

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01811148.3

C07D405/00

C07D405/08

C07D409/08

C07D417/08

A61K 31/343

A61P 13/12

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1203070C

[22] 申请日 2001.6.13 [21] 申请号 01811148.3

[30] 优先权

[32] 2000.6.15 [33] US [31] 60/211,724

[86] 国际申请 PCT/US2001/019025 2001.6.13

[87] 国际公布 WO2001/096330 英 2001.12.20

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.13

[71] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 S·查卡拉曼尼尔 M·切利尔

Y·夏

审查员 韩 涛

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 徐雁漪

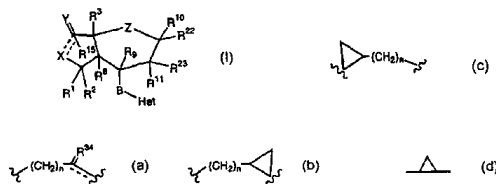
权利要求书 9 页 说明书 64 页

[54] 发明名称 凝血酶受体拮抗药

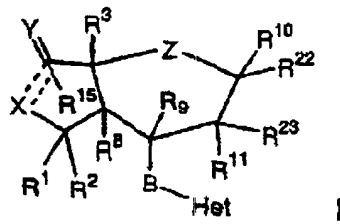
[57] 摘要

公开了式(I)的杂环(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基化合物或其药物上可接受的盐,其中Z是-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; (a); (b); 其中R<sup>10</sup>不存在;或(c),其中R<sup>3</sup>不存在;单虚线代表任意的双键;双虚线代表任意的单键;n是0-2;Het是任选(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基单、二或三环杂芳基;B是-(CH<sub>2</sub>)<sub>n3</sub>- (其中n3是0-5)、-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>S-、-CH<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>-、-C(O)NR<sup>6</sup>-、-NR<sup>6</sup>C(O)-、(d)、任选(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基链烯基或任选(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基炔基;当双虚线代表单键时,X是-O-或-NR<sup>6</sup>-,或当该键不存在时,X是H、-OH或-NHR<sup>20</sup>;当双虚线代表单键时,Y是=O、=S、(H,H)、(H,OH)或(H,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基),或当该键不存在时,Y是=O、=NOR<sup>17</sup>、(H,H)、(H,OH)、(H,SH)、(H,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基)或(H,取代的氨基);R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>独立地是-OH、-OC(O)R<sup>30</sup>、OC(O)NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,或任选

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基烷基、链烯基、炔基、杂环烷基、芳基、环烷基、环烯基、羰基、氨基、烷氧基、链烯氧基、炔氧基、杂环烷氧基、环烷氧基或环烯氧基,或者R<sup>22</sup>和R<sup>10</sup>,或R<sup>23</sup>和R<sup>11</sup>形成1个碳环或杂环;其余变量如说明书所述。也公开了含有所述化合物的药物组合物及其作为凝血酶受体拮抗剂和类大麻酚受体结合剂的用途。



1. 如下结构式代表的化合物或其药物上可接受的盐,



5 其中:

Z 是  $-\text{CH}_2-$ ;

双虚线代表单键;

$\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  之一是 H、并且另外一个为甲基;

$\text{R}^3$  是 H、羟基或甲基;

10 Het 是吡啶-2-基, 其中 Het 通过 1 个环碳原子连接到 B 上, 且其中 Het 基团在 5-位上被取代基 W 取代, 取代基 W 独立地选自下列一组: 苯基, 被氟、氯、甲基、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、CN、 $\text{COCH}_3$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}=\text{N}-\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、  
 15  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{CONH}_2$  取代的苯基, 苯基氨基, 吡啶基, 噻吩基, 被氯取代的噻吩基, 咪唑基, 被甲基取代的吡咯基, 四氢吡咯基, 被氧化或被  $\text{CH}_2\text{OH}$  取代的四氢吡咯基, 咪唑基, 噻唑基, 咪唑基, 吡嗪基,



$\text{CH}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OH}$  或  $\text{CH}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_3$ ;

$\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$  都是 H;

$\text{R}^{11}$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ;

25 B 是  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

X 是  $-\text{O}-$ ;

Y 是  $=\text{O}$ ;

$\text{R}^{22}$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{CH}_2\text{OAc}$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、  
 或  $\text{CH}=\text{N}-\text{OC}_2\text{H}_5$ ; 和

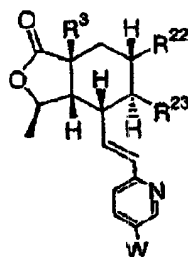
$R^{23}$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$ 、 $CH_2OH$ 、 $C_2H_4Br$ 、或  $CH_2OBn$ 。

2. 权利要求 1 的化合物，其中  $R^{11}$  和  $R^3$  各是氢。

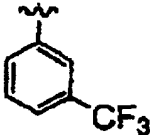
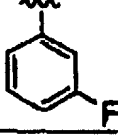
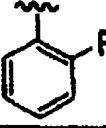
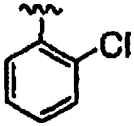
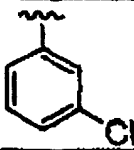
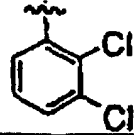
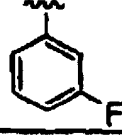
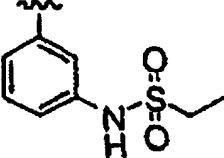
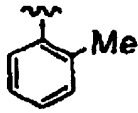
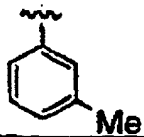
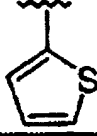
3. 权利要求 1 的化合物，其中取代基 W 独立地选自下列一组：  
 苯基，被氟、氯、甲基、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CF_3$ 、CN、 $COCH_3$ 、 $C(CH_3)=N-OH$ 、  
 5  $C(CH_3)=N-OCH_3$ 、 $C(CH_3)=N-OC_2H_5$ 、 $CH=N-OH$ 、 $CH=N-OCH_3$ 、  
 $CH=N-OC_2H_5$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH_2OCH_3$ 、 $CH_2OC_2H_4OCH_3$ 、 $CH(CH_3)OH$ 、  
 $CH(CH_3)_2OH$  取代的苯基，吡啶基，噻吩基，被氯取代的噻吩基和咪喃基。

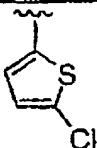
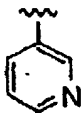
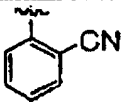
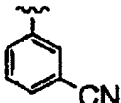
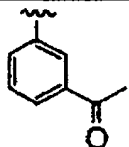
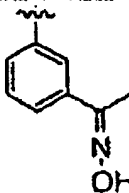
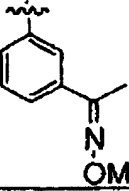
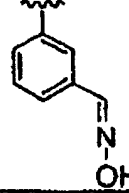
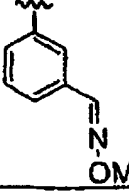
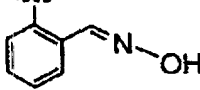
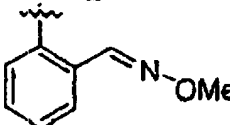
4. 权利要求 1 的化合物，其中  $R^{22}$  和  $R^{23}$  独立地选自下列一组：H、  
 10  $CH_3$  和  $C_2H_5$ 。

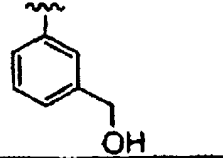
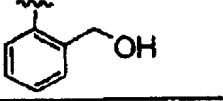
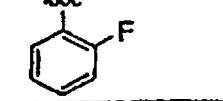
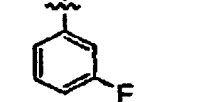
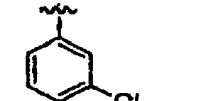
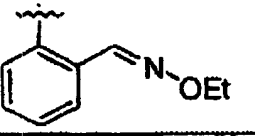
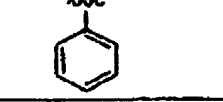
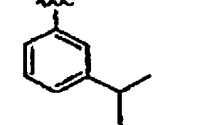
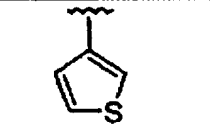
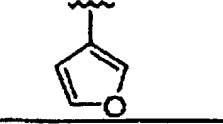
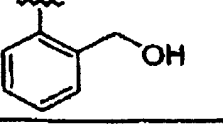
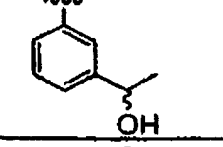
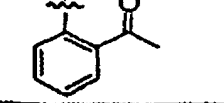
5. 权利要求 1 的化合物，它选自下式所示的化合物：

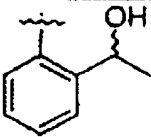
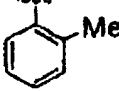
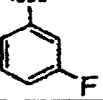

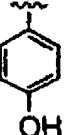
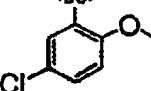
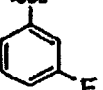
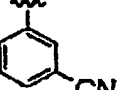

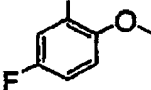
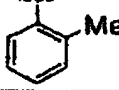

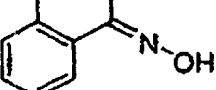
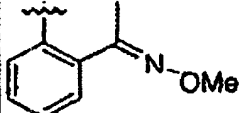


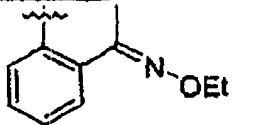
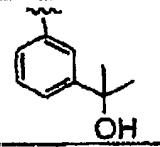
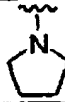
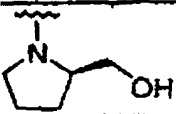
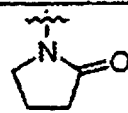
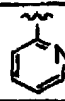
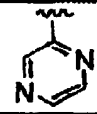

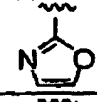
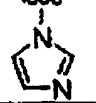
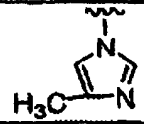
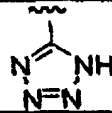
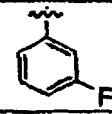
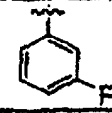
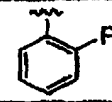
其中  $R^3$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$  和 W 的定义如下表所示，其中 Me 是甲基，Et  
 15 是乙基，Ac 是乙酰基，以及 Ph 是苯基：




$R^3$	$R^{22}$	$R^{23}$	W
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	Me	Et	
H	H	Ph	
H	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	

OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	

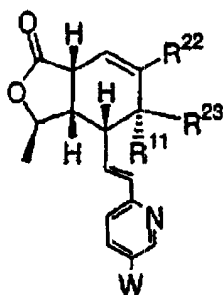
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
H	H	Et	
H	Ph	Me	
H	Ph	Me	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OMe	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	

OH	Me	Et	
OH	H	Et	
OH	H	Et	
OH	H	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	H	Me	
OH	H	Me	
OH	H	Me	
OH	Me	Et	
OH	H	Me	
OH	H	Me	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	









OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
H	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
OH	Me	Et	
H	-CH <sub>2</sub> -OAc	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Br	
H	-CH <sub>2</sub> -OH	Et	
H	-CH <sub>2</sub> -OH	Et	

H	-CH=N-OH	Et	
H	-CH=N-OMe	Et	
OH	-CH <sub>2</sub> -OH	Et	

和下式所示的化合物:



式中 R<sup>11</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup> 和 W 的定义如下表所示，其中 Me 是甲基，Et 是乙基，Bn 是苄基:

R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>11</sup>	W
H	H	H	
Me	-CH <sub>2</sub> OBn	H	
Me	H	-CH <sub>2</sub> OBn	
Me	H	Et	
Me	Me	H	
Me	H	Me	
Me	H	H	
Me	-CH <sub>2</sub> OH	H	

6. 一种用于治疗血栓形成、血小板凝聚、凝血、癌症、炎性疾病或呼吸性疾病的药物组合物，包含有效量的权利要求 1 的化合物和一种药物上可接受的载体。
7. 权利要求 1 的化合物用于制备抑制凝血酶受体的药物的用途。
- 5 8. 权利要求 1 的化合物用于制备抑制类大麻酚受体的药物的用途。
9. 权利要求 1 的化合物用于制备治疗血栓形成、血小板凝聚、凝血、癌症、炎性疾病或呼吸性疾病药物的用途。
- 10 10. 权利要求 1 的化合物用于制备治疗动脉粥样硬化、心瓣再狭窄、高血压、心绞痛、心律失常、心力衰竭、心肌梗塞、肾小球性肾炎、血栓形成性中风、血栓栓塞性中风、末梢血管疾病、脑缺血、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、多发性硬化、糖尿病、骨质疏松症、肾缺血、脑中风、脑缺血、肾炎、胃肠道和肺部炎性疾病、可逆气道障碍、慢性哮喘和支气管炎的药物的用途。

## 凝血酶受体拮抗药

技术领域

5 本发明涉及可作为凝血酶受体拮抗药用于与血栓形成、动脉粥样硬化、（心瓣）再狭窄、高血压、心绞痛、心律失常、心力衰竭、脑缺血、中风、神经变性疾病和癌症有关的疾病的治疗的 nor-seco himbacine 衍生物。凝血酶受体拮抗药也称为蛋白酶活化受体（PAR）拮抗药。本发明的化合物也能结合类大麻醇（CB<sub>2</sub>）受体，而且可用于  
10 治疗类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、多发性硬化、糖尿病、骨质疏松症、肾缺血、脑中风、脑缺血、肾炎、肺部炎症性疾病、胃肠道和呼吸道疾病例如可逆气道障碍、慢性哮喘和支气管炎。本发明也涉及含有所述化合物的医药组合物。

背景技术

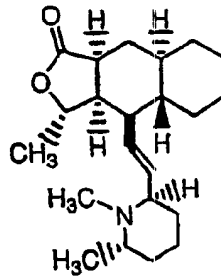
15 人们已知凝血酶在不同细胞类型中具有各种各样的活性，而且已知凝血酶受体存在于像人体血小板、血管平滑肌细胞、内皮细胞和成纤维细胞这样的细胞类型中。因此，预料凝血酶受体拮抗药将可用于治疗血栓形成疾病、炎症性疾病、动脉粥样硬化疾病和纤维增生疾病，以及凝血酶及其受体在其中发挥病理学作用的其它疾病。

20 根据涉及氨基酸在凝血酶受体上的取代的结构活性研究，已经确认了凝血酶受体拮抗肽。在 Bernatowicz et al, *J. Med. Chem.*, **39** (1996), p. 4879-4887 中，公开了四肽和五肽是强力凝血酶受体拮抗药，例如 N-反式肉桂酰-对氟 Phe-对胍基 Phe-Leu-Arg-NH<sub>2</sub> 和 N-反式肉桂酰-对氟 Phe-对胍基 Phe-Leu-Arg-Arg-NH<sub>2</sub>。  
25 在 1994 年 2 月 17 日公布的 WO 94/03479 中也公开了肽凝血酶受体拮抗药。

类大麻醇受体属于 G-蛋白偶合受体超级家族。它们分类为占主导的神经元 CB<sub>1</sub> 受体和占主导的末梢 CB<sub>2</sub> 受体。这些受体通过调制腺苷酸环化酶以及 Ca<sup>2+</sup>和 K<sup>+</sup>流量来发挥其生物学作用。虽然 CB<sub>1</sub> 受体的  
30 作用主要与中枢神经系统有关，但相信 CB<sub>2</sub> 受体具有与支气管收缩、免疫调制和炎症有关的末梢作用。因此，选择性 CB<sub>2</sub> 受体结合剂在与类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、多发性硬化、糖尿病、骨质疏松

症、肾缺血、脑中风、脑缺血、肾炎、肺部炎性疾病、胃肠道和呼吸道疾病例如可逆气道障碍、慢性哮喘和支气管炎有关的疾病的控制方面可望具有治疗效用 (R. G. Pertwee, Curr. Med. Chem. 6(8), (1999), 635)。

5       Himbacine 即下式的一种哌啶生物碱



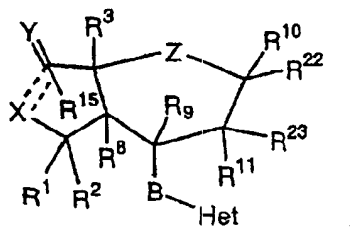
10       已被确认为一种蝇蕈碱受体拮抗药。Chackalamannil et al, J. Am. Chem Soc., 118 (1996), p. 9812 - 9813 中公开了 (+) - himbacine 的全合成。

      在 US 6, 063, 847 中, 把三环 himbacine 相关化合物公开为凝血酶受体拮抗药。

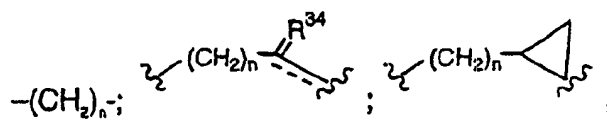
发明内容

      本发明涉及式 I 代表的凝血酶受体拮抗剂或其药物上可接受的盐,

15

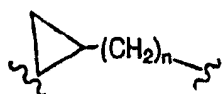


其中:  
Z 是



20

其中  $R^{10}$  不存在; 或



其中  $R^3$  不存在;

5 单虚线代表任选的双键;

双虚线代表任选的单键;

$n$  是  $0 \sim 2$ ,

$R^1$  和  $R^2$  独立地选自 H、 $C_1 - C_6$  烷基、氟 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、二氟 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、三氟 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、 $C_3 - C_7$  环烷基、 $C_2 - C_6$  链烯基、  
10 芳基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、芳基 ( $C_2 - C_6$ ) 链烯基、杂芳基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、杂芳基 ( $C_2 - C_6$ ) 链烯基、羟基- ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、( $C_1 - C_6$ ) 烷氧基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、氨基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、芳基或硫 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基; 或  $R^1$  和  $R^2$  一起形成 1 个 =O 基团;

$R^3$  是 H、羟基、 $C_1 - C_6$  烷氧基、 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{17}$ 、  
15  $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $C_1 - C_6$  烷基、卤素、氟 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、二氟 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、三氟 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、 $C_3 - C_7$  环烷基、 $C_2 - C_6$  链烯基、芳基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、芳基 ( $C_2 - C_6$ ) 链烯基、杂芳基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、杂芳基 ( $C_2 - C_6$ ) 链烯基、羟基- ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、氨基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、芳基、硫 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、( $C_1 - C_6$ ) 烷氧基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基或 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基氨基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基;

20 当任选的双键不存在时,  $R^{34}$  是 (H,  $R^3$ )、(H,  $R^{43}$ )、=O 或 =NOR<sup>17</sup>, 当该双键存在时,  $R^{34}$  是  $R^{44}$ ;

Het 是一个含有 5 ~ 14 个原子的单环、二环或三环杂芳基, 由 1 ~ 13 个碳原子和 1 ~ 4 个独立地选自 N、O 和 S 一组中的杂原子构成, 其中  
25 中环氮原子可形成一种 N-氧化物, 或与  $C_1 - C_4$  烷基形成季铵基团, 其中 Het 通过 1 个环碳原子连接到 B 上, 且其中 Het 基团被 1 ~ 4 个取代基 W 取代, 取代基 W 独立地选自下列一组: H;  $C_1 - C_6$  烷基; 氟 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基; 二氟 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基; 三氟 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基;  $C_3 - C_7$  环烷基; 杂环烷基; 被  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_2 - C_6$  链烯基、OH- ( $C_1 - C_6$ ) 烷基或 =O 取代的杂环烷基;  $C_2 - C_6$  链烯基;  $R^{21}$ -芳基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基;

$R^{21}$  - 芳基 -  $(C_2 - C_6)$  链烯基;  $R^{21}$  - 芳氧基;  $R^{21}$  - 芳基 - NH - ; 杂芳基  $(C_1 - C_6)$  烷基; 杂芳基  $(C_2 - C_6)$  链烯基; 杂芳氧基; 杂芳基 - NH - ; 羟基  $(C_1 - C_6)$  烷基; 二羟基  $(C_1 - C_6)$  烷基; 氨基  $(C_1 - C_6)$  烷基;  $(C_1 - C_6)$  烷基氨基 -  $(C_1 - C_6)$  烷基; 二  $(C_1 - C_6)$  烷基) - 氨基  $(C_1 - C_6)$  烷基; 硫  $(C_1 - C_6)$  烷基;  $C_1 - C_6$  烷氧基;  $C_2 - C_6$  链烯氧基; 卤素;  $-NR^4R^5$ ;  $-CN$ ;  $-OH$ ;  $-COOR^{17}$ ;  $-COR^{16}$ ;  $OSO_2CF_3$ ;  $-CH_2OCH_2CF_3$ ;  $(C_1 - C_6)$  烷硫基;  $-C(O)NR^4R^5$ ;  $-OCHR^6$  - 苯基; 苯氧基 -  $(C_1 - C_6)$  烷基;  $-NHCOR^{16}$ ;  $-NHOSO_2R^{16}$ ; 联苯基;  $-OC(R^6)_2COOR^7$ ;  $-OC(R^6)_2C(O)NR^4R^5$ ;  $(C_1 - C_6)$  烷氧基;  $-C(=NOR^{17})R^{18}$ ; 被  $(C_1 - C_6)$  烷基、氨基、OH、 $-COOR^{17}$ 、 $-NHCOOR^{17}$ 、 $-CONR^4R^5$ 、芳基、被 1~3 个独立地选自卤素、 $-CF_3$ 、 $C_1 - C_6$  烷基、 $C_1 - C_6$  烷氧基和  $-COOR^{17}$  的取代基取代的芳基、其中相邻的碳原子与亚甲二氧基形成 1 个环的芳基、 $-C(O)NR^4R^5$  或杂芳基取代的  $C_1 - C_6$  烷氧基;  $R^{21}$  - 芳基; 其中相邻的碳原子与亚甲二氧基形成 1 个环的芳基;  $R^{41}$  - 杂芳基; 和其中相邻碳原子与  $C_3 - C_5$  亚烷基或亚甲二氧基形成 1 个环的杂芳基;

$R^4$  和  $R^5$  独立地选自下列一组: H、 $C_1 - C_6$  烷基、苯基、苄基和  $C_3 - C_7$  环烷基, 或  $R^4$  和  $R^5$  一起是  $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$  或  $-(CH_2)_2NR^7$  -  $(CH_2)_2-$  并与它们所连接的氮一起形成 1 个环;

$R^6$  独立地选自下列一组: H、 $C_1 - C_6$  烷基、苯基、 $(C_3 - C_7)$  环烷基;  $(C_3 - C_7)$  环烷基  $(C_1 - C_6)$  烷基、 $(C_1 - C_6)$  烷氧基  $(C_1 - C_6)$  烷基、羟基  $(C_1 - C_6)$  烷基和氨基  $(C_1 - C_6)$  烷基;

$R^7$  是 H 或  $(C_1 - C_6)$  烷基;

$R^8$ 、 $R^{10}$  和  $R^{11}$  独立地选自下列一组:  $R^1$  和  $-OR^1$ , 其条件是当存在任意的双键时,  $R^{10}$  不存在;

$R^9$  是 H、OH、 $C_1 - C_6$  烷氧基、卤素或卤代  $(C_1 - C_6)$  烷基;

B 是  $-(CH_2)_{n3}-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2-NR^6-$ 、 $-C(O)NR^6-$ 、 $-NR^6C(O)-$ ,



30 顺式或反式  $-(CH_2)_{n4}CR^{12} = CR^{12a}(CH_2)_{n5}$  或  $-(CH_2)_{n4}C \equiv C(CH_2)_{n5}-$ ,

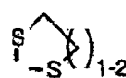
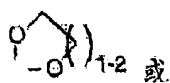
其中  $n3$  是 0~5,  $n4$  和  $n5$  独立地是 0~2,  $R^{12}$  和  $R^{12a}$  独立地选自

H、 $C_1 - C_6$  烷基或卤素；

当双虚线代表单键时，X 是  $-O-$  或  $-NR^6-$ ，或当该键不存在时，X 是 H、 $-OH$  或  $-NHR^{20}$ ；

当双虚线代表单键时，Y 是  $=O$ 、 $=S$ 、 $(H, H)$ 、 $(H, OH)$  或  
5  $(H, C_1 - C_6$  烷氧基)，或当该键不存在时，Y 是  $=O$ 、 $=NOR^{17}$ 、 $(H, H)$ 、 $(H, OH)$ 、 $(H, SH)$ 、 $(H, C_1 - C_6$  烷氧基) 或  $(H, -NHR^{45})$ ；

当双虚线代表单键时， $R^{15}$  不存在，当该键不存在时， $R^{15}$  是 H、 $C_1 - C_6$  烷基、 $-NR^{18}R^{19}$  或  $-OR^{17}$ ；或者 Y 是



10 而  $R^{15}$  是 H 或  $C_1 - C_6$  烷基；

$R^{16}$  是  $C_1 - C_6$  低级烷基、苯基或苄基；

$R^{17}$ 、 $R^{18}$  和  $R^{19}$  独立地选自下列一组：H、 $C_1 - C_6$  烷基、苯基、苄基；

$R^{20}$  是 H、 $C_1 - C_6$  烷基、苯基、苄基、 $-C(O)R^6$  或  $-SO_2R^6$ ；

15  $R^{21}$  是 1~3 个取代基，独立地选自下列一组：氢、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$  烷基、 $C_1 - C_6$  烷氧基、 $(C_1 - C_6)$  烷基氨基、二- $(C_1 - C_6)$  烷基氨基、氨基  $(C_1 - C_6)$  烷基、 $(C_1 - C_6)$  烷基氨基  $(C_1 - C_6)$  烷基、二- $(C_1 - C_6)$  烷基-氨基  $(C_1 - C_6)$  烷基、羟基  $(C_1 - C_6)$  烷基、 $-COOR^{17}$ 、 $-COR^{17}$ 、 $-NHCOR^{16}$ 、 $-NHSO_2R^{16}$ 、  
20  $-NHSO_2CH_2CF_3$ 、杂芳基或  $-C(=NOR^{17})R^{18}$ ；

$R^{22}$  和  $R^{23}$  独立地选自下列一组：氢、 $R^{24} - (C_1 - C_{10})$  烷基、 $R^{24} - (C_2 - C_{10})$  链烯基、 $R^{24} - (C_2 - C_{10})$  炔基、 $R^{24} -$  杂环烷基、 $R^{25} -$  芳基、 $R^{25} -$  芳基  $(C_1 - C_6)$  烷基、 $R^{29} - (C_3 - C_7)$  环烷基、 $R^{29} - (C_3 - C_7)$  环烯基、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、  
25  $C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-NHSO_2R^{30}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $R^{24} - (C_1 - C_{10})$  烷氧基、 $R^{24} - (C_2 - C_{10})$  链烯氧基、 $R^{24} - (C_2 - C_{10})$  炔氧基、 $R^{27} -$  杂环烷氧基、 $R^{29} - (C_3 - C_7)$  环烷氧基、 $R^{29} - (C_3 - C_7)$  环烯氧基、 $R^{29} - (C_3 - C_7)$  环烷基-NH-

-NHSO<sub>2</sub>NHR<sup>16</sup>和 -CH(=NOR<sup>17</sup>);

或者 R<sup>22</sup>和 R<sup>23</sup>与它们所连接的碳原子一起, 或 R<sup>23</sup>和 R<sup>11</sup>与它们所连接的碳原子一起独立地形成 R<sup>42</sup>-取代的 3~10 个原子的碳环, 或 R<sup>42</sup>-取代的 4~10 个原子的杂环, 其中 1-3 个环原子独立地选自下列一组: -O-、-NH-和 -SO<sub>0-2</sub>-, 其条件是当 R<sup>22</sup>和 R<sup>10</sup>形成 1 个环时, 任选的双键不存在;

R<sup>24</sup>是 1、2 或 3 个取代基, 独立地选自下列一组: 氢、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、R<sup>35</sup>-芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基-C(O)-、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基-C(O)-、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基-C(O)-、杂环烷基、R<sup>26</sup>-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、R<sup>26</sup>-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烯基、-OC(O)R<sup>30</sup>、-C(O)OR<sup>30</sup>、-C(O)R<sup>30</sup>、-C(O)NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>C(O)R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>C(O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>、-OC(O)NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、R<sup>24</sup>-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯氧基、R<sup>24</sup>-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔氧基、R<sup>27</sup>-杂环烷氧基、R<sup>29</sup>-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷氧基、R<sup>29</sup>-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烯氧基、R<sup>29</sup>-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基-NH-、-NHSO<sub>2</sub>NHR<sup>16</sup>和 -CH(=NOR<sup>17</sup>);

R<sup>25</sup>是 1、2 或 3 个取代基, 独立地选自下列一组: 氢、杂环烷基、卤素、-COOR<sup>36</sup>、-CN、-C(O)NR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>、-NR<sup>39</sup>C(O)R<sup>40</sup>、-OR<sup>36</sup>、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基和 R<sup>41</sup>-杂芳基; 或者相邻环碳原子上的 2 个 R<sup>25</sup>基团形成 1 个稠合的亚甲二氧基;

R<sup>26</sup>是 1、2 或 3 个取代基, 独立地选自下列一组: 氢、卤素和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基;

R<sup>27</sup>是 1、2 或 3 个取代基, 独立地选自下列一组: 氢、R<sup>28</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、R<sup>28</sup>-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基和 R<sup>28</sup>-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基;

R<sup>28</sup>是氢、-OH 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基;

R<sup>29</sup>是 1、2 或 3 个取代基, 独立地选自下列一组: 氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基和卤素;

R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>和 R<sup>32</sup>独立地选自下列一组: 氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、R<sup>25</sup>-芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、R<sup>33</sup>-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、R<sup>34</sup>-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、R<sup>25</sup>-芳基、

杂环烷基、杂芳基、杂环烷基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基和杂芳基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基;

$R^{33}$  是氢、( $C_1 - C_6$ ) 烷基、OH- ( $C_1 - C_6$ ) 烷基或 ( $C_1 - C_6$ ) 烷氧基;

5  $R^{35}$  是 1~4 个取代基, 独立地选自下列一组: 氢、( $C_1 - C_6$ ) 烷基、-OH、卤素、-CN、( $C_1 - C_6$ ) 烷氧基、三卤代 ( $C_1 - C_6$ ) 烷氧基、( $C_1 - C_6$ ) 烷基氨基、二(( $C_1 - C_6$ ) 烷基)氨基、-OCF<sub>3</sub>、OH- ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、-CHO、-C(O)( $C_1 - C_6$ ) 烷基氨基、-C(O)二(( $C_1 - C_6$ ) 烷基)氨基、-NH<sub>2</sub>、-NHC(O)( $C_1 - C_6$ ) 烷基和 -N(( $C_1 - C_6$ ) 烷基)C(O)( $C_1 - C_6$ ) 烷基;

$R^{36}$  是氢、( $C_1 - C_6$ ) 烷基、卤代 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、二卤代 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基或三氟 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基;

$R^{37}$  和  $R^{38}$  独立地选自下列一组: 氢、( $C_1 - C_6$ ) 烷基、芳基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、苯基和 ( $C_3 - C_{15}$ ) 环烷基, 或者  $R^{37}$  和  $R^{38}$  一起是 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- 或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>39</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, 并与它们所连接的氮原子形成 1 个环;

$R^{39}$  和  $R^{40}$  独立地选自下列一组: 氢、( $C_1 - C_6$ ) 烷基、芳基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、苯基和 ( $C_3 - C_{15}$ ) 环烷基, 或者基团 -NR<sup>39</sup>C(O)R<sup>40</sup> 中的  $R^{39}$  和  $R^{40}$  与它们所连接的氮原子一起形成 1 个含 5~8 个环原子的环状内酰胺;

$R^{41}$  是 1~4 个取代基, 独立地选自下列一组: 氢、( $C_1 - C_6$ ) 烷基、( $C_1 - C_6$ ) 烷氧基、( $C_1 - C_6$ ) 烷基氨基、二(( $C_1 - C_6$ ) 烷基)氨基、-OCF<sub>3</sub>、OH- ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、-CHO 和苯基;

$R^{42}$  是 1~3 个取代基, 独立地选自下列一组: 氢、-OH、( $C_1 - C_6$ ) 烷基和 ( $C_1 - C_6$ ) 烷氧基;

$R^{43}$  是 -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>C(O)R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>C(O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>30</sup> 或 -NHCOOR<sup>17</sup>;

$R^{44}$  是 H、( $C_1 - C_6$ ) 烷氧基、-SOR<sup>16</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>、-C(O)OR<sup>17</sup>、-C(O)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>、( $C_1 - C_6$ ) 烷基、卤素、氟 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、二氟 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、三氟 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 环烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基、芳基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、芳基 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、杂芳基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、杂芳基 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、羟基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、氨基 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基、

芳基、硫 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；以及

R<sup>45</sup> 是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-COOR<sup>16</sup> 或 -SO<sub>2</sub>。

R<sup>2</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 各自优选是氢。R<sup>3</sup> 优选是氢、OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、-NHR<sup>18</sup> 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。变数 n 优选是 0。R<sup>9</sup> 优选是 H、OH 或烷氧基。R<sup>1</sup> 优选是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，更优选是甲基。双虚线优选代表单键；X 优选是 -O-，以及 Y 优选是 =O 或 (H, -OH)。B 优选是反式 -CH=CH-。Het 优选是吡啶基、取代的吡啶基、喹啉基或取代的喹啉基。Het 上优选的取代基 (W) 是 R<sup>21</sup>-芳基、R<sup>41</sup>-杂芳基或烷基。更优选的是其中 Het 是在 5 位上被 R<sup>21</sup>-芳基、R<sup>41</sup> 杂芳基或烷基取代的 2-吡啶基，或在 6 位上被烷基取代的 2-吡啶基的化合物。R<sup>34</sup> 优选是 (H, H) 或 (H, OH)。

R<sup>22</sup> 和 R<sup>23</sup> 优选选自 OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基、三氟 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、三氟 (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基、三氟 (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、R<sup>25</sup>-芳基、R<sup>25</sup>-芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、R<sup>25</sup>-芳基羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、R<sup>25</sup>-芳基-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、OH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、三氟 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷氧基和 R<sup>27</sup>-杂环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。更优选的是其中 R<sup>22</sup> 和 R<sup>23</sup> 独立地选自 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基或 OH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基的化合物。

本发明的凝血酶受体拮抗化合物有抗血栓形成活性、抗血小板凝聚活性、抗动脉粥样硬化活性、抗(心瓣)再狭窄活性和抗凝血活性。用本发明化合物治疗的血栓形成相关疾病是血栓形成、动脉粥样硬化、(心瓣)再狭窄、高血压、心绞痛、心律失常、心力衰竭、心肌梗塞、肾小球性肾炎、血栓形成和血栓栓塞性中风、末梢血管疾病、其它心血管疾病、脑缺血、炎性疾病和癌症，以及凝血酶及其受体在其中发挥病理学作用的其它疾病。

能结合类大麻醇 (CB<sub>2</sub>) 受体的本发明化合物可用于治疗类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、多发性硬化、糖尿病、骨质疏松症、肾缺血、脑中风、脑缺血、肾炎、肺部炎性疾病、胃肠道和呼吸道疾病例如可逆气道障碍、慢性哮喘和支气管炎。

本发明也涉及使用式 I 化合物治疗血栓形成、血小板凝聚、凝血、癌症、炎性疾病或呼吸性疾病的方法，包含向需要此类治疗的哺乳动物给药式 I 化合物、具体地说，本发明涉及使用式 I 化合物治疗血栓形成、动脉粥样硬化、（心瓣）再狭窄、高血压、心绞痛、心律失常、心力衰竭、心肌梗塞、肾小球性肾炎、血栓形成性中风、血栓栓塞性中风、末梢血管疾病、脑缺血、癌症、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、多发性硬化、糖尿病、骨质疏松症、肾缺血、脑中风、脑缺血、肾炎、肺部炎性疾病、胃肠道和呼吸道疾病例如可逆气道障碍、慢性哮喘和支气管炎的方法。预期本发明化合物可用于治疗不止一种所列疾病。

另一方面，本发明涉及一种医药组合物，包含治疗有效量的式 I 化合物和医药上可接受载体。

#### 详细描述

除非另有定义，否则“烷基”或“低级烷基”这一术语系指 1~6 个碳原子的直链或支链烷基链，“烷氧基”类似地指有 1~6 个碳原子的烷氧基基团。

氟烷基、二氟烷基和三氟烷基系指其末端碳有 1、2 或 3 个氟原子取代的烷基链，例如  $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 。卤烷基系指有 1~3 个卤原子取代的烷基链。

“链烯基”系指该链上有一个或多个共轭或非共轭双键的碳原子的直链状或支链状碳链。类似地，“链炔基”系指该链上有一个或多个三键的碳原子的直链状或支链状碳链。在烷基、链烯基或链炔基链结合了两个其它变量因而成为二价的情况下，使用亚烷基、亚烯基和亚炔基这些术语。除非另有定义，否则链烯基和链炔基链包含 1~6 个碳原子。

烷基、链烯基和链炔基链上的取代取决于该链的长度以及该取代基的尺寸和性质。业内人士将会知道，虽然较长的链可以容纳多个取代基，但较短的烷基链例如甲基或乙基可以有卤素的多次取代，不过，本来只能有一个或两个除氢外的取代基。较短的不饱和链例如乙烯基或乙炔基一般是无取代的，或者因可供利用的碳键数目而异，取代局限于一或两个基团。

“环烷基”系指 3~7 个碳原子的饱和碳环，而“亚环烷基”系指

一种对应的二价环，其中，与其它基团的连接点包括所有位置异构体和立体异构体。“环烯基”系指有 3~7 个原子且有一个或多个不饱和键但不具有芳香族性质的碳环。

“杂环烷基”系指有 5 或 6 个原子的饱和环，包含 4~5 个碳原子和 1 或 2 个选自 -O-、-S- 和 -NR<sup>7</sup>- 组成的一组并经由一个碳原子连接到该分子的其余部分的杂原子。杂环烷基基团的实例是 2-吡咯烷基、四氢噻吩-2-基、四氢-2-咪喃基、4-哌啶基、2-哌嗪基、四氢-4-吡喃基、2-吗啉基和 3-硫代吗啉基。

“卤素”系指氟基、氯基、溴基或碘基。

当 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 连同它们所连接的氮一起结合形成一个环时，所形成的环是 1-吡咯烷基、1-哌啶基和 1-哌嗪基，其中，该哌嗪基环也可以在 4 位氮上有一个基团 R<sup>7</sup> 取代。

“二羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基”系指一种在两个不同碳原子上有两个羟基基团取代的烷基链。

“芳基”系指苯基、萘基、茚基、四氢萘基或 1,2-二氢茚基。

“杂芳基”系指有 5~10 个原子的单环或苯并稠合杂芳香族基团，包含 2~9 个碳原子和 1~4 个独立地选自 N、O 和 S 组成的一组的杂原子，先决条件是这些环不包括邻接的氧和/或硫原子。也包括环氮的 N-氧化物，以及其中一个环氮有 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基基团取代而生成季胺的化合物。单环杂芳基基团的实例是吡啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、和三唑基。苯并稠合杂芳基基团的实例是吲哚基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、苯并噻吩基（即硫茚基）、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、和苯并咪唑基。所有位置异构体都是所预期的，例如 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基。有 W-取代的杂芳基系指这样的基团：其中，可取代的环碳原子有如上所定义的取代基，或其中邻接碳原子与一个亚烷基基团或一个亚甲二氧基基团形成一个环，或其中该杂环中的一个氮可以有如 W 中所定义的 R<sup>21</sup> 芳基或一个任选地有取代的烷基取代基取代。

“Het”（“杂”）这一术语可以列举刚在上面定义的单环和苯并稠合杂芳基基团，以及三环基团例如苯并喹啉基（如 1,4 或 7,8）或菲

咯啉基（如 1, 7; 1, 10; 或 4, 7）。Het 基团是通过碳环成员连接到基团 B 上的，例如 Het 是 2-吡啶基、3-吡啶基或 2-喹啉基。

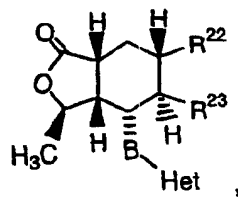
其中邻接碳原子与一个亚烷基基团一起形成一个环的杂芳基基团的实例是 2, 3-环戊烯并吡啶、2, 3-环己烯并吡啶和 2, 3-环庚烯并吡啶。

“任选的双键”这一术语系指为式 I 显示的结构的中环中单一虚线所示的键。“任选的单键”这一术语系指式 I 结构中 X 与 Y 和 R<sup>15</sup> 所连接的碳之间的双虚线所示的键。

其中诸如说 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 独立地选自一组取代基的上述说法，系指独立地选择 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup>，但也指在 R<sup>4</sup> 或 R<sup>5</sup> 变量在一个分子中不止一次出现的情况下独立地选择那些出现。业内人士将会认识到，该取代基的尺寸和性质将会影响可以存在的取代基数目。

本发明的化合物有至少一个不对称碳原子，因而，包括非对映异构体和内旋转异构体在内的所有异构体预期都会成为本发明的一部分。本发明包括均呈纯品形式和呈掺混物形式的 (+) - 和 (-) - 异构体，包括外消旋混合物。各异构体可以利用惯常技术，要么通过使任选地纯粹或任选地富集起始原料反应，要么通过分离式 I 化合物的异构体来制备。

本发明的典型较好化合物有以下立体化学：



更好的是有该绝对立体化学的化合物。

业内人士将会知道，对于式 I 的一些化合物来说，一种异构体将显示出比其它异构体更大的药理学活性。

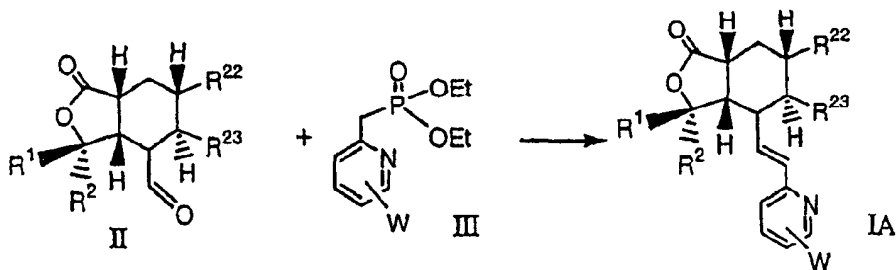
有一个碱性基团的本发明化合物可以与有机酸和无机酸生成医药上可接受盐。适用于盐生成的酸的实例是盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸和业内众所周知的其它无机酸与羧酸。该盐是通

过让该游离碱形式与足够量的所希望酸接触而产生一种盐来制备的。该游离碱形式可以通过用一种适当稀碱水溶液例如稀碳酸氢钠水溶液处理该盐进行再生。该游离碱形式在某些物理性质例如在极性溶剂中的溶解度方面不同于其代表性盐形式，但为了本发明之目的，该盐在  
5 其它方面等效于其代表性游离碱形式。

本发明的某些化合物是酸性的（例如，那些有羧基的化合物）。这些化合物与无机碱和有机碱生成医药上可接受盐。此类盐的实例是钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、锂盐、金盐和银盐。也包括的是与医药上可接受胺例如氨、烷基胺、羟烷基胺、N-甲基葡糖胺等生成的盐。

10 本发明化合物一般是通过业内已知的工艺例如以下所述工艺制备的。

式 IA 化合物，其中 n 是 0、任选的双键不存在、在 X 与 Y 所连接的碳之间存在单键、X 是 -O-、Y 是 =O、B 是 -CH=CH-、Het 是有 W 取代的吡啶基、R<sup>3</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 每一个都是氢、且 R<sup>1</sup> 和  
15 R<sup>2</sup> 同以上定义，可以通过使其各变量如以上所定义的式 II 的一种醛与其 W 如以上所定义的式 III 的一种磷酸酯缩合来制备：

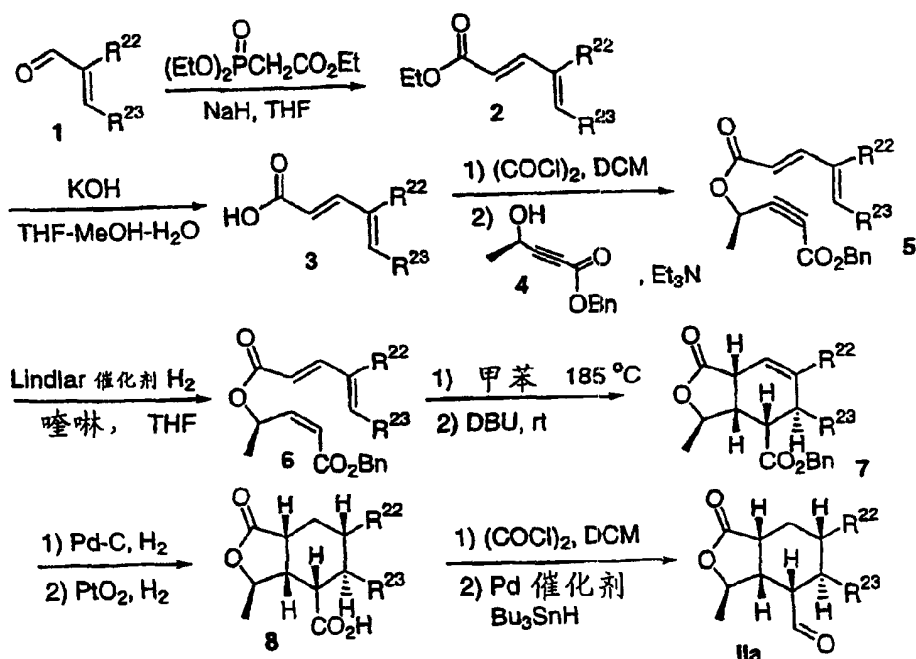


类似的工艺可以用来制备包含其它有任选取代的 Het 基团的化合物。业内人士也会认识到，这些工艺同样适用于制备旋光的或外消旋的化合物。

式 IA 的化合物可以通过用 Davis 试剂（(1S) - (+) (10-樟脑磺酰基) 氧杂氮丙啶）和 LHMDs（二（三甲基甲硅烷基）氯化锂）处理而转化成其 R<sup>3</sup> 为 OH 的对应化合物。

25 式 II 的醛可以从二烯酸，例如其 R<sup>1</sup> 为 H、R<sup>2</sup> 为甲基的式 IIa 化合物，按照以下反应方案制备。

## 方案 1

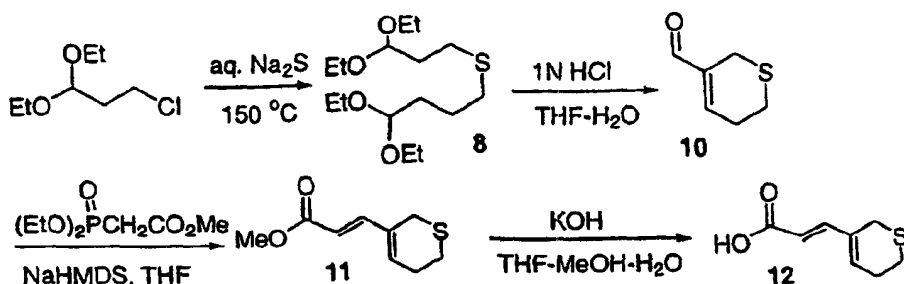


用已知方法制备的式 4 的炔使用标准条件用式 3 的二烯酸酯化，  
5 得到酯 5。5 的三键使用 Lindlar 催化剂在氢气下的选择性还原给出中  
间体 6，后者在约 185 °C 热环化随后进行碱处理时给出中间体 7。酯 7  
在氧化铂的存在下进行加氢产生中间体饱和羧酸，后者用草酰氯处理  
给出对应酰氯，再通过钨催化剂的存在下使用三丁基氢化锡还原而  
转化成醛 IIa。

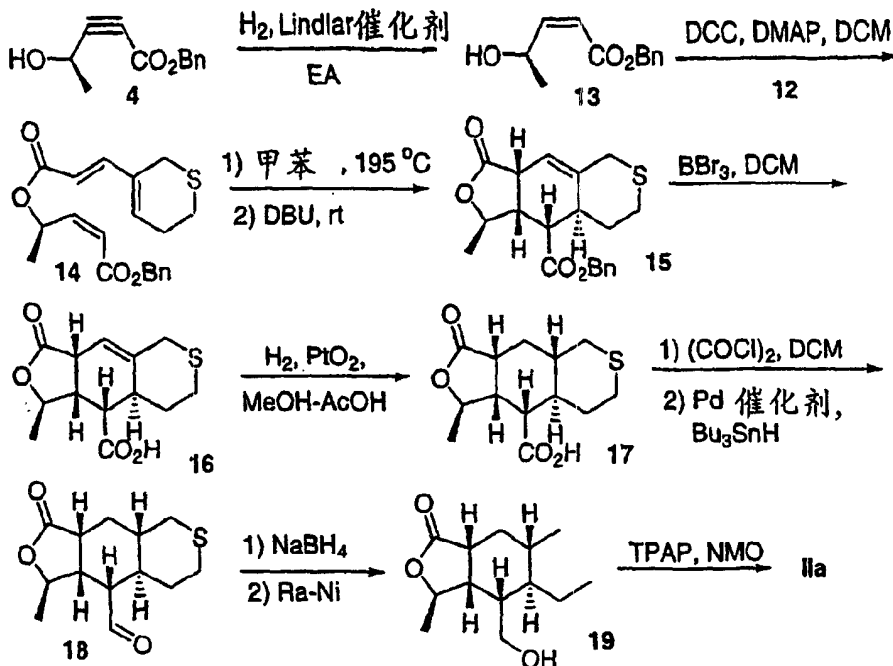
10 式 3 的二烯酸是商业上可得的，或者是容易制备的。

式 II 的醛也可以通过硫吡喃开环来制备，例如，如以上所定义的  
式 IIa 化合物可以按照以下反应方案来制备。

## 方案 2

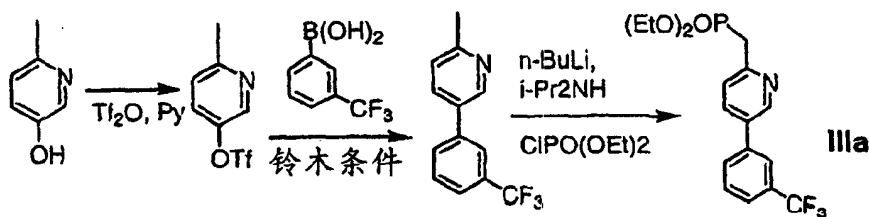


15



式 4 的炔使用 Lindlar 催化剂在氢气下还原成烯 13。烯 13 使用标准条件用式 12 的二烯酸酯化，得到酯 14。在约 185°C 热环化，随后碱处理，给出中间体 15。将酯 15 转化成中间体羧酸，其双键通过在铂催化剂的存在下加氢还原。然后，该酸用草酰氯处理，得到对应的酰氯，再通过在把催化剂的存在下用三丁基氢化锡还原而转化成醛 18。18 上的醛基用一种还原剂例如  $\text{NaBH}_4$  处理，然后通过用一种试剂例如阮内镍处理使该含硫环打开，得到醇 19。然后，在 N-氧化 4-甲基吗啉 (NMO) 的存在下，用过钨酸四丙铵 (TPAP) 使该醇氧化成醛 IIa。

其中 W 为芳基或  $\text{R}^{21}$ -芳基的式 III 膦酸酯，可以用一种类似于就在下面为制备有三氟甲基苯基取代的化合物 IIIa 而描述的那种的工艺制备。



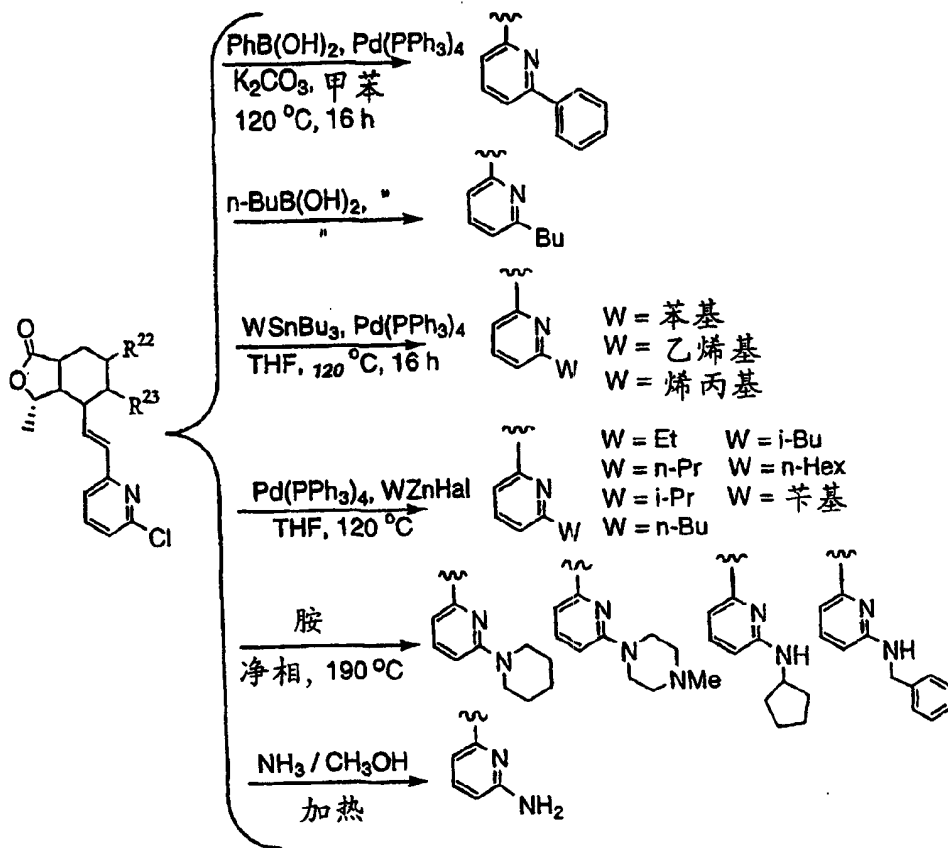
商业上可得的羟基吡啶衍生物用三氟甲磺酸酐转化成对应的三氟甲磺酸酯，然后，在 Pd(O) 的存在下在铃木条件下与商业上可得的硼酸偶合。所得到的产物通过用正丁基锂处理随后用氯磷酸二乙酯猝灭而转化成磷酸酯。

5 替而代之，其中 W 为有任选取代芳基的式 I 化合物可以使用一种三氟甲磺酸酯中间体从其中 W 为 -OH 的式 I 化合物制备。例如，3-羟基-6-甲基吡啶用三异丙基甲硅烷基氯处理，所得到的羟基受保护化合物像以上为制备中间体 IIIa 所描述的那样转化成磷酸酯。然后，有三异丙基甲硅烷基保护的中间体与中间体 II 反应，在标准条件下使  
10 保护基脱除。然后，所得到的其中 W 为 OH 的式 I 化合物在室温下在一种溶剂例如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中用三氟甲磺酸酐处理；然后，该三氟甲磺酸酯在一种溶剂例如甲苯中，在  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  和一种碱例如  $\text{K}_2\text{CO}_3$  的存在下、在高温、在一种惰性气体氛围下，与一种任选地有取代芳基硼酸例如任选有取代苯基硼酸反应。

15 其中 W 为一种有取代羟基基团（例如苄氧基）的式 I 化合物，可以从其中 W 为羟基的化合物，通过在一种适用溶剂例如丙酮中与有卤素取代化合物例如任选有取代苄基溴一起在一种碱例如  $\text{K}_2\text{CO}_3$  的存在下回流来制备。

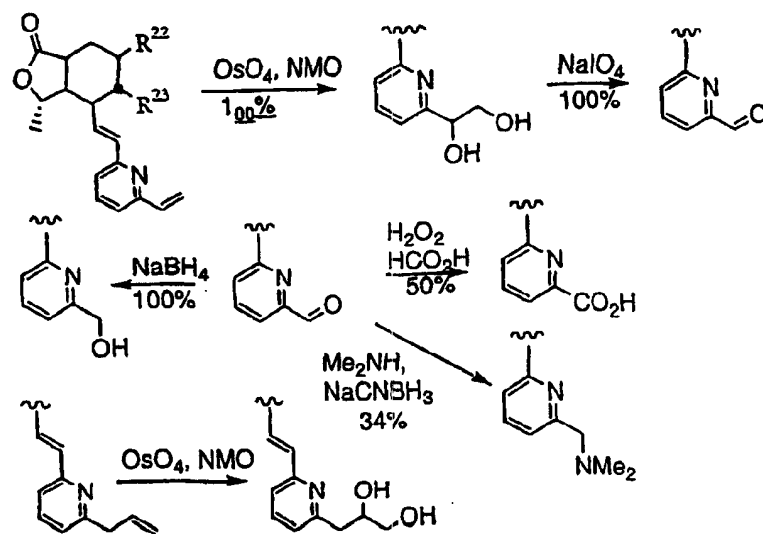
其中 Het 有 W 经由一个碳原子（例如其中 W 是烷基、链烯基或  
20 芳烷基）或一个氮原子（即  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ）取代的式 I 化合物，可以如方案 3 中所示使用一种其中 W 为氯烷基的式 I 化合物作为中间体来制备。其中 W 为一个极性基团例如羟烷基、二羟烷基、 $-\text{COOH}$ 、二甲胺基、和  $-\text{COH}$  的式 I 化合物，可以像方案 4 中所示那样制备，其中，起始原料是一种其中 W 为链烯基的式 I 化合物。以下方案 3 和 4 显示了各  
25 种 W 取代化合物制备用众所周知反应条件，其中，X 是  $-\text{O}-$ 。Y 是  $=\text{O}$ ， $\text{R}^{15}$  不存在， $\text{R}^1$  是甲基， $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$  和  $\text{R}^{11}$  每一个都是 H，B 是  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ，且 Het 是 2-吡啶基。

## 方案 3



## 方案 4

5



业内人士将会知道，类似于以上方案中所述的那些的反应可以对

式 I 的其它化合物进行, 只要所存在的取代基不会对所述反应条件敏感即可。

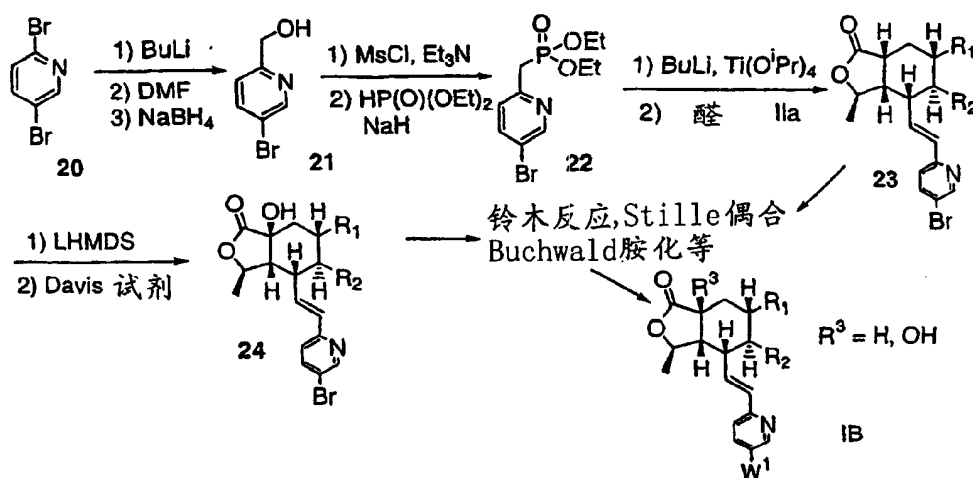
其中任选单键 (用双虚线表示) 不存在、X 为 OH、Y 为 OH、R<sup>15</sup> 为 H、其余变量如以上所定义的式 I 化合物, 可以通过使其中任选单键存在、X 为 -O-、Y 为 =O、R<sup>15</sup> 不存在的对应化合物用一种还原剂例如 LAH 处理来制备。

其中任选单键存在、X 为 -O-、Y 为 (H, OH)、R<sup>15</sup> 不存在、其余变量如以上所定义的式 I 化合物, 可以通过用一种试剂例如 DIBAL 处理其中任选单键存在、X 为 -O-、Y 为 =O 且 R<sup>15</sup> 不存在的对应化合物来制备。其中 Y 为 (H, OH) 的所得到化合物可以通过使该羟基化合物与一种适当链烷醇在一种试剂例如 BF<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub> 的存在下反应而转化成其中 Y 为 (H, 烷氧基) 的对应化合物。其中 Y 为 (H, OH) 的化合物也可以通过在一种惰性溶剂例如 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中在低温下用 BF<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub> 和 Et<sub>3</sub>SiH 处理该羟基化合物而转化成其中 Y 为 (H, H) 的对应化合物。

其中 R<sup>9</sup> 为氢的式 I 化合物可以通过与一种氧化剂例如 SeO<sub>2</sub> 一起加热而转化成其中 R<sup>9</sup> 为羟基的对应化合物。

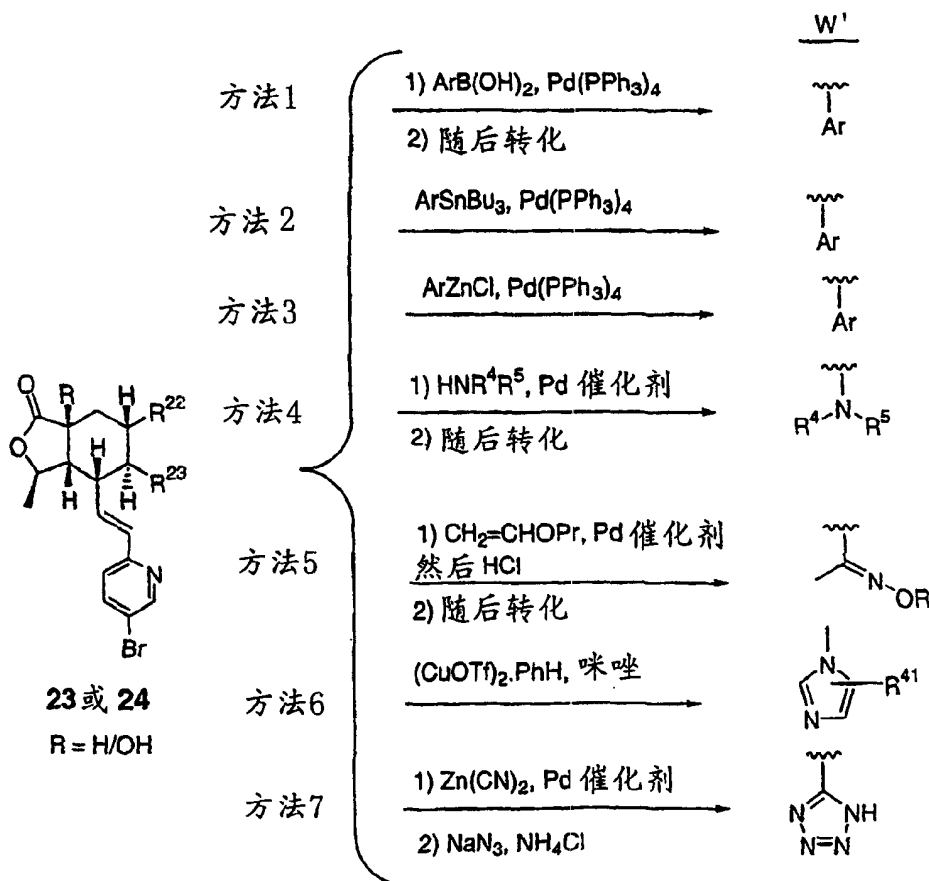
其中 R<sup>2</sup> 为 H、R<sup>3</sup> 为 H 或 OH、且 W<sup>1</sup> 为 R<sup>21</sup>-芳基、R<sup>41</sup>-杂芳基、氨基或羟胺基衍生物的式 IB 化合物, 是从其中 W 为 5-溴的式 1A 化合物 (式 23 或 24 的化合物) 利用各种各样的标准化学转化例如铃木反应、Stille 偶合、和 Buchwald 胺化制备的。反应方案 5 显示了从 2, 5-二溴吡啶出发的工艺:

### 方案 5



磷酸酯 22 是从已知醇 21 出发用两步转化法制备的：该醇用  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  处理，提供甲磺酰化物，然后用亚磷酸二乙酯钠置换以提供 22。中间体 23 也可以用 Davis 试剂进行  $\alpha$ -羟基化以提供醇 24。23 和 24 均可像方案 6 中所示那样转化成多种多样的类似物：

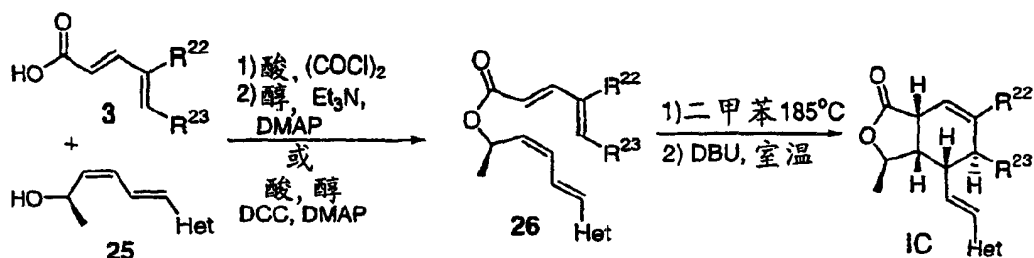
5 方案 6



10 如方案 6 中所示，溴化物 (23 或 24) 可以在钯催化条件下与硼酸偶合 (方法 1)。若该硼酸具有一个官能团，则随后可以使其转化。类似地，可以偶合芳基锡化合物 (方法 2)、芳基锌化合物 (方法 3) 和胺 (方法 4)。与乙烯醚的 Heck 反应可以导入一个酮基，后者随后可以进行官能化 (方法 5)。使用三氟甲磺酸铜 (I) 作为催化剂，可以偶合咪唑 (方法 6)。该溴化物也可以转化成一种氰化物，随后可以使其转化成诸如一种四唑 (方法 7)。

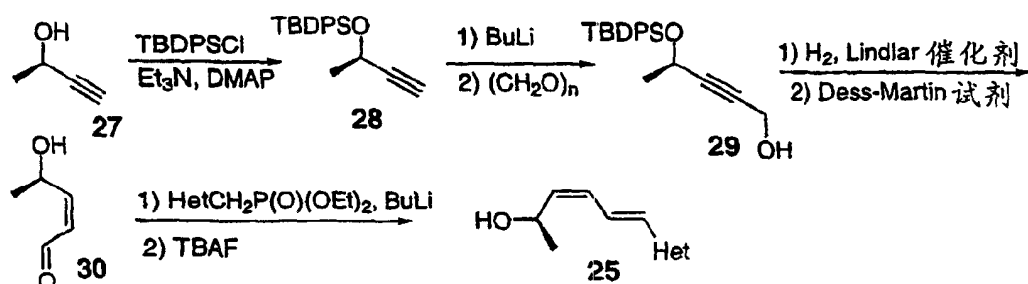
15 使用一种如方案 7 中所示的 Diels-Alder 策略，可以使各种各样的二烯酸 3 与醇 25 偶合，而且可以使酯 26 遭遇热环化，以提供 Diels-Alder 产物 IC：

## 方案 7



醇 25 制备如下：

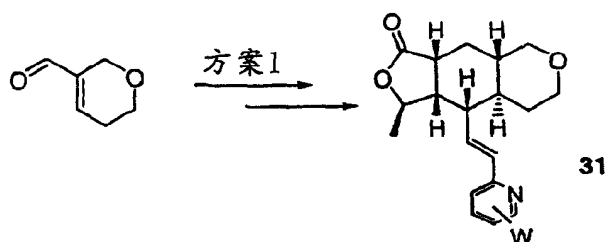
5

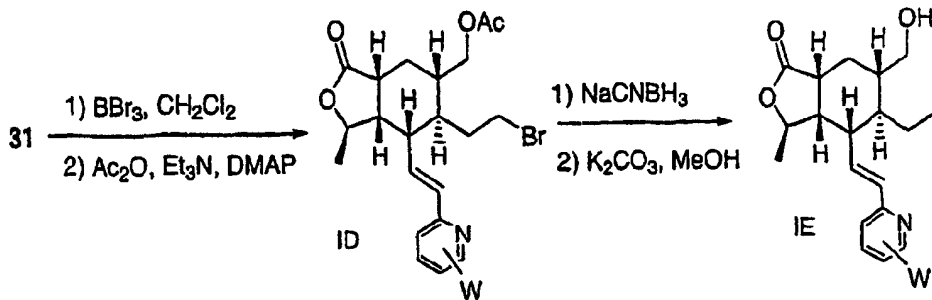


醇 25 是从容易得到的 (R) - (+) - 3 - 丁炔 - 2 - 醇 27 制备的。将该醇保护成为其 TBDPS 醚，使该炔脱质子、用低聚甲醛猝灭，以提供醇 29。使用 Lindlar 催化剂在喹啉的存在下使该炔还原成顺式链烯，并使该烯丙醇氧化以提供醛 30，再使后者转化成醇 25。

其中  $R^{22}$  为  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$  或其衍生物、 $R^{23}$  为乙基、 $R^2$  为 H、其余变量同 IA 中的定义的式 ID 化合物，可以从对应的四氢吡喃类似物出发通过开环来制备。式 ID 化合物可以用众所周知的方法转化成式 I 的其它化合物，例如其中  $R^{22}$  为  $-\text{CH}_2\text{OH}$  的式 IE 化合物。其反应显示于方案 8 中：

## 方案 8





四氢咪喃类似物 31 可以从 3-甲酰基-5,6-二氢-2H-吡喃(已知化合物)出发和使用方案 1 中所使用的类似程序制备。该环可以使  
5 用  $\text{BBr}_3$  区域选择性地打开,而且可以将该醇保护,给出乙酸酯 ID。溴化物用  $\text{NaCNBH}_3$  还原、随后乙酸根脱保护,提供了醇 IE。

以上工艺的起始原料要么是商业上可得的、业内已知的、要么是用业内众所周知的程序制备的。

上述工艺中没有涉及的反应性基团在反应期间可以用惯常保护基  
10 团保护,该保护基可以在反应后用标准程序脱除。以下表 A 列出了一些典型保护基团:

表 A

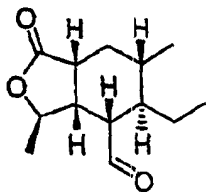
要保护的基团	要保护的基团和保护基团
-COOH	-COO 烷基, -COO 苄基, -COO 苯基
>NH	>NCO 烷基, >NCO 苄基, >NCO 苯基, >NCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , >NC(O)OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ,
	>N-苄基, >NSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , >NSi-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
-NH <sub>2</sub>	
-OH	-OCH <sub>3</sub> , -OCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> , OSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , OSi-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> 或 -OCH <sub>2</sub> 苄基

本发明也涉及一种医药组合物，包含本发明的一种式 I 化合物和医药上可接受载体。式 I 化合物可以以任何一种惯常经口剂型例如胶囊剂、片剂、散剂、扁囊剂、悬浮液剂或溶液剂给药。这些配方和医药组合物可以使用惯常的医药上可接受赋形剂和添加剂以及惯常技术  
5 制备。这样的医药上可接受赋形剂和添加剂包括无毒可兼容的填料、粘结剂、崩解剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、矫味矫臭剂、增稠剂、着色剂、乳化剂等。

以上所提到的疾病或症状治疗用式 I 化合物的日剂量是约 0.001~约 100mg/kg 体重/日、较好约 0.001~约 10mg/kg 体重/日。对于 70kg  
10 的平均体重来说，剂量水平是约 0.1~约 700mg 药/日，是以单一剂量或 2~4 分剂量给药的。然而，精确剂量是由主治临床医生确定的，而且取决于所给药化合物的药效、患者的年龄、体重、病情和反应。

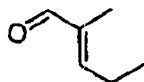
下面是制备起始原料和式 I 化合物的例子。在各程序中使用了下列略语：室温 (rt)、四氢呋喃 (THF)、乙醚 (Et<sub>2</sub>O)、甲基 (Me)、  
15 乙基 (Et)、乙酸乙酯 (EtOAc)、二甲基甲酰胺 (DMF)、4-二甲胺基吡啶 (DMAP)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 和 1,3-二环己基碳化二亚胺。

### 制备 1



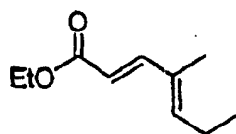
20

#### 步骤 1:



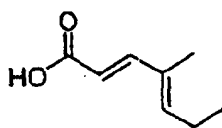
See J. Org. Chem., 59 (17) (1994), p. 4789.

25

步骤 2:

在 0℃ 往 60% NaH (7.42g, 185.5mmol, 1.3eq.) 在 300ml THF 的  
5 悬浮液中滴加三乙基膦酰基乙酸酯 (37ml, 186.5mmol, 1.3eq.)，混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟。加入步骤 1 的产物 (14.0g, 142.7mmol)，混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟。加入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (500ml) 使反应停止，蒸发掉 THF，水相用 3 × 200ml Et<sub>2</sub>O 萃取，合并的有机层用食盐水 (300ml) 洗涤，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并蒸发后得到粗产物，经色谱  
10 精制 (5% 己烷) 后得到 18.38g (收率 77%) 液体。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.29 (d, 1H, J = 15.4), 5.86 (t, 1H, J = 7.4), 5.76 (d, 1H, J = 15.4), 4.18 (q, 2H, J = 7.2), 2.22-2.15 (m, 2H), 1.74 (d, 3H, J = 0.7), 1.27 (t, 3H, J = 7.2), 1.00 (t, 3H, J = 7.7)  
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 167.29, 149.38, 143.45, 132.04, 115.39, 60.08, 22.14, 14.42, 13.58, 12.05  
MS: 169 (MH<sup>+</sup>)

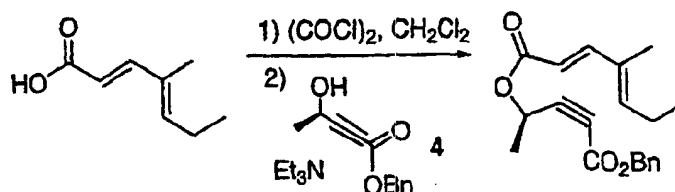
步骤 3:

15

往步骤 2 产物 (6.4g, 38mmol) 在 THF 和 MeOH (各 40ml) 中的溶液中加入 KOH (6.4g, 114mmol, 3eq.) 的水 (40ml) 溶液。混合物在室温下搅拌 2 小时，冷却至 0℃，然后加入 H<sub>2</sub>O (100ml) 和 1 N HCl (150ml)。混合物用 EtOAc (3 × 100ml) 萃取，合并的有机层用水  
20 (150ml) 和食盐水 (150ml) 洗涤，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并蒸发后得到 5.26g (收率 99%) 结晶固体。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.40 (d, 1H,  $J = 16$ ), 5.95 (t, 1H,  $J = 7.2$ ), 5.79 (d, 1H,  $J = 16$ ), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.04 (t, 3H,  $J = 7.6$ )

步骤 4:



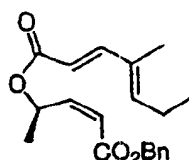
5

往步骤 3 的产物 (2.0g, 14.3mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70ml) 溶液中加入草酰氯 (2.5ml, 28.7mmol, 2eq.) 和 DMF (33 $\mu\text{l}$ , 3mol%)。混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后将溶剂蒸发, 得到的粗酰氯溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70ml) 中, 冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。往其中加入 DMAP (175mg, 1.43mmol, 0.1 eq.) 和醇  
10 4 (2.62g, 12.8mmol, 0.9eq.) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5ml) 溶液, 接着加入  $\text{Et}_2\text{N}$  (4ml, 28.7mmol, 2eq.)。混合物在  $0^\circ\text{C}$  搅拌 2 小时, 用  $\text{Et}_2\text{O}$  (200ml) 稀释, 用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和食盐水 (各 200ml) 洗涤, 然后用  $\text{MgSO}_4$  干燥。将溶液过滤并浓缩, 所得残留物用 5%  $\text{EtOAc}$ -己烷作洗脱液进行色谱精制, 得到 3.56g (85%) 浅黄色树脂。

15

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.38-7.33 (m, 6H), 5.93 (t, 1H,  $J = 7.4$ ), 5.77 (d, 1H,  $J = 15.6$ ), 5.62 (q, 1H,  $J = 6.2$ ), 5.20 (s, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.76 (d, 3H,  $J = 0.4$ ), 1.58 (d, 3H,  $J = 6.2$ ), 1.03 (t, 3H,  $J = 7.4$ )

步骤 5:

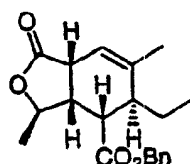


20

往步骤 4 产物 (3.19g, 9.8mmol) 的 THF (50ml) 溶液中加入 Lindlar 催化剂 (320mg, 10wt%) 和喹啉 (230 $\mu\text{l}$ , 2.0mmol, 0.2eq.)。该悬浮液

在 1 atm  $H_2$  下搅拌，直至原料消耗完了为止。将溶液通过硅藻土过滤，并蒸发。树脂溶解在 EtOAc (250ml) 中，用 1 N HCl ( $3 \times 100$ ml) 和食盐水 (100ml) 洗涤。该溶液用  $MgSO_4$  干燥，过滤并蒸发后得到 3.17g 粗链烯，直接用于下一步骤。

5 步骤 6:



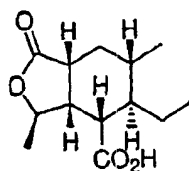
10 步骤 5 产物 (3.15g, 9.6mmol) 的间二甲苯 (100ml) 溶液在  $185^\circ C$  加热 10 小时。冷却至室温后一边加入 DBU ( $290\mu l$ , 1.94mmol, 0.2eq.) 一边搅拌 1 小时。蒸出溶剂，粗产物用 10% EtOAc - 己烷作洗脱液进行色谱精制，得到 1.1g (35%) 外 (exo) 产物。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.38-7.34 (m, 5H), 5.45 (br s, 1H), 5.14 (ABq,  $J = 12.0$ , 2.2H), 4.52 (dq,  $J = 6.1$ , 8.1, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.87 (dd,  $J = 9.4$ , 4.6, 1H), 2.62 (dt,  $J = 8.1$ , 4.5, 1H), 2.54 (br s, 1H), 1.71 (t,  $J = 1.2$ , 3H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.20 (d,  $J = 6.4$ , 3H), 0.77 (t,  $J = 7.4$ , 3H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 175.25, 173.04, 137.86, 135.00, 128.38, 128.34, 128.30, 116.54, 76.64, 66.70, 42.85, 42.14, 41.40, 37.27, 22.52, 21.65, 20.44, 8.98  
 $[\alpha]_D^{25} = -64.4$  (c 1,  $CH_2Cl_2$ )

HRMS: 329.1754, 计算值: 329.1753。

15 步骤 7:



20 往步骤 6 产物 (1.35g, 4.1 mmol) 的 EtOAc (30ml) 溶液中加入 10% Pd - C (140mg, 10wt%)，所得悬浮液在  $H_2$  气球下搅拌 5 小时。混合物通过硅藻土过滤并浓缩。粗产物溶于 MeOH (30ml) 中，加入  $PtO_2$  (100mg)，然后将混合物置于 50 psi  $H_2$  压的 Parr 容器中振荡 2 天。

混合物通过硅藻土过滤，经蒸发后得到 980mg (99%) 泡沫状的酸。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.73-4.66 (m, 1H), 2.71 (dd,  $J = 11.8, 5.4$ , 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.53 (dt,  $J = 10.0, 6.4$ , 1H), 1.92, ddd,  $J = 13.4, 6.0, 2.6$ , 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.52-1.20 (unresolved m, 3H), 1.30(d,  $J = 5.9$ , 3H), 0.96 (d,  $J = 6.6$ , 3H), 0.93-0.89 (m, 1H), 0.80 (t,  $J = 7.5$ , 3H)

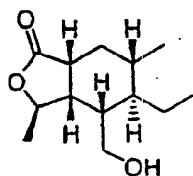
MS: 319.1 ( $\text{MH}^+$ .DMSO)

### 步骤 8:

- 5 往步骤 7 产物 (490mg, 2.04mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20ml) 溶液中加入草酰氯 (360 $\mu\text{l}$ , 4.13mmol, 2eq.)，接着加入 1 滴 DMF。溶液在室温下搅拌 1 小时，脱除溶剂后得到粗酰氯，将其溶于甲苯 (20ml) 中，并冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。往其中加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (236mg, 0.20mmol, 0.1 eq.)，接着加入  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (825 $\mu\text{l}$ , 3.07mmol, 1.5eq.)。混合物在  $0^\circ\text{C}$  搅拌 3 小时，
- 10 浓缩后用 25% EtOAc - 己烷作洗脱液进行色谱精制，得到 220mg (48%) 树脂状标题化合物。

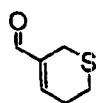
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.72 (d,  $J = 3.6$ , 1H), 4.70 (dq,  $J = 5.7, 9.5$ , 1H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 1H), 1.98 (ddd,  $J = 13.5, 6.1, 2.9$ , 1H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.52-1.37 (m, 1H), 1.36 (d,  $J = 5.9$ , 3H), 1.32-1.20 (m, 1H), 1.00 (d,  $J = 6.2$ , 3H), 0.80 (d,  $J = 7.3$ , 3H)

### 制备 2



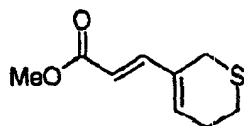
15

### 步骤 1:



按照 McGinnis 和 Robinson, *J. Chem. Soc.*, 404 (1941), 407 的程序制备该硫代吡喃烯醛 (enal)。

步骤 2:



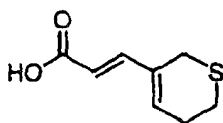
5

在 0℃ 往 60% NaH (6.3g, 158mmol, 1.3eq.) 在 THF (200ml) 中的悬浮液中加入甲基二乙基膦酰基乙酸酯 (29ml, 158mmol, 1.3 eq.)，混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟，然后将溶液转移步骤 1 产物 (15.6g, 122mmol) 的 THF (100ml) 溶液中，在 0℃ 搅拌 1 小时。加入 NH<sub>4</sub>Cl  
10 (500ml) 水溶液使反应停止，蒸出 THF。水相用 Et<sub>2</sub>O (3×200ml) 萃取，合并的有机层用水和食盐水 (各 200ml) 洗涤。溶液用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，浓缩后所得残留物用 5% EtOAc - 己烷作洗脱液进行色谱精制，得到 13.0g (58%) 油。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.26

(d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 15.9, 0.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H).

15

步骤 3:

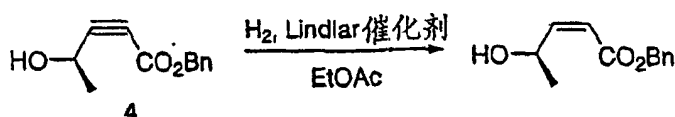


往步骤 2 产物 (13.0g, 70.6mmol) 的 THF 和 MeOH (各 50ml) 溶液中加入 KOH (11.9g, 212mmol, 3.0 eq.) 的水 (50ml) 溶液。混合物在室温下搅拌 1 小时，用水 (100ml) 稀释，用 1 N HCl 酸化。水相用 EtOAc (3×200ml) 萃取，合并的有机层用水和食盐水 (各 300ml) 洗涤。溶液用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并蒸发后得到 11.66g (97%) 浅黄色固体。<sup>1</sup>H

25

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.34 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H).

步骤 4:



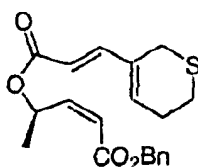
5

往 4 (5.2g) 和 EtOAc (120ml) 溶液中加入 Lindlar 催化剂 (520mg), 悬浮液在 1 atm H<sub>2</sub> 下搅拌。45 分钟后加入另一部分催化剂 (500mg), 再将混合物搅拌 30 分钟。混合物通过硅藻土垫过滤, 蒸发后得到 5.2g (99%) 所需的链烯。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.26 (m, 5H), 6.32 (dd, J = 11.9, 6.6 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.12-5.07 (m, 1H), 3.20 (br s, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

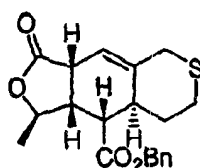
步骤 5:



15 在 0℃ 往步骤 3 产物 (2.45g, 14.39mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60ml) 溶液中加入 DCC (3.27g, 15.85mmol, 1.1 eq.), 接着加入 DMAP (352mg, 2.88mmol, 0.2 eq.), 混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟。往其中加入 3.27g (15.85mmol, 1.1 eq.) 步骤 4 的醇在 10ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液, 混合物在 0℃ 搅拌 5 小时, 然后在室温下搅拌 1 小时。溶液用 350ml Et<sub>2</sub>O 稀  
20 释, 用 2 × 200ml 柠檬酸水溶液、200ml NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和 200ml 食盐水洗涤。溶液用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤后浓缩, 所得残留物用 6% EtOAc - 己烷作洗脱液进行色谱精制, 得到 2.1g (41%) 树脂。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.38-7.32 (m, 5H), 7.45 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.38-6.34 (m, 1H), 6.26 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 6.21 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.85 (dd,  $J = 11.6, 1.2$  Hz, 1H), 5.76 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 3.24 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 2.71 (t, 2H,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 1.41 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)

步骤 6:



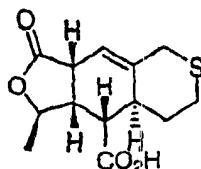
5

步骤 5 产物 (2.1g, 5.85mmol) 的间二甲苯 (50ml) 溶液在密封管中在  $200^\circ\text{C}$  加热 6 小时。将溶液冷却至室温，一边加入 DBU (178 $\mu\text{l}$ , 1.19mmol, 0.2 eq.)，一边搅拌 1 小时，浓缩后用 15% EtOAc-己烷作洗脱液进行色谱精制，得到 1.44g (69%) 所需的外产物。 $^1\text{H NMR}$

10

(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.39-7.35 (m, 5H), 5.46 (br s, 1H), 5.16 (ABq,  $J = 21.6, 12.0$  Hz, 2H), 4.42 (dq,  $J = 9.2, 6.0$  Hz, 1H), 3.36-3.33 (m 2H), 3.08 (dd,  $J = 14.4, 2.4$  Hz, 1H), 2.85 (ddd,  $J = 13.9, 12.4, 2.5$  Hz, 1H), 2.72-2.57 (m, 4H), 2.27-2.21 (m, 1H), 1.47-1.25 (m, 1H), 1.12 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)

步骤 7:



15

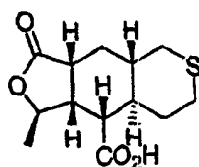
在  $-78^\circ\text{C}$  往步骤 6 产物 (750mg, 2.09mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10ml) 溶液中加入  $\text{BBr}_3$  的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (4.2ml, 1 M)。该溶液在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 30 分钟后在  $0^\circ\text{C}$  搅拌 30 分钟，然后倒入到  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液 (100ml) 中。水相用  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 $\times$ 50ml) 洗涤，有机层用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液 (50ml) 反萃。

合并的有机相用 1 N HCl 酸化后用 EtOAc (3×50ml) 萃取。EtOAc 层用食盐水 (50ml) 洗涤，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并蒸发后得到 500mg (89%) 酸。<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.50 (br s, 1H), 4.47 (dq, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

5

步骤 8:

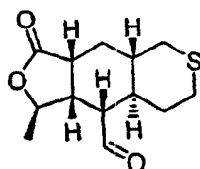


往步骤 7 产物 (500mg, 1.86mmol) 的 MeOH (30ml) 溶液中加入  
10 AcOH (3ml) 和 PtO<sub>2</sub> (250mg)，悬浮液在 40 psi H<sub>2</sub> 压的 Parr 容器中振荡 1.5 天。用硅藻土垫滤除催化剂，将溶液浓缩，所得残留物溶解在 AcOH-MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 混合物 (0.5 : 2 : 97.5 v/v/v) 中，通过短 SiO<sub>2</sub> 柱过滤，得到 400mg (79%) 树脂状还原产物，静置时固化。<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.68 (dq, J = 9.4, 5.9 Hz, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.49 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.93 (ddd, J = 13.5, 6.0, 2.7 Hz, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.45-1.19 (m, 3H), 1.33 (d, J = 5.6 Hz, 3H).

15

步骤 9:



往步骤 8 产物 (97mg, 0.36mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4ml) 溶液中加入草  
20 酰氯 (94μl)，接着加入 1 滴 DMF。溶液在室温下搅拌 1 小时，浓缩

后得到粗酰氯，将其溶于甲苯（3ml）中，并冷却至 0℃。往其中加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>（42mg, 0.04mmol, 0.1 eq.），接着加入 Bu<sub>3</sub>SnH（94μl）。混合物在 0℃ 搅拌 3 小时，浓缩后用 25% EtOAc - 己烷作洗脱液进行色谱精制，得到 73mg（80%）白色固体的醛。

5

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.62 (dq, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 2.8-2.70 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 3H), 2.50 (d, J = 7.2 Hz), 2.10 (ddd, J = 13.2, 6.4, 3.0 Hz, 1H), 1.94 (ddd, J = 13.6, 6.0, 3.0, 1H), 1.69 (dq, J = 10.9 Hz, 3.00 Hz, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.42-1.20 (m, 3H), 1.33(d, J = 6.4 Hz, 3H).

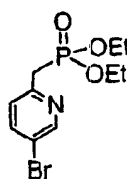
#### 步骤 10:

10 在 0℃ 往步骤 9 产物（90mg, 0.35mmol）的 MeOH（10ml）（4 : 1 v/v）溶液中加入过量的 NaBH<sub>4</sub>，混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟。加入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液（50ml），使反应停止，用 EtOAc（3 × 20ml）萃取。合并的有机层用食盐水（50ml）洗涤，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，浓缩后得到粗醇。将该粗醇的 MeOH - THF（6ml, 1 : 1 v/v）溶液加入到含有过量用二噁烷和 THF 洗涤过的阮内镍的烧瓶中。该悬浮液在回流下加热 3 小时，冷却，过滤，浓缩，用 25% EtOAc - 己烷作洗脱液进行色谱精制，得到 54mg（67%）树脂状标题化合物。

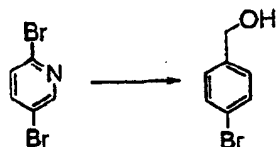
15

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.70 (dq, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10.5, 7.6 Hz, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.46 (ddd, J = 9.6, 7.2, 5.2 Hz, 1H), 1.90 (ddd, J = 13.5, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.77 (br s, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 7.5 Hz, 3H)  
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 178.58, 77.63, 61.79, 45.10, 42.49, 39.37, 38.65, 33.44, 31.96, 21.39, 19.91, 19.74, 7.26.

#### 制备 3



20

步骤 1:

按 Wang et. al. Tet. Lett, 41, (2000), p. 4335 - 4338 所述程序制  
5 备。

步骤 2:

往步骤 1 产物 (20g, 106mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (17.8ml, 128mmol, 1.2eq.)  
在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300ml) 中的保持在  $\sim -30^\circ\text{C}$  的溶液中徐徐加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$   
(9.1ml, 118mmol, 1.1 eq.)。将该淤浆搅拌 1 小时, 同时使其混热至 0  
10  $^\circ\text{C}$ 。反应混合物用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (500ml) 稀释, 分离出有机层。水  
层用  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 200\text{ml}$ ) 萃取, 合并的有机层用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( $2 \times$   
300ml) 和食盐水 (300ml) 洗涤。溶液用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并蒸发后  
得到粗甲磺酸酯, 照原样用于下一步骤。

$^1\text{H NMR}$ : 8.67 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz,  
1H), 5.28 (s, 2H), 3.10 (s, 3H).

15

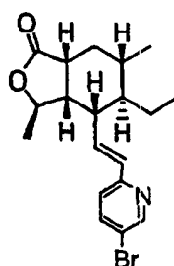
步骤 3:

在室温下往 60%  $\text{NaH}$  (8.5g, 212mmol, 2.0 eq.) 在 THF (500ml)  
中的悬浮液中逐滴加入亚磷酸二乙酯 (27.4ml, 213mmol, 2 eq.) , 将混  
合物搅拌 1 小时。往该浑混溶液中加入步骤 2 产物的 THF (125ml) 溶  
20 液, 混合物在室温下搅拌 1 小时。加入水 (500ml) 使反应停止, 蒸出  
THF, 水层用  $\text{EtOAc}$  萃取 ( $4 \times 150\text{ml}$ )。合并的有机层用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶  
液 ( $2 \times 300\text{ml}$ ) 和食盐水 (300ml) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并蒸  
发, 粗产物用 5 : 95 的  $\text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$  作洗脱液进行色谱精制, 得到  
31.7g (97%) 油。

25

$^1\text{H NMR}$ : 8.59 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 8.2, 2.2$   
Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 4 H), 3.36 (d,  $J = 22.0$  Hz, 2H), 1.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H)

## 制备 4

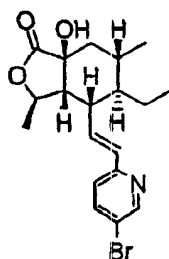


在 0℃往制备 3 产物 (15g, 49mmol, 1.5 eq.) 的 THF 溶液中加入 1 M  
 5 LHMDS 的 THF 溶液 (49ml, 49mmol, 1.5 eq.)，然后将该溶液搅拌 30  
 分钟。往其中加入  $Ti(OiPr)_4$  (14.4ml, 49mmol, 1.5 eq.)，接着加入制  
 备 1 产物 (7.3g, 32mmol) 的 THF (30ml) 溶液，混合物在室温下搅拌  
 45 分钟。该溶液用酒石酸钾钠的水溶液 (300ml) 稀释，然后蒸出 THF。  
 所得淤浆用 EtOAc 萃取 (4 × 100ml)，合并的有机层用食盐水 (100ml)  
 10 洗涤，用  $MgSO_4$  干燥，过滤并浓缩，所得粗产物用 15 : 85 的 EtOAc -  
 己烷作洗脱液进行色谱精制，得到 11.8g (96%) 泡沫状物质。

$^1H$  NMR: 8.58 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 15.6, 10.0$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.32 (dt,  $J = 10.1, 6.5$  Hz, 1H), 1.98 (ddd,  $J = 13.4, 6.6, 2.8$  Hz, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.37 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H), 1.31-1.20 (m, 2H), 0.98 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.73 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

## 制备 5

15



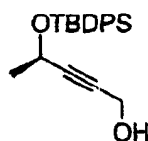
在 -78℃往制备 4 产物 (7.2g, 19mmol) 的 THF (100ml) 溶液中  
 加入 1 M LHMDS 的 THF 溶液 (23ml, 23mmol, 1.2 eq.)。该溶液在

- 78℃搅拌30分钟，在0℃搅拌30分钟，然后再冷却回到-78℃。往其中加入(1S)-(+)-(10-樟脑磺酰基)oxaziridine(6.0g, 26mmol, 1.4 eq.)的THF(50ml)溶液，混合物在-78℃搅拌1小时，在0℃搅拌1.5小时。往该溶液中加入NH<sub>4</sub>Cl水溶液(300ml)。蒸出THF，水层用EtOAc萃取(4×100ml)，合并的有机层用食盐水(100ml)洗涤，用MgSO<sub>4</sub>干燥，过滤并浓缩，所得粗产物用15:20:65的EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-己烷作洗脱液进行色谱精制，得到6.4g(85%)泡沫状物质。

<sup>1</sup>H NMR: 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 15.6, 9.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 3.72 (br s, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.44-1.27 (m, 3H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

10

### 制备 6



#### 步骤 1:

- 15 在室温下往(R)-(+)-3-丁炔-2-醇(5ml, 64mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)溶液中加入DMAP(780mg, 6.4mmol, 0.1 eq.)、叔丁基二苯基氯硅烷(17.4ml, 67mmol, 1.05 eq.)和Et<sub>3</sub>N(9.8ml, 70mmol, 1.1 eq.)。将该混合物搅拌过夜，用Et<sub>2</sub>O(400ml)稀释，用1 N HCl(2×200ml)、NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200ml)和食盐水(200ml)洗涤，用MgSO<sub>4</sub>干燥，过滤并蒸发后得到约20g油，照原样用于下一步骤。

#### 步骤 2:

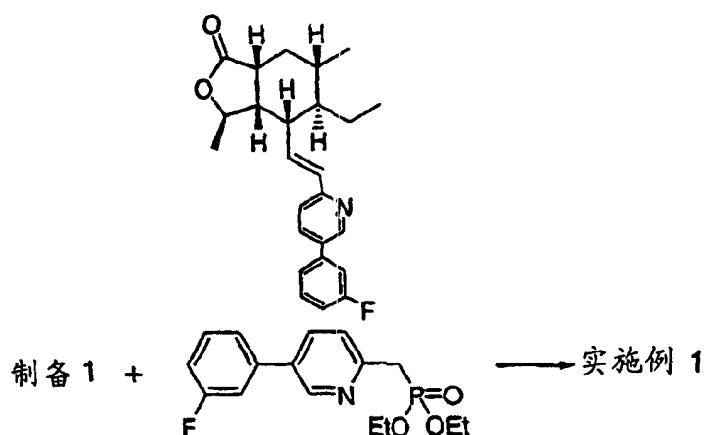
- 25 在-78℃往步骤1产物的THF(200ml)溶液中加入2.5 M BuLi的己烷溶液(30.4ml, 76mmol, 1.1 eq.)，将该溶液搅拌1小时，然后加入固体多聚甲醛(4.15g, 138mmol, 2.0 eq.)。混合物在-78℃搅拌15分钟，在室温下搅拌1小时，然后加入NH<sub>4</sub>Cl水溶液(500ml)使反应停止。蒸出THF，水层用EtOAc萃取(3×200ml)。合并的有机层用水(2×300ml)和食盐水(300ml)洗涤，用MgSO<sub>4</sub>干燥，过滤并蒸

发, 所得粗产物用 10% EtOAc - 己烷作洗脱液进行色谱精制, 得到 16.5g (71%) 树脂。

$^1\text{H NMR}$ : 7.77-7.74 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 6H), 4.53 (tq,  $J = 1.8, 6.5 \text{ Hz}$ , 1H) 4.08 (dd,  $J = 6.2, 1.8 \text{ Hz}$ ), 2.82 (d,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 3H), 1.07 (s, 9H)

5

### 实施例 1



在  $0^\circ\text{C}$  往磷酸酯 (650mg, 2.01mmol, 2 eq.) 的 THF (8ml) 溶液中加入 BuLi 的己烷溶液 (790 $\mu\text{l}$ , 2.5M, 2.0mmol, 2 eq.), 将该混合物搅拌 10 分钟, 然后加入  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  (590 $\mu\text{l}$ , 2.0mmol, 2 eq.), 该溶液在室温下搅拌 10 分钟。往该溶液中加入制备 1 产物 (220mg, 0.98mmol) 的 THF (3ml) 溶液, 混合物在室温下搅拌 1.5 小时。往该溶液中加入 Rochelles 盐水溶液 (100ml), 然后蒸出 THF。水相用 EtOAc 萃取 (3  $\times$  30ml), 合并的有机层用食盐水 (50ml)。该溶液用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 15 浓缩, 所得残留物用 20% EtOAc - 己烷作洗脱液进行色谱精制, 得到树脂状标题化合物 (240mg, 62%)。

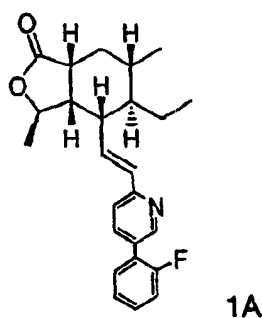
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.78 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.82 (dd,  $J = 2.4, 8.0$ , 1H), 7.44 (dt,  $J = 5.7, 8.1$ , 1H), 7.36 (dt,  $J = 1.2, 7.7$ , 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.09 (ddt,  $J = 2.5, 1.0, 8.4$ , 1H), 6.61 (dd,  $J = 15.3, 8.6$ , 1H), 6.56 (d,  $J = 15.3$ , 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.36 (dt,  $J = 10.0, 6.4$ , 1H), 1.99 (ddd,  $J = 13.5, 6.1, 2.9$ , 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.42 (d,  $J = 5.9$ , 3H), 1.39-1.22 (m, 2H), 0.99 (d,  $J = 6.6$ , 3H), 0.76 (t,  $J = 7.5$ , 3H)

FAB HRMS: 394.2184, 计算值: 394.2182

分析: 计算值  $C_{25}H_{28}FNO_2 \cdot HCl$ : C, 69.84; H, 6.80; N, 3.26。实测值 C, 71.00; H, 6.96; N, 3.19。

按照类似的程序, 用适当的磷酸酯制得了下述化合物 1A:

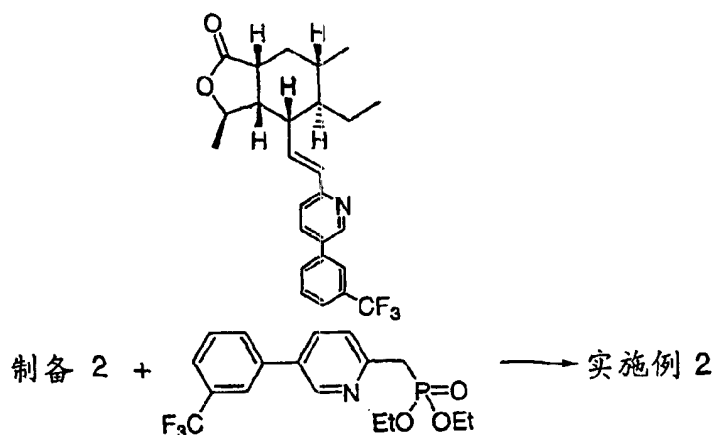
5



$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.73 (bs, 1H), 7.84 (dt,  $J = 2.0, 8.0, 1H$ ), 7.44 (dt,  $J = 1.7, 7.7, 1H$ ), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.0, 1H$ ), 7.25 (dt,  $J = 7.6, 1.1, 1H$ ), 7.18 (ddd,  $J = 10.6, 8.4, 1.2, 1H$ ), 6.62 (dd,  $J = 15.1, 8.6, 1H$ ), 6.56 (d,  $J = 15.1, 1H$ ), 4.79-4.72 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.36 (dt,  $J = 10.0, 6.5, 1H$ ), 1.99 (ddd,  $J = 13.5, 6.1, 2.9, 1H$ ), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.42 (d,  $J = 5.9, 3H$ ), 1.39-1.22 (m, 2H), 0.99 (d,  $J = 6.6, 3H$ ), 0.76 (t,  $J = 7.3, 3H$ )

FAB HRMS: 394.2184, 计算值: 394.2182.

### 实施例 2



10 往制备 2 产物 (50mg, 0.22mmol) 的  $CH_2Cl_2$  (3ml) 溶液中加入 NMO (78mg, 0.67mmol, 3eq.) 和 4Å 分子筛 (约 50mg)。搅拌 10 分钟后加入 TPAP (8mg, 0.02mmol, 0.1 eq.)，再继续搅拌 40 分钟。混合物用

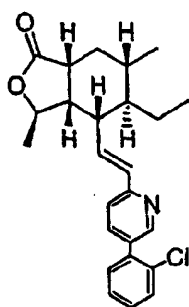
Et<sub>2</sub>O (20ml) 稀释, 通过硅藻土过滤, 浓缩后得到的残留物再通过 SiO<sub>2</sub> 短柱过滤, 用 30% EtOAc - 己烷洗脱, 得到 38mg 醛。

在 0°C 在另一个含有该磷酸酯 (210mg, 0.56mmol, 3.3 eq.) 的 THF (1.5ml) 溶液的烧瓶中加入 2.0 M 的 BuLi 己烷溶液 (224μl, 0.56mmol, 3.3 eq.), 将该混合物搅拌 20 分钟。加入上醛的 THF (1.5ml) 溶液, 混合物在 0°C 搅拌 1 小时。该溶液用 EtOAc (20ml) 稀释, 用水 (2 × 20ml) 和食盐水 (20ml) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩, 所得残留物用 25% EtOAc - 己烷作洗脱液进行制备薄层色谱 (TLC) 精制, 得到 9mg 标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

10

8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.81 br s, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 15.6, 9.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.37 (dt, J = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 2.00 (ddd, J = 13.5, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.51-1.23 (m 4H), 1.42 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.77 (t, J = 7.5 Hz, 3H)  
FABHRMS: 446.2306 (MH<sup>+</sup>), 计算值: 446.2280.

用类似的程序也制备了下述化合物:



15

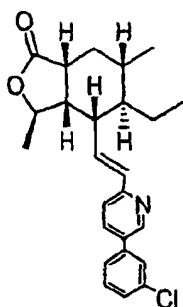
20

### 实施例 3

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.62 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 4H), 6.65-6.55 (m, 2H), 4.78-4.71 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.36 (dt,  $J = 10.0, 6.4$  Hz, 1H), 1.99 (ddd,  $J = 13.7, 6.3, 2.9$  Hz, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.43 (d,  $J = 5.6$  Hz, 3H), 1.33-1.25 (m, 2H), 0.99 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.76 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

$[\alpha]_D^{20} = +13.2^\circ$  (c 0.5, MeOH);

FAB HRMS: 410.1891 ( $\text{MH}^+$ ), 计算值: 410.1887



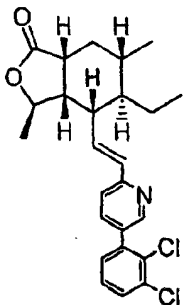
5

### 实施例 4

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.75 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 7.54 br s, 1H), 7.46-7.34 (m, 3H), 7.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.61 (dd,  $J = 15.3, 9.0$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.31 (dt,  $J = 10.1, 6.5$  Hz, 1H), 1.98 (ddd,  $J = 13.5, 6.4, 2.9$  Hz, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.40 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.33-1.21 (m, 2H), 0.99 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.75 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H) <76504-097-A-H in 2A>

$[\alpha]_D^{20} = +23.1^\circ$  (c 0.5, MeOH)

FAB HRMS: 410.1887 ( $\text{MH}^+$ ), 计算值: 410.1887

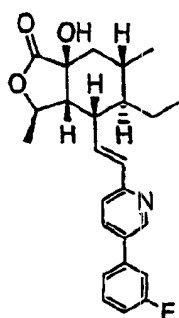


### 实施例 5

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 3H), 6.63 (dd, J = 15.5, 8.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.36 (dt, J = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 1.99 (ddd, J = 13.6, 6.4, 2.8 Hz, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.35-1.22 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H)  
 $[\alpha]_D^{20} = +5.8$  (c 0.4, MeOH)  
 FAB HRMS: 444.1491 (MH<sup>+</sup>), 计算值: 444.1497.

### 实施例 6

5



在 -78℃ 往实施例 1 产物 (540mg, 1.37mmol) 的 THF (8ml) 溶液中加入 1 M LHMDS 的 THF 溶液 (1.65ml, 1.65mmol, 1.2 eq.)。该溶液在 -78℃ 搅拌 15 分钟, 在 0℃ 搅拌 30 分钟, 冷却回到 -78℃ 后加入 (1S) - (+) - (10-樟脑磺酰基) oxaziridine (475mg, 2.10mmol, 1.5eq.) 的 THF (4ml) 溶液。在 -78℃ 将该混合物搅拌 15 分钟, 然后让其缓慢地温热至室温。往该混合物中加入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (100ml), 然后用 EtOAc 萃取 (3 × 30ml)。合并的有机层用 30ml 食盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩后用 15 : 20 : 65 的 EtOAc - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - 己烷作洗脱液进行色谱精制, 得到 390mg (69%) 树脂。

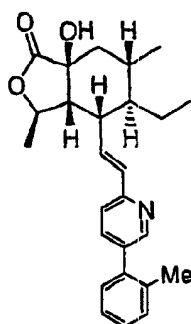
15

<sup>1</sup>H NMR: 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 6.0, 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.09 (ddt, J = 1.0, 2.4, 8.3 Hz, 1H), 6.67-6.58 (m, 2H), 4.67-4.60 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.32 (dq, J = 1.5, 5.7 Hz, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.43-1.32 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

Suzuki 偶联程序的实例是制备 4 或 5 的溴化物溶液与硼酸 (1.0 - 2.0 eq)、 $K_2CO_3$  (4eq.) 和  $Pd(PPh_3)_4$  (5 - 10mol%) 在甲苯 : EtOH :  $H_2O$  (4 : 2 : 1, v/v/v) 中在 100°C 加热, 直至反应完毕为止。反应混合物用水稀释, 用 EtOAc 萃取, 有机层用食盐水洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 浓缩后进行色谱精制, 得到所需化合物。

用上述的 Suzuki 程序制备了下述化合物:

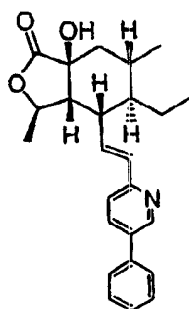
#### 实施例 7



$^1H$  NMR: 8.54 (dd,  $J = 2.2, 0.6$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 8.0, 2.2$  Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.65-6.56 (m, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 3.20 (br s, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.34 (ddd,  $J = 10.1, 5.7, 1.5$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.45 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.39-1.25 (m, 1H), 0.98 (d,  $J = 6.50$ , 3H), 0.79 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)

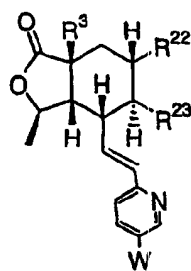
10

#### 实施例 8

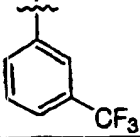
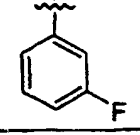
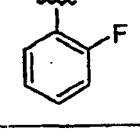
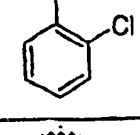
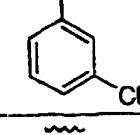
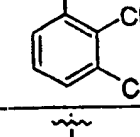
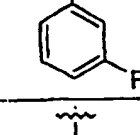
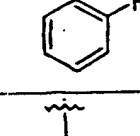
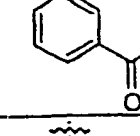
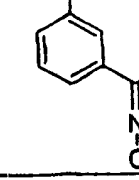


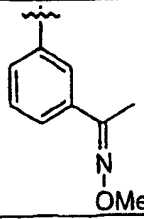
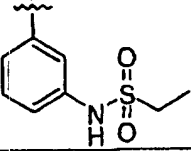
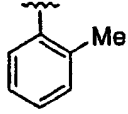
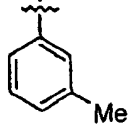
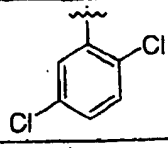
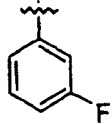
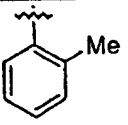
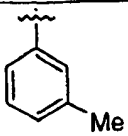
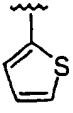
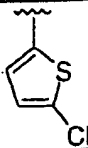
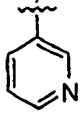
$^1H$  NMR: 8.80 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 8.2, 2.2$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.65-6.55 (m, 2H), 4.67-4.60 (m, 1H), 3.56 (br s, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.34 (dd,  $J = 9.6, 5.6$  Hz, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.53-1.33 (m, 3H), 1.44 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.79 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

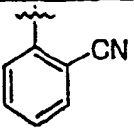
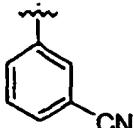
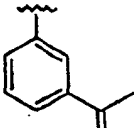
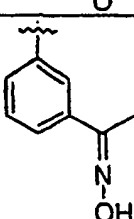
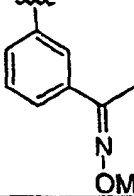
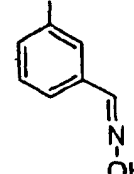
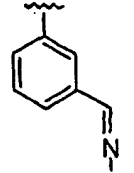
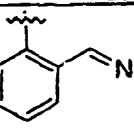
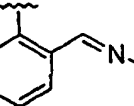
也用 Suzuki 程序以适当的试剂制备了如下结构的化合物：

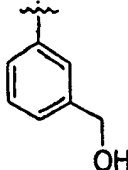
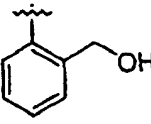
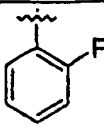
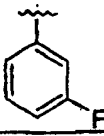
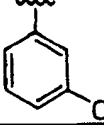
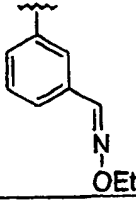
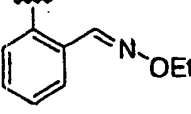
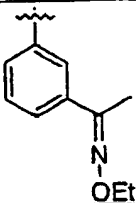
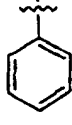
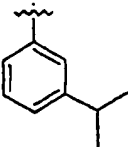


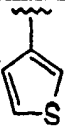
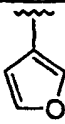
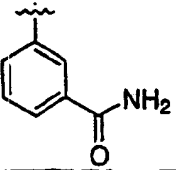
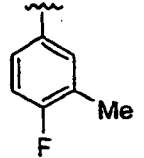
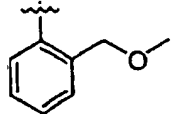
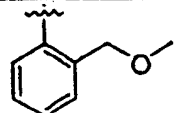
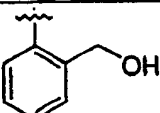
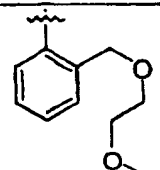
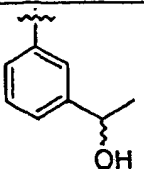
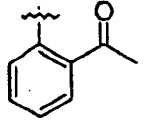
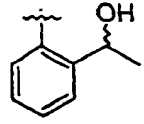
其中 R<sup>3</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup> 和 W 的定义如下表所示 (Me 是甲基, Et 是乙基, Ph 是苯基)：

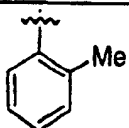
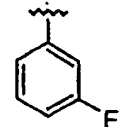
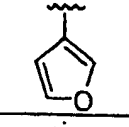
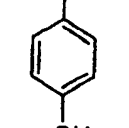
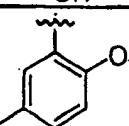
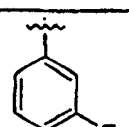
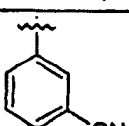
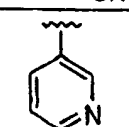
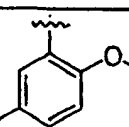
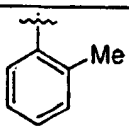
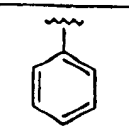
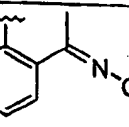
实施例	R <sup>3</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	W	分析数据
8B	H	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 444.2165
8C	H	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 394.2184
8D	H	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 394.2184
8E	H	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 410.1891
8F	H	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 410.1887
8G	H	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 444.1491
8H	H	H	Ph		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 428.2026
8I	H	H	Ph		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 428.2027
8J	H	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 418.2381
8K	H	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 433.2490

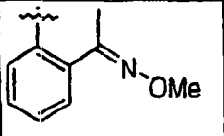
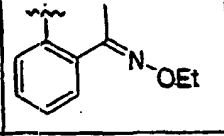
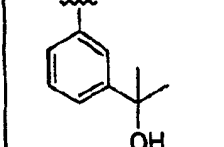
8L	H	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 447.2648
8M	H	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 483.2319
8N	H	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 390.2441
8O	H	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 390.2437
8P	H	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 444.1490
8Q	Me	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 408.2346
8R	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 406.2380
8S	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 406.2376
8T	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 398.1788
8U	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 432.1392
8V	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 393.2181

8W	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 417.2178
8X	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 417.2178
8Z	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 434.2330
8AA	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 449.2440
8AB	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 463.2599
8AC	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 435.2275
8AD	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 449.2446
8AE	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 435.2279
8AF	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 449.2442

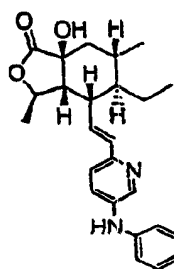
8AG	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 422.2332
8AH	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 422.2332
8AI	H	H	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 380.2028
8AJ	H	Ph	Me		MS (MH <sup>+</sup> ) 442.1
8AK	H	Ph	Me		MS (MH <sup>+</sup> ) 458.1
8AL	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 463.2589
8AM	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 463.2593
8AN	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 477.2750
8AO	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 392.2227
8AP	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 434.2695

8AQ	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 398.1788
8AR	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 382.2020
8AS	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 435.2282
8AT	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 424.0945
8AU	OMe	Me	Et		MS (MH <sup>+</sup> ) 450.1
8AV	OH	Me	Et		MS (MH <sup>+</sup> ) 436.1
8AW	OMe	Me	Et		MS (MH <sup>+</sup> ) 436.1
8AX	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 480.2752
8AY	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 436.2489
8AZ	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 434.2325
8BA	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 436.2489

8BB	OH	H	Et		MS (MH <sup>+</sup> ) 392.2
8BC	OH	H	Et		MS (MH <sup>+</sup> ) 396.3
8BD	OH	H	Et		MS (MH <sup>+</sup> ) 368.4
8BE	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 408.2169
8BF	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 456.1941
8BG	OH	H	Me		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 382.1813
8BH	OH	H	Me		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 389.1863
8BI	OH	H	Me		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 365.1871
8BJ	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 440.2243
8BK	OH	H	Me		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 378.2064
8BL	OH	H	Me		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 364.1919
8BM	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 449.2435

8BN	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 463.2604
8BO	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 477.2751
8BP	OH	Me	Et		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 450.2640

### 实施例 9



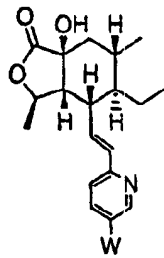
5

往制备 5 产物 (0.127mmol) 的无水甲苯 (5ml) 溶液中加入苯胺 (0.254mmol, 2 eq.)、磷酸钾 (0.380mmol, 3 eq.)、乙酸钨 (6.5mol %) 和 2-(二环己基膦基) 联苯 (13mol%)。往该混合物中通 N<sub>2</sub> 2 分钟, 然后在密封管中加热至 120℃。16 小时后将反应混合物冷却至

10 室温, 倒入水中, 用 Et<sub>2</sub>O (3×) 萃取。合并的萃取物用食盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 蒸发至干。用闪色谱精制 (含 2-5% CH<sub>3</sub>OH 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 后得到所需化合物, 收率 66%。

<sup>1</sup>H NMR: 8.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.8, 8.5 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 0.9, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 10.4, 15.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.43 (br s, 1H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.31 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.31-1.25 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

用类似的程序制备了下式的化合物：

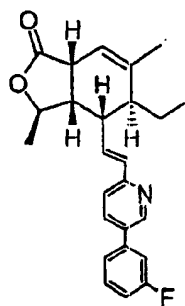


式中 W 如下表中所定义：

5

实施例	W	分析数据
9A		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 385.2490
9B		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 415.2601
9C		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 414.2593
9D		HRMS (MH <sup>+</sup> ) 399.2278

### 实施例 10



10

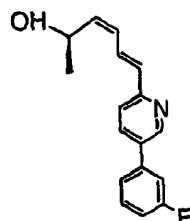


搅拌 1 小时后用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (200ml) 稀释。蒸出 THF, 水层用 EtOAc 萃取 ( $3 \times 75\text{ml}$ )。合并的有机层用食盐水 (100ml) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤后浓缩, 所得残留物用 5% EtOAc-己烷作洗脱液进行色谱精制, 得到 4.0g (87%) 树脂。

5

$^1\text{H NMR}$ : 8.75 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 4H), 7.47-7.26 (m, 9H), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.09 (ddt,  $J = 1.1, 2.5, 8.4$  Hz, 1H), 7.00 (ddd,  $J = 15.3, 11.5, 1.1$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.05-5.99 (m, 1H), 5.74-5.69 (m, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 1.28 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.06 (s, 3H)

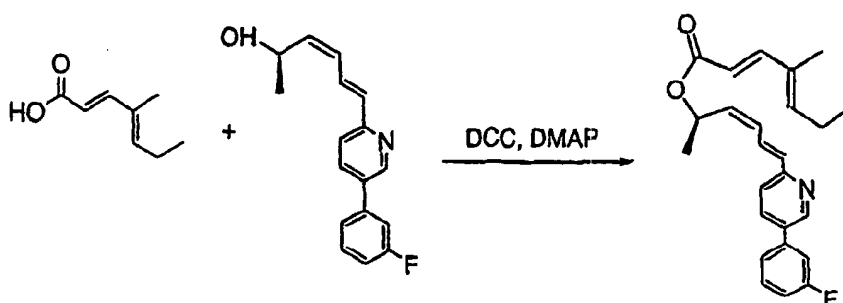
步骤 4:



- 10 在  $0^\circ\text{C}$  往甲硅烷基醚 (4.0g, 7.88mmol) 的 THF (30ml) 溶液中加入 1 M TBAF 的 THF 溶液 (11.8ml, 11.8mmol, 1.5eq.) , 混合物在室温下搅拌 6 小时。用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (150ml) 稀释, 蒸出 THF, 水层用 EtOAc 萃取 ( $3 \times 60\text{ml}$ )。合并的有机层用水 (50ml) 和食盐水 (50ml) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并蒸发, 所得残留物用 30% EtOAc-己烷作洗脱液进行色谱精制, 得到 2.0g (94%) 树脂。

$^1\text{H NMR}$ : 8.80 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.64 (ddd,  $J = 15.1, 11.5, 1.1$  Hz, 1H), 7.44 (dt,  $J = 5.6, 7.9$  Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.09 (ddt,  $J = 1.0, 2.5, 8.3$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.24 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.70-5.65 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 1.35 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)

20

步骤 5:

往步骤 4 的醇 (110mg, 0.41mmol) 和酸 (85mg, 0.61mmol, 1.5 eq) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 中的溶液中加入 DCC (130mg, 0.63mmol, 1.5 eq.) 和 DMAP (10mg, 0.08mmol, 0.2 eq.)，在  $0^\circ\text{C}$  搅拌直至反应完毕为止。混合物用  $\text{Et}_2\text{O}$  (50ml) 稀释，用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( $2 \times 20\text{ml}$ ) 和食盐水 (20ml) 洗涤，用  $\text{MgSO}_4$  干燥，过滤并浓缩，所得残留物用 10%  $\text{EtOAc}$ -己烷作洗脱液进行色谱精制，得到 135mg (84%) 树脂。

10

$^1\text{H NMR}$ : 8.79 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.67 (ddd,  $J = 15.3, 11.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.47-7.27 (m, 5H), 7.15 (ddt,  $J = 2.0, 1.0, 8.3$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.29 (dt,  $J = 0.8, 11.4$  Hz, 1H), 6.11-6.00 (m, 1H), 5.88 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.63 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 7.76 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 1.43 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.00 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)

步骤 6:

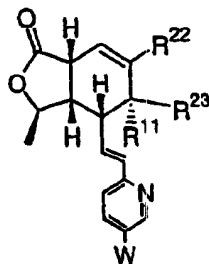
步骤 5 的四烯 (130mg) 的甲苯 (10ml) 溶液在密封管中在  $185^\circ\text{C}$  搅拌 7 小时，冷却至室温，加入  $10\mu\text{l}$  DBU，搅拌 3 小时。将该溶液浓缩，然后用制备色谱精制，得到 63mg (49%) 树脂。

15

$^1\text{H NMR}$ : 8.72 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.41 (dt,  $J = 6.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.06 (ddt,  $J = 1.0, 2.7, 8.3$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J = 15.8, 9.8$  Hz, 1H), 5.62-5.61 (m, 1H), 4.55 (dq,

$J = 4.0, 6.4$  Hz, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.78 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.41 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

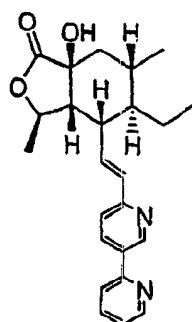
用类似的程序制备了如下结构的化合物：



其中  $R^{11}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$  和  $W$  的定义如下表所示 (Me 是甲基, Et 是乙基, Bn 是苄基)：

实施例	$R^{22}$	$R^{23}$	$R^{11}$	$W$	HRMS (MH <sup>+</sup> )
10A	H	H	H		350.1565
10B	Me	-CH <sub>2</sub> OBn	H		484.2299
10C	Me	H	-CH <sub>2</sub> OBn		484.2294
10D	Me	H	Et		392.2021
10E	Me	Me	H		378.1870
10F	Me	H	Me		378.1870
10G	Me	H	H		364.1714
10H	Me	-CH <sub>2</sub> OH	H		394.1821

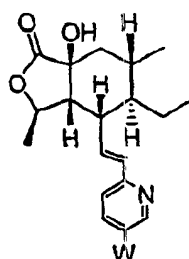
### 实施例 11



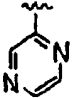

往制备 4 的产物 (100mg)、2- (三正丁基锡烷基) 吡啶 (292mg) 和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (31mg) 在甲苯 (5ml) 中的溶液中通  $\text{N}_2$ , 然后在密封管中在  $120^\circ\text{C}$  加热过夜。混合物用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液稀释, 用 EtOAc 萃取, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并浓缩, 所得残留物用 2%  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  作洗脱液进行色谱精制, 得到 83mg 树脂。

将该树脂溶解在 THF (5ml) 中, 冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 加入 1 M LHMDS 的 THF 溶液 (290 $\mu\text{l}$ ), 在  $0^\circ\text{C}$  搅拌 1 小时, 然后冷却至  $-78^\circ\text{C}$ 。往其中加入 (1S) - (+) - (10-樟脑磺酰基) oxaziridine (76mg) 的 THF 溶液。搅拌约 1.5 小时后加入  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液使反应停止, 用 EtOAc 萃取。有机层用食盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤后浓缩, 所得残留物用制备色谱精制, 得到 20mg 标题化合物。HRMS: 393.2185 ( $\text{MH}^+$ ), 计算值 393.2178。

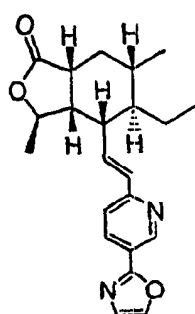
用类似的程序制备了下述化合物:



其中 W 按下表定义:

实施例	W	HRMS (MH <sup>+</sup> )
11A		394.2127
11B		399.1750

### 实施例 12



5

#### 步骤 1:

在  $-78^{\circ}\text{C}$  往噁唑 (75 $\mu\text{l}$ , 1.1 mmol) 的 THF (2ml) 溶液中加入 2.5M BuLi 己烷溶液 (465 $\mu\text{l}$ , 1.2mmol, 2.2 eq.)，将该混合物搅拌 30 分钟。往其中加入 0.5M ZnCl<sub>2</sub> 的 Et<sub>2</sub>O (4.3ml, 2.2mmol, 4 eq.)，混合物在

10  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌 30 分钟，然后在  $0^{\circ}\text{C}$  搅拌 30 分钟。

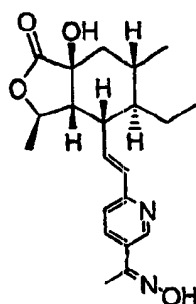
#### 步骤 2:

另外，在  $0^{\circ}\text{C}$  往 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (37mg, 0.05mmol) 在 THF 中的悬浮液中加入 2.5M BuLi 己烷溶液 (43 $\mu\text{l}$ , 0.11mmol)，将悬浮液搅拌 20 分钟。将该溶液加入到步骤 1 的锌酸盐中，接着加入制备 4 的产物 (200mg,

15 0.5mmol)，然后将混合物回流过夜。让其冷却，用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (60ml) 稀释后用 EtOAc 萃取 (3 $\times$ 20ml)。合并的有机层用食盐水 (20ml) 洗涤，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤蒸发，并用制备 TLC 精制，得到 29mg 树脂。

HRMS: 367.2025 (MH<sup>+</sup>)，计算值 367.2022。

20

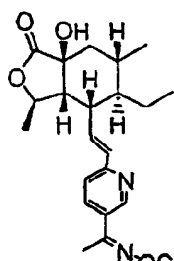
实施例 13步骤 1:

- 5 制备 5 的产物 (60mg, 0.15mmol)、Et<sub>3</sub>N (26μl, 0.19mmol, 1.2 eq.)、二(二苯基膦基)丙烷 (3mg, 7μmol, 5mol%)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.7mg, 7.6μmol, 5mol%) 和乙烯基正丙基醚 (85μl, 0.76mmol, 5 eq.) 在 DMF (1.5ml) 中的溶液在密封管中在 100℃ 加热 2 小时, 冷却至室温, 用 2N HCl (2ml) 搅拌 2 小时。混合物用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液稀释, 用 EtOAc 萃取,
- 10 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤后浓缩, 所得残留物用制备 TLC 精制, 得到 25mg 酮。

步骤 2:

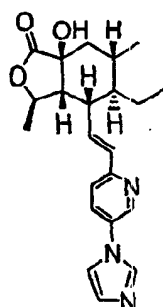
- 步骤 1 的产物 (13mg, 36μmol) 和羟基胺盐酸盐 (8mg, 0.12mmol) 在吡啶 (0.5ml) 中的溶液在室温下搅拌过夜。混合物用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液
- 15 (30ml) 稀释, 用 EtOAc (2×10ml) 萃取, 合并的有机层用食盐水 (10ml) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩, 所得残留物用制备 TLC 精制, 得到 13mg 树脂状标题化合物。HRMS: 373.2113 (MH<sup>+</sup>), 计算值 373.2127。

用类似的程序制备了下述化合物:



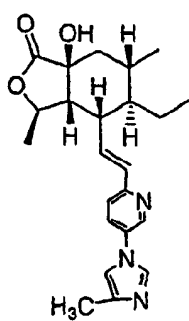
实例 13-2: HRMS: 387.2300 (MH<sup>+</sup>)

### 实施例 14



制备 5 的产物 (100mg, 0.25mmol)、咪唑 (35mg, 0.51mmol, 2.0 eq.)、  
 5 三氟甲磺酸铜 (I) 苯络合物 (13mg, 0.026mmol, 0.1 eq.)、1, 10-菲  
 洛啉 (46mg, 0.26mmol, 1 eq.)、二亚苄基丙酮 (6mg, 0.026mmol, 0.1 eq.)  
 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (125mg, 0.38mmol, 1.5 eq.) 在间二甲苯 (3ml) 中的溶液在  
 密封管中用氩气鼓泡, 然后在  $130^\circ\text{C}$  加热过夜。将混合物冷却至室温,  
 用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (40ml) 稀释, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10\text{ml}$ ) 萃取。合并的  
 10 有机层用食盐水 (10ml) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤后浓缩, 所得残  
 留物用制备 TLC 精制, 得到 43mg (44%) 标题化合物。HRMS: 382.2133  
 ( $\text{MH}^+$ ), 计算值 382.2131。

用类似的程序制备了下述化合物:

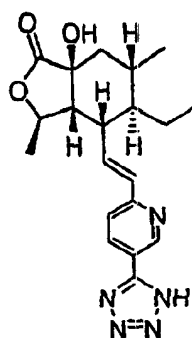


实例 14-2: HRMS: 396.2286 ( $\text{MH}^+$ )

15

20

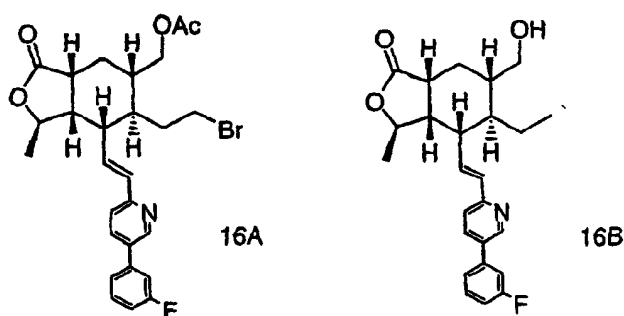
### 实施例 15



制备 5 的产物 (1.0g, 2.54mmol)、 $Zn(CN)_2$  (300mg, 2.56mmol, 1  
5 eq.)、 $Pd_2(dba)_3$  (116mg, 0.13mmol, 5mol%) 和二苯基膦基二茂铁 (170mg, 0.31mmol, 12mol%) 在 DMF (10ml) 和水 (100 $\mu$ l, 1 vol%) 中的混合物在密封管中用氩气鼓泡, 在 120 $^{\circ}C$  加热 5 小时。将混合物冷却至室温, 用 EtOAc 萃取 (150ml), 用水 (3 $\times$ 50ml) 和食盐水 (50ml) 洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥、过滤后蒸发, 所得残留物用 30% EtOAc-己烷作洗脱  
10 液进行色谱精制, 得到 800mg (93%) 的芳基氰化物。

该芳基氰化物 (100mg, 0.29mmol)、 $NaN_3$  (115mg, 1.77mmol, 6 eq.) 和  $NH_4Cl$  (95mg, 1.78mmol, 6 eq.) 在 DMF (2ml) 中的混合物在密封管中在 120 $^{\circ}C$  加热过夜。冷却至室温, 用水 (10ml) 稀释, 用  $CH_2Cl_2$  萃取, 浓缩, 所得粗产物用制备 TLC 精制, 得到 50mg 固体标题化合物。  
15 物。HRMS: 384.2033 ( $M+H^+$ ), 计算值 384.2036。

### 实施例 16



#### 步骤 1:

20 往化合物 31a (其中 W 是 3-氟苯基) (480mg, 1.2mmol) 的  $CH_2Cl_2$

溶液中加入 1 M  $\text{BBr}_3$  的、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (11.7ml, 11.7mmol, 10 eq.)，将该混合物回流 2.5 小时，然后用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (100ml) 稀释。搅拌约 30 分钟后，分离出有机层，水层用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×40ml) 萃取。合并的有机层用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (100ml) 和食盐水 (100ml) 洗涤，用

5  $\text{MgSO}_4$  干燥，过滤并蒸发后得到粗醇。  
 将该粗醇溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12ml) 中，冷却至  $0^\circ\text{C}$ ，加入  $\text{Ac}_2\text{O}$  (225 $\mu\text{l}$ , 2.4mmol, 2 eq.)，接着加入 DMAP (27mg, 0.24mmol, 0.2 eq.) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.5ml, 3.6mmol, 3 eq.)。搅拌约 2 小时后混合物用 EtOAc (80ml) 稀释，用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (2×50ml) 和食盐水洗涤，用  $\text{MgSO}_4$  干燥，  
 10 过滤后蒸发，所得残留物用 40% EtOAc - 己烷作洗脱液进行色谱精制，得到 350mg (56%) 白色泡沫状的实施例 16 - A。

HRMS: 530.1336, 计算值 530.1342。

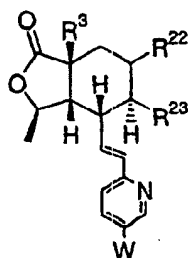
#### 步骤 2:

实施例 16 - A (53mg, 0.1 eq.)、 $\text{NaCNBH}_3$  (32mg, 0.5mmol, 5 eq.)  
 15 在 HMPA (1 ml) 中的混合物在  $80^\circ\text{C}$  搅拌 4 小时，冷却至室温，用水 (30ml) 稀释，用 EtOAc 萃取 (3×15ml)。合并的有机层用食盐水 (20ml) 洗涤，用  $\text{MgSO}_4$  干燥，过滤，浓缩，然后用制备 TLC 精制，得到 27mg 树脂。往其中加入  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (32mg) 在  $\text{CH}_3\text{OH} - \text{H}_2\text{O}$  混合物 (2ml, 9 : 1 v/v) 中的溶液，该溶液在室温下搅拌 1 小时。混合物用水  
 20 (30ml) 稀释，用 EtOAc 萃取 (3×10ml)，合并的有机层用食盐水 (10ml) 洗涤，用  $\text{MgSO}_4$  干燥，过滤，浓缩，然后通过  $\text{SiO}_2$  短柱过滤，得到 17mg (72%) 实施例 16 - B 树脂。






HRMS: 410.2126, 计算值 410.2131。

用类似的程序制备了如下结构的化合物:

25



其中  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{22}$ 、 $\text{R}^{23}$  和  $\text{W}$  按下表定义 (Me 是甲基, Et 是乙基):

实施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	W	HRMS (MH <sup>+</sup> )
16C	H	-CH <sub>2</sub> OH	Et		410.2138
16D	H	-CH=N-OH	Et		423.2090
16E	H	-CH=N-OMe	Et		437.2235
16F	H	-CH=N-OEt	Et		451.2396
16G	OH	-CH <sub>2</sub> OH	Et		426.2075

以下配方以实例说明本发明的一些剂型。在每种剂型中，“有效化合物”这一术语系指式 I 化合物。

5

#### 实施例 A 片剂

序号	组分	mg/片	mg/片
1	有效化合物	100	500
2	乳糖 (美国药典)	122	113
3	玉米淀粉, 食品级, 纯化水中的 10% 糊状物	30	40
4	玉米淀粉, 食品级	45	40
5	硬脂酸镁	<u>3</u>	<u>7</u>
	合计	300	700

#### 制造方法

10 将第 1 项和第 2 项用适当混合机混合 10~15 分钟。该混合物用第 3 项造粒。必要时将湿颗粒碾过一个粗筛 (例如 1/4", 0.63cm)。使湿颗粒干燥。必要时将干燥的颗粒过筛、与第 4 项混合、混合 10~15 分钟。添加第 5 项、混合 1~3 分钟。将该混合物在适用压片机上压成适当尺寸和重量。

实施例 B 胶囊剂

<u>序号</u>	<u>组分</u>	<u>mg/片</u>	<u>mg/片</u>
1	有效化合物	100	500
2	乳糖 (美国药典)	106	123
3	玉米淀粉, 食品级	40	70
4	硬脂酸镁 (国家药典)	<u>4</u>	<u>7</u>
	合计	250	700

制造方法

将第 1、2 和 3 项用适当掺合机混合 10~15 分钟。添加第 4 项、再混合 1~3 分钟。在一台适用封装机上把混合物灌装到适用的两件式  
5 硬质明胶胶囊中。

式 I 化合物的活性可以用以下程序确定。

凝血酶受体拮抗药的离体测试程序：

[<sup>3</sup>H]haTRAP 的制备

把 A(pF-F)R(ChA)(hR)(I<sub>2</sub>-Y)-NH<sub>2</sub> (1.03mg) 和 10% Pd/C (5.07mg)  
10 悬浮于 DMF (250μl) 和二异丙基乙胺 (10μl) 中。把该容器附着到氙  
线上、在液氮中冷冻、评估。然后, 把氙气 (342mCi) 添加到该烧瓶  
中, 在室温下搅拌 2 小时。反应完成时, 除去过量氙, 反应的肽溶液  
用 DMF (0.5ml) 稀释、过滤除去催化剂。所收集的粗肽/DMF 溶液用  
水稀释、冷冻干燥以除去不稳定的氙。将固体肽再溶解于水中、重复  
15 冷冻干燥过程。将氙化的肽 ([<sup>3</sup>H]haTRAP) 溶解于 0.5ml 0.1% TFA  
水溶液中, 用 HPLC 在下列条件下精制: 柱, Vydac C18, 25cm×9.4mm  
内径; 移动相, (A) 0.1% TFA 水溶液, (B) 0.1% TFA/CH<sub>3</sub>CN; 梯  
度 (A/B) 在 30 分钟内 100/0~40/60; 流量率, 5ml/分钟; 检测, UV  
在 215nm。 [<sup>3</sup>H]haTRAP 的放射化学纯度用 HPLC 分析时为 99%。以  
20 18.4Ci/mmol 的比活性得到 14.9mCi 的一批物料。

血小板膜的制备

血小板膜是用 Natarajan et al (Natarajan et al, Int. J. Peptide  
Protein Res. 45: 145 - 151 (1995)) 的方法的改进方法, 从得自北  
泽西血液中心 (新泽西州东奥兰治) 收集 48 小时内的 20 单位血小板  
25 浓缩物制备的。所有步骤都在批准的生物隐患安全条件下在 4℃ 进行。  
血小板在 4℃ 以 100×g 离心分离 20 分钟, 以除去红细胞。将上清液滗

出、以  $3000 \times g$  离心分离 15 分钟，使血小板沉淀。把血小板再悬浮于 10mM Tris-HCl (pH 7.5)、150mM NaCl、5mM EDTA 中，使总体积为 200ml，并以  $4400 \times g$  离心分离 10 分钟。这个步骤再重复 2 次。把血小板再悬浮于 5mM Tris-HCl (pH 7.5)、5mM EDTA 中，使  
5 最终体积为大约 30ml，并在一台 Dounce 匀浆机中匀浆 20 冲程。以  $41,000 \times g$  使血小板膜沉淀、再悬浮于 40~50ml 20mM Tris-HCl (pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1 mM 二硫苏糖醇中，10ml 等分样品用液  $N_2$  冷冻、在  $-80^\circ C$  贮存。为完成膜分离，使等分样品融化、合并、用 Dounce 匀化器匀化 5 冲程。使膜沉淀，用 10mM 三乙醇胺-HCl (pH 7.4)、  
10 10mM EDTA 洗涤 3 次，再悬浮于 20~25ml 50mM Tris-HCl (pH 7.5)、10mM  $MgCl_2$ 、1 mM EGTA、和 1% DMSO 中。取膜的等分样品用液氮冷冻、并在  $-80^\circ C$  贮存。膜能稳定至少 3 个月。20 单位血小板浓缩物典型地产生 250mg 膜蛋白。蛋白质浓度用 Lowry 试验 (Lowry et al, *J. Biol. Chem.*, 193: 265 - 275 (1951)) 测定。

#### 15 高通过量凝血酶受体放射配体结合试验

使用 Ahn 等人 (Ahn et al, *Mol. Pharmacol.*, 51: 350 - 356 (1997)) 的凝血酶受体放射配体结合试验的改进方法，筛选了凝血酶受体拮抗药。该试验用 96 孔 Nunc 平皿 (Cat. No. 26920) 以最终试验体积为 200 $\mu$ l 进行。血小板膜和 [ $^3H$ ]haTRAP 用结合缓冲剂 (50mM Tris-HCl (pH  
20 7.5)、10mM  $MgCl_2$ 、1 mM EGTA、0.1% BSA) 分别稀释到 0.4mg/ml 和 22.2nM。试验化合物的储备溶液 (10mM, 100% DMSO 中) 进一步用 100% DMSO 稀释。除非另有指出，否则每个孔中均添加 10 $\mu$ l 稀释的化合物溶液和 90 $\mu$ l 放射配体 (最终浓度为 5% DMSO 中 10nM)，通过添加 100 $\mu$ l 膜 (40 $\mu$ g 蛋白质/孔) 使反应启动。该结合没有受到 5  
25 % DMSO 的显著抑制。化合物以三种浓度 (0.1、1 和 10 $\mu$ M) 进行试验。这些平皿加盖，并在一台 Lab-Line Titer Plate Shaker 上在室温下缓缓地旋涡式混合 1 小时。将 Packard UniFilter GF/C 过滤板在 0.1% 聚乙烯亚胺中浸渍至少 1 小时。培养的膜用一个 Packard FilterMate 通用收获器收获，并迅速用 300 $\mu$ l 冰冷 50mM Tris-HCl (pH  
30 7.5)、10mM  $MgCl_2$ 、1mM EGTA 洗涤 4 次。向每个孔中添加 MicroScint 20 闪烁鸡尾酒 (25 $\mu$ l)，各该平皿用一台 Packard TopCount 微平皿闪烁计数器计数。特异性结合定义为总结合量减去在过量

(50 $\mu$ M) 无标记 haTRAP 的存在下观察到的非特异性结合。化合物对 [ $^3$ H]haTRAP 与凝血酶受体结合的 % 抑制是从以下关系计算的:

$$5 \quad \% \text{抑制} = \frac{\text{总结合量} - \text{试验化合物存在下的结合量}}{\text{总结合量} - \text{非特异性结合量}} \times 100$$

### 材料

10 A(pF-F)R(ChA)(hR)Y-NH<sub>2</sub> 和 A(pF-F)R(ChA)(hR)(I<sub>2</sub>-Y)-NH<sub>2</sub> 是由 AnaSpec 公司 (美国加利福尼亚州圣何塞) 按要求合成的。这些肽的纯度 >95%。氙气 (97%) 购自 EG&G Mound 公司 (美国俄亥俄州迈阿密斯堡)。该气体随后灌装并存放在 IN/US Systems 公司的一个 Trisorber 上。MicroScint 20 闪烁鸡尾酒是从 Packard 仪器公司得到的。

### Cynomolgus 猴全血活体外血小板凝聚方案给药和采血

15 让意识清醒的 cynomolgus 猴平衡 30 分钟。把一支针管插入一根肱静脉中用输注试验药物。把另一支针管插入另一根肱静脉或隐静脉中用于血样采集。在那些经口给药该化合物的实验中, 只使用一支针管。基线血样 (1~2ml) 用含有凝血酶抑制剂 CVS 2139 (100 $\mu$ g/0.1ml 食盐水) 作为抗凝剂的 vacutainer 管采集。然后, 使该药物经静脉内输注为期 30  
20 分钟。在药物输注期间 5 分钟、10 分钟、20 分钟、30 分钟和药物输注终止后 30 分钟、60 分钟、90 分钟, 分别采集血样 (1 ml)。在经口给药实验中, 用强制喂食管给动物喂药。在喂药后 0、30、60、90、120、180、240、300、360 分钟采集血样。使用 0.5ml 血进行全血凝聚, 使用其余 0.5ml, 测定该药物或其代谢物的血浆浓度。凝聚是在该血样采集后  
25 立即按以下所述那样进行的。

### 全血凝聚

将 0.5ml 血样添加到 0.5ml 食盐水中, 并在一台 Chronolog 全血凝聚仪中温热到 37 $^{\circ}$ C。同时将阻抗电极在食盐水中温热到 37 $^{\circ}$ C。把带搅拌子的血样也放在加热块上, 把阻抗电极置于血样中, 启动数据采集软件。  
30 让该软件运行直至基线达到稳定, 然后执行 20 $\Omega$ 校准核对。20 $\Omega$ 等计算机软件所产生的图上的 4 个块 (blocks)。用可调体积移液吸管 (5 $\times$ 25 $\mu$ l) 添加兴奋剂 (haTRAP), 记录 10 分钟的凝聚曲线。兴奋剂添加后 6 分钟的最大凝聚是记录到的值。

### 离体血小板凝聚程序

血小板凝聚研究是按照 Bednar 等人的方法 (Bednar, B., Condra, C. Gould, R. J., 和 Connolly, T. M., Throm. Res., 77: 453 - 463 (1995)) 执行的。血液是使用 ACD 作为抗凝血剂、用静脉穿刺法从至少 7 天没有服用阿司匹林的健康人体对象得到的。通过在 15°C 以 100 × g 离心分离 15 分钟, 制备了富含血小板血浆。血小板以 3000 × g 沉淀分离, 用含有 1mM EGTA 和 20μg/ml 腺苷三磷酸双磷酸酶以抑制凝聚的缓冲食盐水洗涤 2 次。凝聚是在室温下用补加了 0.2mg/ml 人体血纤维蛋白原的缓冲食盐水执行的。试验化合物和血小板在 96 孔平底平皿中预培养 60 分钟。通过添加 0.3μM haTRAP 或 0.1 U/ml 凝血酶和使用一台 Lab Line Titer Plate Shaker (速度 7) 使该混合物迅速旋转, 来引发凝聚。在一台 Spectromax Plate Reader 上, 监测到 % 凝聚与 405nm 处光透射率增加的关系。

### 活体内抗肿瘤程序

按照 S. Even - Ram et al., Nature Medicine, 4, 8 (1988), p. 909 - 914 中报告的程序, 进行了裸鼠中人体乳腺癌模型的试验。

### 类大麻醇 CB<sub>2</sub> 受体结合试验

对人体类大麻醇 CB<sub>2</sub> 受体的结合是用稍加改进的 Showalter, et al (1996, J. Pharmacol. Exp. Ther. 278 (3), 989 - 99) 的程序进行的。所有试验都以最终体积为 100μl 进行。试验化合物再悬浮于 DMSO 中达到 10mM, 然后用 50mM Tris (pH 7.1)、3mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA、50% DMSO 进行系列稀释。然后, 把每种稀释样品的等分样品 (10μl) 转移到一种 96 孔微滴板的各个孔中。把来自人体 CB<sub>2</sub> 转染 CHO/Ki 细胞 (Receptor Biology 公司) 的膜再悬浮于结合缓冲剂 (50mM Tris (pH 7.1)、3mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA、0.1% 无脂肪牛血清白蛋白) 中, 然后添加到结合反应 (每个试验用 50μl, ~15μg) 中。这些反应是以添加用结合缓冲剂稀释的 [<sup>3</sup>H]CP - 55,940 (比活性 = 180Ci/mmol; New England Nuclear 公司, 马萨诸塞州波士顿) 来引发的。结合反应中的最终配体浓度是 0.48nM。在室温下培养 2 小时之后, 使用一种 Tom Tec Mach 3U 96 孔细胞收获器 (Hamden, Ct), 经由预处理 (0.5% 聚乙烯亚胺; Sigma P - 3143) 的 GF - C 过滤板 (Unifilter - 96, Packard) 过滤, 收获细胞膜。平皿用 100μl 结合缓冲剂洗涤 10 次, 让细胞膜风干。在添

加 Packard Omniscin 20 闪烁液之后，使用一台 TopCount NXT 微滴板闪烁和发光计数器 (Packard, Meriden, Ct)，定量细胞膜上的放射性。使用 Prism 20b (GraphPad Software, 加利福尼亚州圣迭戈) 执行非线性回归分析。

- 5 利用以上所述试验程序，发现式 I 的代表性化合物的凝血酶受体  $IC_{50}$  值 (即观察到凝血酶受体的 50% 抑制的浓度) 为 1~1000nM、较好 1~100nM、更好 1~20nM。CB<sub>2</sub> Ki 值范围为 1~1000nM、较好 1~200nM、更好 1~100nM。