



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102414212 A

(43) 申请公布日 2012. 04. 11

(21) 申请号 201080018444. 8	(51) Int. Cl.
(22) 申请日 2010. 02. 24	<i>C07D 487/04</i> (2006. 01)
(30) 优先权数据	<i>C07D 487/18</i> (2006. 01)
61/155, 634 2009. 02. 26 US	<i>C07D 491/18</i> (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日	<i>A61K 31/55</i> (2006. 01)
2011. 10. 26	<i>A61K 31/407</i> (2006. 01)
(86) PCT申请的申请数据	<i>A61K 31/403</i> (2006. 01)
PCT/US2010/025169 2010. 02. 24	<i>A61P 31/14</i> (2006. 01)
(87) PCT申请的公布数据	
W02010/099159 EN 2010. 09. 02	
(71) 申请人 百时美施贵宝公司	
地址 美国新泽西州	
(72) 发明人 J. A. 本德 K. 伊斯门 J. F. 卡道	
杨忠	
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所	
11105	
代理人 陈桢	

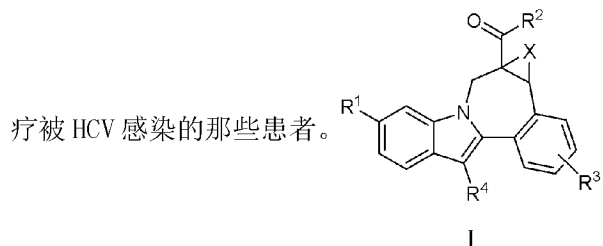
权利要求书 5 页 说明书 110 页

(54) 发明名称

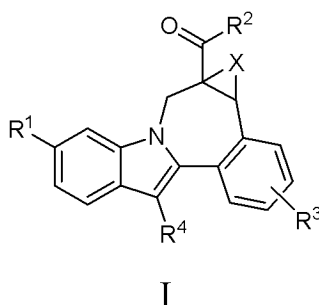
与环丙基耦合的吲哚并苯并氮杂萘 HCV NS5B 抑制剂

(57) 摘要

本发明披露了式 I 化合物, 包括它们的盐以及组合物和使用所述化合物的方法。所述化合物具有抗丙型肝炎病毒 (HCV) 的活性, 并可用于治



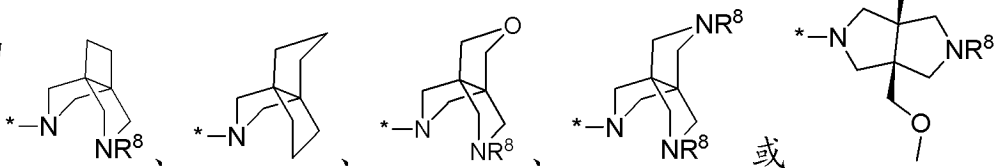
1. 式 I 化合物或其可药用盐,



其中:

$R^1$  为  $\text{CO}_2R^5$  或  $\text{CONR}^6R^7$ ;

$R^2$  为



$R^3$  为氢、卤素、烷基、烯基、羟基、苄基氧基、烷氧基或卤代烷氧基;

$R^4$  为环烷基;

$R^5$  为氢或烷基;

$R^6$  为氢、烷基、烷基  $\text{SO}_2$ 、烯基  $\text{SO}_2$ 、环烷基  $\text{SO}_2$ 、卤代烷基  $\text{SO}_2$ 、 $(R^9)_2\text{NSO}_2$  或  $(R^{10})\text{SO}_2$ ;

$R^7$  为氢或烷基;

$R^8$  为氢、烷基、环烷基、(环烷基)烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烷基羰基、环烷基羰基、卤代烷基羰基、烷氧基羰基、烷基  $\text{SO}_2$ 、环烷基  $\text{SO}_2$ 、卤代烷基  $\text{SO}_2$ 、氨基羰基、(烷基氨基)羰基、(二烷基氨基)羰基、 $(R^{11})\text{CO}$ 、苄基、苄基氧基羰基或吡啶基;

$R^9$  为氢、烷基或环烷基;

$R^{10}$  为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、高哌啶基或高吗啉基,并且取代有 0-3 个烷基;

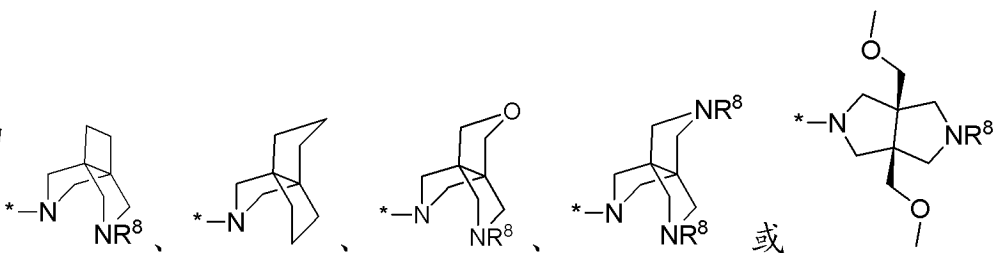
$R^{11}$  为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、高哌啶基或高吗啉基,并且取代有 0-3 个烷基;和

X 不存在,或 X 为化学键或亚甲基。

2. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐,其中

$R^1$  为  $\text{CONR}^6R^7$ ;

$R^2$  为



$R^3$  为烷氧基;

$R^4$  为环烷基;

$R^6$  为烷基  $SO_2$ 、烯基  $SO_2$ 、环烷基  $SO_2$  或  $(R^9)_2NSO_2$ ；

$R^7$  为氢；

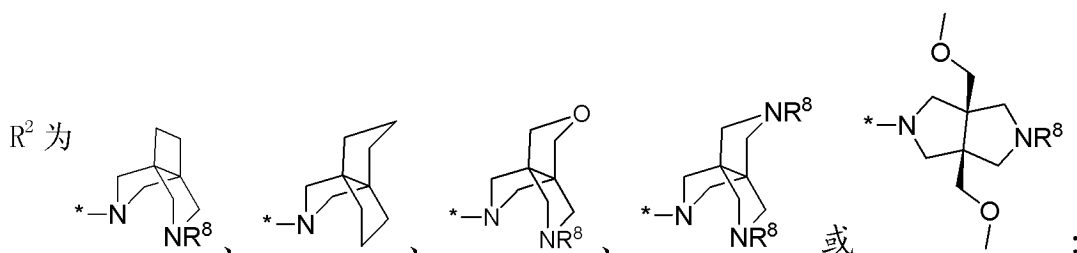
$R^8$  为氢、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基  $SO_2$ 、氨基羰基、(烷基氨基)羰基、(二烷基氨基)羰基或  $(R^{11})CO$ ；

$R^9$  为烷基；和

X 不存在，或 X 为化学键或亚甲基。

3. 权利要求 2 的化合物或其可药用盐，其中

$R^1$  为  $CONR^6R^7$ ；



$R^3$  为甲氧基；

$R^4$  为环己基；

$R^6$  为异丙基  $SO_2$ 、异丁基  $SO_2$ 、异丙烯基  $SO_2$ 、环丙基  $SO_2$  或  $(Me)_2NSO_2$ ；

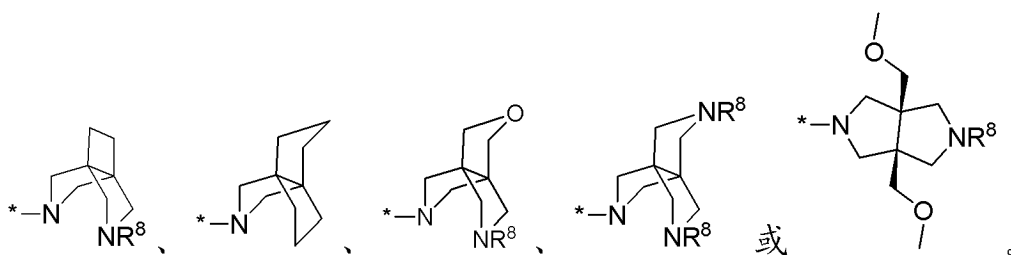
$R^7$  为氢；和

$R^8$  为氢、甲基、乙基、环丙基、三氟乙基、乙氧基乙基、乙酰基、甲氧基羰基、异丙基  $SO_2$ 、(甲基氨基)羰基、(二甲基氨基)羰基、(二异丙基氨基)羰基、(吡咯烷基)CO 或 (吗啉基)CO；和

X 不存在，或 X 为化学键或亚甲基。

4. 权利要求 1 的化合物，其中  $R^1$  为  $CONR^6R^7$ 。

5. 权利要求 1 的化合物，其中  $R^2$  为



6. 权利要求 1 的化合物，其中  $R^3$  为氢、卤素或烷氧基。

7. 权利要求 1 的化合物，其中  $R^6$  为烷基  $SO_2$ 、烯基  $SO_2$ 、环烷基  $SO_2$ 、卤代烷基  $SO_2$ 、 $(R^9)_2NSO_2$  或  $(R^{10})SO_2$ ，以及  $R^7$  为氢或烷基。

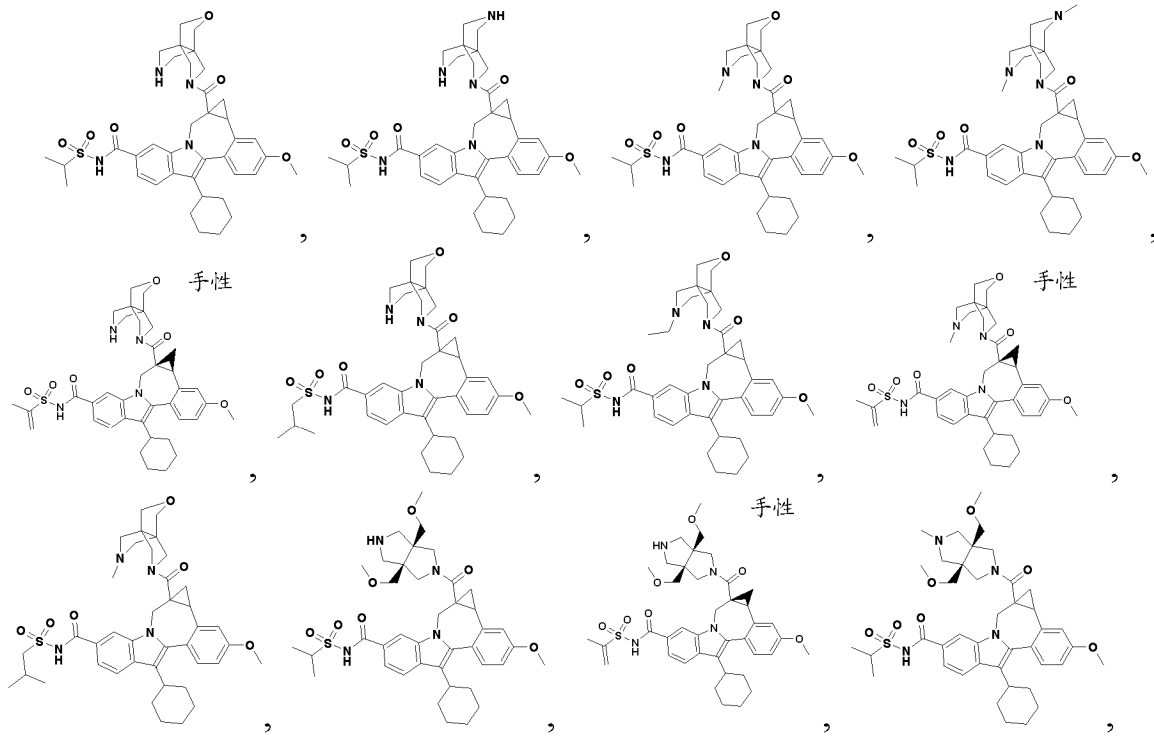
8. 权利要求 1 的化合物，其中  $R^8$  为氢、烷基、环烷基、(环烷基)烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烷基羰基、环烷基羰基、卤代烷基羰基、烷氧基羰基、烷基  $SO_2$ 、环烷基  $SO_2$ 、卤代烷基  $SO_2$ 、氨基羰基、(烷基氨基)羰基、(二烷基氨基)羰基、 $(R^{11})CO$ 、苄基、苄基氧基羰基或吡啶基。

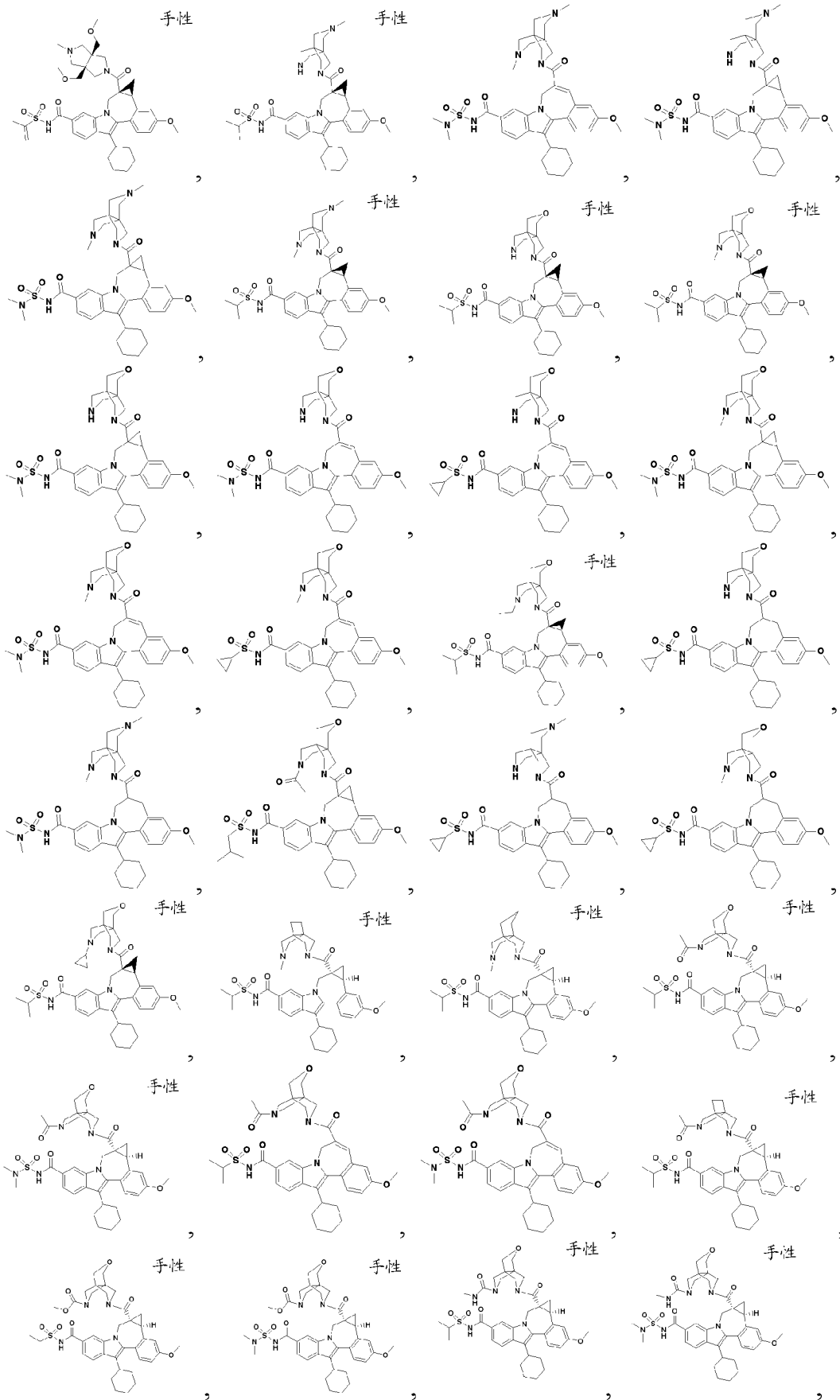
9. 权利要求 1 的化合物，其中 X 为不存在。

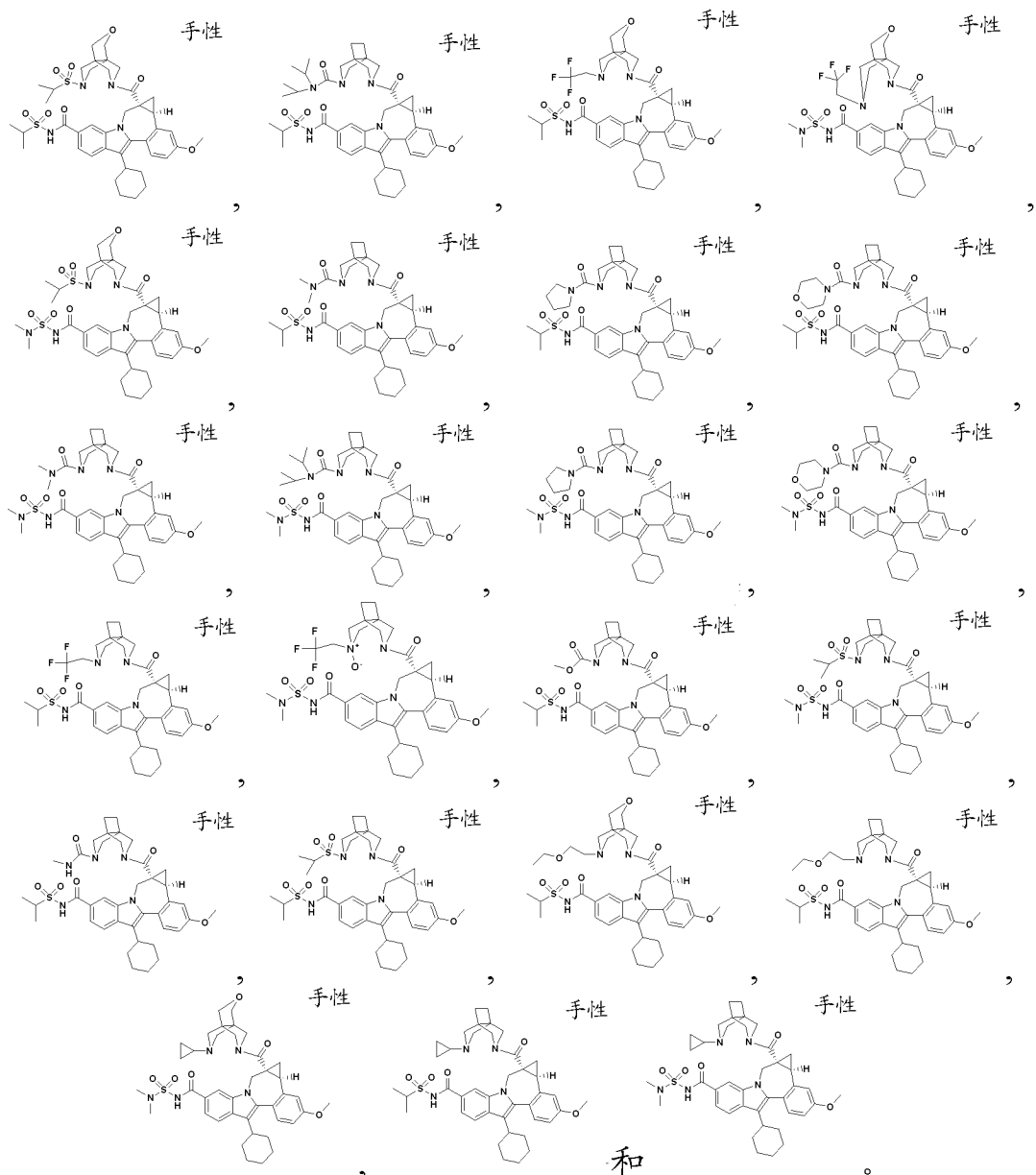
10. 权利要求 1 的化合物，其中 X 为化学键。

11. 权利要求 1 的化合物，其中 X 为亚甲基。

12. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐,所述化合物选自:







13. 一种组合物,其包含权利要求 1 的化合物或其可药用盐和可药用载体。

14. 一种治疗丙型肝炎感染的方法,所述方法包括向患者给药治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

## 与环丙基稠合的吡啶并苯并氮杂草 HCV NS5B 抑制剂

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2009 年 2 月 26 日提交的美国临时申请 61/155,634 的权益。

### 技术领域

[0003] 本发明大体上涉及新的式 I 化合物（包括它们的盐），它们具有抗丙型肝炎病毒（HCV）的活性并用于治疗感染有 HCV 的那些患者。本发明还涉及使用这些化合物的组合物和方法。

### 背景技术

[0004] 丙型肝炎病毒（HCV）是主要的人类病原体，其在全球范围内感染估计一亿七千万人，大致是 1 型人类免疫缺陷病毒感染数量的 5 倍。这些 HCV 感染个体中相当大的部分发展成严重的进行性肝脏疾病，包括肝硬化和肝细胞癌（Lauer, G. M.; Walker, B. D. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 41-52）。

[0005] HCV 是正链 RNA 病毒。基于对所推断氨基酸序列进行的比较和 5'-非翻译区的广泛相似性，已经把 HCV 归类为黄病毒科中独立的属。黄病毒科的所有成员都具有包封的病毒体，其含有的正链 RNA 基因组通过翻译单一的连续的可读框而编码所有已知的病毒专属性蛋白质。

[0006] 在整个 HCV 基因组的核苷酸和所编码的氨基酸序列中发现了相当程度的异质性。已经表征了至少 6 种主要的基因型，且已经描述了多于 50 种的亚型。HCV 的主要基因型在世界范围内的分布是不同的，且 HCV 遗传异质性的临床重要性仍然是难以确定的，尽管对基因型对发病和治疗的可能影响行了大量的研究。

[0007] 单链 HCV RNA 基因组的长度约是 9500 个核苷酸，且具有单一的可读框（ORF），其编码由约 3000 个氨基酸组成的单一的大多蛋白。在被感染的细胞中，这种多蛋白在多个位点被细胞蛋白酶和病毒蛋白酶裂解，从而产生结构蛋白和非结构（NS）蛋白。就 HCV 来说，成熟的非结构蛋白（NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B）的产生受到两种病毒蛋白酶的影响。认为第一种病毒蛋白酶是金属蛋白酶，且在 NS2-NS3 接合处进行裂解；第二种病毒蛋白酶是包含在 NS3 的 N-末端区域内的丝氨酸蛋白酶（也称为 NS3 蛋白酶），且介导 NS3 下游的所有随后裂解，既在 NS3-NS4A 裂解位点以顺式进行裂解，又在其余的 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B 位点以反式进行裂解。NS4A 蛋白似乎具有多种功能，其充当 NS3 蛋白酶的辅因子，且可能有助于 NS3 及其它病毒复制酶组分的膜定位。NS3 蛋白与 NS4A 形成复合物，这似乎是在所有位点进行加工活动由此提高蛋白质水解效率所必需的。NS3 蛋白还显示出三磷酸核苷酶和 RNA 解旋酶活性。NS5B（也称为 HCV 聚合酶）是依赖于 RNA 的 RNA 聚合酶，在 HCV 的复制中涉及所述酶。在“Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides”（Bressanelli ;S. et al., Journal of Virology 2002, 3482-3492）和 DeFrancesco and Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242 中描述了 HCV NS5B 蛋白。

[0008] 目前,最有效的HCV疗法使用  $\alpha$ -干扰素和利巴韦林的组合,其在40%的患者中产生持续的效果 (Poynard, T. et al. Lancet 1998, 352, 1426-1432)。最新的临床结果证明,作为单一疗法,PEG化的  $\alpha$ -干扰素优于未修饰的  $\alpha$ -干扰素 (Zeuzem, S. et al. N. Engl. J. Med. 2000, 343, 1666-1672)。然而,即使就涉及PEG化  $\alpha$ -干扰素和利巴韦林组合的实验性治疗方案而言,相当多的患者也没有出现病毒载量的持续减少。因此,就开发用于治疗HCV感染的有效疗法而言,存在明显和迫切的需要。

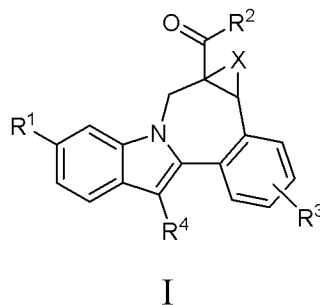
[0009] HCV-796为HCV NS5B抑制剂,其显示出降低患者HCV RNA水平的能力。在用所述化合物作为单一药物进行治疗的给药过程中,病毒RNA水平暂时性减小,随后反弹,但当与干扰素和利巴韦林形式的标准护理品组合时,所述水平猛烈降低。由于在联合方案的延长给药过程中观察到了肝毒性,因此对该药物的开发暂停。美国专利7,265,152和相应的PCT专利申请W02004/041201A2描述了HCV-796类化合物。

[0010] 本发明提供技术优点,例如本发明化合物为新的且有效抗丙型肝炎。此外,本发明化合物提供药物使用方面的优点,例如就它们作用机理、结合、抑制效力、靶标选择性、溶解性、安全性分布或生物利用度中的一项或多项而言。

### 发明内容

[0011] 本发明一个方面为式I化合物或其可药用盐

[0012]



[0013] 其中:

[0014]  $R^1$  为  $\text{CO}_2R^5$  或  $\text{CONR}^6R^7$ ;

[0015]  $R^2$  为 ;

[0016]  $R^3$  为氢、卤素、烷基、烯基、羟基、苄基氧基、烷氧基或卤代烷氧基;

[0017]  $R^4$  为环烷基;

[0018]  $R^5$  为氢或烷基;

[0019]  $R^6$  为氢、烷基、烷基  $\text{SO}_2$ 、烯基  $\text{SO}_2$ 、环烷基  $\text{SO}_2$ 、卤代烷基  $\text{SO}_2$ 、 $(R^9)_2\text{NSO}_2$  或  $(R^{10})\text{SO}_2$ ;

[0020]  $R^7$  为氢或烷基;

[0021]  $R^8$  为氢、烷基、环烷基、(环烷基)烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烷基羰基、环烷基羰基、卤代烷基羰基、烷氧基羰基、烷基  $\text{SO}_2$ 、环烷基  $\text{SO}_2$ 、卤代烷基  $\text{SO}_2$ 、氨基羰基、(烷基氨

基) 羰基、(二烷基氨基) 羰基、 $R^{11}CO$ 、苄基、苄基氧基羰基或吡啶基；

[0022]  $R^9$  为氢、烷基或环烷基；

[0023]  $R^{10}$  为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、高哌啶基或高吗啉基，并且  $R^{10}$  取代有 0-3 个烷基；

[0024]  $R^{11}$  为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、高哌啶基或高吗啉基，并且  $R^{11}$  取代有 0-3 个烷基；以及

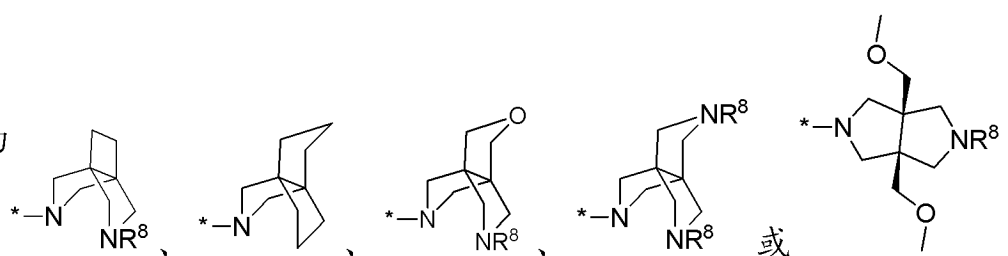
[0025] X 不存在，或 X 为化学键或亚甲基。

[0026] 本发明另一个方面为式 I 化合物或其可药用盐，

[0027] 其中

[0028]  $R^1$  为  $CO_2R^5$  或  $CONR^6R^7$ ；

[0029]  $R^2$  为



[0030]  $R^3$  为氢、卤素、烷基、烯基、羟基、苄基氧基、烷氧基或卤代烷氧基；

[0031]  $R^4$  为环烷基；

[0032]  $R^5$  为氢或烷基；

[0033]  $R^6$  为氢、烷基、烷基  $SO_2$ 、烯基  $SO_2$ 、环烷基  $SO_2$ 、卤代烷基  $SO_2$ 、 $(R^9)_2NSO_2$  或  $(R^{10})SO_2$ ；

[0034]  $R^7$  为氢或烷基；

[0035]  $R^8$  为氢、烷基、环烷基、(环烷基) 烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烷基羰基、环烷基羰基、卤代烷基羰基、烷氧基羰基、烷基  $SO_2$ 、环烷基  $SO_2$ 、卤代烷基  $SO_2$ 、氨基羰基、(烷基氨基) 羰基、(二烷基氨基) 羰基、 $(R^{11})CO$ 、苄基、苄基氧基羰基或吡啶基；

[0036]  $R^9$  为氢、烷基或环烷基；

[0037]  $R^{10}$  为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、高哌啶基或高吗啉基，并且  $R^{10}$  取代有 0-3 个烷基；

[0038]  $R^{11}$  为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、高哌啶基或高吗啉基，并且  $R^{11}$  取代有 0-3 个烷基；以及

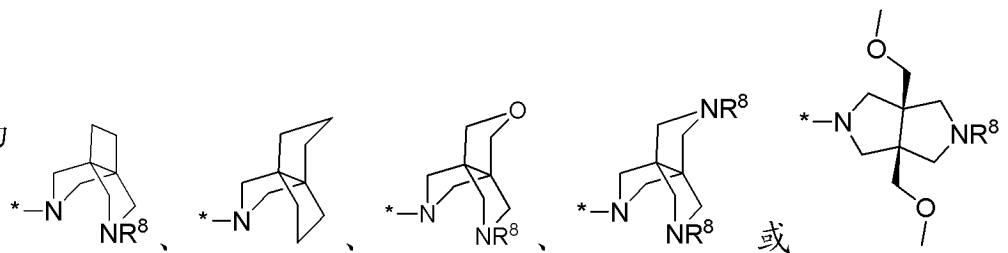
[0039] X 不存在，或 X 为化学键或亚甲基。

[0040] 本发明另一个方面为式 I 化合物或其可药用盐，

[0041] 其中

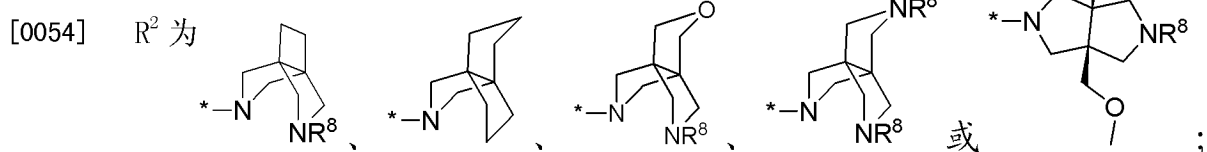
[0042]  $R^1$  为  $CONR^6R^7$ ；

[0043]  $R^2$  为

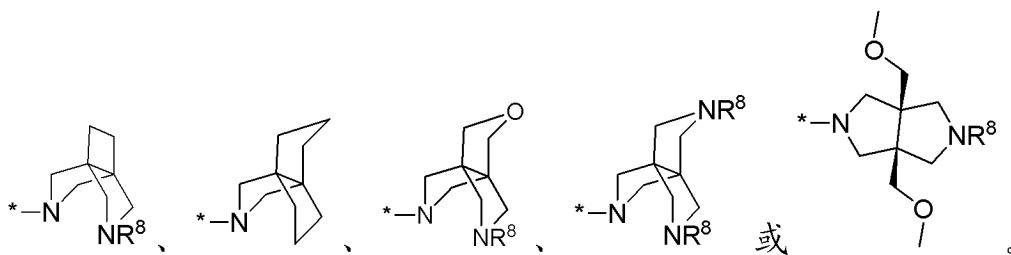


[0044]  $R^3$  为烷氧基；

- [0045]  $R^4$  为环烷基；  
 [0046]  $R^6$  为烷基  $SO_2$ 、烯基  $SO_2$ 、环烷基  $SO_2$  或  $(R^9)_2NSO_2$ ；  
 [0047]  $R^7$  为氢；  
 [0048]  $R^8$  为氢、烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基  $SO_2$ 、氨基羰基、(烷基氨基)羰基、(二烷基氨基)羰基或  $(R^{11})CO$ ；  
 [0049]  $R^9$  为烷基；以及  
 [0050]  $X$  不存在, 或  $X$  为化学键或亚甲基。  
 [0051] 本发明另一个方面为式 I 化合物或其可药用盐,  
 [0052] 其中  
 [0053]  $R^1$  为  $CONR^6R^7$ ；



- [0055]  $R^3$  为甲氧基；  
 [0056]  $R^4$  为环己基；  
 [0057]  $R^6$  为异丙基  $SO_2$ 、异丁基  $SO_2$ 、异丙烯基  $SO_2$ 、环丙基  $SO_2$  或  $(Me)_2NSO_2$ ；  
 [0058]  $R^7$  为氢；以及  
 [0059]  $R^8$  为氢、甲基、乙基、环丙基、三氟乙基、乙氧基乙基、乙酰基、甲氧基羰基、异丙基  $SO_2$ 、(甲基氨基)羰基、(二甲基氨基)羰基、(二异丙基氨基)羰基、(吡咯烷基)CO 和 (吗啉基)CO；以及  
 [0060]  $X$  不存在, 或  $X$  为化学键或亚甲基。  
 [0061] 本发明另一个方面为式 I 化合物, 其中  $R^1$  为  $CONR^6R^7$ ； $R^6$  为烷基  $SO_2$ 、环烷基  $SO_2$ 、卤代烷基  $SO_2$ 、 $(R^9)_2NSO_2$  或  $(R^{10})SO_2$ ；以及  $R^7$  为氢。  
 [0062] 本发明另一个方面为式 I 化合物, 其中  $R^2$  为  
 [0063]



- [0064] 本发明另一个方面为式 I 化合物, 其中  $R^3$  为氢。  
 [0065] 本发明另一个方面为式 I 化合物, 其中  $R^3$  为甲氧基。  
 [0066] 本发明另一个方面为式 I 化合物, 其中  $R^4$  为环己基。  
 [0067] 本发明另一个方面为式 I 化合物, 其中  $R^6$  为  $(R^9)_2NSO_2$  或  $(R^{10})SO_2$ 。  
 [0068] 本发明另一个方面为式 I 化合物, 其中  $R^6$  为 (二甲基氨基)  $SO_2$ 。  
 [0069] 本发明另一个方面为式 I 化合物, 其中  $R^6$  为烷基  $SO_2$ 。

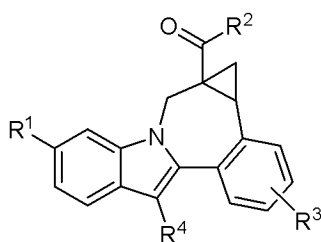
[0070] 本发明另一个方面为式 I 化合物,其中  $R^6$  为异丙基  $SO_2$ 。

[0071] 本发明另一个方面为式 I 化合物,其中  $R^8$  为氢、烷基、环烷基、(环烷基)烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烷基羰基、环烷基羰基、卤代烷基羰基、烷氧基羰基、烷基  $SO_2$ 、环烷基  $SO_2$ 、卤代烷基  $SO_2$ 、氨基羰基、(烷基氨基)羰基、(二烷基氨基)羰基、( $R^{11}$ )CO、苄基、苄基氧基羰基或吡啶基。

[0072] 本发明另一个方面为式 I 化合物,其中  $R^8$  为氢、甲基、乙基、环丙基、三氟乙基、乙氧基乙基、乙酰基、甲氧基羰基、异丙基  $SO_2$ 、(甲基氨基)羰基、(二甲基氨基)羰基、(二异丙基氨基)羰基、(吡咯烷基)CO 或 (吗啉基)CO。

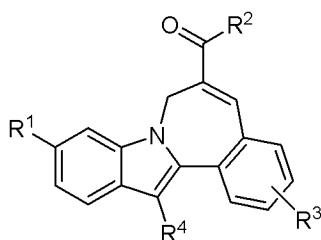
[0073] 本发明另一个方面为式 I 化合物,其中 X 为亚甲基。

[0074]



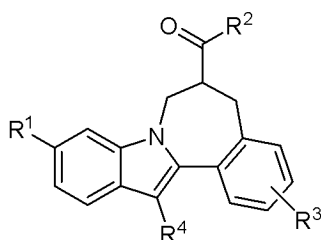
[0075] 本发明另一个方面为式 I 化合物,其中 X 为化学键。

[0076]



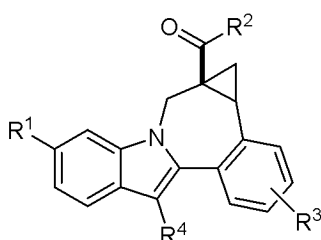
[0077] 本发明另一个方面为式 I 化合物,其中 X 不存在。

[0078]



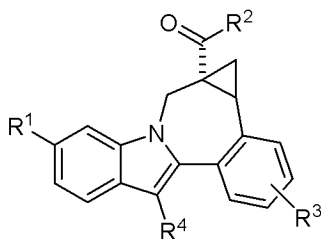
[0079] 本发明另一个方面为式 I 化合物,其具有以下立体化学。

[0080]



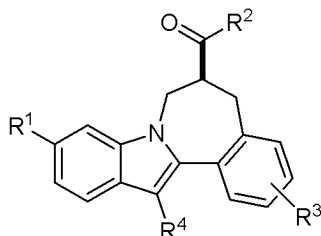
[0081] 本发明另一个方面为式 I 化合物,其具有以下立体化学。

[0082]



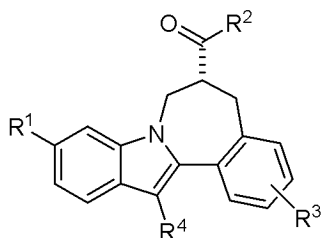
[0083] 本发明另一个方面为式 I 化合物,其具有以下立体化学。

[0084]



[0085] 本发明另一个方面为式 I 化合物,其具有以下立体化学。

[0086]



[0087] 任何变量 (包括  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和 X) 的任何范围可独立与任何其它变量的范围一起使用。

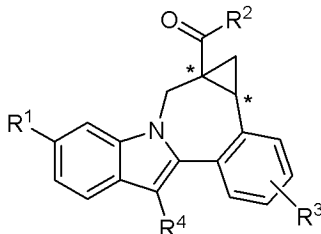
[0088] 除非另有说明,这些术语具有下述意义。“烷基”的意思是由 1 至 6 个碳所组成的直链或支链烷基。“烯基”的意思是由 2 至 6 个碳所组成且具有至少一个双键的直链或支链烷基。“环烷基”的意思是由 3 至 7 个碳所组成的单环环系。“羟基烷基”、“烷氧基”及具有经取代烷基部份的其它术语包括由针对所述烷基部份的 1 至 6 个碳原子所组成的直链与支链异构体。“卤代烷基”与“卤代烷氧基”包括所有卤化异构体,从单卤素取代的烷基至全卤素取代的烷基。“芳基”包括碳环芳族取代基与杂环芳族取代基。括号与多重括号术语意在向本领域技术人员阐明键合关系。例如,如 ((R) 烷基) 那样的术语指进一步被取代基 R 取代的烷基。

[0089] 本发明包括所述化合物的所有药用盐形式。药用盐为其中抗衡离子不会显著地助长化合物的生理活性或毒性且其本身作为药理等价物的那些药用盐。这些盐可根据一般有机技术使用商购试剂来制备。一些阴离子盐形式包括醋酸盐、醋硬脂酸盐 (acistrate)、苯磺酸盐、溴化物、樟脑磺酸盐、氯化物、枸橼酸盐、富马酸盐、葡萄糖醛酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、氢碘酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐及昔萘酸盐 (xinofoate)。一些阳离子盐形式包括铵盐、铝盐、苜星 (benzathine) 盐、铋盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、锂盐、镁盐、葡甲胺盐、4- 苜基环己胺盐、哌嗪盐、钾盐、钠盐、丁三醇胺 (tromethamine) 盐及锌盐。

[0090] 本发明一些化合物具有不对称碳原子 (参见例如以下化合物)。本发明包括所有立体异构形式,包括对映异构体与非对映异构体及立体异构体的混合物如外消旋体。一些

立体异构体可使用本领域已知的方法来制备。所述化合物的立体异构混合物与相关中间体的立体异构混合物可根据本领域已知的方法来分离成单独的异构体。当在以下方案和表格中描绘分子结构时使用的楔形线 (wedge) 和虚线 (hash) 仅意在表示相对立体化学, 而不应该被解释为暗示绝对立体化学指定。

[0091]



[0092] 本发明意欲包括在本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数不同质子数的那些原子。一般举例但非限定, 氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括  $^{13}\text{C}$  和  $^{14}\text{C}$ 。本发明同位素标记的化合物可大体通过本领域技术人员已知的常规技术制备或通过与本申请描述的那些方法类似的方法制备, 使用经适当同位素标记的试剂代替否则会使用的非标记的试剂。这样的化合物可具有多种潜在用途, 例如在确定生物活性时作为标准品和试剂。在稳定同位素的情况下, 这样的化合物可具有有利改变生物学性质、药理学性质或药代动力学性质的潜能。

[0093] 合成方法

[0094] 所述化合物可通过本领域已知的方法 (包括如下所述的那些方法) 来制备。一些试剂和中间体在本领域中是已知的。其它试剂和中间体可通过本领域已知的方法使用商购原料来制备。用于描述化合物合成的变量 (例如所编号的“R”取代基) 仅意在说明如何制备, 而不应该与权利要求书中或本说明书其它段落中所使用的变量相混淆。方案中所使用的缩写通常符合本领域中所使用的惯用意义。

[0095] 方案中所使用的缩写通常符合本领域中所使用的惯用意义。在说明书和实施例中使用的化学缩写如下定义: “NaHMDS” 表示二 (三甲基甲硅烷基) 氨基钠; “DMF” 表示 N, N- 二甲基甲酰胺; “MeOH” 表示甲醇; “NBS” 表示 N- 溴代琥珀酰亚胺; “Ar” 表示芳基; “TFA” 表示三氟乙酸; “LAH” 表示氢化铝锂; “BOC”、“DMSO” 表示二甲基亚砜; “h” 表示小时; “rt” 表示室温或保留时间 (上下文会指出); “min” 表示分钟; “EtOAc” 表示乙酸乙酯; “THF” 表示四氢呋喃; “EDTA” 表示乙二胺四乙酸; “Et<sub>2</sub>O” 表示乙醚; “DMAP” 表示 4- 二甲基氨基吡啶; “DCE” 表示 1, 2- 二氯乙烷; “ACN” 表示乙腈; “DME” 表示 1, 2- 二甲氧基乙烷; “HOBT” 表示 1- 羟基苯并三唑水合物; “DIEA” 表示二异丙基乙基胺, “Nf” 表示  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2^-$ ; 和 “TMOF” 表示原甲酸三甲酯。

[0096] 可将 2- 溴 -3- 环己基 -1H- 吡啶 -6- 甲酸甲酯水解成 2- 溴 -3- 环己基 -1H- 吡啶 -6- 甲酸 (参见方案 1)。该化合物可在无水 THF (四氢呋喃) 中使用例如 1, 1'- 羰基二咪唑及 1, 8- 二氮杂二环 [5. 4. 0] 十一碳 -7- 烯而与各种磺酰脲 (sulfonyl urea) 缩合。所得到的酰基氨基磺酰胺 (acyl sulfamide) 可使用例如苏楚基 (Suzuki) 偶联反应条件而与各种 2- 甲酰基苯基硼酸或 2- 甲酰基苯基硼酸酯进行已知的偶联反应, 从而得到所绘类型的环状半缩醛胺中间体 (cyclic hemiaminal intermediate)。这些化合物可如下转化为吡啶并苯并氮杂萘衍生物: 这些化合物在 DMF (二甲基甲酰胺) 中用 2- (二甲氧基磷酰基)

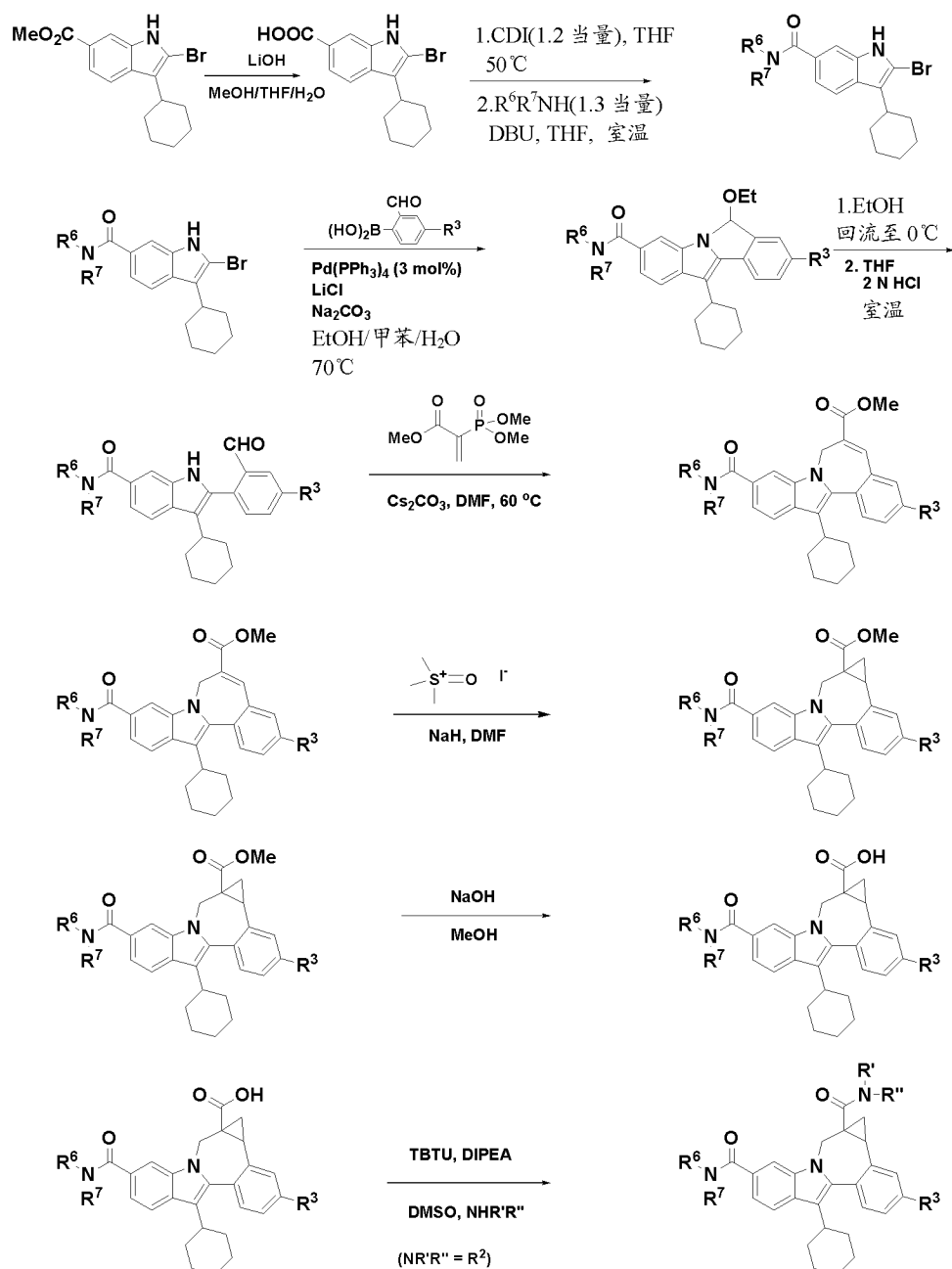
丙烯酸甲酯在碳酸铯的影响下通过连续的迈克尔 (Michael) 反应和 Horner Emmons 反应进行处理。

[0097] 可将 2- 溴 -3- 环己基 -1H- 吡啶 -6- 羧酸甲酯水解成 2- 溴 -3- 环己基 -1H- 吡啶 -6- 羧酸 (参见方案 1)。该化合物可与多种磺酰脲缩合, 使用例如于无水 THF 中的 1, 1'- 羰基二咪唑和 1,8- 二氮杂二环 [5.4.0] 十一 -7- 烯。可使所得酰基氨基磺酰胺与多种 2- 甲酰基硼酸或酯进行已知的偶联反应 (使用例如苏楚基偶联条件), 得到所描述类型的环状半缩醛胺中间体。可通过在碳酸铯 /DMF 影响下依次经由 Michael 和 Horner Emmons 反应用 2-( 二甲氧基磷酰基 ) 丙烯酸甲酯将这些化合物转化成吡啶并苯并氮杂萘。

[0098] 相关的稠合有环丙基的酯衍生物可通过本领域已知的方法来得到, 包括在 DMSO 中在强碱性条件下用碘化三甲基氧化硫 (trimethyl sulfoxonium iodide) 处理吡啶并苯并氮杂萘酯。所得到的稠合环丙烷中余下的脂肪族酯残基可被水解, 且产物酸可与各种烷基桥接的哌嗪 (alkyl-bridged piperazine) 缩合。例如, DMSO 中的 O-(1H- 苯并三唑 -1- 基) -N,N,N',N' - 四甲基脲鎓四氟硼酸盐和二异丙基乙基胺可得到烷基桥接的哌嗪甲酰胺。

[0099] 方案 1.

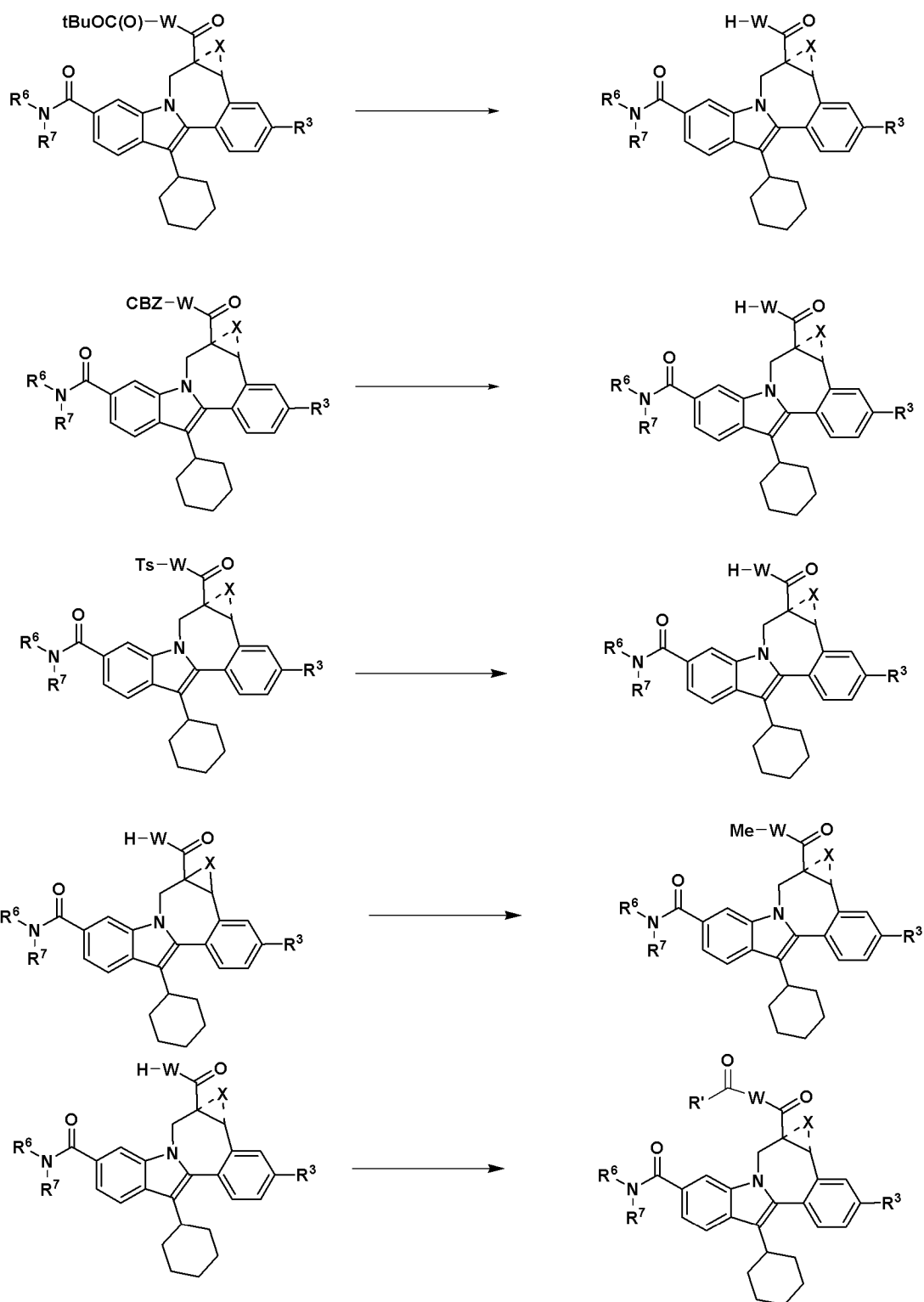
[0100]



[0101] N 经保护的哌嗪也可与中间体吡啶并苯并氮杂草偶联,且所得到的哌嗪甲酰胺可使用本领域已知的方法来脱保护,及使用各种合成方案来衍生化,所述方法和方案中的一些示例性实例如下所示,其中 W 为二胺(参见方案 2)。

[0102] 方案 2.

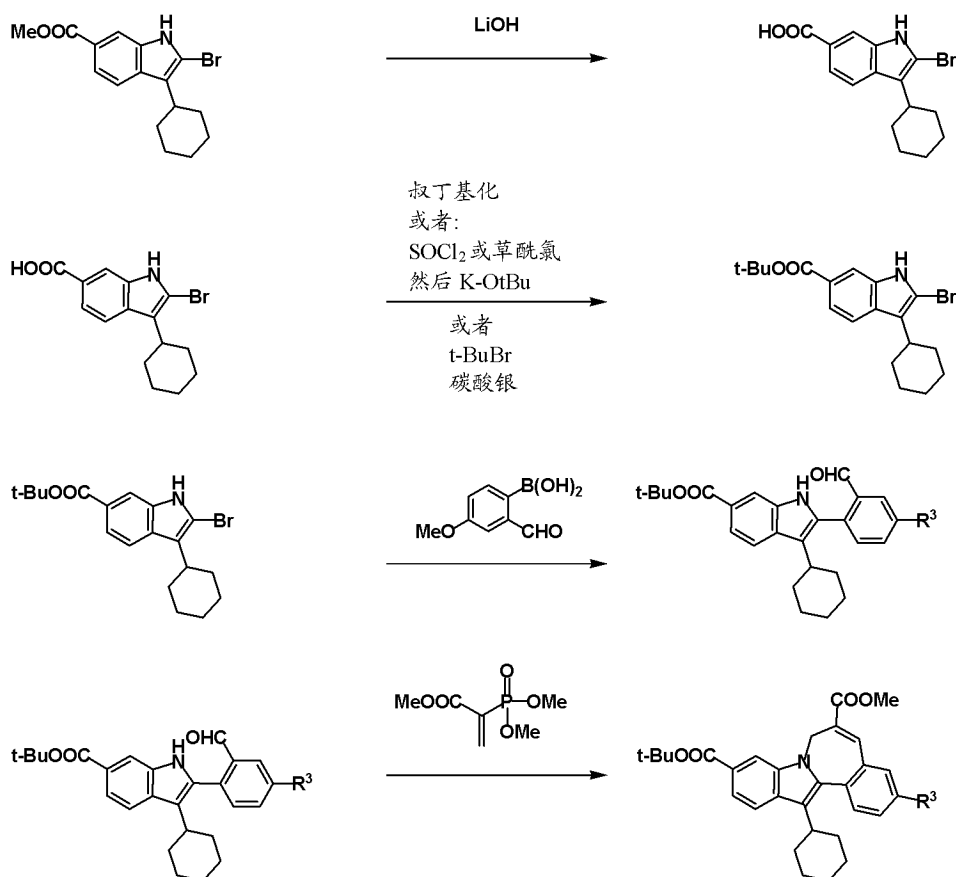
[0103]



[0104] 可用于合成本发明一些化合物的中间体涉及方案3中所示叔丁酯吲哚并苯并氮杂草的制备。

[0105] 方案3.

[0106]

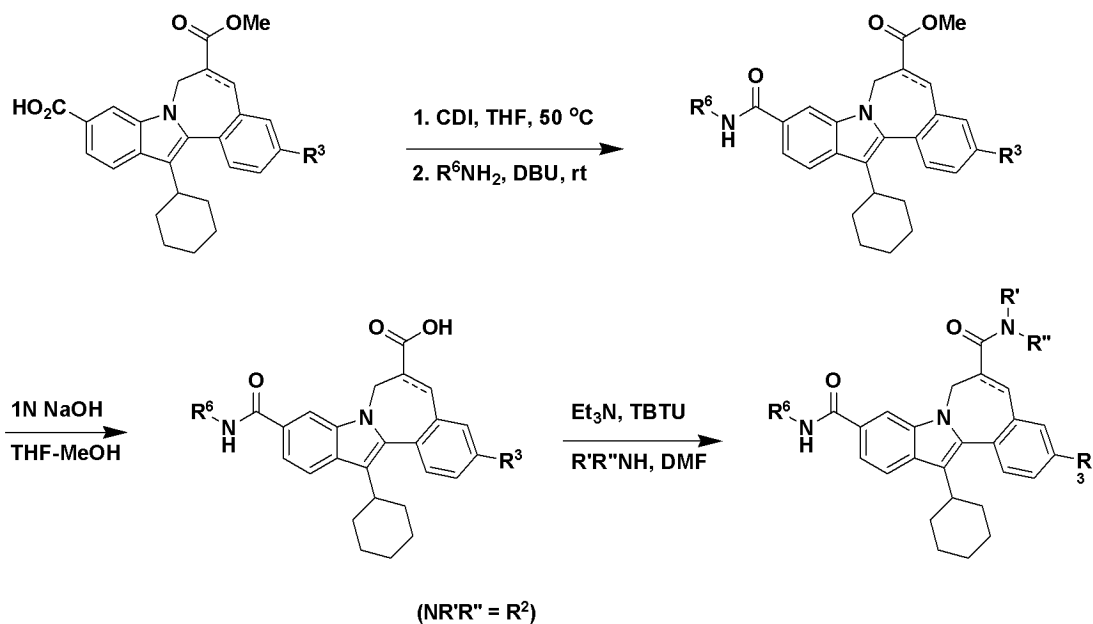


[0107] 此方法学涉及对所示咪唑甲酯进行碱催化水解,接着使其与亚硫酰氯及叔丁醇钾反应,或用碳酸银和叔丁基溴进行烷基化反应。所得到的化合物可使用与先前所概述类似的化学方法来转化,从而得到如上所示的混合酯咪唑并苯并氮杂草。

[0108] 这些中间体可用于如下可选择的方法,所述可选择的方法可如方案4中所示用于制备酰基氨基磺酰胺烷基桥接的哌嗪和酰基磺酰胺烷基桥接的哌嗪。叔丁酯基的断裂可得到酸,其可与各种磺酰胺和磺酰脲偶联。随后进行水解,得到相关的脂肪族酸,其可与各种烷基桥接的哌嗪偶联。例如, DMSO 中的 O-(1H- 苯并三唑 -1- 基) -N, N, N', N' - 四甲基脲鎓四氟硼酸盐和二异丙基乙基胺可得到烷基桥接的的哌嗪甲酰胺。

[0109] 方案 4.

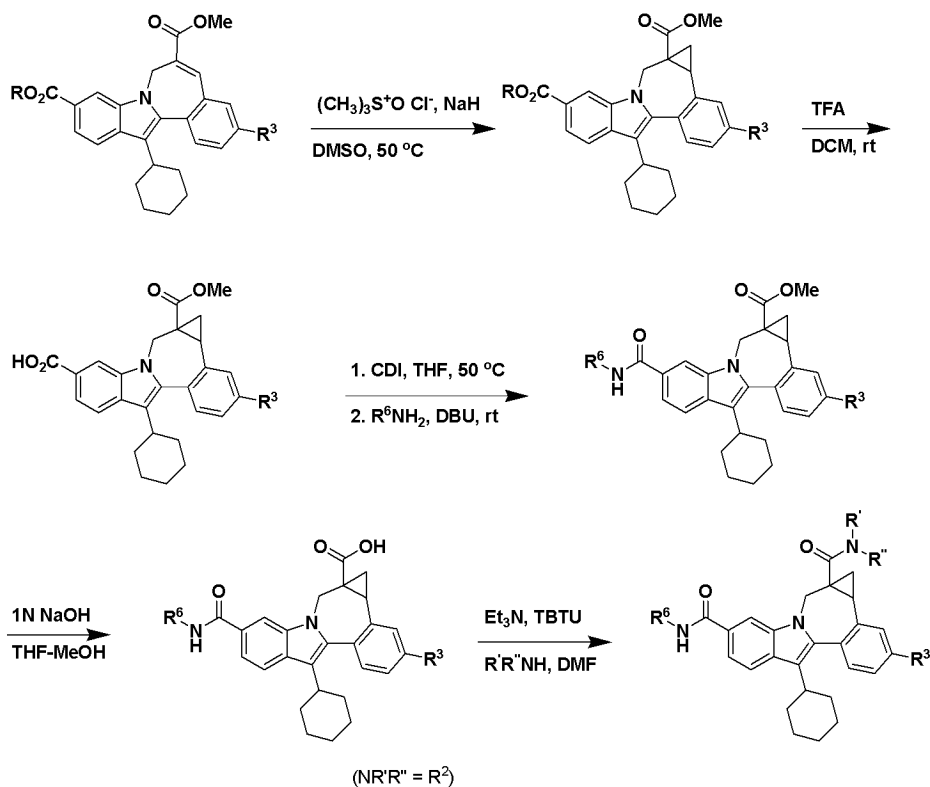
[0110]



[0111] 这些中间体也可用在可选择的方法中,所述可选择的方法可如方案4中所示用于制备酰基氨基磺酰胺烷基桥接的吲哚和酰基磺酰胺烷基桥接的吲哚。中间体叔丁酯吲哚并苯并氮杂草的环丙烷化和叔丁酯基团的随后断裂可生成与不同磺酰胺和磺酰脲偶联的酸。随后水解得到相关的脂肪酸,所述脂肪酸可与不同的烷基桥接的吲哚偶联。例如, DMSO 中的 O-(1H- 苯并三唑 -1- 基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐和二异丙基乙基胺可得到烷基桥接的吲哚甲酰胺。

[0112] 方案 5.

[0113]

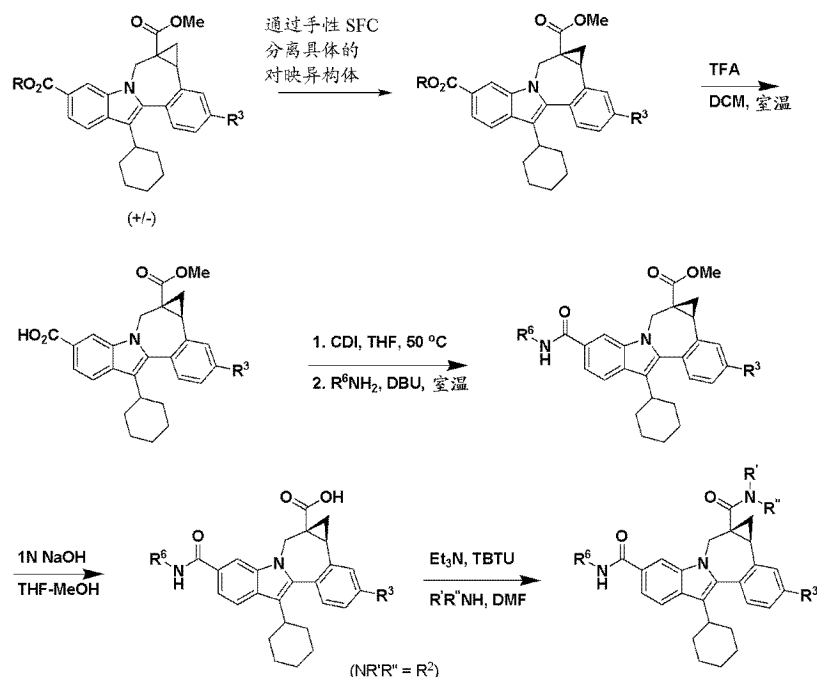


[0114] 一些实施例以立体异构混合物的形式存在。本发明涵盖所述化合物的所有立体异构体。分离立体异构混合物的方法是本领域中所熟知的,且包括但不限于制备性手性超临

界流体色谱 (SFC) 和手性高效液相色谱 (HPLC)。使用此手段的实例示于方案 6 中。

[0115] 方案 6.

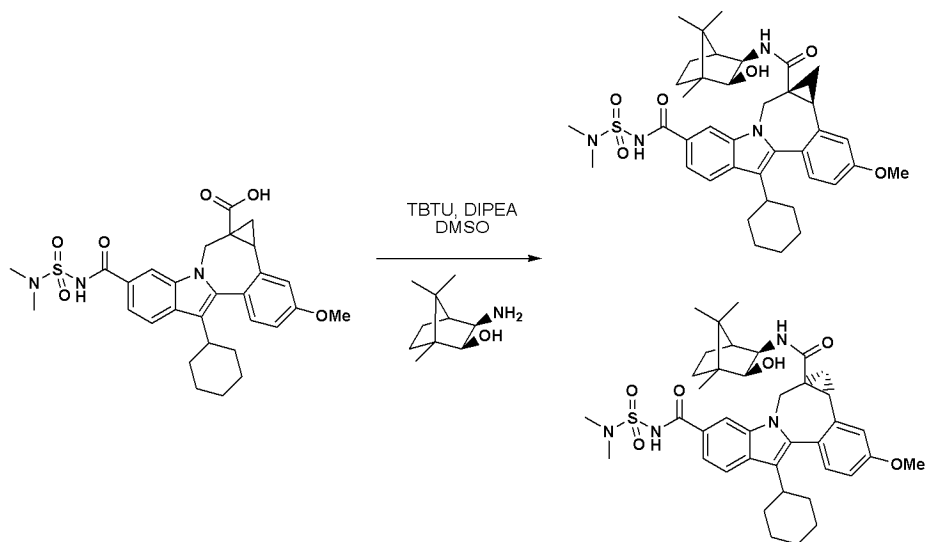
[0116]



[0117] 实现所述分离的另一种方法涉及制备非对映异构体的混合物,所述混合物可使用本领域已知的各种方法来分离。此手段的一个实例示于以下(方案 7)。

[0118] 方案 7.

[0119]

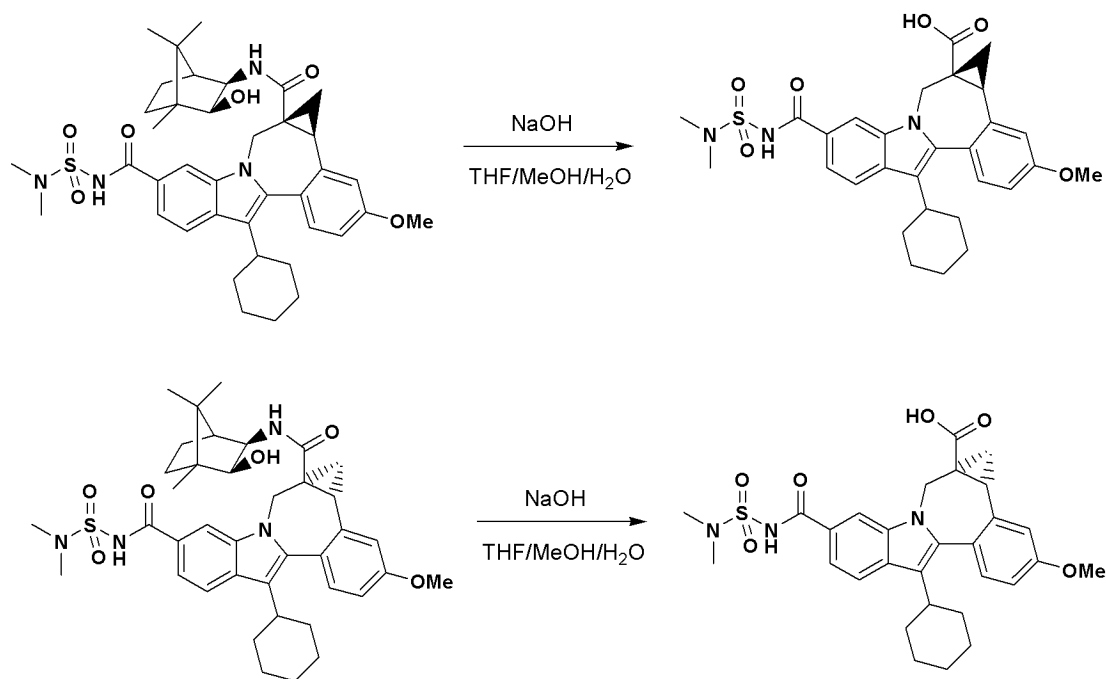


通过反相 HPLC 分离非对映异构体

[0120] 一些非对映异构的酰胺可使用反相 HPLC 来分离。在水解后,所得到的光学活性酸可与桥接的哌嗪衍生物偶联(方案 8)。例如, DMSO 中的 O-(1H- 苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐和二异丙基乙基胺可用于得到烷基桥接的甲酰胺。也可使用其它标准酰胺偶联方法,从而得到具有光学活性的甲酰胺。

[0121] 方案 8.

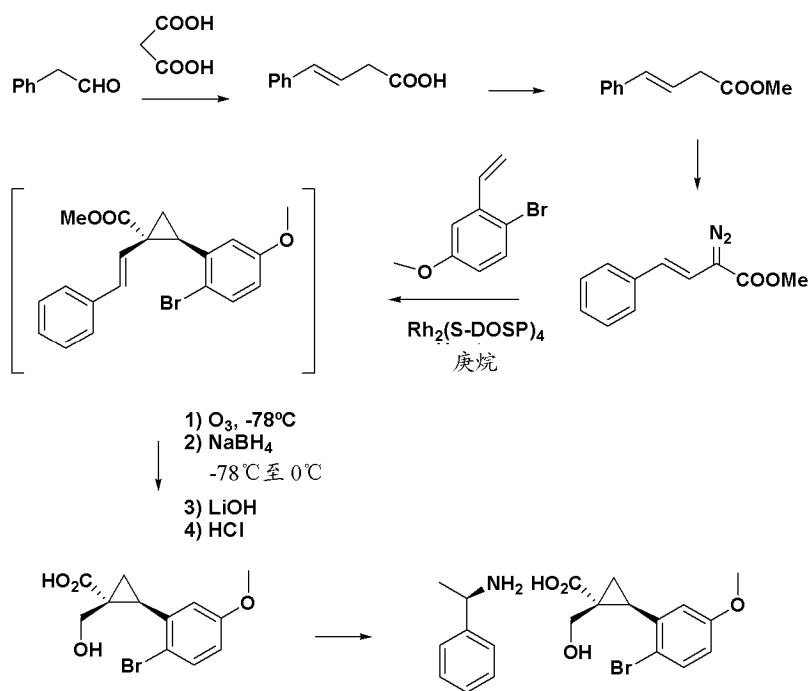
[0122]



[0123] 方案 9-11 说明了制备中间体和化合物的其它方法。

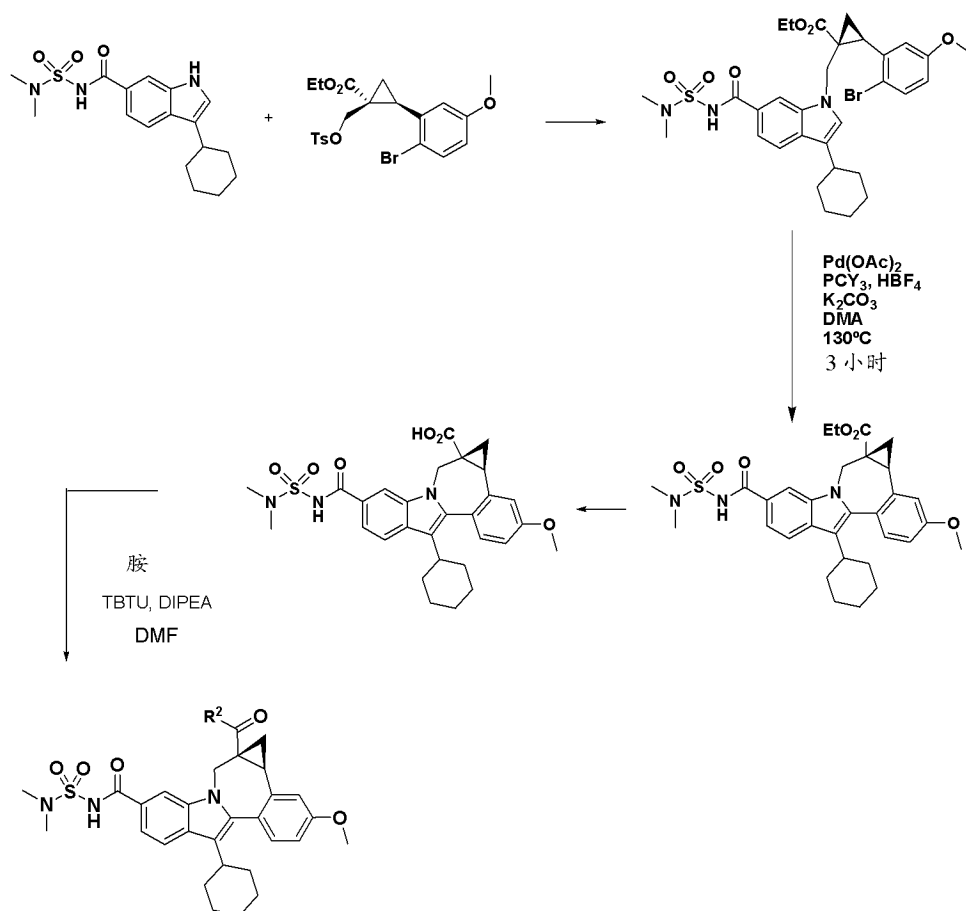
[0124] 方案 9.

[0125]



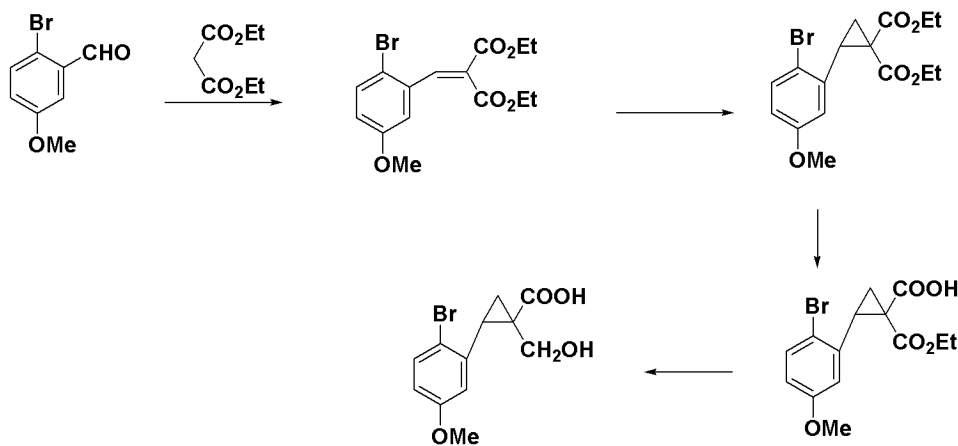
[0126] 方案 10.

[0127]



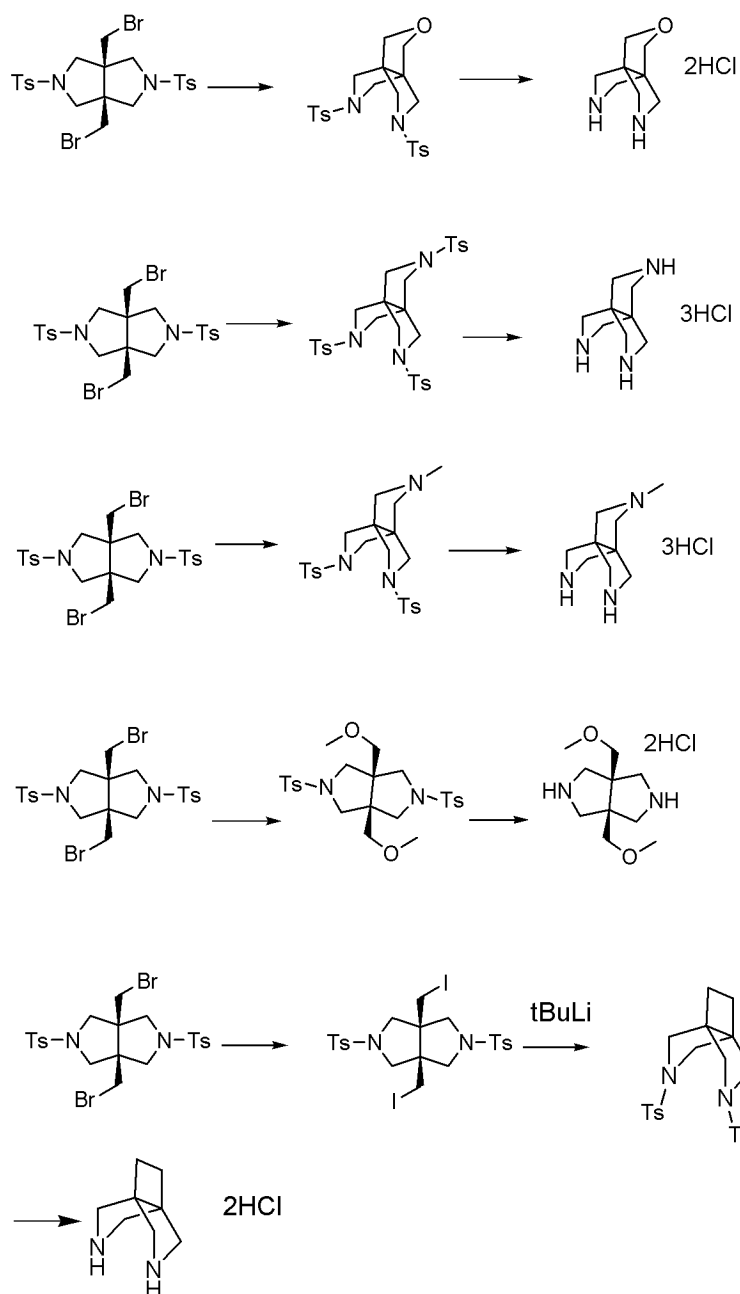
[0128] 方案 11.

[0129]



[0130] 方案 12.

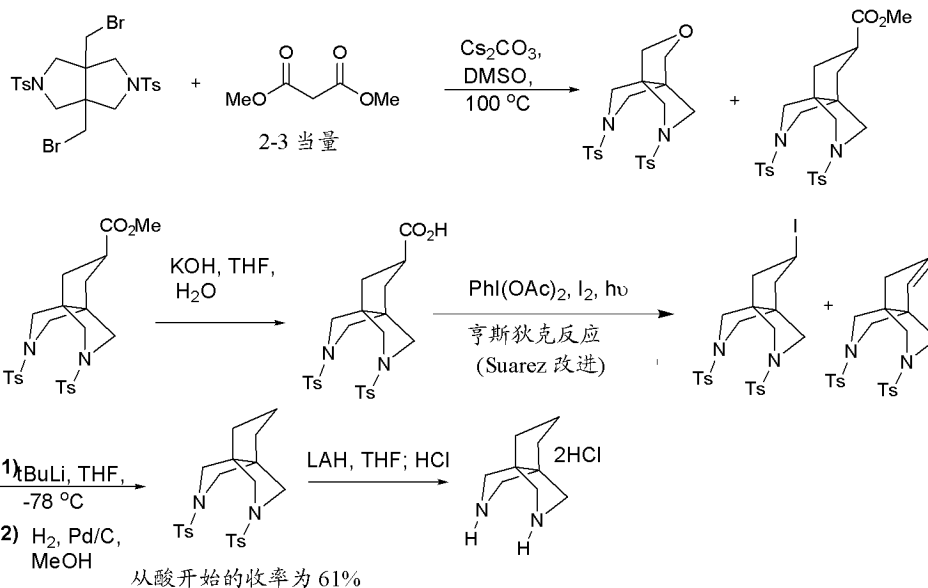
[0131]



[0132] 起始的二溴化物可使用 Tetrahedron Letters 1994, 35(48), 8965-8 中公开的方法制备。方案 13 显示了具有新的取代基的本发明化合物的制备, 具体细节和条件包括在实施方案部分中。

[0133] 方案 13.

[0134]



[0135] 生物学方法

[0136] 当在以下 HCV RdRp 检测中测定时,所述化合物展现了对抗 HCV NS5B 的活性。

[0137] 对 HCV NS5B RdRp 进行克隆、表达及纯化

[0138] 将对 HCV 基因型 1b 的 NS5B 蛋白进行编码的 cDNA 克隆至 pET21a 表达载体中。将所述蛋白质表达成截掉 C 末端的 18 个氨基酸 (the protein was expressed with an 18 amino acid C-terminal truncation) 以提高溶解度。大肠杆菌感受态细胞系 BL21 (DE3) 用于所述蛋白质的表达。使培养物在 37°C 生长约 4 小时,直到培养物达到 600 纳米处的光密度为 2.0。使培养物冷却至 20°C,并用 1mM IPTG 进行诱导。加入新鲜的氨苄青霉素至最终浓度为 50 微克 / 毫升,并使细胞在 20°C 生长过夜。

[0139] 使细胞沉淀 (3 升) 溶解以供纯化,得到 15-24 毫克经纯化的 NS5B。溶胞缓冲液由 20mM Tris-HCl (pH 7.4)、500mM NaCl、0.5% Triton X-100、1mM DTT、1mM EDTA、20% 甘油、0.5 毫克 / 毫升溶菌酶、10mM MgCl<sub>2</sub>、15 微克 / 毫升脱氧核糖核酸酶 I 及完全 TM 蛋白酶抑制剂药片 (Roche) 所组成。加入溶胞缓冲液后,使用组织匀浆器来使经冷冻的细胞沉淀重新悬浮。为了降低样品的粘度,使用与 Branson 超声波处理器相连的微尖头来使溶胞产物的等分液在冰上接受超声波处理。经超声波处理的溶胞产物在 4°C 以 100,000×g 离心 1 小时,并过滤经过 0.2 微米滤器单元 (Corning)。

[0140] 使用三个连续的色谱步骤来纯化蛋白质:肝素琼脂糖 CL-6B、PolyU 琼脂糖 4B 和 Hitrap Sp 琼脂糖 (Pharmacia)。色谱缓冲液与溶胞缓冲液相同,但不含有溶菌酶、脱氧核糖核酸酶 I、MgCl<sub>2</sub> 或蛋白酶抑制剂,且缓冲液的 NaCl 浓度根据将蛋白质加载至色谱柱上的需要而调整。各色谱柱以 NaCl 梯度液洗脱,所述梯度液的长度在 5 至 50 个柱体积之间变化,这取决于色谱柱的类型。在最终色谱步骤后,所得到的酶纯度 > 90% (基于 SDS-PAGE 分析)。将酶分成等分液,并贮存在 -80°C。

[0141] 标准 HCV NS5B RdRp 酶检测

[0142] 在 96 孔板 (Costar 3912) 中在最终体积为 60 微升的情况下进行 HCV RdRp 基因型 1b 检测。检测缓冲液由 20mM HEPES (pH 7.5)、2.5mM KCl、2.5mM MgCl<sub>2</sub>、1mM DTT、1.6 单位 RNAse 抑制剂 (Promega N2515)、0.01 毫克 / 毫升 BSA (Promega 3961) 及 2% 甘油所组成。所有化合物在 DMSO 中连续稀释 (3 倍) 并在水中进一步稀释以使 DMSO 在检测中的最终浓度

为 2%。HCV RdRp 基因型 1b 酶在最终浓度为 28nM 时使用。聚 A (polyA) 模板在 6nM 时使用,且生物素化的寡 dT12 引物在最终浓度为 180nM 时使用。模板是商购得到的 (Amersham 27-4110)。生物素化的引物由 Sigma Genosys 制备。3H-UTP 在 0.6  $\mu$  Ci (0.29  $\mu$  M 总 UTP) 时使用。通过加入酶来引发反应,在 30 $^{\circ}$ C 孵育 60 分钟,并通过加入 25 微升含有 SPA 珠粒 (4 微克 / 微升,Amersham RPNQ 0007) 的 50mM EDTA 来停止。在室温孵育 > 1 小时后,将板在 Packard Top Count NXT 上读取。

[0143] 经修改的 HCV NS5B RdRp 酶检测

[0144] 经修改的酶检测基本上如就标准酶检测所描述的那样来进行,不同的是,将生物素化的寡 dT12 引物如下预捕获在链霉抗生物素 (streptavidin) 涂覆的 SPA 珠粒上:将引物与珠粒在检测缓冲液中混合,并在室温孵育一小时。离心除去未结合的引物。使与引物结合的珠粒重新悬浮在 20mM Hepes 缓冲液 (pH 7.5) 中,并在引物的最终浓度为 20nM 及珠粒的最终浓度为 0.67 微克 / 微升时用于检测。检测中的加入顺序如下:将酶 (1.75nM) 加到经稀释的化合物中,接着加入模板 (0.36nM)、3H-UTP (0.6  $\mu$  Ci, 0.29  $\mu$  M) 及与引物结合的珠粒的混合物以引发反应,所给浓度为最终浓度。使反应在 30 $^{\circ}$ C 进行 4 小时。

[0145] 化合物的 IC<sub>50</sub> 值使用七种不同的 [I] 来确定。使用方程式  $y = A + ((B-A) / (1 + ((C/x)^D)))$  通过抑制作用来计算 IC<sub>50</sub> 值。

[0146] FRET 检测制剂

[0147] 使用 96 孔细胞培养板中进行 HCV FRET 筛选检测。FRET 肽 (Anaspec, Inc.) (Taliani et al., Anal. Biochem. 1996, 240, 60-67) 在其一端附近含有荧光供体即 EDANS, 且在另一端附近含有受体即 DABCYL。通过供体与受体之间的分子间共振能量转移 (RET) 来使所述肽的荧光淬灭,但当 NS3 蛋白酶使所述肽裂解时,产物不再发生 RET 淬灭,且供体的荧光变得显而易见。检测试剂如下制备:得自 Promega (#E153A) 的 5 $\times$  细胞荧光素酶细胞培养物溶胞试剂 (cell Luciferase cell culture lysis reagent) 用 dH<sub>2</sub>O 稀释至 1 $\times$ ,加入 NaCl 至最终为 150mM,且将 FRET 肽自 2mM 储备液稀释至最终为 20  $\mu$  M。

[0148] 为了制备板,带有或不带有海紫罗兰属荧光素酶 (Renilla luciferase) 报告子基因的 HCV 复制子细胞用胰蛋白酶处理,并置于 96 孔板的每个孔中,其中将经滴定的测试化合物加到第 3 列至第 12 列中;第 1 列和第 2 列含有对照化合物 (HCV 蛋白酶抑制剂),且最底行含有含有细胞不含化合物。然后将板置于 37 $^{\circ}$ C 的 CO<sub>2</sub> 培养箱中。

[0149] 检测

[0150] 加入上述测试化合物 (FRET 检测制剂) 后,在不同时间将板取出,且向每孔中加入 Alamar 蓝色溶液 (Trek Diagnostics, #00-100) 以测量细胞毒性。在 Cytoflour 4000 仪器 (PE Biosystems) 中读取后,将板用 PBS 冲洗,然后通过向每个孔中加入 30 微升上述 FRET 肽检测试剂 (FRET 检测制剂) 而用于 FRET 检测。接着,将板置于 Cytoflour 4000 仪器中,所述仪器已被设定成激发波长为 340nm / 发射波长为 490nm,以自动模式历时高达 20 次循环,且板在动态模式中读取。典型地,在读取后使用终点分析的信号对噪声为至少三倍。或者,在 Alamar 蓝色读取后,将板用 PBS 冲洗,加入不含酚磺酞的 50 微升 DMEM (高糖),然后用于使用 Promega Dual-Glo Luciferase Assay System 的荧光素酶检测。

[0151] 通过对相对的 HCV 复制子抑制作用及相对的细胞毒性值进行定量而对化合物进行分析。为了计算细胞毒性值,将得自对照孔的平均 Alamar 蓝色荧光信号设定为 100% 无

毒性。接着,将各化合物测试孔中的各个信号除以平均对照信号并乘以 100% 以确定细胞毒性百分比。为了计算 HCV 复制子抑制值,平均背景值得自在检测结束时含有最高量 HCV 对照抑制剂的两个孔。这些值类似于得自天然 Huh-7 细胞的那些值。

[0152] 然后将背景值从得自对照孔的平均信号中扣除,且将此值用作 100% 活性。接着,将各化合物测试孔中的各个信号除以背景扣除后的平均对照值并乘以 100% 以确定活性百分比。将蛋白酶抑制剂滴定的  $EC_{50}$  值计算成可使 FRET 或荧光素酶活性降低 50% 的浓度。针对化合物板所得到的两个值即细胞毒性百分比与活性百分比用于确定有待进一步分析的重要化合物。

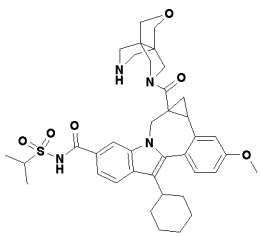
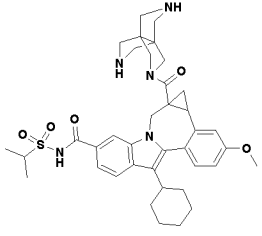
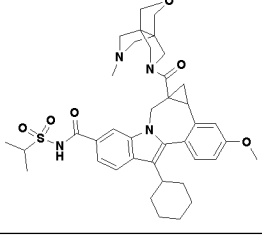
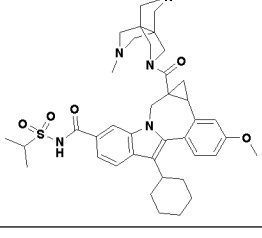
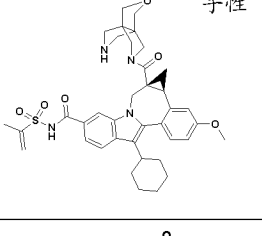
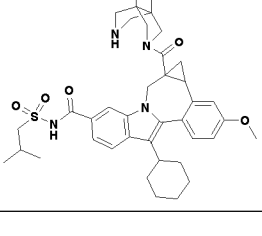
[0153] HCV 复制子荧光素酶报告子测定

[0154] 开发出 HCV 复制子荧光素酶测定以监测本发明化合物对 HCV 病毒复制的抑制作用。复制子荧光素酶报告子测定的使用首先由 Krieger 等人描述 (Krieger N, Lohmann V, and Bartenschlager R, *J. Virol.* 75(10):4614-4624(2001))。使组成性表达 HCV 复制子的 HUH-7 细胞在达尔伯克改良伊格尔培养基 (DMEM) (Gibco-BRL) (含有 10% 胎牛血清 (FCS) (Sigma) 和 1mg/ml G418(Gibco-BRL)) 中生长。以 3 倍将化合物在 DMSO 中连续稀释用于二十点滴定,然后转移到用组织培养基处理的无菌 384 孔板 (Corning, 目录号 3571) 中。然后以  $3.0 \times 10^3$  个细胞 / 孔的密度将细胞 (50  $\mu$  L DMEM (含有 4% FCS)) 接种到这些板中 (DMSO 的最终浓度为 0.5%)。在 37°C 培养 3 天后,细胞的 Renilla 荧光素酶活性使用 EnduRen 作为底物 (Promega, 目录号 E6485) 来分析。将 EnduRen 底物在 DMEM 中稀释,然后加到板中至最终浓度为 7.5  $\mu$  M。将板在 37°C 培养 2 小时,然后立即在 Viewlux Imager (PerkinElmer) 上使用发光程序来读取 30 秒。为了评价化合物的细胞毒性,  $CC_{50}$  值如下得到:用 CellTiter-Blue (Promega, 目录号 G8082) 对含有 EnduRen 的板进行倍增。将 Cell-Titer Blue (3  $\mu$  L) 加到每个孔中且在 37°C 培养 8 小时。在 Viewlux Imager 上读取来自每个孔的荧光信号,其中激发波长为 525/10nm 且发射波长为 598/10nm。

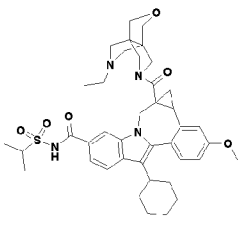
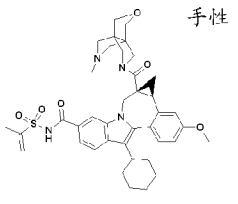
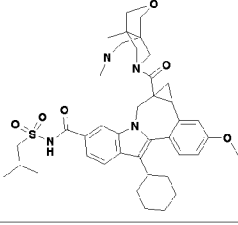
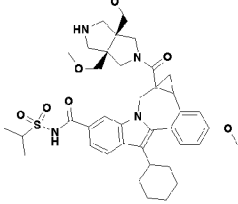
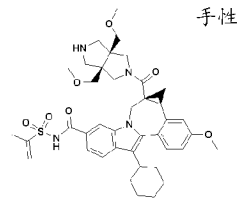
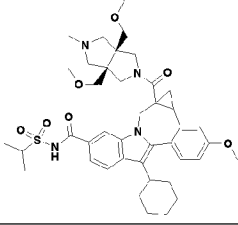
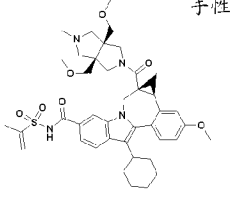
[0155] 针对化合物的代表性数据报道在表 1 和 2 中

[0156] 表 1.

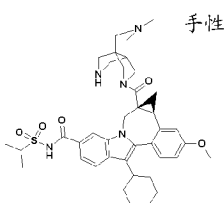
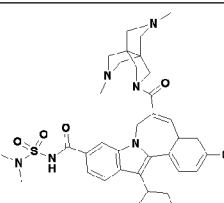
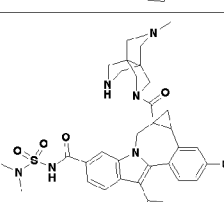
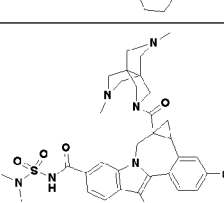
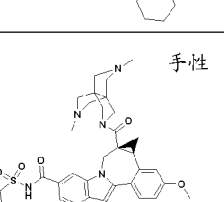
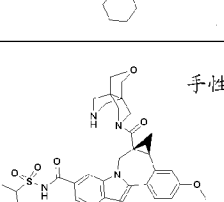
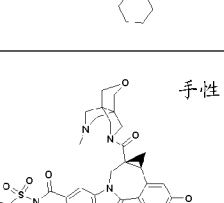
[0157]

结构	NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	LE NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
	A		A
	C		I
	A		I
	A		I
 手性	A		I
	A		A

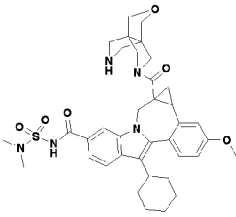
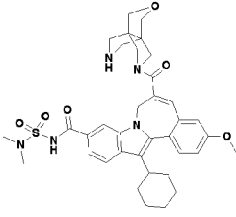
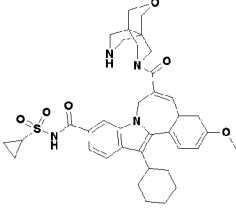
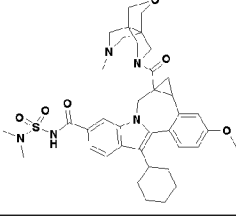
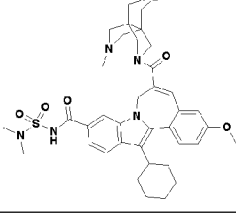
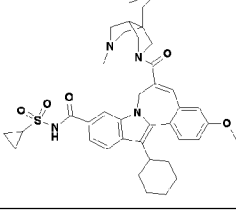
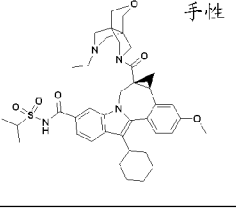
[0158]

结构	NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	LE NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
	A		A
 手性	A	A	A
	A		A
	A		
 手性	B		H
	A		A
 手性	A		H

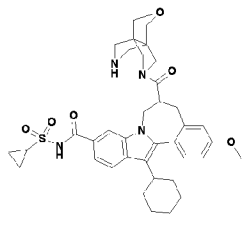
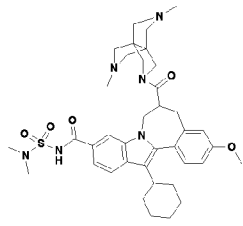
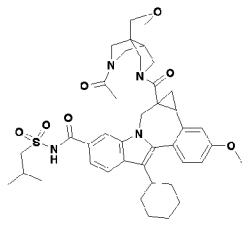
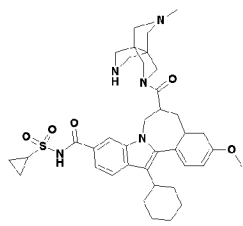
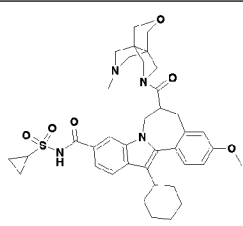
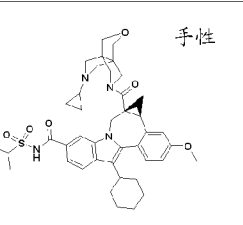
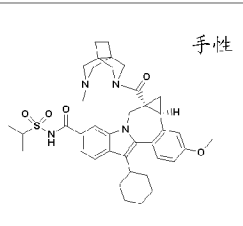
[0159]

结构	NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	LE NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
 手性	A	B	A
	A	A	A
	A	A	A
	A	A	A
 手性	A	A	A
 手性	A	A	A
 手性	A	A	A

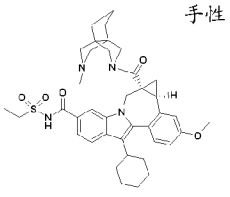
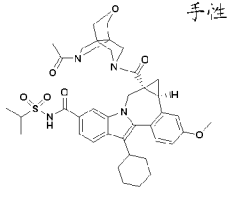
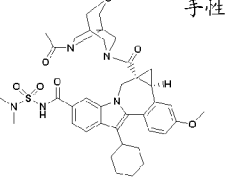
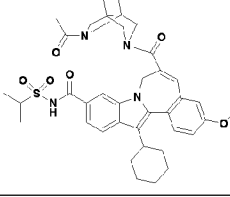
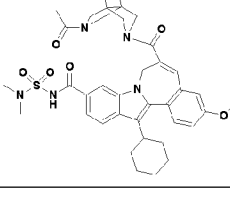
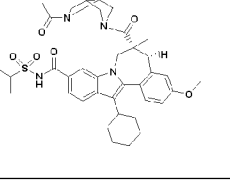
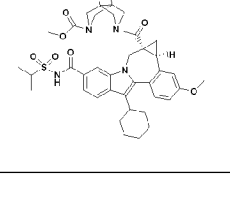
[0160]

结构	NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	LE NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
	A	A	A
	A	A	A
	A	A	A
	A	A	A
	A	A	A
	A	A	A
	A	A	A

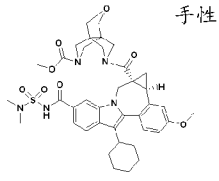
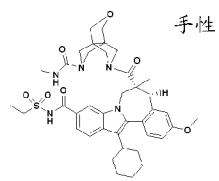
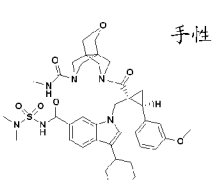
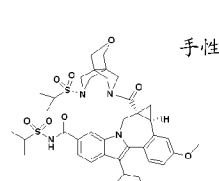
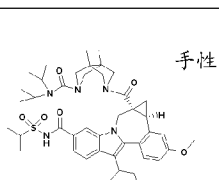
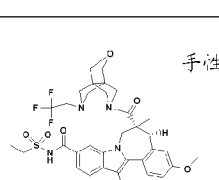
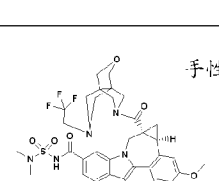
[0161]

结构	NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	LE NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
	C	E	A
	A	A	A
	A	B	A
	C	B	A
	A	A	A
	A	A	F
		A	A

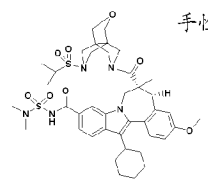
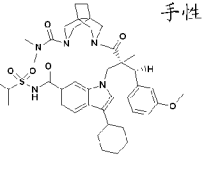
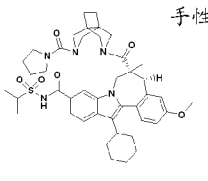
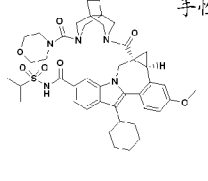
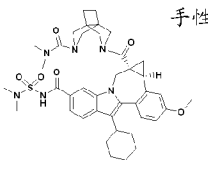
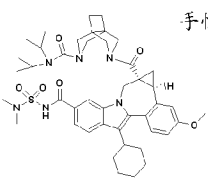
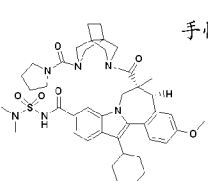
[0162]

结构	NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	LE NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
 手性		A	A
 手性	A	A	A
 手性	A	A	A
 手性		A	A
 手性	A	A	A
 手性		A	A
 手性			A

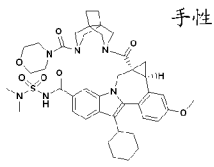
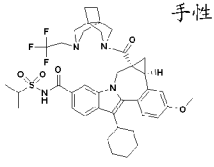
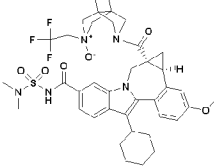
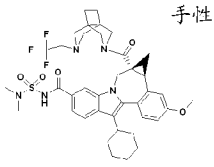
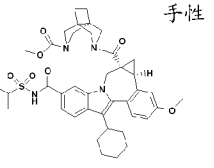
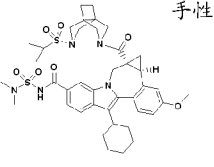
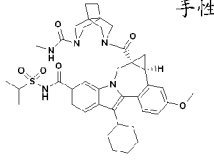
[0163]

结构	NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	LE NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
 手性			C
 手性	A		A
 手性	A		A
 手性		A*	A
 手性		A*	A
 手性		A*	A
 手性		A*	A

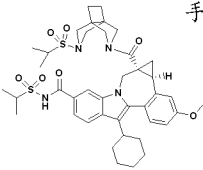
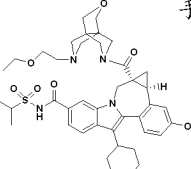
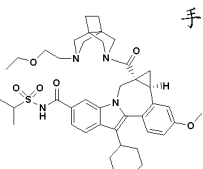
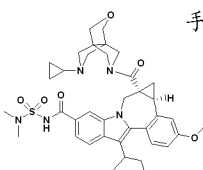
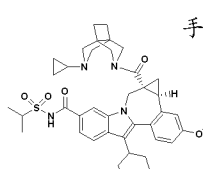
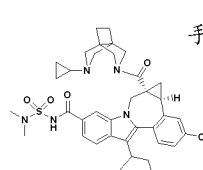
[0164]

结构	NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	LE NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
 手性		A*	G
 手性		A*	A
 手性		A*	A
 手性		A*	A
 手性			
 手性		A*	A
 手性		A*	A

[0165]

结构	NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	LE NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
 手性		A*	A
 手性		A*	A
 手性		A*	G
 手性		A	A
 手性		A	A
 手性		A	A
 手性		A	G

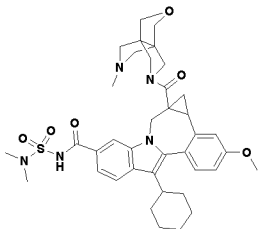
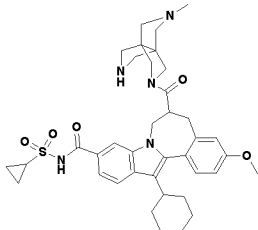
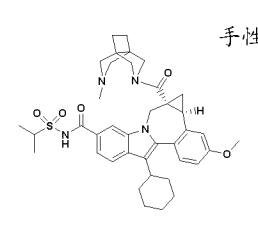
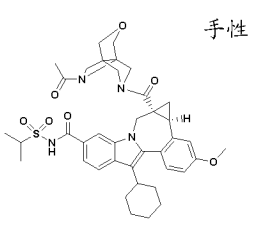
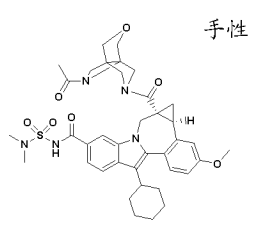
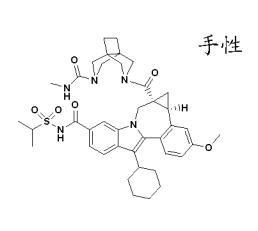
[0166]

结构	NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	LE NeoLuc EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
 手性		A	A
 手性	A		A
 手性		A*	
 手性	A		A
 手性	A		A
 手性		A*	

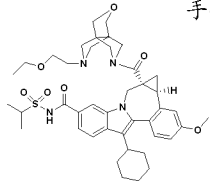
[0167] A 0.0019 至 0.5  $\mu$ M; B > 0.5  $\mu$ M-1.0  $\mu$ M; C > 1.0  $\mu$ M, 但没有确定确切值; D 0.00341 或小于 0.5  $\mu$ M; E > 0.5  $\mu$ M-5  $\mu$ M; F 0.0025 或小于 0.5  $\mu$ M; 但没有确定确切值; G < 0.0017  $\mu$ M, 但没有确定确切值; H < 0.02  $\mu$ M, 但没有确定确切值; I < 0.0023  $\mu$ M, 但没有确定确切值。\* 使用基因型 1a 而不是 1b 复制子得到该数据。

[0168] 表 2.

[0169]

结构	NeoLuc EC50( $\mu\text{M}$ )	LE NeoLuc EC50( $\mu\text{M}$ )	IC50( $\mu\text{M}$ )
	0.02	0.04	0.00879
	>1.0	2.10	0.0078
		0.00696	0.0035
	0.13	0.09	0.0031
	0.01	0.03	0.0024
		0.06	<0.0017

[0170]

结构	NeoLuc EC50( $\mu\text{M}$ )	LE NeoLuc EC50( $\mu\text{M}$ )	IC50( $\mu\text{M}$ )
	0.00769		0.0019

[0171] 药物组合物 and 治疗方法

[0172] 所述化合物展现出对抗 HCV NS5B 的活性,且可用于治疗 HCV 与 HCV 感染。因此,本发明另一个方面为一种组合物,其包含所述化合物或其药用盐及药用载体。

[0173] 本发明另一个方面为一种组合物,其还包含具有抗 HCV 活性的化合物。

[0174] 本发明另一个方面为一种组合物,其中具有抗 HCV 活性的化合物为干扰素。在本发明另一个方面,所述干扰素选自干扰素  $\alpha$  2B、PEG 化的 (pegylated) 干扰素  $\alpha$ 、同感干扰素 (consensus interferon)、干扰素  $\alpha$  2A 及淋巴细胞样干扰素  $\tau$ 。

[0175] 本发明另一个方面为一种组合物,其中具有抗 HCV 活性的化合物为环孢菌素。在本发明另一个方面,所述环孢菌素为环孢菌素 A。

[0176] 本发明另一个方面为一种组合物,其中具有抗 HCV 活性的化合物选自白细胞介素 2、白细胞介素 6、白细胞介素 12、可提高 1 型辅助 T 细胞应答发展的化合物、干扰 RNA、反义 RNA、Imiqimod、利巴韦林、5' - 单磷酸肌苷脱氢酶抑制剂、金刚烷胺及金刚乙胺。

[0177] 本发明另一个方面为一种组合物,其中具有抗 HCV 活性的化合物可有效抑制靶标的功能以治疗 HCV 感染,所述靶标选自 HCV 金属蛋白酶 (HCV metalloprotease)、HCV 丝氨酸蛋白酶 (HCV serine protease)、HCV 聚合酶 (HCV polymerase)、HCV 解螺旋酶 (HCV helicase)、HCV NS4B 蛋白 (HCV NS4B protein)、HCV 进入 (HCV entry)、HCV 组装 (HCV assembly)、HCV 释出 (HCV egress)、HCV NS5A 蛋白 (HCV NS5A protein)、IMPDH 及核苷类似物 (nucleoside analog)。

[0178] 本发明另一个方面为一种组合物,其包含所述化合物或其药用盐、药用载体、干扰素及利巴韦林。

[0179] 本发明另一个方面为一种抑制 HCV 复制子 (HCV replicon) 功能的方法,其包括使 HCV 复制子与所述化合物或其药用盐接触。

[0180] 本发明另一个方面为一种抑制 HCV NS5B 蛋白功能的方法,其包括使 HCV NS5B 蛋白与所述化合物或其药用盐接触。

[0181] 本发明另一个方面为治疗患者中 HCV 感染的方法,其包括向所述患者给予治疗有效量的所述化合物或其可药用盐。在另一个实施方案中,所述化合物可有效抑制 HCV 复制子的功能。在另一个实施方案中,所述化合物可有效抑制 HCV NS5B 蛋白的功能。

[0182] 本发明另一个方面为治疗患者中 HCV 感染的方法,其包括向所述患者给予治疗有效量的所述化合物或其药用盐,且给予 (之前、之后或同时) 另一种具有抗 HCV 活性的化合

物。

[0183] 本发明另一个方面为其中其它具有抗 HCV 活性的化合物为干扰素的方法。

[0184] 本发明另一个方面为其中所述干扰素选自干扰素  $\alpha$  2B、PEG 化的干扰素  $\alpha$ 、同感干扰素、干扰素  $\alpha$  2A 及淋巴细胞样干扰素  $\tau$  的方法。

[0185] 本发明另一个方面为其中其它具有抗 HCV 活性的化合物为环孢菌素的方法。

[0186] 本发明另一个方面为其中所述环孢菌素为环孢菌素 A 的方法。

[0187] 本发明另一个方面为其中其它具有抗 HCV 活性的化合物选自白细胞介素 2、白细胞介素 6、白细胞介素 12、可提高 1 型辅助 T 细胞应答发展的化合物、干扰 RNA、反义 RNA、Imiqimod、利巴韦林、5' - 单磷酸肌苷脱氢酶抑制剂、金刚烷胺及金刚乙胺的方法。

[0188] 本发明另一个方面为其中其它具有抗 HCV 活性的化合物可有效抑制靶标功能以治疗 HCV 感染的方法，所述靶标选自 HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解螺旋酶、HCV NS4B 蛋白、HCV 进入、HCV 组装、HCV 释出、HCV NS5A 蛋白、IMPDH 及核苷类似物。

[0189] 本发明另一个方面为其中其它具有抗 HCV 活性的化合物可有效抑制 HCV 生命循环中靶标的功能而非抑制 HCV NS5B 蛋白的功能的方法。

[0190] “治疗有效”的意思是提供有意义的患者益处所需要的药物量，如肝炎与 HCV 感染领域中的执业医师所理解的那样。

[0191] “患者”的意思是被 HCV 病毒感染且适于治疗的人们，如肝炎与 HCV 感染领域中的执业医师所理解的那样。

[0192] “治疗”、“疗法”、“给药方案”、“HCV 感染”及相关术语如肝炎与 HCV 感染领域中的执业医师所理解的那样来使用。

[0193] 本发明化合物一般以药物组合物的形式来给予，所述组合物包含治疗有效量的所述化合物或其药用盐及药用载体，且可含有常规赋形剂。药用载体为那些具有可接受安全性的常规已知载体。组合物涵盖所有常见的固体形式与液体形式，包括胶囊剂、片剂、锭剂与粉末剂及液体混悬剂、糖浆剂、酏剂及溶液剂。组合物使用一般制剂技术来制备，且常规赋形剂（诸如粘合剂与润湿剂）与介质（诸如水与醇）通常用于组合物。参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17th edition, 1985。

[0194] 固体组合物通常被配制成剂量单位，且每份剂量提供约 1 至 1000 毫克活性成份的组合物是优选的。剂量的一些实例为 1 毫克、10 毫克、100 毫克、250 毫克、500 毫克及 1000 毫克。通常，其它药物可按与临床上所使用的经典单位范围类似的单位范围存在。典型地，其为 0.25-1000 毫克 / 单位。

[0195] 液体组合物通常在剂量单位范围内。通常，液体组合物的单位剂量范围可以是 1-100 毫克 / 毫升。剂量的一些实例为 1 毫克 / 毫升、10 毫克 / 毫升、25 毫克 / 毫升、50 毫克 / 毫升及 100 毫克 / 毫升。通常，其它药物可按与临床上所使用的经典单位范围类似的单位范围存在。典型地，其为 1-100 毫克 / 毫升。

[0196] 本发明涵盖所有常规给药模式，且口服方法与肠胃外方法是优选的。通常，给药方案可类似于临床上所使用的其它药物。典型地，每日剂量可以是每日 1-100 毫克 / 公斤体重。通常，口服方式需要较多的化合物，而肠胃外方式需要较少的化合物。然而，具体的给

药方案可由医师通过合理的医药判断来确定。

[0197] 本发明也涵盖在组合疗法中给予所述化合物的方法。即所述化合物可与可用于治疗肝炎及 HCV 感染的其它药物一起使用,但所述化合物与所述其它药物分开使用。在这些组合方法中,所述化合物通常可搭配其它药物而以每日 1-100 毫克 / 公斤体重的每日剂量来给予。其它药物一般可按治疗上所使用的量来给予。然而,具体的给药方案可由医师通过合理的医药判断来确定。

[0198] 适于组合物及方法的化合物的一些实例列在表 3 中。

[0199] 表 3.

[0200]

商品名	抑制剂的类型或靶标的类型	来源公司
Omega IFN	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
Summetrel	抗病毒	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferon A	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys	PEG 化的 IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys 和 Ribavirin	PEG 化的 IFN- $\alpha$ 2a/利巴韦林	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
CellCept	HCV IgG 免疫抑制剂	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Wellferon	淋巴细胞样 IFN- $\alpha$ n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Albuferon- $\alpha$	白蛋白 IFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirin	利巴韦林	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	胱天蛋白酶(caspase)抑制剂	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	抗纤维变性	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN 干扰素 $\alpha$ -1(IFN alfacon-1)	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	反义	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
JTK-003	RdRp 抑制剂	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Pegasys 和 Ceplene	PEG 化的 IFN- $\alpha$ 2a/免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Civacir	HCV IgG 免疫抑制剂	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Intron A 和 Zadaxin	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-胸腺素	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Levovirin	IMPDH 抑制剂	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidine	利巴韦林前药	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	核酶	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intron A	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

[0201]

PEG-Intron	PEG 化的 IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- $\alpha$ 2b/利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirin	利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron/Ribavirin	PEG 化的 IFN- $\alpha$ 2b/利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	免疫调节剂	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Geneva, Switzerland
IFN- $\beta$ 和 EMZ701	IFN- $\beta$ 和 EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Batabulin(T67)	$\beta$ -微管蛋白抑制剂	Tularik Inc., South San Francisco, CA
Merimepodib(VX-497)	IMPDH 抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
Omniferon	天然 IFN- $\alpha$	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-6865(XTL-002)	单克隆抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
HCV-796	NS5B 复制酶抑制剂	Wyeth/Viropharma
NM-283	NS5B 复制酶抑制剂	Idenix/Novartis
GL-59728	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs/Novartis
GL-60667	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs/Novartis
2 $^{\circ}$ C MeA	NS5B 复制酶抑制剂	Gilead
PSI 6130	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
R1626	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
SCH 503034	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering Plough
NIM811	亲环蛋白抑制剂	Novartis
Suvus	亚甲蓝	Bioenvision
Multiferon	长效(long lasting)IFN	Viragen/Valentis
Actilon(CPG10101)	TLR9 激动剂	Coley
Interferon- $\beta$	干扰素- $\beta$ -1a	Serono
Zadaxin	免疫调节剂	Sciclone
来自 WO 2005047288(2005 年 5 月 26 日)的吡唑并嘧啶化合物和盐	HCV 抑制剂	Arrow Therapeutics Ltd.
2 $^{\circ}$ C 甲基腺苷	NS5B 复制酶抑制剂	Merck
GS-9132(ACH-806)	HCV 抑制剂	Achillion/Gilead

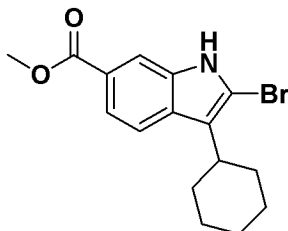
### 具体实施方式

[0202] 除非另有说明,使用下述柱和条件来得到下述中间体和实施例的分析性 LCMS 数据。停止时间:梯度时间+1 分钟;起始浓度:0% B,除非另有说明;洗脱剂 A:5% CH<sub>3</sub>CN/95% H<sub>2</sub>O(含有 10mM NH<sub>4</sub>OAc(乙酸铵))(对于柱 A、D 和 E),10% MeOH(甲醇)/90% H<sub>2</sub>O(含有 0.1% TFA(三氟乙酸))(对于柱 B 和 C);洗脱剂 B:95% CH<sub>3</sub>CN/5% H<sub>2</sub>O(含有 10mM NH<sub>4</sub>OAc)(对于柱 A、D 和 E),90% MeOH/10% H<sub>2</sub>O(含有 0.1% TFA)(对于柱 B 和 C);柱 A:Phenomenex

10  $\mu$  4.6 $\times$ 50mm C18 ;柱 B :Phenomenex C18 10  $\mu$  3.0 $\times$ 50mm ;柱 C :Phenomenex 4.6 $\times$ 50mm C18 10  $\mu$  ;柱 D :Phenomenex Lina C18 5  $\mu$  3.0 $\times$ 50mm ;柱 E :Phenomenex 5  $\mu$  4.6 $\times$ 50mm C18。

[0203] 中间体 1

[0204]



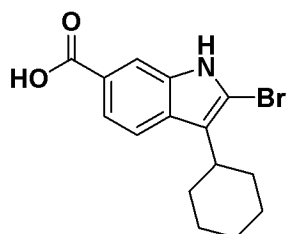
[0205] 2-溴-3-环己基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯。

[0206] 在 2 $^{\circ}$ C, 将新重结晶的三溴化吡啶鎓 (pyridinium tribromide) (在热 AcOH (乙酸) (5 毫升 / 1 克) 中重结晶, 用冷 AcOH 冲洗, 并在高真空下用 KOH 干燥) 逐份 (历时 10 分钟) 加到搅拌的 3-环己基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯 (60 克, 233 毫摩尔) (使用在 W02004/065367 中描述的方法来制备) 于 CHCl<sub>3</sub>/THF (四氢呋喃) (1 : 1, 1.25L) 中的溶液中。将反应溶液在 0-5 $^{\circ}$ C 搅拌 2.5 小时, 并用饱和 NaHSO<sub>3</sub> 水溶液 (1L)、1N HCl (1L) 和盐水 (1L) 洗涤。干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 有机层并浓缩。所得红色油状物用 Et<sub>2</sub>O (乙醚) 稀释并浓缩。将所得粉色固体溶解在 Et<sub>2</sub>O (200mL) 中, 用己烷 (300mL) 处理, 并部分浓缩。过滤收集固体, 并用己烷冲洗。将母液浓缩干燥, 并重复上述操作。合并固体, 得到 2-溴-3-环己基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯 (64 克, 190 毫摩尔, 82%), 其为蓬松粉色固体, 所述固体不经进一步纯化即使用。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.47 (宽单峰, 1H), 8.03 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.4, 8.8Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.82 (tt, J = 3.7, 11.7Hz, 1H), 1.98-1.72 (m, 7H), 1.50-1.27 (m, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.2, 135.6, 130.2, 123.1, 120.8, 120.3, 118.7, 112.8, 110.7, 52.1, 37.0, 32.2 (2), 27.0 (2), 26.1。LCMS :m/e 334 (M-H)<sup>-</sup>, 保留时间 :3.34 分钟, 柱 A, 4 分钟梯度。

[0207] 中间体 2

[0208]

Z010000101110



[0209] 2-溴-3-环己基-1H-吲哚-6-甲酸

[0210] 将 2-溴-3-环己基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯 (20 克, 60 毫摩尔) 和 LiOH (3.8 克, 160 毫摩尔) 于 MeOH (甲醇)/THF/H<sub>2</sub>O (1 : 1 : 1, 300mL) 中的溶液在 90 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。将反应混合物在冰/水浴中冷却, 用 1M HCl 溶液 (约 160mL) 中和, 用水 (250mL) 稀释, 并在室温搅拌 1 小时。过滤收集沉淀物, 用水冲洗, 并干燥, 得到 2-溴-3-环己基-1H-吲哚-6-甲

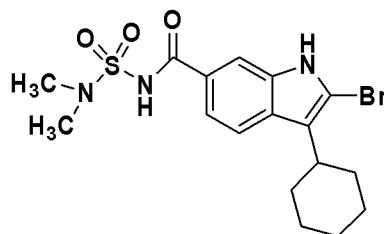
酸（定量），其不经进一步纯化即使用。

[0211] 可用于提供 2-溴-3-环己基-1H-吲哚-6-甲酸的可选择方法如下所述。

[0212] 将 2-溴-3-环己基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯（117 克，349 毫摩尔）和 LiOH·H<sub>2</sub>O（26.4 克，629 毫摩尔）于 MeOH/THF/H<sub>2</sub>O（1 : 1 : 1, 1.8L）中的溶液回流加热 3 小时。将反应混合物在冰/水浴中冷却至约 2℃，用 1M HCl（约 650mL）中和（加入速率使温度不超过 5℃），用水（1L）稀释并搅拌，同时温热至环境温度。过滤收集沉淀物，用水冲洗，并干燥，得到 2-溴-3-环己基-1H-吲哚-6-甲酸的单 THF 溶剂化物（135.5 克，345 毫摩尔，99%），其为黄色固体，所述固体不经进一步纯化即使用。<sup>1</sup>H NMR（300MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 11.01（宽单峰，1H），8.77（s, 1H），8.07（d, J = 1.5Hz, 1H），7.82（dd, J = 1.5, 8.8Hz, 1H），7.72（d, J = 8.8Hz, 1H），3.84-3.74（m, 4H），2.89（m, 1H），1.98-1.72（m, 11H），1.50-1.24（m, 3H）。<sup>13</sup>C NMR（75MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 172.7, 135.5, 130.7, 122.3, 120.9（2），118.8, 113.3, 111.1, 67.9（2），37.0, 32.2（2），27.0（2），26.1, 25.5（2）。LCMS :m/e 320（M-H）<sup>-</sup>，保留时间：2.21 分钟，柱 A, 4 分钟梯度。

[0213] 中间体 3

[0214]



[0215] 2-溴-3-环己基-N-[(二甲基氨基)磺酰基]-1H-吲哚-6-甲酰胺。

[0216] 在 22℃，将 1,1'-羰基二咪唑（1.17 克，7.2 毫摩尔）加到搅拌的 2-溴-3-环己基-1H-吲哚-6-甲酸（2.03 克，6.3 毫摩尔）于 THF（6mL）中的溶液中。立即有 CO<sub>2</sub> 放出，当放出减慢时，将溶液在 50℃ 加热 1 小时，然后冷却到 22℃。加入 N,N-二甲基氨基磺酰胺（0.94 克，7.56 毫摩尔），然后滴加 DBU（1.34 克，8.8 毫摩尔）于 THF（4mL）中的溶液。继续搅拌 24 小时。将混合物在乙酸乙酯和稀 HCl 之间分配。乙酸乙酯层先后用水和盐水洗涤，并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。将萃取物浓缩干燥，得到标题化合物，其为浅黄色易碎泡沫状物（2.0g, 74%，通过 NMR 估计纯度 > 90%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz, DMSO-D<sub>6</sub>）δ ppm 1.28-1.49（m, 3H）1.59-2.04（m, 7H）2.74-2.82（m, 1H）2.88（s, 6H）7.57（dd, J = 8.42, 1.46Hz, 1H）7.74（d, J = 8.78Hz, 1H）7.91（s, 1H）11.71（s, 1H）12.08（s, 1H）。

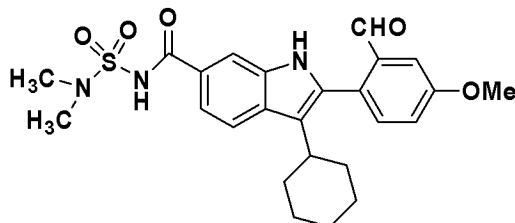
[0217] 用于制备 2-溴-3-环己基-N-[(二甲基氨基)磺酰基]-1H-吲哚-6-甲酰胺的可选择方法如下所述。

[0218] 在氮气气氛下，向配备有机械搅拌器、温度控制器、氮气进口和冷凝器的 1L 四颈圆底烧瓶中加入 2-溴-3-环己基-1H-吲哚-6-甲酸（102.0 克，0.259 摩尔）和无水 THF（300mL）。搅拌 10 分钟后，逐份加入 CDI（50.3 克，0.31 摩尔）。然后将反应混合物加热至 50℃ 且保持 2 小时。冷却到 30℃ 后，一次性加入 N,N-二甲基氨基磺酰胺（41.7 克，0.336 摩尔），然后历时 1 小时滴加 DBU（54.1mL, 0.362 摩尔）。然后将反应混合物在室温搅拌 20 小时。真空除去溶剂，并将残余物在 EtOAc（乙酸乙酯）和 1N HCl（1 : 1, 2L）之间分配。分离有机层，且水层用 EtOAc（500mL）萃取。合并的有机层用盐水（1.5L）洗涤并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。

过滤溶液,并真空浓缩,得到粗产物(111.0克)。在60℃将粗产物悬浮在EtOAc(400mL)中。向悬浮液中缓慢加入庚烷(2L)。搅拌所得悬浮液并冷却到0℃。然后对其进行过滤。滤饼用少量庚烷冲洗,并真空风干2天。收集产物,其为白色固体(92.0克,83%)。<sup>1</sup>H NMR(MeOD, 300MHz) δ 7.89(s, H), 7.77(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.55(dd, J = 8.4 and 1.8Hz, 1H), 3.01(s, 6H), 2.73-2.95(m, 1H), 1.81-2.05(m, 8H), 1.39-1.50(m, 2H); m/z 429(M+H)+。

[0219] 中间体4

[0220]



[0221] 3-环己基-N-[(二甲基氨基)磺酰基]-2-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺。

[0222] 将2-溴-3-环己基-N-[(二甲基氨基)磺酰基]-1H-吲哚-6-甲酰胺(4.28克, 0.01摩尔)、4-甲氧基-2-甲酰基苯基硼酸(2.7克, 0.015摩尔)、2-二环己基膦基-2', 6'-二甲氧基-联苯(41毫克, 0.0001摩尔)、乙酸钯(11.2毫克)和经微细研磨的碳酸钾(4.24克, 0.02摩尔)于甲苯(30mL)中的混合物在氮气气氛下回流搅拌30分钟,此时LC/MS分析显示反应完成。然后反应混合物用乙酸乙酯和水稀释,然后用过量稀HCl酸化。然后收集乙酸乙酯层,并用稀HCl、水和盐水洗涤。然后干燥(硫酸镁)有机溶液,过滤并浓缩,得到胶状物。胶状物用己烷(250ml)和乙酸乙酯(25mL)稀释,并将混合物在22℃搅拌20小时,在此期间产物转化成亮黄色颗粒状固体(4.8克),所述固体不经进一步纯化即直接使用。

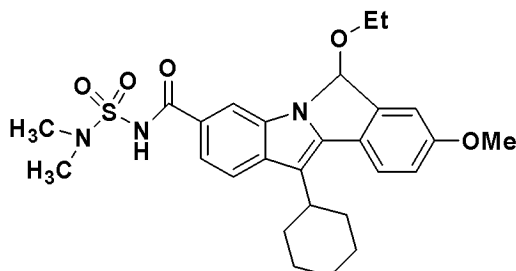
[0223] 用于制备3-环己基-N-[(二甲基氨基)磺酰基]-2-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺的可选择方法如下提供。

[0224] 向浆化的2-溴-3-环己基-N-[(二甲基氨基)磺酰基]-1H-吲哚-6-甲酰胺(54.0克, 126毫摩尔)、4-甲氧基-2-甲酰基苯基硼酸(29.5克, 164毫摩尔)和LiCl(13.3克, 315毫摩尔)于EtOH(乙醇)/甲苯(1:1, 1L)中的溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(40.1克, 379毫摩尔)的水(380mL)溶液。将反应混合物搅拌10分钟,然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(四(三苯基膦)钯)(11.3克, 10.0毫摩尔)。反应溶液用氮气冲洗,并在70℃(内部监测)加热过夜,然后冷却至室温。反应混合物用EtOAc(1L)和EtOH(100mL)稀释,用1N HCl水溶液(1L)和盐水(500mL)小心洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。将残余固体与Et<sub>2</sub>O(乙醚)(600mL)一起搅拌1小时,并过滤收集,得到3-环己基-N-[(二甲基氨基)磺酰基]-2-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺(52.8克, 109毫摩尔, 87%),其为黄色粉末,所述粉末不经进一步纯化即使用。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 11.66(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.75(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.74(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.59(dd, J = 1.4, 8.4Hz, 1H), 7.23-7.16(m, 2H), 7.08(dd, J = 2.6, 8.4Hz, 1H), 6.54(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.22-3.08(m, 1H), 2.91(s, 6H), 2.00-1.74(m, 7H), 1.60-1.38(m, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.7, 158.8, 147.2, 139.1, 134.3, 132.0, 123.4, 122.0, 119.2, 118.2, 114.8, 112.3, 110.4, 109.8, 79.6,

45.9, 37.2(2), 34.7, 32.0(2), 25.9(2), 24.9. LCMS :m/e482(M-H)<sup>-</sup>, 保留时间 :2.56 分钟, 柱 A, 4 分钟梯度。

[0225] 中间体 5

[0226]



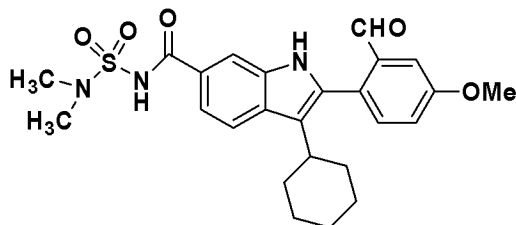
[0227] 11-环己基-N-[(二甲基氨基)磺酰基]-6-乙氧基-8-甲氧基-6H-异吲哚并[2,1-a]吲哚-3-甲酰胺。

[0228] 向配备有温度控制器、冷凝器、氮气进口和机械搅拌器的 5L 四颈圆底烧瓶中加入甲苯 (900mL)、EtOH(900mL)、2-溴-3-环己基-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-1H-吲哚-6-甲酰胺 (90 克, 0.21 摩尔)、2-甲酰基-4-甲氧基苯基硼酸 (49.2 克, 0.273 摩尔) 和 LiCl (22.1 克, 0.525 摩尔)。所得溶液用氮气鼓泡 15 分钟。加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66.8 克, 0.63 摩尔) 的水 (675mL) 溶液, 且反应混合物用氮气再鼓泡 10 分钟。加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7.0 克, 6.3 毫摩尔), 并将反应混合物加热至 70℃ 且保持 20 小时。冷却至 35℃ 后, 缓慢加入 1N HCl 溶液 (1.5L)。将所得混合物转移到 6L 分液漏斗中, 并用 EtOAc (2×1.5L) 萃取。合并的有机萃取物用盐水 (2L) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到黄色固体, 所述黄色固体用 20% EtOAc/己烷 (450mL, 50℃ 至 0℃) 研磨, 得到 3-环己基-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺 (65.9 克), 其为黄色固体。HPLC 纯度为 98%。

[0229] 将来自研磨的母液真空浓缩。将残余物与 EtOH (50mL) 一起回流 3 小时。然后将溶液冷却至 0℃。过滤沉淀物, 并用经冷却的 TBME (叔丁基甲基醚) (5℃) (20mL) 洗涤。将滤饼真空风干, 得到额外量的标题化合物, 其为白色固体 (16.0 克)。HPLC 纯度为 99%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.75 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4 和 1.4Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4 和 2.2Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.92-3.13 (m, 3H), 1.85-1.93 (m, 7H), 1.40-1.42 (m, 3H), 1.05 (t, J = 7.1Hz, 3H)。m/z 512 (M+H)<sup>+</sup>。

[0230] 中间体 6

[0231]



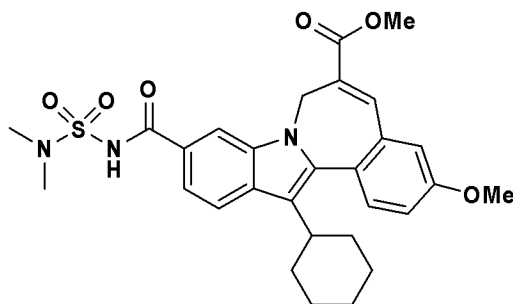
[0232] 3-环己基-N-[(二甲基氨基)磺酰基]-2-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺。

[0233] 将 11-环己基-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-6-乙氧基-8-甲氧基-6H-异吲哚并

[2,1-a] 吡啶-3-甲酰胺溶解在 THF (75mL) 中。向溶液中加入 2N HCl 溶液 (300mL)。在室温将混合物在氮气气氛下剧烈搅拌 16 小时。过滤所得悬浮液,并用经冷却的 TBME (2×30mL) 洗涤。将滤饼真空风干过夜,得到标题化合物,其为黄色固体。HPLC 纯度为 99%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 11.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.9Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.9Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5 和 1.5Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.5 和 1.4Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.6Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.14-3.18 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 1.75-1.99 (m, 7H), 1.48-1.60 (m, 3H); m/z 484 (M+H)<sup>+</sup>。

[0234] 中间体 7

[0235]



[0236] 13-环己基-10-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-3-甲氧基-7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并氮杂草-6-甲酸甲酯。

[0237] 将 3-环己基-N-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-2-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-甲酰胺 (4.8 克, 0.01 摩尔)、2-(二甲氧基磷酰基)丙烯酸甲酯 (9.7 克, 0.02 摩尔) 和碳酸铯 (7.1 克, 0.02 摩尔) 于 DMF (28mL) 中的混合物在油浴温度 55°C 搅拌 20 小时。将混合物倒入冰-水中并用稀 HCl 酸化,从而使粗产物沉淀。收集固体,干燥并进行硅胶 (110 克) 快速色谱 (使用含有 2% 乙酸的乙酸乙酯和二氯甲烷 (1 : 10) 溶液)。合并同质的级分 (homogeneous fraction) 并蒸发,得到标题化合物,其为浅黄色固体 (3.9 克, 71% 收率)。MS : 552 (M = H<sup>+</sup>)。

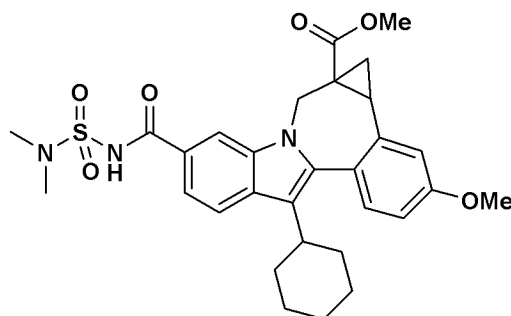
[0238] 用于制备 13-环己基-10-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-3-甲氧基-7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并氮杂草-6-甲酸甲酯的可选择方法如下提供。

[0239] 将 11-环己基-N-[(二甲基氨基)磺酰基]-6-羟基-8-甲氧基-6H-异吡啶并 [2,1-a] 吡啶-3-甲酰胺 (环状半缩醛胺) (63.0 克, 130 毫摩尔)、2-(二甲氧基磷酰基)丙烯酸甲酯 (60 克, 261 毫摩尔) 和碳酸铯 (106 克, 326 毫摩尔) 于 DMF (400mL) 中的溶液在 60°C (浴温) 加热 4.5 小时。加入额外的 2-(二甲氧基磷酰基)丙烯酸甲酯 (15 克, 65 毫摩尔) 和碳酸铯 (21.2 克, 65 毫摩尔), 将反应混合物在 60°C 加热过夜, 然后冷却至室温。搅拌的反应混合物用 H<sub>2</sub>O (1L) 稀释, 用 1N HCl 水溶液 (800mL) 缓慢中和, 搅拌 3 小时, 然后过滤收集沉淀物。固体用 Et<sub>2</sub>O (800mL) 研磨, 并干燥, 得到 13-环己基-10-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-3-甲氧基-7H-吡啶并 [2,1-a][2] 苯并氮杂草-6-甲酸甲酯 (70.2 克, 127 毫摩尔, 98%), 其为黄色固体, 所述固体不经进一步纯化即使用。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.6, 8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.6Hz, 1H), 5.75-5.51 (m, 1H), 4.29-4.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (s, 6H),

2.87-2.73(m, 1H), 2.11-1.12(m, 10H)。LCMS :m/e 550 (M-H)<sup>-</sup>, 保留时间 :3.21 分钟, 柱 A, 4 分钟梯度。

[0240] 中间体 8

[0241]



[0242] (+/-)-8-环己基-5-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸甲酯。

[0243] 在圆底烧瓶中,将 DMSO(5 毫升) 加到碘化三甲基氧化铊(199 毫克,0.906 毫摩尔) 与 NaH(38 毫克,浓度为 60% 的油分散体,0.953 毫摩尔) 的混合物中。将反应混合物在室温搅拌 0.5 小时。然后加入 13-环己基-10-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-3-(甲氧基)-7H-咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-6-甲酸甲酯(125 毫克,0.227 毫摩尔),并将反应混合物在室温搅拌 3 小时,接着在 50℃ 再搅拌 3 小时。然后用水使反应淬灭,并用 1N HCl 溶液酸化。然后粗产物以淡黄色固体的形式析出,其通过过滤来收集,及风干(106 毫克,83% 产率)。接着,6 毫克此物质通过制备性 HPLC 来纯化,得到标题化合物,其为淡黄色固体(1.8 毫克)。MS m/z 566(MH<sup>+</sup>), 保留时间为 3.850 分钟。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOD) δ ppm 0.28(m, 0.36H) 1.19-2.20(m, 11.64H) 2.70-3.02(m, 2H) 3.03(s, 2.16H) 3.05(s, 3.84H) 3.49(d, J = 15.26Hz, 0.64H) 3.54(s, 1.92H) 3.83(s, 1.08H) 3.91(s, 3H) 4.08(d, J = 15.26Hz, 0.36H) 5.29(d, J = 15.26Hz, 0.36H) 5.50(d, J = 14.95Hz, 0.64H) 6.98-7.06(m, 1H) 7.16(d, J = 2.44Hz, 0.36H) 7.23(d, J = 2.44Hz, 0.64H) 7.30(d, J = 8.55Hz, 0.64H) 7.34(d, J = 8.55Hz, 0.36H) 7.56(dd, J = 8.55, 1.53Hz, 0.64H) 7.63(dd, J = 8.55, 1.53Hz, 0.36H) 7.88(d, J = 8.55Hz, 0.64H) 7.91(d, J = 8.55Hz, 0.36H) 8.12(s, 0.36H) 8.33(d, J = 1.53Hz, 0.64H)。

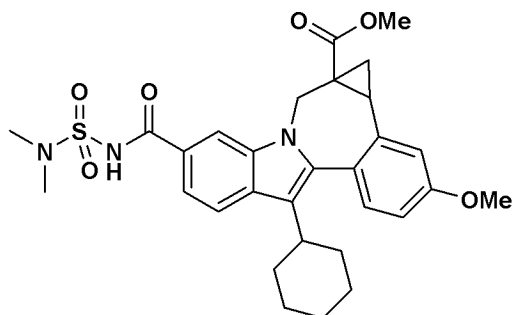
[0244] 用于制备标题化合物的可选择操作如下提供。

[0245] 在 N<sub>2</sub> 下,向配备有机械搅拌器、氮气进口及温度计的经火焰干燥的 1 升四颈圆底烧瓶中加入氢化钠(95%) (3.09 克,129.2 毫摩尔) 与无水 DMF(200 毫升)。在剧烈搅拌下分批加入碘化三甲基氧化铊(32.5 克,147.3 毫摩尔),在此期间温度上升至 30℃。搅拌 30 分钟后,迅速加入 13-环己基-10-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-3-(甲氧基)-7H-咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-6-甲酸甲酯(33.8 克,61.3 毫摩尔) 在无水 DMF(70 毫升) 中的溶液。将反应混合物在低于 30℃ 的温度搅拌 30 分钟,然后分批倒入 1N HCl(130 毫升) 在 H<sub>2</sub>O(2 升) 中的冰冷溶液中。将所得到的悬浮液以机械方式搅拌 1 小时后,过滤沉淀物,并以 H<sub>2</sub>O(100 毫升) 洗涤滤饼。将滤饼在 EtOAc 与 0.5N HCl(1 : 1,4 升) 之间分配。分离有机相,以 H<sub>2</sub>O(1 升) 与盐水(1 升) 洗涤,以 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤,并且在真空中浓缩。使残留物溶于 EtOAc(150 毫升) 中,并使溶液过滤经过硅胶垫(300 克,在己烷

中),且以 50% EtOAc/己烷(5 升)冲洗。使滤液在真空中浓缩,得到微黄色固体,将其与 50°C 至 0°C 的 10% EtOAc/TBME(220 毫升)一起研磨,得到 (+/-)-8-环己基-5-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸甲酯,其为白色固体(26.1 克,75%产率)。HPLC 纯度为 100%。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 11.61(s, 1H), 8.47(s, 0.5H), 8.25(s, 0.5H), 7.81-7.88(m, 1H), 7.57-7.63(m, 1H), 7.23-7.29(m, 2H), 7.01-7.07(m, 1H), 5.43(d, J = 15.0Hz, 0.5H), 5.22(d, J = 15Hz, 0.5H), 4.04(dd, J = 15.4 和 6.6Hz, 0.5H), 3.83(s, 3H), 3.75(s, 1H), 3.08-3.47(m, 0.5H), 3.29(s, 3H), 2.73-2.92(m, 8H), 1.11-1.99(m, 10.5H), 0.20(m, 0.5H); m/z566(M+H)<sup>+</sup>。

[0246] 中间体 9

[0247]



[0248] (-)-8-环己基-5-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸甲酯。

[0249] 使 (+/-)-8-环己基-5-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸甲酯的样品以 50 毫克/毫升的浓度溶于 EtOH/CH<sub>3</sub>CN 1/1+0.5% DEA(二乙胺)中。[DEA 的加入确保所述化合物在注射过程中留在溶液中]。然后在下文所示的条件下将此溶液注射至 Thar SFC-350 制备性 SFC 上。

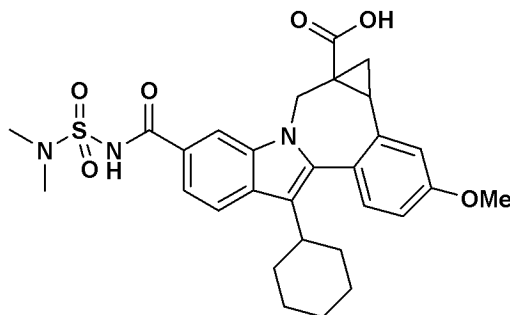
[0250] 在 Thar SFC-350 上的制备条件:色谱柱为 Chiralcel OJ-H 5×25 厘米;流动相为 25% [MeOH/CH<sub>3</sub>CN(1/1)]/CO<sub>2</sub>;压力(巴)为 100;流速(毫升/分钟)为 240;溶液浓度(毫克/毫升)为 50;注射量(毫升)为 4.5-5;循环时间(分钟/注射)为 6.5-7;温度(°C)为 45;通量(克/小时)为约 2;检测器波长(纳米)为 254。

[0251] 由 371.4 克外消旋起始原料得到总计 177.3 克所要第二洗脱的(-)异构体,其含有约 1 摩尔当量(Meq)的二乙胺。此物质使用下述操作来纯化。溶于二氯甲烷(800 毫升)中的混合物(24.7 克)先后以 0.5N HCl(1×400 毫升,1×240 毫升)、H<sub>2</sub>O(2×240 毫升)及盐水(2×240 毫升)洗涤。然后使有机层干燥(无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并蒸发,得到 22.33 克(-)-8-环己基-5-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸甲酯,其为黄色固体(92%收率)。HPLC<sup>1</sup> > 99% (保留时间为 2.38 分钟);LC/MS(ES<sup>+</sup>)566.51(M+H, 100)。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -194.64° (c 1.03, MeOH)。C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S·0.33H<sub>2</sub>O 的分析计算值:C, 63.04、H, 6.29、N, 7.35、S, 5.61、H<sub>2</sub>O, 1.04;实测值:C, 63.07、H, 6.01、N, 7.24、S, 5.58、H<sub>2</sub>O, 1.03。NMR 显示不存在 Et<sub>2</sub>NH(二乙胺)。使用下述分析性 HPLC 程序确定此物质的 EE(对映异构体过量)为 > 99%。

[0252] 在 Thar 分析性 SFC 上确定对映异构体过量的分析条件:分析性色谱柱为 Chiralcel OJ(0.46×25 厘米,10 μl);BPR 压力为 100 巴;温度为 35℃;流速为 3.0 毫升/分钟;流动相为 15% [MeOH/CH<sub>3</sub>CN(1/1)]/CO<sub>2</sub>;检测器波长为 254 纳米;保留时间(分钟)为 4 和 6.5。

[0253] 中间体 10

[0254]

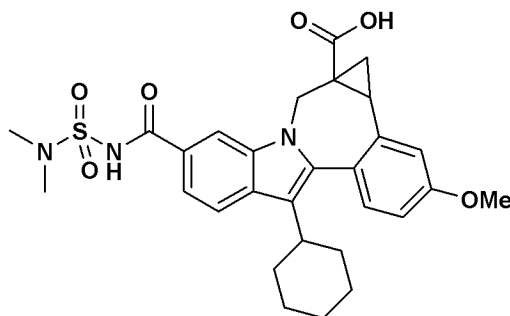


[0255] (-)-8-环己基-5-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸。

[0256] 历时 20 分钟向 (-)-8-环己基-5-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸甲酯(22.33 克,39.5 毫摩尔)在 MeOH(300 毫升)中的溶液中缓慢加入 1N NaOH(120 毫升),同时保持反应温度 < 30℃。在氮气下将混合物在室温搅拌 18 小时。HPLC 显示反应完成。向反应溶液中加入 1N HCl(130 毫升)。加入完成后,反应混合物的 pH 为约 2。对反应混合物中的甲醇进行蒸发。将水(300 毫升)加到混合物中,然后其以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1×600 毫升,1×200 毫升)萃取。合并的萃取物以 H<sub>2</sub>O(2×300 毫升)及盐水(2×300 毫升)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),并蒸发,得到 20.82 克(96%产率)标题化合物,其为黄色固体。HPLC 条件:色谱柱为 Phenomenoex Synergi Polar-RP 4 微米 4.6×50 毫米;UV 为 220 纳米;梯度时间为 4 分钟;流速为 4 毫升/分钟;75-100% B;溶剂 A 为含有 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 的 10% MeOH/90% H<sub>2</sub>O;溶剂 B 为含有 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 的 90% MeOH/10% H<sub>2</sub>O。HPLC > 99% (Rt 为 1.80 分钟) LC/MS(ES<sup>+</sup>) 552.25 (M+H, 100); [α]<sub>D</sub><sup>25C</sup>-166.99° (c 1.00, MeOH)。GC 分析:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>4.94%; C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S·0.16H<sub>2</sub>O·0.35CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 的分析计算值:C,60.37;H,5.87;N,7.20;S,5.49;H<sub>2</sub>O,0.49;CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,5.02。实测值:C,59.95;H,5.89;N,7.03;S,5.38;H<sub>2</sub>O,0.47;CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,4.94。

[0257] 中间体 11

[0258]



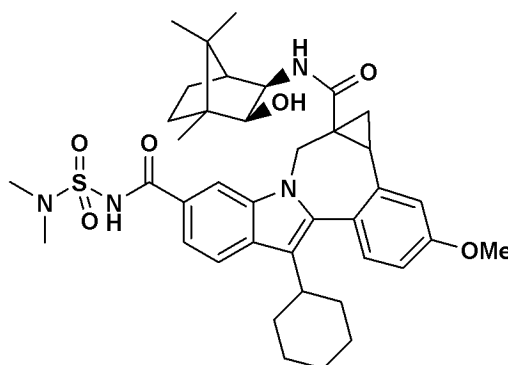
[0259] (+/-)-8-环己基-5-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-1,12b-二氢-11-甲

氧基 - 环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂萘 -1a(2H) - 甲酸。

[0260] 向 (+/-)-8- 环己基 -5-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂萘 -1a(2H) - 甲酸甲酯 (100 毫克, 0.177 毫摩尔) 在 THF/ 甲醇混合物 (2.0 毫升 / 2.0 毫升) 中的溶液中加入 2N NaOH 溶液 (1.0 毫升)。在微波条件下将反应混合物在 90°C 加热 5 分钟。然后将其浓缩, 以 1N HCl 溶液酸化, 并以乙酸乙酯 (2×20 毫升) 萃取。合并有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 及浓缩。残留物通过制备性 HPLC 来纯化, 得到所要产物, 其为淡黄色固体 (59 毫克, 60% 产率)。MS m/z 552(MH<sup>+</sup>), 保留时间 : 3.850 分钟 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, MeOD) δ ppm 0.25 (m, 0.38H) 1.14-2.22 (m, 11.62H) 2.69-2.98 (m, 2H) 3.02 (s, 2.28H) 3.02 (s, 3.72H) 3.41 (d, J = 15.00Hz, 0.62H) 3.88 (s, 3H) 4.01 (d, J = 15.00Hz, 0.38H) 5.26 (d, J = 15.00Hz, 0.38H) 5.45 (d, J = 14.64Hz, 0.62H) 6.94-7.02 (m, 1H) 7.13 (d, J = 2.56Hz, 0.38H) 7.21 (d, J = 2.20Hz, 0.62H) 7.26 (d, J = 8.42Hz, 0.62H) 7.30 (d, J = 8.78Hz, 0.38H) 7.53 (dd, J = 8.42, 1.46Hz, 0.62H) 7.61 (dd, J = 8.60, 1.65Hz, 0.38H) 7.85 (d, J = 8.42Hz, 0.62H) 7.89 (d, J = 8.42Hz, 0.38H) 8.10 (s, 0.38H) 8.28 (d, J = 1.46Hz, 0.62H)。

[0261] 中间体 12

[0262]



[0263] (1aR)-[部分]-8-环己基-N<sup>5</sup>-[[[(二甲基氨基)磺酰基]-1,12b-二氢-N<sup>1a</sup>-(2R,3S)-3-羟基-4,7,7-三甲基二环 [2.2.1] 庚-2-基]-11-甲氧基-环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂萘 -1a,5(2H) - 二甲酰胺。

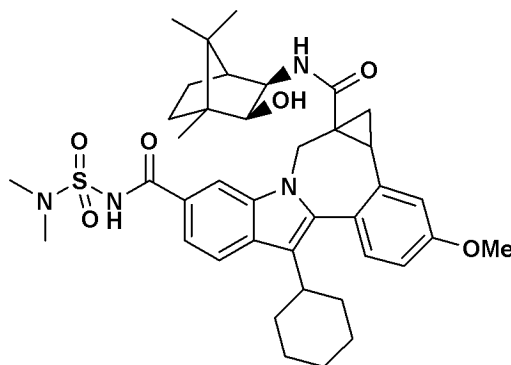
[0264] 将 TBTU (437 毫克, 1.36 毫摩尔) 与 DIPEA (二异丙基乙基胺) (0.95 毫升, 5.436 毫摩尔) 加到 (+/-)-8-环己基 -5-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂萘 -1a(2H) - 甲酸 (500 毫克, 0.906 毫摩尔) 在 DMSO (20.0 毫升) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 15 分钟。然后加入 (2S,3R)-3-氨基-1,7,7-三甲基二环 [2.2.1] 庚-2-醇 (280 毫克, 1.36 毫摩尔), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。以水使反应混合物淬灭, 并以 1N HCl 溶液酸化。褐色固体分离出来, 其通过过滤来收集。接着, 此物质通过制备性 HPLC 在下述条件下来分离: 色谱柱为 Waters Sunfire 19 毫米 × 100 毫米; 溶剂 A 为 10% CH<sub>3</sub>CN-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA; 溶剂 B 为 90% CH<sub>3</sub>CN-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA; 程序为以 65% 溶剂 B 开始, 最初保持时间为 5 分钟, 然后历时 30 分钟逐渐增加至 90% 溶剂 B; 流速为 25 毫升 / 分钟; 加载量为 50-60 毫克 / 操作。

[0265] 在上述 HPLC 条件下洗脱 (1aR)-[部分]-8-环己基-N<sup>5</sup>-[[[(二甲基氨基)磺酰基]-1,12b-二氢-N<sup>1a</sup>-(2R,3S)-3-羟基-4,7,7-三甲基二环 [2.2.1] 庚-2-基]-11-甲氧

基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a,5(2H)-二甲酰胺,接着洗脱(1aS)-[部分]-8-环己基-N<sup>5</sup>-[(二甲基氨基)磺酰基]-1,12b-二氢-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-羟基-4,7,7-三甲基二环[2.2.1]庚-2-基]-11-甲氧基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a,5(2H)-二甲酰胺。所得产物为淡黄色固体(230毫克,36%产率)。MS m/z 703(MH<sup>+</sup>),保留时间为3.936分钟。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,MeOD) δ ppm 0.14-0.24(m,2.64H) 0.51(s,2.46H) 0.72-2.21(m,20.9H) 2.49(m,0.18H) 2.62(m,0.82H) 2.85(m,0.18H) 2.96(m,0.82H) 3.03(s,6H) 3.39(m,0.82H) 3.49-3.58(m,1.64H) 3.71-3.80(m,0.36H) 3.90(s,3H) 4.17(d,J = 14.65Hz,0.18H) 5.06(d,J = 14.65Hz,0.18H) 5.37(d,J = 14.95Hz,0.82H) 6.73(d,J = 5.49Hz,0.82H) 6.98-7.05(m,1H) 7.08(d,J = 4.58Hz,0.18H) 7.10(d,J = 2.44Hz,0.18H) 7.21(d,J = 2.44Hz,0.82H) 7.31(d,J = 8.55Hz,0.82H) 7.34(d,J = 8.55Hz,0.18H) 7.59-7.64(m,1H) 7.87-7.93(m,1H) 7.99(s,0.18H) 8.09(d,J = 1.22Hz,0.82H)。

[0266] 中间体 13

[0267]



[0268] (1aS)-[部分]-8-环己基-N<sup>5</sup>-[(二甲基氨基)磺酰基]-1,12b-二氢-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-羟基-4,7,7-三甲基二环[2.2.1]庚-2-基]-11-甲氧基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a,5(2H)-二甲酰胺。

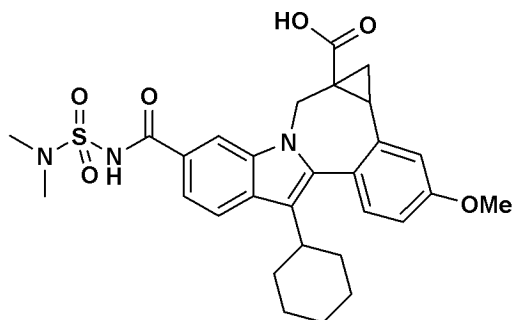
[0269] 将TBTU(437毫克,1.36毫摩尔)与DIPEA(0.95毫升,5.436毫摩尔)加到(+/-)-8-环己基-5-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸(500毫克,0.906毫摩尔)在DMSO(20.0毫升)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌15分钟。然后加入(2S,3R)-3-氨基-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]庚-2-醇(280毫克,1.36毫摩尔),并将反应混合物在室温搅拌过夜。以水使反应混合物淬灭,接着以1N HCl溶液酸化。褐色固体分离出来,其通过过滤来收集。接着,此物质通过制备性HPLC在下述条件下来分离:色谱柱为Waters Sunfire 19毫米×100毫米;溶剂A为10% CH<sub>3</sub>CN-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA;溶剂B为90% CH<sub>3</sub>CN-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA;程序为以65%溶剂B开始,最初保持时间为5分钟,接着历时30分钟逐渐增加至90%溶剂B;流速为25毫升/分钟;加载量为50-60毫克/操作。

[0270] 在上述HPLC条件下,在(1aR)-[部分]-8-环己基-N<sup>5</sup>-[(二甲基氨基)磺酰基]-1,12b-二氢-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-羟基-4,7,7-三甲基二环[2.2.1]庚-2-基]-11-甲氧基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a,5(2H)-二甲酰胺后洗脱(1aS)-[部分]-8-环己基-N<sup>5</sup>-[(二甲基氨基)磺酰基]-1,12b-二氢-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-羟基-4,7,7-三甲基二环

[2.2.1]庚-2-基]-11-甲氧基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a,5(2H)-二甲酰胺。所得产物为淡黄色固体(215毫克,34%产率)。MS  $m/z$ 703( $MH^+$ ),保留时间为4.038分钟。 $^1H$  NMR(500MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 0.20(m, 0.38H) 0.75(s, 1.86H) 0.76(s, 1.86H) 0.84(s, 1.86H) 0.85(s, 1.14H) 0.89-2.18(m, 18.9H) 2.52(m, 0.38H) 2.70(m, 0.62H) 2.85(m, 0.38H) 2.97(m, 0.62H) 3.03(s, 2.28H) 3.04(s, 3.72H) 3.33-3.39(m, 0.62H) 3.43-3.51(m, 1.24H) 3.73-3.77(m, 0.38H) 3.78-3.84(m, 0.38H) 3.90(s, 1.86H) 3.90(s, 1.14H) 4.14(d,  $J = 14.65$ Hz, 0.38H) 5.11(d,  $J = 14.65$ Hz, 0.38H) 5.44(d,  $J = 15.26$ Hz, 0.62H) 6.68(d,  $J = 4.88$ Hz, 0.62H) 6.96-7.03(m, 1H) 7.07(d,  $J = 5.19$ Hz, 0.38H) 7.12(d,  $J = 2.44$ Hz, 0.38H) 7.23(d,  $J = 2.14$ Hz, 0.62H) 7.27(d,  $J = 8.54$ Hz, 0.62H) 7.33(d,  $J = 8.54$ Hz, 0.38H) 7.55(dd,  $J = 8.39, 1.68$ Hz, 0.62H) 7.62(dd,  $J = 8.55, 1.53$ Hz, 0.38H) 7.87(d,  $J = 8.54$ Hz, 0.62H) 7.91(d,  $J = 8.55$ Hz, 0.38H) 8.08(d,  $J = 1.22$ Hz, 0.38H) 8.10(d,  $J = 1.22$ Hz, 0.62H)。

[0271] 中间体 14

[0272]

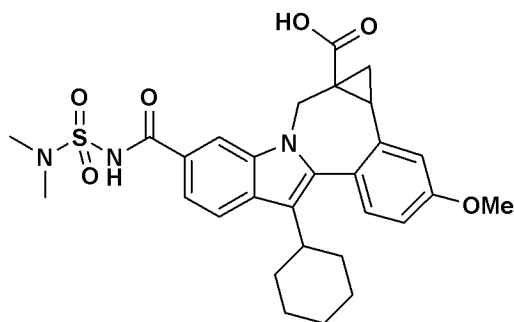


[0273] (-)-8-环己基-5-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸。

[0274] 将10N NaOH溶液(2.0毫升,20毫摩尔)与4毫升水加到(1aR)-[部分]-8-环己基-N<sup>5</sup>-[(二甲基氨基)磺酰基]-1,12b-二氢-N<sup>1a</sup>-(2R,3S)-3-羟基-4,7,7-三甲基二环[2.2.1]庚-2-基]-11-甲氧基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a,5(2H)-二甲酰胺(160毫克,0.228毫摩尔)在THF(四氢呋喃)/MeOH(甲醇)(7毫升/7毫升)中的溶液中。在微波条件下将反应混合物在120℃加热1小时。然后将其浓缩,以浓HCl溶液酸化,并以乙酸乙酯萃取两次(2×30毫升)。合并有机层,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤,并且在真空中浓缩成橙色油状物。接着,粗产物通过制备性HPLC色谱柱来纯化,得到产物,其为淡黄色固体(80毫克,64%产率)。平均旋光率(average specific rotation)为-130.85°;溶剂为MeOH;波长为589纳米;50厘米样品池。MS  $m/z$ 552( $MH^+$ ),保留时间:3.760分钟。 $^1H$  NMR(500MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 0.27(m, 0.38H) 1.14-2.22(m, 11.62H) 2.76(m, 0.38H) 2.80-2.92(m, 1H) 2.92-3.09(m, 6.62H) 3.45(d,  $J = 14.95$ Hz, 0.62H) 3.90(s, 1.86H) 3.91(s, 1.14H) 4.04(d,  $J = 15.26$ Hz, 0.38H) 5.28(d,  $J = 15.26$ Hz, 0.38H) 5.47(d,  $J = 15.26$ Hz, 0.62H) 6.95-7.05(m, 1H) 7.15(d,  $J = 2.75$ Hz, 0.38H) 7.23(d,  $J = 1.83$ Hz, 0.62H) 7.28(d,  $J = 8.55$ Hz, 0.62H) 7.33(d,  $J = 8.54$ Hz, 0.38H) 7.54(dd,  $J = 8.39, 1.68$ Hz, 0.62H) 7.63(dd,  $J = 8.55, 1.53$ Hz, 0.38H) 7.86(d,  $J = 8.55$ Hz, 0.62H) 7.91(d,  $J = 8.55$ Hz, 0.38H) 8.11(d,  $J = 1.22$ Hz, 0.62H) 8.29(d,  $J = 1.22$ Hz, 0.38H)。

[0275] 中间体 15

[0276]

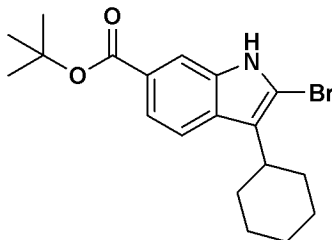


[0277] (+)-8-环己基-5-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸。

[0278] 将 10N NaOH 溶液 (1.8 毫升, 18 毫摩尔) 与 4 毫升水加到 (1aS)-[部分]-8-环己基-N<sup>5</sup>-[(二甲基氨基)磺酰基]-1,12b-二氢-N<sup>1a</sup>-[(2R,3S)-3-羟基-4,7,7-三甲基二环[2.2.1]庚-2-基]-11-甲氧基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a,5(2H)-二甲酰胺 (130 毫克, 0.185 毫摩尔) 在 THF/MeOH(7 毫升/7 毫升) 中的溶液中。在微波条件下将反应混合物在 120°C 加热 1 小时。将其浓缩, 以浓 HCl 溶液酸化, 并以乙酸乙酯萃取两次 (2×30 毫升)。合并有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 并且在真空中浓缩, 得到橙色油状物。然后粗产物通过制备性 HPLC 色谱柱来纯化, 得到产物, 其为淡黄色固体 (68 毫克, 67% 产率)。平均旋光率为 +174.73°; 溶剂为 MeOH; 波长为 589 纳米; 50 厘米样品池。MS m/z 552(MH<sup>+</sup>), 保留时间为 3.773 分钟。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOD) δ ppm 0.27(m, 0.38H) 1.14-2.22(m, 11.62H) 2.76(m, 0.38H) 2.80-2.92(m, 1H) 2.92-3.09(m, 6.62H) 3.45(d, J = 14.95Hz, 0.62H) 3.90(s, 1.86H) 3.91(s, 1.14H) 4.04(d, J = 15.26Hz, 0.38H) 5.28(d, J = 15.26Hz, 0.38H) 5.47(d, J = 15.26Hz, 0.62H) 6.95-7.05(m, 1H) 7.15(d, J = 2.75Hz, 0.38H) 7.23(d, J = 1.83Hz, 0.62H) 7.28(d, J = 8.55Hz, 0.62H) 7.33(d, J = 8.54Hz, 0.38H) 7.54(dd, J = 8.39, 1.68Hz, 0.62H) 7.63(dd, J = 8.55, 1.53Hz, 0.38H) 7.86(d, J = 8.55Hz, 0.62H) 7.91(d, J = 8.55Hz, 0.38H) 8.11(d, J = 1.22Hz, 0.62H) 8.29(d, J = 1.22Hz, 0.38H)。

[0279] 中间体 16

[0280]



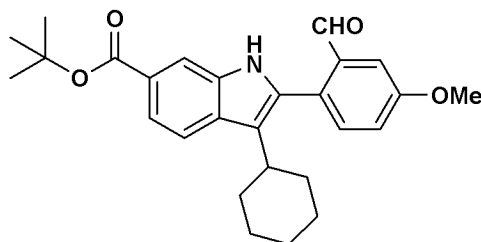
[0281] 2-溴-3-环己基-1H-吡啶-6-甲酸(1,1-二甲基乙基)酯。

[0282] 向机械搅拌的 2-溴-3-环己基-1H-吡啶-6-甲酸 (80 克, 0.24mol) 于无水二氯甲烷 (1.2L) 和 THF(100mL) 中的溶液中加入经活化的分子筛(4Å, 80 克) 和碳酸银 (275 克, 0.99mol)。将反应混合物冷却至 0°C, 并滴加叔丁基溴 (142 克, 1.04mol)。将混合物在室温搅拌过夜, 并通过 TLC(己烷-乙酸乙酯 80 : 20, R<sub>f</sub>(产物) = 0.7) 进行监测。如果留有任

何溴代酸未发生转化,则再加入 10%的碳酸银,并再继续搅拌 2-4 小时。结束后,将反应混合物过滤通过薄的硅藻土床。滤渣 (filtrand) 用二氯甲烷 (500mL) 洗涤。真空浓缩合并的滤液,由此得到的粗产物通过硅胶色谱 (230-400 目) (用 0-2% 乙酸乙酯 / 石油醚的梯度进行洗脱) 进行纯化。合并同质的级分,并减压蒸发,得到 80 克 (85%) 标题化合物。HPLC: 90.1% (RT = 6.56 分钟), 柱: C18BDS (50 × 4.6mm), 流动相: 0.1% TFA / 水: ACN (乙腈) 的梯度 (30 → 100 → 30), 流速: 0.8mL / 分钟。LCMS: 99.8% (RT = 4.44min), 柱: Geneis, C1850 × 4.6mm, 流动相: 0.1% 甲酸 / 水: ACN 的梯度 (70 → 95 → 70), 流速: 0.8mL / 分钟, M-1 = 376.5。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (400MHz) δ 1.37-1.40 (m, 3H, 环己基), 1.62 (s, 9H, 叔丁基), 1.80-1.94 (两组多重峰, 分别是 3H 和 4H, 环己基部分), 2.81 (m, 1H, 环己基 - 苄型的 CH (CH of cyc. Hexyl-benzylic)), 7.70-7.75 (m, 2H, 吡啶 -H<sub>4</sub> 和 H<sub>5</sub>), 8.04 (s, 1H, 吡啶 -H<sub>7</sub>), 8.52 (s, 1H, 吡啶 -NH)。

[0283] 中间体 17

[0284]

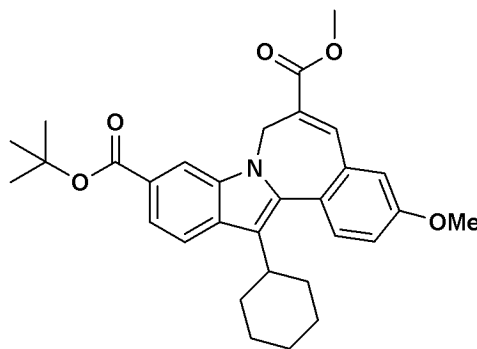


[0285] 3-环己基-2-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-甲酸 (1,1-二甲基乙基) 酯。

[0286] 将 2-溴-3-环己基-1H-吡啶-6-甲酸叔丁酯 (72 克, 0.19mol) 溶解在甲苯和乙醇的 1 : 1 混合物 (720mL) 中并脱气。然后加入 LiCl (23.9 克, 0.51mol), 接着加入碳酸钠 (720mL, 经单独脱气的浓度为 1.0M 的溶液) 和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13.1 克, 0.011mol)。搅拌 0.25 小时后, 加入 2-甲酰基-4-甲氧基苯基硼酸 (41.1 克, 0.22mol), 并将反应混合物加热至 85°C 且保持 4 小时。然后通过 TLC (己烷 - 乙酸乙酯 80 : 20, R<sub>f</sub> (产物) = 0.55) 监测反应。结束后, 将反应混合物冷却至室温, 加入水 (1.0L), 然后加入乙酸乙酯 (1.0L)。有机层用盐水洗涤, 干燥并真空浓缩, 得到标题化合物, 其为黄色固体。收率: 75 克 (74%)。HPLC: 99.7% (RT = 6.30min), 柱: C18BDS (4.6 × 50mm), SC-307, 流动相: 0.1% TFA / 水: ACN 的梯度 (30 → 100 → 30), 流速: 0.8mL / 分钟。LCMS: 98.0% (RT = 5.28min), 柱: Geneis, C18 (50 × 4.6mm), 流动相: 0.1% 甲酸 / 水: ACN 的梯度 (70 → 95 → 70), 流速: 0.8mL / 分钟, M-1 = 432.2。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (400MHz) δ 1.40-1.48 (m, 3H, 环己基), 1.57 (s, 9H, 叔丁基), 1.84-1.90 (m, 7H, 环己基部分), 3.09 (m, 1H, 环己基 - 苄型的 CH), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.55 (d, J = 4Hz, 1H, 芳基 H<sub>2</sub>), 7.06 (d, 1H, 芳基 H<sub>3</sub>), 7.08 (s, 1H, 芳基 H<sub>6</sub>), 7.23 (d, 1H, 吡啶 -H<sub>5</sub>), 7.53 (d, J = 8Hz, 1H, 吡啶 -H<sub>4</sub>), 7.70-7.75 (m, 2H, NH+ 吡啶 -H<sub>7</sub>), 8.06 (s, 1H, CHO)。

[0287] 中间体 18

[0288]

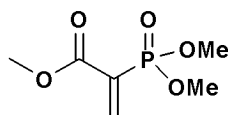


[0289] 13-环己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂草-6,10-二甲酸10-(1,1-二甲基乙基)酯·6-甲酯。

[0290] 将3-环己基-2-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-6-甲酸叔丁酯(62.5克,0.144mol)溶解在无水DMF(1.2L)中并机械搅拌。然后加入碳酸铯(84克,0.17mol)和2-(二甲氧基磷酰基)丙烯酸甲酯(GC纯度为65-70%,56.2克,0.18mol),将反应混合物加热至65℃且保持4小时,且通过TLC(己烷-乙酸乙酯80:20,  $R_f$ (产物)=0.7)监测反应。结束后,将混合物冷却至室温,然后用水(1.0L)淬灭。黄色固体沉淀出来,过滤收集所述固体并风干。然后将该物质在甲醇中浆化,过滤,并真空干燥,得到产物,其为黄色粉末(70克,90%)。HPLC:99.1%(RT=6.45分钟),柱:C18BDS(4.6×50mm),流动相:0.1%TFA/水:ACN的梯度(30→100→30),流速:0.8毫升/分钟。LCMS:100%(RT=7.00分钟),柱:Geneis,C18(50×4.6mm),流动相:0.1%甲酸/水:ACN的梯度(70→95→70),流速:0.8毫升/分钟,  $M+1=502.2$ 。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)(400MHz) δ 1.10-1.30(m,3H,环己基),1.64(s,9H,叔丁基),1.77-2.07(m,7H,环己基部分),2.80(m,1H,环己基-苣型的CH),3.84(s,3H,OCH<sub>3</sub>),3.93(s,3H,COOCH<sub>3</sub>),4.15和5.65(两个宽峰,各为1H,烯丙酰基的CH<sub>2</sub>(allylic CH<sub>2</sub>)),6.95(s,1H,芳基H<sub>6</sub>),7.01(d,1H,芳基H<sub>2</sub>),7.53(d,J=8Hz,1H,芳基H<sub>3</sub>),7.70(d,J=4Hz,1H,吲哚-H<sub>5</sub>),7.84(s+d,2H,烯基的H+吲哚-H<sub>4</sub>),8.24(s,1H,吲哚-H<sub>7</sub>);<sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>)(100.0MHz) δ 166.92,165.71,158.96,142.28,136.47,13.50,134.61,132.43,132.01,129.73,124.78,124.68,120.33,119.39,119.04,115.62,115.05,111.27,80.27,55.49,52.50,39.09,36.81,33.40,28.38,27.15,26.28。

[0291] 中间体 19

[0292]



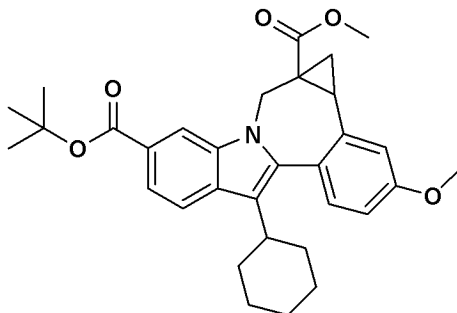
[0293] 2-(二甲氧基磷酰基)-2-丙烯酸甲酯。

[0294] 向配备有机械搅拌器、冷凝器、温度控制器和氮气进口的5L四颈圆底烧瓶中加入低聚甲醛(40.5克,1.35摩尔)、MeOH(甲醇)(2L)和哌啶(2mL)。将反应混合物在氮气气氛下加热至回流且保持3小时。冷却到50℃后,一次性加入2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(150克,0.824摩尔)。将反应混合物继续回流18小时。冷却到室温后,真空浓缩反应溶液,得到透明无色油状物。在配备有温度控制器、氮气进口、磁力搅拌器和迪安-斯托克分水器(Dean-Stark apparatus)的3L四颈圆底烧瓶中将上述油状物溶解在无水甲苯(1L)中。向溶液中加入TsOH·H<sub>2</sub>O(5.2克)。然后将反应混合物共沸回流18小时,从而除去甲

醇。冷却到室温后,将溶液真空浓缩,得到黄色油状物,将其在 150-155°C /0.2mm Hg 的条件下真空蒸馏,得到产物,其为无色油状物 (135.0 克)。根据  $^1\text{H}$  NMR 确定纯度为 90%。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.0(dd,  $J = 42.4$  和 1.5Hz, 1H), 6.73(dd,  $J = 20.5$  和 1.8Hz, 1H), 3.80(s, 6H), 3.76(s, 3H)。

[0295] 中间体 20

[0296]



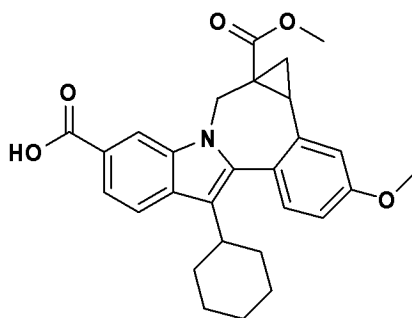
[0297] (+/-)-8-环己基-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并[d]吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a,5(2H)-二甲酸5-(1,1-二甲基乙基)酯·1a-甲酯。

[0298] 在氮气下将氢化钠(96毫克,4毫摩尔)加到搅拌的氯化三甲基氧化硅(567毫克,4.4毫摩尔)在无水的DMSO(10毫升)中的悬浮液中。将所得到的混合物在室温搅拌30-45分钟,然后以小份分批加入纯净的13-环己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂草-6,10-二甲酸10-(1,1-二甲基乙基)酯·6-甲酯(1.0克,2毫摩尔)。悬浮液以DMSO(5毫升)稀释,并在50°C加热3-4小时。使反应混合物冷却至室温,并加入水。固体分离出来,其通过过滤来收集,并以水洗涤,接着风干过夜,得到1.15克粗产物。此物质通过快速柱色谱(硅胶,3% MeOH/DCM(二氯甲烷))来纯化,得到纯标题化合物(0.96克)。LC/MS:保留时间3.816分钟; $m/e$  516( $\text{MH}^+$ )。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):基于化合物的NMR光谱,发现产物以相互转化的旋转异构体(rotamer)的形式存在。

[0299] 下述操作为对外消旋的(+/-)-8-环己基-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并[d]吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a,5(2H)-二甲酸5-(1,1-二甲基乙基)酯·1a-甲酯进行拆分的方法的实施例。使(+/-)-8-环己基-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并[d]吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a,5(2H)-二甲酸5-(1,1-二甲基乙基)酯·1a-甲酯的样品溶于异丙醇与乙腈的混合物(8:2)中,所得到的最终浓度为20毫克/毫升。将此混合物注射至使用下述条件的制备性手性SFC色谱系统上:Chiralcel OJ-H色谱柱,4.6×250毫米,5微米;流动相为8% MeOH/ $\text{CO}_2$ ;温度为35°C;流速为2毫升/分钟并保持16分钟;UV监测在260纳米;注射量为5微升浓度为约20.0毫克/毫升的IPA:ACN(8:2)溶液。

[0300] 中间体 21

[0301]

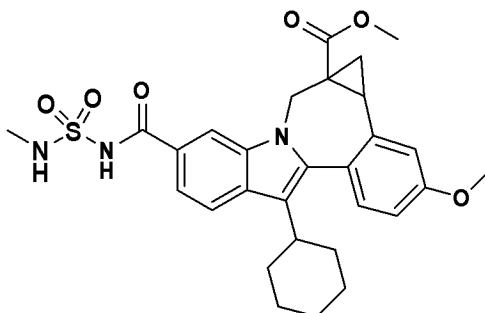


[0302] (+/-)-8-环己基-1,12b-二氢-11-甲氧基-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a,5(2H)-二甲酸1a-甲酯。

[0303] 将TFA(三氟乙酸)(5毫升)加到(+/-)-8-环己基-1,1a,2,12b-四氢-11-甲氧基-1a-(甲氧基羰基)-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酸叔丁酯(515毫克,1毫摩尔)在无水DCM(二氯甲烷)(10毫升)中的溶液中。将所得到的溶液在室温搅拌约8至12小时。然后使反应混合物蒸发至干,得到标题化合物(0.47克,100%)。LC/MS:保留时间为2.245分钟;m/e 460(MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):基于化合物的NMR光谱,发现产物以相互转化的旋转异构体的混合物的形式存在。

[0304] 中间体 22

[0305]



[0306] 8-环己基-1,12b-二氢-11-甲氧基-5-[[[(甲基氨基)磺酰基]氨基]羰基]-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸甲酯。

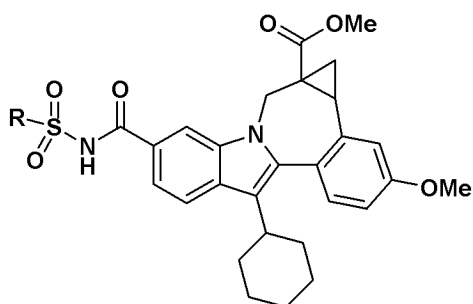
[0307] 将8-环己基-1,1a,2,12b-四氢-11-甲氧基-1a-(甲氧基羰基)-环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酸(140毫克,0.31毫摩尔)与CDI(64毫克,0.40毫摩尔)在THF(3毫升)中的溶液在60℃搅拌1小时。加入N-甲基氨基磺酰胺(68毫克,0.62毫摩尔)与DBU(71.6毫克,0.47毫摩尔),并将混合物在60℃搅拌过夜。然后将反应混合物倒入冷水中,以稀盐酸酸化,并萃取到乙酸乙酯中。萃取物先后以稀盐酸(0.1N)与盐水洗涤,接着干燥(无水硫酸钠),过滤,及蒸发,得到标题化合物,其为褐色固体。ESI-MS m/e 552(MH<sup>+</sup>)。使用此物质而无需进一步纯化。

[0308] 中间体 23

[0309]



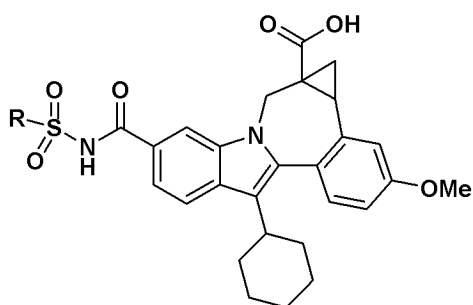




[0326] 制备磺酰胺的一般操作。将酸 (1 当量) 与羰基二咪唑 (1.5 当量) 于无水 THF 中的混合物在 50°C 加热 30 分钟, 并使其冷却至室温。然后依次加入 1 当量磺酰胺 ( $R = NR_2$ ) 或磺酰胺 ( $R = \text{烷基或芳基}$ ) 和 DBU (2 当量)。将所得混合物在室温搅拌过夜。用酸性水溶液处理后, 分离出的粗制产物通过制备性 HPLC 纯化, 得到标题中间体。

[0327] 中间体 32

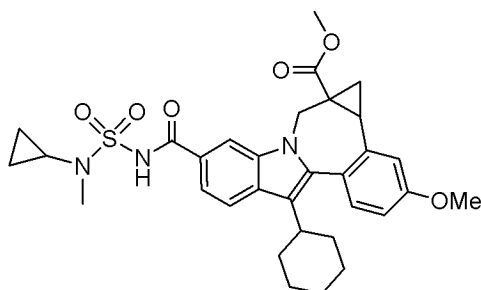
[0328]



[0329] 制备酸的一般操作。使用 1N NaOH/THF-MeOH 使甲酯水解。

[0330] 中间体 33

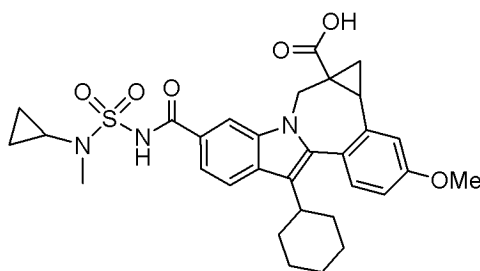
[0331]



[0332] 将纯净的 CDI (0.049g, 0.302mmol) 加至搅拌的酸 (0.092g, 0.200mmol) 于 THF (1ml) 中的溶液中, 将混合物在 50°C 加热 30 分钟, 然后使其冷却至室温。然后依次加入 N-环丙基-N-甲基磺酰胺 (0.0451g, 0.300mmol) 和 DBU (0.060ml, 0.400mmol)。将混合物超声处理 1-2 小时, 然后在室温搅拌过夜。将反应用 MeOH (0.5ml) 淬灭, 然后用 1N HCl 酸化并用 EtOAc (2X25mL) 萃取, 用水和盐水洗涤并干燥 ( $Na_2SO_4$ )。粗制产物 (0.123g) 通过硅胶快速色谱法纯化 (5% MeOH/DCM) 得到期望的产物, 其为灰白色固体 (0.101g 85%)。

[0333] 中间体 34

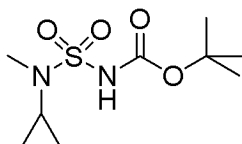
[0334]



[0335] 氮气中, 将 1N NaOH(2mL, 2.000mmol) 加至搅拌的甲酯 (0.098g, 0.166mmol) 于 THF-MeOH 中的溶液中。将混合物在室温搅拌 2 小时, 然后用 1NHCl (3ml) 酸化, 用 EtOAc (2X25ml) 萃取, 用水和盐水洗涤, 并干燥 (MgSO<sub>4</sub>)。蒸发溶剂得到酸, 其为灰白色固体 (0.0942g, 98%)。LC/MS :m/e 578(MH<sup>+</sup>)。LC/MS 方法: 开始浓度: 0B%, 结束浓度: 100% B; 梯度时间: 3 分钟; 停止时间: 4 分钟; 流速: 4ml/min; 波长: 220; 溶剂 A: 10% MeOH/90% H<sub>2</sub>O/0.1% 三氟乙酸; 溶剂 B: 10% H<sub>2</sub>O/90% MeOH/0.1% 三氟乙酸; 柱: XBridge 4.6X50mm S5。

[0336] 中间体 35

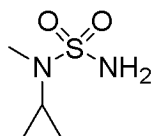
[0337]



[0338] 在 0°C, 将叔丁醇 (1.35mL, 14mmol) 滴加到 CSI (1.24mL, 14mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 溶液中。将生成的溶液在 0°C 搅拌 2 小时。滴加 N-甲基丙-2-胺 (1.57ml, 14.13mmol) 和 TEA (2.167ml, 15.54mmol) 于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3ml) 中的溶液。将生成的反应混合物在室温搅拌 2 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释并用冷的 1N HCl 溶液和盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 除去溶剂, 残余物通过 Biotage40M 柱纯化 (EtOAc-MeOH(90-10)/己烷 5% 至 100%) 得到产物, 其为无色凝胶 (2.3g, 65%)<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.19(d, J = 6.55Hz, 6H) 1.49(s, 9H) 2.90(s, 3H) 4.05-4.26(m, 1H) 7.02(br. s., 1H)。

[0339] 中间体 36

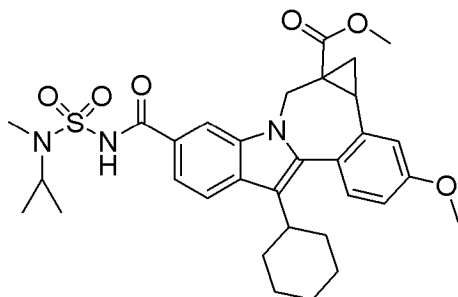
[0340]



[0341] 向 N-异丙基-N-甲基氨磺酰基氨基甲酸叔丁酯 (2.3g, 9.12mmol) 中加入冷 HCl (6mL, 24.00mmol), 在室温搅拌 2 小时, 除去溶剂得到产物, 其为浅褐色固体 (1.38g, 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.16(d, J = 6.80Hz, 5H) 2.72(s, 3H) 4.16(dt, J = 13.53, 6.70Hz, 1H) 4.43(br. s., 1H)。

[0342] 中间体 37

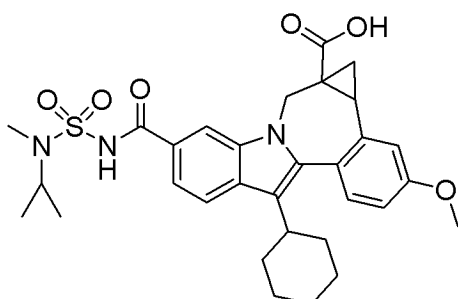
[0343]



[0344] 使用 CDI 和 DBU 由酸 (0.25g, 0.54mmol) 和胺制备产物 (0.261g, 81%)。LC-MS 保留时间 :3.635 分钟 ;MS m/z (M+H) 594。<sup>1</sup>H NMR 显示化合物以旋转异构体 (~4/3) 存在。LC/MS 方法 :开始的浓度为 0% B, 结束的浓度为 100% B ;梯度时间 :3 分钟 ;停止时间 :4 分钟 ;流速 :4ml/min ;波长 :220 ;溶剂 A :10% MeOH/90% H<sub>2</sub>O/0.1% 三氟乙酸 ;溶剂 B :10% H<sub>2</sub>O/90% MeOH/0.1% 三氟乙酸 ;柱 :XBridge 4.6X50mm S5。

[0345] 中间体 38

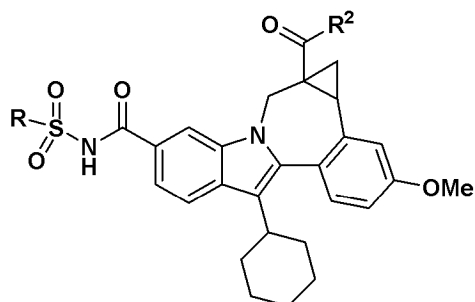
[0346]



[0347] 使用于 THF/MeOH 中的 NaOH 由酯 (0.258g, 0.435mmol) 制备酸 (0.22g, 87%)。分离出酸, 其为浅黄色固体。LC-MS 保留时间 :3.608 分钟 ;MS m/z (M+H) 580。LC/MS 方法 :开始的浓度为 0% B, 结束浓度为 100% B ;梯度时间 :3 分钟 ;停止时间 :4 分钟 ;流速 :4ml/min ;波长 :220 ;溶剂 A :10% MeOH/90% H<sub>2</sub>O/0.1% 三氟乙酸 ;溶剂 B :10% H<sub>2</sub>O/90% MeOH/0.1% 三氟乙酸 ;柱 :XBridge 4.6X50mm S5。<sup>1</sup>H NMR 表明存在旋转异构体 (~1/2)。主要异构体 :<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.41 (t, J = 6.30Hz, 1H) 1.08-2.15 (m, 17H) 2.63-2.80 (m, 1H) 2.84-2.96 (m, 1H) 3.04 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.03 (d, J = 14.86Hz, 1H) 4.22-4.41 (m, 1H) 5.35 (d, J = 15.11Hz, 1H) 6.86 (dd, J = 8.44, 2.39Hz, 1H) 6.98 (d, J = 2.27Hz, 1H) 7.20 (d, J = 8.56Hz, 1H) 7.67 (d, J = 8.31Hz, 1H) 7.81-7.89 (m, 1H) 8.10 (s, 1H)。

[0348] 中间体 39

[0349]



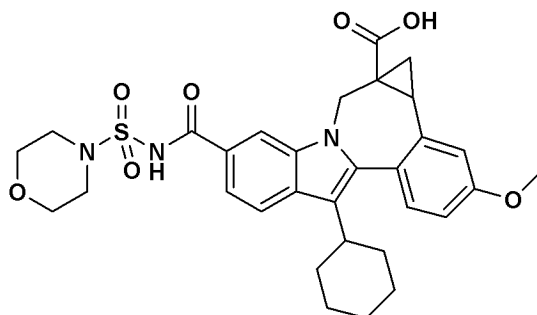
[0350] 制备一些酰胺实例的一般操作。将酸衍生物 (1 当量) 与相应的胺 (1.2 当量)、三乙胺 (2-3 当量) 和 TBTU (1.3 当量) 在无水的 DMF 中合并并在室温搅拌 1-2 小时, 直到酰胺

偶联结束。分离出的粗制产物通过制备性 HPLC 纯化,得到所需酰胺。

[0351] 除非指出,在下面操作中制备的化合物通过以下 LC/MS 方法分析:分析条件为柱: PHENOMENEX-LUNA 3.0X50mm S10;流动相:(A)10:90 甲醇-水;(B)90:10 甲醇-水;缓冲液:0.1% TFA;梯度范围:0-100% B;梯度时间:2 分钟;流速:4mL/min;分析时间:3 分钟;检测:检测器 1:UV(在 220nm 处);检测器 2:MS(ESI+)。

[0352] 中间体 40

[0353]

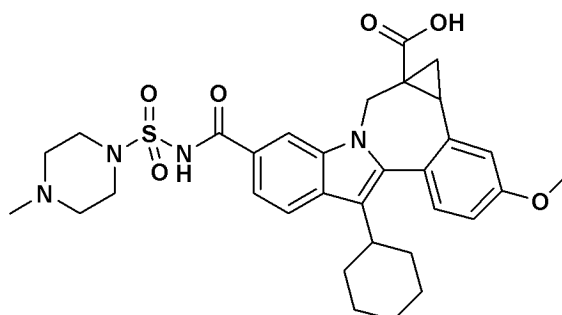


[0354] (+/-)-8-环己基-5-(吗啉代磺酰基氨甲酰基)-1,1a,2,12b-四氢-11-甲氧基-环丙并[d]吲哚并[2,1-a][2H]苯并氮杂草-1a-甲酸

[0355] 将产物通过制备性 HPLC 纯化并分离,其为米色固体。LC/MS:保留时间:1.968 分钟;m/e 460(MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):观察到化合物以互变旋转异构体存在。

[0356] 中间体 41

[0357]



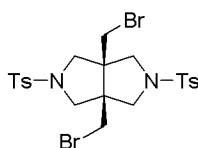
[0358] (+/-)-8-环己基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基氨甲酰基)-1,1a,2,12b-四氢-11-甲氧基-环丙并[d]吲哚并[2,1-a][2H]苯并氮杂草-1a-甲酸。

[0359] 将产物通过制备性 HPLC 纯化并以单 TFA 盐形式分离,其为米色固体。LC/MS:保留时间:1.687 分钟;m/e 607(MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):观察到化合物以互变旋转异构体存在。

[0360] 标记有 A 的所有化合物为外消旋混合物,标记有 B 的化合物为单一对映异构体。环丙基环与氮杂草稠合的化合物为顺式稠合的。

[0361] 中间体 42

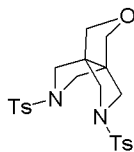
[0362]



[0363] 3a,6a-二(溴甲基)-2,5-二((4-甲基苯基)磺酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。根据 J. Org. Chem. 1996, 61, 8897-8903. MW 606.4 制备。

[0364] 中间体 43

[0365]

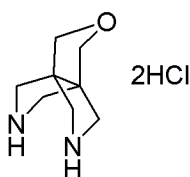


[0366] 5,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)二氢-4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)咪喃并[3,4-c]吡咯

[0367] 通过 J. Org. Chem. 1996, 61, 8897-8903 中描述的操作制备。

[0368] 中间体 44

[0369]

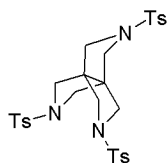


[0370] 二氢-4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)咪喃并[3,4-c]吡咯二盐酸盐。

[0371] 将氢化铝锂 (1.0M 于 THF 中) (17.3mL, 17.3mmol) 加至粗制 5,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)二氢-4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)咪喃并[3,4-c]吡咯 (中间体 43) (800mg, 1.73mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 4 天。向反应混合物中加入 Et<sub>2</sub>O (100mL), 然后滴加水 (1.5mL), 然后加入 10N NaOH (水溶液) (1.5mL)。气体放出停止后, 将混合物用硅藻土过滤。滤液用 HCl (2.0M 于 Et<sub>2</sub>O 中, 2mL) 酸化, 形成了白色沉淀并浓缩成粉色固体, 将该固体用 Et<sub>2</sub>O 研磨, 然后用 MeOH 研磨, 得到二氢-4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)咪喃并[3,4-c]吡咯二盐酸盐 (254mg, 1.65mmol, 95% 收率), 其为白色固体。LCMS: m/e 155 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间: 0.26 分钟 (柱: SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 / 10% 乙腈 / 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 / 90% 乙腈 / 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 2 分钟, 流速 = 4mL/min.)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.24-9.90 (4H, m), 3.82 (4H, s), 3.56 (4H, d, J = 12.21Hz), 3.18 (4H, d, J = 12.21Hz)。

[0372] 中间体 45

[0373]

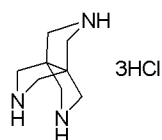


[0374] 2,5,8-三((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)吡咯并[3,4-c]吡咯。

[0375] 通过 J. Org. Chem. 1996, 61, 8897-8903 中描述的操作制备。

[0376] 中间体 46

[0377]

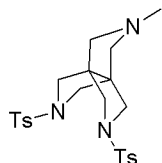


[0378] 四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)吡咯并[3,4-c]吡咯三盐酸盐。

[0379] 将氢化铝锂(1.0M于THF中)(19.7mL,19.7mmol)加至2,5,8-三((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)吡咯并[3,4-c]吡咯(中间体45)(810mg,1.32mmol)于THF(20mL)中的溶液中,将混合物在室温搅拌2天。向反应混合物中加入Et<sub>2</sub>O(100mL),然后滴加水(2mL),接着加入10N NaOH(水溶液)(2mL)。气体放出停止后,将混合物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并用硅藻土过滤。将滤液用HCl(2.0M于Et<sub>2</sub>O中,2mL)酸化,形成白色沉淀,浓缩干燥,将残余物先后用Et<sub>2</sub>O和MeOH研磨得到四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)吡咯并[3,4-c]吡咯三盐酸盐(80mg,0.52mmol,40%收率),其为白色固体。LCMS:m/e=154(M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间:0.25分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A=90%水/10%乙腈/0.1%TFA。溶剂B=10%水/90%乙腈/0.1%TFA。起始浓度=0%B。结束浓度=100%B。梯度时间=2分钟,流速=4mL/min.)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.21(6H,宽单峰),3.59(12H,宽单峰)。

[0380] 中间体47

[0381]

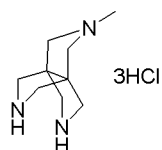


[0382] 四氢-2-甲基-5,8-二[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)吡咯并[3,4-c]吡咯。

[0383] 将浓度为2.0M的甲基胺的THF溶液(15mL,30mmol)加至3a,6a-二(溴甲基)-2,5-二((4-甲基苯基)磺酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(中间体42)(2g,3.3mmol)于DMSO(30mL)中的悬浮液中,将混合物在密封管中在120℃搅拌1天。真空除去溶剂,残余物在CHCl<sub>3</sub>(100mL)和盐水(50mL)之间分配。有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并浓缩成黄色固体,通过硅胶快速色谱法纯化所述固体(SiO<sub>2</sub>,EtOAc/己烷33%至100%EtOAc)得到产物四氢-2-甲基-5,8-二[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)吡咯并[3,4-c]吡咯(810mg,1.70mmol,52%收率),其为白色固体。LCMS:m/e=476(M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间:1.10分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A=90%水/10%乙腈/0.1%TFA。溶剂B=10%水/90%乙腈/0.1%TFA。开始浓度=0%B。结束浓度=100%B。梯度时间=2分钟,流速=4mL/min.)。

[0384] 中间体48

[0385]



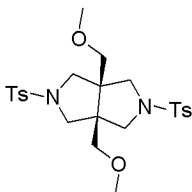
[0386] 2-甲基四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)吡咯并[3,4-c]吡咯三

盐酸盐。

[0387] 将氢化铝锂 (1.0M 于 THF 中) (5.7mL, 5.7mmol) 加至四氢-2-甲基-5,8-二[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)吡咯并[3,4-c]吡咯 (中间体 47) (270mg, 0.57mmol) 于 THF (6mL) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 16 小时。将 Et<sub>2</sub>O (30mL) 和 THF (20mL) 加至反应混合物中, 然后滴加水 (0.6mL), 接着加入 10N NaOH (水溶液) (0.6mL)。气体放出停止后, 将混合物用硅藻土过滤。滤液用 HCl (2.0M 于 Et<sub>2</sub>O 中, 0.9mL) 酸化并浓缩成粉色固体, 将所述固体用 MeOH 和 EtOAc 研磨, 得到 2-甲基四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)吡咯并[3,4-c]吡咯三盐酸盐 (100.6mg, 0.364mmol, 64% 收率), 其为白色固体。LCMS :m/e = 168 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :0.26 分钟 (柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.28-9.36 (5H, m), 3.63 (12H, 宽单峰), 2.82 (3H, s)。

[0388] 中间体 49

[0389]

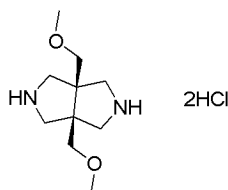


[0390] 3a,6a-二(甲氧基甲基)-2,5-二((4-甲基苯基)磺酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。

[0391] 将 25wt. % 甲醇钠 /MeOH (3.8mL, 16mmol) 加至 3a,6a-二(溴甲基)-2,5-二((4-甲基苯基)磺酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯 (中间体 42) (2g, 3.30mmol) 于 DMSO (10mL) 中的悬浮液中, 将混合物在氮气中在 120°C 搅拌 16 小时。真空蒸发溶剂, 残余物在 CHCl<sub>3</sub> 和饱和 NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) 之间分配。有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并浓缩成橙色固体, 将该固体用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 研磨得到第一批 3a,6a-二(甲氧基甲基)-2,5-二((4-甲基苯基)磺酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯 (720mg, 1.4mmol, 43%), 其为白色固体。母液通过硅胶快速色谱法纯化 (SiO<sub>2</sub>, 用 EtOAc/己烷 1 : 2 洗脱) 得到额外的所需产物 (130mg, 0.26mmol, 8%), 其为白色固体。LCMS :m/e = 509 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :1.85 分钟 (柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 % B = 0。结束浓度 % B = 100。梯度时间 = 2 分钟, 流速 = 4mL/min.)。

[0392] 中间体 50

[0393]

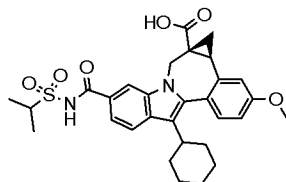


[0394] 顺式-3a,6a-二(甲氧基甲基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯二盐酸盐。

[0395] 将氢化铝锂 (1.0M 于 THF 中) (14.2mL, 14.2mmol) 加至 (3as,6as)-3a,6a-二(甲氧基甲基)-2,5-二甲苯磺酰基八氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 (中间体 49) (720mg, 1.42mmol) 于 THF (15mL) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 3 天。加入更多的氢化铝锂 (1.0M 于 THF) (10mL, 10mmol), 使反应再继续进行一天。反应混合物用 Et<sub>2</sub>O (100mL) 稀释, 然后滴加水 (1.5mL), 接着加入 10N NaOH (水溶液) (1.5mL)。气体放出停止后, 将混合物用硅藻土过滤。滤液用 HCl (2.0M 于 Et<sub>2</sub>O 中, 2mL) 酸化, 形成白色沉淀并浓缩成橙色固体, 将该固体先后用 Et<sub>2</sub>O 和 MeOH 研磨, 得到顺式 -3a,6a-二(甲氧基甲基)八氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯二盐酸盐 (266mg, 1.33mmol, 94% 收率), 其为白色固体。LCMS :m/e = 201 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间: 0.26 分钟 (柱: SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 / 10% 乙腈 / 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 / 90% 乙腈 / 0.1% TFA。开始浓度 % B = 0。结束浓度 % B = 100。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。

[0396] 中间体 51

[0397]

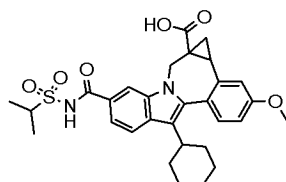


[0398] (1aR,12bS)-8-环己基-5-((异丙基磺酰基)氨甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草 -1a(2H)-甲酸。

[0399] 根据 US 20080146537 和 US 2007184024 制备。

[0400] 中间体 52

[0401]

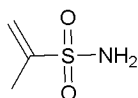


[0402] 8-环己基-5-((异丙基磺酰基)氨甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草 -1a(2H)-甲酸。

[0403] 根据 US 20080146537 和 US 2007184024 制备。

[0404] 中间体 53

[0405]



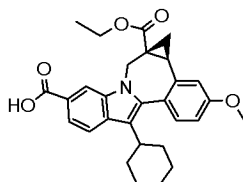
[0406] 丙-1-烯-2-磺酰胺。

[0407] 在 0°C, 将浓度为 0.5M 的丙-1-烯-2-基溴化镁 (20mL 10.0mmol) 于 Et<sub>2</sub>O 中的溶液缓慢加至搅拌的磺酰氯 (1.6mL, 20mmol) 于己烷 (20mL) 中的溶液中。使反应混合物缓慢温热至室温并搅拌 16 小时。将反应用水 (40mL) 淬灭, 分层并浓缩成透明液体。将残余物溶解在 THF (30mL) 中, 使用指形冷冻器 (-70°C) 冷却至 0°C 并用氨 (~ 10mL) 处理。移去冷却浴并在与指形冷冻器连接的情况下使反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后敞开接触

空气搅拌过夜。过滤反应混合物,真空浓缩并用硅胶垫部分纯化(用 EtOAc/己烷 1 : 1 洗脱)。合并含产物的馏分,浓缩,然后用己烷/EtOAc(3 : 1)重结晶得到丙-1-烯-2-磺酰胺(161mg, 1.33mmol, 13%),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.06(s, 1H), 5.55(q, J = 1.5Hz, 1H), 4.57(宽单峰, 2H), 2.14(宽单峰, 3H)。

[0408] 中间体 54

[0409]

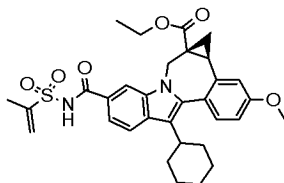


[0410] (1aR, 12bS)-8-环己基-1a-(乙氧基羰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酸。

[0411] 根据 US 2008146537 制备。

[0412] 中间体 55

[0413]



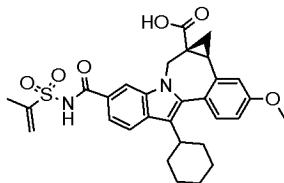
[0414] (1aR, 12bS)-8-环己基-5-((异丙烯基磺酰基)氨甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸乙酯。

[0415] 将 CDI(243mg, 1.501mmol) 加至 (1aR, 12bS)-8-环己基-1a-(乙氧基羰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酸(中间体 54)(474mg, 1.00mmol) 于 THF(5mL) 中的溶液中,将混合物在 60℃ 搅拌 1 小时。然后加入丙-1-烯-2-磺酰胺(中间体 53)(182mg, 1.50mmol) 和 DBU(0.3mL, 1.990mmol),将反应混合物在室温搅拌 3 天。将反应混合物用 0.5N HCl 水溶液(20ml) 稀释并用 EtOAc(50mlx2) 萃取。合并的有机物用 HCl 水溶液和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩成黄色油状物。残余物通过制备性 HPLC 纯化(含有 10mM NH<sub>4</sub>OAc 缓冲液的 H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN) 得到 (1aR, 12bS)-8-环己基-5-((异丙烯基磺酰基)氨甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸乙酯(357mg, 0.619mmol, 62% 收率),其为白色固体。LCMS :m/e = 577(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间:1.22 分钟(柱:phenomenex 10u 4.6x50mm C18。溶剂 A = H<sub>2</sub>O : ACN 95% : 5%(含有 10mM 乙酸铵)。溶剂 B = H<sub>2</sub>O : ACN 5% : 95%(含有 10mM 乙酸铵)。开始浓度% B = 30。结束浓度% B = 100。梯度时间= 2 分钟,流速= 4ml/min.)。以 3 : 1 比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, MeOD) δ ppm 8.30(s, 0.25H), 8.09(s, 0.75H), 7.91(d, J = 8.8Hz, 0.25H), 7.88(d, J = 8.4Hz, 0.75H), 7.62(dd, J = 8.8, 1.5Hz, 0.25H), 7.56(dd, J = 8.4, 1.5Hz, 0.75H), 7.32(d, J = 8.4Hz, 0.25H), 7.28(d, J = 8.8Hz, 0.75H), 7.23(d, J = 2.2Hz, 0.75H), 7.15(d, J = 2.6Hz, 0.25H), 7.05-6.97(m, 1H), 6.31(宽单峰, 1H), 5.94(宽单峰, 1H), 5.47(d, J = 15.0Hz, 0.75H), 5.26(d, J = 15.0Hz, 0.25H), 4.33-3.88(m, 3H), 3.90(s, 3H), 3.48(d, J = 15.0Hz,

0.75H), 3.14-2.66 (m, 2.25H), 2.23-0.88 (m, 13.75H), 0.29-0.23 (m, 0.25H)。

[0416] 中间体 56

[0417]

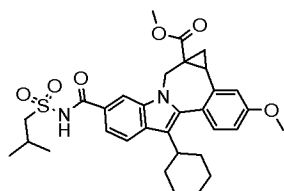


[0418] (1aR, 12bS)-8-环己基-5-((异丙烯基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸。

[0419] 将 NaOH 水溶液 (1.8mL, 1.8mmol) 加至 (1aR, 12bS)-8-环己基-5-((异丙烯基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸乙酯 (中间体 55) (350mg, 0.607mmol) 于 MeOH(4mL) 和 THF(4mL) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 16 小时。反应用 1N HCl 水溶液 (1.8mL) 淬灭, 浓缩, 残余物在 EtOAc (50mL) 和 H<sub>2</sub>O (30mL) 之间分配。有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并浓缩, 得到粗制 (1aR, 12bS)-8-环己基-5-((异丙烯基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸 (333mg, 0.577mmol, 95% 收率), 其为黄色固体。LCMS :m/e = 549 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间: 1.55 分钟 (柱: phenomenex 10u4.6x50mm C18。溶剂 A = H<sub>2</sub>O : ACN 95% : 5% (含有 10mM 乙酸铵)。溶剂 B = H<sub>2</sub>O : ACN 5% : 95% (含有 10mM 乙酸铵)。开始浓度% B = 0。结束浓度% B = 100。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4ml/min.)。

[0420] 中间体 57

[0421]

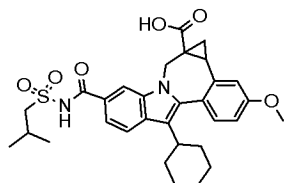


[0422] 8-环己基-5-((异丁基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸甲酯。

[0423] 根据 US 20080146537 制备。

[0424] 中间体 58

[0425]

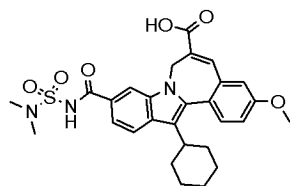


[0426] 8-环己基-5-((异丁基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸。

[0427] 根据 US 20080146537 制备。

[0428] 中间体 59

[0429]

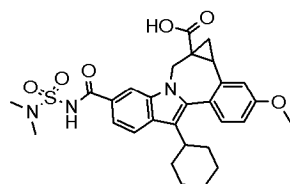


[0430] 13-环己基-10-((二甲基氨磺酰基)氨甲酰基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-6-甲酸。

[0431] 根据 WO 2008097796 和 WO 2007033175 制备。

[0432] 中间体 60

[0433]

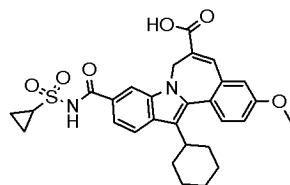


[0434] 8-环己基-5-((二甲基氨磺酰基)氨甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸。

[0435] 根据 US 20080146537、WO 2008097796 和 WO 2007143521 制备。

[0436] 中间体 61

[0437]

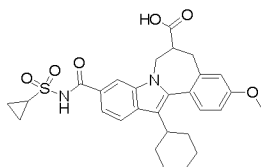


[0438] 13-环己基-10-((环丙基磺酰基)氨甲酰基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-6-甲酸。

[0439] 根据 US 2007184024 制备。

[0440] 中间体 62

[0441]



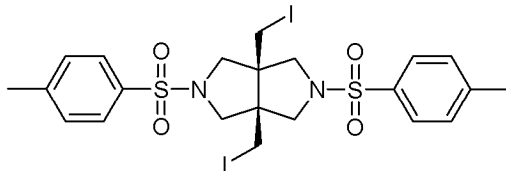
[0442] 8-环己基-5-((环丙基磺酰基)氨甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸甲酯。

[0443] 在 ThalesNano H-立方反应器中,使 13-环己基-10-((环丙基磺酰基)氨甲酰基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-6-甲酸(中间体 61)(80mg,0.15mmol)于 MeOH(20mL)中的溶液通过 10% Pd-C 柱,氢气流压力为 30 巴,室温。收集产物并浓缩,得到 8-环己基-5-((环丙基磺酰基)氨甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸甲酯(61.6mg,0.115mmol,77%收率),其为浅黄色

固体。LCMS :m/e 537 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :3.03 分钟 (柱 :Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10。溶剂 A = 90% 水 : 10% 甲醇 : 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 : 90% 甲醇 : 0.1% TFA。开始浓度 % B = 0。结束浓度 % B = 100。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min)。

[0444] 中间体 63

[0445]

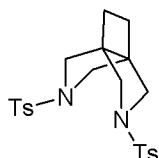


[0446] 3a,6a-二(碘代甲基)-2,5-二((4-甲基苯基)磺酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。

[0447] 使 3a,6a-二(溴代甲基)-2,5-二((4-甲基苯基)磺酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯 (0.606g, 1.00mmol) 和碘化钾 (1.66g, 10.0mmol) 于无水 DMF (5mL) 中的悬浮液在氮气中在 100℃ 搅拌 12 小时。一旦加热至 100℃, 反应混合物从白色悬浮液转变成黄色悬浮液。在 100℃ 搅拌 12 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 用 H<sub>2</sub>O (30mL) 稀释并浓缩成含水混合物。将所得混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3X15mL) 萃取, 合并的有机萃取物用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) (20mL) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得到二碘代-二-吡咯烷 (0.65g, 0.93mmol, 93% 收率)。LCMS :m/e = 701 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.69 分钟 (柱 :SunFire C18 5u4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 / 10% 乙腈 / 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 / 90% 乙腈 / 0.1% TFA。开始浓度 % B = 0。结束浓度 % B = 100。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.68 (4H, d, J = 8.28Hz), 7.39 (4H, d, J = 7.78Hz), 3.34 (4H, d, J = 10.54Hz), 3.24 (4H, d, J = 10.54Hz), 3.00 (4H, s), 2.49 (6H, s)。

[0448] 中间体 64

[0449]



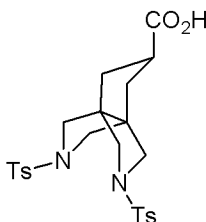
[0450] 2,5-二((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-桥亚乙基吡咯并[3,4-c]吡咯。

[0451] 在 -78℃, 将叔丁基锂 (1.7M 戊烷溶液) (1.05mL, 1.76mmol) 滴加到搅拌的 3a,6a-二(碘代甲基)-2,5-二((4-甲基苯基)磺酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯 (0.50g, 0.71mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液中。将所得橙色混合物在 -78℃ 搅拌 30 分钟。之后, 在 -78℃, 向反应混合物中加入更多的浓度为 1.7M 的叔丁基锂 / 戊烷 (1.05mL, 1.76mmol)。在 -78℃ 再搅拌 10 分钟后, 通过加入饱和 NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) (10mL) 将反应淬灭。将混合物温热至室温, 用 EtOAc (15mL) 稀释并分层。然后用 EtOAc (3X20mL) 萃取水层并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取一次。合并的有机萃取物用盐水 (30mL) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得到 2,5-二((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-桥亚乙基吡咯并[3,4-c]吡咯 (.308g, 0.690mmol, 97% 收率), 其为白色结晶固体。LCMS :m/e = 447 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.39 分钟 (柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 / 10% 乙腈 / 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水

/90%乙腈/0.1% TFA。开始浓度% B = 0。结束浓度% B = 100。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。通过单晶 X 射线证实结构。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.67(4H, d, J = 8.28Hz), 7.34(4H, d, J = 8.03Hz), 3.36(4H, d, J = 9.79Hz), 2.73(4H, d, J = 9.79Hz), 2.47(6H, s), 2.00(4H, s)。

[0452] 中间体 65

[0453]



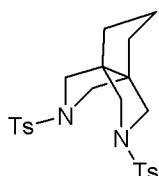
[0454] 2,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)环戊并[c]吡咯-5-甲酸。

[0455] 向火焰干燥的烧瓶中装入 3a,6a-二(溴代甲基)-2,5-二((4-甲基苯基)磺酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(1.00g, 1.65mmol)和碳酸铯(5.37g, 16.5mmol)。将烧瓶排空空气并用氮气回填。将固体吸收在无水 DMSO(10mL)中。最后,加入无水丙二酸二甲酯(0.377mL, 3.30mmol),将混合物加热至 100°C。使混合物在氮气中在该温度搅拌 3 天。将反应混合物冷却至室温,用 H<sub>2</sub>O(30mL)和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)稀释,分层。水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3X20mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩得到橙色固体。将该固体在硅胶上纯化(Biotage, EtOAc/己烷(历经 10 个 CV(柱体积)从 20% EtOAc 至 80% EtOAc,收集所有馏分)得到 2,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)环戊并[c]吡咯-5-甲酸甲酯(0.30g, 0.58mmol, 46%收率)和 5,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)二氢-4H-3a,6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)咪喃并[3,4-c]吡咯(0.29g, 0.63mmol, 50%收率)的混合物,其为白色固体。对该不可分开的混合物进行水解,其中 2,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)环戊并[c]吡咯-5-甲酸和 5,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)二氢-4H-3a,6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)咪喃并[3,4-c]吡咯分离。将来自前一步骤的混合物溶解在 THF(40mL)中。将溶液冷却至 0°C,加入 4M LiOH(水溶液)(10mL, 20.0mmol)。使黄色溶液温热至室温,过夜。真空浓缩溶液。所得残余物用 1M HCl(水溶液)(50mL)稀释并用 EtOAc(3X20mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩得到 0.9g 白色固体,其由未反应的 5,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)二氢-4H-3a,6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)咪喃并[3,4-c]吡咯和所需的 2,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)环戊并[c]吡咯-5-甲酸组成。将固体在硅胶上纯化(Biotage, EtOAc/己烷(30%至 50% EtOAc,历时 5CV),然后第二种梯度(包括 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>混合物,进行 3 个 CV,升至仅 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,历经 10 个 CV),收集所有馏分)得到 2,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)环戊并[c]吡咯-5-甲酸(0.340g, 0.674mmol, 69.9%收率),其为白色蓬松固体。LCMS:m/e = 519(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间:2.28 分钟(柱:SunFire C18 5u 4.6X50mm。溶剂 A = 90%水/10%乙腈/0.1% TFA。溶剂 B = 10%水/90%乙腈/0.1%

TFA。开始浓度 % B = 0。结束浓度 % B = 100。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.65 (2H, d, J = 8.28Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.28Hz), 7.36 (4H, dd, J = 16.06, 7.78Hz), 3.48 (2H, d, J = 9.54Hz), 3.33 (2H, d, J = 10.04Hz), 2.60 (2H, d, J = 9.79Hz), 2.55 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.38 (2H, d, J = 10.29Hz), 2.04 (1H, d, J = 13.43Hz), 2.02 (2H, d, J = 13.43Hz), 1.91 (1H, d, J = 12.55Hz), 1.87 (1H, d, J = 12.55Hz)。

[0456] 中间体 66

[0457]



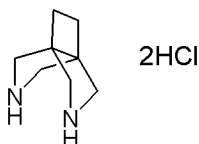
[0458] 2,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)环戊并[c]吡咯。

[0459] 在安装有二个顺序回流冷凝器的烧瓶中, 将 2,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)环戊并[c]吡咯-5-甲酸 (200mg, 0.396mmol)、二乙酸碘苯 (511mg, 1.59mmol) 和碘 (402mg, 1.59mmol) 于四氯化碳 (8mL) 中的混合物用 300W 钨丝白炽灯 (至回流温度) 照射 8 小时。此后, 将反应混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释并用饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (水溶液) (25mL) 洗涤。水层用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3X10mL) 萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩得到橙色油状物。将该油状物在硅胶上纯化 (Biotage, EtOAc/己烷 (历经 12 个 CV 从 20% EtOAc 升至 90% EtOAc), 收集所有馏分) 得到 2,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)-2,3-二氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)环戊并[c]吡咯和 5-碘代-2,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)环戊并[c]吡咯的混合物 (0.150g)。在  $-78^\circ\text{C}$ , 向来自前一步骤的混合物于 THF (4mL) 中的搅拌的溶液中滴加浓度为 1.7M 的叔丁基锂的戊烷溶液 (2.01mL, 342  $\mu\text{mol}$ )。将橙色溶液在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 55 分钟。接下来, 将反应通过加入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) (25mL) 淬灭。将所得混合物用  $\text{Et}_2\text{O}$  稀释并分层。水层用  $\text{Et}_2\text{O}$  (3X5mL) 萃取, 合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩得到 2,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)-2,3-二氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)环戊并[c]吡咯和 2,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)环戊并[c]吡咯的混合物 (160mg)。将该混合物不经进一步纯化继续使用。将来自前一步骤的混合物 (160mg, 0.348mmol) 溶解在 10% MeOH/THF 混合物 (1mL) 中。向反应溶液中加入 10% 钯/炭 (18.5mg, 0.174mmol), 将混合物脱气并将烧瓶用氩气回填 (3x)。接着, 将氩气掩蔽的混合物脱气并充入氢气 (3x)。使氢气遮蔽的混合物在室温和氢气囊条件下搅拌过夜。然后用硅藻土垫过滤混合物 (用 THF 冲洗)。浓缩滤液, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释并在硅胶上纯化 (Biotage, EtOAc/己烷 (历经 12 个 CV 从 20% EtOAc 升至 90% EtOAc), 收集所有馏分) 得到 2,8-二((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)环戊并[c]吡咯 (102mg, 0.221mmol, 64% 收率) (从甲酸开始的收率为 56% 收率)。LCMS :m/e = 461 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.46 分钟 (柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈

/0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 % B = 0。结束浓度 % B = 100。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.62(4H, d, J = 8.28Hz), 7.35(4H, d, J = 8.03Hz), 2.81-3.03(8H, m), 2.47(6H, s), 1.64(4H, t, J = 6.53Hz), 1.34-1.46(2H, m)。

[0460] 中间体 67

[0461]

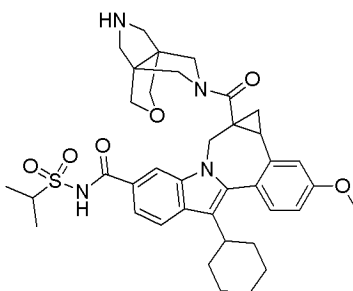


[0462] 四氢-1H,4H-3a,6a-桥亚乙基吡咯并[3,4-c]吡咯二盐酸盐。

[0463] 在室温, 将浓度为 2M 的氢化铝锂的 THF 溶液 (26.2mL, 52.4mmol) 加至搅拌的 2,5-二((4-甲基苯基)磺酰基)四氢-1H,4H-3a,6a-桥亚乙基吡咯并[3,4-c]吡咯 (1.17mg, 2.62mmol) 于 THF(10mL) 中的溶液中。然后使混合物在室温搅拌 48 小时。然后用 Et<sub>2</sub>O 稀释反应混合物, 接着通过先后加入 H<sub>2</sub>O(1.0mL) 和 1M NaOH(水溶液)(1.0mL) 粹灭。使所得混合物在室温搅拌过夜。然后用硅藻土垫过滤混合物(用 THF 冲洗)。然后通过加入 2M HCl/Et<sub>2</sub>O 将滤液酸化, 得到白色沉淀物。将该混合物浓缩得到粘稠的褐色固体。将该粘稠的固体用 Et<sub>2</sub>O 研磨并真空干燥得到四氢-1H,4H-3a,6a-桥亚乙基吡咯并[3,4-c]吡咯二盐酸盐 (518mg, 2.45mmol, 94% 收率), 其为褐色固体, 含有小于 5% 单保护的胺。该化合物没有表现出可检测的 LCMS 信号。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 3.64(4H, d, J = 12.30Hz), 3.47(4H, d, J = 12.30Hz), 2.27(4H, s)。

[0464] 实施例 1A 和 1B

[0465]



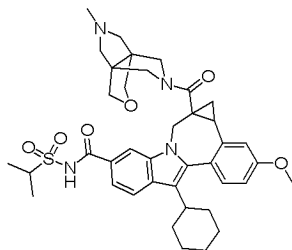
[0466] 1A 外消旋体 :8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺和 1B 纯手性的:(1aR,12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0467] 将 BOP-Cl (69mg, 0.27mmol) 加至搅拌的 (1aR,12bS)-8-环己基-5-((异丙基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸(中间体 51) (100mg, 0.182mmol) 和二氢-4H-3a,6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)咪唑并[3,4-c]吡咯二盐酸盐(中间体 44) (62mg, 0.27mmol) 于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) 和 TEA (0.50mL, 3.6mmol) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 16 小时。将反应混合物用 MeOH 稀释并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-MeOH (含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到 (1aR,12bS)-8-环

己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(72mg,0.085mmol,47%收率),其为亮黄色固体。LCMS:m/e 687(M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间:2.43分钟(柱:Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10。溶剂A=90%水:10%甲醇:0.1%TFA。溶剂B=10%水:90%甲醇:0.1%TFA。开始浓度%B=0。结束浓度%B=100。梯度时间=3分钟,流速=4mL/min.)。以2:1比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD) δ ppm 8.09(宽单峰,0.33H),7.97(宽单峰,0.67H),7.88(d,J=8.5Hz,1H),7.61-7.55(m,1H),7.31-7.26(m,1H),7.16(d,J=2.8Hz,0.67H),7.14(d,J=2.5Hz,0.33H),7.02-6.94(m,1H),5.10(d,J=15.1Hz,0.67H),4.80(d,J=15.1Hz,0.33H),4.16-3.43(m,9H),3.88(s,1H),3.86(s,2H),3.38-3.09(m,4H),3.00-2.89(m,0.66H),2.84-2.74(m,0.33H),2.65(dd,J=9.0,5.8Hz,0.67H),2.52(dd,J=10.0,6.3Hz,0.33H),2.15-1.01(m,12.67H),1.42(d,J=7.0Hz,4H),1.41(d,J=7.0Hz,2H),0.20-0.12(m,0.33H)。

[0468] 实施例 2A 和 2B

[0469]



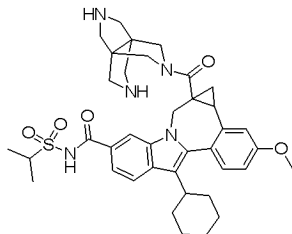
[0470] 2A 外消旋体:8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((10-甲基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺和 2B 纯手性的:(1aR,12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((10-甲基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0471] 将浓度为 1M 的氰基硼氢化钠的 THF 溶液(0.51mL,0.51mmol)加至(1aR,12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(实施例 1A)(35mg,0.051mmol)和甲醛(37wt.%于水中)(0.038mL,0.51mmol)于 MeOH(1mL)中的溶液中,将反应混合物在室温搅拌 16 小时。浓缩反应混合物,溶解在 MeOH 中,过滤并通过制备性 HPLC 纯化(H<sub>2</sub>O-MeOH(含有 0.1% TFA 缓冲液))得到(1aR,12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((10-甲基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(28mg,0.033mmol,64%收率),其为灰白色固体。LCMS:m/e 701(M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间:1.86分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A=90%水/10%乙腈/0.1%TFA。溶剂B=10%水/90%乙腈/0.1%TFA。开始浓度=0%B。结束浓度%B=100。梯度时间=3分钟,流速=4mL/min.)。以2:1比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD) δ ppm 8.12(宽单峰,0.33H),7.99(宽单峰,0.67H),

7.92-7.86 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.5Hz, 0.67H), 7.28 (d, J = 8.5Hz, 0.33H), 7.16 (d, J = 2.5Hz, 0.67H), 7.15 (d, J = 2.8Hz, 0.33H), 7.00 (dd, J = 8.5, 2.5Hz, 0.67H), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.8Hz, 0.33H), 5.11 (d, J = 15.6Hz, 0.67H), 4.92-4.80 (m, 0.33H), 4.19-3.53 (m, 8H), 3.88 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.12-2.48 (m, 8H), 2.14-1.02 (m, 14.67H), 1.42 (d, J = 6.8Hz, 4H), 1.42 (d, J = 7.0Hz, 2H), 0.21-0.15 (m, 0.33H)。

[0472] 实施例 3A

[0473]

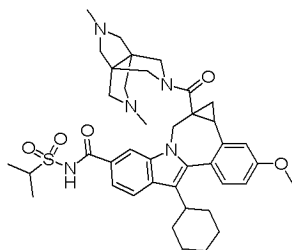


[0474] (外消旋体)8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3,7,10-三氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-3-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0475] 将 BOP-Cl (36mg, 0.14mmol) 加至 8-环己基-5-((异丙基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸(中间体 52) (60mg, 0.11mmol) 和四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)吡咯并[3,4-c]吡咯三盐酸盐(中间体 46) (43mg, 0.16mmol) 于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 和 DIPEA (0.2mL, 1.1mmol) 中的溶液中, 将反应混合物在室温搅拌 16 小时。将反应混合物用 MeOH 稀释并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-MeOH (含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到 8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3,7,10-三氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-3-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (17mg, 0.017mmol, 15% 收率), 其为黄色固体。LCMS :m/e686 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.93 分钟 (柱 :Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10)。溶剂 A = 90% 水 : 10% 甲醇 : 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 : 90% 甲醇 : 0.1% TFA。开始浓度 % B = 0。结束浓度 % B = 100。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min)。

[0476] 实施例 4A 和 4B

[0477]

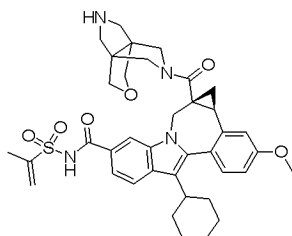


[0478] 4A 外消旋体 :8-环己基-1a-((7,10-二甲基-3,7,10-三氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-3-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺和 4B 纯手性的 : (1aR,12bS)-8-环己基-1a-((7,10-二甲基-3,7,10-三氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-3-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0479] 将浓度为 1M 的氰基硼氢化钠的 THF 溶液 (0.24mL, 0.24mmol) 加至 8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3,7,10-三氮杂三环 [3.3.3.0<sup>1,5</sup>] 十一-3-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-5-甲酰胺 (实施例 3A) (12mg, 0.017mmol) 和甲醛 (37wt. % 于水中) (0.013mL, 0.18mmol) 于 MeOH (1mL) 中的溶液中, 将反应混合物在室温搅拌 16 小时。反应混合物用 MeOH 稀释并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-MeOH (含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到 8-环己基-1a-((7,10-二甲基-3,7,10-三氮杂三环 [3.3.3.0<sup>1,5</sup>] 十一-3-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-5-甲酰胺 (12mg, 0.012mmol, 70% 收率), 其为亮黄色固体。LCMS :m/e 714 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.10 分钟 (柱 :LUNA4.6X50MM S10。溶剂 A = H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>CN 95% : 5% (含 10mM 乙酸铵)。溶剂 B = H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>CN 5% : 95% (含 10mM 乙酸铵)。开始浓度 % B = 0。结束浓度 % B = 100。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。以 2 : 3 比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.22 (宽单峰, 0.4H), 8.05 (d, J = 1.5Hz, 0.6H), 7.91 (d, J = 8.5Hz, 0.6H), 7.89 (d, J = 8.5Hz, 0.4H), 7.62 (dd, J = 8.5, 1.5Hz, 0.4H), 7.61 (dd, J = 8.5, 1.5Hz, 0.6H), 7.31 (d, J = 8.5Hz, 0.6H), 7.29 (d, J = 8.5Hz, 0.4H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.5, 2.5Hz, 0.6H), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.8Hz, 0.4H), 5.10 (d, J = 15.3Hz, 0.6H), 4.97-4.82 (m, 0.4H), 4.14 (d, J = 15.1Hz, 0.4H), 4.08-3.82 (m, 4H), 3.88 (s, 1.2H), 3.86 (s, 1.8H), 3.78-3.22 (m, 8.6H), 3.12-2.74 (m, 7H), 2.64-2.58 (m, 0.6H), 2.55-2.50 (m, 0.4H), 2.15-1.05 (m, 12.6H), 1.42 (d, J = 7.0Hz, 3.6H), 1.42 (d, J = 7.0Hz, 2.4H), 0.23-0.18 (m, 0.4H)。

[0480] 实施例 5B

[0481]



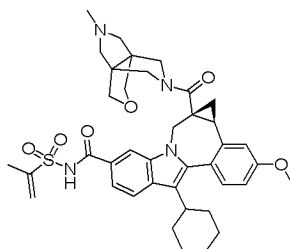
[0482] (纯手性的) (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙烯基磺酰基)-1a-(4H-3a, 6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)咪唑并 [3,4-c] 吡咯-5(1H, 3H, 6H)-基羰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0483] 将 BOP-Cl (30mg, 0.12mmol) 加至 (1aR, 12bS)-8-环己基-5-((异丙烯基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸 (中间体 56) (50mg, 0.091mmol) 和二氢-4H-3a, 6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)咪唑并 [3,4-c] 吡咯二盐酸盐 (31mg, 0.14mmol) 于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 和 DIPEA (0.10mL, 0.57mmol) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 16 小时。将反应混合物用 MeOH 稀释并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-MeOH (含有 0.1% TFA 缓冲液)), 得到 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙烯基磺酰基)-1a-(4H-3a, 6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)咪唑并 [3,4-c] 吡咯-5(1H, 3H, 6H)-基羰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-5-甲酰胺 (45mg, 0.054mmol, 59% 收率), 其为浅黄色固体。LCMS :m/e 685 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :1.14 分钟 (柱 :Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10。溶剂 A = 90% 水 : 10%

甲醇：0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水：90% 甲醇：0.1% TFA。开始浓度 % B = 0。结束浓度 % B = 100。梯度时间 = 2 分钟，流速 = 4mL/min)。以 7 : 3 比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.08(宽单峰, 0.3H), 7.94(宽单峰, 0.7H), 7.89(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.59-7.54(m, 1H), 7.29(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.16(d, J = 2.3Hz, 0.7H), 7.14(d, J = 2.5Hz, 0.3H), 7.00(dd, J = 8.5, 2.3Hz, 0.7H), 6.97(dd, J = 8.5, 2.5Hz, 0.3H), 6.27-6.24(m, 1H), 5.93-5.89(m, 1H), 5.11(d, J = 15.3Hz, 0.7H), 4.92-4.81(m, 0.3H), 4.15(d, J = 15.0Hz, 0.3H), 4.10-3.08(m, 11.7H), 3.87(s, 0.9H), 3.86(s, 2.1H), 3.00-2.90(m, 0.7H), 2.84-2.74(m, 0.3H), 2.65(dd, J = 9.0, 5.8Hz, 0.7H), 2.52(dd, J = 10.0, 6.3Hz, 0.3H), 2.15(s, 3H), 2.12-1.02(m, 12.7H), 0.19-0.13(m, 0.3H)。

[0484] 实施例 6B

[0485]

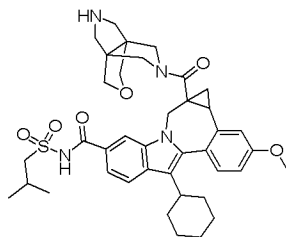


[0486] (纯手性的)(1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙烯基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((8-甲基-4H-3a, 6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)咪唑并[3,4-c]吡咯-5(1H, 3H, 6H)-基)羰基)-1, 1a, 2, 12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0487] 将浓度为 1M 的氰基硼氢化钠的 THF 溶液 (0.17mL, 0.17mmol) 加至 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙烯基磺酰基)-1a-(4H-3a, 6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)咪唑并[3,4-c]吡咯-5(1H, 3H, 6H)-基)羰基)-11-甲氧基-1, 1a, 2, 12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (实施例 5B) (20mg, 0.029mmol) 和甲醛 (37wt. % 于水中) (0.013mL, 0.18mmol) 于 MeOH(1mL) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 2 小时。将反应混合物用 MeOH 稀释并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN (含有 10mM NH<sub>4</sub>OAc 缓冲液)) 得到 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙烯基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((8-甲基-4H-3a, 6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)咪唑并[3,4-c]吡咯-5(1H, 3H, 6H)-基)羰基)-1, 1a, 2, 12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (11mg, 0.014mmol, 49% 收率), 其为白色固体。LCMS :m/e 699(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :1.87 分钟 (柱 :LUNA 4.6X50MMS10。溶剂 A = H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>CN 95% : 5% (含有 10mm 乙酸铵)。溶剂 B = H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>CN 5% : 95% (含 10mm 乙酸铵)。开始浓度 % B = 0。结束浓度 % B = 100。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。以 2 : 3 比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.23(宽单峰, 0.4H), 8.12(宽单峰, 0.6H), 7.84-7.73(m, 2H), 7.36-7.27(m, 1H), 7.20(宽单峰, 0.6H), 7.17(宽单峰, 0.4H), 7.02(br d, J = 8.5Hz, 0.6H), 6.98(br d, J = 8.5Hz, 0.4H), 6.04(s, 1H), 5.57(s, 1H), 5.24-5.10(m, 1H), 4.16-3.52(m, 6H), 3.92(s, 1.2H), 3.90(s, 1.8H), 3.32-2.40(m, 9H), 2.15(s, 3H), 2.12-0.97(m, 14.6H), 0.28-0.23(m, 0.4H)。

[0488] 实施例 7A

[0489]

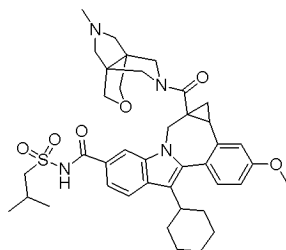


[0490] (外消旋体)8-环己基-N-(异丁基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0491] 将 BOP-Cl (29mg, 0.12mmol) 加至 8-环己基-5-((异丁基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸(中间体 58) (50mg, 0.089mmol) 和二氢-4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)咪唑并[3,4-c]吡咯二盐酸盐 (30mg, 0.13mmol) 于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 和 DIPEA (0.1mL, 0.6mmol) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 16 小时。将反应混合物用 MeOH 稀释并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN (含有 10mM NH<sub>4</sub>OAc 缓冲液)) 得到 8-环己基-N-(异丁基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (34mg, 0.047mmol, 53% 收率), 其为白色固体。LCMS :m/e 701 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :1.45 分钟 (柱 :LUNA4.6X50MM S10. 溶剂 A = H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>CN 95% : 5% (含 10mm 乙酸铵)。溶剂 B = H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>CN 5% : 95% (含 10mm 乙酸铵)。开始浓度 % B = 0。结束浓度 % B = 100。梯度时间 = 2 分钟, 流速 = 5mL/min.)。

[0492] 实施例 8A

[0493]



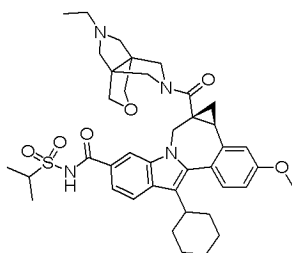
[0494] (外消旋体)8-环己基-N-(异丁基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((10-甲基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0495] 将浓度为 1M 的氰基硼氢化钠的 THF 溶液 (0.17mL, 0.17mmol) 加至 8-环己基-N-(异丁基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (实施例 7A) (20mg, 0.029mmol) 和甲醛 (37wt. % 于水中) (0.013mL, 0.17mmol) 于 MeOH (1mL) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 2 小时。将反应混合物用 MeOH 稀释并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN (含有 10mM NH<sub>4</sub>OAc 缓冲液)) 得到 8-环己基-N-(异丁基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((10-甲基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (15.2mg, 0.020mmol, 71% 收率), 其为白色固体。LCMS :m/e 715 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.06 分钟

(柱:LUNA 4.6X50MM S10。溶剂A = H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>CN 95% : 5% (含 10mm 乙酸铵)。溶剂B = H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>CN 5% : 95% (含 10mm 乙酸铵)。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。以 2 : 1 比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.20 (宽单峰, 0.33H), 8.10 (宽单峰, 0.67H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 0.33H), 7.30 (d, J = 8.6Hz, 0.67H), 7.20 (d, J = 2.5Hz, 0.67H), 7.15 (宽单峰, 0.33H), 7.01 (dd, J = 8.6, 2.5Hz, 0.67H), 6.97 (br d, J = 8.2Hz, 0.33H), 5.20-5.05 (m, 0.67H), 4.94-4.81 (m, 0.33H), 4.08-3.69 (m, 4H), 3.91 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.62-1.72 (m, 25H), 1.97 (s, 3H), 1.17-1.13 (m, 6H), 1.08-0.76 (m, 0.67H), 0.24-0.15 (m, 0.33H)。

[0496] 实施例 9A 和 B

[0497]

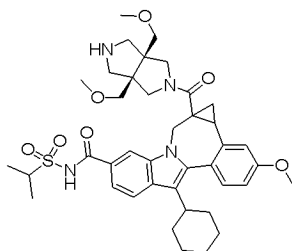


[0498] 9A (外消旋体) 8-环己基-1a-((10-乙基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺和 9B (纯手性的) (1aR, 12bS)-8-环己基-1a-((10-乙基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0499] 将浓度为 1M 的氰基硼氢化钠的 THF 溶液 (0.82mL, 0.82mmol) 加至 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (实施例 1B) (94mg, 0.14mmol) 和乙醛 (0.046mL, 0.82mmol) 于 MeOH (2mL) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 2 小时。浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-MeOH (含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到 (1aR, 12bS)-8-环己基-1a-((10-乙基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (51mg, 0.058mmol, 43% 收率), 其为浅黄色固体。LCMS : m/e 715 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 : 2.88 分钟 (柱: Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10。溶剂 A = 90% 水 : 10% 甲醇 : 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 : 90% 甲醇 : 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min)。7 : 3 比例的旋转异构体或阻转异构体。<sup>1</sup>HNMR (500MHz, MeOD) δ ppm 8.20 (宽单峰, 0.3H), 8.12 (宽单峰, 0.7H), 7.86-7.71 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.8Hz, 0.7H), 7.18-7.15 (m, 0.3H), 7.01 (dd, J = 8.6, 2.8Hz, 0.7H), 7.00-6.95 (m, 0.3H), 5.22-5.08 (m, 0.7H), 4.93-4.73 (m, 0.3H), 4.18-0.95 (m, 38.7H), 3.92 (s, 0.9H), 3.90 (s, 2.1H), 0.26-0.20 (m, 0.3H)。

[0500] 实施例 10A

[0501]

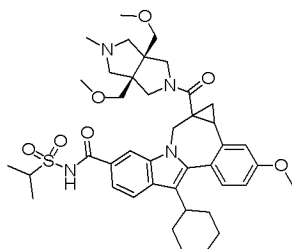


[0502] (外消旋体) 1a-(((3aR,6aS)-3a,6a-二(甲氧基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)羰基)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0503] 将 BOP-Cl (36mg, 0.14mmol) 加至 8-环己基-5-((异丙基磺酰基)氨基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸(中间体 52) (60mg, 0.109mmol) 和顺式-3a,6a-二(甲氧基甲基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯二盐酸盐(中间体 50) (32.7mg, 0.163mmol) 于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1mL) 和 DIPEA (0.1mL, 0.57mmol) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 16 小时。将反应混合物用 MeOH 稀释并通过制备性 HPLC 纯化 ( $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$  (含有 10mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$  缓冲液)) 得到产物 1a-(((3aR,6aS)-3a,6a-二(甲氧基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)羰基)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (28.6mg, 0.036mmol, 33% 收率), 其为白色固体。LCMS :m/e 733(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间: 2.02 分钟(柱: LUNA 4.6X50MM S10。溶剂 A =  $\text{H}_2\text{O} : \text{CH}_3\text{CN}$  95% : 5% (含 10mM 乙酸铵)。溶剂 B =  $\text{H}_2\text{O} : \text{CH}_3\text{CN}$  5% : 95% (含 10mM 乙酸铵)。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。以 2 : 3 比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.44 (宽单峰, 0.4H), 8.12 (宽单峰, 0.6H), 7.76-7.61 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.16 (宽单峰, 0.4H), 7.11 (宽单峰, 0.6H), 7.03 (d, J = 8.2Hz, 0.6H), 7.00 (d, J = 8.2Hz, 0.4H), 5.21 (d, J = 15.3Hz, 0.6H), 5.10 (d, J = 15.3Hz, 0.4H), 4.18 (d, J = 11.6Hz, 0.6H), 3.86 (s, 1.2H), 3.85 (s, 1.8H), 3.98-2.35 (m, 23.4H), 2.12-0.89 (m, 19.6H), 0.15-0.08 (m, 0.4H)。

[0504] 实施例 11A

[0505]



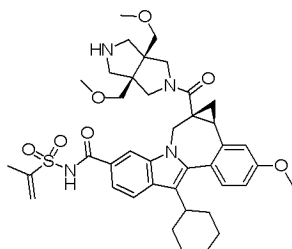
[0506] (外消旋体) 1a-(((3aR,6aS)-3a,6a-二(甲氧基甲基)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)羰基)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0507] 将浓度为 1M 的氰基硼氢化钠的 THF 溶液 (0.16mL, 0.16mmol) 加至 1a-(((3aR,6aS)-3a,6a-二(甲氧基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)羰基)-8-环己

基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(实施例10A)(19.6mg,0.027mmol)和甲醛(37wt.%于水中)(0.012mL,0.16mmol)于MeOH(1mL)中的溶液中,将混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备性HPLC纯化(H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN(含10mM NH<sub>4</sub>OAc缓冲液))得到1a-(((3aR,6aS)-3a,6a-二(甲氧基甲基)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)羰基)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(11.7mg,0.015mmol,57%收率),其为白色固体。LCMS:m/e 747(M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间:1.72分钟(柱:Luna 4.6X50mm S10。溶剂A=H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN95%:5%(含10mm乙酸铵)。溶剂B=H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN 5%:95%(含10mm乙酸铵)。开始浓度=0%B。结束浓度=100%B。梯度时间=3分钟,流速=4mL/min.)。以2:1:1比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,MeOD) δ ppm 8.44(宽单峰,0.25H),8.14(宽单峰,0.25H),8.06(宽单峰,0.5H),7.88-7.11(m,2H),7.88-7.71(m,1H),7.35-7.26(m,1H),7.22-7.12(m,1H),7.04-6.95(m,1H),5.22-5.08(m,0.75H),4.97-4.69(m,0.25H),4.16-0.89(m,44.75H),0.30-0.21(m,0.25H)。

[0508] 实施例12B

[0509]

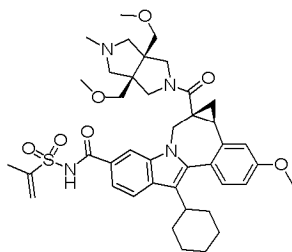


[0510] (纯手性的)(1aR,12bS)-1a-(((3aR,6aS)-3a,6a-二(甲氧基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)羰基)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0511] 将BOP-Cl(36.2mg,0.142mmol)加至(1aR,12bS)-8-环己基-5-((异丙基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸(中间体56)(60mg,0.109mmol)和顺式-3a,6a-二(甲氧基甲基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯二盐酸盐(中间体50)(32.9mg,0.164mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)和DIPEA(0.1mL,0.6mmol)中的溶液中,将混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用MeOH稀释并通过制备性HPLC纯化(H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN(含10mMNH<sub>4</sub>OAc缓冲液))得到(1aR,12bS)-1a-(((3aR,6aS)-3a,6a-二(甲氧基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)羰基)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(31.9mg,0.041mmol,38%收率),其为白色固体。LCMS:m/e 731(M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间:1.99分钟(柱:LUNA 4.6X50MM S10。溶剂A=H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN 95%:5%(含10mm乙酸铵)。溶剂B=H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN 5%:95%(含10mm乙酸铵)。开始浓度%B=0。结束浓度%B=100。梯度时间=3分钟,流速=4mL/min.)。

[0512] 实施例13B

[0513]

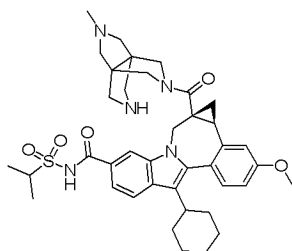


[0514] (纯手性的) (1aR, 12bS)-1a-(((3aR, 6aS)-3a, 6a-二(甲氧基甲基)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)羰基)-8-环己基-N-(异丙烯基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0515] 将浓度为 1M 的氰基硼氢化钠于 THF (0.22mL, 0.22mmol) 中的溶液加至 (1aR, 12bS)-1a-(((3aR, 6aS)-3a, 6a-二(甲氧基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)羰基)-8-环己基-N-(异丙烯基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (实施例 12B) (27.2mg, 0.037mmol) 和甲醛 (37wt. % 于水中) (0.017mL, 0.22mmol) 于 MeOH (1mL) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 16 小时。将反应混合物用 MeOH 稀释并通过制备性 HPLC 纯化 ( $H_2O-CH_3CN$  (含有 10mM  $NH_4OAc$  缓冲液)) 得到产物 (1aR, 12bS)-1a-(((3aR, 6aS)-3a, 6a-二(甲氧基甲基)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)羰基)-8-环己基-N-(异丙烯基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (16.5mg, 0.021mmol, 58% 收率), 其为白色固体。LCMS :m/e 745 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :1.69 分钟 (柱 :Luna4.6X50mm S10。溶剂 A =  $H_2O : CH_3CN$  95% : 5% (含 10mm 乙酸铵)。溶剂 B =  $H_2O : CH_3CN$  5% : 95% (含 10mm 乙酸铵)。开始浓度 % B = 0。结束浓度 % B = 100。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。以 1 : 1 : 1 比例达到的到旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.24 (宽单峰, 0.33H), 8.12 (宽单峰, 0.33H), 8.09 (宽单峰, 0.33H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.22-5.11 (m, 0.67H), 4.96-4.76 (m, 0.33H), 4.17-0.95 (m, 38.67H), 3.92 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 0.33-0.22 (m, 0.33H)。

[0516] 实施例 14B

[0517]



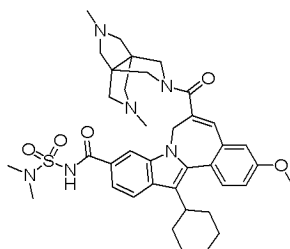
[0518] (纯手性的) (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-甲基-3,7,10-三氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-3-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0519] 将 BOP-Cl (35mg, 0.14mmol) 加至 2-甲基四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)吡咯并[3,4-c]吡咯三盐酸盐 (中间体 48) (37.7mg, 0.136mmol) 和 (1aR, 12bS)-8-环己基-5-((异丙基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]吡

啉并 [2,1-a][2] 苯并氮杂草 -1a(2H)-甲酸 (中间体 51) (50mg, 0.091mmol) 于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3mL) 和 TEA (0.3mL, 2mmol) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 16 小时。浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 ( $\text{H}_2\text{O}$ -MeCN (含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-甲基-3,7,10-三氮杂三环 [3.3.3.0<sup>1,5</sup>] 十一-3-基) 羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并 [d] 啉啉并 [2,1-a][2] 苯并氮杂草-5-甲酰胺 (24mg, 0.034mmol, 38% 收率), 其为浅黄色固体。LCMS :m/e 700 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间: 1.67 分钟 (柱: SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 / 10% 乙腈 / 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 / 90% 乙腈 / 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。以 2 : 1 比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.19 (宽单峰, 0.33H), 8.03 (d, J = 1.3Hz, 0.67H), 7.90 (d, J = 8.5Hz, 0.33H), 7.90 (d, J = 8.5Hz, 0.67H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.5Hz, 0.67H), 7.31 (d, J = 8.5Hz, 0.33H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.3Hz, 0.67H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.8Hz, 0.33H), 5.13 (d, J = 15.1Hz, 0.67H), 4.96-4.93 (m, 0.33H), 4.15 (d, J = 15.1Hz, 0.67H), 3.98-3.89 (m, 2.33H), 3.88 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.75-3.21 (m, 11H), 3.01-2.79 (m, 4H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.14-1.61 (m, 7H), 1.52-1.06 (m, 11.67H), 0.24-0.19 (m, 0.33H)。

[0520] 实施例 15

[0521]



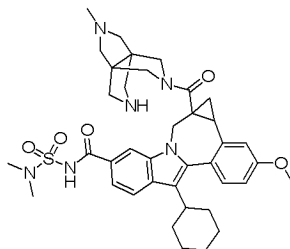
[0522] (非手性的) 13-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-6-((7,10-二甲基-3,7,10-三氮杂三环 [3.3.3.0<sup>1,5</sup>] 十一-3-基) 羰基)-3-甲氧基-7H-啉啉并 [2,1-a][2] 苯并氮杂草-10-甲酰胺。

[0523] 将 BOP-Cl (28mg, 0.11mmol) 加至 2-甲基四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基) 吡咯并 [3,4-c] 吡咯三盐酸盐 (中间体 46) (31mg, 0.11mmol) 和 13-环己基-10-((二甲基氨磺酰基) 氨甲酰基)-3-甲氧基-7H-啉啉并 [2,1-a][2] 苯并氮杂草-6-甲酸 (中间体 59) (40mg, 0.074mmol) 于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL) 和 TEA (0.2mL, 1.4mmol) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 16 小时。真空除去溶剂, 残余物在 EtOAc (5mL) / 饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (2mL) 之间分配。有机层用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩得到粗制中间体, 其为黄色固体。将该物质溶解在 MeOH (1mL) 中, 向其中加入甲醛 (37wt. % 于水中) (0.016mL, 0.22mmol), 然后加入浓度为 1M 的氰基硼氢化钠的 THF 溶液 (0.22mL, 0.22mmol)。将混合物在室温搅拌 3 天。将反应混合物过滤并通过制备性 HPLC 纯化 ( $\text{H}_2\text{O}$ -MeOH (含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到产物 13-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-6-((7,10-二甲基-3,7,10-三氮杂三环 [3.3.3.0<sup>1,5</sup>] 十一-3-基) 羰基)-3-甲氧基-7H-啉啉并 [2,1-a][2] 苯并氮杂草-10-甲酰胺 (9.3mg, 9.5  $\mu\text{mol}$ , 44% 收率), 其为亮黄色固体。

LCMS :m/e 701 (M+H)<sup>+</sup>. LCMS 保留时间 :2.29 分钟 (柱 :Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10。溶剂 A = 90%水 : 10%甲醇 : 0.1% TFA。溶剂 B = 10%水 : 90%甲醇 : 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.13(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.92(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.59-7.55(m, 2H), 7.18(dd, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 7.13-7.01(m, 2H), 5.43-5.13(m, 2H), 4.39-4.27(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.86-3.45(m, 4H), 3.43-3.29(m, 2H), 3.14-3.10(m, 1H), 3.00(s, 6H), 2.92-2.67(m, 8H), 2.23-1.69(m, 7H), 1.56-1.10(m, 6H)。

[0524] 实施例 16A

[0525]

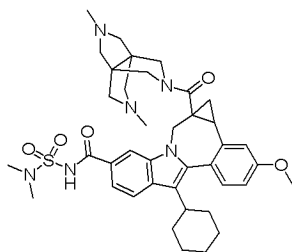


[0526] (外消旋的)8-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-甲基-3,7,10-三氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-3-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0527] 将 BOP-Cl (27.7mg, 0.109mmol) 加至 2-甲基四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)吡咯并[3,4-c]吡咯三盐酸盐(中间体 46) (30.1mg, 0.109mmol) 和 8-环己基-5-((二甲基氨磺酰基)氨甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸(中间体 60) (40mg, 0.073mmol) 于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 和 TEA (0.20mL, 1.4mmol) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 16 小时。浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-MeCN (含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到 8-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-甲基-3,7,10-三氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-3-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (13.6mg, 0.014mmol, 19% 收率), 其为黄色固体。LCMS :m/e 701 (M+H)<sup>+</sup>. LCMS 保留时间 : 1.66 分钟 (柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90%水 /10%乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10%水 /90%乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。以 2 : 3 比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.17 (宽单峰, 0.4H), 8.00(d, J = 1.3Hz, 0.6H), 7.89(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.60(dd, J = 8.5, 1.3Hz, 0.4H), 7.58(dd, J = 8.5, 1.3Hz, 0.6H), 7.31(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.17-7.13(m, 1H), 7.00(dd, J = 8.5, 2.5Hz, 0.6H), 6.97(dd, J = 8.5, 2.5Hz, 0.4H), 5.11(d, J = 15.3Hz, 0.6H), 4.97-4.90(m, 0.4H), 4.15(d, J = 14.8Hz, 0.4H), 4.15-3.84(m, 2.6H), 3.88(s, 1.2H), 3.86(s, 1.8H), 3.82-3.21(m, 10.4H), 3.06-2.74(m, 4.6H), 2.98(s, 6H), 2.64-2.50(m, 1H), 2.15-1.59(m, 7H), 1.52-1.07(m, 4.6H), 0.24-0.19(m, 0.4H)。

[0528] 实施例 17A

[0529]

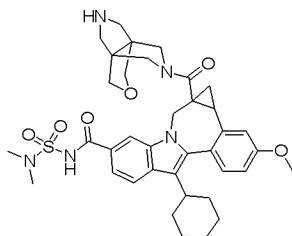


[0530] (外消旋的)8-环己基-N-(二甲基氨基磺酰基)-1a-((7,10-二甲基-3,7,10-三氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-3-基)羰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0531] 将浓度为1M的氰基硼氢化钠的THF溶液(0.20mL,0.20mmol)加至8-环己基-N-(二甲基氨基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-甲基-3,7,10-三氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-3-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(实施例16A)(14mg,0.020mmol)和甲醛(37wt.%于水中)(0.015mL,0.20mmol)于MeOH(1mL)中的溶液中,将混合物在室温搅拌16小时。过滤反应混合物并通过制备性HPLC纯化(H<sub>2</sub>O-MeOH(含有0.1%TFA缓冲液))得到产物8-环己基-N-(二甲基氨基磺酰基)-1a-((7,10-二甲基-3,7,10-三氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-3-基)羰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(8.2mg,8.3 $\mu$ mol,41%收率),其为亮黄色固体。LCMS:m/e 715(M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间:1.71分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A=90%水/10%乙腈/0.1%TFA。溶剂B=10%水/90%乙腈/0.1%TFA。开始浓度为=0%B。结束浓度=100%B。梯度时间=3分钟,流速=4mL/min.)。以2:3比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD)  $\delta$  ppm 8.19(宽单峰,0.4H),8.04(宽单峰,0.6H),7.90(d,J=8.5Hz,0.6H),7.88(d,J=8.5Hz,0.4H),7.59(dd,J=8.5,1.5Hz,0.6H),7.58(dd,J=8.5,1.5Hz,0.4H),7.30(d,J=8.5Hz,0.6H),7.29(d,J=8.5Hz,0.4H),7.15(d,J=2.5Hz,0.6H),7.15(d,J=2.8Hz,0.4H),7.00(dd,J=8.5,2.5Hz,0.6H),6.97(dd,J=8.5,2.8Hz,0.4H),5.12(d,J=15.3Hz,0.6H),4.96(d,J=15.1Hz,0.4H),4.14(d,J=15.1Hz,0.4H),4.12-3.24(m,11.6H),3.88(s,1.2H),3.86(s,1.8H),3.07-2.74(m,7H),2.99(s,2.4H),2.98(s,3.6H),2.62(dd,J=9.0,5.8Hz,0.6H),2.53(dd,J=10.0,6.3Hz,0.4H),2.16-1.05(m,11.6H),0.23-0.17(m,0.4H)。

[0532] 实施例18A

[0533]

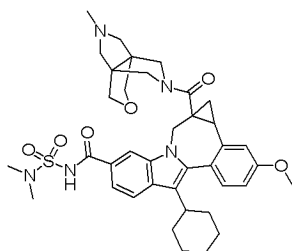


[0534] (外消旋的)8-环己基-N-(二甲基氨基磺酰基)-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0535] 将 BOP-Cl (14mg, 0.054mmol) 加至二氢-4H-3a,6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)咪喃并[3,4-c]吡咯二盐酸盐(中间体 44) (12.4mg, 0.054mmol) 和 8-环己基-5-((二甲基氨磺酰基)氨基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸(中间体 60) (20mg, 0.036mmol) 于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1mL) 和 TEA (0.1mL, 0.7mmol) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 16 小时。浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 ( $\text{H}_2\text{O}$ -MeOH (含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到产物 8-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (12mg, 0.013mmol, 37% 收率), 其为亮黄色固体。LCMS :m/e 688(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间: 2.41 分钟(柱: Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10。溶剂 A = 90% 水: 10% 甲醇: 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水: 90% 甲醇: 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min)。以 7:3 比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.09 (宽单峰, 0.3H), 7.95 (宽单峰, 0.7H), 7.88 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.5Hz, 0.7H), 7.15 (d, J = 2.5Hz, 0.3H), 6.99 (dd, J = 8.5, 2.5Hz, 0.7H), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.5Hz, 0.3H), 5.11 (d, J = 15.3Hz, 0.7H), 4.93-4.79 (m, 0.3H), 4.15 (d, J = 14.8Hz, 0.3H), 4.11-3.44 (m, 8H), 3.88 (s, 0.9H), 3.86 (s, 2.1H), 3.60 (d, J = 15.3Hz, 0.7H), 3.41-3.14 (m, 3H), 2.98 (s, 6H), 3.04-2.89 (m, 1.7H), 2.85-2.75 (m, 0.3H), 2.66 (dd, J = 8.8, 5.8Hz, 0.7H), 2.52 (dd, J = 10.0, 6.3Hz, 0.3H), 2.16-1.04 (m, 12.7H), 0.20-0.14 (m, 0.3H)。

[0536] 实施例 19A

[0537]



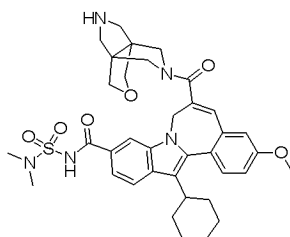
[0538] (外消旋的) 8-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-11-甲氧基-1a-((10-甲基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0539] 将浓度为 1M 的氰基硼氢化钠的 THF 溶液 (0.13mL, 0.13mmol) 加至 8-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(实施例 18A) (9.0mg, 0.013mmol) 和甲醛 (37wt. % 于水中) (0.010mL, 0.10mmol) 于 MeOH (1mL) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 16 小时。浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 ( $\text{H}_2\text{O}$ -MeOH (含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到 8-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-11-甲氧基-1a-((10-甲基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (7.5mg, 8.7  $\mu$ mol, 67% 收率), 其为白色固体。LCMS :m/e 702(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时

间:1.84 分钟(柱:SunFire C185u4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。以 2 : 1 比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.11(宽单峰, 0.33H), 7.97(宽单峰, 0.67H), 7.89(d, J = 8.5Hz, 0.33H), 7.88(d, J = 8.5Hz, 0.67H), 7.60-7.54(m, 1H), 7.29(d, J = 8.5Hz, 0.67H), 7.29(d, J = 8.5Hz, 0.33H), 7.16(d, J = 2.5Hz, 0.67H), 7.15(d, J = 2.8Hz, 0.33H), 7.00(dd, J = 8.5, 2.5Hz, 0.67H), 6.97(dd, J = 8.5, 2.8Hz, 0.33H), 5.11(d, J = 15.1Hz, 0.67H), 4.92-4.80(m, 0.33H), 4.21-3.44(m, 9H), 3.87(s, 1H), 3.86(s, 2H), 3.16-2.49(m, 8H), 2.99(s, 2H), 2.98(s, 4h), 2.16-1.04(m, 12.67H), 0.21-0.15(m, 0.33H)。

[0540] 实施例 20

[0541]

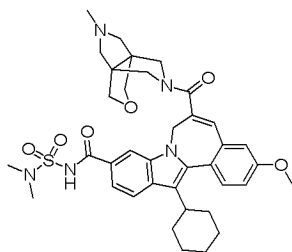


[0542] (非手性的)13-环己基-N-(二甲基氨基磺酰基)-3-甲氧基-6-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-7H-咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺。

[0543] 将 BOP-Cl(14mg, 0.056mmol) 加至二氢-4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)咪唑并[3,4-c]吡咯二盐酸盐(中间体 44)(12.7mg, 0.056mmol) 和 13-环己基-10-((二甲基氨基磺酰基)氨基)-3-甲氧基-7H-咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-6-甲酸(中间体 59)(20mg, 0.037mmol) 于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL) 和 TEA(0.1mL, 0.7mmol) 中的溶液中,将混合物在室温搅拌 16 小时。浓缩反应混合物,用 MeOH 稀释,过滤并通过制备性 HPLC 纯化(H<sub>2</sub>O-MeOH(含有 0.1% TFA 缓冲液))得到 13-环己基-N-(二甲基氨基磺酰基)-3-甲氧基-6-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-7H-咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺(12.5mg, 0.014mmol, 38% 收率),其为黄色固体。LCMS :m/e 674(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间:2.44 分钟(柱:Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10。溶剂 A = 90% 水 : 10% 甲醇 : 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 : 90% 甲醇 : 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.06(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.86(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.55-7.51(m, 2H), 7.15(dd, J = 8.5, 2.8Hz, 1H), 7.09(br d, J = 2.8Hz, 1H), 7.06(宽单峰, 1H), 5.26-5.16(m, 1H), 4.93-4.82(m, 1H), 4.30-4.18(m, 1H), 4.12-4.01(m, 1H), 3.96-3.89(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.62-3.39(m, 5H), 3.32-3.09(m, 3H), 2.98(s, 6H), 2.86-2.77(m, 1H), 2.14-1.11(m, 11H)。

[0544] 实施例 21

[0545]

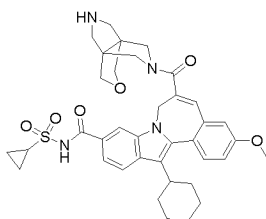


[0546] (非手性的)13-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-3-甲氧基-6-((10-甲基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-7H-咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺。

[0547] 将浓度为1M的氰基硼氢化钠的THF溶液(0.15mL,0.15mmol)加至13-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-3-甲氧基-6-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-7H-咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺(实施例20)(10mg,0.015mmol)和甲醛(37wt.%于水中)(0.01mL,0.1mmol)于MeOH(1mL)中的溶液中,将混合物在室温搅拌16小时。过滤反应混合物并通过制备性HPLC纯化(H<sub>2</sub>O-MeOH(含有0.1%TFA缓冲液))得到产物13-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-3-甲氧基-6-((10-甲基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-7H-咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺(8.5mg,10 $\mu$ mol,68%收率),其为亮黄色固体。LCMS:m/e 688(M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间:1.91分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A=90%水/10%乙腈/0.1%TFA。溶剂B=10%水/90%乙腈/0.1%TFA。开始浓度=0%B。结束浓度=100%B。梯度时间=3分钟,流速=4mL/min.)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.07(宽单峰,1H), 7.87(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.54(br d, J = 8.5Hz, 1H), 7.53(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.14(dd, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 7.09(d, J = 2.5Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 5.23(br d, J = 14.8Hz, 1H), 4.37-3.06(m, 10H), 4.25(br d, J = 14.8Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 2.98(s, 6H), 2.94-2.76(m, 4H), 2.15-1.69(m, 6H), 1.52-1.10(m, 4H)。

[0548] 实施例22

[0549]



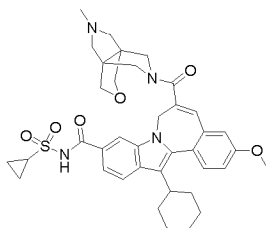
[0550] (非手性的)13-环己基-N-(环丙基磺酰基)-3-甲氧基-6-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-7H-咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺。

[0551] 将BOP-Cl(14.3mg,0.056mmol)加至二氢-4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)咪唑并[3,4-c]吡咯二盐酸盐(中间体44)(12.7mg,0.056mmol)和13-环己基-10-((环丙基磺酰基)氨甲酰基)-3-甲氧基-7H-咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-6-甲酸(中间体61)(20mg,0.037mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)和TEA(0.1mL,0.7mmol)中的溶液中,将混合物在室温搅拌16小时。浓缩反应混合物,用MeOH稀释,过滤并通过制备性HPLC纯化(H<sub>2</sub>O-MeOH(含有0.1%TFA缓冲液))得到产物13-环己基-N-(环丙基磺酰基)-3-甲氧基-6-(3-氧杂-7,

10-二氮杂三环 [3.3.3.0<sup>1,5</sup>] 十一-7-基羰基)-7H-吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-10-甲酰胺 (12mg, 0.014mmol, 37% 收率), 其为黄色固体。LCMS :m/e 671 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 : 2.41 分钟 (柱 :Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10。溶剂 A = 90% 水 : 10% 甲醇 : 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 : 90% 甲醇 : 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.07 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.07 (宽单峰, 1H), 5.26-5.16 (m, 1H), 4.93-4.81 (m, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 4.07-3.88 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.64-3.39 (m, 6H), 3.28-3.09 (m, 4H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.18-1.09 (m, 14H)。

[0552] 实施例 23

[0553]

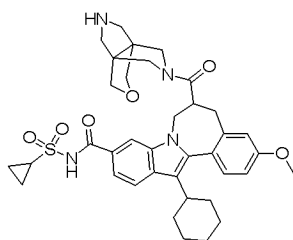


[0554] (非手性的) 13-环己基-N-(环丙基磺酰基)-3-甲氧基-6-((10-甲基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环 [3.3.3.0<sup>1,5</sup>] 十一-7-基)羰基)-7H-吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-10-甲酰胺。

[0555] 将浓度为 1M 的氰基硼氢化钠的 THF 溶液 (0.15mL, 0.15mmol) 加至 13-环己基-N-(环丙基磺酰基)-3-甲氧基-6-((10-甲基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环 [3.3.3.0<sup>1,5</sup>] 十一-7-基)羰基)-7H-吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-10-甲酰胺 (实施例 22) (10mg, 0.015mmol) 和甲醛 (37wt. % 于水中) (0.01mL, 0.1mmol) 于 MeOH (1mL) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 16 小时。浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-MeOH (含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到 13-环己基-N-(环丙基磺酰基)-3-甲氧基-6-((10-甲基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环 [3.3.3.0<sup>1,5</sup>] 十一-7-基)羰基)-7H-吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-10-甲酰胺 (7.9mg, 9.4  $\mu$ mol, 63% 收率), 其为亮黄色固体。LCMS :m/e 685 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 : 1.92 分钟 (柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 / 10% 乙腈 / 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 / 90% 乙腈 / 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.09 (宽单峰, 1H), 7.87 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.54 (br d, J = 8.5Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.22 (br d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13-3.12 (m, 10H), 4.23 (br d, J = 14.8Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.97-2.76 (m, 5H), 2.15-1.67 (m, 6H), 1.52-1.07 (m, 8H)。

[0556] 实施例 24A

[0557]

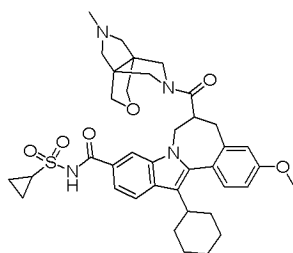


[0558] (外消旋体)13-环己基-N-(环丙基磺酰基)-3-甲氧基-6-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺。

[0559] 将 BOP-Cl (21.5mg, 0.084mmol) 加至二氢-4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)咪唑并[3,4-c]吡咯二盐酸盐(中间体 44) (19mg, 0.084mmol) 和 8-环己基-5-((环丙基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸甲酯(中间体 62) (30mg, 0.056mmol) 于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 和 TEA (0.16mL, 1.1mmol) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 4 天。浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-MeOH (含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到 13-环己基-N-(环丙基磺酰基)-3-甲氧基-6-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺 (17.9mg, 0.020mmol, 37% 收率), 其为黄色固体。LCMS: m/e 673(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间: 2.83 分钟 (柱: Phenomenex-Luna3.0X50mm S10。溶剂 A = 90% 水: 10% 甲醇: 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水: 90% 甲醇: 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min)。以 2:1 比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.04-7.94 (m, 1H), 7.89-7.76 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 7.08-6.72 (m, 2H), 4.57-4.37 (m, 1H), 4.12-3.29 (m, 17H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.96-1.08 (m, 17H)。

[0560] 实施例 25A

[0561]



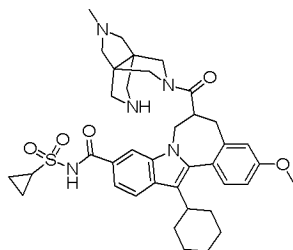
[0562] (外消旋体)13-环己基-N-(环丙基磺酰基)-3-甲氧基-6-((10-甲基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺。

[0563] 将浓度为 1M 的氰基硼氢化钠的 THF 溶液 (0.16mL, 0.16mmol) 加至 13-环己基-N-(环丙基磺酰基)-3-甲氧基-6-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺(实施例 24A) (11mg, 0.016mmol) 和甲醛 (37wt. % 于水中) (0.01mL, 0.1mmol) 于 MeOH (1mL) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 16 小时。浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC

纯化 (H<sub>2</sub>O-MeOH(含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到 13-环己基-N-(环丙基磺酰基)-3-甲氧基-6-((10-甲基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环 [3.3.3.0<sup>1,5</sup>] 十一-7-基)羰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-10-甲酰胺 (12mg, 0.013mmol, 82% 收率), 其为黄色固体。LCMS :m/e 687 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.47 分钟 (柱 :Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10。溶剂 A = 90% 水 : 10% 甲醇 : 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 : 90% 甲醇 : 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min)。

[0564] 实施例 26A

[0565]

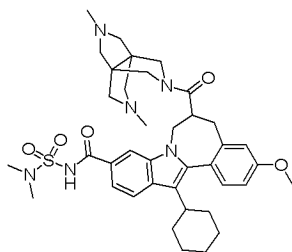


[0566] (外消旋体) 13-环己基-N-(环丙基磺酰基)-3-甲氧基-6-((7-甲基-3,7,10-三氮杂三环 [3.3.3.0<sup>1,5</sup>] 十一-3-基)羰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-10-甲酰胺。

[0567] 将 BOP-Cl (21.3mg, 0.084mmol) 加至 2-甲基四氢-1H,4H-3a,6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)吡咯并 [3,4-c] 吡咯三盐酸盐 (中间体 46) (23.2mg, 0.084mmol) 和 8-环己基-5-((环丙基磺酰基)氨基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸甲酯 (中间体 62) (30mg, 0.056mmol) 于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 和 TEA (0.16mL, 1.1mmol) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 3 天。浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-MeCN(含有 0.1% TFA 缓冲液)) 并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-MeOH(含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到产物 13-环己基-N-(环丙基磺酰基)-3-甲氧基-6-((7-甲基-3,7,10-三氮杂三环 [3.3.3.0<sup>1,5</sup>] 十一-3-基)羰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-10-甲酰胺 (3.7mg, 3.8 μmol, 6.9% 收率), 其为黄色固体。LCMS :m/e 686 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.37 分钟 (柱 :Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10。溶剂 A = 90% 水 : 10% 甲醇 : 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 : 90% 甲醇 : 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 8.08-7.98 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1.75H), 6.90-6.84 (m, 0.25H), 4.62-2.91 (m, 23H), 2.85-2.64 (m, 2H), 2.15-1.92 (m, 4H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.68-1.24 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H)。

[0568] 实施例 27A

[0569]

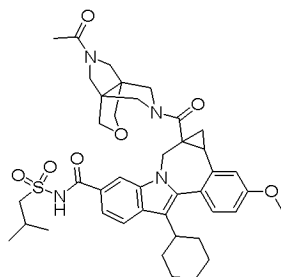


[0570] (外消旋体)13-环己基-N-(二甲基磺酰基)-6-((7,10-二甲基-3,7,10-三氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-3-基)羰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺。

[0571] 将10% Pd/C(4mg, 4 μmol) 加至13-环己基-N-(二甲基磺酰基)-6-((7,10-二甲基-3,7,10-三氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-3-基)羰基)-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺(实施例15)(6.0mg, 8.6 μmol) 于MeOH(2mL) 中的悬浮液中。将反应混合物用氮气真空吹洗, 然后用氢气吹洗并在氢气囊条件下在室温搅拌16小时。用硅藻土过滤反应混合物并浓缩得到13-环己基-N-(二甲基磺酰基)-6-((7,10-二甲基-3,7,10-三氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-3-基)羰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺(3.1mg, 4.2 μmol, 49%收率), 其为灰白色固体。LCMS :m/e 703(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.35 分钟(柱 :Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10。溶剂 A = 90%水 : 10%甲醇 : 0.1% TFA。溶剂 B = 10%水 : 90%甲醇 : 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min)。

[0572] 实施例 28A

[0573]



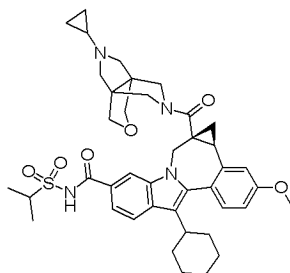
[0574] (外消旋体)1a-((10-乙酰基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-8-环己基-N-(异丁基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0575] 将 HATU(7.6mg, 0.020mmol) 加至8-环己基-N-(异丁基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(实施例7A)(9.4mg, 0.013mmol) 和乙酸(0.01mL, 0.2mmol) 于DMF(1mL) 和 TEA(0.05mL, 0.4mmol) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用MeOH 稀释, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化(H<sub>2</sub>O-MeOH(含有0.1% TFA 缓冲液)) 得到产物1a-((10-乙酰基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-8-环己基-N-(异丁基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(9.4mg, 0.011mmol, 85%收率), 其为褐色固体。LCMS :m/e 743(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.74 分钟(柱 :Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10。

溶剂 A = 90%水 : 10%甲醇 : 0.1% TFA。溶剂 B = 10%水 : 90%甲醇 : 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min)。以 3 : 1 比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.08 (s, 0.25H), 7.94 (宽单峰, 0.75H), 7.91-7.84 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 5.10 (br d, J = 15.1Hz, 0.75H), 4.95-4.86 (m, 0.25H), 4.23-1.16 (m, 22.75H), 3.87 (s, 0.75H), 3.85 (s, 2.25H), 1.14-1.08 (m, 6H), 0.19-0.09 (m, 0.25H)。

[0576] 实施例 29B

[0577]

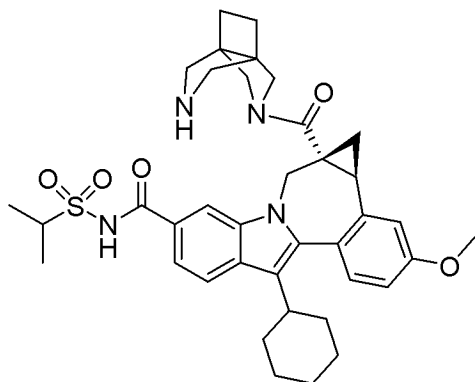


[0578] (纯手性的) (1aR, 12bS)-8-环己基-1a-((10-环丙基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0579] 将浓度为 1M 的氰基硼氢化钠的 THF 溶液 (0.16mL, 0.16mmol) 加至 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (实施例 1B) (22mg, 0.032mmol) 和 (环丙基(乙氧基)甲氧基)三甲基甲硅烷 (0.04mL, 0.2mmol) 于乙酸 (0.02mL, 0.3mmol) 和 MeOH (1mL) 中的溶液中, 将混合物通过微波在 90°C 加热 2 小时。浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-MeOH (含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到 (1aR, 12bS)-8-环己基-1a-((10-环丙基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (14.2mg, 0.016mmol, 50% 收率), 其为亮黄色固体。LCMS :m/e 727 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.39 分钟 (柱 :Luna 4.6X50mmS10。溶剂 A = H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>CN 95% : 5% (含 10mm 乙酸铵)。溶剂 B = H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>CN 5% : 95% (含 10mm 乙酸铵)。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 4 分钟, 流速 = 4mL/min.)。以 2 : 1 比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.20 (宽单峰, 0.33H), 8.03 (s, 0.67H), 7.96 (d, J = 8.6Hz, 0.67H), 7.93 (d, J = 8.6Hz, 0.33H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.6Hz, 0.67H), 7.33 (d, J = 8.6Hz, 0.33H), 7.21 (d, J = 2.5Hz, 0.67H), 7.20 (d, J = 2.5Hz, 0.33H), 7.04 (dd, J = 8.6, 2.5Hz, 0.67H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.5Hz, 0.33H), 5.17 (d, J = 15.6Hz, 0.67H), 4.99-4.92 (m, 0.33H), 4.27-3.44 (m, 11H), 3.93 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.30-2.80 (m, 4H), 2.77-2.70 (m, 0.67H), 2.60-2.57 (m, 0.33H), 2.22-0.88 (m, 22.67H), 0.25-0.19 (m, 0.33H)。

[0580] 实施例 30

[0581]

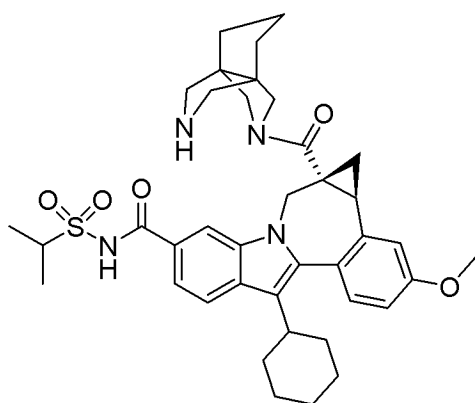


[0582] (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(四氢-1H, 4H-3a, 6a-桥亚乙基吡咯并[c]吡咯-5-基羰基)-1, 1a, 2, 12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0583] 将 BOP-Cl (0.090g, 0.353mmol) 加至搅拌的 (1aR, 12bS)-8-环己基-5-((异丙基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1, 12b-二氢环丙并[d]吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-甲酸 (0.049g, 0.088mmol) 和四氢-1H, 4H-3a, 6a-桥亚乙基吡咯并[3, 4-c]吡咯二盐酸盐 (20mg, 0.14mmol) 于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL) 和三乙胺 (0.074mL, 0.53mmol) 中的溶液中, 将混合物在室温搅拌 1 小时。浓缩反应混合物, 用 MeOH 稀释并通过制备性 HPLC 纯化 ( $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$  (含有 0.1% TFA 缓冲液)) 得到 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(四氢-1H, 4H-3a, 6a-桥亚乙基吡咯并[c]吡咯-5-基羰基)-1, 1a, 2, 12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (13mg, 0.019mmol, 13% 收率), 其为黄色固体。LCMS :m/e 671(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间: 1.84 分钟 (柱: Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10。溶剂 A = 90% 水: 10% 甲醇: 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水: 90% 甲醇: 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。

[0584] 实施例 31

[0585]



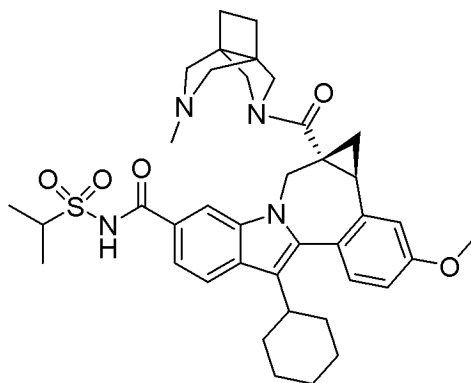
[0586] (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(四氢-1H, 4H-3a, 6a-(桥亚甲基亚氨基桥亚甲基)并环戊二烯-2-基羰基)-1, 1a, 2, 12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0587] 将 BOP-Cl (38.2mg, 0.150mmol) 加至 (1aR, 12bS)-8-环己基-5-((异丙基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1, 12b-二氢环丙并[d]吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂草

-1a(2H)-甲酸(41mg, 0.075mmol)和四氢-1H, 4H-3a, 6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)环戊并[c]吡咯二盐酸盐(25.3mg, 0.113mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)和三乙胺(0.031mL, 0.23mmol)中的溶液中,将反应混合物在室温搅拌1小时。浓缩反应混合物,用MeOH稀释并通过制备性HPLC纯化(H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN(含有0.1%TFA缓冲液))得到8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3,7,10-三氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-3-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(19mg, 0.028mmol, 37%收率),其为黄色固体。LCMS :m/e685(M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间:1.87分钟(柱:Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10。溶剂A=90%水:10%甲醇:0.1%TFA。溶剂B=10%水:90%甲醇:0.1%TFA。开始浓度=0%B。结束浓度=100%B。梯度时间=3分钟,流速=4mL/min)。

[0588] 实施例 32

[0589]



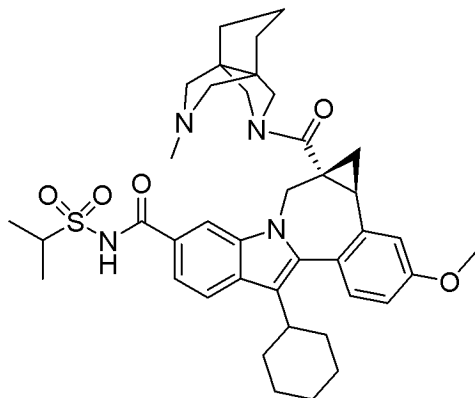
[0590] (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((2-甲基四氢-1H, 4H-3a, 6a-桥亚乙基吡咯并[c]吡咯-5-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0591] 将浓度为1M的氰基硼氢化钠的THF溶液(0.45mL, 0.45mmol)加至(1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((四氢-1H, 4H-3a, 6a-桥亚乙基吡咯并[c]吡咯-5-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(30mg, 0.045mmol)和甲醛(37wt.%于水中)(0.034mL, 0.45mmol)于MeOH(1mL)中的溶液中,将反应混合物在室温搅拌2小时。浓缩反应混合物,溶解在MeOH中,过滤并通过制备性HPLC纯化(H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN(含有0.1%TFA缓冲液)),得到(1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((2-甲基四氢-1H, 4H-3a, 6a-桥亚乙基吡咯并[c]吡咯-5-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(13mg, 0.019mmol, 42%收率),其为白色固体。LCMS :m/e 685(M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间:1.86分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A=90%水/10%乙腈/0.1%TFA。溶剂B=10%水/90%乙腈/0.1%TFA。开始浓度=0%B。结束浓度=100%B。梯度时间=3分钟,流速=4mL/min.)。以2:1比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.64(1H, s), 8.11(0.33H, s), 7.85-7.95(2.67H, m), 7.33(0.33H, d, J = 8.53Hz), 7.25-7.27(0.67H, m), 7.08-7.17(1H, m), 6.94-6.99(0.33H, m), 6.91(0.67H, dd, J = 8.53, 2.51Hz), 4.97-5.05(0.33H, m), 4.81-4.89(0.33H, m), 4.70-4.78(1.33H, m), 3.97-4.44(5H, m), 3.86-3.95(3H, m), 3.54-3.62(0.33H, m), 3.47(0.67H, d, J = 13.05Hz), 3.29-3.36(0.33H, m), 3.13-3.19(1H, m), 3.06-3.13(2H, m), 3.05-3.20(3H,

m), 2.67-2.99 (4H, m), 1.88-2.25 (6H, m), 1.79 (2H, br. s.), 1.53-1.61 (0.33H, m), 1.45-1.53 (2.66H, m), 1.34-1.44 (3H, m), 1.19-1.33 (3.67H, m), 1.14 (0.67H, br. s.), 1.07 (0.33H, s), 0.95 (0.67H, d, J = 4.27Hz), 0.56 (0.33H, s)。

[0592] 实施例 33

[0593]



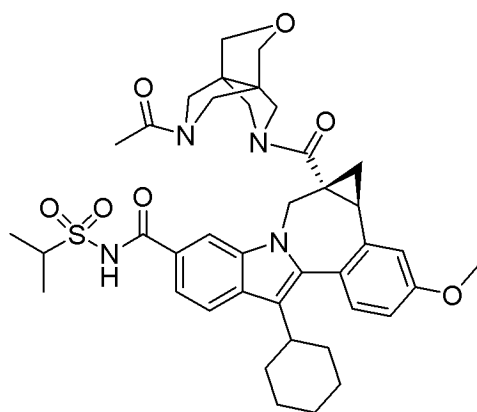
[0594] (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((8-甲基四氢-1H, 4H-3a, 6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)并环戊二烯-2-基)羰基)-1, 1a, 2, 12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0595] 将浓度为 1M 的氰基硼氢化钠的 THF 溶液 (0.28mL, 0.28mmol) 加至 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((四氢-1H, 4H-3a, 6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)并环戊二烯-2-基)羰基)-1, 1a, 2, 12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (19mg, 0.028mmol) 和甲醛 (37wt. % 于水中) (0.021mL, 0.28mmol) 于 MeOH (1mL) 中的溶液中, 将反应混合物在室温搅拌 2 小时。然后浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN (含有 0.1% TFA 缓冲液)), 得到 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((8-甲基四氢-1H, 4H-3a, 6a-(桥亚甲基氨基桥亚甲基)并环戊二烯-2-基)羰基)-1, 1a, 2, 12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (18mg, 0.026mmol, 93% 收率), 其为白色固体。LCMS :m/e 699 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :1.89 分钟 (柱 :SunFire C18 5u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。以 2 : 1 比例的旋转异构体或阻转异构体存在。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.66 (1H, s), 8.09 (0.33H, s), 7.94 (1.67H, s), 7.88 (1H, br. s.), 7.33 (0.33H, d, J = 8.53Hz), 7.23-7.27 (0.67H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 6.93-6.98 (0.33H, m), 6.90 (0.67H, dd, J = 8.53, 2.51Hz), 4.85 (1H, d, J = 11.04Hz), 4.72 (1H, d, J = 15.06Hz), 4.04-4.33 (4H, m), 3.95 (1H, d, J = 11.54Hz), 3.90 (3H, s), 3.52-3.60 (0.33H, m), 3.49 (0.67H, d, J = 12.55Hz), 3.28-3.39 (0.33H, m), 3.07 (1H, br. s.), 3.05 (2H, br. s.), 2.67 (2H, dd, J = 9.79, 6.27Hz), 2.52-2.64 (2H, m), 1.86-2.11 (7H, m), 1.79 (2H, br. s.), 1.52-1.66 (2H, m), 1.45-1.53 (3H, m), 1.36-1.45 (3H, m), 1.22-1.33 (5H, m), 0.89 (1.67H, d, J = 6.78Hz), 0.85 (0.33H, d, J = 5.52Hz), 0.55 (0.67H, s)。

[0596] 使用前述方法制备以下实施例 (34-38)。

[0597] 实施例 34

[0598]

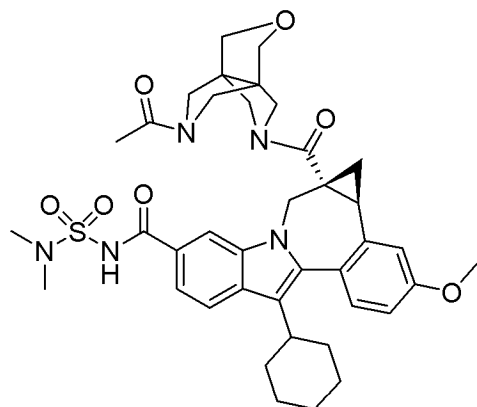


[0599] (1aR, 12bS)-1a-((10-乙酰基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0600] 白色固体。LCMS :m/e = 729 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.25 分钟 (柱 :SunFireC185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0601] 实施例 35

[0602]

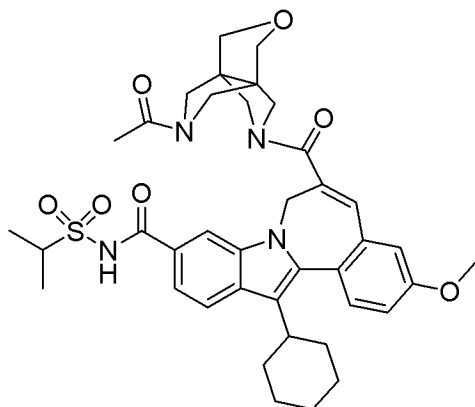


[0603] (1aR, 12bS)-1a-((10-乙酰基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-8-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0604] 白色固体。LCMS :m/e = 730 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.25 分钟 (柱 :SunFireC185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0605] 实施例 36

[0606]

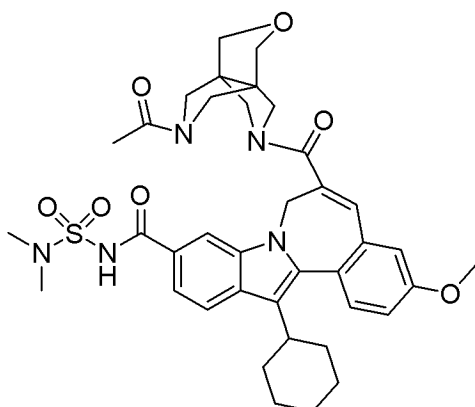


[0607] 6-((10-乙酰基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]-11-7-基)羰基)-13-环己基-N-(异丙基磺酰基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺。

[0608] 黄色固体。LCMS :m/e = 715 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.45 分钟 (柱 :SunFireC185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0609] 实施例 37

[0610]

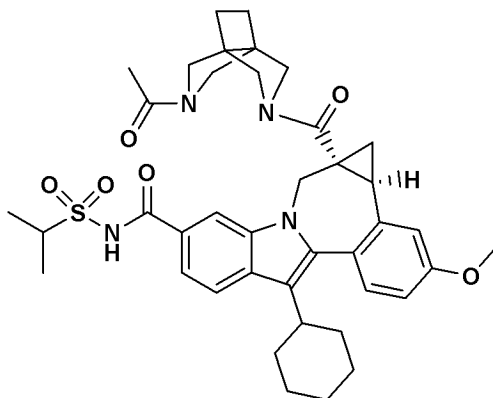


[0611] 6-((10-乙酰基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]-11-7-基)羰基)-13-环己基-N-(二甲基氨基磺酰基)-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂草-10-甲酰胺。

[0612] 黄色固体。LCMS :m/e = 716 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.42 分钟 (柱 :SunFireC185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0613] 实施例 38

[0614]

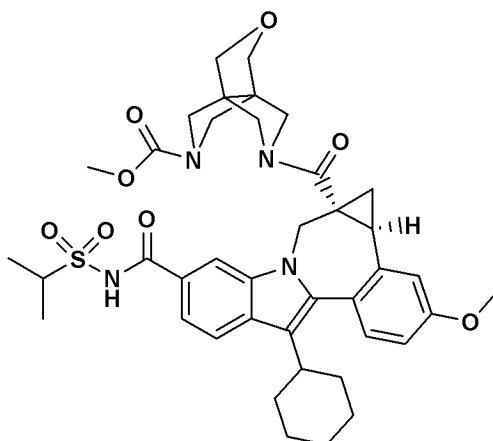


[0615] (1aR, 12bS)-1a-((7-乙酰基-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0616] 白色固体。LCMS :m/e = 713 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.42 分钟 (柱 :SunFireC185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90%水 /10%乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10%水 /90%乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0617] 实施例 39

[0618]



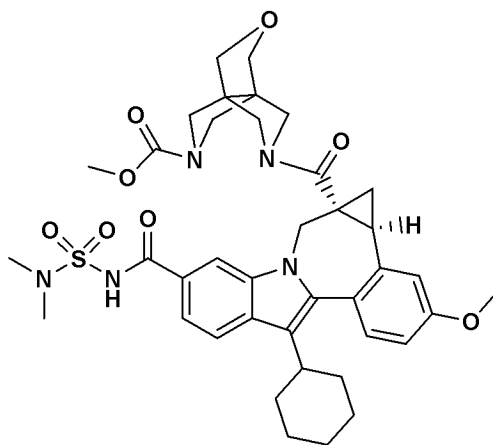
[0619] 10-(((1aR, 12bS)-8-环己基-5-((异丙基磺酰基)氨基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-基)羰基)-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一烷-7-甲酸甲酯。

[0620] 将 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (实施例 1B) (45mg, 0.066mmol)、二异丙基乙基胺 (0.057mL, 0.33mmol) 和氯甲酸甲酯 (0.025mL, 0.33mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 中合并, 在室温搅拌 1 小时。然后浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN (含有 0.1% TFA 缓冲液)), 得到 10-(((1aR, 12bS)-8-环己基-5-((异丙基磺酰基)氨基)-1,12b-二氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-基)羰基)-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一烷-7-甲酸甲酯 (16.2mg, 0.022mmol, 33% 收率), 其为黄色固体。LCMS :m/e = 745 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.53 分钟 (柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90%水 /10%乙腈 /0.1% TFA。溶剂

B = 10%水 /90%乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0621] 实施例 40

[0622]

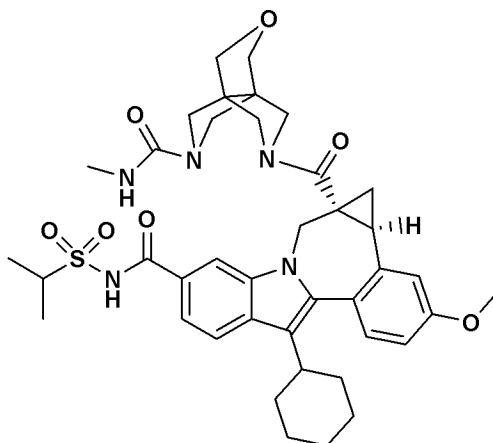


[0623] 10-(((1aR,12bS)-8-环己基-5-((二甲基氨基磺酰基)氨基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-基)羧基)-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一烷-7-甲酸甲酯。

[0624] 如之前所述制备(实施例 39)。白色固体。LCMS :m/e = 768 (M+Na)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.49 分钟(柱 :SunFire C18 5u 4.6X50mm。溶剂 A = 90%水 /10%乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10%水 /90%乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0625] 实施例 41

[0626]



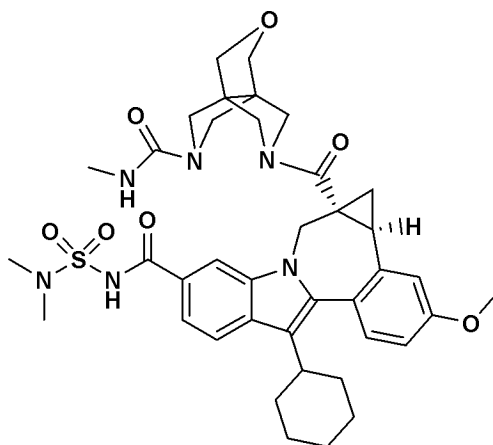
[0627] (1aR,12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((10-(甲基氨基羧基)-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羧基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0628] 将 (1aR,12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羧基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吲哚并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(实施例 1B)(35mg,0.051mmol)、二异丙基乙基胺(0.089mL,0.51mmol)和异氰酸甲酯(0.030mL,0.51mmol)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中合并,

在室温搅拌 1 小时。然后浓缩反应混合物,溶解在 MeOH 中,过滤并通过制备性 HPLC 纯化 ( $H_2O-CH_3CN$  (含有 0.1% TFA 缓冲液)), 得到 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((10-(甲基氨甲酰基)-3-氧杂-7,10-二氮杂三环 [3.3.3.0<sup>1,5</sup>] 十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-5-甲酰胺 (30mg, 0.040mmol, 79% 收率), 其为白色固体。LCMS :m/e = 744 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.26 分钟 (柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0629] 实施例 42

[0630]

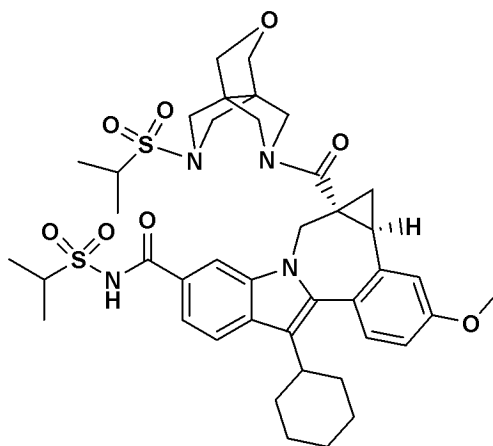


[0631] (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-11-甲氧基-1a-((10-(甲基氨甲酰基)-3-氧杂-7,10-二氮杂三环 [3.3.3.0<sup>1,5</sup>] 十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0632] 如之前所述制备 (实施例 41)。白色固体。LCMS :m/e = 745 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.24 分钟 (柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0633] 实施例 43

[0634]



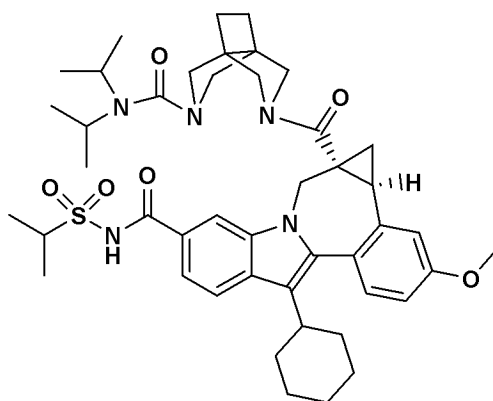
[0635] (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-1a-((10-(异丙基磺酰基)-3-氧

杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0636] 将(1aR,12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(实施例1B)(35mg,0.051mmol)、二异丙基乙基胺(0.089mL,0.51mmol)和异丙基磺酰氯(0.057mL,0.51mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中合并并在室温搅拌1小时。然后浓缩反应混合物,溶解在MeOH中,过滤并通过制备性HPLC纯化(H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN(含有0.1%TFA缓冲液)),得到(1aR,12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-1a-(10-(异丙基磺酰基)-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(23mg,0.028mmol,56%收率),其为白色固体。LCMS:m/e=816(M+Na)<sup>+</sup>。LCMS保留时间:2.68分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A=90%水/10%乙腈/0.1%TFA。溶剂B=10%水/90%乙腈/0.1%TFA。开始浓度=0%B。结束浓度=100%B。梯度时间=3分钟,流速=4mL/min.)。

[0637] 实施例44

[0638]



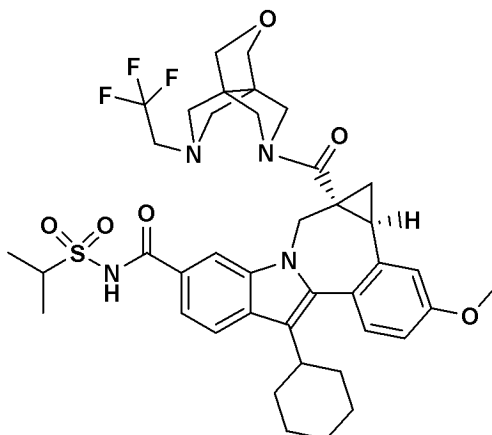
[0639] (1aR,12bS)-8-环己基-1a-((7-(二异丙基氨基甲酰基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0640] 将(1aR,12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(四氢-1H,4H-3a,6a-桥亚乙基吡咯并[c]吡咯-5-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(实施例30)(35mg,0.052mmol)、二异丙基氨基甲酰氯(34mg,0.21mmol)和二异丙基乙基胺(0.046mL,0.26mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中合并,使其在室温搅拌1小时。然后浓缩反应混合物,溶解在MeOH中,过滤并通过制备性HPLC纯化(H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN(含有0.1%TFA缓冲液)),得到(1aR,12bS)-8-环己基-1a-((7-(二异丙基氨基甲酰基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(19mg,0.024mmol,46%收率),其为白色固体。LCMS:m/e=798(M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间:2.13分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A=90%水/10%乙腈/0.1%TFA。溶剂B=10%水/90%乙腈/0.1%TFA。开始浓度=0%B。结束浓度=100%B。梯度时间=3分钟,流速=4mL/

min.)。

[0641] 实施例 45

[0642]

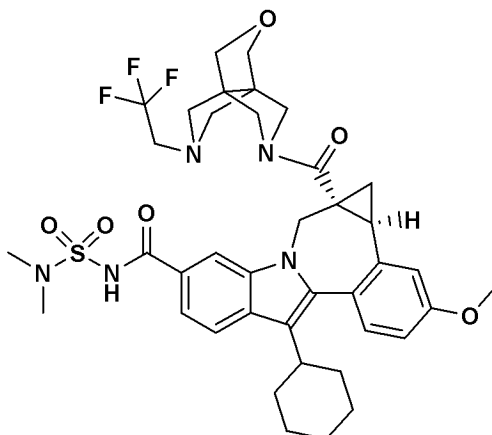


[0643] (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(2,2,2-三氟乙基)-11-甲氧基-1a-((10-(2,2,2-三氟乙基)-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0644] 将 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(2,2,2-三氟乙基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (实施例 1B) (35mg, 0.051mmol)、2-碘代-1,1,1-三氟乙烷 (0.10mL, 1.0mmol) 和碳酸钾 (35mg, 0.26mmol) 在乙腈 (1mL) 中合并, 在 100°C 搅拌十二天。然后浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN (含有 0.1% TFA 缓冲液)), 得到 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(2,2,2-三氟乙基)-11-甲氧基-1a-((10-(2,2,2-三氟乙基)-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (23mg, 0.030mmol, 59% 收率), 其为白色固体。LCMS :m/e = 769 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.90 分钟 (柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。

[0645] 实施例 46

[0646]



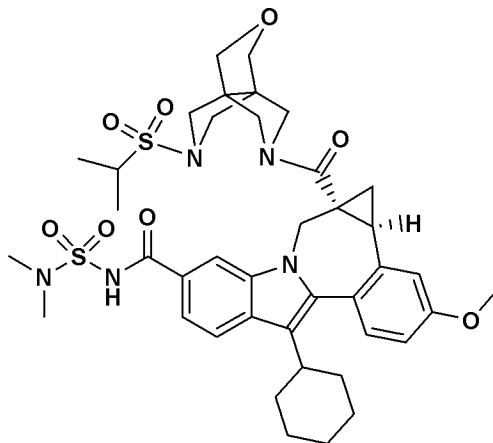
[0647] (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(二甲基氨基)-11-甲氧基-1a-((10-(2,2,2-三

氟乙基)-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺.如之前所述制备(实施例45).

[0648] 白色固体。LCMS :m/e = 770 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间 :2.90分钟(柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A = 90%水 /10%乙腈 /0.1% TFA。溶剂B = 10%水 /90%乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0649] 实施例47

[0650]

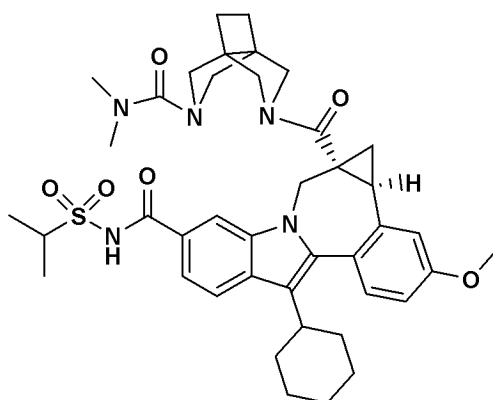


[0651] (1aR,12bS)-8-环己基-N-(二甲基氨基磺酰基)-1a-((10-(异丙基磺酰基)-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺.

[0652] 如之前所述制备(实施例43)。褐色固体。LCMS :m/e = 794 (M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间 :2.65分钟(柱 :SunFire C18 5u 4.6X50mm。溶剂A = 90%水 /10%乙腈 /0.1% TFA。溶剂B = 10%水 /90%乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0653] 实施例48

[0654]



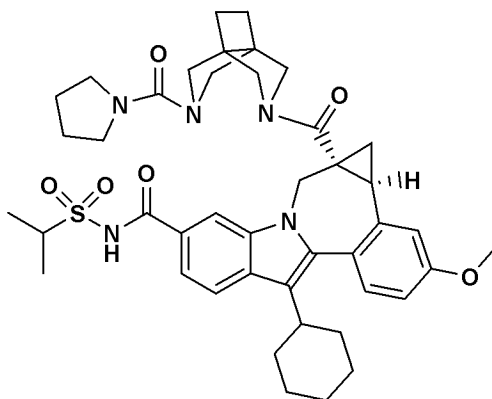
[0655] (1aR,12bS)-8-环己基-1a-((7-(二甲基氨基甲酰基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺.

[0656] 将(1aR,12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(四氢-1H,4H-3a,6a-桥亚乙基吡咯并[c]吡咯-5-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a]

[2] 苯并氮杂草-5-甲酰胺 (实施例 30) (35mg, 0.052mmol)、二甲基氨基甲酰氯 (22mg, 0.21mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.046mL, 0.26mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1mL) 中合并, 使其在室温搅拌 1 小时。然后浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 ( $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$  (含有 0.1% TFA 缓冲液)), 得到 (1aR, 12bS)-8-环己基-1a-((7-(二甲基氨基甲酰基)-3,7-二氮杂三环 [3.3.2.0~1,5~] 癸-3-基) 羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-5-甲酰胺 (25mg, 0.032mmol, 62% 收率), 其为白色固体。LCMS :m/e = 742(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.92 分钟 (柱 :SunFireC185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。

[0657] 实施例 49

[0658]

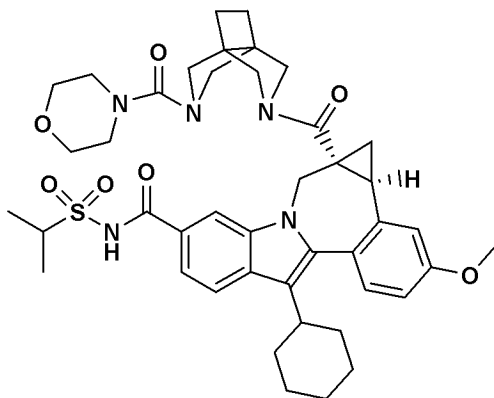


[0659] (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-(1-吡咯烷基羰基)-3,7-二氮杂三环 [3.3.2.0~1,5~] 癸-3-基) 羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0660] (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(四氢-1H,4H-3a,6a-桥亚乙基吡咯并 [c] 吡咯-5-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-5-甲酰胺 (实施例 30) (35mg, 0.052mmol)、吡咯烷-1-甲酰氯 (7.0mg, 0.052mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.046mL, 0.26mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1mL) 中合并并使其在室温搅拌 1 小时。然后浓缩反应混合物, 溶解在 MeOH 中, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 ( $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$  (含有 0.1% TFA 缓冲液)), 得到 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-(1-吡咯烷基羰基)-3,7-二氮杂三环 [3.3.2.0~1,5~] 癸-3-基) 羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并 [d] 吡啶并 [2,1-a] [2] 苯并氮杂草-5-甲酰胺 (22mg, 0.028mmol, 54% 收率), 其为白色固体。LCMS :m/e = 768(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.20 分钟 (柱 :SunFire C185u4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。

[0661] 实施例 50

[0662]

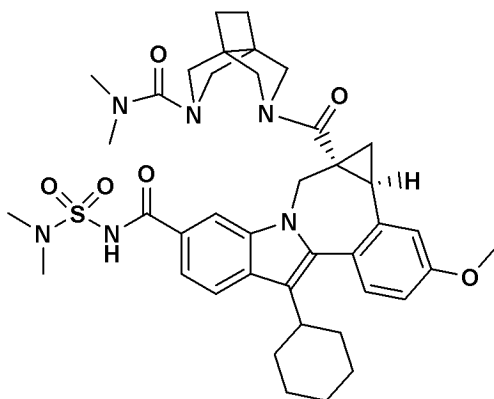


[0663] (1aR,12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-(4-吗啉基羰基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0664] 将(1aR,12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(四氢-1H,4H-3a,6a-桥亚乙基吡咯并[c]吡咯-5-基羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(实施例30)(35mg,0.052mmol)、吗啉-4-甲酰氯(31mg,0.21mmol)和二异丙基乙基胺(0.046mL,0.26mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中合并并使其在室温搅拌1小时。然后浓缩反应混合物,溶解在MeOH中,过滤并通过制备性HPLC纯化(H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN(含有0.1%TFA缓冲液)),得到(1aR,12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-(4-吗啉基羰基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺(36.5mg,0.047mmol,89%收率),其为白色固体。LCMS:m/e=784(M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间:2.89分钟(柱:SunFire C185u4.6X50mm。溶剂A=90%水/10%乙腈/0.1%TFA。溶剂B=10%水/90%乙腈/0.1%TFA。开始浓度=0%B。结束浓度=100%B。梯度时间=3分钟,流速=4mL/min.)。

[0665] 实施例51

[0666]



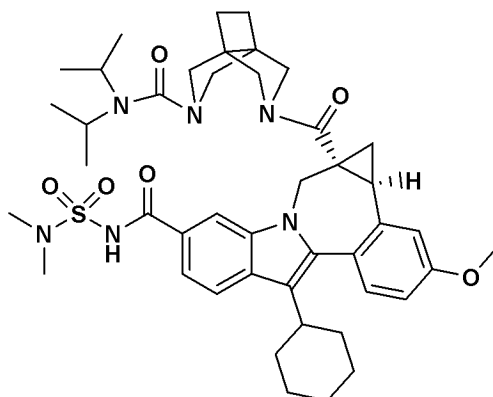
[0667] (1aR,12bS)-8-环己基-1a-((7-(二甲基氨基甲酰基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-N-(二甲基氨基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0668] 如之前所述制备(实施例48)。白色固体。LCMS:m/e=743(M+H)<sup>+</sup>。LCMS保留时间:2.20分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A=90%水/10%乙腈/0.1%TFA。溶

剂 B = 10% 水 / 90% 乙腈 / 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。

[0669] 实施例 52

[0670]

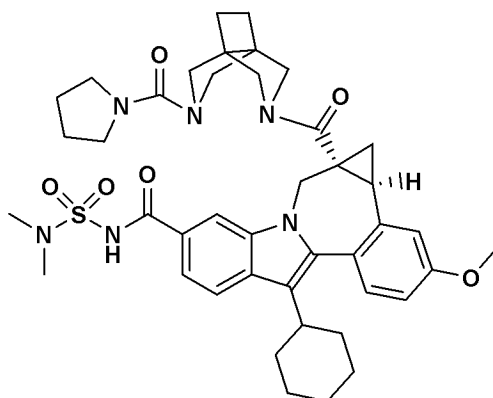


[0671] (1aR,12bS)-8-环己基-1a-((7-(二异丙基氨基甲酰基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-N-(二甲基氨基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0672] 如之前所述制备(实施例 44)。白色固体。LCMS :m/e = 799(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :3.24 分钟(柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 / 10% 乙腈 / 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 / 90% 乙腈 / 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。

[0673] 实施例 53

[0674]

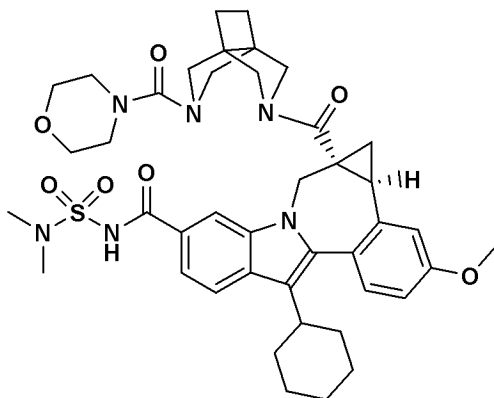


[0675] (1aR,12bS)-8-环己基-N-(二甲基氨基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-(1-吡咯烷基羰基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0676] 如之前所述制备(实施例 48)。白色固体。LCMS :m/e = 769(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.80 分钟(柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 / 10% 乙腈 / 0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 / 90% 乙腈 / 0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。

[0677] 实施例 54

[0678]

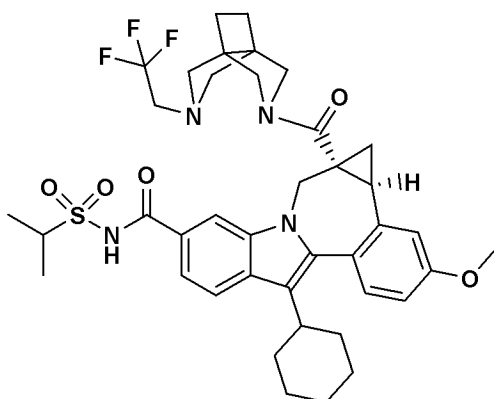


[0679] (1aR,12bS)-8-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-(4-吗啉基羰基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0680] 如之前所述制备(实施例49)。白色固体。LCMS :m/e = 785(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间:2.60分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A = 90%水/10%乙腈/0.1% TFA。溶剂B = 10%水/90%乙腈/0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0681] 实施例55

[0682]

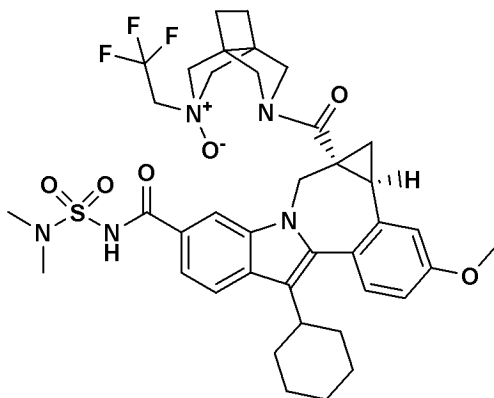


[0683] (1aR,12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-(2,2,2-三氟乙基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0684] 如之前所述制备(实施例45)。白色固体。LCMS :m/e = 753(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间:2.89分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A = 90%水/10%乙腈/0.1% TFA。溶剂B = 10%水/90%乙腈/0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0685] 实施例56

[0686]

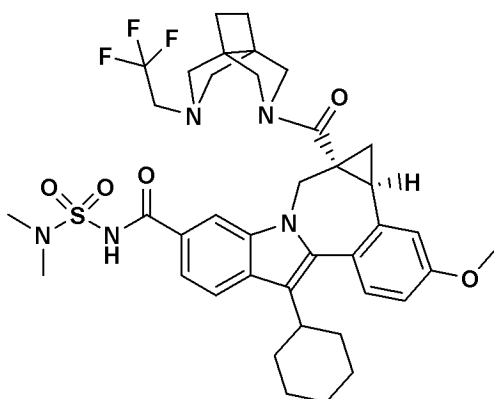


[0687] (1aR,12bS)-8-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-氧化-7-(2,2,2-三氟乙基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺.

[0688] 如之前所述制备(实施例45)(氧化提示:同时氧化成N-氧化物)。灰白色固体。LCMS :m/e = 770(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间:2.05分钟(柱:SunFire C185u4.6X50mm。溶剂A = 90%水/10%乙腈/0.1% TFA。溶剂B = 10%水/90%乙腈/0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0689] 实施例57

[0690]

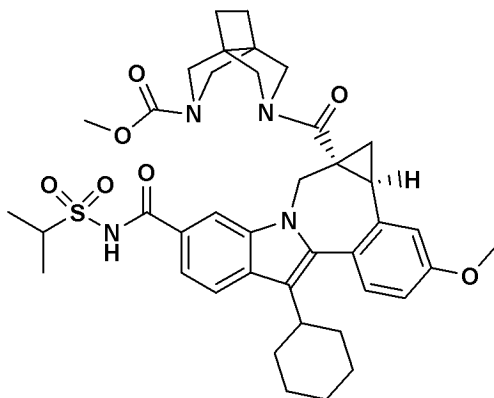


[0691] (1aR,12bS)-8-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-(2,2,2-三氟乙基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺.

[0692] 如之前所述制备(实施例45)。灰白色固体。LCMS :m/e = 776(M+Na)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间:2.79分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A = 90%水/10%乙腈/0.1% TFA。溶剂B = 10%水/90%乙腈/0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0693] 实施例58

[0694]

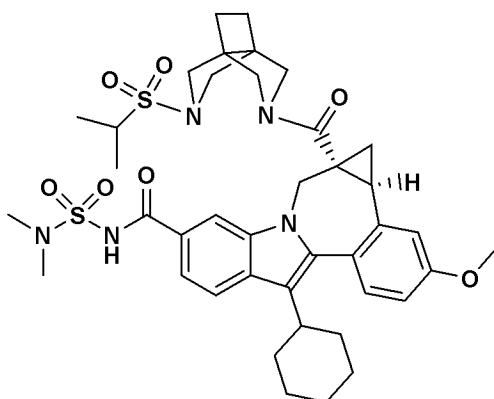


[0695] 7-(((1aR,12bS)-8-环己基-5-((异丙基磺酰基)氨基甲酰基)-11-甲氧基-1,12b-二氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-1a(2H)-基)羰基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸烷-3-甲酸甲酯。

[0696] 如之前所述制备(实施例39)。黄色固体。LCMS :m/e = 729(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间:2.66分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A = 90%水/10%乙腈/0.1% TFA。溶剂B = 10%水/90%乙腈/0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0697] 实施例59

[0698]

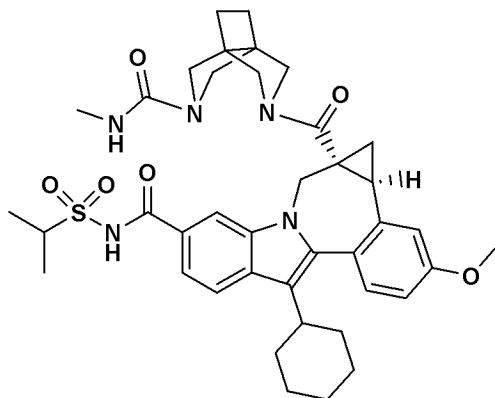


[0699] (1aR,12bS)-8-环己基-N-(二甲基氨基磺酰基)-1a-((7-(异丙基磺酰基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0700] 如之前所述制备(实施例43)。白色固体。LCMS :m/e = 778(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间:2.79分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A = 90%水/10%乙腈/0.1% TFA。溶剂B = 10%水/90%乙腈/0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0701] 实施例60

[0702]

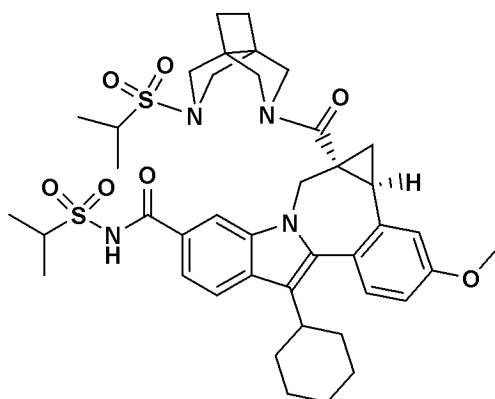


[0703] (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-((7-(甲基氨基甲酰基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0704] 如之前所述制备(实施例 41)。白色固体。LCMS :m/e = 728(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.14 分钟(柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90%水 /10%乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10%水 /90%乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0705] 实施例 61

[0706]

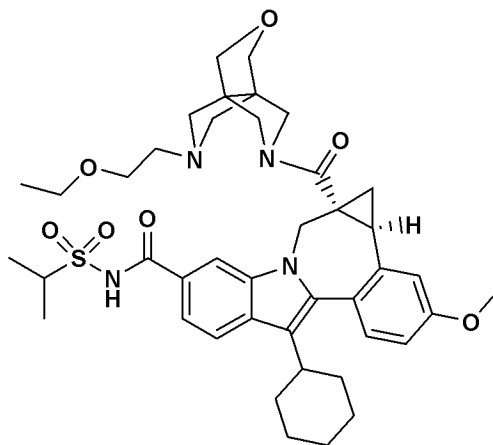


[0707] (1aR, 12bL)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-1a-((7-(异丙基磺酰基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0708] 如之前所述制备(实施例 43)。黄色固体。LCMS :m/e = 779(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.84 分钟(柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90%水 /10%乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10%水 /90%乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0709] 实施例 62

[0710]

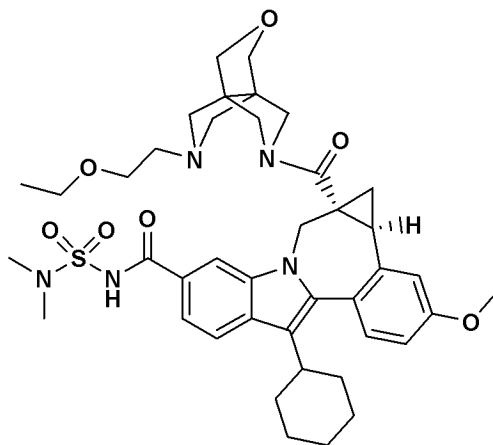


[0711] (1aR, 12bS)-8-环己基-1a-((10-(2-乙氧基乙基)-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0712] 将 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10mg, 0.073mmol) 加至 (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1a-(3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (实施例 1B) (10mg, 0.015mmol) 和 1-氯-2-乙氧基乙烷 (158mg, 1.46mmol) 于 DMF (1mL) 中的溶液中。使所得混合物在室温搅拌 12 个小时。LCMS 显示无剩余的起始物质。然后将反应混合物用 MeOH 稀释, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化 (H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN (含有 0.1% TFA 缓冲液)), 得到 (1aR, 12bS)-8-环己基-1a-((10-(2-乙氧基乙基)-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺 (9.0mg, 0.012mmol, 81% 收率), 其为白色固体。LCMS :m/e = 759(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.27 分钟 (柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90% 水 /10% 乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10% 水 /90% 乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟, 流速 = 4mL/min.)。以 2 : 1 比例的旋转异构体或阻转异构体存在 - 报道了部分数据 (芳族区域) - 脂肪族区域以多个多重峰存在。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.98 (1H, s), 7.88 (1H, m), 7.53 (0.67H, m), 7.26-7.35 (1.67H, m), 7.13 (1H, s), 7.05-7.11 (0.33H, m), 6.94-7.01 (1H, m), 6.89-6.94 (0.33H, m), 1.13-5.27 (44H), 3.91 (3H, s)。

[0713] 实施例 63

[0714]

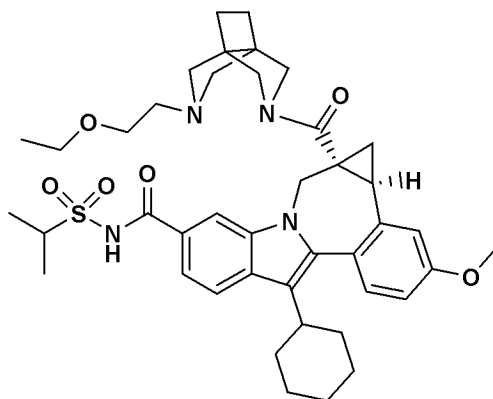


[0715] (1aR, 12bS)-8-环己基-N-(二甲基氨磺酰基)-1a-((10-(2-乙氧基乙基)-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0716] 如之前所述制备(实施例62)。白色固体。LCMS :m/e = 760(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间:2.22分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A = 90%水/10%乙腈/0.1% TFA。溶剂B = 10%水/90%乙腈/0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0717] 实施例64

[0718]

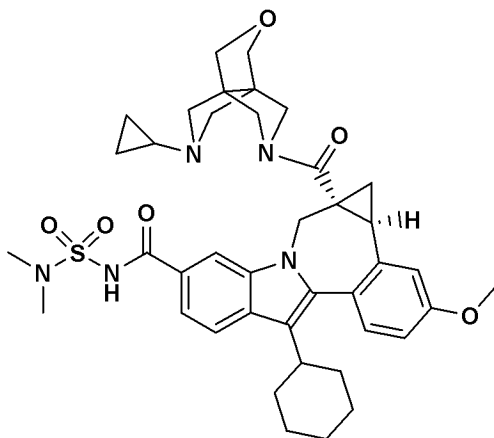


[0719] (1aR, 12bS)-8-环己基-1a-((7-(2-乙氧基乙基)-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0720] 如之前所述制备(实施例62)。白色固体。LCMS :m/e = 743(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间:2.03分钟(柱:SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂A = 90%水/10%乙腈/0.1% TFA。溶剂B = 10%水/90%乙腈/0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0721] 实施例65

[0722]

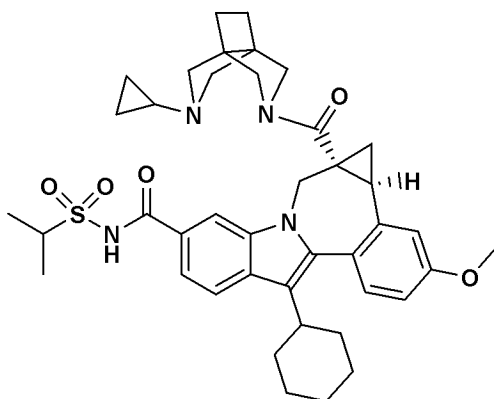


[0723] (1aR,12bS)-8-环己基-1a-((10-环丙基-3-氧杂-7,10-二氮杂三环[3.3.3.0<sup>1,5</sup>]十一-7-基)羰基)-N-(二甲基氨磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0724] 如之前所述制备(实施例 29B)。白色固体。LCMS :m/e = 728(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.97 分钟(柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90%水 /10%乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10%水 /90%乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0725] 实施例 66

[0726]

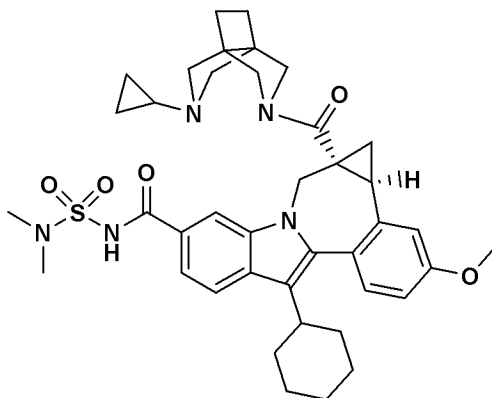


[0727] (1aR,12bS)-8-环己基-1a-((7-环丙基-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-N-(二甲基氨磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0728] 如之前所述制备(实施例 29B)。白色固体。LCMS :m/e = 711(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :2.00 分钟(柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90%水 /10%乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10%水 /90%乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0729] 实施例 67

[0730]



[0731] (1aR, 12bS)-8-环己基-1a-((7-环丙基-3,7-二氮杂三环[3.3.2.0~1,5~]癸-3-基)羰基)-N-(异丙基磺酰基)-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氢环丙并[d]咪唑并[2,1-a][2]苯并氮杂草-5-甲酰胺。

[0732] 如之前所述制备(实施例 29B)。白色固体。LCMS :m/e = 712(M+H)<sup>+</sup>。LCMS 保留时间 :1.99 分钟(柱 :SunFire C185u 4.6X50mm。溶剂 A = 90%水 /10%乙腈 /0.1% TFA。溶剂 B = 10%水 /90%乙腈 /0.1% TFA。开始浓度 = 0% B。结束浓度 = 100% B。梯度时间 = 3 分钟,流速 = 4mL/min.)。

[0733] 对本领域技术人员来说明显的是,本发明并不限于前述示例性实施例,并且本发明可按其它具体形式实施而不背离本发明的基本特征。因此,所述实施例在所有方面都应被理解为是示例性的而非限制性的,参考随附的权利要求书而不是前述实施例,因此,落入权利要求含义和范围内的所有变化预期被本发明所涵盖。