且然后除去溶剂。将所得残余物在真空下干燥, 溶解于 DMSO (5 mL) 中并经由 Gilson 反相分离 (5-25% MeCN/水 0.05% TFA 梯度) 纯化, 以得到 (2S)-3-(4-(1-氨基-2-((4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基)乙基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)丙酸 (59); 和 (S)-3-(4-((S)-2-((2-氨基乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-(((Z)-(1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)丙酸 (58)。

[1152] 实施例 58: LC-MS $[M + H]^+$: m/z 670.4。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O , ppm): δ 7.26 (d, $J = 10$ Hz, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.94 (d, $J = 10$ Hz, 2 H), 5.03 (m, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.64 (m, 1 H), 4.38 (m, 3 H), 3.66 (dd, $J = 10, 5$ Hz, 1 H), 3.55 (dd, $J = 10, 5$ Hz, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H)。

[1153] 实施例 59: LC-MS $[M + H]^+$: m/z 670.0。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O , ppm): δ 7.22 (d, $J = 10$ Hz, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 6.88 (d, $J = 10$ Hz, 2 H), 5.0 (m, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 3.98 (t, $J = 10$ Hz, 1 H), 3.47 (m, 3 H), 3.12 (t, $J = 5$ Hz, 2 H), 1.34 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H)。

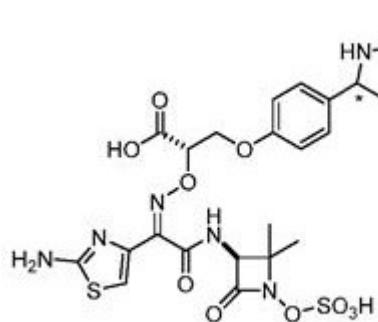
[1154] 实施例 60 和 61

[1155] (2S)-3-(4-(2-((2-氨基乙基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-5-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)丙酸 (60)

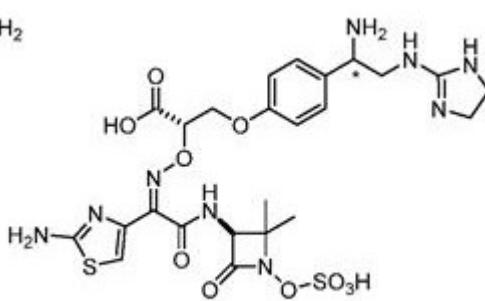
[1156] (2S)-3-(4-(1-氨基-2-((4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基)乙基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-

3-(氨基)-2-氧代亚乙基氨基)氨基丙酸 (61)

[1157]



A-23



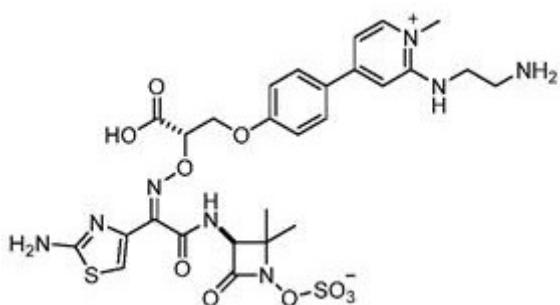
A-24

[1158] 根据实施例58和59的程序从来自步骤E的第一异构体(较短的保留时间)开始制备标题化合物。实施例60: LC-MS $[M + H]^+$: m/z 670.4。实施例61: LC-MS $[M + H]^+$: m/z 670.0。

[1159] 实施例62

[1160] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(2-(2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1161]



[1162] 步骤A: (2-((4-溴吡啶-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[1163] 将4-溴吡啶-2-胺(500 mg, 2.9 mmol)、125 mg 4 Å分子筛和(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(510 mg, 3.2 mmol)于1,2-二氯乙烷(10 ml)中的混合物在室温下搅拌60分钟, 随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(1200 mg, 5.8 mmol)。将混合物搅拌过夜, 然后用EtOAc稀释并用 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤(3次)。将有机层分离, 用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并将所得残余物在硅胶柱(ISC0金40g)上纯化, 用0-100% EtOAc/己烷梯度洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 316.2。

[1164] 步骤B: (R)-3-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[1165] 向 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物(180 mg, 0.22 mmol)、(2-((4-溴吡啶-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(870 mg, 2.8 mmol)和(R)-2-羟基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)-丙酸叔丁酯(800 mg, 2.2 mmol)于二氧杂环己烷(7.5 ml)中的溶液中添加 Na_2CO_3 (0.70 g, 6.6 mmol)/水(2.5 ml)。将反应混合物进行 N_2 /真空交换(3次), 且然后在微波反应条件下在100℃下加热1小时。然后将混合物在硅胶柱(ISC0金, 40g)上纯化, 用0-100% EtOAc/己烷梯度洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 474.5。

[1166] 步骤C: (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(2-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1167] 使用与实施例1步骤C至步骤H的程序类似的程序,将((R)-3-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯转化为标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 694.0。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, D_2O , ppm): δ 7.83 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.99 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 4.49 (s, 1 H), 4.43 (m, 2 H), 3.75 (t, $J = 5$ Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.22 (t, $J = 5$ Hz, 2 H), 1.28 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H)。

[1168] 表4. 根据实施例62的程序制备实施例63-83。

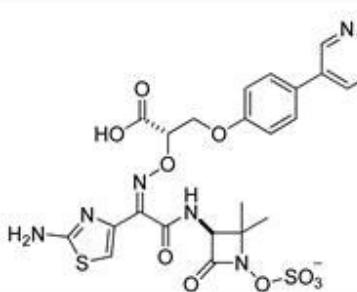
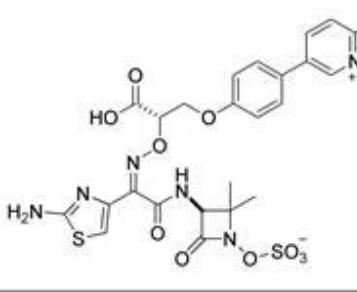
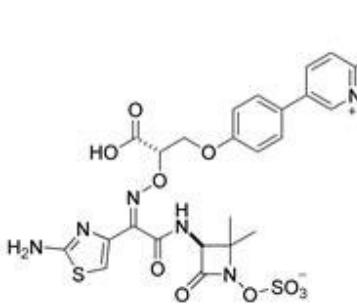
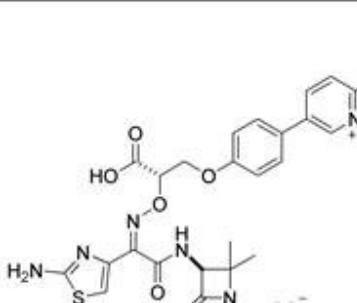
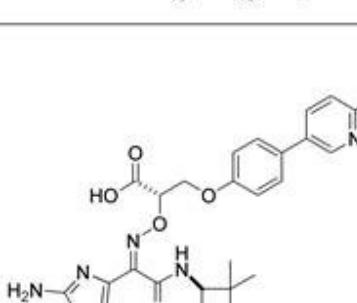
实施例	名称	结构	LC-MS 发现
[1169]	63 (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(2-((3-氨基丙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		707.4
	64 (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(2-((3-氨基丙基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		693.3
	65 (S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2-(4-(2-(4-氮杂环丁-3-基甲基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		719.2
	66 (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(6-(2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		693.5
	67 (S)-3-((Z)-2-(2-氨基-5-氯噻唑-4-基)-2-(((S)-2-(4-(6-(2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		727.3

[1170]

68	(S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-基)-3-氟苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		711.5
69	(S)-3-((Z)-2-(2-氨基-5-氯噻唑-4-基)-2-(((S)-2-(4-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-基)-3-氟苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		745.3
70	(S)-3-(4-(2-((2-氨基乙基)氨基)噻唑-5-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基)氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基丙酸		680.4
71	(S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-1-羧基-2-(4-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)吡啶-1-基)-3-基)苯氧基)乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		719.5

72	(S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(5-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-2-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		693.5
73	(S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-1-羧基-2-(4-(6-((3-羟基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		735.5
[1171]	74 (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(6-((1-氨基环丙基)甲基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		719.4
75	(3S)-3-((Z)-2-(((1S)-2-(4-(6-((1-氨基丙-2-基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		707.7
76	(3S)-3-((Z)-2-(((1S)-2-(4-(6-((1-氨基丙-2-基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		707.5

[1172]

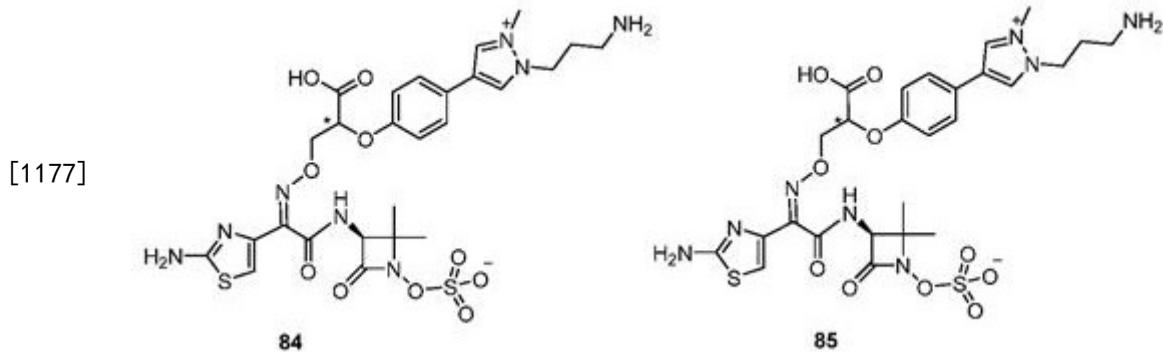
77	(S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(2-(2-氨基乙基)氨基)-1-甲基嘧啶-1-鎓-5-基)苯氧基)-1-羧乙基)乙酰胺基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		694.3
78	(S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(6-((2-氨基乙基)氨基)甲基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)-1-羧乙基)乙酰胺基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		707.6
79	(S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-1-羧基-2-(4-(6-((1,3-二氨基丙-2-基)氨基)甲基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)乙酰胺基)-2-(2-氨基乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		736.7
80	(S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-1-羧基-2-(4-(6-((1,3-二氨基丙-2-基)氨基)甲酰基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)乙酰胺基)-2-(2-氨基乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		750.7
81	(S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-(4-(6-((1,3-二氨基丙-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯氧基)丙酸		736.8

82	(S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-1-羧基-2-(4-(6-((1,3-二氨基丙-2-基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		722.7
[1173]	83 (S)-3-((Z)-2-((S)-2-(4-(2-(2-氨基乙基)(氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基)-1-甲基嗜啶-1-鎓-5-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		763.8

[1174] 实施例84和85

[1175] (3S)-3-((2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-2-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(84)和

[1176] (3S)-3-((2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-2-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(85)



[1178] 步骤A:2-(4-溴苯氧基)-3-甲氧基丙酸甲酯

[1179] 将4-溴苯酚(1.8 g, 10 mmol)、2-溴-3-甲氧基丙酸甲酯(1.4 ml, 10 mmol)和氢氧化锂(0.29 g, 12 mmol)于DMF (25.4 ml)中的溶液在室温下搅拌3小时。将该反应物分配于EtOAc和水之间。将分离的有机层用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过ISCO硅胶柱(24 g)纯化,用0-20% EA/己烷梯度洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M + Na]⁺: m/z 311.2。

[1180] 步骤B:2-(4-溴苯氧基)-3-羟基丙酸甲酯

[1181] 向2-(4-溴苯氧基)-3-甲氧基丙酸甲酯(1.0 g, 3.6 mmol)于CHCl₃ (18 ml)中的搅拌溶液中添加TMS-I (3.0 ml, 22 mmol)。将该混合物在室温下搅拌过周末。然后将反应

用MeOH淬灭，并在真空中除去挥发物。然后将所得残余物溶于EtOAc中，并依次用1N NaOH水溶液和盐水洗涤，经MgSO₄干燥，过滤并浓缩滤液。将所得残余物使用ISCO硅胶柱(24 g)纯化，用0-30% EA/己烷梯度洗脱，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 275.1。

[1182] 步骤C:2- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -3-羟基丙酸

[1183] 向2- (4-溴苯氧基) -3-羟基丙酸甲酯(0.14 g, 0.51 mmol)、(3- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑-1-基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯(0.18 g, 0.51 mmol)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)-二茂铁二氯化钯(0.033 g, 0.051 mmol)于二氧杂环己烷(2.5 ml)中的溶液中添加1M磷酸钾水溶液(1.5 ml, 1.5 mmol)。将微波小瓶密封，脱气，用N₂再填充，并在70℃下在微波反应器中搅拌1小时。将混合物过滤，并将滤液用水稀释，并用EtOAc萃取。将水层用1N HCl酸化，并用EtOAc萃取。将有机层经MgSO₄干燥，过滤并浓缩，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 406.5。

[1184] 步骤D:2- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -3-羟基丙酸二苯甲酯

[1185] 向2- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) -氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -3-羟基丙酸(0.21 g, 0.51 mmol)于MeOH (5.1 ml)中的溶液中添加二苯基重氮基甲烷(0.50 g, 2.6 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1小时，且然后浓缩。将所得残余物在ISCO (12g金)上使用0-100% EtOAc/己烷梯度纯化，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 572.6。

[1186] 步骤E:2- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -3-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) 丙酸二苯甲酯

[1187] 在室温下向2- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -3-羟基丙酸二苯甲酯(0.41 g, 0.72 mmol)于THF (7.2 ml)中的溶液中添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.35 g, 2.2 mmol)、三苯基膦(0.23 g, 0.86 mmol)和DIAD (0.17 ml, 0.86 mmol)。将反应物搅拌2小时，且然后浓缩。将所得残余物通过ISCO硅胶柱(40 g)纯化，用0-50% EtOAc/己烷洗脱，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 717.7。

[1188] 步骤F:4- ((1- (二苯甲基氧基) -3- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) -1- 氧代丙-2-基) 氧基) -苯基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -2- 甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

[1189] 向2- (4- (1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 苯氧基) -3- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) 丙酸二苯甲酯(0.12 g, 0.17 mmol)于乙腈(1.7 ml)中的溶液中添加MeI (0.087 ml, 1.4 mmol)。将反应物在70℃下搅拌过夜。然后将混合物冷却并浓缩，以得到标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 731.4。

[1190] 步骤G:4- ((1- (二苯甲基氧基) -3- (((2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-4-基) (羧基) 亚甲基) 氧基) -1- 氧代丙-2-基) 氧基) 苯基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -2- 甲基-1H-吡唑-2-鎓

[1191] 在室温下向4- ((1- (二苯甲基氧基) -3- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) -1- 氧代丙-2-基) 氧基) 苯基) -1- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -2- 甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物(0.15 g, 0.17 mmol)于CH₂Cl₂ (1.2 ml)中的溶液中添加肼(6.6 μl, 0.21 mmol)/乙醇(1.2 ml)。将所得溶液在室温下搅拌1.5小时。向该混合物中添加2- ((叔丁氧基羰基)

氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(0.085 g, 0.31 mmol),并将反应物在室温下搅拌2小时。然后将混合物浓缩,以得到标题化合物。LC-MS $[M]^+$: m/z 855.7。

[1192] 步骤H:4-((4-((1-(二苯甲基氧基)-3-(((1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(碘基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓

[1193] 向4-((4-((1-(二苯甲基氧基)-3-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓(0.15 g, 0.17 mmol)于DMF (3.5 mL)中的溶液中添加DCC (0.090 g, 0.44 mmol)和HOBT (0.067 g, 0.44 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(0.073 g, 0.35 mmol)和碳酸氢钠(0.073 g, 0.87 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后过滤通过烧结的注射器并用DMF (1.5 mL)洗涤。将溶液在ISCO系统上用反相C-18柱(43g)纯化,用含有0.05% TFA的10-100% ACN/水(25 min)洗脱,以得到标题化合物。LC-MS $[M]^+$: m/z 1048.1。

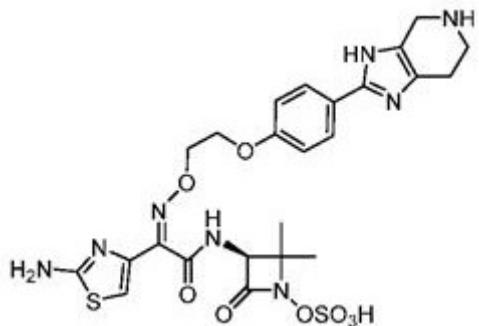
[1194] 步骤I:(3S)-3-(2-((2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-2-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(84)

[1195] 向(3S)-3-(2-((3-(二苯甲基氧基)-2-(4-(1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-3-氧代丙氧基)-亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(0.10 g, 0.095 mmol)于CH₂Cl₂ (3.2 mL)中的溶液中添加TFA (3.2 mL)。将反应溶液在室温下搅拌1.5小时,然后在减压下除去溶剂。将乙醚添加至所得残余物中,并在减压下再次除去溶剂。将所得残余物在真空下干燥,且然后溶解于4 mL DMSO中,并在Gilson反相(5-25% MeCN/水0.05% TFA梯度)上纯化,以得到标题化合物。实施例84: LC-MS $[M + H]^+$: m/z 681.5。¹H-NMR (500MHz, D₂O, ppm): δ 8.43 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.43 (d, J = 10 Hz, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 10 Hz, 2H), 4.89 (br dd, 1 H), 4.63 (m, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 4.47 (t, J = 10 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.03 (t, J = 5 Hz, 2 H), 2.24 (m, 2 H), 1.34 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H)。实施例85:LC-MS $[M + H]^+$: m/z 681.5。

[1196] 实施例86

[1197] (S)-3-(2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((2-(4-(4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯氧基)乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯

[1198]

[1199] 步骤A: (3S,4R)-3-叠氮基-4-(((苄基氨基)羰基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1200] 在 0°C 下向 $(3R,4R)$ -4-(((苄基氨基)羰基)氨基)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0 g, 5.7 mmol)于 CH_2Cl_2 (28 ml)中的溶液中逐滴添加TEA (1.6 ml, 11 mmol)和甲磺酰氯(0.53 ml, 6.8 mmol)。将反应物搅拌0.5小时,然后用 CH_2Cl_2 稀释,用1N HCl、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将所得残余物溶解于DMF (28.5 ml)中,随后添加叠氮化钠(1.1 g, 17 mmol)。将反应混合物在 80°C 下搅拌过夜。然后将反应混合物冷却,用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将所得残余物使用ISCO硅胶柱(40g)纯化,用0-30% EA/己烷梯度洗脱,以得到标题化合物。

[1201] 步骤B: (3S,4R)-3,4-二氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1202] 向 $(3S,4R)$ -3-叠氮基-4-(((苄基氨基)羰基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.5 g, 4.1 mmol)于MeOH (20 ml)中的溶液中添加Pd-C (0.15 g, 0.14 mmol)。将反应物在室温下在 H_2 气球下搅拌过周末。然后将反应混合物使用 CH_2Cl_2 过滤通过CeliteTM,并浓缩,以得到标题化合物。

[1203] 步骤C: (3aS,7aR)-2-(4-(苄基氨基)苯基)-3a,4,7,7a-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(6H)-甲酸叔丁酯

[1204] 在室温下向4-(苄基氨基)苯甲醛(0.25 g, 1.2 mmol)于t-BuOH (12 ml)中的溶液中添加 $(3S,4R)$ -3,4-二氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.30 g, 1.4 mmol)。将反应物搅拌30分钟。然后添加碳酸钾(0.48 g, 3.5 mmol)和碘(0.37 g, 1.45 mmol),并将反应混合物在 70°C 下搅拌3小时。将反应混合物冷却,然后添加EtOAc,并将混合物用水和盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩,以得到标题化合物。LC-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: m/z 408.5。

[1205] 步骤D: 2-(4-(苄基氨基)苯基)-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯

[1206] 在 N_2 下在 -78°C 下向草酰氯(0.28 ml, 0.55 mmol)于 CH_2Cl_2 中的2M溶液中逐滴添加DMSO (0.073 ml, 1.03 mmol)于 CH_2Cl_2 (0.2 ml)中的溶液。将反应物搅拌5分钟,然后逐滴添加 $(3aS,7aR)$ -2-(4-(苄基氨基)苯基)-3a,4,7,7a-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(6H)-甲酸叔丁酯(0.10 g, 0.24 mmol)于 CH_2Cl_2 (0.5 ml)中的溶液。将反应物搅拌1小时,然后逐滴添加TEA (0.37 ml, 2.6 mmol)。然后使反应混合物温热至室温,并搅拌2小时。添加水并将混合物用DCM萃取。将有机层合并,用盐水洗涤并经 MgSO_4 干燥,并在真空中浓缩,以得到标题化合物。LC-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: m/z 406.4。

[1207] 步骤E: 2-(4-(苄基氨基)苯基)-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1,5(4H)-二甲酸二叔丁酯和2-(4-(苄基氨基)苯基)-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3,5(4H)-二甲酸

二叔丁酯

[1208] 将2- (4- (苄基氧基) 苯基) -6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(0.2 g, 0.49 mmol)、BOC-酸酐(0.23 ml, 0.97 mmol)和DMAP (0.060 g, 0.49 mmol)的混合物在室温下搅拌1.5小时。然后将混合物浓缩并通过ISCO硅胶柱(12 g)纯化,用0-30% EA/己烷梯度洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 506.5。

[1209] 步骤F:2- (4-羟基苯基) -6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3,5(4H)-二甲酸二叔丁酯

[1210] 将2- (4- (苄基氧基) 苯基) -6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3,5(4H)-二甲酸二叔丁酯(0.17 g, 0.34 mmol)、Pd/C (0.36 g, 0.34 mmol)和甲酸铵(0.10 g, 1.6 mmol)于MeOH (7 mL)中的混合物回流2小时。然后将混合物使用CH₂Cl₂过滤通过CeliteTM,并浓缩,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 416.3。

[1211] 步骤G:2- (4- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) 乙氧基) 苯基) -6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3,5(4H)-二甲酸二叔丁酯

[1212] 在室温下向2- (4-羟基苯基) -6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3,5(4H)-二甲酸二叔丁酯、2- (2-羟基乙氧基) 异吲哚啉-1,3-二酮(0.061 g, 0.29 mmol)和PPh₃ (0.085 g, 0.32 mmol)的溶液中添加DEAD (0.15 ml, 0.32 mmol, 40%溶液)/甲苯。将反应物在室温下搅拌过夜。然后将混合物浓缩并通过ISCO硅胶柱(12 g)纯化,用0-100% EA/己烷梯度洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 605.4。

[1213] 步骤H:(3aS,7aR) -2- (4- (氨基氧基) 乙氧基) 苯基) -3a,4,7,7a-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3,5(6H)-二甲酸二叔丁酯

[1214] 在室温下向2- (4- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) 乙氧基) 苯基) -6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3,5(4H)-二甲酸二叔丁酯(0.18 g)于CH₂Cl₂ (1.5 ml)的溶液中添加肼(11 μl)/EtOH (1.5 ml)。将所得溶液在室温下搅拌0.5小时,然后用DCM稀释并用饱和NaHCO₃溶液洗涤3次。将水相用DCM萃取一次。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到标题化合物,将其直接用于下一步骤中。LC-MS [M + H]⁺: m/z 477.5。

[1215] 步骤I:2- ((2- (4- (3,5-双(叔丁氧基羰基) -4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 苯氧基) 乙氧基) 亚氨基) -2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-4-基) 乙酸

[1216] 将2- (4- (2- (氨基氧基) 乙氧基) 苯基) -6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3,5(4H)-二甲酸二叔丁酯(0.10 g, 0.22 mmol)和2- (2- ((叔丁氧基羰基) -氨基) 噻唑-4-基) -2-氧代乙酸(0.072 g, 0.27 mmol)于EtOH (1.5 ml)和CHCl₃ (0.74 ml)中的溶液在室温下搅拌1.5小时。然后将混合物浓缩,以得到标题化合物,将其原样用于下一步骤中。LC-MS [M + H]⁺: m/z 729.5。

[1217] 步骤J:(S) -2- (4- ((2- ((1- (2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-4-基) -2- ((2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基) 氮杂环丁烷-3-基) 氨基) -2-氧代亚乙基) 氨基) 氧基) 乙氧基) -苯基) -6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3,5(4H)-二甲酸二叔丁酯

[1218] 向2- ((2- (4- (3,5-双(叔丁氧基羰基) -4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 苯氧基) 乙氧基) 亚氨基) -2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-4-基) 乙酸(0.16 g, 0.22 mmol)于DMF (2.2 ml)中的溶液中添加DCC (0.11 g, 0.55 mmol)和HOEt (0.085 g, 0.55

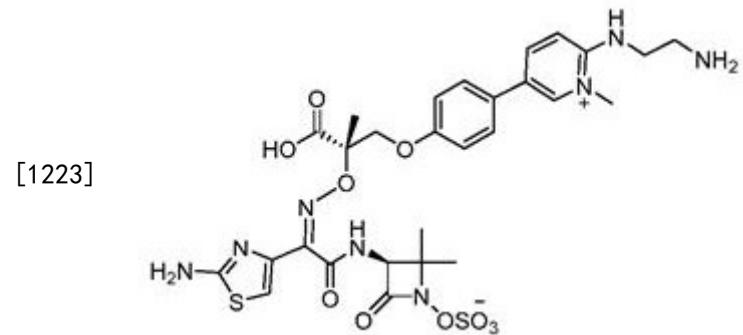
mmol)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟,然后添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(0.093 g, 0.44 mmol)和碳酸氢钠(0.093 g, 1.1 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后过滤通过烧结的注射器并用DMF (1.5 mL)洗涤。将溶液使用 ISCO 系统用反相C-18柱(86g)纯化,用含有0.05% TFA的10-100% ACN/水洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M - Boc]⁺: m/z 821.6。

[1219] 步骤K: (S)-3-(2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((2-(4-(4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯氧基)乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯

[1220] 向(S)-2-(4-(2-(((1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-噻唑-4-基)-2-((2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)-氨基)乙氧基)苯基)-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3,5(4H)-二甲酸二叔丁酯(0.075 g, 0.081 mmol)于CH₂Cl₂ (1.357 mL)中的溶液中添加TFA (1.4 mL)。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时,然后在减压下除去溶剂。将所得残余物在真空中干燥,然后溶解于4 mL DMSO中,并通过 Gilson 反相分离(5-25% MeCN/水0.05% TFA梯度)纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 621.4。¹H-NMR (500MHz, D₂O, ppm): δ 7.66 (d, J = 10 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 10 Hz, 2H), 6.91 (s, 1 H), 4.63 (s, 1 H), 4.50 (m, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 4.33 (m, 2 H), 3.55 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3.00 (t, J = 5 Hz, 2 H), 2.24 (m, 2 H), 1.34 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H)。

[1221] 实施例87

[1222] (S)-3-((Z)-2-((((S)-1-(4-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)-2-羧基丙-2-基)氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1224] 步骤A: (S)-2-(氨基氧基)-3-(4-(6-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)吡啶-3-基)苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯

[1225] 将(S)-2-(氨基氧基)-3-(4-溴苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(0.5 g, 1.4 mmol)、双(频哪醇合)-二硼(0.38 g, 1.5 mmol)、乙酸钾(0.42 g, 4.3 mmol)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(0.14 g, 0.22 mmol)于二氯杂环己烷(7.2 mL)中的混合物经由真空/N₂再填充来脱气。将反应物在70℃下加热过夜。然后将反应混合物冷却,并添加1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(0.094 g, 0.1当量)、(2-((5-溴吡啶-2-基)氨基)乙基)-氨基甲酸叔丁酯(来自中间体10的手性SFC分离的第一洗脱液,其使用OD-H, 4.6x250mm, 20%MeOH/CO₂, 2.5mL/min, 100巴, 35℃) (0.50 g, 1.6 mmol)和1M磷酸三

钾溶液(4.3 ml, 4.3 mmol)/水。将混合物通过真空/ N_2 再填充而脱气三次,然后在70℃下加热5小时。然后将反应混合物过滤通过CeliteTM,并浓缩滤液。将所得残余物通过ISCO (40g) 使用0-100% EA/己烷进行纯化,以得到产物,其通过ISCO (40g) 使用0-30% 3:1 EA; EtOH /己烷再次纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 503.6。

[1226] 步骤B: (S)-3-(4-(6-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)吡啶-3-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氨基)-2-甲基丙酸叔丁酯

[1227] 将(S)-2-(氨基氧基)-3-(4-(6-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)吡啶-3-基)苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(0.25 g, 0.50 mmol)、异苯并呋喃-1,3-二酮(0.074 g, 0.50 mmol)和TEA (0.069 ml, 0.50 mmol)于甲苯(4.97 ml)中的混合物在120℃下加热1.5小时。然后将混合物冷却至室温并浓缩。将所得残余物通过ISCO硅胶柱(24 g)纯化,用0-100% EA/己烷梯度洗脱,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 633.4。

[1228] 步骤C: (S)-5-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氨基)-2-甲基-3-氧化丙氧基)苯基)-2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓碘化物

[1229] 向(S)-3-(4-(6-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)吡啶-3-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氨基)-2-甲基丙酸叔丁酯(0.13 g, 0.20 mmol)于乙腈(2.0 ml)中的溶液中添加MeI (0.102 ml, 1.6 mmol)。将反应物在75℃下搅拌3小时,然后浓缩,以得到标题化合物。LC-MS [M]⁺: m/z 648.4。

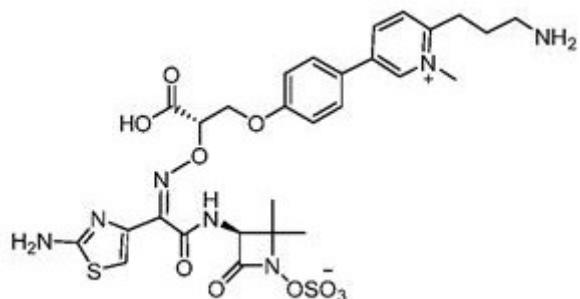
[1230] 步骤D: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(4-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)-2-羧基丙-2-基)氨基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1231] 遵循与来自实施例1步骤E至步骤H的程序类似的程序,将(S)-5-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氨基)-2-甲基-3-氧化丙氧基)苯基)-2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓碘化物转化为标题化合物。^H-NMR (500MHz, D₂O, ppm): δ 8.15 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 10 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 10 Hz, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 4.50 (s, 1 H), 4.44 (d, J = 15 Hz, 1 H), 4.30 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.73 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3.20 (t, J = 5 Hz, 2 H), 1.54 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H)。LC-MS [M + H]⁺: m/z 707.4。

[1232] 实施例88

[1233] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(6-(3-氨基丙基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1234]



[1235] 步骤A: (3- (5-溴吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1236] 将2,5-二溴吡啶(0.76 g, 3.2 mmol)、丙-2-炔-1-基氨基甲酸叔丁酯(0.5 g, 3.2 mmol)、二氯化钯二苯基膦(0.045 g, 0.064 mmol)和碘化亚铜(I)(0.012 g, 0.064 mmol)于TEA(10 ml, 72 mmol)中的混合物在冰浴中冷却1小时。然后将反应物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用Et₂O稀释，用水(4x)、盐水洗涤，经MgSO₄干燥，过滤并浓缩。将所得残余物通过ISCO 40g (0-30% EA/己烷)纯化，以得到标题化合物。

[1237] 步骤B: (R)-3-(4-(6-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[1238] 向微波小瓶中的(R)-2-羟基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(0.4 g, 1.1 mmol)、(3-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.38 g)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)-二茂铁二氯化钯(0.072 g, 0.11 mmol)于THF(5.5 ml)中的溶液中添加1M磷酸钾水溶液(3.3 ml, 3.3 mmol)。将微波小瓶密封，脱气(3x)，用N₂再填充，并在70℃下搅拌3小时。然后将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释，并用EtOAc萃取。将有机层合并，经MgSO₄干燥并浓缩至干燥。将所得残余物通过ISCO硅胶柱(24 g)纯化，用EtOAc/己烷梯度(0-60%)洗脱，以得到标题化合物。LC-MS [M - Boc]⁺: m/z 413.3。

[1239] 步骤C: (R)-3-(4-(6-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)吡啶-3-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

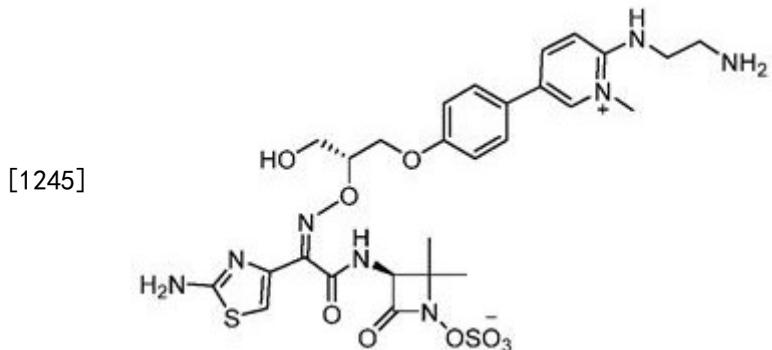
[1240] 将(R)-3-(4-(6-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(0.33 g, 0.71 mmol)和Pd-C(0.067 g, 0.63 mmol)于MeOH(3.6 ml)中的混合物在室温下在H₂气球下搅拌过夜。将反应混合物使用CH₂Cl₂过滤通过CeliteTM，并将滤液浓缩，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 473.0。

[1241] 步骤D: (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(6-(3-氨基丙基)-1-甲基吡啶-1-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1242] 遵循与来自实施例1步骤C至步骤H的程序类似的程序，将(R)-3-(4-(6-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)吡啶-3-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯转化为标题化合物。¹H-NMR(500MHz, D₂O, ppm): δ 8.85 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 10 Hz, 2 H), 7.02 (d, J = 10 Hz, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.47 (m, 3 H), 4.19 (s, 3 H), 3.10 (m, 4 H), 2.09 (m, 2 H), 1.31 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H)。LC-MS [M + H]⁺: m/z 692.5。

[1243] 实施例89

[1244] (S)-3-((Z)-2-(((R)-1-(4-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)-3-羟基丙-2-基)氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1246] 步骤A: (R)-4-((4-溴苯氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷

[1247] 向(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲醇(5.0 g, 38 mmol)、三苯基膦(13 g, 49 mmol)和4-溴苯酚(15 g, 87 mmol)于甲苯(200 mL)中的溶液中添加DEAD (6.0 mL, 38 mmol)。将反应物温热至70°C并搅拌18小时。然后将反应混合物蒸发并通过硅胶色谱(SiO₂, EA:PE=0%至5%)纯化,以得到标题化合物。

[1248] 步骤B: (S)-3-(4-溴苯氧基)丙烷-1,2-二醇

[1249] 向(R)-4-((4-溴苯氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷(9 g, 31 mmol)于MeOH (150 mL)中的溶液中添加Amberlyst-15 (660 mg)。将反应物在25°C下搅拌24小时,然后滤出Amberlyst-15,并浓缩滤液。将所得残余物通过硅胶色谱(SiO₂, EtOAc/己烷2:1至4:1)纯化,以得到标题化合物。

[1250] 步骤C: (R)-1-(4-溴苯氧基)-3-(三苯甲基氧基)丙-2-醇

[1251] 向(S)-3-(4-溴苯氧基)丙烷-1,2-二醇(5 g, 20 mmol)和TBAI (2.2 g, 6.1 mmol)于CH₂Cl₂ (100 mL)中的溶液中添加DIPEA (11 mL, 61 mmol)。然后在25°C下添加(氯甲烷三基)三苯(6.2 g, 22 mmol),并将反应混合物在25°C下搅拌18小时。将反应通过添加3M HCl水溶液(50 mL)来淬灭。将有机层分离,用饱和NaHCO₃ (50 mL)和饱和盐水(50 mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液浓缩,并将所得残余物通过硅胶色谱(SiO₂, EtOAc/ PE 1:10至1:4)纯化,以得到标题化合物。

[1252] 步骤D: (R)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)-3-(三苯甲基氧基)丙-2-醇

[1253] 向(R)-1-(4-溴苯氧基)-3-(三苯甲基氧基)丙-2-醇(3 g, 6.1 mmol)于DMF (50 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(1.7 g, 6.7 mmol)、乙酸钾(1.8 g, 18 mmol, 3当量.)和PdCl₂(dppf) (0.31 g, 0.43 mmol)。将反应物用氮气吹扫并在90°C下加热10小时。然后将反应混合物用500 mL EtOAc稀释并过滤。将滤液用2 x 300 mL水洗涤。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过硅胶色谱(SiO₂, EA:PE=0%至20%)纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 359.2。

[1254] 步骤E: (R)-(2-((5-(4-(2-羟基-3-(三苯甲基氧基)丙氧基)苯基)吡啶-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

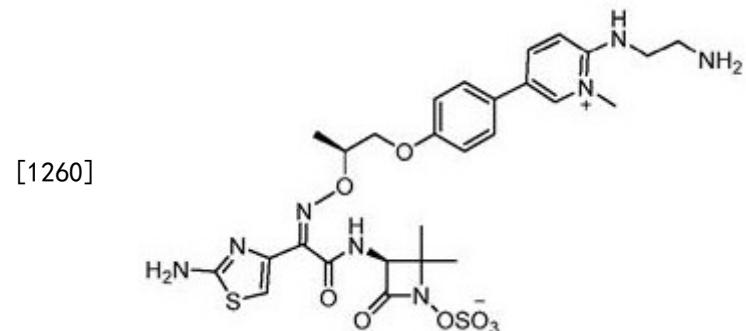
[1255] 向PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (78 mg, 0.095 mmol)、(2-((5-溴吡啶-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(300 mg)和(R)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)-3-(三苯甲基氧基)丙-2-醇(510 mg, 0.95 mmol)于二氧杂环己烷(4.5 ml)中的溶液中添加Na₂CO₃ (300 mg, 2.8 mmol)/水(1.5 ml)。将所得混合物进行N₂/真空交换3次，然后在微波反应条件下在100℃下加热1小时。然后将反应混合物冷却并用EtOAc稀释，干燥(MgSO₄)，过滤，并浓缩。将所得残余物在硅胶柱(ISC0金, 80g)上使用0-100%EtOAc/己烷纯化，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 646.6。

[1256] 步骤F: (S)-3-((Z)-2-(((R)-1-(4-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)-3-羟基丙-2-基)氨基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1257] 遵循与实施例1步骤C至步骤H的程序类似的程序，将(R)-2-((5-(4-(2-羟基-3-(三苯甲基氧基)-丙氧基)苯基)吡啶-2-基)氨基)乙基氨基甲酸叔丁酯转化为作为TFA盐的标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 679.6。¹H-NMR (500MHz, D₂O, ppm): δ 8.15 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.41 (d, J = 10 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 10 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.33 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4.17 (dd, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3.82 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.71 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3.19 (t, J = 5 Hz, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)。

[1258] 实施例90

[1259] (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(4-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)丙-2-基)氨基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1261] 步骤A: (R)-1-(4-溴苯氧基)丙-2-醇

[1262] 向4-溴苯酚(1.8 g, 11 mmol)于DMF (25 ml)中的溶液中添加K₂CO₃ (2.9 g, 21 mmol)和(R)-1-氯丙-2-醇(2.0 g, 21 mmol)。将反应物搅拌并在140℃下加热48小时。TLC显示形成新的斑点。将反应混合物用水(80 mL)稀释，并用EtOAc (100 mL*3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥，过滤，在真空中浓缩。将所得残余物通过柱色谱(SiO₂, EtOAc/PE=0%至15%)纯化，以得到标题化合物。

[1263] 步骤B: (R)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙-2-醇

[1264] 遵循与实施例89步骤D的程序相同的程序，将(R)-1-(4-溴苯氧基)丙-2-醇转化为(R)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙-2-醇。

[1265] 步骤C: (R)-(2-((5-(4-(2-羟基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)氨基)乙基)-氨基甲酸叔丁酯

[1266] 向PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(88 mg, 0.11 mmol)、(2-((5-溴吡啶-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(340 mg)和(R)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙-2-醇(300 mg, 1.1 mmol)于二氧杂环己烷(4.5 ml)中的溶液中添加Na₂CO₃(340 mg, 3.2 mmol)/水(1.5 ml)。将所得混合物进行N₂/真空交换3次,然后在微波反应条件下在100℃下加热1小时。然后将反应物冷却并用EtOAc稀释,干燥(MgSO₄),过滤,并浓缩。将所得残余物在硅胶柱(ISC0金,80g)上使用0-100% EtOAc/己烷纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 388.4。

[1267] 步骤D: (S)-(2-((5-(4-(2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙氧基)苯基)吡啶-2-基)氨基)乙基)-氨基甲酸叔丁酯

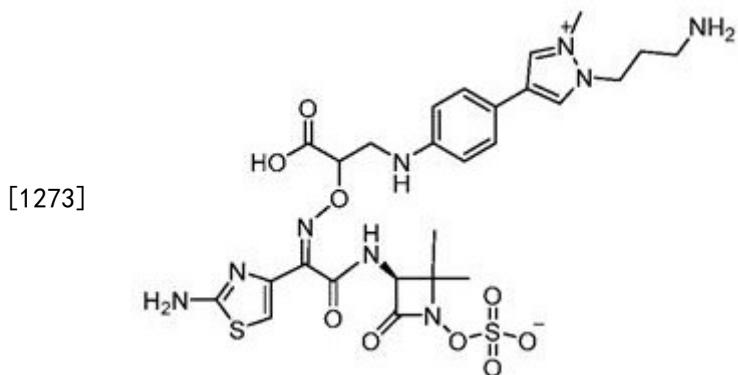
[1268] 向(R)-(2-((5-(4-(2-羟基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)氨基)乙基)-氨基甲酸叔丁酯(210 mg, 0.54 mmol)于THF(4 ml)中的溶液中添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(106 mg, 0.65 mmol)、三苯基膦(200 mg, 0.76 mmol),随后逐滴添加DIAD(0.15 ml, 0.76 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1小时,然后浓缩。将所得残余物在硅胶柱(ISC0金80g)上使用0-100% EtOAc/己烷梯度纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 533.3。

[1269] 步骤E: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(4-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-甲基吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1270] 遵循与实施例1步骤D至步骤H的程序类似的程序,将(S)-(2-((5-(4-(2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙氧基)苯基)吡啶-2-基)氨基)乙基)-氨基甲酸叔丁酯转化为作为甲酸盐的标题化合物。¹H-NMR(500MHz, D₂O, ppm): δ 8.06 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 10 Hz, 2 H), 7.06 (d, J = 10 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 10 Hz, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 4.08 (d, J = 10 Hz, 1 H), 3.95 (dd, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.68 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3.17 (t, J = 5 Hz, 2 H), 1.21 (s, 3 H), 1.18 (d, J = 5 Hz, 3 H), 0.92 (s, 3 H)。LC-MS [M + H]⁺: m/z 663.6。

[1271] 实施例91

[1272] (3S)-3-(2-((2-((4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯基)氨基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1274] 步骤A:环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯

[1275] 向丙烯酸叔丁酯(10 g, 78 mmol)于DCM (100 mL)中的混合物中添加80 % *m*-CPBA (30 g, 140 mmol)/DCM (140 mL)。将反应混合物在40℃下搅拌48小时。然后将反应物冷却至0℃,并逐滴添加饱和Na₂SO₃水溶液(300 mL)。将有机层分离,用饱和NaHCO₃水溶液(2 x 200 mL)和饱和盐水(200 mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到标题化合物,将其不经纯化即直接用于下一步骤中。

[1276] 步骤B:3-((4-溴苯基)氨基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[1277] 向4-溴苯胺(4.0 g, 23 mmol)于乙腈(80 mL)中的混合物中添加环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯(5.0 g, 35 mmol)和三氟甲磺酸锂(5.4 g, 35 mmol)。将反应混合物在60℃下在N₂下搅拌15小时,然后将反应物用EtOAc (100 mL)和水(120 mL)稀释。将水层分离并用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将所得残余物通过柱色谱(SiO₂, PE:EtOAc =100:1至5:1)纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 316.2。

[1278] 步骤C:3-((4-溴苯基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[1279] 向3-((4-溴苯基)氨基)-2-羟基丙酸叔丁酯(3.3 g, 10 mmol)和DBU (3.2 mL, 21 mmol)于CH₃CN (50 mL)中的溶液中添加叔丁基氯二甲基甲硅烷(2.4 g, 16 mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时,然后在真空中浓缩。将所得残余物通过柱色谱(SiO₂, PE:EtOAc =100:1至10:1)纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 430.0。

[1280] 步骤D:3-((4-溴苯基)(叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[1281] 将3-((4-溴苯基)氨基)-2-((叔丁基二甲基-甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯(4.4 g, 10 mmol)于(Boc)₂O (50 mL)中的溶液在125℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却并除去溶剂。将所得残余物通过柱色谱(SiO₂, PE:EtOAc =100:1至10:1)纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 554.1。

[1282] 步骤E:3-((叔丁氧基羰基)(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[1283] 向微波小瓶中的3-((4-溴苯基)(叔丁氧基羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯(0.50 g, 0.94 mmol)、(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.33 g, 0.94 mmol)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(0.061 g, 0.094 mmol))于二氧杂环己烷(4.71 mL)中

的溶液中添加1M磷酸钾水溶液(2.8 ml, 2.8 mmol)。将微波小瓶密封, 脱气, 用N₂填充, 并在70℃下搅拌过夜。然后将反应混合物过滤, 并将滤液用水稀释, 并用EtOAc萃取。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物通过ISCO硅胶柱(12 g)纯化, 用0-100% EA/己烷梯度洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 675.9。

[1284] 步骤F: 3-((叔丁氧基羰基)(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[1285] 向3-((叔丁氧基羰基)(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯(0.57 g, 0.85 mmol)于THF(4.25 ml)中的溶液中添加1M TBAF(0.85 ml, 0.85 mmol, THF溶液)。将反应物在室温下搅拌1小时, 且然后浓缩。将所得残余物通过ISCO硅胶柱(12g)纯化, 用0-100% EA/己烷梯度洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 561.5。

[1286] 步骤G: 3-((叔丁氧基羰基)(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯

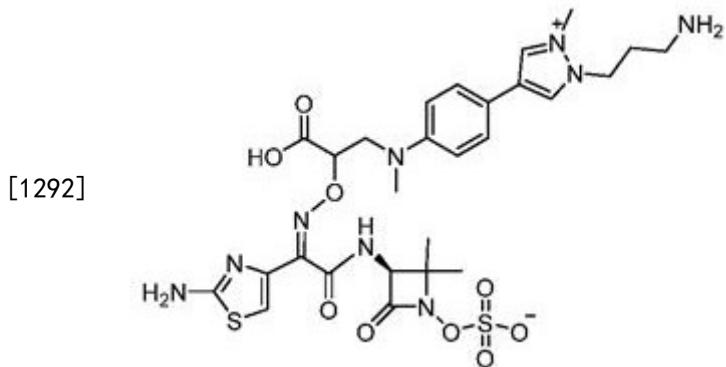
[1287] 向3-((叔丁氧基羰基)(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-2-羟基丙酸叔丁酯(0.36 g, 0.65 mmol)于THF(6.5 ml)中的溶液中添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.12 g, 0.71 mmol)、三苯基膦(0.20 g, 0.78 mmol)和DIAD(0.15 ml, 0.78 mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时, 然后浓缩并通过ISCO硅胶柱(12 g)纯化, 用0-100% EtOAc/己烷洗脱, 以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 706.6。

[1288] 步骤H: (3S)-3-(2-((2-((4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-基)苯基)氨基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1289] 遵循与实施例1步骤D至步骤H的程序类似的程序, 将3-((叔丁氧基羰基)(4-(1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯转化为作为TFA盐的标题化合物。¹H-NMR (500MHz, D₂O, ppm): δ 8.39 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 10 Hz, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 6.76 (d, J = 10 Hz, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.46 (t, J = 5 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.61 (m, 2 H), 3.03 (t, J = 5 Hz, 2 H), 2.24 (m, 2 H), 1.28 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H)。LC-MS [M + H]⁺: m/z 680.6。

[1290] 实施例92

[1291] (3S)-3-(2-((2-((4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-基)苯基)(甲基)氨基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1293] 步骤A:4-溴-N-甲基苯胺

[1294] 向4-溴苯胺(5.0 g, 29 mmol)和Cs₂CO₃ (9.5 g, 29 mmol)于DMF (60 mL)中的混合物中添加CH₃I (2.7 mL, 44 mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时,然后用EtOAc (100 mL)和水(200 mL)稀释。将水层用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将所得残余物通过柱色谱(SiO₂, PE:EtOAc =100:1至10:1)纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 186.0。

[1295] 步骤B:3-((4-溴苯基)(甲基)氨基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[1296] 向4-溴-N-甲基苯胺(2.2 g, 12 mmol)于CH₃CN (50 mL)中的混合物中添加环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯(2.6 g, 18 mmol)和三氟甲磺酸锂(2.8 g, 18 mmol)。将反应混合物在65℃下在N₂下搅拌15小时,然后用EtOAc (30 mL)和水(50 mL)稀释。将水层用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将所得残余物通过柱色谱(SiO₂, PE:EtOAc =100:1至5:1)纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 330.0。

[1297] 步骤C:3-((4-溴苯基)(甲基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-丙酸叔丁酯

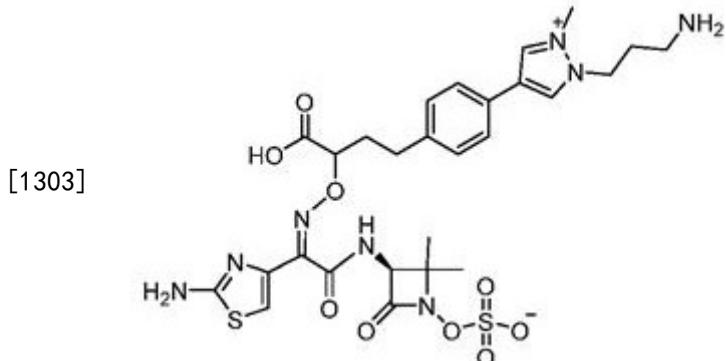
[1298] 向3-((4-溴苯基)(甲基)氨基)-2-羟基-丙酸叔丁酯(3.8 g, 11.51 mmol)和DBU (2.081 mL, 13.81 mmol)于CH₃CN (50 mL)中的溶液中添加叔丁基氯二甲基甲硅烷(2.60 g, 17.26 mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时,然后在真空中浓缩。将所得残余物通过柱色谱(SiO₂, PE:EtOAc =100:1至10:1)纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 444.1。

[1299] 步骤D:(3S)-3-((2-((4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-基)苯基)(甲基)氨基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1300] 遵循与实施例91的程序类似的程序,将3-((4-溴苯基)(甲基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-丙酸叔丁酯转化为作为TFA盐的标题化合物。¹H-NMR (500MHz, D₂O, ppm): δ 8.44 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 10 Hz, 2 H), 6.92 (d, J = 10 Hz, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 4.86 (m, 1 H), 4.48 (t, J = 5 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.02 (dd, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3.83 (s, 1 H), 3.72 (d, J = 10 Hz, 1 H), 3.05 (t, J = 5 Hz, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 2.26 (m, 2 H), 1.28 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H)。LC-MS [M + H]⁺: m/z 694.5。

[1301] 实施例93

[1302] (3S)-3-((2-((3-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-基)苯基)-1-羧基丙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1304] 步骤A:4-(4-溴苯基)-2-羟基丁酸

[1305] 将(4-溴苯基)-甲醇(10 g, 54 mmol)、2-羟基丙酸(5.8 g, 64 mmol)、KOH (5.4 g, 96 mmol)、乙酸镍(II)四水合物(6.6 g, 27 mmol)和三苯基膦(14 g, 54 mmol)的混合物在160°C下在N₂下搅拌7.5小时。然后将混合物冷却至25°C，并添加H₂O (40 mL)和1N HCl，直至混合物pH < 3。将混合物用EtOAc (3*50 mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过柱色谱(SiO₂, PE :EtOAC = 28:72)纯化，以得到标题化合物。

[1306] 步骤B:4-(4-溴苯基)-2-羟基丁酸二苯甲酯

[1307] 向4-(4-溴苯基)-2-羟基丁酸(3.5g, 6.8 mmol)于THF (40 mL)中的混合物中添加3,3-二苯基-3H-二氮杂环丙烯(diazirine) (1.3 g, 6.8 mmol)。将反应混合物在25°C下搅拌16小时，然后在真空中浓缩。将所得残余物通过制备型HPLC纯化，以得到标题化合物。

[1308] 步骤C:4-(4-溴苯基)-2-羟基丁酸二苯甲酯

[1309] 将4-(4-溴苯基)-2-羟基丁酸二苯甲酯(4.5g, 11 mmol)通过SFC (柱:0J (250mm*50mm, 10μm) 流动相:A:CO₂ B:0.1%NH₃H₂O EtOH梯度:40%至40% B 流速:200mL/min 波长:220nm) 分离以得到第一异构体4-(4-溴苯基)-2-羟基丁酸二苯甲酯，和第二异构体4-(4-溴苯基)-2-羟基丁酸二苯甲酯。

[1310] 步骤D:4-(4-溴苯基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丁酸二苯甲酯

[1311] 向4-(4-溴苯基)-2-羟基丁酸二苯甲酯(来自步骤3的第二异构体, 2.2g, 5.2 mmol)于DMF (15 mL)中的混合物中添加1H-咪唑(0.70 g, 10 mmol)和叔丁基氯二甲基甲硅烷(1.9 g, 13 mmol)。将反应混合物在25°C下在N₂下搅拌16小时。然后在真空中除去溶剂，并将所得残余物通过柱色谱(SiO₂, PE:EtOAc=20:1~5:1)纯化，以得到标题化合物。

[1312] 步骤E:4-(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丁酸二苯甲酯

[1313] 向4-(4-溴苯基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丁酸二苯甲酯,峰2 (0.68 g, 1.3 mmol)、(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.45 g, 1.3 mmol)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(0.082 g, 0.13 mmol)于二氧杂环己烷(6.3 mL)中的溶液中添加1M磷酸钾水溶液(3.8 mL, 3.8 mmol)。将微波小瓶密封，脱气，用N₂再填充，并在70°C下搅拌过夜。然后将混合物

过滤，并将滤液用水稀释，并用EtOAc萃取。将有机层经MgSO₄干燥，过滤并浓缩。将所得粗产物使用ISCO硅胶柱(24 g)纯化，用0-50% EA/己烷梯度洗脱，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 684.7。

[1314] 步骤F:4-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-羟基丁酸二苯甲酯

[1315] 向4-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁酸二苯甲酯(0.70 g, 1.03 mmol)于THF (5.1 ml)中的溶液中添加1M TBAF (1.03 ml, 1.03 mmol) THF溶液。将反应物在室温下搅拌1小时，然后浓缩并通过ISCO硅胶柱(24 g)纯化，用0-100% EA/己烷梯度洗脱，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 570.6。

[1316] 步骤G:4-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)丁酸二苯甲酯

[1317] 在室温下向4-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-羟基丁酸二苯甲酯(0.41 g, 0.72 mmol)于THF (7.2 ml)中的溶液中添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(0.13 g, 0.79 mmol)、三苯基膦(0.23 g, 0.86 mmol)和DIAD (0.17 ml, 0.86 mmol)。将反应物搅拌1小时，然后将混合物浓缩并通过ISCO硅胶柱(24 g)纯化，用0-100% EA/己烷梯度洗脱，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 715.5。

[1318] 步骤H:4-(4-(4-(二苯甲基氧基)-3-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-4-氧化丁基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物

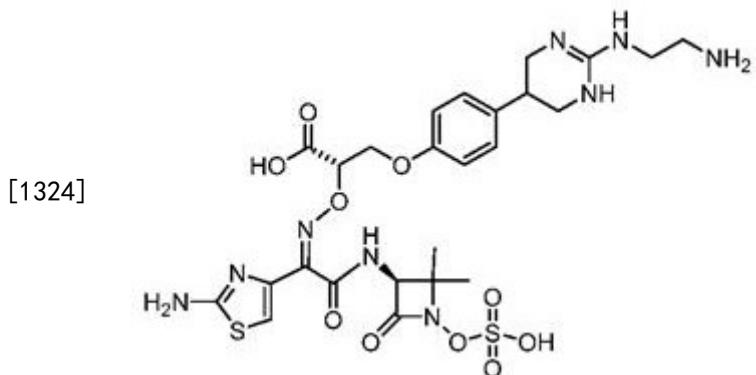
[1319] 向4-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)丁酸二苯甲酯(0.51 g, 0.71 mmol)于乙腈(7.1 ml)中的溶液中添加MeI (0.36 ml, 5.7 mmol)。将反应物在70°C下搅拌过夜。然后将混合物冷却并浓缩，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 730.4。

[1320] 步骤I:(3S)-3-(2-((3-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯基)-1-羧基丙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1321] 遵循与实施例1中的步骤E至步骤H的程序类似的程序，将4-(4-(4-(二苯甲基氧基)-3-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-4-氧化丁基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓碘化物转化为作为TFA盐的标题化合物。¹H-NMR (500MHz, D₂O, ppm): δ 8.52 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 10 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 10 Hz, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 4.70 (m, 2 H), 4.49 (t, J = 5 Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 3.06 (t, J = 5 Hz, 2 H), 2.73-2.60 (m, 2 H), 2.27 (t, J = 5 Hz, 2 H), 2.27-2.15 (m, 2 H) 1.43 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H)。LC-MS [M + H]⁺: m/z 679.5。

[1322] 实施例94

[1323] (2S)-3-(4-(2-((2-氨基乙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)丙酸



[1325] 步骤A: 4- (1,3-二硝基丙-2-基) 苯酚

[1326] 向4-羟基苯甲醛(5 g, 41 mmol)、双(三苯基膦)溴化镍(II)(6.1 g, 8.2 mmol)、 K_2CO_3 (23 g, 164 mmol)和三苯基膦(13 g, 49 mmol)于 CH_3NO_2 (500 ml)中的溶液中添加锌(11 g, 164 mmol)。将混合物在80°C下搅拌20小时,然后将混合物过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过柱色谱(SiO_2 , PE:EtOAc = 45:55)纯化,以得到标题化合物。

[1327] 步骤B: (R)-3- (4- (1,3-二硝基丙-2-基) 苯氧基) -2-羟基丙酸叔丁酯

[1328] 在 N_2 下向4- (1,3-二硝基丙-2-基) 苯酚(4 g, 18 mmol)和分子筛(4 Å, 4 g)于环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯(10 g, 71 mmol)中的混合物中添加共催化剂(CAS:240489-45-6)(1.2 g, 1.4 mmol)。将所得悬浮液在25°C下在 N_2 下搅拌48小时,然后将混合物过滤,并将滤液通过柱色谱(SiO_2 , PE:EtOAc = 45:55)纯化,以得到标题化合物。

[1329] 步骤C: (R)-2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) -3- (4- (1,3-二硝基丙-2-基) 苯氧基) 丙酸叔丁酯

[1330] 在0°C下向(R)-3- (4- (1,3-二硝基丙-2-基) 苯氧基) -2-羟基丙酸叔丁酯(4 g, 11 mmol)于DMF(30 ml)中的溶液中添加咪唑(2.2 g, 32 mmol)和叔丁基氯二甲基甲硅烷(3.3 g, 22 mmol)。将混合物温热至25°C并在25°C下搅拌3小时。然后将混合物添加至EtOAc(50 ml)中并用水(3*50 ml)和盐水(3*50 ml)洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到标题化合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1331] 步骤D: (R)-3- (4- (1,3-二氨基丙-2-基) 苯氧基) -2-羟基丙酸叔丁酯

[1332] 向(R)-2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) -3- (4- (1,3-二硝基丙-2-基) 苯氧基) 丙酸叔丁酯(4 g, 8.25 mmol)于EtOH(150 ml)中的溶液中添加氧化铂(II)(0.35 g, 1.7 mmol)。将混合物在 H_2 (50 psi)下在25°C下搅拌16小时。然后将混合物过滤并在减压下浓缩,以得到粗品(R)-2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) -3- (4- (1,3-二硝基丙-2-基) 苯氧基) 丙酸叔丁酯,其在酸性预先HPLC纯化之后在冷冻干燥过程期间脱硅烷化。

[1333] 步骤E: (R)-2-羟基-3- (4- (2-硫代六氢嘧啶-5-基) 苯氧基) 丙酸叔丁酯

[1334] 以5份经10分钟将1,1'-硫代羰基二咪唑(362 mg, 2.03 mmol)添加至(R)-3- (4- (1,3-二氨基丙-2-基) 苯氧基) -2-羟基丙酸叔丁酯(600 mg, 1.93 mmol)于DCM(30 ml)中的搅拌混合物中。将混合物在室温下搅拌2小时,然后在减压下除去溶剂。将所得残余物在硅胶柱(80g)上使用0-60% EtOAc/己烷纯化,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 353.5。

[1335] 步骤F: (R)-2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) -3- (4- (2-硫代六氢嘧啶-5-基) 苯

氧基)丙酸叔丁酯

[1336] 向 (R)-2-羟基-3-(4-(2-硫代六氢嘧啶-5-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(200 mg, 0.57 mmol)、咪唑(93 mg, 1.36 mmol)和TBDMS-Cl(100 mg, 0.68 mmol)于乙腈(4 ml)中的溶液中添加DMAP(6.9 mg, 0.057 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩。将所得残余物通过40 g金柱上的ISCO Combi-flash纯化,用0-100% EtOAc/己烷洗脱,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 467.5。

[1337] 步骤G: (2R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-(2-(甲基硫基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯氧基)丙酸叔丁酯

[1338] 将碘甲烷(0.17 ml, 2.8 mmol)添加至(R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-(2-硫代六氢嘧啶-5-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(260 mg, 0.55 mmol)于MeCN(3 ml)中的搅拌混合物中。将混合物在70°C下搅拌2小时,然后冷却并在减压下蒸发溶剂,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 481.0..

[1339] 步骤H: (2R)-3-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[1340] 将Hunig氏碱(0.19 ml, 1.1 mmol)添加至N-Boc-乙二胺(130 mg, 0.83 mmol)和(2R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-(2-(甲基硫基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯氧基)丙酸叔丁酯(260 mg, 0.55 mmol)于二氧杂环己烷(3 ml)中的搅拌混合物中。将混合物在70°C下搅拌24小时,然后在减压下除去溶剂,以得到标题化合物,其直接用于下一步骤中。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 593.5。

[1341] 步骤I:5-(4-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氧代丙氧基)-苯基)-2-((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5,6-二氢嘧啶-1(4H)-甲酸叔丁酯

[1342] 将Boc-酸酐(2100 μ l, 9.3 mmol)添加至(2R)-3-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯(275 mg, 0.46 mmol)中,并将混合物在100°C下搅拌6小时。然后将反应混合物冷却并直接上样至ISCO柱(40g金)上,用EtOAc/己烷0-100%梯度洗脱,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 793.6。

[1343] 步骤J:5-(4-((R)-3-(叔丁氧基)-2-羟基-3-氧代丙氧基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5,6-二氢嘧啶-1(4H)-甲酸叔丁酯

[1344] 将TBAF(0.79 ml, 0.79 mmol)添加至5-(4-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5,6-二氢嘧啶-1(4H)-甲酸叔丁酯(420 mg, 0.53 mmol)于THF(5 ml)中的搅拌混合物中。将混合物在室温下搅拌1小时,然后除去溶剂。将所得残余物使用硅胶ISCO柱(40g金)纯化,用0-100% EtOAc/己烷梯度洗脱,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 679.5。

[1345] 步骤K:5-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5,6-二氢嘧啶-1(4H)-甲酸叔丁酯

[1346] 向5-(4-((R)-3-(叔丁氧基)-2-羟基-3-氧代丙氧基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)

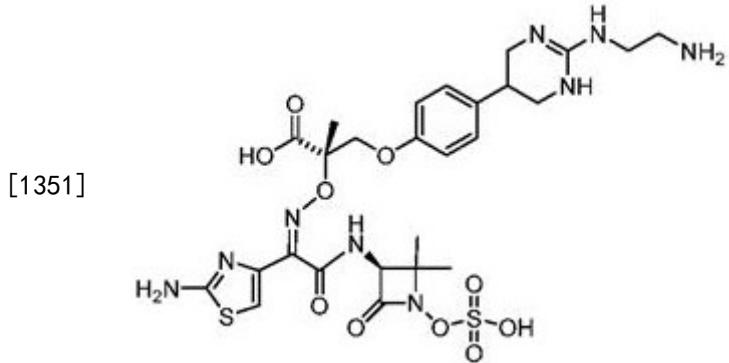
(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5,6-二氢嘧啶-1(4H)-甲酸叔丁酯(360 mg, 0.53 mmol)于THF (5 ml) 中的溶液中添加2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(104 mg, 0.64 mmol)、三苯基膦(195 mg, 0.74 mmol), 随后逐滴添加DIAD (0.144 ml, 0.74 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1小时, 然后浓缩。将所得残余物在硅胶柱 (ISCO金40g) 上使用0-100% EtOAc/己烷梯度纯化, 以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: *m/z* 824.8。

[1347] 步骤L: (2S)-3-(4-((2-氨基乙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化代-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化代亚乙基)氨基)氨基)丙酸

[1348] 遵循与实施例1的步骤E至步骤H的程序类似的程序,将5-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-5,6-二氢嘧啶-1(4H)-甲酸叔丁酯转化为作为甲酸盐的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, D_2O , ppm): δ 7.13 (d, $J = 10$ Hz, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 6.85 (d, $J = 10$ Hz, 2 H), 5.05 (m, 1H), 4.68 (s, 1 H), 4.36 (m, 2 H), 3.45 (dd, $J = 15, 5$ Hz, 2 H), 3.38 (t, $J = 5$ Hz, 2 H), 3.32 (dd, $J = 10, 5$ Hz, 2 H), 3.11 (m, 1 H), 3.06 (t, $J = 5$ Hz, 2 H), 1.34 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)。LC-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: m/z 684.4。

[1349] 实施例95

[1350] (2S)-3-(4-((2-(氨基乙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氨基)-2-甲基丙酸



[1352] 步骤A: (2-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[1353] 向(2-((5-溴嘧啶-2-基)-氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(700 mg, 2.2 mmol)、4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(840 mg, 3.3 mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷配合物(180 mg, 0.22 mmol)于1,4-二氧杂环己烷(10 mL)中的溶液中添加乙酸钾(650 mg, 6.6 mmol)。将混合物脱气并用氮气再填充并在85°C下加热4小时。然后将混合物过滤并在真空下浓缩至干燥并经由ISCO柱(40g金, 0-100% EtOAc/己烷梯度)纯化,以得到标题化合物。

[1354] 步骤B: (S)-3-(4-溴苯氧基)-2-(((叔丁氧基羰基)氨基)氨基)-2-甲基丙酸叔丁酯

[1355] 将Boc-酸酐(8.38 ml, 36.1 mmol)添加至(S)-2-(氨基氧基)-3-(4-溴苯氧基)-

2-甲基丙酸叔丁酯(5 g, 14.44 mmol)于DCM (10 ml) 中的混合物中并将混合物在50℃下搅拌过夜。然后将混合物冷却并直接通过ISCO (120g金) 纯化,用0 - 30% EtOAc/异己烷梯度洗脱,以得到标题化合物。LC-MS $[M + Na]^+$: m/z 468.2。

[1356] 步骤C: (S)-3-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)嘧啶-5-基)苯氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯

[1357] 向PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (75 mg, 0.092 mmol)、(2-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(350 mg, 0.96 mmol)和(S)-3-(4-溴苯氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(410 mg, 0.92 mmol)于二氧杂环己烷(4.5 ml)中的溶液中添加Na₂CO₃ (290 mg, 2.8 mmol)/水(1.5 ml)。将所得混合物进行N₂/真空交换3次,然后将其在微波反应条件下在100℃下加热1小时。然后将混合物冷却并用EtOAc稀释,干燥(MgSO₄),过滤,并浓缩。将所得残余物在硅胶柱(ISCO 金,80g)上使用0-100%EtOAc/己烷纯化,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 604.5。

[1358] 步骤D: (2S)-3-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯

[1359] 将碳载钯(20 mg, 0.19 mmol)添加至(S)-3-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)嘧啶-5-基)-苯氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(100 mg, 0.17 mmol)于MeOH (5 ml) 和盐酸(0.83 ml, 0.83 mmol)中的搅拌混合物中。将混合物进行真空/H₂交换3次,并在氢气球下在室温下搅拌2.5小时。然后将混合物用DCM稀释并过滤通过烧结的漏斗。将滤液用DCM稀释并用1N NaOH水溶液(~5 mL)洗涤。将水相用DCM (2x) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 608.5。

[1360] 步骤E: (2S)-3-(4-(2-((2-氨基乙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯氧基)-2-(氨基氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯

[1361] 将TFA (1 ml) 添加至(2S)-3-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(120 mg, 0.20 mmol)于CH₂Cl₂ (1 ml) 中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌40分钟。然后通过在减压下除去溶剂来终止反应。将乙醚添加至残余物中,并在减压下除去溶剂。向所得残余物中添加乙醚以撞毁固体,然后经由移液管除去溶剂。将固体残余物在真空下干燥,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 408.4。

[1362] 步骤F: (2S)-3-(4-(2-((2-氨基乙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)-苯氧基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯

[1363] 在室温下向(2S)-3-(4-(2-((2-氨基乙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯氧基)-2-(氨基氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(148 mg, 0.20 mmol)于甲醇(2.5 ml)中的溶液中添加(S)-3-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(110 mg, 0.24 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌4小时,然后浓缩,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]^+$: m/z 854.5。

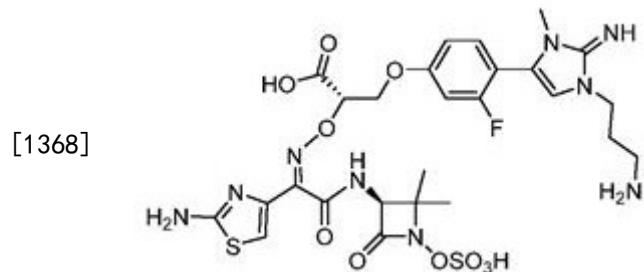
[1364] 步骤G: (2S)-3-(4-(2-((2-氨基乙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯氧基)-2-(((Z)-(1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁

烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氨基)-2-甲基丙酸

[1365] 将TFA (2 ml) 添加至(2S)-3-(4-(2-((2-氨基乙基)氨基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)苯氧基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基-氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氨基)-2-甲基丙酸叔丁酯(160 mg, 0.19 mmol)于CH₂Cl₂ (1 ml) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌45分钟。然后通过在减压下除去溶剂来终止反应。将乙醚添加至残余物中, 并再次在减压下除去溶剂。向所得残余物中添加乙醚以撞毁固体, 并用移液管除去溶剂。将固体残余物在真空下干燥, 且然后溶解于5 mL DMSO中, 用于用标准甲酸条件进行HTP纯化, 以得到作为甲酸盐的标题化合物。¹H-NMR (500MHz, D₂O, ppm): δ 7.10 (d, J = 10 Hz, 2 H), 6.94 (s, 1 H), 6.85 (d, J = 10 Hz, 2 H), 4.47 (s, 1 H), 4.40 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4.22 (d, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3.42 (dd, J = 10, 5 Hz, 2 H), 3.37 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3.27 (dd, J = 15, 5 Hz, 2 H), 3.06 (t, J = 5 Hz, 2 H), 1.53 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H)。LC-MS [M + H]⁺: m/z 698.7。

[1366] 实施例96

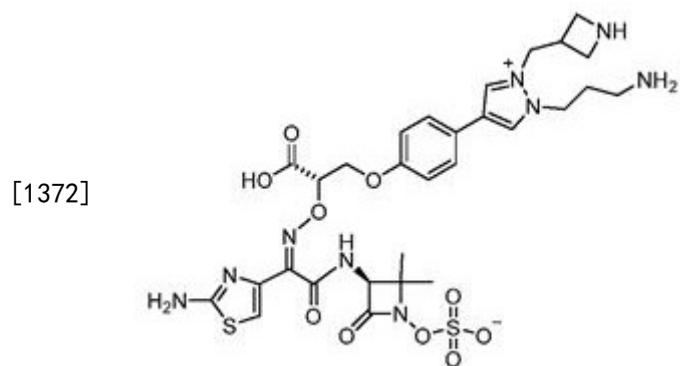
[1367] (S)-3-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)-3-氟苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氨基)丙酸



[1369] 遵循与实施例32相同的程序使用适当的起始材料制备标题化合物。LC-MS [M + H]⁺: m/z 714.4。

[1370] 实施例97

[1371] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1373] 步骤A:3-(((三氟甲基)磺酰基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1374] 在-78℃下经5分钟向3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.32 g, 7.1 mmol, 实施例1 步骤C)和Hunig氏碱(3.1 ml, 18 mmol)于CH₂Cl₂ (35.4 ml)中的溶液中添加三氟甲磺酸酐(1.8 ml, 11 mmol)。在添加Tf₂O期间将内部温度维持在-75℃至-65℃之间。30分钟之后, 将反应物用饱和NaHCO₃溶液(30 mL)淬灭并温热至0℃。将所得混合物分配, 并将有机层用盐水(10 mL)洗涤。将水层用CH₂Cl₂ (15 mL)反萃取, 并将有机层合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 以得到标题化合物, 其不经进一步纯化即立即使用。

[1375] 步骤B: (S)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓

[1376] 向含有3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.3 g, 7.1 mmol)的小瓶中添加来自实施例1, 步骤C的(S)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(3.03 g, 4.30 mmol)于无水CH₃CN (43 mL)中的溶液, 随后添加固体碳酸氢钠(3.6 g, 43 mmol)。将所得混合物加热至60℃持续2.5小时。然后通过过滤除去固体NaHCO₃, 并将滤液在真空下浓缩。将所得残余物通过SiO₂快速色谱纯化并用己烷/(3:1 EtOAc/EtOH) 0-100%洗脱, 以获得标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 776.6。

[1377] 步骤C: (S)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓

[1378] 在环境温度下向(S)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓(1.24 g, 1.6 mmol)于无水MeOH (6.4 ml)中的溶液中添加MeOH中的7N氨溶液(1.8 ml, 12.8 mmol)。将反应物搅拌23小时, 且然后在真空中浓缩, 以得到标题化合物, 其立即用于下一反应中。LC-MS [M + H]: m/z 647.5。

[1379] 步骤D: 4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((R)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓

[1380] 向(S)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓(0.12 g, 0.085 mmol)和(S)-3-(2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧化乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(中间体22, 0.071 g, 0.13 mmol)于无水DCE (0.36 ml)和无水MeOH (0.36 ml)中的混合物中添加苯磺酸(4.0 mg, 0.025 mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌。3小时之后, 将反应物在真空中浓缩。将所得残余物通过反相ISCO C18柱(130g)纯化并用H₂O/AcCN (0-100%)洗脱。将级分收集并冻干以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 1093. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.78 - 7.62 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 4.6, 3.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.62 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.46

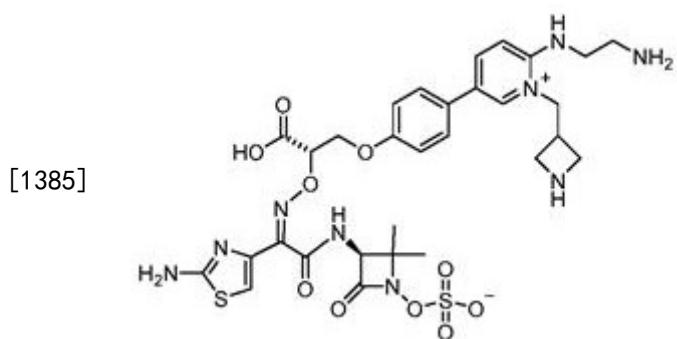
(t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.41 (dd, J = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 4.02 (bs, 2H), 3.71 (bs, 2H), 3.29 - 3.12 (m, 1H), 3.06 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.06 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 2H), 1.38-1.48 (多个s, 35 H), 1.14 (s, 3H)。

[1381] 步骤E: (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1382] 在10°C的内部温度(干冰/二氧化杂环己烷浴)下经5分钟向4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((R)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙基)-2-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓(1.51 g, 1.4 mmol)于无水CH₂Cl₂ (3.5 ml)中的溶液中逐滴添加三氟乙酸(5.3 ml, 69 mmol)。在添加期间将内部温度维持在11°C以下。将浴除去并将反应物在环境温度下搅拌。2小时之后, 将反应物冷却至0°C并逐滴移液至MTBE (-5°C, 35mL)的冷却搅拌溶液中。将所得固体通过真空过滤收集并用分成3部分的35 mL MTBE洗涤。将固体在N₂流下干燥1.5小时。然后将粗固体通过反相色谱使用Waters CSH柱(50X250 mm, 5微米, 流速= 100 mL/min., 用H₂O +8%甲酸/AcCN+8%甲酸(0%-8%梯度)洗脱)纯化2次。将期望的级分冻干以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 736.3 ¹H NMR (500 MHz, 氧化氘) δ 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 6.3, 2.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.47 (dd, J = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 4.29 (dd, J = 9.6, 5.8 Hz, 2H), 4.11 (ddd, J = 10.9, 7.3, 2.3 Hz, 2H), 3.64 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.35 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)。

[1383] 实施例98

[1384] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(6-((2-氨基乙基)氨基)-1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)吡啶-1-鎓-3-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

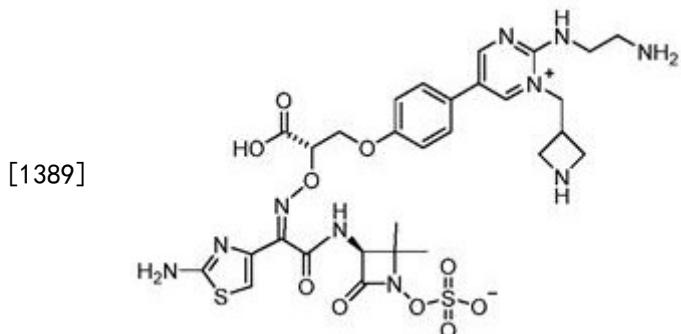


[1386] 遵循与实施例97相同的程序制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 748.7。

[1387] 实施例99

[1388] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(2-((2-氨基乙基)氨基)-1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)

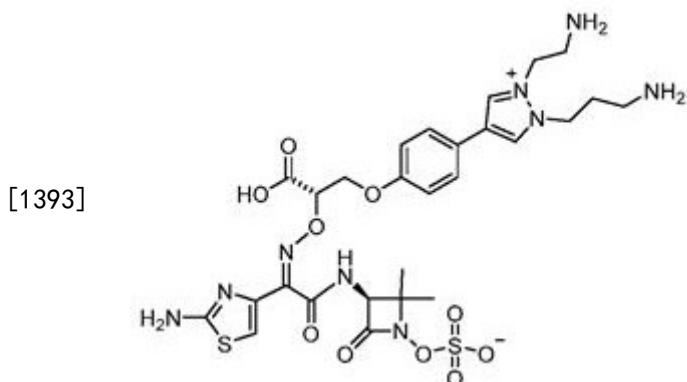
嘧啶-1-鎓-5-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1390] 遵循与实施例97相同的程序制备标题化合物。LC-MS $[M + H]: m/z$ 749.7。

[1391] 实施例100

[1392] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(2-(2-氨基乙基)-1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1394] 步骤A:三氟甲磺酸2-溴乙酯

[1395] 利用实施例97步骤A中所述的程序,将2-溴乙醇(0.41 g, 3.3 mmol)转化为相应的三氟甲磺酸酯,其不经进一步纯化即使用。

[1396] 步骤B: (S)-2-(2-溴乙基)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓

[1397] 利用实施例97步骤B中所述的程序,将来自实施例1 步骤C的(S)-3-(4-(1-(3-(叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯(0.43 g, 0.61 mmol)用三氟甲磺酸2-溴乙酯烷基化,以得到标题化合物。LC-MS $[M + H]: m/z$ 715.04。

[1398] 步骤C: (S)-2-(2-叠氮基乙基)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓

[1399] 向装备有搅拌器的烧瓶中装入(S)-2-(2-溴乙基)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓(0.47 g, 0.66 mmol)、叠氮化钠(0.15 g, 2.4 mmol)和无水DMF (3.3 mL)。将反应物常规地在加热块中在50°C下加热1小时。然后将反应物用添加盐水来淬灭,并用EtOAc (2x)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将所得残余物通

过反相ISCO C18柱(86 g)纯化,用H₂O/MeCN (0-100%)洗脱。将期望的级分收集,并分配于EtOAc和盐水之间。将水层用EtOAc (2x)反萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 677.3 ¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 5.4, 3.5 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 4.00 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.21 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.44 (s, 9H)。

[1400] 步骤D: (S)-4-(4-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-2-(2-叠氮基乙基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓

[1401] 利用实施例97步骤C中所述的程序,从(S)-2-(2-叠氮基乙基)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓(0.31 g, 0.45 mmol)制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 547.2。

[1402] 步骤E: (S,Z)-2-(2-叠氮基乙基)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓

[1403] 向(S)-4-(4-(2-(氨基氧基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-2-(2-叠氮基乙基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓(0.25 g, 0.45 mmol)于无水DCE (1.8 mL)和无水MeOH (1.8 mL)中的溶液中添加2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酸(0.25 g, 0.90 mmol, 中间体5)。将反应物在环境温度下搅拌21小时。然后将反应物在真空中浓缩并通过反相ISCO C18柱(130g)纯化,用H₂O/MeCN (0-100%)洗脱。将期望的级分收集并冻干以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 800.4。

[1404] 步骤F: (S,Z)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓

[1405] 向(S,Z)-2-(2-叠氮基乙基)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓(0.19 g, 0.24 mmol)和BOC₂O (0.052 g, 0.24 mmol)于THF (2.4 mL)中的溶液中添加10% Pd/C (0.038 g)。将混合物在大气压H₂下氢化1小时。然后通过过滤通过CeliteTM来除去催化剂,并将CeliteTM垫用EtOAc充分冲洗。将滤液在真空中浓缩,以得到标题化合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS [M + H]: m/z 875.5。

[1406] 步骤G: 4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧代-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代亚乙基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓

[1407] 在N₂下在环境温度下向(S,Z)-4-(4-(3-(叔丁氧基)-2-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)(羧基)亚甲基)氨基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)

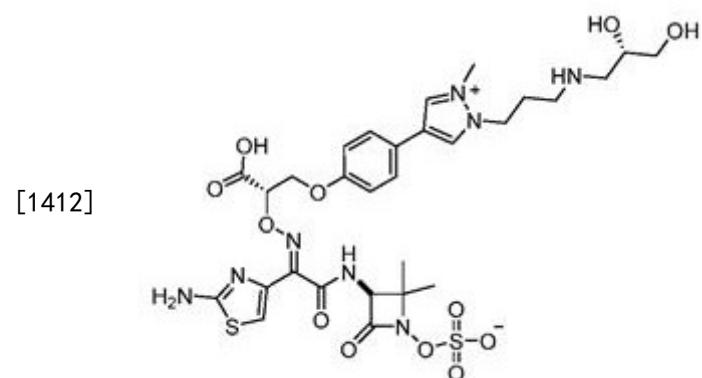
基)氨基)乙基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓(0.21 g, 0.24 mmol)于无水MeCN (2.1 ml)中的混合物中添加(S)-3-氨基-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸氢酯(0.093 g, 0.36 mmol, 商业来源CAS: 102507-49-3)和吡啶(0.048 ml, 0.59 mmol)。将反应物冷却至0℃,并以一份添加EDC-HCl (0.091 g, 0.47 mmol)。1小时之后,将反应物分配于EtOAc和0.5M柠檬酸水溶液和盐水的1:1混合物之间。将水层用EtOAc反萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将所得残余物通过反相ISCO C18柱(86 g)纯化,并用H₂O/MeCN (0-100%)洗脱。将期望的级分收集并在真空中浓缩。将所得的湿残余物分配于EtOAc/AcCN (4:1)和含有固体NaCl的盐水之间。将水层用EtOAc反萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 1066.9。

[1408] 步骤H:2-(2-氨基乙基)-1-(3-氨基丙基)-4-(4-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氨基)-2-羧基乙氧基)苯基)-1H-吡唑-2-鎓

[1409] 利用实施例97步骤E中所述的程序,使用1:2 DCM/TFA的混合物(1.66 mL)并将反应物在环境温度下搅拌1小时。将4-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(((Z)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氨基)-3-氧化丙氧基)苯基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-2-鎓(0.179 g, 0.168 mmol)精细化为最终产物,随后使用反向色谱使用Waters CSH柱(50X250 mm, 5微米, 流速= 100 mL/min., 用H₂O +8%甲酸/AcCN+8%甲酸(0%-10%梯度)洗脱)纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M+1]: m/z 710.2 ¹H NMR (500 MHz, 氧化氘) δ 8.67 (dd, J = 14.9, 1.2 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.88 (dt, J = 13.2, 5.9 Hz, 3H), 4.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.50 - 4.31 (m, 3H), 3.61 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.22 - 3.06 (m, 2H), 2.39 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

[1410] 实施例101

[1411] (S)-3-((E)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-1-羧基-2-(4-(1-(3-((S)-2,3-二羟基丙基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



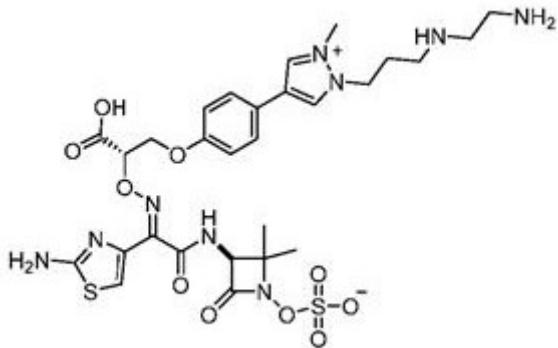
[1413] 向(S)-3-((E)-2-((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯

氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(50 mg, 0.073 mmol, 实施例1)于DMSO (1 ml) 中的溶液中添加(R)-2,3-二羟基丙醛(9.9 mg, 0.11 mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,且然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(23 mg, 0.11 mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。然后将DMSO溶液直接注入prep-HPLC中用于分离(Gilson, 水/MeCN/0.05%TFA, 0-40%, 在10分钟内)。将收集的第一峰合并,并冷冻干燥,以得到标题化合物。LC-MS [M+H]: m/z 755.10。 1 HNMR (500 MHz, D₂O) δ 8.52 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 7.48 (d, J=6.8 Hz, 2H); 6.98 (s, 1H); 6.94 (d, J=6.8, 2H); 5.01 (s, 1H); 4.48 (m, 2H); 4.38 (m, 2H); 4.02 (s, 3H); 3.06-3.65 (m, 7H); 2.39 (m, 2H); 1.25 (s, 3H); 0.98 (s, 3H)。

[1414] 实施例102

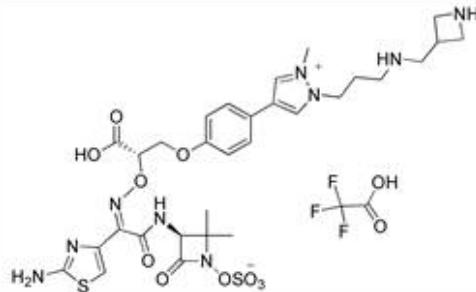
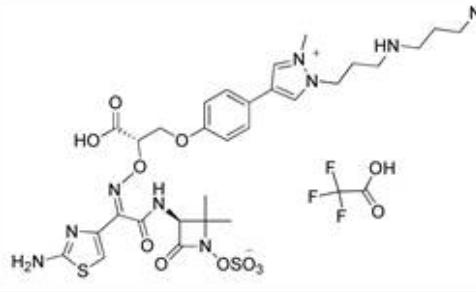
[1415] (S)-3-((E)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-((2-氨基乙基)氨基)丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1416]



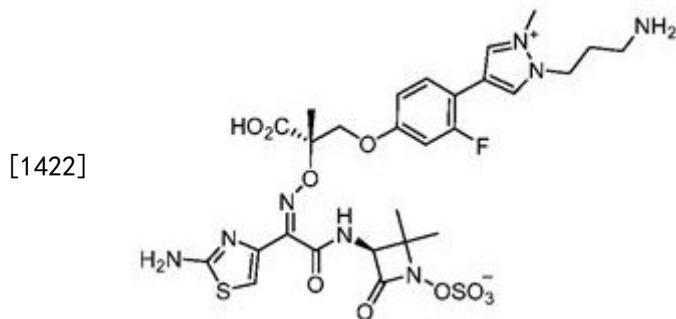
[1417] 向实施例1 (50 mg, 0.073 mmol)于DMSO (1 ml) 中的溶液中添加(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(18 mg, 0.11 mmol)和TFA (0.1 ml)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(17 mg, 0.081 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后将DMSO溶液直接注入prep-HPLC中用于分离(Gilson, 水/MeCN/0.05%TFA, 0-40%, 在10分钟内)。将收集的第一峰冷冻干燥,以得到粗产物,将其用0.2 ml TFA溶解于DCM (1ml) 中。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,且然后浓缩至干燥。将所得残余物重新溶解于0.5 mL DMSO中并注入Prep-HPLC中用于分离(Gilson, 水/MeCN/0.05%TFA, 0-40%, 在10分钟内)。将产物峰收集并冷冻干燥,以获得作为TFA盐的标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 724.08。 1 HNMR (500 MHz, D₂O) d 8.55 (s, 1 H); 8.52 (s, 1 H); 7.42 (d, J=8, 2H); 7.07 (s, 2H); 7.00 (d, J=8, 2H); 5.15 (s, 1H); 4.56 (m, 4H); 4.19 (s, 3H); 3.46 (m, 6H); 2.46 (m, 2 H); 1.53 (s, 3H); 1.29 (s, 3H)。

[1418] 表5. 根据实施例101的程序制备实施例103和104。

实施例	名称	结构	LCMS [M+H]
[1419]	103 (S)-3-((E)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-((氨基环丁烷-3-基甲基)氨基)-丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐, 3TFA		750.35
	104 (S)-3-((E)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)氨基)-丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐, 3TFA		738.13

[1420] 实施例105

[1421] (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)-3-氟苯氧基)-2-羧基丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



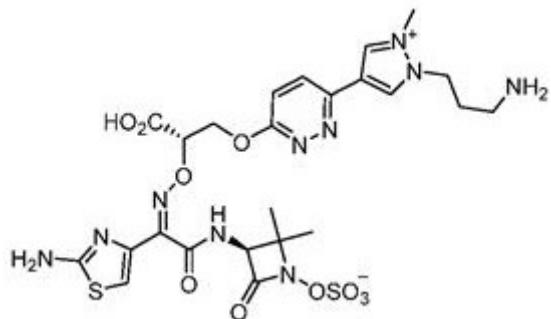
[1423] 遵循与实施例39中所述的程序类似的程序从中间体14开始来制备标题化合物。

LC-MS [M + H]: m/z 713.5。

[1424] 实施例106

[1425] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((6-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)哒嗪-3-基)氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1426]

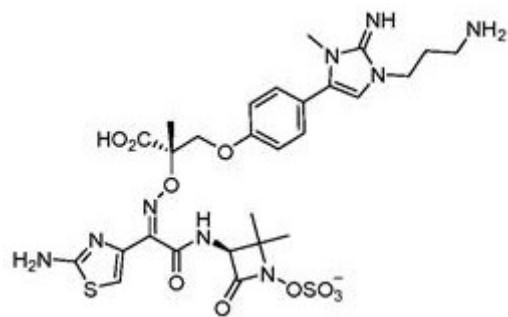


[1427] 遵循与实施例1中所述的程序类似的程序从中间体12开始来制备标题化合物。LC-MS $[M + H]$: m/z 683.3。

[1428] 实施例107

[1429] (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-羧基丙-2-基)氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1430]

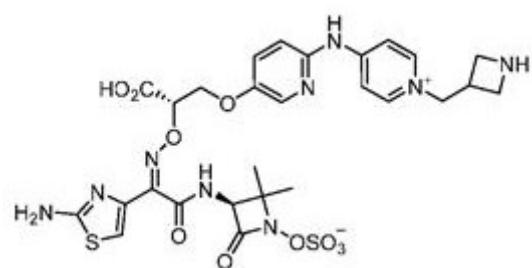


[1431] 遵循与实施例39中所述的程序类似的程序从中间体10开始来制备标题化合物。LC-MS $[M + H]$: m/z 728.3。

[1432] 实施例108

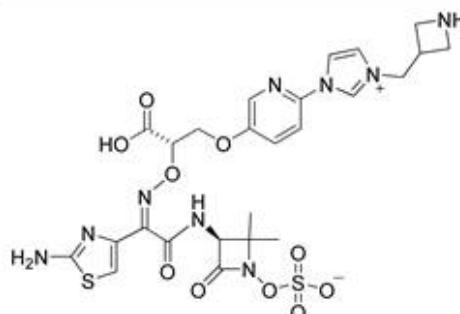
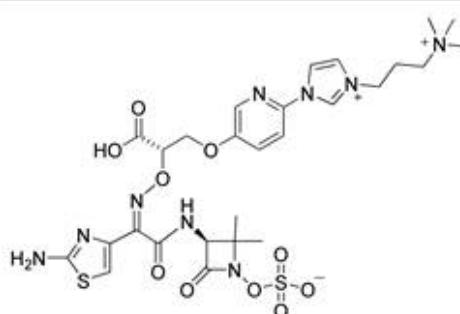
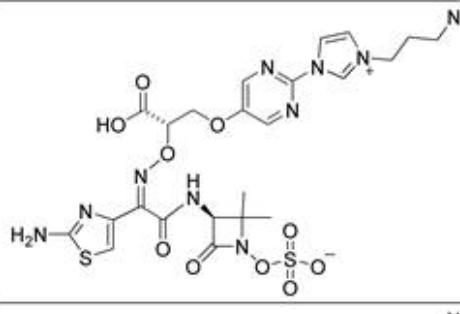
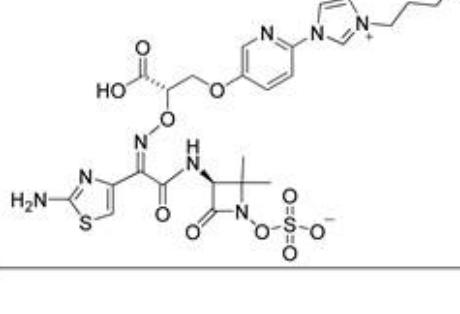
[1433] (S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2-((6-((1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)吡啶-1-鎓-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1434]



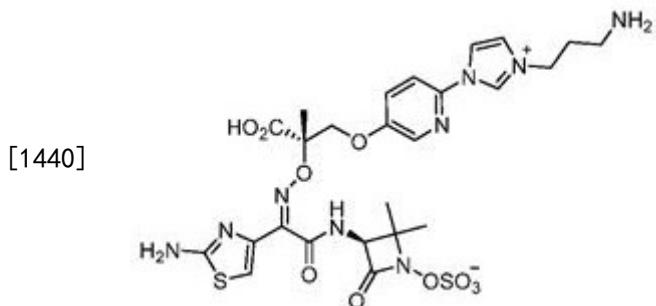
[1435] 遵循与实施例33类似的程序制备标题化合物。LC-MS $[M + H]$: m/z 706.6。

[1436] 表6. 使用与用于合成实施例36的程序类似的程序制备实施例109-112

实施例	名称	结构	LC-MS: [M+H] ⁺
109	(S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4基)-2-(((S)-2-((6-(3-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)吡啶-3-基)氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		680.4
110 [1437]	(S)-3-((Z)-2-(2-氨基噻唑-4基)-2-(((S)-1-羧基-2-((6-(3-(三甲基铵基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)吡啶-3-基)氧基)乙氧基)亚氨基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		710.2
111	(S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((2-(3-(氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)嘧啶-5-基)氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		669.1
112	(S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((6-(3-(氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)吡啶-3-基)氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐		668.37

[1438] 实施例113

[1439] (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((6-(3-(氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)吡啶-3-基)氧基)-2-羧基丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1441] 步骤A: (S) - 3- ((6- 溴吡啶-3-基) 氧基) -2- 羟基-2- 甲基丙酸叔丁酯

[1442] 将 N,N' - 二异丙基亚氨基甲酸叔丁酯 (380 mL, 1.63 mmol) 添加至 (S) - 3- ((6- 溴吡啶-3-基) 氧基) -2- 羟基-2- 甲基丙酸 (180 mg, 0.65 mmol) 于 THF (6.5 mL) 中的搅拌溶液中。将所得混合物加热至 60°C 持续 1 小时，然后将反应物冷却至室温并在真空中浓缩。经由硅胶上的柱色谱 (0-50% EtOAc/己烷作为洗脱液) 纯化所得粗残余物，得到标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 332.1。

[1443] 步骤B: (S) - 3- ((6- (1H-咪唑-1-基) 吡啶-3-基) 氧基) -2- 羟基-2- 甲基丙酸叔丁酯

[1444] 遵循与来自实施例36、步骤E的程序类似的程序制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 320.2。

[1445] 步骤C: (S) - 3- ((6- (1H-咪唑-1-基) 吡啶-3-基) 氧基) -2- (氨基氧基) -2- 甲基丙酸叔丁酯

[1446] 在 0°C 下向 (S) - 3- ((6- (1H-咪唑-1-基) 吡啶-3-基) 氧基) -2- 羟基-2- 甲基丙酸叔丁酯 (100 mg, 0.313 mmol) 于 THF (3.1 mL) 中的搅拌溶液中以一份添加 NaH (22.5 mg, 矿物油中的 60% 分散液, 0.56 mmol)。使所得混合物在 0°C 下搅拌 15 分钟，在该时间，添加 O- (均三甲苯基磺酰基) - 羟胺 (74 mg, 0.344 mmol)，并将混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。然后将反应混合物分配于 EtOAc 和水之间。分层，并将有机层用水和盐水洗涤。将有机层进一步干燥 (Na_2SO_4)，过滤并在真空中浓缩，以得到粗残余物，将其通过硅胶上的柱色谱 (0-10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{DCM}$ 作为洗脱液) 纯化，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 335.2。

[1447] 步骤D: (S) - 3- ((6- (1H-咪唑-1-基) 吡啶-3-基) 氧基) -2- ((1,3- 二氧化代异吲哚啉-2-基) 氧基) -2- 甲基丙酸叔丁酯

[1448] 向 (S) - 3- ((6- (1H-咪唑-1-基) 吡啶-3-基) 氧基) -2- (氨基氧基) -2- 甲基丙酸叔丁酯 (62 mg, 0.185 mmol) 于甲苯 (1.9 mL) 中的搅拌溶液中添加邻苯二甲酸酐 (33 mg, 0.223 mmol)，随后添加少量 3 Å 分子筛。添加对甲苯磺酸聚合物 (16 mg 的 2-3 mmol/g 珠粒, 0.032-0.048 mmol)，并将所得混合物加热至 100°C。2 小时之后，将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩，以得到浆液，将其通过硅胶上的柱色谱 (0-10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{DCM}$ 作为洗脱液) 纯化，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 465.3。

[1449] 步骤E: (S) - 1- (5- (3- (叔丁氧基) -2- ((1,3- 二氧化代异吲哚啉-2-基) 氧基) -2- 甲基-3- 氧代-丙氧基) 吡啶-2-基) -3- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) -1H- 咪唑-3- 镐

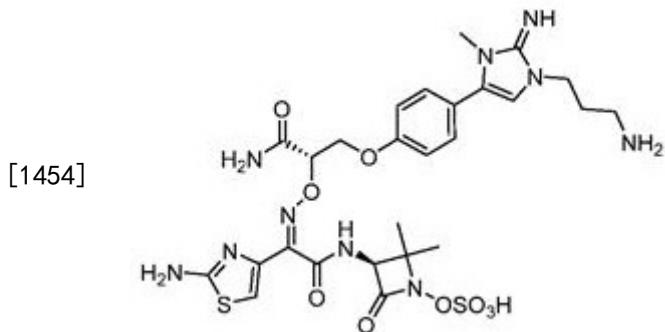
[1450] 遵循与来自实施例35、步骤F的程序类似的程序制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 509.2。

[1451] 步骤F: 遵循与实施例36、步骤G-J 中所述的程序类似的程序从 (S) - 1- (5- (3- (叔丁氧基) -2- ((1,3- 二氧化代异吲哚啉-2-基) 氧基) -2- 甲基-3- 氧代丙氧基) 吡啶-2-基) -3- (3-

((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓制备(S)-3-((S)-1-((6-(3-(氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)吡啶-3-基)氨基)-2-羧基丙-2-基)氨基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐。LC-MS [M + H]: m/z 682.2。

[1452] 实施例114

[1453] (S)-3-((S)-2-(((S)-1-氨基-3-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-1-氧化丙-2-基)氨基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯



[1455] 步骤A: (R,E)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸乙酯

[1456] 遵循与实施例1、步骤B中所述的程序类似的程序制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 563.6。

[1457] 步骤B: (S,Z)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氨基)丙酸乙酯

[1458] 遵循与实施例1、步骤C中所述的程序类似的程序制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 708.4。

[1459] 步骤C: (S,Z)-(4-(3-氨基-2-(氨基氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基)氨基甲酸叔丁酯

[1460] 将氨(0.65 mL)的7.0 M CH₃OH溶液, 4.54 mmol添加至(S,Z)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氨基)丙酸乙酯(107 mg, 0.151 mmol)于CH₃OH(2.0 mL)中的搅拌溶液中。将反应物密封并使其在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物在真空下浓缩，并将所得粗残余物通过在C-18二氧化硅上的反相色谱(0-100% CH₃CN/水作为洗脱液)纯化，以得到标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 549.3。

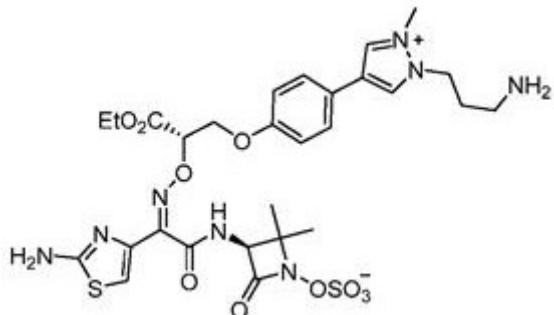
[1461] 步骤D: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-氨基-3-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-1-氧化丙-2-基)氨基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯

[1462] 遵循实施例1、步骤F-H中所述的程序从(S,Z)-(4-(3-氨基-2-(氨基氧基)-3-氧化丙氧基)苯基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基)氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 695.7。

[1463] 实施例115

[1464] (S)-3-((Z)-2-(((S)-3-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-乙氧基-1-氧化丙-2-基)氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1465]

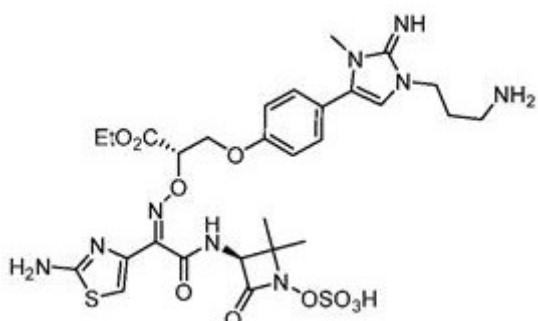


[1466] 遵循实施例1、步骤B-H中所述的程序从中间体11制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 709.5。

[1467] 实施例116

[1468] (S)-3-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-亚氨基-3-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)丙酸乙酯

[1469]

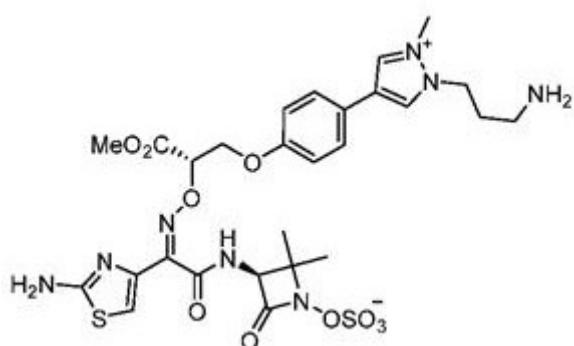


[1470] 遵循与实施例114、步骤A-B和实施例1、步骤F-H中所述的程序类似的程序,从中间体13制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 724.6。

[1471] 实施例117

[1472] (S)-3-((Z)-2-(((S)-3-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-甲基-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-甲氧基-1-氧化丙-2-基)氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1473]

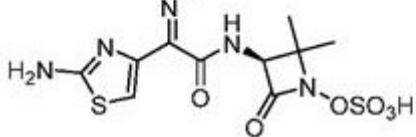
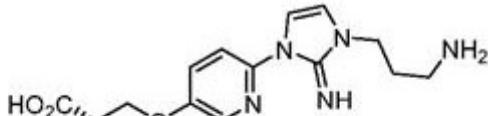


[1474] 遵循实施例1、步骤B-H中所述的程序从中间体15制备标题化合物。LC-MS [M + H] : m/z 695.4。

[1475] 实施例118

[1476] (S)-3-((6-(3-(3-氨基丙基)-2-亚氨基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氨基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)丙酸

[1477]



[1478] 步骤A: (S,E)-3-((6-(3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氨基)-2-((1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)氨基)丙酸叔丁酯

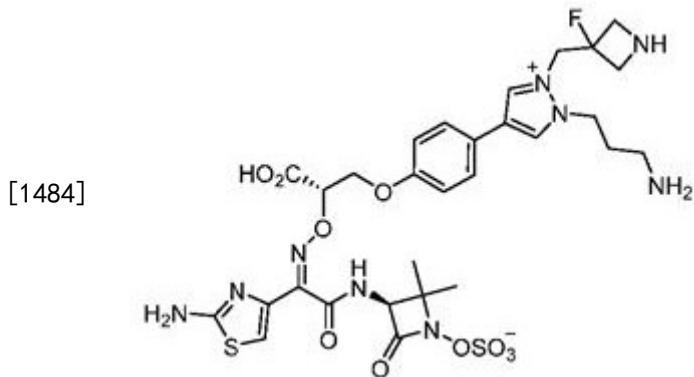
[1479] 将次氯酸叔丁酯(250 mL, 2.22 mmol)添加至氨基甲酸叔丁酯(229 mg, 1.95 mmol)于DCM(6.0 mL)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,然后将混合物冷却至0℃,并添加DBU(402 mL, 2.66 mmol)。向该搅拌的混合物中添加(S)-1-(5-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)氨基)-3-氧化丙氧基)吡啶-2-基)-3-(3-(叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓(541 mg, 0.888 mmol, 来自实施例36 步骤F)于DCM(6.0 mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后将混合物悬浮于苯中。将所得混合物上样至二氧化硅柱上并通过柱色谱(0-7% CH₃OH/DCM作为洗脱液)纯化,以得到标题化合物。LC-MS [M + H] : m/z 723.6。

[1480] 步骤B-E: (S)-3-((6-(3-(3-氨基丙基)-2-亚氨基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氨基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氨基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)丙酸

[1481] 遵循与实施例36、步骤G-J中所述的程序类似的程序制备标题化合物。LC-MS [M + H] : m/z 683.4。

[1482] 实施例119

[1483] (S)-3-((Z)-2-((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-((3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1485] 步骤A: (*R*) -3- ((4- (4- (3- (叔丁氧基) -2- 羟基-3- 氧代丙氧基) 苯基) -1*H*- 吡唑-1- 基) 甲基) -3- 氟氮杂环丁烷-1- 甲酸叔丁酯

[1486] 遵循与实施例1、步骤B中所述的程序类似的程序,用中间体13替代(3- (4-溴-1*H*- 吡唑-1- 基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯中间体16,从中间体4制备标题化合物。LC-MS [M + H]: *m/z* 492.5。

[1487] 步骤B: (*S*) -3- ((4- (4- (3- (叔丁氧基) -2- ((1,3- 二氧代异吲哚啉-2- 基) 氧基) -3- 氧代丙氧基) 苯基) -1*H*- 吡唑-1- 基) 甲基) -3- 氟氮杂环丁烷-1- 甲酸叔丁酯

[1488] 遵循与实施例1、步骤C中所述的程序类似的程序制备标题化合物。LC-MS [M + H]: *m/z* 637.6。

[1489] 步骤C: (*S*) -2- (3- 叠氮基丙基) -4- (4- (3- (叔丁氧基) -2- ((1,3- 二氧代异吲哚啉-2- 基) 氧基) -3- 氧代丙氧基) 苯基) -1- ((1- (叔丁氧基羰基) -3- 氟氮杂环丁烷-3- 基) 甲基) -1*H*- 吡唑-2- 鑫

[1490] 将中间体17 (406 mg, 1.74 mmol) 添加至 (*S*) -3- ((4- (4- (3- (叔丁氧基) -2- ((1,3- 二氧代异吲哚啉-2- 基) 氧基) -3- 氧代丙氧基) 苯基) -1*H*- 吡唑-1- 基) 甲基) -3- 氟氮杂环丁烷-1- 甲酸叔丁酯 (300 mg, 0.471 mmol) 和碳酸氢钠 (396 mg, 4.71 mmol) 于乙腈 (5.0 mL) 中的搅拌溶液中。将所得悬浮液加热至60°C, 并且30分钟之后, 将反应混合物过滤通过 CeliteTM 垫。将柱用乙腈洗涤, 并将合并的有机层在真空中浓缩。将所得粗残余物与 DCM 和乙醚研磨, 并通过硅胶上的柱色谱 (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH)/己烷作为洗脱液) 纯化以得到标题化合物。LC-MS [M]⁺: *m/z* 720.6。

[1491] 步骤D-F: (*S*) -3- ((*Z*) -2- (((*S*) -3- (4- (1- (3- 叠氮基丙基) -2- ((1- (叔丁氧基羰基) -3- 氟氮杂环丁烷-3- 基) 甲基) -1*H*- 吡唑-2- 鑫-4- 基) 苯氧基) -1- (叔丁氧基) -1- 氧代丙-2- 基) 氧基) 亚氨基) -2- (2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 嘻唑-4- 基) 乙酰胺基) -2,2- 二甲基-4- 氧代氮杂环丁烷-1- 基硫酸酯盐

[1492] 遵循实施例1、步骤E-G中所述的程序制备标题化合物。LC-MS [M + Na]: *m/z* 1059.8。

[1493] 步骤G: (*S*) -3- ((*Z*) -2- (((*S*) -3- (4- (1- (3- 氨基丙基) -2- ((1- (叔丁氧基羰基) -3- 氟氮杂环丁烷-3- 基) 甲基) -1*H*- 吡唑-2- 鑫-4- 基) 苯氧基) -1- (叔丁氧基) -1- 氧代丙-2- 基) 氧基) 亚氨基) -2- (2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 嘻唑-4- 基) 乙酰胺基) -2,2- 二甲基-4- 氧代氮杂环丁烷-1- 基硫酸酯盐

[1494] 将 (*S*) -3- ((*Z*) -2- (((*S*) -3- (4- (1- (3- 叠氮基丙基) -2- ((1- (叔丁氧基羰基) -3-

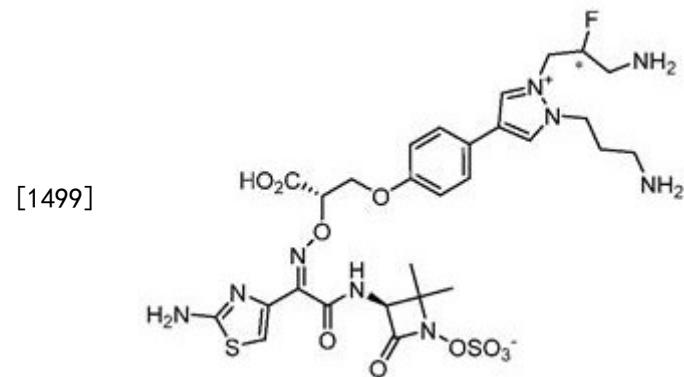
氟氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)氧基)亚氨基)-2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐(50 mg, 0.048 mmol)于2,2,2-三氟乙醇(2.0 mL)中的溶液在内部真空下脱气三次,在每次迭代中用氮气回填。向该混合物中添加10% 碳载钯(5.0 mg, 4.70 mmol),并且如上所述将所得混合物脱气,用氮气回填。2小时之后,将反应混合物过滤通过CeliteTM垫,用CH₃OH洗涤柱。将合并的有机层在真空中浓缩,以得到标题化合物,其不经纯化即继续。LC-MS [M⁺]: m/z 1010.9。

[1495] 步骤H: (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(1-(3-氨基丙基)-2-((3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1496] 遵循实施例1、步骤H中所述的程序制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 755.2。

[1497] 实施例120

[1498] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(2-(3-氨基-2-氟-2λ³-丙基)-1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1500] 步骤A: (2R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[1501] 遵循与实施例1、步骤B中所述的程序类似的程序,用中间体15替代(3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯,从中间体4制备作为立体异构体的混合物的标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 480.4。

[1502] 步骤B: (2R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯的立体异构体的分离

[1503] 使用制备型超临界流体色谱分离(2R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯的立体异构体。将(2R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丙基)-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯(260 mg)于甲醇(20 mL)中的溶液注射(40 × 0.5 mL)至Chiralpak[®] AD-H(可得自Chiral Technologies, Inc., Exton, Pa.)半制备型(250 × 21 mm) HPLC柱(用40% (EtOH + 0.2% 二异丙胺)/CO₂以70 mL/min洗脱, 120巴出口压力,且在215 nm进行UV监测)上,以得到较快洗脱的对映异构体B-1(保留时间= 2.4min)和较慢洗脱的对映异构体B-2(保留时间3.1 min),其使用以下分析手性HPLC条件: Chiralpak[®] AD-H(可得自Chiral

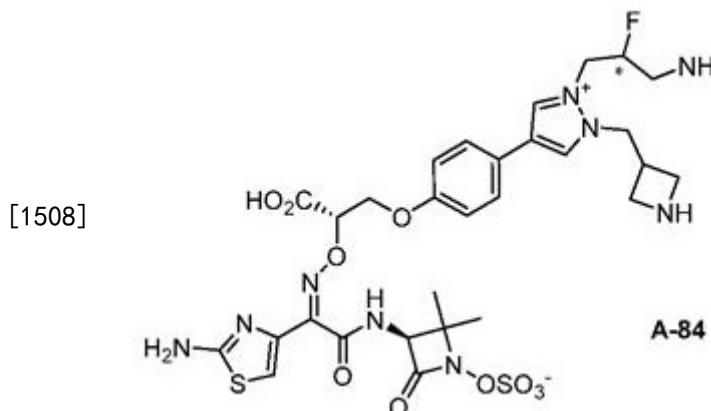
Technologies, Inc., Exton, Pa.) 半制备型 (250 × 4.6 mm) HPLC 柱 (用 40% (EtOH + 0.1% 二异丙胺) / CO₂ 以 120 巴出口压力进行洗脱, 在 254 nm 进行 UV 监测)。

[1504] 步骤 C: (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(2-(3-氨基-2-氟-2-丙基)-1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1505] 遵循与实施例 1、步骤 C-H 中所述的程序类似的程序从步骤 B 的中间体 B-2 制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 754.5。

[1506] 实施例 121

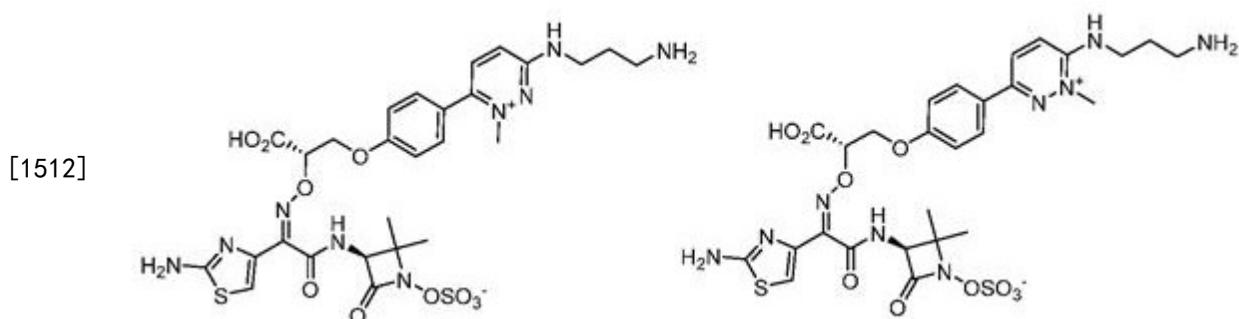
[1507] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(2-(3-氨基-2-氟-2-丙基)-1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-2-鎓-4-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐



[1509] 遵循与实施例 119 步骤 B-H 中所述的程序类似的程序从中间体 20 制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 742.7。

[1510] 实施例 122 和 123

[1511] (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(3-((3-氨基丙基)氨基)-1-甲基哒嗪-1-鎓-6-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐 (122) 和 (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(4-(6-((3-氨基丙基)氨基)-1-甲基哒嗪-1-鎓-3-基)苯氧基)-1-羧基乙氧基)亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰胺基)-2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐 (123)



[1513] 步骤 A: (R)-3-(4-(6-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)氨基)哒嗪-3-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

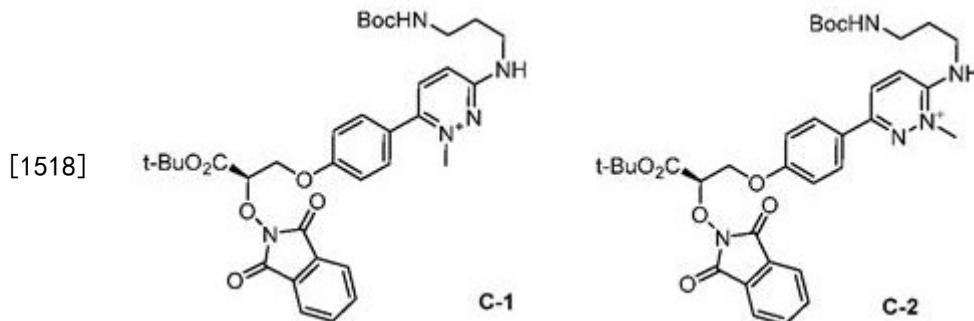
[1514] 遵循与实施例 1、步骤 B 中所述的程序类似的程序从中间体 4 制备标题化合物。LC-

MS [M + H]: m/z 489.5。

[1515] 步骤B: (*R*) -3- (4- ((3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) 氨基) 吡嗪-3-基) 苯氧基)-2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) 丙酸叔丁酯

[1516] 遵循与实施例1、步骤C中所述的程序类似的程序从 (*R*) -3- (4- ((3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) 氨基) 吡嗪-3-基) 苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 634.7。

[1517] 步骤C: (*R*) -6- (4- (3- (叔丁氧基) -2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) -3- 氧代丙氧基) 苯基)-3- ((3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) 氨基)-1-甲基吡嗪-1-鎓 (C-1); 和 (*R*) -3- (4- (3- (叔丁氧基) -2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 氧基) -3- 氧代丙氧基) 苯基)-6- ((3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) 氨基)-1-甲基吡嗪-1-鎓 (C-2)



[1519] 遵循与实施例1、步骤D中所述的程序类似的程序从 (*R*) -3- (4- ((3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙基) 氨基) 吡嗪-3-基) 苯氧基)-2- ((1,3-二氧代-异吲哚啉-2-基) 氧基) 丙酸叔丁酯制备作为区域异构体的混合物的标题化合物。将区域异构体的粗混合物通过硅胶上的柱色谱 (0-5% CH₃OH/DCM作为洗脱液) 纯化, 以得到中间体H1和H2。H1: LC-MS [M + H]: m/z 648.8。H2: LC-MS [M + H]: m/z 648.8。

[1520] (*S*) -3- ((*Z*) -2- (((*S*) -2- (4- (3- ((3-氨基丙基) 氨基) -1- 甲基吡嗪-1-鎓-6-基) 苯氧基) -1- 羧基乙氧基) 亚氨基) -2- (2-氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基) -2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐 (122)

[1521] 遵循实施例1、步骤E-H中所述的程序从化合物H1制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 708.8。

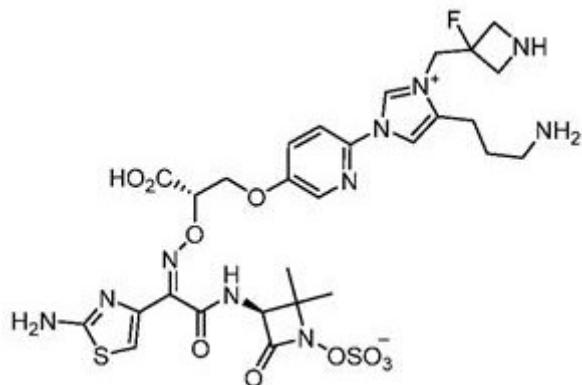
[1522] (*S*) -3- ((*Z*) -2- (((*S*) -2- (4- (6- ((3-氨基丙基) 氨基) -1- 甲基吡嗪-1-鎓-3-基) 苯氧基) -1- 羧基乙氧基) 亚氨基) -2- (2-氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基) -2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐 (123)

[1523] 遵循实施例1、步骤E-H中所述的程序从化合物H2制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 708.7。

[1524] 实施例124

[1525] (*S*) -3- ((*Z*) -2- (((*S*) -2- ((6- (4- (3-氨基丙基) -3- ((3-氟氮杂环丁烷-3-基) 甲基) -1H-咪唑-3-鎓-1-基) 吡啶-3-基) 氧基) -1- 羧基乙氧基) 亚氨基) -2- (2-氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基) -2,2-二甲基-4-氧化氮杂环丁烷-1-基硫酸酯盐

[1526]



[1527] 步骤A: (R)-3-((6-(4-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[1528] 遵循与实施例35、步骤C中所述的程序类似的程序从(R)-3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧基)丙酸叔丁酯(实施例36, 步骤D)制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 577.6。

[1529] 步骤B-C: (S)-3-((6-(4-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯

[1530] 遵循与实施例36、步骤F和G中所述的程序类似的程序从(R)-3-((6-(4-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯制备标题化合物。LC-MS [M + H]: m/z 608.3。

[1531] 步骤D: (S)-1-(5-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)吡啶-2-基)-3-((1-(叔丁氧基羰基)-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲基)-4-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓

[1532] 遵循与实施例36、步骤H中所述的程序类似的程序从(S)-3-((6-(4-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)丙酸叔丁酯制备标题化合物。LC-MS [M⁺]: m/z 795.8。

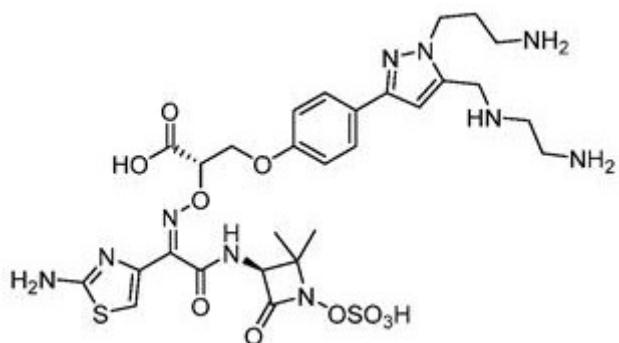
[1533] 4-(3-氨基丙基)-1-(5-((S)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基)-2-羧基乙氧基)吡啶-2-基)-3-((3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-咪唑-3-鎓

[1534] 遵循与实施例1、步骤E-H中所述的程序类似的程序从(S)-1-(5-(3-(叔丁氧基)-2-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)氧基)-3-氧化丙氧基)吡啶-2-基)-3-((1-(叔丁氧基羰基)-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲基)-4-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓制备标题化合物。LC-MS [M⁺]: m/z 755.5。

[1535] 实施例125

[1536] (S)-3-(4-(5-(((2-氨基乙基)氨基)甲基)-1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基)丙酸

[1537]



[1538] 步骤A: (R)-4-(3-(叔丁氧基)-2-羟基-3-氧代丙氧基) 苯甲酸甲酯

[1539] 将环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯(2.1 g, 14.5 mmol)、4-羟基苯甲酸甲酯(1 g, 6.6 mmol)、分子筛(0.1g)和共催化剂(R, R)(0.28 g, 0.33 mmol)于t-BuOMe(2.2 ml)中的混合物在室温下搅拌4天。然后将反应混合物过滤通过CeliteTM, 将滤液浓缩并将所得残余物在硅胶柱(220g)上使用0-30%EtOAc/己烷纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: m/e 319.34 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[1540] 步骤B: (R)-4-(3-(叔丁氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氧代丙氧基)-苯甲酸甲酯

[1541] 在室温下向(R)-4-(3-(叔丁氧基)-2-羟基-3-氧代丙氧基)苯甲酸甲酯(1.38 g, 4.7 mmol)和咪唑(0.79 g, 11.6 mmol)于DCM(47 ml)中的溶液中添加TBDMS-Cl(0.84 g, 5.6 mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜, 且然后分配于EtOAc和水之间。将有机层分离, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将所得残余物在硅胶柱(220g)上使用0-10% EtOAc/己烷纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: m/e 433.21 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[1542] 步骤C: (R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-苯氧基)丙酸叔丁酯

[1543] 向(R)-4-(3-(叔丁氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氧代丙氧基)苯甲酸甲酯(1.9 g, 4.7 mmol)和Weinreb酰胺(0.96 g, 9.9 mmol)于THF(47 ml)中的0℃溶液中逐滴添加iPrMgCl溶液(6.5 ml, 19 mmol, 2.9 M), 同时保持内部温度低于5℃。将反应混合物在0℃下搅拌3小时, 且然后用 NH_4Cl 水溶液淬灭。将反应混合物用EtOAc(3x)萃取, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将所得残余物在硅胶柱(80g)上使用0-30%EtOAc/己烷纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: m/e 440.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1544] 步骤D: (R)-3-(4-(4-(苄基氧基)丁-2-炔酰基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[1545] 在-78℃下向((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)苯(1.87 g, 12.8 mmol)于THF(12 ml)中的溶液中添加丁基锂(4.26 ml, 10.6 mmol)(2.5M/己烷)。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时, 然后在-78℃下经由注射器逐滴添加至(R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)苯氧基)丙酸叔丁酯(1.56 g, 3.6 mmol)于THF(5 ml)中的溶液中。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟, 并在0℃下搅拌30分钟。然后将反应物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将所得残余物在硅胶柱(40g)上使用0-30%EtOAc/己烷纯化, 以得到标题化合物。LC/MS: m/e 525.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1546] 步骤E: (R)-3-(4-(5-((苄基氨基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙酸叔丁酯

[1547] 将(R)-3-(4-(4-(苄基氨基)丁-2-炔酰基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙酸叔丁酯(1.16 g, 2.2 mmol)和肼(0.35 ml, 11 mmol)于EtOH(22 ml)中的溶液在80℃下加热1小时。然后将反应混合物浓缩至干燥并在硅胶柱(80g)上使用0-30% EtOAc/己烷纯化,以得到标题化合物。LC/MS: m/e 539.25 [M+H]⁺。

[1548] 步骤F: (R)-3-(4-(5-((苄基氨基)甲基)-1-(3-((叔丁基氨基)氨基)丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙酸叔丁酯

[1549] 将(R)-3-(4-(5-((苄基氨基)甲基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙酸叔丁酯(1.11 g, 2.1 mmol)、(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.49 g, 2.1 mmol)和Cs₂CO₃(1.0 g, 3.1 mmol)于DMF(4.12 ml)中的溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用水稀释并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层用盐水(3x)洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩。将所得残余物在硅胶柱(120g)上使用0-30% EtOAc/己烷纯化,以得到标题化合物。LC/MS: m/e 696.37 [M+H]⁺。

[1550] 步骤G: (R)-3-(4-(1-(3-((叔丁基氨基)氨基)丙基)-5-(羟基甲基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙酸叔丁酯

[1551] 将(R)-3-(4-(5-((苄基氨基)甲基)-1-(3-((叔丁基氨基)氨基)丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙酸叔丁酯(810 mg, 1.16 mmol)和Pd/C(82 mg, 0.077 mmol)于MeOH(5.8 mL)中的混合物在H₂气球下在室温下搅拌过夜。TLC显示反应完成。将其过滤通过CeliteTM包,并浓缩至干燥,以得到标题化合物。LC/MS: m/e 606.32 [M+H]⁺。

[1552] 步骤H: (R)-3-(4-(1-(3-((叔丁基氨基)氨基)丙基)-5-甲酰基-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙酸叔丁酯

[1553] 在0℃下向(R)-3-(4-(1-(3-((叔丁基氨基)氨基)丙基)-5-(羟基甲基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙酸叔丁酯(590 mg, 0.97 mmol)于DCM(9.7 ml)中的溶液中添加戴斯-马丁氧化剂(434 mg, 1.02 mmol)。添加之后,将反应混合物温热至室温并搅拌近似2小时。将反应混合物用5% Na₂S₂O₃溶液淬灭。将混合物用EtOAc(3x)萃取,并将合并的有机层用饱和NaHCO₃和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,在真空中浓缩并在硅胶柱(40g)上使用0-30% EtOAc/己烷纯化,以得到标题化合物。LC/MS: m/e 604.30 [M+H]⁺。

[1554] 步骤I: (R)-3-(4-(5-((2-((叔丁基氨基)氨基)乙基)氨基)甲基)-1-(3-((叔丁基氨基)氨基)丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)-氨基)丙酸叔丁酯

[1555] 在室温下向(R)-3-(4-(1-(3-((叔丁基氨基)氨基)丙基)-5-甲酰基-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙酸叔丁酯(203 mg, 0.34 mmol)和N-boc-乙二胺盐酸盐(99 mg, 0.50 mmol)于THF(1.7 ml)中的溶液中添加三乙胺(70 μ l, 0.50 mmol)和MgSO₄。将反应物在室温下搅拌16小时,过滤并浓缩。将所得残余物重新溶解于MeOH(1.7 ml)中,然后添加硼氢化钠(12.7 mg, 0.34 mmol),并将反应物在室温下搅拌2小时。将反应混合物分配于EtOAc和H₂O之间。然后将水层用EtOAc(3x)萃取,用盐水洗涤,

经MgSO₄干燥，并在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶柱(24g)上使用0-100% EtOAc/己烷纯化，以得到标题化合物。LC/MS: *m/e* 748.46 [M+H]⁺。

[1556] 步骤J: (R)-3-(4-(5-(((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-乙基)氨基)甲基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙酸叔丁酯

[1557] 将(R)-3-(4-(5-(((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)甲基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙酸叔丁酯(290 mg, 0.39 mmol)、BOC₂O (0.18 ml, 0.78 mmol)和TEA (0.16 ml, 1.16 mmol)于THF (10ml)中的溶液在室温下搅拌过夜，用H₂O稀释，用EtOAc (3x)萃取，用盐水洗涤，经MgSO₄干燥，过滤，浓缩并在硅胶柱(40g)上使用0-80% EtOAc/己烷纯化，以得到标题化合物。LC/MS: *m/e* 848.47 [M+H]⁺。

[1558] 步骤K: (R)-3-(4-(5-(((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-乙基)氨基)甲基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

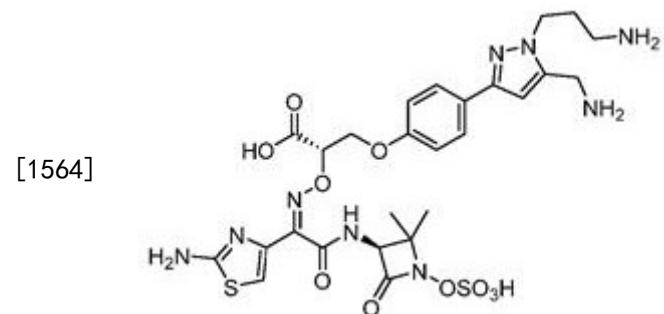
[1559] 在室温下向(R)-3-(4-(5-(((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)甲基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丙酸叔丁酯(305 mg, 0.36 mmol)于THF (3.6 ml)中的溶液中添加TBAF (430 μl, 0.43 mmol)。将反应物在室温下搅拌3小时，且然后浓缩并在硅胶柱(40g)上使用0-75% EtOAc/己烷洗脱，以得到标题化合物。LC/MS: *m/e* 734.42 (M+H)⁺。

[1560] 步骤L: (S)-3-(4-(5-(((2-氨基乙基)氨基)甲基)-1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氨基)-氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)丙酸

[1561] 根据实施例1步骤C至步骤H的程序，从(R)-3-(4-(5-(((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基)甲基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯开始，制备标题化合物。LC/MS: *m/e* 739.18 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, 氧化氘) δ (ppm) 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 - 6.86 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.07 - 4.92 (m, 1H), 4.54 - 4.28 (m, 5H), 4.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.10 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

[1562] 实施例125

[1563] (S)-3-(4-(5-(((2-氨基乙基)氨基)甲基)-1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氨基)-氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)丙酸



[1565] 步骤A: 双(叔丁氧基羰基)氨基钾

[1566] 向室温下向亚氨基二甲酸二叔丁酯(20 g, 92 mmol)于EtOH (20ml)中的溶液中添加KOH (5.4 g, 97 mmol)/EtOH (20 ml)。将反应物在室温下搅拌40分钟,且然后添加Et₂O。将混合物过滤,并用Et₂O洗涤,以得到标题化合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1567] 步骤B: (R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-5-(氯甲基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯

[1568] 在0℃下向(R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-5-(羟基甲基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯(100 mg, 0.16 mmol)于DCM (825 μl)中的溶液中添加TEA (23 μl, 0.16 mmol),随后添加甲磺酰氯(13 μl, 0.16 mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加额外的TEA (23.01 μl, 0.165 mmol)和甲磺酰氯(12.86 μl, 0.165 mmol))。将反应混合物温热至室温并搅拌2小时,然后分配于DCM和水之间。将有机层分离,经MgSO₄干燥,浓缩并在硅胶柱(40g)上使用0-30-60% EtOAc/己烷纯化,以得到标题化合物。LC/MS: m/e 624.74 [M+H]⁺。

[1569] 步骤C: (R)-3-(4-(5-((双(叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧基)丙酸叔丁酯

[1570] 在室温下向(R)-3-(4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-丙基)-5-(氯甲基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧基)-丙酸叔丁酯(70 mg, 0.112 mmol)于DMF (1 ml)中的溶液中添加双(叔丁氧基羰基)氨基钾(32 mg, 0.123 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加额外的双(叔丁氧基羰基)氨基钾 (10 mg),并将反应物在室温下搅拌1小时,然后用H₂O稀释,用EtOAc (3x)萃取。将合并的有机层用盐水(3x)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物在硅胶柱(24g)上使用0-30% EtOAc/己烷纯化,以得到标题化合物。LC/MS: m/e 805.45 [M+H]⁺。

[1571] 步骤D: (R)-3-(4-(5-((双(叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-(3-((叔丁氧基-羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯

[1572] 在室温下向(R)-3-(4-(5-((双(叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)-氨基)丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸叔丁酯(76 mg, 0.094 mmol)于THF (944 μl)中的溶液中添加TBAF (113 μl, 0.113 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,且然后浓缩。将所得残余物通过ISCO (12g, 0-60% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物。LC/MS: m/e 691.39 [M+H]⁺。

[1573] 步骤F: (S)-3-(4-(5-(氨基甲基)-1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-(((Z)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-氧化-1-(磺基氧基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧化亚乙基)氨基)氧基)丙酸

[1574] 根据实施例1步骤C-步骤H的程序,从(R)-3-(4-(5-((双(叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)-2-羟基丙酸叔丁酯开始,制备标题化合物。LC/MS: m/e 696.27 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ (ppm) 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 6.81 (s, 1 H); 6.65 (s, 1 H); 4.81 (s, 1 H); 4.40 (s, 1 H); 4.35-4.36 (m, 2 H); 4.23 (s, 2 H); 4.18 (t, J = 6.9 Hz, 2 H); 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2 H); 2.10 (t, J = 7.8 Hz, 2 H); 1.25

(s, 3 H); 1.02 (s, 3 H)。

[1575] 生物测定

[1576] 抗生素活性:生长抑制浓度的测定

[1577] 在通过测量600 nm处的光密度(OD600)评价细菌生长的测定中测定抑制各种细菌菌株生长所需的化合物的浓度。所测试的细菌菌株包括临床菌株表达NDM-1的大肠杆菌(CL30016)、表达KPC-1的肺炎克雷伯氏菌(CL6569)、表达TEM-1、AmpC和Oxa-24/40的鲍氏不动杆菌(CL6188)和表达AmpC的铜绿假单胞菌(CL5701)。在384-孔微量板中,在 β -内酰胺酶抑制剂(BLi,瑞来巴坦)存在的情况下测试所有化合物。将临床菌株作为冷冻的单次使用储备物储存,解冻并稀释至1.1X阳离子调节的Mueller-Hinton II培养液中以达到近似 2×10^5 CFU/mL。将测试化合物溶解于DMSO中并在测定中1:50稀释,导致100 μ M至0.098 μ M的最终浓度范围。在测定当天,将1 μ L测试化合物添加至板中,随后添加4 μ L 50 μ g/mL BLi/MOPS缓冲液和45 μ L稀释的细菌。将板以1000 rpm离心30秒,以近似800 rpm振荡1分钟,并在35±2°C下孵育22小时。测定中使用的BLi的浓度为4 μ g/mL。在孵育结束时,使用分光光度计测定600 nm处的吸光度。通过鉴定抑制95%细菌生长所需的测试化合物的最低浓度来定量抑制。表I中报道了实施例1-126的结果,表示为抑制95%细菌生长的化合物的浓度(最小抑制浓度;MITC95)。

[1578] 本发明的代表性化合物表现出生长抑制作用。例如,确定实施例1-126的代表性化合物在100 μ M或更低的浓度下抑制生长。

[1579] 表I. 实施例1-126的抗菌活性

[1580]

实施例 #	AB_CL6188 MITC95 (μ M)	EC_CLB30016 MITC95 (μ M)	KP_CL6569 MITC95 (μ M)	PA_CL5701 MITC95 (μ M)
1	2.734	4.688	0.3906	3.125
2	1.563	12.5	0.3906	3.125
3	6.25	3.13	0.39	6.25
4	6.25	12.5	1.281	25

实施例 #	AB_CL6188 MITC95 (μM)	EC_CLB30016 MITC95 (μM)	KP_CL6569 MITC95 (μM)	PA_CL5701 MITC95 (μM)
[1581]	5	25	100	6.25
	6	100	100	12.5
	7	25	25	1.563
	8	100	100	3.125
	9	12.5	12.5	0.3906
	10	12.5	6.25	0.3906
	11	3.125	6.25	0.7813
	12	6.25	100	0.3906
	13	25	12.5	0.7813
	14	50	12.5	0.7813
	15	3.125	6.25	0.3906
	16	3.125	6.25	0.3906
	17	12.5	6.25	0.3906
	18	3.125	6.25	0.3906
	19	12.5	6.25	0.7813
	20	6.25	6.25	0.3906
	21	3.125	6.25	0.3906
	22	12.5	12.5	0.7813
	23A	6.25	12.5	0.3906
	23B	12.5	100	3.125
	24	1.563	3.125	0.3906
	25	50	6.25	0.3906
	26	12.5	100	1.563
				50

实施例 #	AB_CL6188 MITC95 (μM)	EC_CLB30016 MITC95 (μM)	KP_CL6569 MITC95 (μM)	PA_CL5701 MITC95 (μM)
27	12.5	12.5	0.7813	6.25
28	3.13	6.25	0.2	3.13
29	3.125	25	1.563	6.25
30	25	25	3.125	6.25
31	3.125	6.25	0.3906	3.125
32	3.125	3.125	0.1953	3.125
33	3.125	6.25	0.3906	6.25
34	12.5	25	0.78	25
35	6.25	25	1.281	50
36	3.125	12.5	0.7813	6.25
[1582]	37A	12.5	12.5	0.78
	37B	50	100	6.25
	38	6.25	6.25	0.3906
	39	7.292	12.5	0.3255
	40	50	3.125	50
	41	12.5	25	1.563
	42	1.563	3.125	0.3906
	43	3.125	6.25	0.1953
	44	1.563	3.125	0.1953
	45	3.125	6.25	0.3906
				6.25

实施例 #	AB_CL6188 MITC95 (μM)	EC_CLB30016 MITC95 (μM)	KP_CL6569 MITC95 (μM)	PA_CL5701 MITC95 (μM)
[1583]	46	3.125	6.25	0.3906
	47	3.125	3.125	0.3906
	48	12.5	12.5	0.7813
	49	3.125	12.5	0.7813
	50	3.125	6.25	0.3906
	51A	6.25	12.5	0.7813
	51B	25	100	6.25
	52	1.563	6.25	0.1953
	53	1.563	3.125	0.09766
	54	1.563	3.125	0.09766
	55	3.125	1.563	0.1953
	56	3.125	3.125	0.3906
	57	3.125	3.125	0.1953
	58	3.125	25	0.3906
	59	12.5	50	3.125
	60	3.125	12.5	0.3906
	61	25	50	1.563
	62	2.9	1.9	0.36
	63	3.125	1.563	0.3906
	64	50	12.5	1.563
				12.5

实施例 #	AB_CL6188 MITC95 (μM)	EC_CLB30016 MITC95 (μM)	KP_CL6569 MITC95 (μM)	PA_CL5701 MITC95 (μM)
65	3.125	1.563	0.3906	12.5
66	1.708	1.708	0.2135	1.708
67	3.125	6.25	0.7813	6.25
68	3.125	3.125	0.1953	3.125
69	3.125	6.25	0.3906	3.125
70	12.5	6.25	0.7813	6.25
71	3.125	3.125	0.1953	6.25
72	3.125	6.25	0.3906	6.25
73	1.563	3.125	0.1953	3.125
74	6.25	1.563	0.1953	6.25
75	1.563	3.125	0.1953	3.125
76	0.7813	3.125	0.1953	3.125
77	1.563	3.125	0.3906	3.125
78	6.25	12.5	0.7813	12.5
79	3.125	6.25	0.3906	6.25
80	1.563	6.25	0.1953	3.125
81	3.125	3.125	0.1953	3.125
82	1.563	1.563	0.1953	3.125
83	1.563	3.125	0.1953	1.563
84	10	40	2.5	40
85	10	40	2.5	40
86	6.25	12.5	1.281	25
87	6.25	25	0.1953	3.125

实施例 #	AB_CL6188 MITC95 (μM)	EC_CLB30016 MITC95 (μM)	KP_CL6569 MITC95 (μM)	PA_CL5701 MITC95 (μM)
88	1.563	3.125	0.3906	3.125
89	6.25	12.5	1.563	50
90	6.25	25	1.563	25
91	6.25	25	0.7813	12.5
92	25	100	6.25	100
93	6.25	1.563	0.1953	6.25
94	0.7813	6.25	0.1953	3.125
95	12.5	25	0.3906	3.125
96	6.25	12.5	0.3906	6.25
97	1.391	2.563	0.125	1.781
[1585]	98	1.563	1.563	0.09766
	99	1.563	6.25	0.1953
	100	3.125	3.125	0.39
	101	6.25	6.25	0.7813
	102	1.781	1.781	0.125
	103	1.563	3.125	0.09766
	104	1.563	1.563	0.1953
	105	6.25	12.5	0.3906
	106	100	100	50
	107	12.5	100	6.25
	108	6.25	12.5	0.7813
	109	6.25	12.5	0.7813
	110	12.5	50	1.563
				50

[1586]

实施例 #	AB_CL6188 MITC95 (μM)	EC_CLB30016 MITC95 (μM)	KP_CL6569 MITC95 (μM)	PA_CL5701 MITC95 (μM)
111	25	50	1.563	50
112	5.208	20.83	0.7813	10.42
113	12.5	25	0.7813	12.5
114	6.25	6.25	1.563	50
115	25	100	12.5	100
116	6.25	50	6.25	50
117	6.25	50	3.125	25
118	6.25	6.25	0.3906	6.25
119	6.25	6.25	0.3906	6.25
120	1.563	1.563	0.1953	3.125
121	1.563	6.25	0.1953	1.563
122	3.125	3.125	0.1953	3.125
123	3.125	3.125	0.3906	12.5
124	12.5	12.5	0.7813	12.5
125	3.125	3.125	0.39	3.125
126	6.25	3.125	0.39	3.125