

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

A61K 31 / 435

C07D495 / 04



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 94195067.0

[43]公开日 1997 年 3 月 19 日

[11] 公开号 CN 1145587A

[22]申请日 94.10.6

[30]优先权

[32]94.2.2 [33]US[31]08 / 190,810

[86]国际申请 PCT / US94 / 11350 94.10.6

[87]国际公布 WO95 / 20962 英 95.8.10

[85]进入国家阶段日期 96.9.20

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 W · J · 霍恩贝克 J · E · 蒙罗  
T · A · 谢泼德

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 姜建成

权利要求书 12 页 说明书 73 页 附图页数 0 页

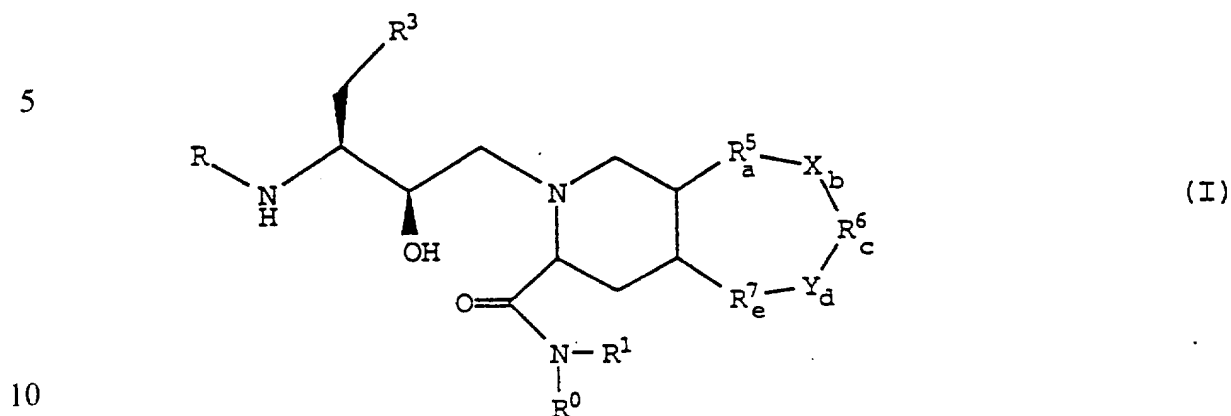
[54]发明名称 蛋白酶抑制剂

[57]摘要

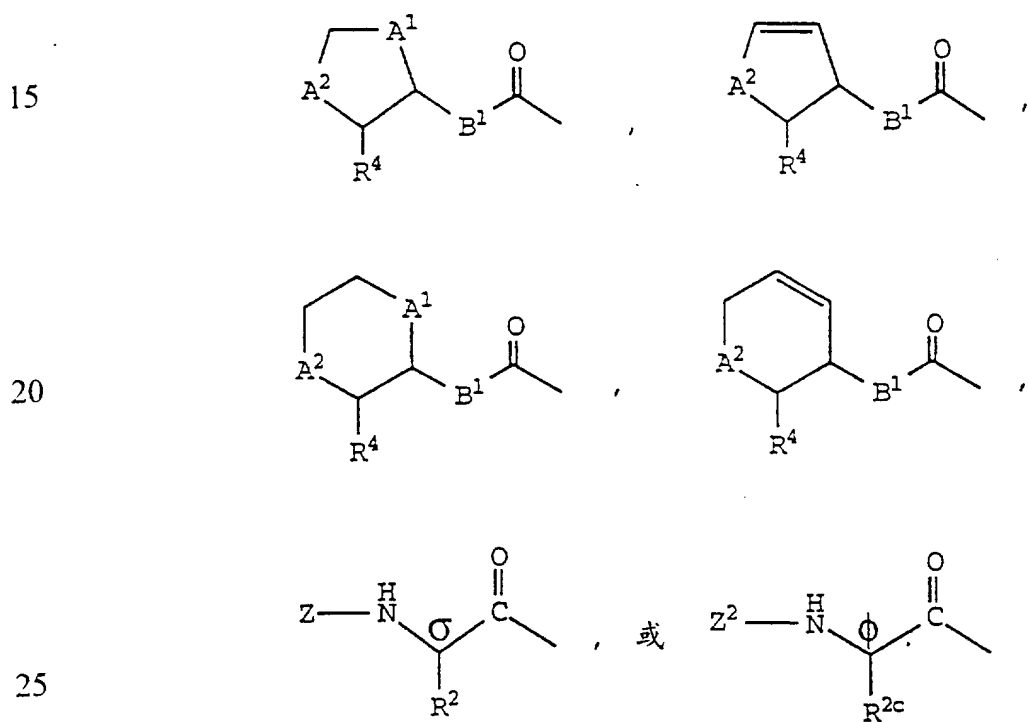
本发明提供了新的 HIV 蛋白酶抑制剂、含有所述化合物的药用制剂以及治疗和 / 或预防 HIV 感染的方法。

# 权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物或其药学上适用的盐,



其中R为具有下式的基团



Z为氢、氨基甲酰基、甲酰基、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>链烷酰基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷氧羰基、-C(O)CF<sub>3</sub>或-S(O)<sub>2</sub>-Z<sup>1</sup>;

Z<sup>1</sup>为C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基、氨基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷氨基、三氟甲基或二(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)烷氨基;

Z<sup>2</sup>为喹啉基-C(O)-、萘氧基甲基-C(O)-、取代的喹啉基-C(O)-或取代的萘氧基甲基-C(O)-;

$\sigma$  (不对称中心), 存在于非自然出现的构型中;

$\oslash$  (不对称中心), 存在于自然出现的构型中;

$R^2$  是氨基酸侧链或  $-(CH_2)_y-W^1-R^{2a}$ ;

这里  $y$  为 0、1 或 2;

- 5  $W^1$  为一键、二价 ( $C_2 \sim C_4$ ) 链烯基、二价 ( $C_2 \sim C_4$ ) 炔基、  
-C(O)-O-、-O-C(O)-、-C(O)-NR<sup>2b</sup>-、-NR<sup>2b</sup>-C(O)-、-NR<sup>2b</sup>-、-C(O)-、-O-、  
-S-、-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-;

$R^{2a}$  为芳基、不饱和的杂环、杂环、芳基 ( $C_1 \sim C_4$ ) 烷基、不饱  
和的杂环 ( $C_1 \sim C_4$ ) 烷基、杂环 ( $C_1 \sim C_4$ ) 烷基、四唑基、N - ( $C_1 \sim$

- 10  $C_4$ ) 烷基四唑基或 N - (芳基) 四唑基;

这里  $R^{2b}$  为氢或  $C_1 \sim C_4$  烷基;

$R^{2c}$  为氨基酸侧链;

$A^1$  和  $A^2$  独立地为 - C -、- O -、- S -、- S(O) -、-S(O)<sub>2</sub>-、  
- NH - 或 - N (CH<sub>3</sub>) -;

- 15  $B^1$  为 - O -、- S -、- CH<sub>2</sub> -、- CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> -、- NH - 或  
- N (CH<sub>3</sub>) -;

$R^4$  为  $C_1 \sim C_6$  烷基;

$R^3$  为  $-(CH_2)_i-R^{3a}$ ;

这里  $i$  为 0、1、2、3 或 4;

- 20  $R^{3a}$  为芳基、- O - 芳基或 - S - 芳基;

$R^0$  和  $R^1$  独立地为氢、 $C_1 \sim C_6$  烷基或羟基 ( $C_1 \sim C_6$ ) 烷基;

$a$ 、 $c$  和  $e$  各自独立地为 0、1 或 2;

$b$  和  $d$  各自独立地为 0 或 1;

各个  $R^5$  独立地为 - CH<sub>2</sub> -、- CHR<sup>5x</sup> - 或 - CR<sup>5x</sup>R<sup>5x</sup> -;

- 25 各个  $R^6$  独立地为 - CH<sub>2</sub> -、- CHR<sup>6x</sup> - 或 - CR<sup>6x</sup>R<sup>6x</sup> -;

各个  $R^7$  独立地为 - CH<sub>2</sub> -、- CHR<sup>7x</sup> - 或 - CR<sup>7x</sup>R<sup>7x</sup> -; 这里各个  
 $R^{5x}$ 、 $R^{6x}$  和  $R^{7x}$  系独立地选自卤素、羟基、 $C_1 \sim C_6$  烷基、卤素 ( $C_1 \sim$   
 $C_6$ ) 烷基、羟基 ( $C_1 \sim C_6$ ) 烷基、 $C_1 \sim C_6$  烷氧基、 $C_1 \sim C_6$  烷硫基、  
 $C_1 \sim C_6$  烷硫基 ( $C_1 \sim C_6$ ) 烷基、氨基或氰基;

- 30  $X$  和  $Y$  独立地为 - S -、- S (O) -、- S (O)<sub>2</sub> -、- O -、  
- NH - 或 - N (R<sup>9</sup>) -;

这里  $R^9$  为  $C_1 \sim C_6$  烷基、芳基 ( $C_1 \sim C_6$ ) 烷基、芳基、芳基羰基、

甲酰基或  $C_2 \sim C_6$  链烷酰基;

条件是

b 和 d 不都是 0;

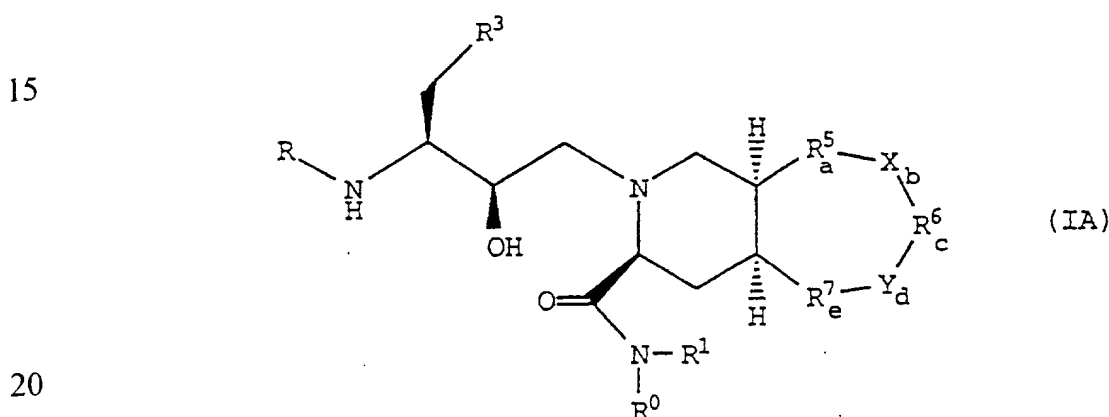
a、b、c、d 和 e 的总和必须是 2、3、4、或 5;

5 如果  $R^5$  为  $-CR^{5x}R^{5x}-$ , 那么  $R^6$  必须是  $-CH_2$  或  $-CHR^{6x}-$ ; 并且  $R^7$  必须是  $-CH_2-$  或  $-CHR^{7x}-$ ;

如果  $R^6$  为  $-CR^{6x}R^{6x}-$ , 那么  $R^5$  必须是  $-CH_2$  或  $-CHR^{5x}-$ ; 并且  $R^7$  必须是  $-CH_2-$  或  $-CHR^{7x}-$ ;

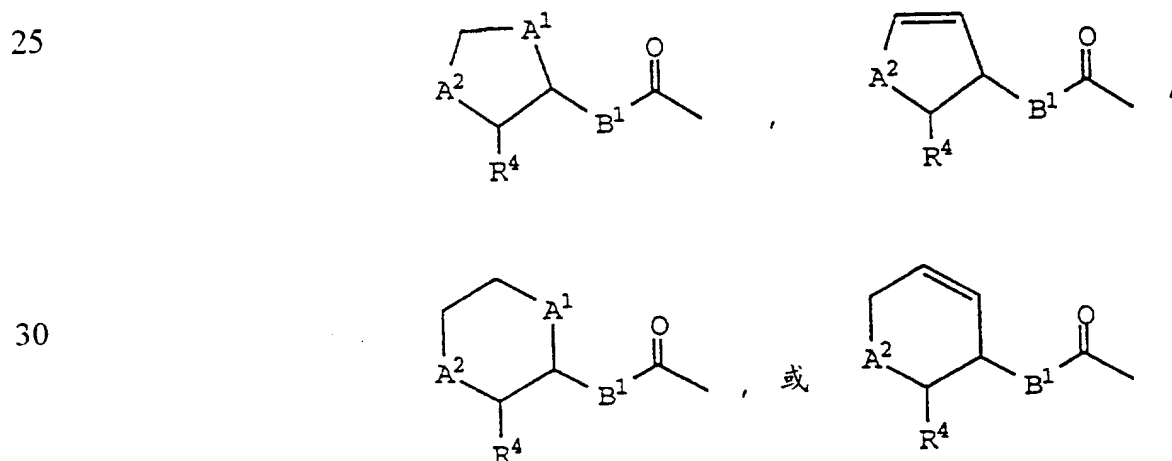
10 如果  $R^7$  为  $-CR^{7x}R^{7x}-$ , 那么  $R^5$  必须是  $-CH_2$  或  $-CHR^{5x}-$ ; 并且  $R^6$  必须是  $-CH_2-$  或  $-CHR^{6x}-$ 。

2. 权利要求 1 所述化合物或其药学上适用的盐, 其中式 (I) 化合物为下述式 (IA),



3. 权利要求 2 所述化合物或其药学上适用的盐,  
其中 a、b、c、d 和 e 的总和为 3 或 4;

R 为下式基团,



$A^1$  为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ ;

$A^2$  为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  或  $-S(O)_2-$ ;

$B^1$  为  $-O-$ 、 $-CH_2-$  或  $-NH-$ ;

$R^3$  为  $-(CH_2)-R^{3a}$ ;

5 这里  $R^{3a}$  为芳基或  $-S-$  芳基;

$R^0$  和  $R^1$  独立地为氢或  $C_1-C_6$  烷基;

$R^{5x}$ 、 $R^{6x}$  和  $R^{7x}$  各自独立地选自下列基团包括卤素、 $C_1-C_6$  烷基、羟基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基或  $C_1-C_4$  烷硫基; 以及

$X$  和  $Y$  独立地为  $-S-$ 、 $-O-$  或  $-NH-$ 。

10 4. 权利要求 3 所述化合物或其药学上适用的盐,

其中  $b$  和  $d$  中之一为零;

$A^1$  为  $-C-$ 、 $-S(O)_2-$ ;

$A^2$  为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  或  $-S(O)_2-$ ;

$B^1$  为  $-O-$  或  $-CH_2-$ 。

15 5. 按照权利要求 4 所述化合物或其药学上适用的盐, 该化合物为

$N$ -叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R- $N(1',1'$ -二氧-2'R-异丙基-四氢苯硫-3'R-基氧基羰基)氨基-4-苯硫基]-丁基]- $(3aR,7aS)$ -噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺。

20 6. 按照权利要求 4 所述化合物或其药学上适用的盐, 该化合物为  
 $N$ -叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R- $N(2'R$ -异丙基-四氢苯硫-3'R-基氧基羰基)氨基-4-苯硫基-丁基]- $(3aR,7aS)$ -噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺。

25 7. 按照权利要求 4 所述化合物或其药学上适用的盐, 该化合物为  
 $N$ -叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R- $N(1',1'$ -二氧-四氢苯硫-3'R-基氧基羰基)氨基-4-苯硫基-丁基]- $(3aR,7aS)$ -噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺。

30 8. 按照权利要求 4 所述化合物或其药学上适用的盐, 该化合物为  
 $N$ -叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R- $N(1',1'$ -二氧-四氢苯硫-3'R-基甲基羰基)氨基-4-苯硫基-丁基]- $(3aR,7aS)$ -噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺。

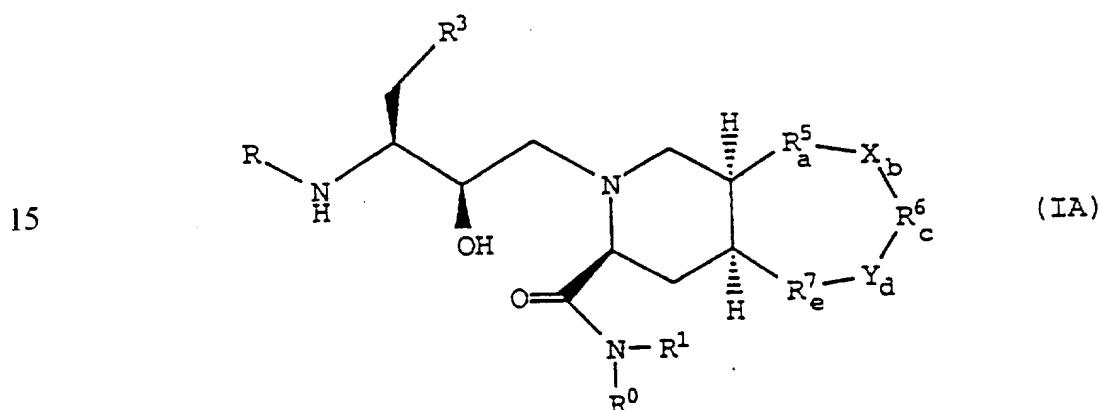
9. 按照权利要求 4 所述化合物或其药学上适用的盐, 该化合物为  
 $N$ -叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R- $N(2'S$ -甲基四氢噻吩

- 3'S - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] - (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

10. 按照权利要求 4 所述化合物或其药学上适用的盐, 该化合物为  
N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3S - 苯基甲基 - 4 - 氮杂 - 5  
5 - 氧 - 6S - N (三氟甲基羰基) 氨基 - 7 - 萘 - 2 - 基磺酰基 - 庚基]  
- (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

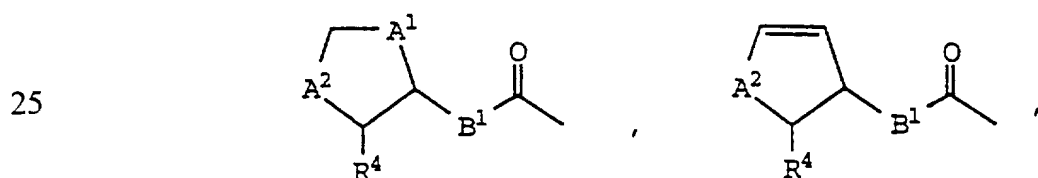
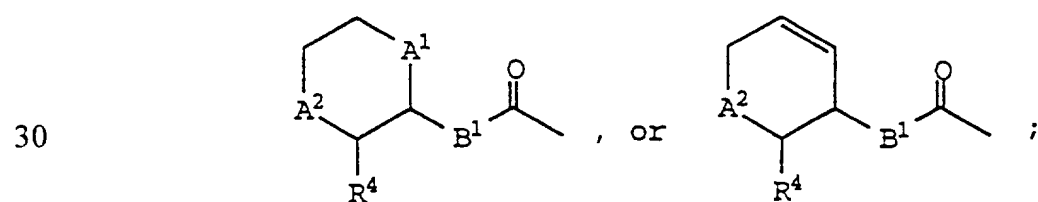
11. 包括 1 个或多个药学上适用载体、稀释剂或赋形剂以及权利要求  
1 所述化合物的药用制剂。

12. 按照权利要求 11 所述药用制剂, 其中化合物是 1 个下述化合物  
10 或其药学上适用的盐,



20 13. 按照权利要求 12 所述药用制剂, 其中化合物是 1 个下述化合物  
或其药学上适用的盐, 其中 a、b、c、d 和 e 的总和为 3 或 4;

R 为下式基团,



$A^1$  为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ ;

$A^2$  为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  或  $-S(O)_2-$ ;

$B^1$  为  $-O-$ 、 $-CH_2-$  或  $-NH-$ ;

$R^3$  为  $-(CH_2)-R^{3a}$ ;

5 这里  $R^{3a}$  为芳基或  $-S-$  芳基;

$R^0$  和  $R^1$  独立地为氢或  $C_1-C_6$  烷基;

$R^{5x}$ 、 $R^{6x}$  和  $R^{7x}$  各自独立地选自下列基团包括卤素、 $C_1-C_6$  烷基、羟基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基或  $C_1-C_4$  烷硫基;

$X$  和  $Y$  独立地为  $-S-$ 、 $-O-$  或  $-NH-$ 。

10 14. 按照权利要求 13 所述的药用制剂, 其中化合物是 1 个下述化合物或其药学上适用的盐

其中  $b$  和  $d$  之一是 0,

$A^1$  为  $-C-$ 、 $-S(O)_2-$ ;

$A^2$  为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  或  $-S(O)_2-$ ;

15  $B^1$  为  $-O-$  或  $-CH_2-$ 。

15. 权利要求 14 所述的药用制剂, 其中化合物是下述化合物或其药学上适用的盐,

N-叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R-N(1',1'-二氧-2'R-异丙基-四氢苯硫-3'R-基氧基羰基)氨基-4-苯硫基)-丁基]-

20 (3aR,7aS)-噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺。

16. 权利要求 14 所述的药用制剂, 其中化合物是下述化合物或其药学上适用的盐,

N-叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R-N(2'R-异丙基-四氢苯硫-3'R-基氧基羰基)氨基-4-苯硫基-丁基]- (3aR,7aS)-噻

25 吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺。

17. 权利要求 14 所述的药用制剂, 其中化合物是下述化合物或其药学上适用的盐,

N-叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R-N(1',1'-二氧-四氢苯硫-3'R-基氧基羰基)氨基-4-苯硫基-丁基]- (3aR,7aS)-噻

30 吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺。

18. 权利要求 14 所述的药用制剂, 其中化合物是下述化合物或其药学上适用的盐,

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 四氢苯硫 - 3'R - 基甲基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基 - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

19. 权利要求 14 所述的药用制剂, 其中化合物是下述化合物或其药  
5 学上适用的盐,

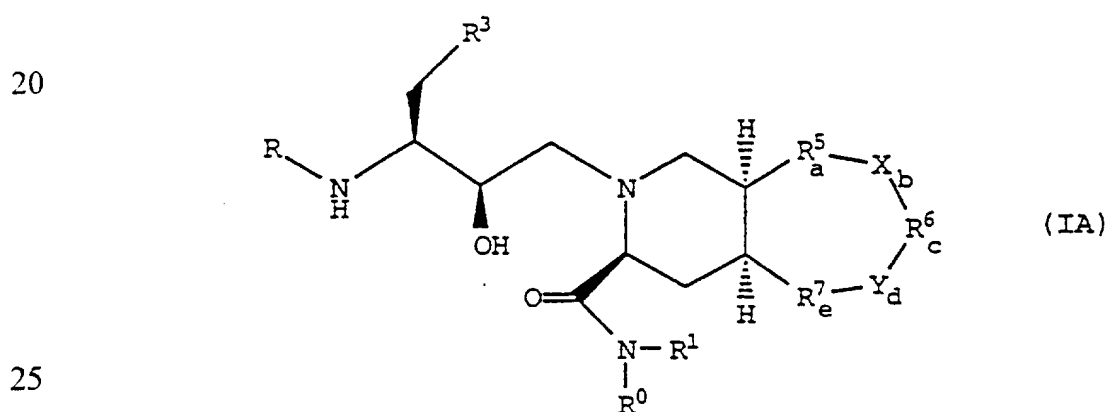
N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 2'S - 甲基四氢噻吩 - 3'S - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

20. 权利要求 14 所述的药用制剂, 其中化合物是下述化合物或其药  
10 学上适用的盐,

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3S - 苯基甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - N ( 三氟甲基羰基) 氨基 - 7 - 萘 - 2 - 基磺酰基 - 庚基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

21. 治疗或预防 HIV 感染的方法, 该方法包括给需要的灵长目动物  
15 服用有效剂量的权利要求 1 所述化合物。

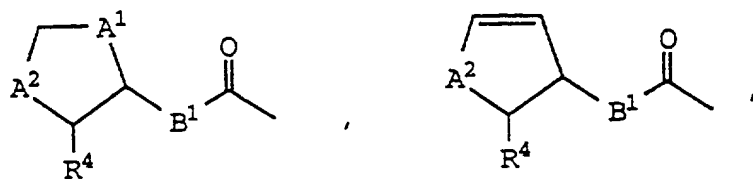
22. 权利要求 21 所述的方法, 其中化合物是 1 个下述化合物或其药  
学上适用的盐,



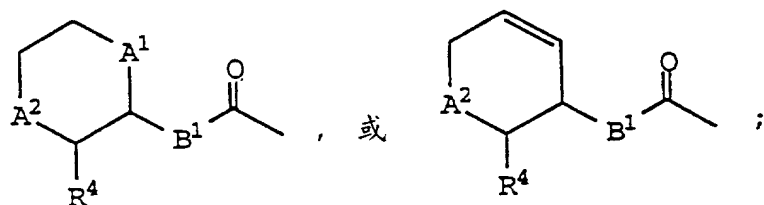
23. 权利要求 22 所述的方法, 其中化合物是 1 个下述化合物或其药  
学上适用的盐,

其中 a、b、c、d 和 e 的总和为 3 或 4;

30 R 为下式基团,



5



- 10  $A^1$  为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ ;  
 $A^2$  为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  或  $-S(O)_2-$ ;  
 $B^1$  为  $-O-$ 、 $-CH_2-$  或  $-NH-$ ;  
 $R^3$  为  $-(CH_2)-R^{3a}$ ;

这里  $R^{3a}$  为芳基或  $-S-$  芳基;

- 15  $R^0$  和  $R^1$  独立地为氢或  $C_1-C_6$  烷基;  
 $R^{5x}$ 、 $R^{6x}$  和  $R^{7x}$  各自独立地选自下列基团包括卤素、 $C_1-C_6$  烷基、  
羟基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基或  $C_1-C_4$  烷硫基; 以及  
 $X$  和  $Y$  独立地为  $-S-$ 、 $-O-$  或  $-NH-$ 。

24. 权利要求 23 所述的方法, 其中化合物为 1 个下述化合物或其药  
20 学上适用的盐,  
其中  $b$  和  $d$  之一为零;

$A^1$  为  $-C-$ 、 $-S(O)_2-$ ;  
 $A^2$  为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  或  $-S(O)_2-$ ;  
 $B^1$  为  $-O-$  或  $-CH_2-$ 。

25. 权利要求 24 所述的方法, 其中化合物为下述化合物或其药  
25 学上适用的盐,

$N$ -叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R- $N(1',1'$ -二氧-2'R-  
异丙基-四氢苯硫-3'R-基氧基羰基)氨基-4-苯硫基)-丁基]-  
(3aR,7aS)-噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺。

26. 权利要求 24 所述的方法, 其中化合物为下述化合物或其药  
30 学上适用的盐,

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 2'R - 异丙基 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基 ) 氨基 - 4 - 苯硫基 - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

27. 权利要求 24 所述的方法, 其中化合物为下述化合物或其药学上  
5 适用的盐,

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基 ) 氨基 - 4 - 苯硫基 - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

28. 权利要求 24 所述的方法, 其中化合物为下述化合物或其药学上  
10 适用的盐,

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 四氢苯硫 - 3'R - 基甲基羰基 ) 氨基 - 4 - 苯硫基 - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

29. 权利要求 24 所述的方法, 其中化合物为下述化合物或其药学上  
15 适用的盐,

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 2'S - 甲基四氢噻吩 - 3'S - 基氧基羰基 ) 氨基 - 4 - 苯硫基 ) - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

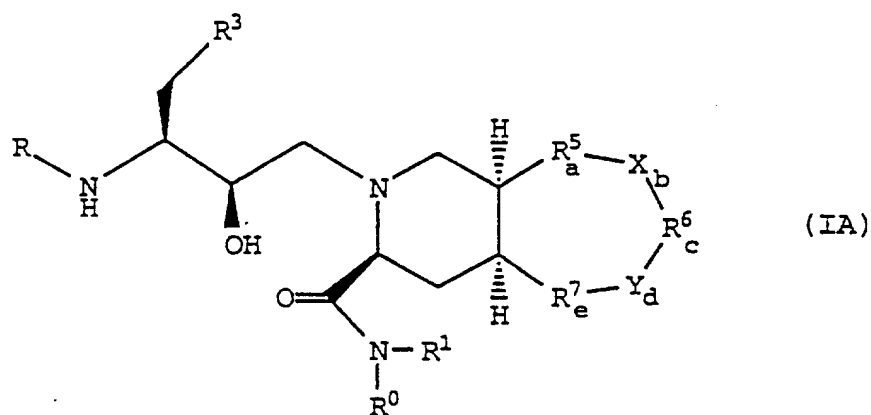
30. 权利要求 24 所述的方法, 其中化合物为下述化合物或其药学上  
20 适用的盐,

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3S - 苯基甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - N ( 三氟甲基羰基 ) 氨基 - 7 - 萘 - 2 - 基磺酰基 - 庚基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

31. 抑制 HIV 复制的方示, 该方法包括给 HIV 感染的细胞、对 HIV  
25 感染敏感的细胞或需要的灵长目动物服用有效剂量的权利要求 1 所述的化合物。

32. 权利要求 31 所述的方法, 其中化合物是 1 个下述化合物或其药学上适用的盐,

5



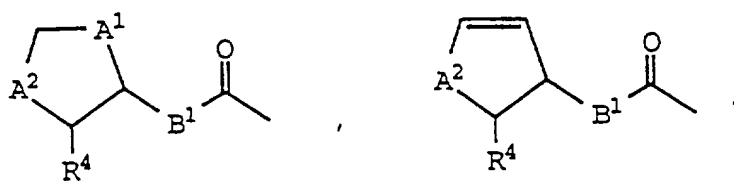
10

33. 权利要求 32 所述的方法, 其中化合物是 1 个下述化合物或其药学上适用的盐,

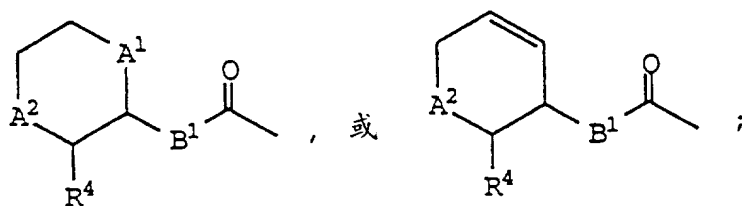
其中 a、b、c、d 和 e 的总和为 3 或 4;

R 为下式基团,

15



20



$A^1$  为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ ;

25

$A^2$  为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  或  $-S(O)_2-$ ;

$B^1$  为  $-O-$ 、 $-CH_2-$  或  $-NH-$ ;

$R^3$  为  $-(CH_2)-R^{3a}$ ;

这里  $R^{3a}$  为芳基或  $-S-$  芳基;

$R^0$  和  $R^1$  独立地为氢或  $C_1-C_6$  烷基;

30

$R^{5x}$ 、 $R^{6x}$  和  $R^{7x}$  各自独立地选自下列基团包括卤素、 $C_1-C_6$  烷基、羟基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基或  $C_1-C_4$  烷硫基; 以及

X 和 Y 独立地为 - S -、- O - 或 - NH -。

34. 权利要求 33 所述的方法，其中化合物为 1 个下述化合物或其药学上适用的盐，

其中 b 和 d 之一为零；

5         $A^1$  为 - C -、- S(O)<sub>2</sub> -；

$A^2$  为 - C -、- O -、- S - 或 - S(O)<sub>2</sub> -；

$B^1$  为 - O - 或 - CH<sub>2</sub> -。

35. 权利要求 34 所述的方法，其中化合物为下述化合物或其药学上适用的盐，

10        N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'R - 异丙基 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基 ) 氨基 - 4 - 苯硫基 ) - 丁基] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

36. 权利要求 34 所述的方法，其中化合物为下述化合物或其药学上适用的盐，

15        N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 2'R - 异丙基 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基 ) 氨基 - 4 - 苯硫基 - 丁基] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

37. 权利要求 34 所述的方法，其中化合物为下述化合物或其药学上适用的盐，

20        N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基 ) 氨基 - 4 - 苯硫基 - 丁基] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

38. 权利要求 34 所述的方法，其中化合物为下述化合物或其药学上适用的盐，

25        N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 四氢苯硫 - 3'R - 基甲基羰基 ) 氨基 - 4 - 苯硫基 - 丁基] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

39. 权利要求 34 所述的方法，其中化合物为下述化合物或其药学上适用的盐，

30        N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 2'S - 甲基四氢噻吩 - 3'S - 基氧基羰基 ) 氨基 - 4 - 苯硫基 ) - 丁基] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

40. 权利要求 14 所述的方法，其中化合物为下述化合物或其药学上适用的盐，

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3S - 苯基甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - N (三氟甲基羰基) 氨基 - 7 - 萘 - 2 - 基磺酰基 - 庚基]  
5 - (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。

# 说明书

## 蛋白酶抑制剂

### 发明背景

称为人免疫缺陷病毒 ( HIV ) 的逆转录病毒是叫做获得性免疫缺陷综合症 ( AIDS ) 的复合疾病的病原体, 并且它属于逆转录病毒的慢病毒科。M. A. Gonda, F. Wong-Staal, R. C. Gallo, " Sequence Homology and Morphological Similarity of HTLV III And Visna Virus, A. Pathogenic Lentivirus ", Science, 227, 173,(1985); p. Sonigo, N. Alizon, et al., " Nucleotide Sequence of the Visna Lentivirus: Relationship to the AIDS Virus ", Cell, 42, 369,(1985)。该复合疾病 AIDS 包括免疫系统的逐渐破坏和中枢与外周神经系统的退化。该 HIV 病毒以前称为或被认为是 LAV、HTLV - III 或 ARV。

逆转录病毒复制的一般特征是通过病毒编码的蛋白酶进行前体多聚蛋白的转录后加工, 结果产生病毒装配和作用所需要的成熟病毒蛋白。阻断该加工通常似乎可防止感染病毒的产生。从病人中分离的非感染的 HIV 病毒株的细胞系中还观察到未加工的结构蛋白。该结果提示, 抑制 HIV 蛋白酶是治疗或预防 AIDS 和/或治疗或预防 HIV 感染可行的方法。

HIV 基因组编码了称作为 gag 和 pol 的结构蛋白前体, 它们进而影响蛋白酶、逆转录酶和核酸内切酶/剪接酶。蛋白酶进一步裂解 gag 和 gag-pol 多聚蛋白, 结果得到病毒核成熟的结构蛋白。

人们尽了相当大的努力, 目的在于通过抑制可以被处理得到逆转录病毒蛋白酶、逆转录酶和核酸内切酶/剪接酶的结构蛋白前体控制 HIV。例如目前应用的治疗药物 AZT 就是病毒逆转录酶的抑制剂。H. Mitsuya, NS. Broder, " Inhibition of the In Vitro Infectivity in Cytopathic Effects of HTLV III ", Proc. Natl. Acad. Sci, USA, 83, 1911(1986)。

研究工作也以 HIV 蛋白酶抑制剂为目标。例如欧洲专利申请(EPA) 361341; EPA 346847; EPA 402646; 和 EPA 337714 均公开了据说可用于 HIV 蛋白酶抑制剂的化合物。

不幸的是, 许多已知的 HIV 蛋白酶抑制剂在体内具有毒性、缺少生物有效性或半衰期短。尤其是由于该病的慢性特点, 因此据信, 口服生物有效性是 HIV 蛋白酶抑制剂必要的特征。但是, 肽和肽类似物不能经

口服被吸收是众所周知的。因此，尽管已认识到治疗效果与蛋白酶抑制剂相关联并且至此尽了研究的努力，但是仍然尚未出现富有生命力的治疗药物。

因此，本发明的主要目的是提供新的 HIV 蛋白酶抑制剂，它与以前的 HIV 蛋白酶抑制剂相比具有所需生物性质，同时保留有效的抑制 HIV 蛋白酶的活性。因此，在 HIV 感染的细胞、对 HIV 感染敏感的细胞或其所需的灵长目动物中，这些 HIV 蛋白酶抑制剂可用于抑制 HIV 复制，结果可治疗和/或预防 HIV 感染。

本发明的另一目的是提供在治疗和/或预防 HIV 感染中有价值的治疗组合物。

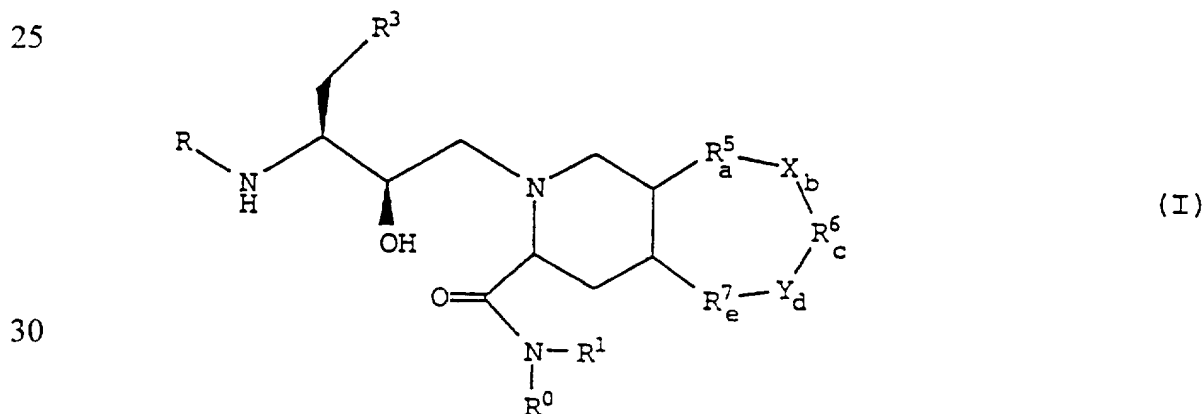
本发明的又一目的是提供治疗和/或预防 HIV 感染的方法。

从下面的说明书和权利要求书中，熟悉本技术领域的专业人员可以明显了解到本发明的其他目的、特征和优点。

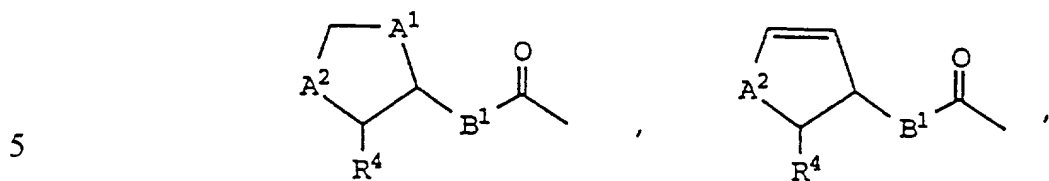
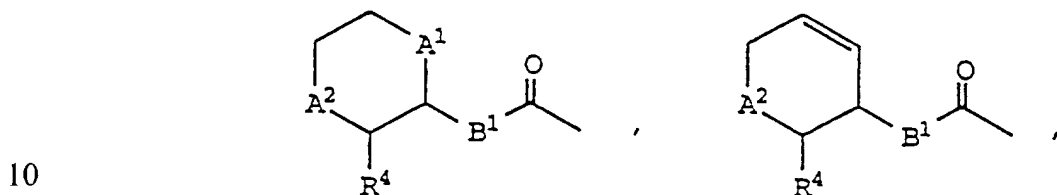
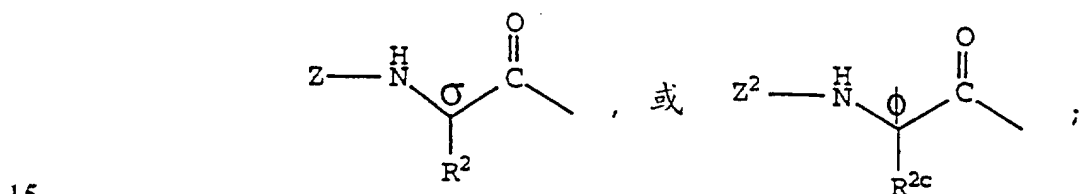
#### 发明概述

本发明涉及下述式 (I) 化合物及其药学上适用的盐，它们可抑制由人免疫缺陷病毒(HIV)1 型(HIV-1)或 2 型(HIV-2)编码的蛋白酶。这些化合物可用于治疗和/或预防 HIV 的感染。本发明化合物、它们的药学上适用的盐以及药用组合物可以单独地应用，或者与其他的抗病毒剂、免疫调节剂、抗菌素或疫苗合并使用。本发明还公开了治疗或预防 AIDS 的方法、治疗或预防 HIV 感染的方法以及抑制 HIV 复制的方法。

本发明涉及在 HIV 感染的细胞、对 HIV 感染敏感的细胞或其所需的灵长目动物中抑制 HIV 复制从而治疗或预防 HIV 感染的方法，该方法包括施用有效剂量的式 (I) 化合物或其药学上适用的盐，



其中 R 为具有下式的基团



Z 为氢、氨基甲酰基、甲酰基、 $C_2 \sim C_6$  链烷酰基、 $C_1 \sim C_4$  烷氧羰基、 $-C(O)CF_3$  或  $-S(O)_2-Z^1$ ;

$Z^1$  为  $C_1 \sim C_6$  烷基、氨基、 $C_1 \sim C_4$  烷氨基、三氟甲基或二 ( $C_1 \sim C_4$ ) 烷氨基;

20  $Z^2$  为喹啉基- $C(O)-$ 、萘氧基甲基- $C(O)-$ 、取代的喹啉基- $C(O)-$  或取代的萘氧基甲基- $C(O)-$ ;

$\sigma$  (不对称中心), 存在于非自然出现的构型中;

$\phi$  (不对称中心), 存在于自然出现的构型中;

$R^2$  是氨基酸侧链或  $-(CH_2)_y-W^1-R^{2a}$ ;

25 这里 y 为 0、1 或 2;

$W^1$  为一键、二价 ( $C_2 \sim C_4$ ) 链烯基、二价 ( $C_2 \sim C_4$ ) 炔基、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^{2b}-$ 、 $-NR^{2b}-C(O)-$ 、 $-NR^{2b}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  或  $-S(O)_2-$ ;

30  $R^{2a}$  为芳基、不饱和的杂环、杂环、芳基 ( $C_1 \sim C_4$ ) 烷基、不饱和的杂环 ( $C_1 \sim C_4$ ) 烷基、杂环 ( $C_1 \sim C_4$ ) 烷基、四唑基、N- ( $C_1 \sim C_4$ ) 烷基四唑基或 N- (芳基) 四唑基;

这里  $R^{2b}$  为氢或  $C_1 \sim C_4$  烷基;

$R^{2c}$  为氨基酸侧链;

$A^1$  和  $A^2$  独立地为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$  或  $-N(CH_3)-$ ;

$B^1$  为  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-NH-$  或  
5  $-N(CH_3)-$ ;

$R^4$  为  $C_1 \sim C_6$  烷基;

$R^3$  为  $-(CH_2)_i-R^{3a}$ ;

这里  $i$  为 0、1、2、3 或 4;

$R^{3a}$  为芳基、 $-O-$ 芳基或  $-S-$ 芳基;

10  $R^0$  和  $R^1$  独立地为氢、 $C_1 \sim C_6$  烷基或羟基 ( $C_1 \sim C_6$ ) 烷基;

$a$ 、 $c$  和  $e$  各自独立地为 0、1 或 2;

$b$  和  $d$  各自独立地为 0 或 1;

各个  $R^5$  独立地为  $-CH_2-$ 、 $-CHR^{5x}-$  或  $-CR^{5x}R^{5x}-$ ;

各个  $R^6$  独立地为  $-CH_2-$ 、 $-CHR^{6x}-$  或  $-CR^{6x}R^{6x}-$ ;

15 各个  $R^7$  独立地为  $-CH_2-$ 、 $-CHR^{7x}-$  或  $-CR^{7x}R^{7x}-$ ; 这里各个  $R^{5x}$ 、 $R^{6x}$  和  $R^{7x}$  系独立地选自卤素、羟基、 $C_1 \sim C_6$  烷基、卤素 ( $C_1 \sim C_6$ ) 烷基、羟基 ( $C_1 \sim C_6$ ) 烷基、 $C_1 \sim C_6$  烷氧基、 $C_1 \sim C_6$  烷硫基、 $C_1 \sim C_6$  烷硫基 ( $C_1 \sim C_6$ ) 烷基、氨基或氰基;

20  $X$  和  $Y$  独立地为  $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$  或  $-N(R^9)-$ ;

这里  $R^9$  为  $C_1 \sim C_6$  烷基、芳基 ( $C_1 \sim C_6$ ) 烷基、芳基、芳基羰基、甲酰基或  $C_2 \sim C_6$  链烷酰基;

条件是

$b$  和  $d$  不都是 0;

25  $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$  和  $e$  的总和必须是 2、3、4、或 5;

如果  $R^5$  为  $-CR^{5x}R^{5x}-$ ，那么  $R^6$  必须是  $-CH_2-$  或  $-CHR^{6x}-$ ; 并且  $R^7$  必须是  $-CH_2-$  或  $-CHR^{7x}-$ ;

如果  $R^6$  为  $-CR^{6x}R^{6x}-$ ，那么  $R^5$  必须是  $-CH_2-$  或  $-CHR^{5x}-$ ; 并且  $R^7$  必须是  $-CH_2-$  或  $-CHR^{7x}-$ ;

30 如果  $R^7$  为  $-CR^{7x}R^{7x}-$ ，那么  $R^5$  必须是  $-CH_2-$  或  $-CHR^{5x}-$ ; 并且  $R^6$  必须是  $-CH_2-$  或  $-CHR^{6x}-$ 。

本发明还涉及其中  $R^0$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$  和  $e$  同上述式 (I) 中定义的式 (I) 化合物或其药学上适用的盐。

本发明还提供了含有式 (I) 化合物或其药学上适用的盐与药学上适用载体、稀释剂或赋形剂的药物剂型。

#### 发明详述

本发明提供了如以上所述的新化合物，它们可用于治疗和/或预防 HIV 感染和/或 AIDS。

这里所述的所有温度均为摄氏度( $^{\circ}\text{C}$ )。这里所应用的计量单位均为重量单位，但液体则以体积为单位。

术语“ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  烷基”代表有 1 ~ 6 个碳原子的直链或支链的烷基。常用的  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基等。术语“ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  烷基”在其定义中包括术语“ $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  烷基”。

“二价 ( $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ ) 链烯基”代表有 2 ~ 4 个碳原子的直链或支链的二价链烯基。常用的二价 ( $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ ) 链烯基包括乙烯基、1 - 丙烯基、2 - 丙烯基、1 - 丁烯基、2 - 丁烯基等。

“二价 ( $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ ) 炔基”代表有 2 ~ 4 个碳原子的直链或支链的二价炔基。常用的二价 ( $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ ) 炔基包括乙炔基、1 - 丙炔基、2 - 丙炔基、1 - 丁炔基、2 - 丁炔基等。

术语“卤素”代表氯、氟、溴或碘。

术语“卤素 ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ) 烷基”代表有 1 ~ 6 个碳原子并有 1 ~ 3 个卤原子与其连接的直链或支链的烷基。常用的卤素 ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ) 烷基包括氯甲基、2 - 溴乙基、1 - 氯异丙基、3 - 氟丙基、2,3 - 二溴丁基、3 - 氯异丁基、碘 - 叔丁基、三氟甲基、6 - 溴 - 己基等。

术语“羟基 ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ) 烷基”代表有 1 ~ 6 个碳原子并有羟基与其连接的直链或支链的烷基。常用的羟基 ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ) 烷基包括羟甲基、2 - 羟基乙基、3 - 羟基丙基、2 - 羟基异丙基、4 - 羟基丁基、2 - 羟基己基等。

术语“ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  烷硫基”代表有 1 ~ 6 个碳原子并有硫原子与其连接的直链或支链的烷基。常用的  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  烷硫基包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、己硫基等。

术语“ $C_1 \sim C_6$  烷硫基 ( $C_1 \sim C_6$ ) 烷基”代表有 1 ~ 6 个碳原子的直链或支链的烷基, 并有  $C_1 \sim C_6$  烷硫基与其连接。常用的  $C_1 \sim C_6$  烷硫基 ( $C_1 \sim C_6$ ) 烷基包括甲硫基甲基、乙硫基甲基、丙硫基乙基、异丙硫基甲基、丁硫基戊基、仲丁硫基甲基、己硫基丙基等。

- 5 术语“ $C_1 \sim C_4$  烷氨基”代表有 1 ~ 4 个碳原子并带有氨基的直链或支链的烷基。常用的  $C_1 \sim C_4$  烷氨基包括甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、仲丁氨基等。

- 10 术语“二 ( $C_1 \sim C_4$ ) 烷氨基代表各有 1 ~ 4 个碳原子并有一般的氨基与其连接的二个直链或支链的烷基。常用的二 ( $C_1 \sim C_4$ ) 烷氨基包括二甲氨基、乙基甲基氨基、甲基丙基氨基、乙基异丙基氨基、丁基甲基氨基、仲丁基乙基氨基等。

术语“ $C_1 \sim C_6$  烷氧基”代表有 1 ~ 6 个碳原子并有氧原子与其连接的直链或支链的烷基。常用的  $C_1 \sim C_6$  烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

- 15 术语“ $C_1 \sim C_4$  烷氧基羰基”代表有 1 ~ 4 个碳原子并带有羰基的直链或支链的烷氧基。常用的  $C_1 \sim C_4$  烷氧基羰基包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基等。

- 20 “ $C_2 \sim C_6$  链烷酰基”代表有 1 ~ 5 个碳原子并带有羰基的直链或支链的烷基。常用的  $C_2 \sim C_6$  链烷酰基包括乙酰基、丙酰基、异丙酰基、丁酰基、叔丁酰基、戊酰基、己酰基、3 - 甲基戊酰基等。

术语“芳基”代表由卤素、羟基或  $C_1 \sim C_4$  烷氧基任意取代的苯基或萘基环。

- 25 术语“芳基 ( $C_1 \sim C_6$ ) 烷基”代表有 1 ~ 6 个碳原子并有芳基与其连接的直链或支链的烷基。常用的芳基 ( $C_1 \sim C_4$ ) 烷基包括苯基甲基、2 - 萘 - 1 - 基乙基、3 - 萘 - 2 - 基丙基、2 - 苯基异丙基、4 - 萘 - 1 - 基丁基、3 - 苯基戊基等。术语“芳基 ( $C_1 \sim C_6$ ) 烷基在其定义中包括术语“芳基 ( $C_1 \sim C_4$ ) 烷基”。

- 30 术语“杂环”代表饱和的并且由碳原子和 1 ~ 3 个选自氮、氧或硫的杂原子组成的未被取代或取代的稳定的五 ~ 七元单环或七 ~ 十元双环杂环, 并且其中氮或硫杂原子可以任意地被氧化, 氮杂原子可以任意地被季铵化, 并且包括其中上面定义的任一杂环与苯环稠合的双环。所述杂环可以提供稳定结构的任一杂原子或碳原子相连。该杂环是未被取代

的,或由1、2或3个独立地选自卤素、羟基、卤素( $C_1 - C_4$ )烷基、 $C_1 - C_4$ 烷基的取代基取代。

术语“不饱和的杂环”代表有1个或多个双键并且由碳原子和1~3个选自氮、氧或硫的杂原子组成的未被取代或取代的稳定的五~七元单环或七~十元双环杂环,并且其中氮和硫杂原子可以任意地被氧化,氮杂原子可以任意地季铵化,并且包括其中上面定义的任一杂环与苯环稠合的双环。所述未饱和的杂环可以提供稳定结构的任一杂原子或碳原子相连。该未饱和的杂环是未被取代的,或由1、2或3个独立地选自卤素、卤素( $C_1 - C_4$ )烷基、羟基、 $C_1 - C_4$ 烷基的取代基取代。

10 所述杂环和不饱和杂环的实施包括哌啶基、哌嗪基、氮杂茛基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并吡咯基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫吗啉基、硫吗啉基-亚砷、硫吗啉基-砷、噁二唑基、三唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、3-甲基咪唑基、3-乙基吡啶基、4-氯喹啉基、4-溴噻唑基、8-甲基喹啉基、6-氯喹啉基、3-乙基吡啶基、6-甲基苯并咪唑基、4-羟基呋喃基、4-甲基异喹啉基、6,8-二溴喹啉基、4,8-二甲基萘基、2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉基、N-甲基喹啉-2-基、2-叔丁基羰基-1,2,3,4-异喹啉-7-基、4-甲基哌嗪基等。

25 “不饱和的杂环( $C_1 - C_4$ )烷基”代表有1~4个碳原子并有不饱和的杂环基与其连接的直链或支链的烷基。常用的不饱和的杂环( $C_1 - C_4$ )烷基包括吡咯基甲基、喹啉基甲基、1-吲哚基乙基、2-呋喃基乙基、3-噻吩-2-基丙基、1-咪唑基异丙基、4-噻唑基丁基等。

30 “杂环( $C_1 - C_4$ )烷基”代表有1~4个碳原子并有杂环基与其连接的直链或支链的烷基。常用的杂环( $C_1 - C_4$ )烷基包括四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、1-吲哚基乙基、2-四氢异喹啉基乙基、3-四氢喹啉基丙基、吗啉代异丙基、4-哌嗪基丁基等。

术语“氨基酸侧链”代表与连有一羧基和氨基的 $\alpha$ -碳原子相连的

不同的原子或基团。所述侧链系选自下述氨基酸：

|    |       |     |
|----|-------|-----|
|    | 丙氨酸   | Ala |
|    | 精氨酸   | Arg |
|    | 天冬酰胺  | Asn |
| 5  | 天冬氨酸  | Asp |
|    | 半胱氨酸  | Cys |
|    | 谷氨酰胺  | Gln |
|    | 谷氨酸   | Glu |
|    | 甘氨酸   | Gly |
| 10 | 组氨酸   | His |
|    | 异亮氨酸  | Ile |
|    | 亮氨酸   | Leu |
|    | 赖氨酸   | Lys |
|    | 甲硫氨酸  | Met |
| 15 | 苯基丙氨酸 | Phe |
|    | 脯氨酸   | Pro |
|    | 丝氨酸   | Ser |
|    | 苏氨酸   | Thr |
|    | 色氨酸   | Trp |
| 20 | 酪氨酸   | Tyr |
|    | 缬氨酸   | Val |

本说明书中应用的术语“氨基保护基”是指在所述化合物上进行其他功能基团反应时，通常用来屏蔽或保护该氨基官能性的氨基取代基。

- 所述氨基保护基的实例包括甲酰基、三苯甲基、苯二甲酰亚氨基、三氯乙酰基、氯乙酰基、溴乙酰基、碘乙酰基；或氨基甲酸乙酯类型屏蔽基
- 25 团如苄氧基羰基、4-苯基苄氧基羰基、2-甲基苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、4-氟苄氧基羰基、4-氯苄氧基羰基、3-氯苄氧基羰基、2-氯苄氧基羰基、2,4-二氯苄氧基羰基、4-溴苄氧基羰基、3-溴苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、4-氰基苄氧基羰基、2-
- 30 - (4-联苯基)异丙氧基羰基、1,1-二苯基乙-1-基氧基羰基、1,1-二苯基丙-1-基氧基羰基、2-苯基丙-2-基氧基羰基、2-(对甲苯基)丙-2-基氧基羰基、环戊氧基羰基、1-甲基环戊氧基

羧基、环己氧基羧基、1-甲基环己氧基羧基、2-甲基环己氧基羧基、2-(4-甲苯磺酰基)乙氧基羧基、2-(甲磺酰基)乙氧基羧基、2-(三苯膦)乙氧基羧基、苄甲氧基羧基("Fmoc")、2-(三甲基硅烷基)乙氧基羧基、烯丙氧基羧基、1-(三甲基硅烷基甲基)丙-1-烯基氧基羧基、5-苯并异噁唑基甲氧基羧基、4-乙酰氧基苄氧基羧基、2,2,2-三氯乙氧基羧基、2-乙炔基-2-丙氧基羧基、环丙基甲氧基羧基、4-(癸氧基)苄氨基羧基、异冰片氧基羧基、1-吡啶氧基羧基等；或苯甲酰基甲基磺酰基、2-硝基苯基亚磺酰基、二苯膦氧化物以及类似的氨基保护基。

10 应用的氨基保护基的种类不是关键的，只要衍生的氨基基团对于下一步中间体分子其他位置上的反应条件是稳定的，并且在适当的时刻能够有选择地脱去而不破坏包括任一其他氨基保护基在内的分子的其余部分。优选的氨基保护基有叔丁氧基羧基(t-Boc)和苄氧基羧基(Cbz)。上述提到的保护基的其它实例见J. W. Barton, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N. Y., 1973, Chapter 2, and T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1981, Chapter 7.

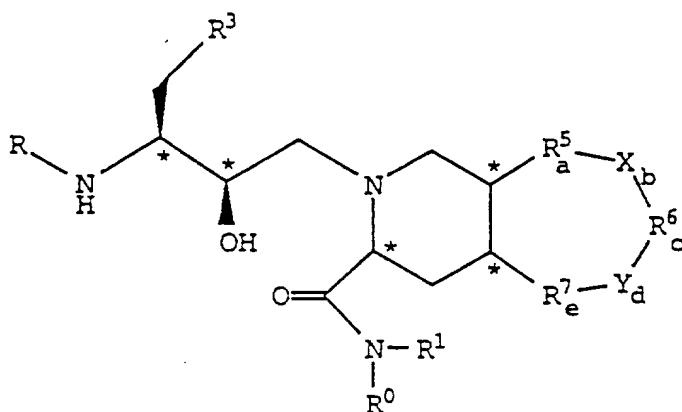
本说明书中应用的术语“羧基保护基”是指在所述化合物上进行其他功能基团反应时，通常用来屏蔽或保护该羧基官能性的羧基的取代基。所述羧基保护基的实例包括甲基、对硝基苄基、对甲基苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基、五甲基苄基、3,4-亚甲二氧基苄基、二苯甲基、4,4'-二甲氧基二苯甲基、2,2',4,4'-四甲氧基二苯甲基、叔丁基、叔戊基、三苯甲基、4-甲氧基三苯甲基、4,4'-二甲氧基三苯甲基、4,4',4''-三甲氧基三苯甲基、2-苄基-丙-2-基、三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、苯甲酰甲基、2,2,2-三氯乙基、 $\beta$ -(二(正丁基)甲基硅烷基)乙基、对甲苯磺酰基乙基、4-硝基苄基磺酰基乙基、烯丙基、肉桂基、1-(三甲基硅烷基甲基)丙-1-烯-3-基以及类似的基团。优选的保护羧基的方法包括将该羧基转变为酰胺基团，然后水解该酰胺，得到所需的羧基取代基。其他的羧基保护基的实例见E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W.

McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N. Y., 1973, Chapter 5, and T. W. Greene, " Protective Groups in Organic Synthesis " , John Wiley and Sons , New York, N. Y., 1981, Chapter 5 .

本发明化合物至少有 5 个不对称中心, 在下式中以星号表示,

5

10

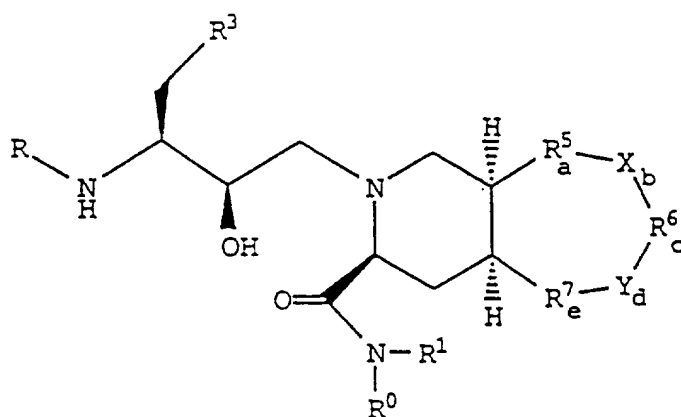


由于这些不对称中心的结果, 本发明化合物可以作为非对映异构体的混合物、外消旋混合物和各个对映体形式出现。所有的不对称形式、各个异构体以及它们的混合形式均在本发明的范围内。

优选的式 ( I ) 化合物的立体化学包括:

20

25



如以上所述, 本发明包括由式 ( I ) 定义的化合物的药学上适用的盐。本发明化合物具有足够的酸性、足够的碱性或足够的酸性与碱性功能基团, 因此可以与许多无机碱、无机或有机酸中任何一个进行反应, 形成药学上适用的盐。

本说明书中应用的术语“药学上适用的盐” 是指上式化合物的盐, 它们对活的有机组织实际上是无毒的。常用的药学上适用的盐包括本发

明化合物与无机或有机酸或无机碱反应制得的盐。所述盐称为酸加成盐或碱加成盐。

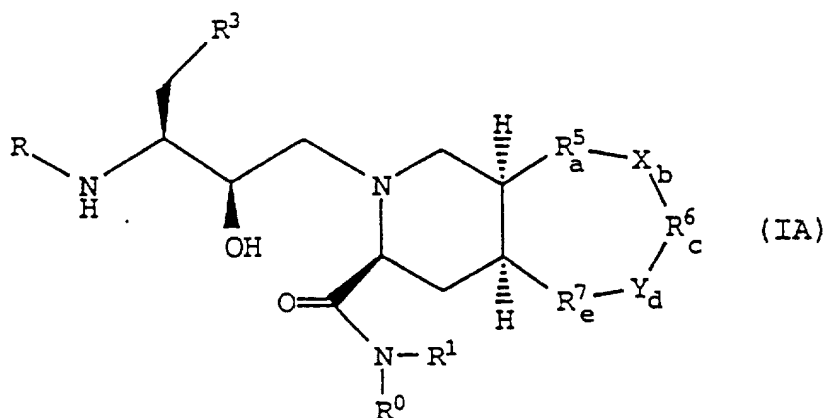
通常用于形成酸加成盐的酸是无机酸，如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等，有机酸如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸等。

所述药学上适用的盐为硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 $\gamma$ -羟基丁酸盐、羟基乙酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等。优选的药学上适用的酸加成盐是与无机酸如盐酸和氢溴酸形成的盐，以及与有机酸如马来酸和甲磺酸形成的盐。

碱加成盐包括由无机碱如铵或碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等形成的盐。因此，用于制备本发明盐的所述碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钙、碳酸钙等。尤其优选钾盐和钠盐形式。

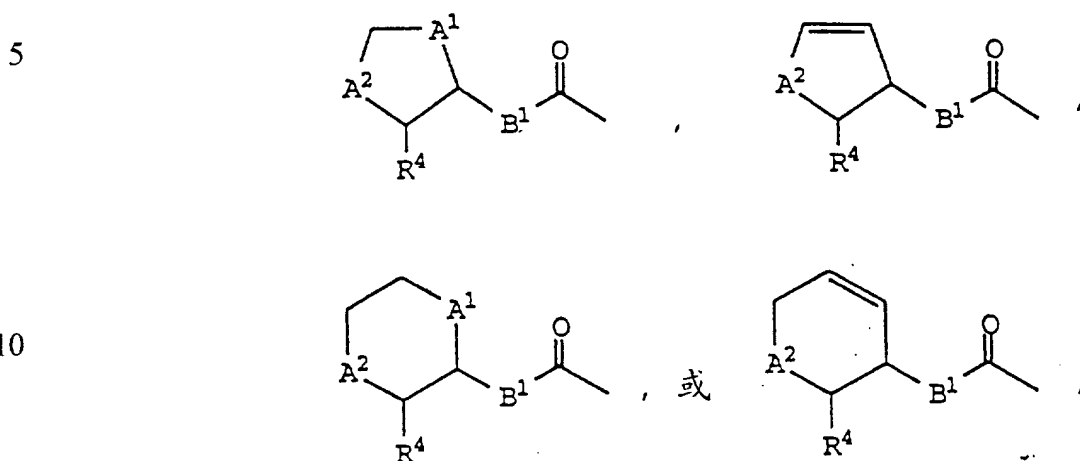
应该明白，形成本发明任何盐一部分的相反离子不是关键的本质，只要该盐作为一个整体是药学上适用的，以及只要该相反离子对作为一个整体的盐没有不希望有的性质。

优选的式(I)化合物是下式化合物或其药学上适用的盐，



优选的化合物中, 更好的是式 ( IA ) 化合物或其药学上适用的盐,  
其中 a、b、c、d 和 e 的总和为 3 或 4;

R 为下式基团,



$A^1$  为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ ;

$A^2$  为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  或  $-S(O)_2-$ ;

15  $B^1$  为  $-O-$ 、 $-CH_2-$  或  $-NH-$ ;

$R^3$  为  $-(CH_2)-R^{3a}$ ;

这里  $R^{3a}$  为芳基或  $-S-$  芳基;

$R^0$  和  $R^1$  独立地为氢或  $C_1 - C_6$  烷基;

$R^{5x}$ 、 $R^{6x}$  和  $R^{7x}$  各自独立地选自卤素、 $C_1 - C_6$  烷基、羟基 ( $C_1 -$

20  $C_4$ ) 烷基或  $C_1 - C_4$  烷硫基; 以及

X 和 Y 独立地为  $-S-$ 、 $-O-$  或  $-NH-$ 。

优选的化合物中, 尤其好的是以下化合物或其药学上适用的盐,  
其中 b 和 d 中之一为零;

$A^1$  为  $-C-$ 、 $-S(O)_2-$ ;

25  $A^2$  为  $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  或  $-S(O)_2-$ ; 并且

$B^1$  为  $-O-$  或  $-CH_2-$ 。

最优选的化合物是下述化合物或其药学上适用的盐:

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'R -  
异丙基 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基 ) 氨基 - 4 - 苯硫基 ) - 丁基] -  
30 ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺;

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 2'R - 异丙基 - 四氢  
苯硫 - 3'R - 基氧基羰基 ) 氨基 - 4 - 苯硫基 - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻

吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺;

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基 - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺;

5 N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 四氢苯硫 - 3'R - 基甲基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基 - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺;

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 2'S - 甲基四氢噻吩 - 3'S - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺;

10 N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3S - 苯基甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - N ( 三氟甲基羰基) 氨基 - 7 - 萘 - 2 - 基磺酰基 - 庚基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺;

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3S - 苯基甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - N ( 三氟甲基羰基) 氨基 - 7 - 喹啉 - 8 - 基磺酰基 - 庚基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺;

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'R - 甲基 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺;

20 N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'S - 甲基 - 四氢苯硫 - 3'S - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺;

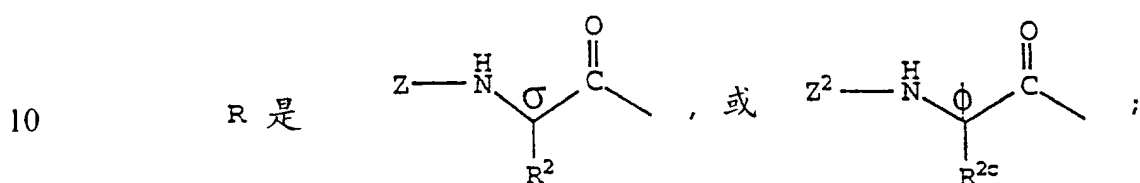
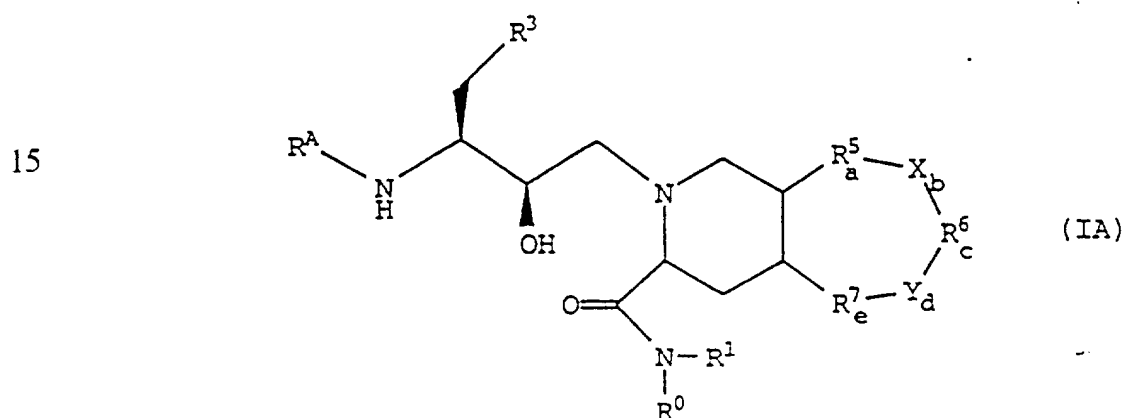
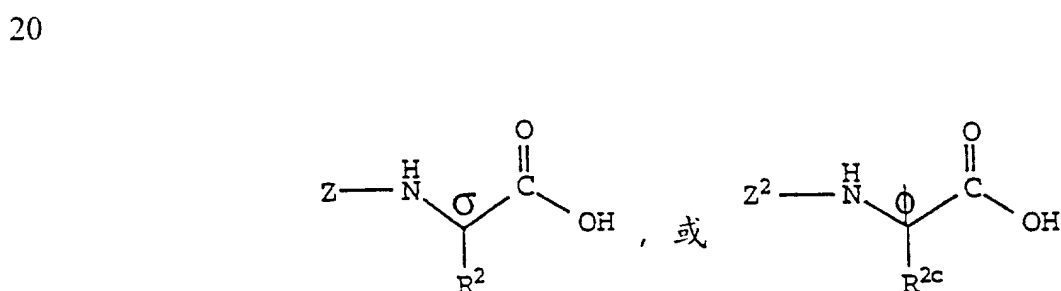
N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'S - 甲基 - 四氢苯硫 - 3'S - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺;

25 N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'R - 甲基 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺。任一上述最好化合物的药学上适用的盐其实例包括:

30 N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'S - 甲基 - 四氢苯硫 - 3'S - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基 - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺甲磺酸盐, 以及

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'R - 甲基 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] - ( 3aR,7aS) - 噻吩并[3,2 - c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺甲磺酸盐。

其中 R 为下式的式 ( I ) 化合物可以由式(IA)化合物脱去保护, 然后使生成物胺与下述反应物羧酸于非质子传递溶剂或溶剂混合液中反应制得,

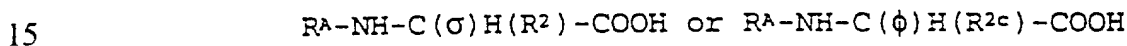


25 反应可以在有或没有促进剂存在 ( 最好有促进剂存在 ) 下以及在偶合剂存在下进行。该反应常用的非质子传递溶剂有四氢呋喃和二甲基甲酰胺, 或为所述溶剂的混合液。该反应在约 -30 °C ~ 约 25 °C 下进行。相对于反应物羧酸的用量, 反应物胺通常应用等摩尔比例的, 反应在等摩尔量 ~ 略过量的偶合剂存在下进行。常用的偶合剂包括碳二亚胺类如二环己基碳二亚胺(DCC)和 N,N' - 二乙基碳二亚胺, 咪唑类如羰基二咪唑;

以及试剂双(2-氧-3-恶唑烷基)膦酰氯(Bop-cl)或N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)。该反应优选的偶合剂是DCC。本反应最好有促进剂;优选的促进剂是羟基苯并三唑水合物(HOBT·H<sub>2</sub>O)。

5 一旦上述反应完成,那么如果需要,可以按本技术领域已知的方法进行分离,例如可以将化合物结晶,然后过滤收集,或通过萃取、蒸发或倾泻除去反应溶剂。如果需要,化合物可以通过常用的技术如结晶或在固体载体(如硅胶或氧化铝)上进行层析进一步纯化。

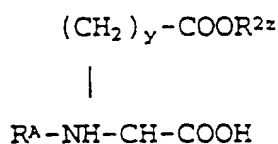
除了上述偶合方法之外,其中Z为氨基甲酰基、甲酰基、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>链烷酰基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷氧基羰基或-S(O)<sub>2</sub>-Z<sup>1</sup>(这里Z<sup>1</sup>同上述式(I)中定义)的式(I)化合物可以按下法制备:使式(IA)化合物脱去保护,然后使生成物胺与具有下式的氨基受保护的化合物进行反应,



其中R<sup>A</sup>为氨基保护基。

然后按照本技术领域已知的工艺和方法从生成的化合物中脱去氨基保护基,得到其中Z或Z<sup>2</sup>为氢的式(I)化合物。再用本技术领域已知的方法使生成的化合物酰化或磺酰化。例如通过与合适的酰基卤、异氰酸酯或氯甲酸酯反应,使化合物胺进行酰化,酰化最好在酸清除剂如叔胺,优选三乙胺,存在下进行。该反应可以在约-20℃~约25℃下进行。该反应常用的溶剂包括醚类和氯代烃类,优选乙醚、氯仿或二氯甲烷。所述化合物胺可以在约-30~约25℃,于非质子传递溶剂(如四氢呋喃)中,通过与合适取代的磺酰卤(Z<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-卤化物)的非质子传递溶剂反应进行磺酰化。相对于反应物磺酰基卤,反应物胺通常应用等摩尔比例的,反应最好在酰基转移催化剂存在下进行。该反应优选的酰基转移催化剂是N-甲基-吗啉(NMM)。

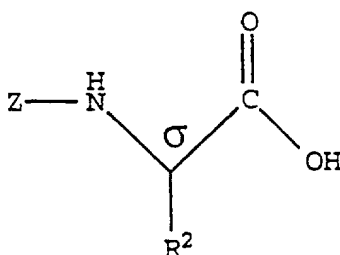
其中R<sup>2</sup>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-W-R<sup>2a</sup>(这里Y和R<sup>2a</sup>的定义同前),  
30 W为-C(O)-NR<sup>2b</sup>-的式(I)化合物可以按下法制备:使式(IA)化合物脱去保护,然后使生成物胺与氨基受保护和羧基受保护的下式化合物反应,



5 其中  $\text{R}^{2z}$  为羧基保护基。

然后脱去羧基保护基，使得到的化合物与合适取代的反应物胺  $\text{H}-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$  基本上按照反应 I 详述的方法反应。该反应优选的溶剂是四氢呋喃与二甲基甲酰胺的混合液。该反应优选的偶合剂是 DCC。优选的促进剂为  $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。然后按照本技术领域已知的方法从得到的化合物中  
 10 脱去氨基保护基，得到其中 Z 为氢的式 (I) 化合物，然后应用本技术领域已知的方法进行酰化或磺酰化。例如通过与合适的酰基卤、异氰酸酯或氯甲酸酯进行反应，使化合物胺进行酰化，酰化最好在酸清除剂如叔胺（优选三乙胺）存在下进行。反应在约  $-20^\circ\text{C}$  ~ 约  $25^\circ\text{C}$  进行。该反应常用的溶剂包括醚类和氯代烃类，优选乙醚、氯仿或二氯甲烷。按  
 15 以上所述，通过与合适取代的磺酰基卤 ( $\text{Z}^1\text{-SO}_2\text{-卤化物}$ ) 反应，可以将化合物胺进行磺化。

此外，其中  $\text{R}^2$  为  $-(\text{CH}_2)_y - \text{W} - \text{R}^{2a}$ （这里 y 和  $\text{R}^{2a}$  的定义同上）；W 为  $-\text{S}(\text{O})-$  或  $-\text{S}(\text{O})_2-$  的式 (I) 化合物，可以按本技术领域已知的一般反应条件使中间体化合物式 IB 进行氧化制得，



25 其中  $\text{R}^2$  为  $-(\text{CH}_2)_y - \text{W} - \text{R}^{2a}$ ，这里

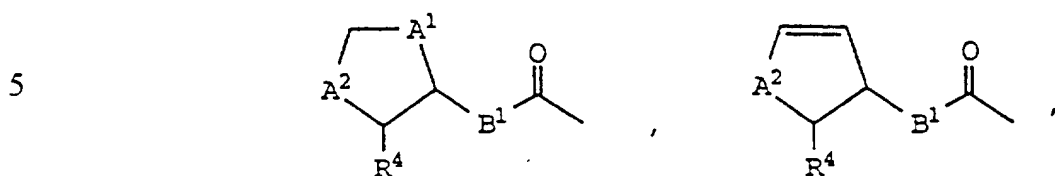
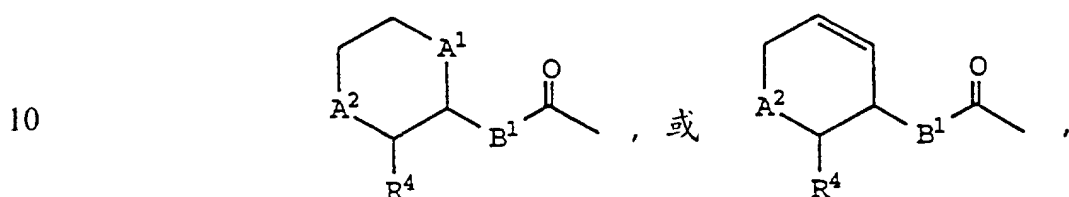
Y, Z 和  $\text{R}^{2a}$  的定义同上，

W 为  $-\text{S}-$ 。

例如可以用 X 为  $-\text{S}-$  的中间体化合物与氧化剂于水或有机溶剂中，在  
 30 约  $-78^\circ\text{C}$  ~  $25^\circ\text{C}$  进行反应。溶剂的选择不是关键性的，只要应用的该溶剂对进行的反应是惰性的，并且反应物充分地溶解，以便进行所需的反应。常用的氧化剂包括过硫酸氢钾制剂 ( $\text{oxone}^{\text{®}}$ )、间氯过氧苯甲

酸。优选的氧化剂为 oxone<sup>®</sup>。

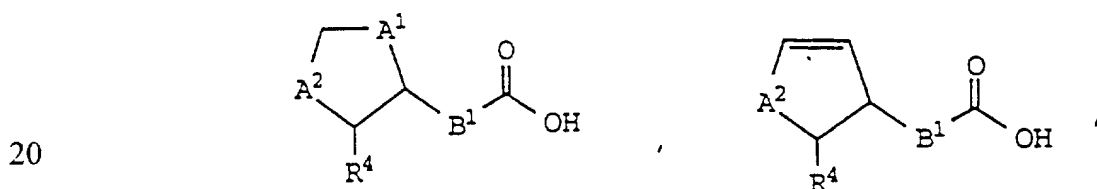
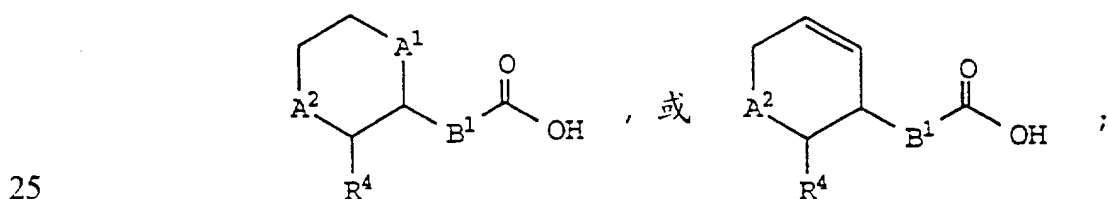
其中 R 为下式基团的式 ( I ) 化合物可以按下法制备,



其中 A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 和 R<sup>4</sup> 同上述式 ( I ) 中的定义;

B<sup>1</sup> 为 - CH<sub>2</sub> - 或 - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> -

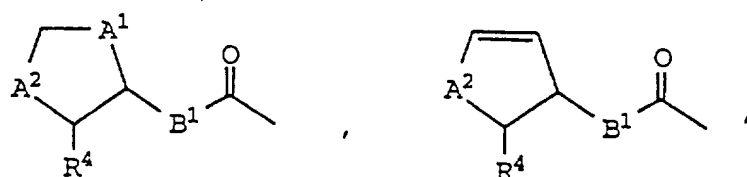
15 使式 ( IA ) 化合物脱去保护, 然后使得到的胺与下式反应物羧酸于非质子传递溶剂或溶剂混合液中进行酰化,



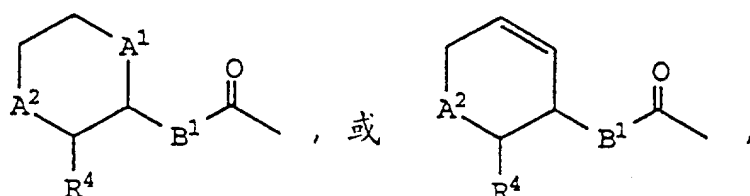
反应在有或没有促进剂存在 (最好有促进剂存在) 下, 以及在偶合剂存在下进行。该反应常用的非质子传递溶剂有四氢呋喃和二甲基甲酰胺, 或所述溶剂的混合液。该反应在约 - 30 °C ~ 约 25 °C 进行。相对于反应物羧酸, 反应物胺通常应用等摩尔比例的, 反应在等摩尔量 ~ 略过量的偶合剂存在下进行。常用的偶合剂有碳二亚胺类如二环己基碳二亚胺 (DCC) 和 N,N' - 二乙基碳二亚胺; 咪唑类如羧基咪唑; 以及试剂如双

(2-氧-3-咪唑烷基) 膦酰氯(BOP-Cl)或 N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)。该反应优选的偶合剂为 DCC。该反应最好有促进剂; 优选的促进剂为羟基苯并三唑水合物(HOBT · H<sub>2</sub>O)。

5 其中 R 为下式基团的式(I)化合物可以按下法制备,



10



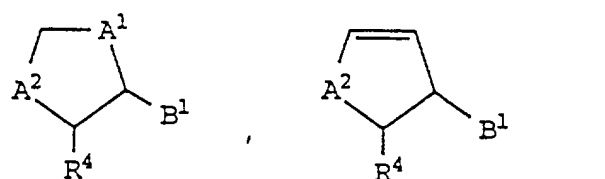
15

其中 A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 和 R<sup>4</sup> 同式(I)的定义

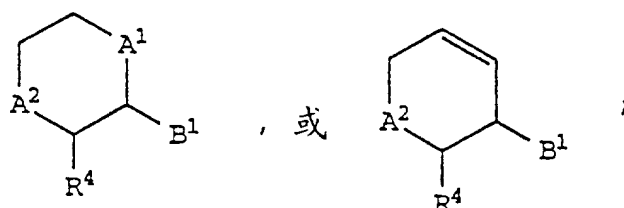
B<sup>1</sup> 为 -O-、-S-、-NH- 或 -N(CH<sub>3</sub>)-;

通过活化合适取代的下式化合物, 结果生成偶合试剂[具体地说, 为活化的碳酸酯 (B<sup>1</sup> 为 -O-)、活化的氨基甲酸酯 (其中 B<sup>1</sup> 为 -N- 或 -N(CH<sub>3</sub>)-) 以及活化的硫代碳酸酯 (其中 B<sup>1</sup> 为 -S-)],

20



25

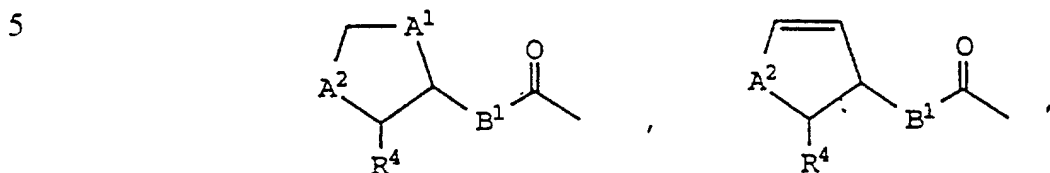
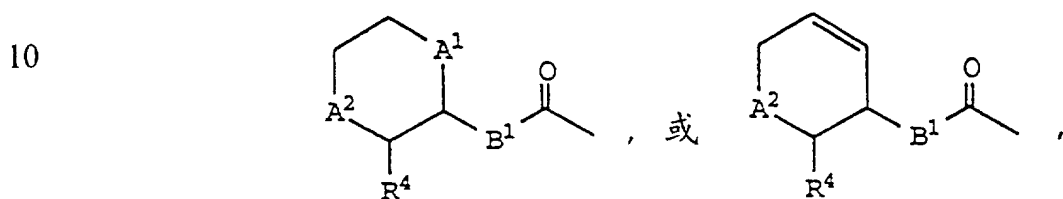


30

然后将偶合的试剂与反应物胺(通过式(IA)化合物脱去保护得到)反应, 优选在酸清除剂如叔胺(最好为三乙胺)存在下进行。该反应在

约 - 20 °C ~ 约 25 °C 下进行。该反应常用的溶剂包括醚类和氯代烃类，优选乙醚、氯仿或二氯甲烷。

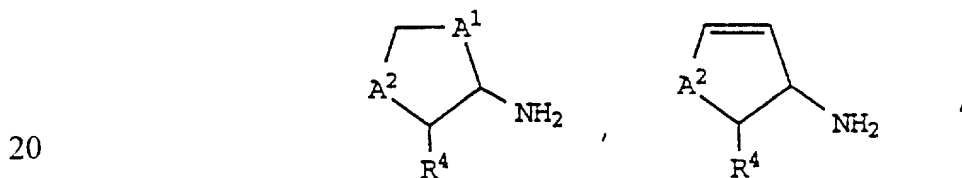
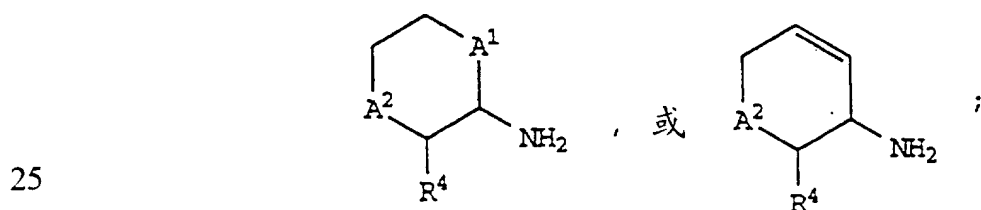
此外，其中 R 为下式的式 ( I ) 化合物可以按下法制备，



其中 A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 和 R<sup>4</sup> 同式 ( I ) 中的定义；

15 B<sup>1</sup> 为 - NH - ；

通过合适取代的下式氨基化合物反应，结果得到反应物异氰酸酯类，



例如，可以将氨基反应物与三光气于相互的惰性溶剂中反应。相对于三光气，反应物通常应用等摩尔比例 ~ 约 2 摩尔过量的，优选应用约 1 摩尔过量的。可以加入碱例如三烷基胺（如三乙胺或二异丙基乙基胺等），以促进该反应。适合于该反应常用的溶剂包括有机溶剂如甲苯。溶剂的选择不是关键性的，只要应用的溶剂对进行的反应是惰性的，并且反应物充分地溶解，以便进行所需要的反应。当在约 25 °C ~ 反应混合

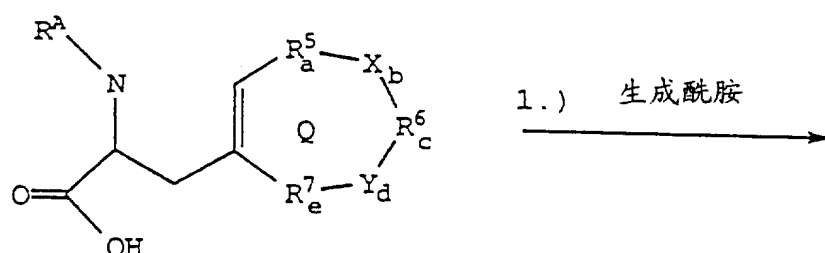
物的回流温度进行时，该反应一般在约 6~24 小时之后基本完成。该反应最好在约 80 °C ~ 反应混合物的回流温度下进行约 8 ~ 12 小时。

然后使化合物异氰酸酯与脱去保护的氨基化合物（式 IA）于相互惰性的溶剂中反应。应用铜盐如碘化铜（I）或氯化铜（I）进行催化反应，可以得到较好的结果。化合物异氰酸酯通常应用约等摩尔比例 ~ 约 1 摩尔过量的。适合于该反应常用的溶剂包括任一有机溶剂（如二甲基甲酰胺）。溶剂的选择不是关键性的，只要应用的溶剂对进行的反应是惰性的，并且反应物充分地溶解，以便进行所需要的反应。当在约 10 °C ~ 约 40 °C 进行反应时，该反应通常在约 15 分钟 ~ 3 小时之后基本上完成。反应最好在约 15 °C ~ 约 30 °C 进行约 15 分钟 ~ 2 小时。

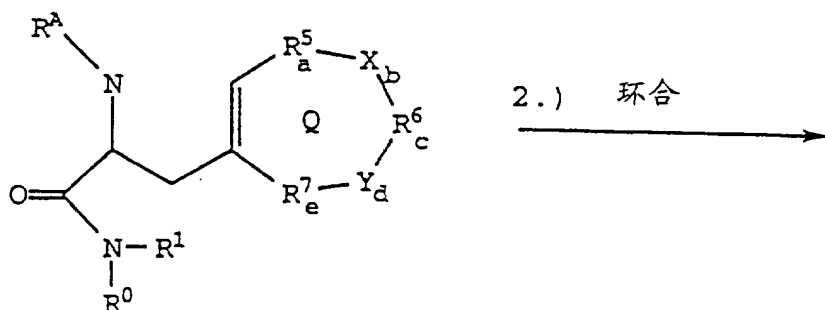
式（IA）化合物可以按照反应式 I 进行：

#### 反应路线 1

15

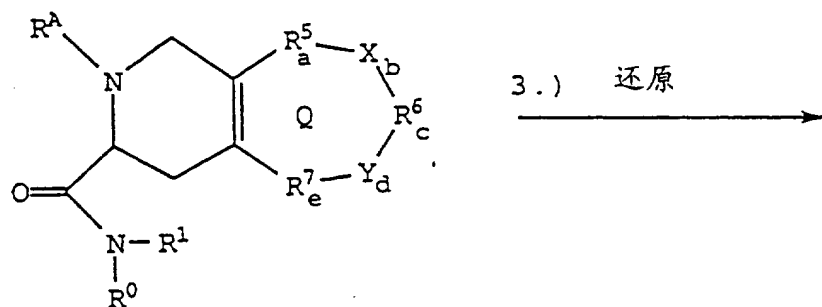
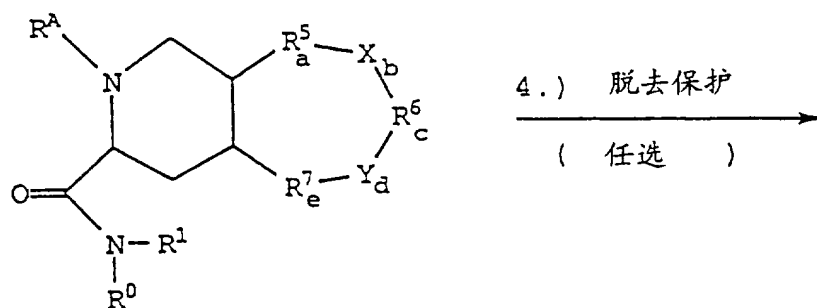
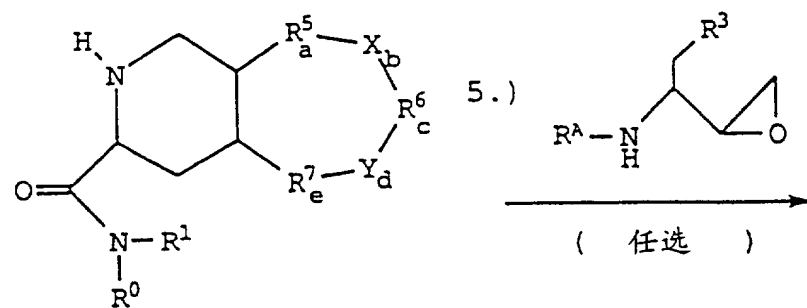


20

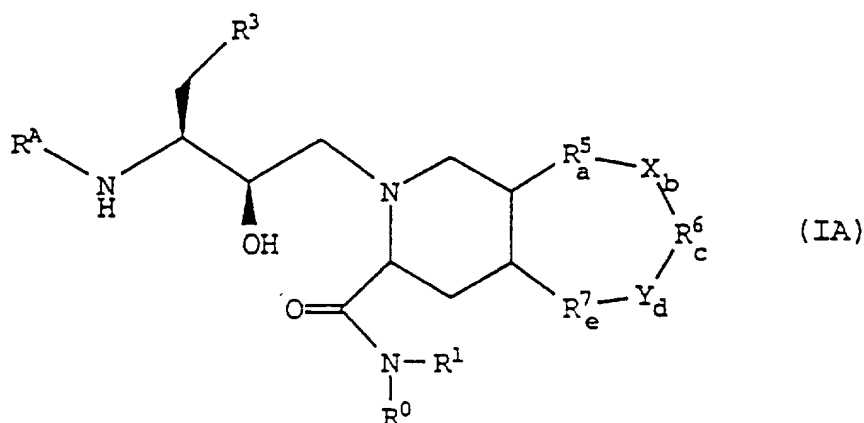


25

30



5



- 10 其中  $R^4$ 、 $R^3$ 、 $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 、 $X$ 、 $R^6$ 、 $Y$ 、 $R^7$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$  和  $e$  同式 (I) 中的定义；

$R^A$  为氨基保护基；

在以上反应 1 ~ 3 中双环上的  $Q$  代表有双键，例如在  $R_a$  和  $R_c$ 、 $R_a$  和  $R_e$  或  $R_e$  和  $R_c$  等之间，其中  $b$ 、 $b$  或  $d$  分别为零。

- 15 上述反应式 I 通过按顺序进行反应 1 ~ 3 (或 1 ~ 5) 完成。一旦反应完成时，如果需要，中间体化合物可以按本技术领域已知的方法进行分离，例如可以使化合物结晶，然后经过滤收集，或者通过萃取、蒸发或倾泻除去反应溶剂。如果需要，可以在进行下一步反应前将中间体化合物通过一般的方法如结晶或在固体载体 (如硅胶或氧化铝) 上进行层析进一步纯化。
- 20

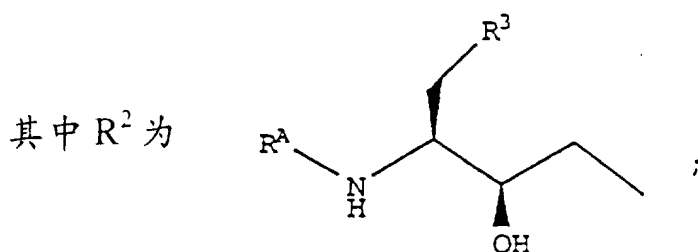
- 反应式 I.1 通常按下法进行：通过应用例如 DCC 或混合酐 (如异丁基 - 酐) 活化羧酸部分，然后与具有式  $NR^0R^1$  (这里  $R^0$  和  $R^1$  同式 (I) 中定义) 的伯或仲胺反应。反应通常在非极性的非质子传递溶剂或溶剂混合液中，在有或没有酸清除剂存在下，于约  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  ~ 约  $25\text{ }^\circ\text{C}$  进行，
- 25 结果得到相应的酰胺。该反应合适的溶剂包括醚类和氯化烃类，优选乙醚、三氯乙烷或二氯甲烷。该反应优选有酸清除剂如叔胺，最好为三乙胺存在下进行。上述反应得到的酰胺可以进行分离，或按反应 2 进一步反应。

- 反应式 I.2 通常按下法进行：应用 Comprehensive Organic Synthesis,  
 30 “Heteroatom Manipulation”, Barry M. Trost, ed., Volume 6, p736-746 (1991) 中详述的方法，从反应式 I.1 得到的化合物进行反应。一般来讲，使合适取代的单环与醛如甲醛或三氯乙醛于酸存在下进行反应。该

酸可以用作溶剂。常用的酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸等。可以将共溶剂任选的加到反应混合物中，该共溶剂的选择不是关键的，只要应用的共溶剂对进行的反应是惰性的，并且反应物充分地溶解，以便进行所需的反应。该反应常用的溶剂包括卤代的溶剂如二氯甲烷、三氯乙烷、四氯化碳等。另外，可以应用相当量的醚，例如二甲氧基甲烷和合适的酸。

在反应 I.3 中，将从反应 I.2 分离出的化合物进行还原，得到如反应式 I.3 所示的饱和杂环化合物。催化氢化是优选的还原方法。常用的催化剂包括钨催化剂、铑催化剂（例如铑-氧化铝）、镍催化剂等。优选的催化剂包括钨-炭。该步反应合适的溶剂包括 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 醇、四氢呋喃、乙酸的醇溶液、乙酸乙酯等。优选的溶剂是乙醇。该反应通常在约 500 ~ 约 4000 psi 的氢气压下于约 25 °C ~ 约 150 °C 进行。该反应最好在约 2000 ~ 约 3000 psi 氢气压下，于约 50 °C ~ 约 100 °C 进行。应用的催化剂的量一般为反应物的相当量比例约 12 倍过量（按重量计），相对于被作用物，优选催化剂过量约 6 ~ 约 10 倍（按重量计）。

反应 I.4 和 I.5 可用来制备下述式 (I) 化合物，



R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 的定义同上。

应用本技术领域已知的工艺和方法，反应 I.4 是标准的氨基脱保护反应，结果得到用于上述反应 I.5 的相应的胺。优选化学脱保护方法，例如应用三甲基碘硅烷（TMSI），于非质子传递溶剂或溶剂混合液中，在约 10 °C ~ 60 °C（优选约 20 °C ~ 40 °C），可以使从 I.3 分离得到的化合物脱去保护。常用的溶剂包括二氯甲烷、乙腈、三氯乙烷等。

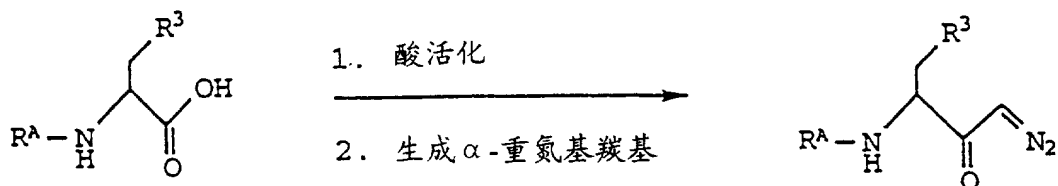
在反应 I.5 中，使以下反应 A.5 中制得的环氧化物与从反应 I.4 中分离的化合物在醇溶剂中于约 20 ~ 100 °C 反应。溶剂的选择不是关键的，只要应用的溶剂对进行的反应是惰性的，并且反应物充分地溶解，以便进行所需的反应。该反应常用的溶剂包括醇，优选异丙醇或乙醇。该反应最好在约 65 °C 下进行。

将从反应 I.5 中分离出的式 ( IA ) 化合物脱去保护, 然后按上述方法进行偶合或反应, 得到式 ( I ) 化合物。

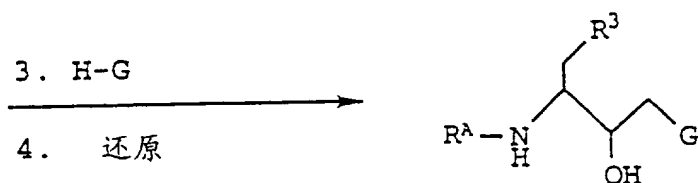
用于反应 I.5 中的环氧化物可以用反应路线 A 进行合成。

#### 反应路线 A

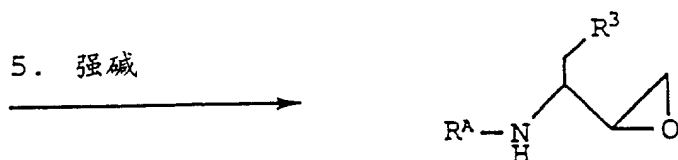
5



10



15



20

其中  $R^A$  为氨基保护基;

$R^3$  同式 ( I ) 中的定义;

G 为卤素。

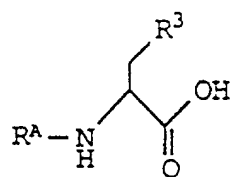
25

通过按顺序进行反应 1 - 5 完成以上反应式 A。一旦某步反应完成, 那么如果需要, 可以将中间体化合物用本技术领域已知的方法进行分离, 例如可以将化合物结晶, 然后经过滤收集, 或者将反应溶剂通过萃取、蒸发或倾泻除去。如果需要, 可以在进行下一步反应之前将中间体化合物按一般技术进行纯化, 如结晶或在固体载体 (如硅胶或氧化铝)

30

上进行层析。

通过活化, 即在本技术领域已知的各种条件下将具有下式的氨基受保护的羧酸反应物



- 5 转变为相应的混合酐。例如可以使氨基受保护的羧酸反应物与 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基氯甲酸酯如异丁基氯甲酸酯反应，优选在酸清除剂存在下进行。优选的酸清除剂为三烷基胺，最好为三乙胺。该反应通常在非质子传递溶剂如乙酸乙酯中进行。溶剂的选择不是关键性的，只要应用的溶剂对进行的反应是惰性的，并且反应物充分地溶解，以便进行所需的反应。得到的反应物混合酐可不经进一步分离或纯化用于反应 A.2。

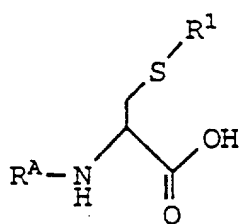
- 10 反应 A.2 经二步完成，首先，使用醚溶剂（优选乙醚溶剂）层复盖的氢氧化钠溶液与大量过量的 N - 甲基 - N - 硝基 - N - 亚硝基胍反应，生成反应物重氮甲烷，氢氧化钠最好应用具有约 4 ~ 6mol 氢氧化钠/l 的水溶液。一旦该反应基本完成后，有机层经干燥剂如氢氧化钾干燥。
- 15 然后使该溶液与由以上反应 A.1 得到的混合酐反应，结果生成相应的 α - 重氮基羰基化合物。在该反应中最好应用未经分离或纯化的反应物重氮甲烷。该反应通常在约 - 50 °C ~ 约 - 10 °C（优选约 - 20 °C）下进行。

- 20 在反应 A.3 中，使反应 A.2 中制得的 α - 重氮基羰基化合物与式 H - G 的酸（其中 G 为卤素）于非质子传递溶剂乙醚中反应，得到 α - 卤素羰基化合物。优选的反应物是能得到相应的 α - 氯羰基化合物的盐酸。该反应通常在约 - 30 °C ~ 约 0 °C 下进行。溶剂的选择不是关键性的，只要应用的溶剂对进行的反应是惰性的，并且反应物充分地溶解，以便进行所需的反应。反应物酸通常以干燥气体和小量增加的形式加入，直至反应基本完成。该反应可用薄层层析监控。

- 25 在反应 A.4 中，用本技术领域已知的一般方法将反应 A.3 中制得化合物上的羰基进行还原，得到相应的 α - 氯羟基化合物。例如使反应 A.3 中制得的化合物与还原剂于混合溶剂中进行反应。常用的还原剂包括硼氢化钠、硼氢化锂、硼氢化锌、氢化二异丁基铝和氢化双（2 - 甲氧基乙氧基）铝钠。优选的还原剂是硼氢化钠。常用的混合溶剂包括质子和非质子混合液如四氢呋喃/水。溶剂的选择不是关键性的，只要应用的溶剂对进行的反应是惰性的，并且反应物充分地溶解，以便进行所需的反应。
- 30 该反应通常在约 - 10 °C ~ 约 10 °C（优选约 0 °C）进行。

在反应 A.5 中，将在反应 A.4 中制得的  $\alpha$  - 氯羟基化合物与强碱按本技术领域已知的一般方法进行反应，得到相应的环氧化物（它用于上述反应 I.5 中）。例如，可以使用该  $\alpha$  - 氯羟基化合物与氢氧化钾/乙醇混合物在醇溶剂（如乙醇）中进行反应。该反应通常在约  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  ~ 溶剂的回流温度下进行。该反应最好在室温下进行。

用具有下式的氨基受保护的氨基酸反应物制备其中  $R^3$  为  $-\text{O}-R^{3a}$  或  $-\text{S}-R^{3a}$  的式 IA 化合物，



其中  $R^3$  和  $R^A$  的定义同上。

所述化合物基本上可按照 Vederas 等在 J. Am. Chem. Soc., 107, 7105 ~ 7109 (1985) 中所述的反应式进行制备，尤其是该反应式可按如下法进行：首先，使氨基受保护的丝氨酸与三苯膦、二甲基重氮基二羧酸酯（DMAD）或二乙基重氮基二羧酸酯（DEAD）于非质子传递溶剂中，在约  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  ~  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  反应，得到相应的  $\beta$  - 内酯。该反应通常在醚如四氢呋喃中，于约  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  ~  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  进行。然后，用合适取代的硫阴离子  $-\text{S}-R^{3a}$ （其中  $R^{3a}$  的定义同上）将内酯环打开。该硫阴离子化合物最好由相应的硫醇与强碱（如氢氧化钠或氢氧化钾）反应生成。反应通常在非质子传递溶剂中，于约  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  ~ 约  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  和在惰性气氛（如氮）中进行。反应常用的溶剂包括醚，优选四氢呋喃。

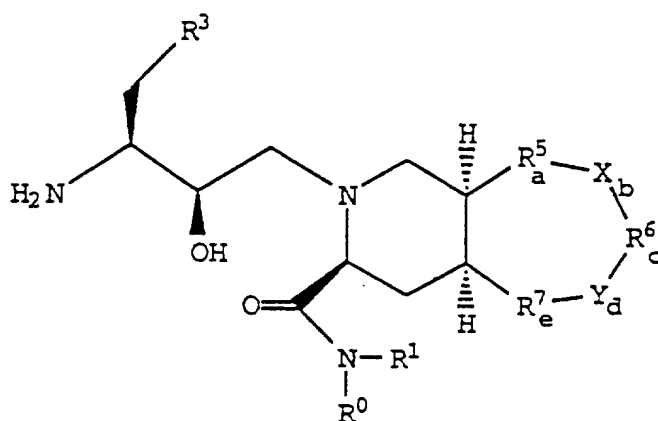
另外，其中  $R^3$  为  $-\text{S}$ -芳基的式 IA 化合物可以用 Photaki (J. Am. Chem. Soc., 85, 1123(1963)) 和 Sasaki, N. A. 等 (Tetrahedron Letters, 28, 6069(1987)) 所述的方法进行制备。例如，该类化合物可以由双受保护的丝氨酸（羧基受保护和氨基受保护）与甲苯磺酰氯于二甲氨基吡啶（DMAP）和酸清除剂（如吡啶）存在下，于非质子传递溶剂（如二氯甲烷）中制备，生成相应的甲苯磺酸酯，然后使甲苯磺酸酯与具有结构  $-\text{S}-\text{芳基}$  的合适取代的硫阴离子反应。该硫阴离子化合物最好通过相应的硫醇与以上所述的强碱反应生成。羧基保护基可以应用本技术领域已知的条件从得到的双受保护的芳基硫代丙氨酸中脱去。

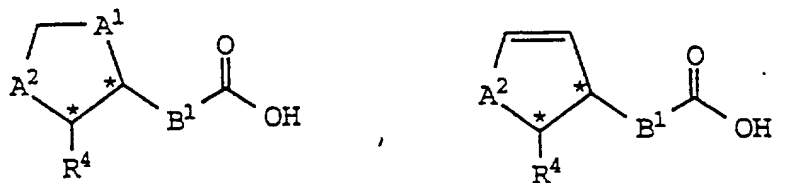
在实施上述方法中，熟悉本技术领域的专业人员明白，最理想的是引入化学保护基到反应物中，以便防止发生副反应。在反应物中存在的任何胺、烷基胺或羧基均可以应用不会有害地影响其余分子反应能力的一般的氨基或羧基保护基进行保护。应用本技术领域已知的方法，可以将不同的保护基同时地脱去或依次地脱去。

如以上所述，所有的不对称形式、各种异构体及其合并物均是本发明所研究的部分。所述异构体可以从它们各自的前体通过以上所述的方法，通过拆开外消旋混合物或通过分离非对映体而制得。拆开可以在拆解剂存在下，通过层析或通过重复结晶或通过本技术领域已知的一些所述技术的组合来进行。关于拆开的更详细叙述见 Jacques 等所述 (Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley & Sons 1981)。

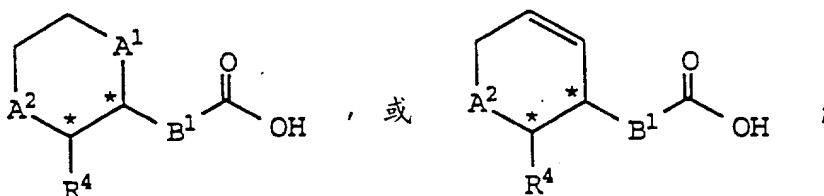
人们已经认识到，由于在本申请专利化合物中具有不对称中心，因此可以应用本申请所述的方法制备各种异构体和异构体的混合物。反应物的非对映体和对映体的纯度都会影响最终产物中异构体的数目。熟悉本技术领域的专业人员明白，在合成中可以在不同的步骤将异构体进行分离。

例如，如以上所述，有许多异构体产生于下式化合物与下面羧酸试剂进行酰化反应，





5



- 10 例如，在上述结构式中，相对于各个羧酸试剂有 4 个异构体（2 个顺式对映体和 2 个反式对映体）。如果应用的羧酸反应物未经首先分离异构体，那么酰化反应将会产生式 I 化合物的 4 个非对映体（相应于该羧酸试剂的异构体）。然后，根据以上所述，最终产物的各种异构体形式可以按照本技术领域所述的方法进行分离。熟悉本技术领域的专业人员明
- 15 白，完成定量地分离各非对映体是困难的。所述化合物的各种非对映体可以以大于或等于 96 %（优选大于或等于 98 %）的量进行分离。

- 另外，反应物羧酸的各异构体可以进行分离，然后如以上所述，使各个反应物与胺化合物进行反应。羧酸反应物的各种异构体可以进行分离，得到一对对映体（顺式和反式），然后再将各个对映体进行分离，
- 20 得到其量大于或等于 85 %（优选大于或等于 90 % 旋光产率）的各种羧酸反应物。

- 例如，可以用酶拆解方法将羧酸的各个对映体形式进行分离。例如，通过羟基取代的杂环化合物进行酶拆解，可以得到其中 B<sup>1</sup> 为 - O - 的羧酸反应物，然后再将其转变成所需的羧酸反应物。一般来讲，按照本技
- 25 术领域已知的方法，首先应用层析的手段，分离羟基取代的杂环化合物的顺式和反式形式。然后可以应用酶拆解的方法分别将各个顺式和反式对映体进行分离。

- 例如，可以将羟基取代的杂环化合物的顺式对映体与乙酸酐于碱如 DMAP 存在下进行反应，得到相应乙酸酯 - 取代的杂环化合物。然后用催化量的脂酶（例如脂酶 PS - 800，Pseudomonas fluorescens, Fluka）
- 30 于表面活性剂如 Triton® X - 100 存在下，在缓冲溶液(pH6 - 8，优选 pH 7)中将 R,R 乙酸酯进行有选择地水解，得到 R,R - 羟基取代的杂环化

合物。通过与已知化合物进行比较，可以确认该绝对立体化学。

其余的 S,S 乙酸酯 - 取代的杂环化合物可以用本技术领域已知的方法进行水解，得到所需的 S,S 羟基取代的杂环化合物。另外，可以在脂酶 SAM II (*Pseudomonas fluorescens*, Fluka) 存在下，将羟基取代的杂环化  
5 合物的顺式对映体与乙烯基乙酸酯反应，得到 R,R 乙酸酯 - 取代的杂环化合物和 S,S 羟基取代的杂环化合物的混合物，然后可以用本技术领域已知的方法将它们分离。

如以上所述，可以将以上羟基化合物活化，生成偶合试剂（即活化的碳酸酯），然后使其与胺反应物（通过式(IA)化合物脱去保护得到）反  
10 应，得到相应的非对映体（式(I)化合物）。

用对映体纯的反应物得到的绝对立体化学的式（I）化合物可以用于辅助鉴别由上述反应分离的各种非对映体，其中反应前对映体未经分离。

在合成本发明化合物中用作为起始物质的化合物是已知的，对于市  
15 场上买不到的可以由熟悉本技术领域的专业人员按通常应用的一般方法容易地合成。

本发明药学上适用的盐通常是通过式（I）化合物与等摩尔量或过量的酸或碱合成得到。通常将反应物置于互溶剂中，对于酸加成盐，用例如乙醚或苯，对于碱加成盐，用例如水或醇。盐通常在约 1 小时 ~ 约  
20 10 天内从溶液中析出，并可以通过过滤或其他常用的方法进行分离。

下述制备方法进一步详述了本发明的具体内容。然而应该明白，下述实施例仅是为了详细叙述，无意限制本发明的范围，因此无论如何不应解释为是对本发明的限制。

在下述制备和实施例中，术语熔点、核磁共振谱、电子撞击质谱、  
25 场解吸质谱、快速原子轰击质谱、红外光谱、紫外光谱、元素分析、高效液相色谱和薄层层析分别缩写为“m.p.”、“NMR”、“EIMS”、“MS(FD)”、“MS(FAB)”、“IR”、“UV”、“Analysis”、“HPLC”和“TLC”。此外，红外光谱列出的最大吸收值仅为有用的，并不是观察到的所有最大值。

30 在核磁共振谱中应用下述缩写：“s”为单峰，“d”为双峰，“dd”为双二重峰，“t”为三重峰，“q”为四重峰，“m”为多重峰，“dm”为双多重峰，“br.s”、“br.d”、“br.t”和“br.m”分别为宽单峰、

宽二重峰、宽三重峰和宽多重峰。“J”表示以赫兹(Hz)为单位的偶合常数。除非另有说明，否则 NMR 数据是指标题化合物的游离碱的数据。

5 NMR 是在 Brüker Corp. 270 MHz 仪或在 General Electric QE-300 300 MHz 仪上测定的。化学位移以  $\delta$  值表示（以四甲基硅烷为内标，以 ppm 为单位）。MS(FD)是在 Varian - MAT 731 光谱仪上用碳树枝状晶体发射体进行的。EIMS 是在 Consolidated Electrodynamics Corporation 的 CEC 21 - 110 仪上测定的。MS(FAB)光谱是在 VG ZAB - 3 仪上进行的。IR 是在 Perkin-Elmer 281 仪上进行的。UV 是在 Cary 118 仪上进行的。TLC 是在 E. Merck 硅胶板上进行的。熔点未经校正。

10

### 实施例 1

N - (苄氧基羰基)  $\beta$  - 噻吩基 - L - 丙氨酸

A. (Z) - 2 - 甲基 - 4 - 噻吩亚甲基 - 5(4H) - 噁唑酮

15 70.6g(602mmol)N - 乙酰甘氨酸、100g(892mmol)2 - 噻吩 - 甲醛 (Aldrich)、142.3ml(154g, 1.51mol)乙酐和 36.6g(446mmol)乙酸钠的混合物于蒸汽浴上加热约 1 小时。得到的反应混合物冷却至室温，然后置于冰箱中过夜，得到固体。将该固体混悬于 250ml 冷水中，然后经布氏漏斗过滤，并用冷水洗涤。所得的固体在减压下干燥，得到 65g 所需化合物 (56%)。

B. (Z) - 2 - 乙酰氨基 - 3 - (2 - 噻吩基) - 丙烯酸

20 将 65g 实施例 1A 小标题化合物在 240ml 水中的溶液和 620ml 丙酮加热回流约 4 小时。得到的反应混合物经冷却并减压浓缩，得到固体。该固体再溶于 100ml 水和 250ml 甲醇中（加热回流使大部分固体溶解），然后趁热过滤。滤液在冷却的过程中生成结晶，用布氏漏斗过滤收集结晶，用水洗涤并在减压下干燥，得到 55g 标题化合物。该化合物未进一步纯化即可应用。

25

C. (S) - 2 - 乙酰氨基 - 3 - (噻吩 - 2 - 基) 丙酸

30 在氩气下，向 1.76g 氯(1,5 - 环辛二烯)铑 I 二聚物和 800ml 甲苯中加入 3.92g (+) - 2,3 - 邻 - 亚异丙基 - 2,3 - 二羟基 - 1,4 - 双(二苯基膦)丁烷，得到预制的催化剂。所得的混合物在氩气下搅拌约 20 分钟。同时，152g(720mmol)实施例 1B 小标题化合物于 2500ml 乙醇中在氢化容器中于 20 psi 氢气压力下振摇约 20 分钟。然后在氮气下向氢化容器中加入预制的催化剂。所得的反应混合物于 50 °C 和 20psi 氢气压力下

反应约 16 小时。反应混合物在减压下浓缩，得到棕色固体，该固体用含 100g 碳酸钾的 700ml 水处理。得到的混合物经硅藻土过滤，用水洗涤，滤液与乙醚合并。得到的二层经过分离，水层用 5N 盐酸酸化，加入 1000ml 二氯甲烷使分层。有机层再经硫酸钠干燥，过滤和浓缩，得到褐色固体，  
5 该固体用 900ml 热乙酸乙酯重结晶，得到 109g 所需的小标题化合物（71 %）。

#### D. N - 苄氧基羰基 - $\beta$ - 噻吩基 - L - 丙氨酸

9.03g(42.4mmol) 实施例 1C 小标题化合物在 100ml 5N 盐酸中的溶液加热回流 2 小时。所得的反应混合物冷却至 0℃，并加入 100ml 3.6M 碳酸钾溶液碱化。向该混合物中加入 150ml 二噁烷，随后加入 6.0ml(42.4mmol) 苄酯基氯的二噁烷溶液。当用 TLC（42/7/7/9，乙酸乙酯/乙腈/水/乙酸）检查表明上述反应基本上完成时，将反应混合物浓缩，然后用 100ml 乙醚洗涤。得到的二层经过分离，水层用 5N 盐酸酸化至 pH<2，并用二氯甲烷萃取，然后经硫酸钠干燥，过滤和减压浓缩，得到  
15 10.85g 标题化合物。

产率：84 %

$[\alpha]_D$  (CDCl<sub>3</sub>) = 37.2° (at 22°C).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37 (m, 5H);

20 7.18 (d, J=4Hz, 1H); 6.95 (m, 1H); 6.83 (m, 1H);  
5.35 (d, J=8Hz, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.7 (m, 1H);  
和 3.4 (m, 2H).

#### 实施例 2

##### N - (苄氧基羰基) $\beta$ - 噻吩基 - D,L - 丙氨酸

25 向 3.0g(16.9mmol)  $\beta$  - 噻吩基 - D,L - 丙氨酸的 75ml 水和 60ml 二噁烷的混合物中加入 5.6g(40.6mmol) 无水碳酸钾，随后加入 2.85ml (20mmol) 苄酯基氯。所得的混合物快速搅拌约 1 小时。当用薄层层析(21/7/7/9，乙酸乙酯/乙酸/乙腈/水)检查表明该反应基本上完成时，将反应混合物浓缩。得到的二层经过分离，水层用 75ml 乙醚洗涤，然后用  
30 150ml 二氯甲烷萃取。得到的混合物在快速搅拌下用 5N 盐酸酸化至 pH=2.0。将二层再分离，有机层经硫酸钠(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥，过滤和浓缩，得到 5.05g 所需化合物（98 %）。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37 (m, 5H);  
7.18 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H); 6.95 (m, 1H); 6.83 (m, 1H);  
5.35 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H); 5.15 (s, 2H); 4.7 (m, 1H);  
和 3.4 (m, 2H).

5

### 实施例 3

N - 叔丁基 - 八氢 - (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

A. N - 苄氧基羰基 -  $\beta$  - 噻吩基 - L - 丙氨酸 - 叔丁酰胺

10 向冷却 (0  $^{\circ}\text{C}$ ) 的 8.06g(26.4mmol) 实施例 1D 小标题化合物和 120ml 四氢呋喃的混合物中加入 4.23ml N - 甲基吗啉, 随后缓慢地加入 4.04ml 异丁基氯甲酸酯, 约 15 分钟后再加入 3.74ml 叔丁胺。将得到的反应混合物温至室温, 反应约 2 小时, 然后减压浓缩得到残余物。该残余物再溶于乙酸乙酯中, 依次用水、1N 盐酸溶液和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。合并的有机部分经硫酸钠干燥、过滤和浓缩, 得到一油状物。该油状物用  
15 100ml 热己烷重结晶, 得到油状物, 该油状物在放置中固化, 然后干燥, 得到 9.25g 固体 (97%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37 (s, 5H);  
7.2 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H); 6.95 (dd,  $J=4\text{Hz}, 8\text{Hz}$ , 1H);  
20 6.87 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H); 5.52 (m, 2H); 5.12 (s, 2H);  
4.27 (m, 1H); 3.27 (m, 2H), 和 1.23 (s, 9H).

B. N - 叔丁基 - 5 - 苄氧基羰基 - (4,5,6,7) - 四氢 - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

向 500mg(1.39mmol) 实施例 3A 小标题化合物的 12ml 1,1,2 - 三氯乙烷溶液中加入 2ml 三氟乙酸, 随后加入 2ml 二甲氧基甲烷。将得到的  
25 反应混合物回流约 15 分钟。当用 TLC 检查表明反应基本上完成时, 反应混合物倒入 3.5g 碳酸钾的 30ml 水和 40ml 二氯甲烷的混合液中。形成的二层进行分离, 有机层经硫酸钠干燥, 过滤和减压浓缩, 得到一油状物。该油状物经快速层析( $\text{SiO}_2$ ; 洗脱剂为 3% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)  
30 纯化, 得到 357mg 所需的化合物 (69%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d_6$  DMSO):  $\delta$  7.35 (m, 7H); 6.83 (m, 1H);  
5.15 (m, 2H); 4.98 (m, 1H); 4.35 (m, 2H);

3.10 (m, 2H); 和 1.10 (s, 9H).

MS: m/e 372 ( $M^+$ )

C. N - 叔丁基 - 5 - 苄氧基羰基 - 八氢 - (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

5 将 10.5g (28.2mmol) 实施例 3B 小标题化合物和 105g 5 % 钨 - 炭置于 1100ml 四氢呋喃和 525ml 乙醇中并加入高压氢化容器内。得到的反应混合物于 80 °C 在氢气压力(3000 psi)下放置 24 小时。将反应混合物冷却, 滤除催化剂, 然后催化剂用 20 % 甲醇的氯仿溶液洗涤。得到的有机部分合并, 并减压浓缩, 得到粗品油状物。该油状物再溶解在二氯甲烷中, 并用快速层析 (SiO<sub>2</sub>; 洗脱剂为 2 % 甲醇的二氯甲烷溶液 (或较小规模, 洗脱剂为 1:2 乙醚的己烷溶液 (含 2 % 甲醇)) 纯化, 得到所需的顺式异构体 (主要的), 以及少量的次要异构体。该混合物用 1.5ml 甲醇/20ml 乙醚/120ml 己烷的混合液重结晶, 得到结晶, 将结晶过滤, 用冷己烷洗涤, 并减压干燥, 得到 2.54g 顺式异构体 (24 % )。

15 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37 (s, 5H);  
6.0 和 5.5 (br.s, 1H); 5.18 (br.s, 2H);  
4.22 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 2.87 (m, 3H);  
2.48 (m, 1H); 2.15 (m, 2H); 1.70 (m, 1H); 和  
1.15 (br.s, 9H).

20 MS: m/e 377 ( $M^+ + 1$ ).

D. N - 叔丁基 - 八氢 - (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

向 2.41g(6.4mmol)实施例 3C 小标题化合物于 12ml 1:1 乙腈/二氯甲烷溶液的混合物中加入 1.9ml 三甲基碘硅烷。约 10 分钟后, 再加入  
25 0.94ml 三甲基碘硅烷, 随后 10 分钟再次加入 0.48ml 三甲基碘硅烷。所得的混合物反应约 30 分钟。当用 TLC (5 % 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液) 检查表明反应基本上完成时, 反应混合物用 30ml 乙醚、40ml 水和 6ml 1N 盐酸溶液稀释。得到的二层进行分离, 有机层用 15ml 0.1N 盐酸溶液洗涤。合并的水层部分加入饱和碳酸氢钠溶液调节至 pH8。从所得溶液  
30 中用 200ml 二氯甲烷萃取所需化合物, 然后该化合物经硫酸钠干燥, 过滤和减压浓缩, 得到 1.3g 小标题化合物 (84 % )。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.43 (s, 1H); 3.22 (m, 2H);

2.95 (m, 4H); 2.17 (m, 3H); 2.0 (m, 1H);

1.55 (m, 2H); 和 1.32 (s, 9H).

$[\alpha_D]_{589} (\text{EtOH}) = -179.1^\circ$  (at  $22^\circ\text{C}$ ).

5

#### 实施例 4

( $\pm$ )-N-叔丁基-八氢-(3aR\*,7aS\*)-噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S\*)-甲酰胺

基本上按照实施例 3A - D 所述的方法, 用实施例 2 标题化合物制备本标题化合物。

10

#### 实施例 5

N-叔丁基-八氢-5[2R-羟基-4-苯基-3S-N(苄氧基羰基)氨基-丁基]-(3aR,7aS)-噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺

15 将 145mg(0.487mmol)1S-[(1'S-N-(苄氧基羰基)氨基-2'-苯乙基]环氧乙烷和 118mg(0.487mmol)实施例 4 小标题化合物在 3ml 乙醇中的溶液加热至  $65^\circ\text{C}$ , 并反应约 20 小时。所得混合物经减压浓缩, 得到一粗品。该物质用径向层析(2000 微米板; 洗脱剂为 1% 甲醇的氯仿溶液)纯化, 分离出非对映体, 得到 98mg 标题化合物 (36%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25 (m, 10H); 6.05 (m, 1H);

20

5.13 (m, 1H); 5.02 (s, 2H); 3.97 (m, 1H);

3.80 (m, 1H); 3.37 (m, 1H); 3.22 (m, 2H);

2.95 (m, 4H); 2.70 (m, 2H); 2.58 (m, 1H);

2.43 (m, 1H); 2.32 (m, 1H); 2.10 (m, 3H);

1.90 (m, 1H); 和 1.30 (s, 9H).

MS: m/e 540 ( $\text{M}^+$ ).

25

另外, 从反应混合物中可分离出 109mg 另一个非对映体 (41%)。

#### 实施例 6

N-叔丁基-八氢-5[2R-羟基-4-苯基-3S-氨基-丁基]-(3aR,7aS)-噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺

30

基本上按照实施例 3D 所述的方法, 用 85mg(0.158mmol)实施例 5 标题化合物, 101  $\mu\text{l}$  (71mmol)三甲基碘硅烷在 1:1 乙腈/二氯甲烷混合液中的溶液制备所需的小标题化合物, 得到 64mg 白色固体 (定量的)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28 (m, 5H); 6.38 (s, 1H);  
3.75 (m, 1H); 3.32 (m, 2H); 3.12 (m, 1H);  
2.93 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 2.58 (m, 3H);  
2.38 (m, 1H); 2.12 (m, 5H); 1.83 (m, 2H);  
5 和 1.35 (s, 9H).

### 实施例 7

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 4 - 苯硫基 - 3R - N (苄氧基  
羰基) 氨基 - 丁基] - (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

10 将 1.45g(4.4mmol)1S - [(1'R - N - (苄氧基羰基) 氨基 - 2' - (苯  
硫基) 乙基]环氧乙烷和 1.07g(4.4mmol)实施例 3D 小标题化合物在 30ml  
乙醇中的溶液加热至 65 °C, 并反应约 60 小时。得到的混合物经减压浓  
缩得到一泡沫状物。该泡沫状物用径向层析 (4000 微米板; 洗脱剂为  
1 % 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 1.8g 所需的标题化合物。将混合  
15 的部分合并, 得到 326mg 混合的非对映体, 该非对映体再用径向层析  
(2000 微米板; 洗脱剂为 1 % 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到另外的  
228mg 所需化合物。

产量: 2.03g (80.5%)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30 (m, 10H); 5.80 (m, 2H);  
5.08 (AB, 2H); 3.95 (m, 2H); 3.42 (m, 2H);  
20 3.17 (m, 3H); 2.90 (m, 2H); 2.67 (m, 1H);  
2.58 (m, 1H); 2.48 (m, 1H); 2.35 (m, 2H);  
1.98 (m, 4H); 和 1.30 (s, 9H).

### 实施例 8

25 N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 4 - 苯硫基 - 3R - 氨基 - 丁基]  
- (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

基本上按照实施例 3D 所述的方法, 用 1.8g (3.15mmol) 实施例 7  
小标题化合物, 2.1ml 三甲基碘硅烷在 20ml 1:1 乙腈/二氯甲烷混合液中的  
溶液制备所需的标题化合物, 得到 1.18g 白色固体 (86 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (m, 2H); 7.28 (m, 2H);  
30 7.20 (m, 1H); 6.23 (s, 2H); 3.65 (s, 1H);  
3.28 (m, 3H); 2.90 (m, 4H); 2.70 (m, 2H);  
2.58 (m, 1H); 2.43 (m, 1H); 2.34 (m, 1H);

2.05 (m, 4H); 1.80 (m, 3H); and 1.32 (s, 9H).  
IR (CHCl<sub>3</sub>): 3430; 3005; 2973; 1670; 1514; 1456; 1366;  
and 1090 cm<sup>-1</sup>.  
MS: m/e 437 (M<sup>+</sup>).

5

### 实施例 9

A. (±) - 顺式 - 2 - 异丙基 - 3 - 四氢噻吩琥珀酰亚胺基碳酸酯  
向 1.75g (11.97mmol) (±) - 顺式 - 2 - 异丙基 - 3 - 羟基 -  
四氢噻吩的 12ml 乙腈溶液中加入 5.0ml 三乙胺, 随后加入 4.61g  
(18.0mmol) N,N' - 二琥珀酰亚胺基碳酸酯。所得反应混合物于室温  
10 反应约 6 小时, 然后减压浓缩, 得到一残余物。该残余物再溶解于乙酸  
乙酯中, 用柱层析 (60g SiO<sub>2</sub>; 洗脱剂为 40 % 乙酸乙酯的己烷溶液) 分  
离出所需化合物。将含所需化合物的部分合并, 并减压浓缩, 得到一油  
状物。该油状物再溶解于乙酸乙酯中, 得到的溶液用饱和碳酸氢钠溶液洗  
涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到 1.75g 黄色油状物 (51  
15 % )。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.42 (m, 1H); 3.24 (m, 1H);  
3.02 (m, 2H); 2.84 (s, 4H); 2.52 (m, 1H);  
2.02 (m, 2H); 和 1.0 (m, 6H)。

20

B. N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N (2'R - 异丙基 - 四  
氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基 - ) - 丁基] - (3aR,7aS) -  
噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

和

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N (2'S - 异丙基 - 四  
25 氢苯硫 - 3'S - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基 - ) - 丁基] - (3aR,7aS) -  
噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

向 40mg(0.0915mmol) 实施例 8 标题化合物的 1ml 二氯甲烷溶液中加入  
26 μl (0.184mmol) 三乙胺, 随后加入 27mg (0.092mmol) 实施例  
9A 小标题化合物。所得的反应混合物于室温反应约 30 分钟, 然后减压  
30 浓缩至干, 得到一残余物。该残余物再溶解于二氯甲烷中, 经层析 (洗  
脱剂为 50 % 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到小标题化合物。

产量: 24mg

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30 (m, 5H); 5.88 (s, 1H);  
5.44 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H); 5.37 (s, 1H); 3.88 (m, 2H);  
3.35 (m, 2H); 3.18 (m, 3H); 2.90 (m, 4H);  
2.65 (m, 2H); 2.55 (m, 1H); 2.35 (m, 3H);  
1.95 (m, 5H); 1.35 (s, 9H); 和 0.95 (m, 6H).

产量: 23mg

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30 (m, 5H); 5.84 (s, 1H);  
5.60 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H); 5.37 (m, 1H); 3.94 (m, 1H);  
3.86 (m, 1H); 3.35 (m, 2H); 3.20 (m, 3H);  
2.90 (m, 4H); 2.65 (m, 2H); 2.53 (m, 1H);  
2.35 (m, 3H); 1.98 (m, 5H); 1.35 (s, 9H);  
和 0.98 (m, 6H).

### 实施例 10

A. (±) - 顺式 - 1,1 - 二氧 - 2 - 异丙基 - 3 - 四氢噻吩琥珀酰  
亚胺基碳酸酯

向冷却 (0 °C) 的 1.63g(5.68mmol) 实施例 9A 小标题化合物于 50ml  
二氯甲烷的溶液中加入 2.36g(11.64mmol) 85 % 间 - 氯过苯甲酸  
(MCPBA)。将得到的反应混合物温至室温, 反应约 2 小时, 然后用 30ml  
二氯甲烷稀释。得到的混合物与 50ml 饱和碳酸氢钠溶液合并, 形成的二  
层进行分离。有机层经硫酸钠干燥, 过滤和减压浓缩, 得到 1.63g 白色泡  
沫状物 (90 %), 该泡沫状物未进一步纯化即可应用。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.52 (m, 1H); 3.24 (m, 2H);  
2.82 (s, 4H); 2.78 (m, 1H); 2.60 (m, 1H);  
2.35 (m, 1H); 2.18 (m, 1H); 1.22 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H);  
和 1.02 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H).

B. N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N (1,1' - 二氧 - 2'R  
- 异丙基 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基 - ) 丁基]  
- (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

和

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N (1,1' - 二氧 - 2'S  
- 异丙基 - 四氢苯硫 - 3'S - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基 - ) 丁基] -

- (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

基本上按照实施例 9B 所述的方法, 用 102mg(0.233mmol)实施例 8 标题化合物、67  $\mu$ l (0.48mmol) 三乙胺和 77mg(0.24mmol)实施例 10A 小标题化合物于 2ml 二氯甲烷中的溶液制备小标题化合物, 得到小标题

5 化合物。  
产量: 52mg

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30 (m, 5H); 5.82 (s, 1H);  
5.67 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H); 5.48 (m, 1H); 3.88 (m, 2H);  
3.35 (m, 2H); 3.18 (m, 3H); 2.90 (m, 2H);  
10 2.65 (m, 3H); 2.55 (m, 1H); 2.40 (m, 1H);  
2.10 (m, 8H); 1.37 (s, 9H); 1.20 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H);  
和 0.95 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H).

产量: 51mg

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30 (m, 5H);  
15 5.85 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H); 5.78 (s, 1H); 5.50 (m, 1H);  
3.94 (m, 1H); 3.86 (m, 1H); 3.35 (m, 2H);  
3.20 (m, 3H); 2.90 (m, 2H); 2.67 (m, 3H);  
2.55 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.25 (m, 3H);  
2.0 (m, 5H); 1.36 (s, 9H); 1.22 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H);  
20 和 1.0 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H).

### 实施例 11

A. (±) - 3 - 四氢噻吩琥珀酰亚胺基碳酸酯

向 0.91g(8.58mmol) (±) - 羟基 - 四氢噻吩的 10ml 无水乙腈溶液中加入 3.6ml 三乙胺, 随后加入 3.3g(12.9mmol)N,N' - 二琥珀酰亚胺基碳酸酯。得到的反应混合物于 23  $^{\circ}\text{C}$  反应约 18 小时, 然后减压浓缩, 得到

25 一残余物。该残余物再溶解于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液的混合液中。形成的二层进行分离, 有机层用饱和盐水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到一油状物, 该油状物未经进一步纯化即可应用。

30 MS(FD): 245.

B. (±) - 3 - (1,1 - 二氧 - 四氢噻吩琥珀酰亚胺基碳酸酯

基本上按照实施例 10A 所述的方法, 用 0.88g(3.59mmol)实施例 11A

小标题化合物和 2.4g(7.54mmol)55 % MCPBA 的 5ml 二氯甲烷溶液制备所需的小标题化合物, 得到 1.2ml 油状物。该油状物经快速层析(洗脱剂为乙酸乙酯)纯化, 得到 0.28g 胶粘的白色固体(28%)。

MS(FD): 278 (100)。

5 C. N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N (1,'1' - 二氧 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基 - ) - 丁基] - (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

和

10 N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N (1,'1' - 二氧 - 四氢苯硫 - 3'S - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基 - ) - 丁基] - (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

向 30mg(0.068mmol)实施例 8 标题化合物和 17ml 三乙胺的 1ml 二氯甲烷溶液中加入 17mg(0.0622mmol)实施例 11B 小标题化合物于 1ml 二氯甲烷中的混合物。得到的反应混合物反应约 3 小时, 然后减压浓缩, 得到一残余物。该残余物经快速层析(洗脱剂为 3.5% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到小标题化合物。

15 产量: 11 mg(27%)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.20-7.43 (m, 5H);

20 6.17 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H); 5.78 (br.s, 1H); 5.39 (m, 1H);  
4.05 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 1.82-3.43 (m, 22H);  
和 1.38 (s, 9H)。

MS(FD): 600 (100)。

产量: 6mg(15%)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.18-7.42 (m, 5H);

25 6.14 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H); 5.80 (br.s, 1H);  
5.40 (br.s, 1H); 3.90-4.08 (m, 2H);  
3.30-3.42 (m, 3H); 3.03-3.28 (m, 5H);  
2.83-3.00 (m, 3H); 2.22-2.70 (m, 7H);  
1.80-2.20 (m, 4H); 和 1.38 (s, 9H)。

30 MS(FAB) for  $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$ :

计算值: 600.2236;

实测值: 600.2234。

## 实施例 12

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1,'1' - 二氧 - 四氢苯硫 - 3'R - 基甲基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基 - 丁基] - (3aR,7aS) - 噻吩并 [3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

5

和

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1,'1' - 二氧 - 四氢苯硫 - 3'S - 基甲基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基 - 丁基] - (3aR,7aS) - 噻吩并 [3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

向冷却(0 ℃)的 46mg(0.105mmol)实施例 8 标题化合物、 19mg  
10 ( 0.105mmol ) ( ± ) - 3 - 四氢噻吩砒基乙酸和 14mg(0.105mmol)羟基苯并三唑水合物 ( HOBt · H<sub>2</sub>O ) 于 1.5ml 四氢呋喃的溶液中加入 22mg(0.105mmol)二环己基碳化二亚胺 ( DCC )。反应混合物温至室温并反应约 30 小时。当用 TLC 检查表明反应基本上完成时, 反应混合物用 2ml 乙醚稀释, 然后通过小的棉花塞过滤。将得到的滤液减压浓缩,  
15 然后经快速层析 ( 梯度洗脱剂为 3 - 4 % 甲醇的二氯甲烷溶液 ) 纯化, 得到 50mg 白色泡沫状物 ( 79 % ), 该泡沫状物含有标题化合物的混合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.18-7.50 (m, 6H);

5.76 (br.s, 1H); 4.33 (m, 1H); 4.10 (m, 1H);

20

1.80-3.50 (m, 25H); 和: 1.36 (s, 9H).

MS(FD): 598, 497 (100).

元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub>:

计算值: C, 56.25; H, 7.25; N, 7.03;

25

实测值: C, 55.98; H, 7.19; N, 6.90。

## 实施例 13

A. ( ± ) - 顺式 - 2 - 甲基 - 3 - 四氢呋喃琥珀酰亚胺基碳酸酯

基本上按照实施例 9A 所述的方法, 用 1.6g(15.7mmol)2(R,S) - 甲基 - 3 - 羟基 - 呋喃的外消旋混合物、 6.7ml(48mmol)三乙胺和 6.4g  
30 ( 25mmol ) N,N' - 二琥珀酰亚胺基碳酸酯于 16ml 乙腈中的溶液制备所需化合物, 得到一残余物。该残余物经柱层析 ( SiO<sub>2</sub>; 梯度洗脱剂为 10 ~ 20 % 乙酸的二氯甲烷溶液 ) 纯化, 得到小标题化合物。

产量: 110mg

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.22 (m, 1H); 4.10 (m, 1H);  
3.95 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 2.82 (s, 4H);  
2.38 (m, 1H); 2.20 (m, 1H); 和 1.35 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 3H).

5

注: 90mg 反式异构体也被分离出来。该化合物峰的化学位移约为  $\delta$  5.2, 与顺式异构体的信号是一致的, 类似化合物的反式异构体具有相应的化学位移  $\delta$  4.9。

B. N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3R - N ( 2'R - 甲基 -  
10 四氢噻吩 - 3'R - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基-) - 丁基 ] - ( 3aR,  
7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6s ) - 甲酰胺  
和

N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3R - N ( 2'S - 甲基 -  
四氢噻吩 - 3'S - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基-) - 丁基 ] - ( 3aR,  
15 7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6s ) - 甲酰胺

向 36mg ( 0.15mmol ) 实施例 13A ( 产量为 110mg 异构体 ) 小标题  
化合物于二氯甲烷的混合物中加入 58mg ( 0.13mmol ) 实施例 8 标题化  
合物, 随后加入 42  $\mu$  l 三乙胺。得到的反应混合物反应约 2 小时。当用  
薄层层析检查表明反应基本上完成时, 将混合物减压浓缩, 得到 - 残余  
20 物。该残余物再溶解于二氯甲烷中, 然后用径向层析 ( 洗脱剂为 30 % 乙  
酸乙酯的己烷溶液 ) 纯化, 得到小标题化合物。

产量: 17mg

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 (m, 2H); 7.30 (m, 2H);  
25 7.20 (m, 1H); 5.80 (s, 1H); 5.60 (br.m, 1H);  
5.15 (m, 1H); 3.95 (m, 4H); 3.75 (m, 1H);  
3.40 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 3.12 (br.s, 1H);  
2.90 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.50 (m, 1H);  
2.30 (m, 3H); 2.00 (m, 5H); 1.36 (s, 9H);  
和 1.20 (m, 3H).

30

产量 26mg

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 (m, 2H); 7.30 (m, 2H);  
 7.20 (m, 1H); 5.80 (s, 1H); 5.75 (br.m, 1H);  
 5.15 (m, 1H); 3.90 (m, 4H); 3.75 (m, 1H);  
 3.40 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 3.08 (br.s, 1H);  
 2.90 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.60 (m, 1H);  
 2.50 (m, 1H); 2.30 (m, 3H); 2.00 (m, 5H);  
 1.35 (s, 9H); 和 1.25 (m, 3H).

#### 实施例 14

##### A. 喹哪啶酸五氟苯基酯

10 向 15.0g (86.6mmol) 喹哪啶酸和 20.8g (113mmol) 五氟酚于 200ml 四氢呋喃的混合物中一次加入 18.3g (95.3mmol) 二氯乙烷。反应混合物于室温剧烈搅拌约 2 小时, 结果形成胶质沉淀。从胶质中滗出溶液, 胶质用二氯甲烷洗涤。合并的有机层用己烷稀释, 依次用 50ml 0.1N 硫酸氢钠、50ml 1N 碳酸钾和 50ml 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到淡桃红色的固体。该固体溶于 30ml 热乙醚中, 随后溶于 400ml 热己烷中。将得到的溶液冷至室温, 然后在 0℃, 冷却约 90 分钟, 得到 21.6g 无色针状物 (73%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H);  
 7.86 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H); 7.95 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H);  
 8.29-8.42 (m, 3H).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3035, 2997, 1763, 1522, 1285, 1068, 998,  
 842  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析  $\text{C}_{16}\text{H}_6\text{NO}_2\text{F}_5$ :

计算值: C, 56.65; H, 1.78; N, 4.13

25 实测值: C, 56.66; H, 1.77; N, 4.12.

B. 2S - N (喹啉 - 2 - 基羰基) 氨基 - 3 - 氧 - 3 - 氨基 - 丙酸

17.9g (51.2mmol) 实施例 14A 小标题化合物、6.99g (46.6mmol)

L - 天冬酰胺 - 水合物、15.7g (186mmol) 碳酸氢钠在 265ml 水和 219ml 二噁烷中的混合物于室温下剧烈搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩以除去二噁烷, 得到的水层用 2N 硫酸氢钠酸化至 pH3。水层再用 3:1 氯仿/异丙醇混合液萃取 3 次, 每次 60ml。合并的有机层用 50ml 饱和盐水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到 - 无色固体。

该固体用 500ml 乙醚和 250ml 热己烷洗涤以除去残余的五氟酚，然后于 80 °C 真空箱中干燥 3 小时，得到 10.61g ( 79 % ) 所需的产物。

$[\alpha]_D^{+16.54}$  ( DMSO ) 。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  2.68 (dd,  $J=16.0, 4.9\text{Hz}$ , 1H),

5 2.81 (dd,  $J=16.0, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 4.74-4.81 (m, 1H),

6.96 (s, 1H), 7.70 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H),

7.85 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 8.05-8.15 (m, 3H),

8.56 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 9.12 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H),

12.8 (s, 1H) .

10 IR (KBr): 3385, 3367, 3216, 1171, 1662, 1523, 1499, 1427,  
780, 592  $\text{cm}^{-1}$  .

MS(FD):  $m/e$  288( $\text{M}^+$ ), 288(100) .

元素分析  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ :

计算值: C, 58.53; H, 4.56; N, 14.63

15 实测值: C, 58.80; H, 4.57; N, 14.56 .

C. N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3R - 苯硫基甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - ( 2 - 氧 - 2 - 氨基 ) 乙基 - 6 - 氮杂 - 7 - 氧 - 7 - 喹啉 - 2 - 基 ) - 庚基 ] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-C ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

20 向 50mg ( 0.114mmol ) 实施例 8 标题化合物、 35mg ( 0.123mmol ) 实施例 14B 小标题化合物和 17mg ( 0.123mmol ) HOBT ·  $\text{H}_2\text{O}$  于含 0.2ml 二甲基甲酰胺的 2ml 四氢呋喃的溶液中加入 24mg ( 0.120mmol ) DCC 。得到的反应混合物于室温下反应约 16 小时，然后过滤和减压浓缩，得到褐色泡沫状物。该泡沫状物用径向层析 ( 1000 微米板；洗脱剂  
25 为 5 % 甲醇的二氯甲烷溶液 ) 纯化，得到 62mg 所需的化合物 (75 % ) 。

#### 实施例 15

A. 2 - N ( 乙酰基 ) 氨基 - 4 - 甲磺酰基 - 丁酸

向 300mg ( 1.57mmol ) N - ( 乙酰基 ) - D - 甲硫氨酸于 2ml 甲醇的溶液中加入过硫酸氢钾制剂 ( oxone<sup>®</sup> ) 于 2ml 水中的溶液。得到的  
30 反应混合物搅拌约 16 小时，然后用 50ml 二氯甲烷和 6ml 水稀释。形成的二层进行分离，有机层用 20 % 异丙醇的二氯甲烷溶液洗涤。将合并的有机部分减压浓缩至干，得到 150mg 白色固体 ( 43 % ) 。

B. N-叔丁基-八氢-5〔2R-羟基-3R-苯硫基甲基-4-氮杂-5-氧-6R-N-(乙酰基)氨基-8-甲磺酰基-辛基〕-(3aR,7aS)-噻吩并〔3,2-c〕吡啶-(6S)-甲酰胺

基本上按实施例 14B 所述的方法, 用 60mg (0.137mmol) 实施例 8 标题化合物、33mg (0.148mmol) 实施例 15A 小标题化合物和 20mg (0.148mmol) HOBT·H<sub>2</sub>O 以及 29mg (0.142mmol) DCC 于含 0.2ml 二甲基甲酰胺的 2ml 四氢呋喃中制备所需的化合物。粗品用径向层析 (1000 微米板; 洗脱剂为 8% 甲醇的乙酸乙酯溶液) 纯化, 得到 59mg 所需的小标题化合物。

10

#### 实施例 16

N-叔丁基-八氢-5〔2R-羟基-3S-苯甲基-4-氮杂-5-氧-6S-N(叔丁氧基羰基)氨基-7-萘-2-基磺酰基-庚基〕-(3aR,7aS)-噻吩并〔3,2-c〕吡啶-(6S)-甲酰胺

基本上按照实施例 12 所述的方法, 用 61mg (0.15mmol) 实施例 6 标题化合物、58mg (0.153mmol) 2S-N(乙酰基)氨基-3-萘-2-基磺酰基丙酸、21mg (0.53mmol) HOBT·H<sub>2</sub>O 和 31mg (0.15mmol) DCC 于四氢呋喃中制备所需的小标题化合物, 得到一残余物。该残余物用径向层析 (2000 微米板; 洗脱剂为 4% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 87mg 所需的小标题化合物 (75%)。

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.45 (s, 1H); 7.98 (m, 2H);  
7.83 (m, 2H); 7.83 (m, 1H); 7.70 (m, 2H);  
7.22 (m, 5H); 6.68 (m, 1H); 6.15 (s, 1H);  
5.72 (d, J=8Hz, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.20 (m, 1H);  
3.95 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.45 (m, 1H);  
3.25 (m, 3H); 2.93 (m, 4H); 2.70 (m, 2H);  
2.55 (m, 1H); 2.38 (m, 2H); 2.07 (m, 2H);  
1.90 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 和 1.30 (s, 9H)。

25

#### 实施例 17

A. N-叔丁基-八氢-5〔2R-羟基-3S-苯甲基-4-氮杂-5-氧-6S-氨基-7-萘-2-基磺酰基-庚基〕-(3aR,7aS)-噻吩并〔3,2-c〕吡啶-(6S)-甲酰胺

基本上按照实施例 19A 所述的方法, 用 85mg (0.111mmol) 实施

例 16 小标题化合物和 2ml 三氟乙酸于 2ml 二氯甲烷中制备所需的小标题化合物，得到 92mg 固体，该固体未经进一步纯化即可应用。

B. N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3S - 苯甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - N ( 甲磺酰基 ) 氨基 - 7 - 萘 - 2 - 基磺酰基 - 庚基 ]  
5 - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

基本上按照实施例 19B 所述的方法，用 74mg ( 0.111mmol ) 实施例 17A 小标题化合物、 18  $\mu$  l N - 甲基吗啉和 112  $\mu$  l 甲磺酰氯溶液 ( 100  $\mu$  l 甲磺酰氯于 1ml 二氯甲烷中 ) 于二氯甲烷中制备所需的小标题化合物，得到 - 残余物。该残余物用径向层析 ( 1000 微米板；洗脱剂  
10 为 2 % 甲醇的氯仿溶液 ) 纯化，得到 24mg 所需的小标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.55 (s, 1H); 8.07 (m, 2H);  
7.98 (d, J=6Hz, 1H); 7.85 (d, J=6Hz, 1H);  
7.72 (m, 2H); 7.40 (d, J=8Hz, 1H); 7.15 (m, 5H);  
7.00 (m, 1H); 6.08 (s, 1H); 5.98 (m, 1H);  
15 4.60 (m, 1H); 4.35 (m, 1H); 3.95 (m, 1H);  
3.40 (m, 1H); 3.25 (m, 3H); 3.25 (m, 3H);  
2.98 (m, 4H); 2.95 (s, 3H); 2.72 (m, 2H);  
2.42 (m, 3H); 2.08 (m, 4H); 和 1.35 (s, 9H).

C. N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3S - 苯甲基 - 4 - 氮杂  
20 - 5 - 氧 - 6S - N ( 三氟甲基羰基 ) 氨基 - 7 - 萘 - 2 - 基磺酰基 - 庚基 ] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

从实施例 17B 的反应混合物中分离出所需的小标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.50 (s, 1H); 8.05 (m, 2H);  
7.98 (d, J=6Hz, 1H); 7.82 (d, J=6Hz, 1H);  
25 7.72 (m, 2H); 7.55 (d, J=8Hz, 1H); 7.15 (m, 5H);  
6.95 (m, 1H); 5.95 (m, 1H); 4.98 (m, 1H);  
4.35 (m, 1H); 3.98 (m, 1H); 3.30 (m, 3H);  
3.17 (m, 1H); 2.95 (m, 4H); 2.70 (m, 2H);  
2.45 (m, 3H); 2.05 (m, 4H); 和 1.33 (s, 9H).

### 30 实施例 18

N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羧基 - 3S - 苯甲基 - 4 - 氮杂 - 5  
- 氧 - 6S - N ( 叔丁氧基羰基 ) 氨基 - 7 - 对氟苯磺酰基 - 庚基 ] -

( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-C ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

基本上按照实施例 16 所述的方法, 用 6mg ( 0.15mmol ) 实施例 6 标题化合物、 0.53g ( 0.15mmol ) 2S - N ( 叔丁氧基羰基 ) 氨基 - 3 - 对氟 - 苯磺酰基丙酸、 21mg ( 0.15mmol ) HOBt · H<sub>2</sub>O 和 31mg ( 0.15mmol ) DCC 于 2ml 四氢呋喃中制备标题化合物, 得到粗品。该粗品用径向层析 ( 2000 微米板; 梯度洗脱剂为 3 ~ 4 % 甲醇的二氯甲烷溶液 ) 纯化, 得到 90mg 所需化合物 ( 82 % )。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90 (m, 2H); 6.77 (m, 1H);

6.08 (s, 1H); 5.68 (d, J=8Hz, 1H);

4.42 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.92 (m, 1H);

3.45 (m, 2H); 3.25 (m, 3H); 2.93 (m, 4H);

2.70 (m, 2H); 2.55 (m, 1H); 2.38 (m, 2H);

2.08 (m, 2H); 1.93 (m, 2H); 1.44 (s, 9H);

和 1.35 (s, 9H)。

#### 实施例 19

A. N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3S - 苯甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - 氨基 - 7 - 对氟苯磺酰基 - 庚基 ] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

向 90mg ( 0.123mmol ) 实施例 18 标题化合物于 2ml 二氯甲烷的溶液中加入 2ml 三氟乙酸。大约 30 分钟后, 反应混合物用 15ml 二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸钠干燥、过滤, 然后减压浓缩, 得到一油状物, 该油状物在放置中析出结晶。结晶再溶解在二氯甲烷 / 乙醚混合液中, 随后加入己烷。将得到的混合物减压浓缩至干, 得到白色固体, 该固体未经进一步纯化即可应用。

B. N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3S - 苯甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - N ( 甲磺酰基 ) 氨基 - 7 - 对氟苯磺酰基 - 庚基 ] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

向冷却 ( 0 °C ) 的 78mg ( 0.123mmol ) 实施例 19A 小标题化合物和 21 μl ( 0.123mmol ) N - 甲基吗啉于 2ml 二氯甲烷的溶液中加入 126 μl ( 0.111mmol ) 甲磺酰氯溶液 ( 100 μl 甲磺酰氯于 1ml 二氯甲烷中 )。大约 10 分钟后, 将反应混合物减压浓缩, 得到 0.1ml 体积, 该液体用 TCL 检验是否有原料存在。反应混合物用径向层析 ( 1000 微米

板；洗脱剂为 2 % 甲醇的氯仿溶液）纯化，得到 20mg 所需的小标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95 (m, 2H);

7.42 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H); 7.20 (m, 8H); 6.05 (m, 1H);

5 5.95 (s, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.35 (m, 1H);

3.92 (m, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.23 (m, 3H);

2.98 (m, 3H); 2.95 (s, 3H); 2.70 (m, 3H);

2.55 (m, 1H); 2.30 (m, 3H); 2.05 (m, 3H);

和 1.35 (s, 9H).

MS:  $m/e$  713 ( $M^+$ ).

10

C. N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3S - 苯甲基 - 4 - 氮杂  
- 5 - 氧 - 6S - N (三氟甲基羰基) 氨基 - 7 - 对氟苯磺酰基 - 庚基 ]  
- ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

从实施例 19B 所述的反应混合物中分离出小标题化合物。

15

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.90 (m, 2H);

7.55 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H); 7.22 (m, 8H); 5.78 (s, 1H);

4.80 (m, 1H); 4.38 (m, 1H); 3.95 (m, 1H);

3.30 (m, 3H); 3.10 (m, 2H); 2.95 (m, 3H);

2.70 (m, 3H); 2.50 (m, 1H); 2.37 (m, 2H);

20 2.20 (m, 1H); 2.03 (m, 3H); 和 1.35 (s, 9H).

MS:  $m/e$  731 ( $M^+$ ).

## 实施例 20

A. N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3R - 苯硫基甲基 - 4 - 氮  
杂 - 5 - 氧 - 6S - N (叔丁氧基羰基) 氨基 - 7 - 对氟苯磺酰基 - 庚基 ]  
25 - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

基本上按照实施例 16 所述的方法，用 80mg(0.183mmol) 实施例 8 标  
题化合物、64mg(0.183mmol) 2S - N (叔丁氧基羰基) 氨基-3-对氟-苯  
磺酰基丙酸、25mg(0.183mmol) HOBt ·  $\text{H}_2\text{O}$  和 38mg(0.183mmol) DCC  
于 2.5ml 四氢呋喃中制备标题化合物，得到粗品。该物质经快速层析（梯  
30 度洗脱剂为 3 - 4 % 甲醇的二氯甲烷溶液）纯化，得到 130mg 白色泡沫  
状物（93 %）。

MS(FD): 768, 666 (100)。

## 实施例 21

A. N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3R - 苯硫基甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - 氨基 - 7 - 对 - 氟苯磺酰基 - 庚基 ] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

5 基本上按实施例 19A 所述的方法, 用 0.13g(0.169mmol) 实施例 20 标题化合物和 1ml 三氟乙酸于 1ml 二氯甲烷中制备所需的小标题化合物, 得到 100mg 固体, 该固体未经进一步纯化即可使用。

B. N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3R - 苯硫基甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - N ( 乙酰基 ) 氨基 - 7 - 对氟苯磺酰基 - 庚基 ] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

基本上按实施例 19B 所述的方法, 用 0.10g(0.150mmol) 实施例 21A 小标题化合物、44  $\mu$ l 三乙胺和 12  $\mu$ l 乙酰氯于 1ml 二氯甲烷中制备所需的小标题化合物。粗品经快速层析 (  $\text{SiO}_2$ ; 洗脱剂为 2 % 甲醇的二氯甲烷溶液 ) 纯化, 得到 44mg 白色固体 ( 40 % ) 。

15  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92-7.97 (m, 2H);  
7.64 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H); 7.30-7.40 (m, 2H);  
7.10-7.30 (m, 5H); 6.92 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H);  
5.89 (br.s, 1H); 4.97 (m, 1H);  
4.05-4.25 (m, 2H); 3.59-3.70 (m, 2H);  
20 3.18-3.30 (m, 4H); 2.80-3.00 (m, 2H);  
2.50-2.75 (m, 2H); 2.22-2.50 (m, 3H);  
1.96 (m, 3H); 1.78-2.10 (s, 5H);  
和 1.33 (s, 9H).

MS(FD): 709, 608.

## 实施例 22

N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3S - 苯甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - N ( 乙酰基 ) 氨基 - 7 - 对氟苯磺酰基 - 庚基 ] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

基本上按实施例 19B 所述的方法, 用 75mg(0.118mmol) 实施例 19A 小标题化合物、21  $\mu$ l ( 0.118mmol ) 三乙胺和 8.4  $\mu$ l ( 0.118mmol ) 乙酰氯于 2ml 二氯甲烷中制备所需的小标题化合物, 得到 70mg 无色玻璃状物质。该物质用径向层析 ( 梯度洗脱剂为 2.5 - 5 % 甲醇的乙酸乙酯

溶液)纯化,得到64mg白色泡沫状物。该泡沫状物用HPLC(洗脱剂为30%水的甲醇溶液)进一步纯化,得到所需的标题化合物(纯度>96%)。MS(FD): 676。

#### 实施例 23

5 (实施例 19C 的另一个制备方法)

N-叔丁基-八氢-5〔2R-羟基-3S-苯甲基-4-氮杂-5-氧-6S-N(三氟甲基羰基)氨基-7-对氟苯磺酰基-庚基〕-(3aR,7aS)-噻吩并〔3,2-c〕吡啶-(6S)-甲酰胺

73mg(0.115mmol)实施例 19A 小标题化合物和 22  $\mu$ l (0.172mmol)

10 S-乙基三氟硫代乙酸酯( $\text{CF}_3\text{COSCH}_2\text{CH}_3$ )于2ml乙醇中的溶液于室温下反应约48小时。当用薄层层析检查表明反应基本上完成时,将所得混合物减压浓缩,得到100mg无色胶状物和40mg起始的胺(实施例 19A 化合物)。胶状物用径向层析(梯度洗脱剂为5-7%甲醇的乙酸乙酯溶液)纯化,得到28mg所需的标题化合物。基本上按上述方法将回收的  
15 胺与4滴S-乙基三氟硫代乙酸酯反应,得到另外的20mg所需的标题化合物。

总收率: 48mg。

#### 实施例 24

A. N-叔丁基-八氢-5〔2R-羟基-3S-苯甲基-4-氮杂-  
20 5-氧-6S-N(叔丁氧基羰基)氨基-7-喹啉-8-基磺酰基-庚基〕-(3aR,7aS)-噻吩并〔3,2-c〕吡啶-(6S)-甲酰胺

基本上按照实施例 12 所述的方法,用290mg(0.72mmol)实施例 6 标题化合物、274mg(0.72mmol)2S-N(叔丁氧基羰基)氨基-3-喹啉-8-基磺酰基丙酸、98mg(0.72mmol)HOBT·H<sub>2</sub>O和149mg(0.72mmol)  
25 DCC于7ml四氢呋喃中制备所需的小标题化合物,得到淡棕色泡沫状物。该泡沫状物用径向层析(洗脱剂为2.5%甲醇的乙酸乙酯溶液)纯化,得到380mg白色玻璃状物。

产率: 75%

元素元素分析  $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$ :

30 计算值: C, 60.99; H, 6.96; N, 9.12

实测值: C, 60.75; H, 6.96; N, 8.95。

B. N-叔丁基-八氢-5〔2R-羟基-3S-苯甲基-4-氮杂-

5-氧-6S-N(三氟甲基羰基)氨基-7-喹啉-8-基磺酰基-庚基]- (3aR,7aS)-噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺

基本上按照实施例 19A 所述的方法, 首先将 76mg(0.099mmol) 实施例 24A 小标题化合物和 2ml 三氟乙酸于 1ml 二氯甲烷中反应, 得到一残余物。该残余物与 4 滴 S-乙基三氟硫代乙酸酯于 2ml 乙醇中反应, 得到的反应混合物基本上按照实施例 23 所述的方法反应, 得到粗品。该物质用径向层析(洗脱剂为 2% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 46mg 白色粉末状物。

#### 实施例 25

10 N-叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3S-苯甲基-4-氮杂-5-氧-6S-N(乙酰基)氨基-7-喹啉-8-基磺酰基-庚基]- (3aR,7aS)-噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺

基本上按照实施例 19A 所述的方法, 首先将 100mg(0.13mmol) 实施例 24A 小标题化合物和 1.5ml 三氟乙酸于 1.5ml 二氯甲烷中反应, 得到一残余物。该残余物再溶解在 1.5ml 二氯甲烷中, 并与 20  $\mu$ l (0.143mmol) 三乙胺反应, 随后加入 10.2  $\mu$ l (0.143mmol) 乙酰氯。得到的反应混合物基本上按照实施例 19B 所述的方法反应, 得到 80mg 玻璃状固体。该物质用径向层析(洗脱剂为 3% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 52mg 白色粉末状物。

20 元素元素分析  $C_{36}H_{47}N_5O_6S_2$ :

计算值: C, 60.91; H, 6.67; N, 9.87

实测值: C, 60.85; H, 6.37; N, 9.60。

#### 实施例 26

25 N-叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3S-苯甲基-4-氮杂-5-氧-6S-N(甲磺酰基)氨基-7-喹啉-8-基磺酰基-庚基]- (3aR,7aS)-噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺

基本上按照实施例 25 所述的方法, 首先将 51mg (0.066mmol) 实施例 24A 小标题化合物和 1ml 三氟乙酸于 1ml 二氯甲烷中反应制备所需的标题化合物, 得到一残余物。该残余物再溶解于 1ml 二氯甲烷中, 并与 18.4  $\mu$ l (0.132mmol) 三乙胺和 5.6  $\mu$ l (0.072mmol) 甲磺酰氯反应, 得到粗品。该物质用径向层析(洗脱剂为含 0.1% 氢氧化铵的 3% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 18mg 白色粉末状物。

### 实施例 27

A. N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3S - 苯甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - N (叔丁氧基羰基)氨基 - 7 - 萘 - 2 - 基磺酰基 - 庚基 ] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

基本上按照实施例 12 所述的方法, 用 220mg(0.72mmol)实施例 6 标题化合物、 274mg(0.72mmol)2S - N (叔丁氧基羰基)氨基 - 3 - 萘 - 2 - 基磺酰基丙酸、 98mg(0.72mmol)HOBT · H<sub>2</sub>O 和 149mg(0.72mmol) DCC 于 7ml 四氢呋喃中制备所需的小标题化合物, 得到粗品。该物质用径向层析 (洗脱剂为 2.5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 390mg 泡沫状物。

产率: 70.7%。

MS(FD): 768

元素分析 C<sub>40</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>:

计算值: C, 62.64; H, 7.10; N, 7.30

实测值: C, 62.86; H, 7.18; N, 7.36。

B. N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3S - 苯甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - N (三氟甲基羰基)氨基 - 7 - 萘 - 2 - 基磺酰基 - 庚基 ] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

基本上按照实施例 24B 所述的方法制备所需的小标题化合物, 首先, 将 154mg(0.2mmol)实施例 27A 小标题化合物和 3ml 三氟乙酸于 3ml 二氯甲烷中反应, 得到一残余物。该残余物再溶解于 2ml 乙腈中, 并加入 32  $\mu$ l ( 0.25mmol ) S - 乙基三氟硫代乙酸酯。所得的反应混合物用 TLC 监测。约 12 小时后, 加入另外的 3 滴 S - 乙基三氟硫代乙酸酯, 得到反应混合物。当反应基本上完成时, 分离出粗品, 用径向层析 (洗脱剂为 2 % 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 96mg 白色玻璃状固体。

### 实施例 28

N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3S - 苯甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - N (叔丁氧基羰基)氨基 - 7 - 萘 - 2 - 基磺酰基 - 庚基 ] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

基本上按照实施例 25 所述的方法制备所需的标题化合物。首先, 115mg(0.15mmol)实施例 24A 小标题化合物和 1ml 三氟乙酸于 1ml 二氯甲烷中反应, 得到一残余物。该残余物再溶解于 1ml 二氯甲烷中, 并与

11.7  $\mu\text{l}$  ( 0.165mmol ) 乙酰氯在 23  $\mu\text{l}$  ( 0.165mmol ) 三乙胺存在下反应, 得到一油状物。该油状物用经向层析 ( 硅胶, 洗脱剂为 3 % 甲醇的二氯甲烷溶液 ) 纯化, 得到 66mg 白色粉末状物。

元素元素分析  $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ :

- 5        计算值: C, 62.69; H, 6.82; N, 7.90  
         实测值: C, 62.68; H, 6.91; N, 7.98。

#### 实施例 29

N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3R - 苯硫基甲基 - 4 - 氮杂  
- 5 - 氧 - 6S - N ( 三氟甲基羰基 ) 氨基 - 7 - 对氟苯磺酰基 - 庚基 ]  
10 - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

基本上按照实施例 23 所述的方法, 用 0.140mg(0.210mmol) 实施例  
21A 小标题化合物和 70  $\mu\text{l}$  S - 乙基三氟硫代乙酸酯于 1ml 二氯甲烷中  
制备所需的小标题化合物, 得到粗品。该物质用径向层析 ( 洗脱剂为 2  
% 甲醇的二氯甲烷溶液 ) 纯化, 得到 65mg 小标题化合物。

15 产率: 41 %

$^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ):  $\delta$  8.20 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H);

7.95 (m, 3H); 7.30 (m, 7H); 5.62 (m, 1H);

4.90 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 3.75 (m, 2H);

3.30 (m, 4H); 2.90 (m, 2H); 2.42 (m, 6H);

20 2.0 (m, 4H); 和 1.35 (s, 9H)。

#### 实施例 30

A. N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3R - 苯硫基甲基 - 4 - 氮  
杂 - 5 - 氧 - 6S - N ( 叔丁氧基羰基 ) 氨基 - 7 - 萘 - 2 - 基磺酰基 -  
庚基 ] - ( 3aR,7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

25 基本上按照实施例 12 所述的方法, 用 120mg(0.275mmol) 实施例 8  
标题化合物、104mg(0.275mmol) 2S - N ( 叔丁氧基羰基 ) 氨基 - 3 - 萘  
- 2 - 基磺酰基丙酸、37mg(0.275mmol) HOBT  $\cdot$   $\text{H}_2\text{O}$  和 57mg(0.275mmol)  
DCC 于四氢呋喃中制备所需的小标题化合物, 得到粗品。该物质用径向  
层析 ( 洗脱剂为 2 % 甲醇的二氯甲烷溶液 ) 纯化, 得到 169mg 小标题化  
30 合物。

产率: 77 %

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.5 (s, 1H); 7.95 (m, 4H);

7.65 (m, 2H); 7.25 (m, 5H); 5.87 (m, 2H);

4.55 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 4.02 (m, 1H);

3.72 (m, 2H); 3.25 (m, 6H); 2.85 (m, 2H);

2.60 (m, 2H); 2.43 (m, 1H); 2.32 (m, 2H);

1.95 (m, 4H); 1.40 (s, 9H); 和 1.32 (s, 9H).

B. N - 叔丁基 - 八氢 - 5 [ 2R - 羟基 - 3R - 苯硫基甲基 - 4 - 氮杂 - 5 - 氧 - 6S - N (三氟甲基羰基) 氨基 - 7 - 萘 - 2 - 基磺酰基 - 庚基 ] - ( 3aR, 7aS ) - 噻吩并 [ 3,2-c ] 吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

154mg(0.2mmol) 实施例 27A 小标题化合物和 3ml 三氟乙酸的混合物于 3ml 二氯甲烷中反应约 30 分钟, 然后减压浓缩, 得到粗品, 为三氟乙酸盐。粗品再溶解在 1ml 二氯甲烷中并与 17.9ml(0.16mmol) N - 甲基吗啉反应, 随后加入 12.6  $\mu\text{l}$  ( 0.16mmol ) 甲磺酰氯(100  $\mu\text{l}$  甲磺酰氯于 1ml 二氯甲烷中的贮备溶液)。当反应基本上完成时, 分离出所需的物质, 并用径向层析 (洗脱剂为 2 % 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 116mg 小标题化合物。

产率: 90 %

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.50 (s, 1H); 8.15 (m, 1H);

7.95 (m, 4H); 7.65 (m, 2H); 7.30 (m, 5H);

5.63 (m, 1H); 4.93 (m, 1H); 4.22 (m, 2H);

3.80 (m, 2H); 3.22 (m, 4H); 2.90 (m, 2H);

2.50 (m, 7H); 1.95 (m, 4H); 和 1.35 (s, 9H).

MS(FD):  $m/e$  796 ( $M^+ + 1$ ).

### 实施例 31

A. (  $\pm$  ) 顺式和 (  $\pm$  ) 反式, 2 - 甲基 - 3 - 羟基 - 四氢噻吩

向冷却 (  $-78^\circ\text{C}$  ) 的 1.5g(12.9mmol) 2 - 甲基 - 四氢噻吩 - 3 - 酮于 25ml 四氢呋喃的溶液中滴加 16.8ml 1M 氢化二异丁基铝 ( DIBAL ) 的甲苯溶液。所得的反应混合物搅拌约 30 分钟, 温至  $0^\circ\text{C}$ , 然后再搅拌另一个 30 分钟。向该混合物中缓慢地加入 50ml 1N 盐酸溶液, 得到的反应混合物再用乙醚稀释。形成的二层进行分离, 有机层依次用碳酸氢钠水溶液、水、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 然后减压浓缩, 得到 1.0g 无色油状物 ( 67 % )。该油状物未经进一步纯化即可应用。

B. (±)顺式和(±)反式, 2-甲基-3-四氢噻吩对硝基苯基碳酸酯  
在氮气下, 向冷却(0℃)的0.70g(5.93mmol)实施例31A小标题化合物于5ml无水四氢呋喃的溶液中加入1.79g(8.90mmol)对硝基苯基氯甲酸酯, 随后加入约2mg 4-二甲氨基吡啶(DMAP), 然后加入1.0ml  
5 (8.90mmol) 2,6-二甲基吡啶。所得的反应混合物再用另外的5ml四氢呋喃稀释, 于0℃大约反应10分钟, 再于室温反应3小时。将反应混合物过滤(用乙酸乙酯洗涤)得到约1g白色固体。得到的滤液经减压浓缩得到2.3g橙色油状物。该油状物用径向层析(4000微米板; 洗脱剂为1%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)纯化, 得到混合的组分: 1.6g(2:1 顺式,  
10 反式)和90mg(4:1 顺式, 反式), 该混合物未经进一步纯化即应用于实施例31C中。

C. (±)顺式和(±)反式, 1,1-二氧-2-甲基-3-四氢噻吩对硝基苯基碳酸酯

基本上按照实施例10A所述的方法, 用0.75g(2.65mmol)从实施例  
15 31B分离出的化合物和1.7g(5.4) MCPBA于5ml二氯甲烷中的混合物制备所需的小标题化合物, 得到0.88g粗品。该物质经快速层析(洗脱剂为1:1 乙酸乙酯和环己烷)纯化, 得到所需的化合物。

元素分析  $C_{12}H_{13}NO_7S$ :

计算值: C, 45.71; H, 4.16; N, 4.44

20 实测值: C, 45.50; H, 4.26; N, 4.71。

产量(反式异构体): 0.21 g(25%)

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.24 (d,  $J=7Hz$ , 2H);

7.37 (d,  $J=7Hz$ , 2H); 5.04 (q,  $J=5Hz$ , 1H);

3.35 (m, 2H); 3.20 (m, 1H), 2.59 (m, 1H);

25 2.41 (m, 1H); 1.45 (d,  $J=7Hz$ , 3H).

产量(顺式异构体): 0.32g 白色固体(38%)。

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3/CD_3CN$ ):  $\delta$  8.15 (d,  $J=7Hz$ , 2H);

7.28 (d,  $J=7Hz$ , 2H); 5.38 (m, 1H);

3.22 (m, 1H); 3.08 (m, 2H); 2.39 (m, 2H);

30 1.22 (d,  $J=7Hz$ , 3H).

D. N-叔丁基-八氢-5-[2R-羟基-3R-N(1',1'-二氧-2'R-甲基-四氢苯硫-3'R-基氧基羰基)氨基-4-苯硫基)-丁基]

- (3aR,7aS)-噻吩并[3,2-c]吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

和

N - 叔丁基 - 八氢 - 5 - [2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'S - 甲基 - 四氢苯硫 - 3'S - 基氧基羰基 ) 氨基 - 4 - 苯硫基 ) - 丁基]

5 - (3aR,7aS)-噻吩并[3,2-c]吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

基本上按照实施例 9B 所述的方法, 用 0.10g(0.23mmol)实施例 8 标题化合物、 64  $\mu$ l ( 0.46mmol ) 三乙胺和 72mg(0.23mmol)实施例 31C 中分离出来的(±)顺式一小标题化合物于 3ml 二氯甲烷中制备小标题化合物, 得到小标题化合物的粗品。粗品用径向层析 ( 1000 微米板; 洗脱剂为 3 % 甲醇的二氯甲烷溶液 ) 纯化, 得到 2 个组分。

元素分析  $C_{28}H_{43}N_3O_6S_3$ :

计算值: C, 54.79; H, 7.06; N, 6.84

实测值: C, 54.75; H, 7.07; N, 6.60。

组份 A

15 产量: 30mg

MS (FD): 613.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.40 (d, J=8Hz, 2H);

7.26 (m, 2H); 7.18 (t, J=7Hz, 1H);

6.00 (d, J=10Hz, 1H); 5.88 (br.s, 1H);

20 5.43 (q, J=5Hz, 1H); 3.93 (m, 2H);

3.35 (m, 2H); 3.30-3.05 (m, 5H), 2.88 (m, 2H);

2.61 (m, 2H); 2.45 (m, 1H); 2.33 (m, 4H);

2.15-1.80 (m, 5H); 1.32 (s, 9H);

1.26 (d, J=8Hz, 3H).

25 组份 B

产量: 30mg

MS (FD): 613.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.40 (d, J=8Hz, 2H);

7.26 (m, 2H); 7.18 (t, J=7Hz, 1H);

30 6.20 (d, J=10Hz, 1H); 5.90 (br.s, 1H);

5.42 (q, J=5Hz, 1H); 4.00-3.84 (m, 2H);

3.40-3.08 (m, 6H), 2.88 (m, 3H);

2.60 (m, 2H); 2.46 (m, 1H); 2.33 (m, 4H);  
2.17-1.80 (m, 5H); 1.32 (s, 9H)  
1.30 (d, J=8Hz, 3H).

### 实施例 32

5 分离顺式(±)和反式(±), 2-甲基-3-羟基-四氢噻吩

用 HPLC (钢柱, Rainin Dynamax CN, 于 Waters 4000 上进行) 从 0.68g 由实施例 31A 得到的顺式/反式混合物中分离所需的顺式和反式化合物。用 5 % 乙醚的戊烷溶液洗脱所需的化合物 (40ml/分)。

产率: 0.30g 无色油状物 (顺式)

10  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.20 (q, J=3Hz, 1H);  
3.46 (m, 1H); 3.03 (m, 1H); 2.90 (m, 1H);  
2.17 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 1.88 (s, 1H);  
1.32 (d, J=7Hz, 3H).

产量: 0.16g 无色油状物 (反式)

15  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.99 (q, J=4Hz, 1H);  
3.17 (m, 2H); 2.85 (m, 2H); 1.98 (m, 1H);  
1.19 (d, J=7Hz, 3H).

### 实施例 33

拆解(±)顺式, 2-甲基-3-羟基-四氢噻吩

20 A. (±)顺式, 2-甲基-3-乙酸乙酯-四氢噻吩

向 0.56g(4.75mmol)从实施例 32 分离出来的顺式, (±)-2-甲基-3-羟基-四氢噻吩于 3.8ml 吡啶的溶液中加入 12mg(0.095mmol)DMAP 和 3.1ml(33.2mmol)乙酸酐。得到的反应混合物于室温反应过夜。当反应基本上完成时, 反应混合物用乙醚和水稀释。形成的二层进行分离, 有机层依次用水、1N 盐酸和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩, 得到 0.8g 淡黄色油状物。该油状物用快速层析 (洗脱剂为 1:1 乙醚的己烷溶液) 纯化, 得到 0.64g 无色油状物。

产率: 84 %

30  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.39 (m, 1H); 3.62 (m, 1H);  
3.05 (m, 1H); 2.91 (m, 1H); 2.23 (m, 1H);  
2.10 (m, 1H) 重叠 2.10 (s, 3H);  
1.23 (d, J=7Hz, 3H).

B. 顺式, 2R - 甲基 - 3R - 羟基 - 四氢噻吩

将含 0.64g 实施例 33A 小标题化合物、0.05ml Triton<sup>®</sup>X - 100 (Fluka) 和从 *Pseudomonas fluorescens* (Fluka) 得到的 5mg 脂酶 PS - 800 的混合物加热至 38 °C, 并反应约 18 小时。然后反应混合物用乙醚稀释, 形成的二层进行分离, 水层用乙醚萃取 2 次, 每次 100ml。合并的有机部分经硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩, 得到 0.54g 无色油状物。该油状物用 HPLC (钢柱, Rainin Dynamax CN, 于 Waters 4000 上进行, 洗脱剂为 30 % 乙醚的己烷溶液, 45ml/分) 纯化, 得到 0.18g 所需的小标题化合物, 为无色油状物。

10 C. 顺式, 2S - 甲基 - 3S - 乙酸酯 - 四氢噻吩

从实施例 33B 所述的反应混合物中分离出小标题化合物。

产量: 0.24g 无色油状物。

#### 实施例 34

15 N - 叔丁基 - 八氢 - 5 - [2R - 羟基 - 3R - N (1',1' - 二氧 - 2'R - 甲基 - 四氢苯硫 - 3'S - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] - (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺  
和

20 N - 叔丁基 - 八氢 - 5 - [2R - 羟基 - 3R - N (1',1' - 二氧 - 2'S - 甲基 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] - (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

基本上按照实施例 9B 所述的方法, 用 119mg(0.271mmol) 实施例 8 标题化合物、75  $\mu$ l (0.542mmol) 三乙胺和 90mg(0.286mmol) 从实施例 31C 中分离的 ( $\pm$ ) 反式小标题化合物于 3ml 二氯甲烷中制备小标题化合物, 得到小标题化合物的粗品。粗品用径向层析 (2000 微米板; 洗脱剂为 2 % 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 2 个组分。

组份 A

产量: 64mg 白色固体

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.38 (d, J=7Hz, 2H);  
7.29 (d, J=7Hz, 2H); 7.20 (m, 1H);  
30 6.14 (d, J=9Hz, 1H); 5.80 (br.s, 1H);  
4.92 (q, J=5Hz, 1H); 4.00 (m, 2H);  
3.40 (d, J=6Hz, 2H); 3.30-3.02 (m, 5H);

2.90 (m, 3H); 2.60 (m, 2H); 2.43 (m, 2H);  
2.33-1.84 (m, 7H); 1.38 (d, 3H)  
1.38 (s, 9H).

元素分析  $C_{28}H_{43}N_3O_6S_3$ :

5 计算值: C, 54.79; H, 7.06; N, 6.85  
实测值: C, 54.53; H, 6.97; N, 6.56.

组份 B

产量: 65mg 白色固体

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.39 (d,  $J=7Hz$ , 2H);  
10 7.28 (d,  $J=7Hz$ , 2H); 7.20 (m, 1H);  
6.19 (d,  $J=9Hz$ , 1H); 5.78 (br.s, 1H);  
4.90 (q,  $J=5Hz$ , 1H); 4.05 (m, 1H); 3.95 (m, 1H);  
3.41 (m, 2H); 3.30-3.02 (m, 5H); 2.90 (m, 3H);  
2.60 (m, 2H); 2.42 (m, 2H); 2.30 (m, 2H);  
15 2.20-1.82 (m, 5H); 1.40 (d,  $J=7Hz$ , 3H);  
1.35 (s, 9H).

### 实施例 35

A. ( $\pm$ )顺式, 2-甲基-3-羟基-四氢噻吩

向冷却 ( $-78^\circ C$ ) 的。1.16g(10mmol)2-甲基-四氢噻吩-3-酮  
20 于5ml四氢呋喃的溶液中加入10ml 1M三-仲丁基硼氢化钾(K-Selectride)  
的四氢呋喃溶液。得到的反应混合物搅拌约 1 小时, 温至  $0^\circ C$ , 然后搅  
拌另一个 30 分钟。向该混合物中缓慢地加入 5ml 2N 氢氧化钠溶液, 随  
后加入 4ml 过氧化氢。得到的反应混合物再温至室温, 反应约 30 分钟,  
25 倒入乙醚中, 然后加入 50ml N/10 硫代硫酸钠。形成的二层进行分离,  
有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩, 得到 0.84g 无色油  
状物。该油状物未经进一步纯化即可应用。  
产率: 67 %。

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.20 (q,  $J=3Hz$ , 1H);  
3.46 (m, 1H); 3.03 (m, 1H); 2.90 (m, 1H);  
30 2.17 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 1.88 (s, 1H);  
1.32 (d,  $J=7Hz$ , 3H).

### 实施例 36

拆解顺式( $\pm$ ), 2-甲基-3-羟基-四氢噻吩

A. 顺式, 2R-甲基-3R-乙酸酯-四氢噻吩

向 0.69g(5.85mmol)从实施例 32 分离的( $\pm$ )顺式, 2-甲基-3-羟基-四氢噻吩和 1.6ml(17.5mmol)乙烯基乙酸酯于 10ml 丙酮的混合物中加入 50mg 从 *Pseudomonas fluorescens* (Fluka)得到的脂酶 SAM-II。得到的反应混合物于室温下搅拌 4 天。当反应基本上完成时, 将反应混合物减压浓缩, 然后经棉花塞过滤。所得的滤液再减压浓缩, 得到 0.8g 淡黄色油状物。该油状物用 HPLC (钢柱, Rainin Dynamax CN 于 Waters 4000 上进行, 洗脱剂为 30 % 乙醚的戊烷溶液, 45ml/分钟)纯化, 得到 0.44g 无色油状物。

产率: 94 %。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.39 (m, 1H); 3.62 (m, 1H);

3.05 (m, 1H); 2.91 (m, 1H); 2.23 (m, 1H);

2.10 (m, 1H) overlapping 2.10 (s, 3H);

1.23 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 3H).

B. 顺式, 2S-甲基-3S-羟基-四氢噻吩

从实施例 36A 的反应混合物中分离出小标题化合物。

产量: 0.25g 无色油状物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.20 (q,  $J=3\text{Hz}$ , 1H);

3.46 (m, 1H); 3.03 (m, 1H); 2.90 (m, 1H);

2.17 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 1.88 (s, 1H);

1.32 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 3H).

### 实施例 37

A. 顺式, 2S-甲基-3S-四氢噻吩琥珀酰亚胺基碳酸酯

基本上按照实施例 9A 所述的方法, 用 0.29g(2.5mmol)实施例 36B 小标题化合物、1.02ml(7.4mmol)三乙胺和 0.94g(3.7mmol)  $\text{N,N'}$ -二琥珀酰亚胺基碳酸酯于 5ml 乙腈中制备所需的小标题化合物, 得到 0.72g 淡棕色油状物 (51 % )。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.23 (q,  $J=4\text{Hz}$ , 1H);  
3.62 (m, 1H); 3.05 (m, 1H); 2.88 (m, 1H);  
2.80 (s, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.13 (m, 1H);  
1.30 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 3H).

5

B. 顺式 - 1,1 - 二氧 - 2S - 甲基 - 3S - 四氢噻吩琥珀酰亚  
胺基碳酸酯

基本上按照实施例 10A 所述的方法, 用 0.64g(2.5mmol)实施例 37A  
标题化合物、1.6g(5.07mmol)MCPBA 制备所需的小标题化合物, 得到粗  
10 品。该粗品于 2 : 1 乙酸乙酯/二氯甲烷混合液中研磨, 然后过滤, 得到  
0.32g 白色固体, 该固体未经纯化即可使用。  
产率: 44 %。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.47 (q,  $J=4\text{Hz}$ , 1H);  
3.38-3.20 (m, 3H); 2.82 (s, 4H); 2.62-2.39 (m, 2H);  
15 1.39 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 3H).

C. N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N (1',1' - 二氧 - 2'S  
- 甲基 - 四氢苯硫 - 3'S - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] -  
(3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - (6S) - 甲酰胺

基本上按照实施例 9B 所述的方法, 用 0.48g(1.1mmol)实施例 8 标题  
20 化合物、0.32g(1.1mmol)实施例 37B 小标题化合物和 0.32ml(2.31mmol)  
三乙胺于 4ml 二氯甲烷中制备所需的小标题化合物, 得到 0.8g 粗制的白  
色固体。该固体用径向层析 (4000 微米板; 洗脱剂为 3 % 甲醇的二氯甲  
烷溶液) 纯化, 得到 0.50g 白色固体。  
25 产率: 74 %。

MS (FD): 613.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H);  
7.26 (m, 2H); 7.18 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H);  
6.20 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H); 5.90 (br.s, 1H);  
30 5.42 (q,  $J=5\text{Hz}$ , 1H); 4.00-3.84 (m, 2H);

3.40-3.08 (m, 6H), 2.88 (m, 3H);  
2.60 (m, 2H); 2.46 (m, 1H); 2.33 (m, 4H);  
2.17-1.80 (m, 5H); 1.32 (s, 9H)  
1.30 (d, J=8Hz, 3H).

- 5 D. N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'S - 甲基 - 四氢苯硫 - 3'S - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] - (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺甲磺酸盐

向 0.50g(0.81mmol) 实施例 37C 小标题化合物于 5ml 二氯甲烷的混合物中缓慢地加入 53ml(0.81mmol) 甲磺酸。将得到的反应混合物减压浓  
10 缩, 得到 0.58g 白色固体 ( 100 % )。

元素分析  $C_{29}H_{47}N_3O_9S_4$ :

计算值: C, 49.06; H, 6.67; N, 5.92

实测值: C, 48.84; H, 6.53; N, 5.98。

#### 实施例 38

- 15 A. 顺式, 2R - 甲基 - 3R - 四氢噻吩琥珀酰亚胺基碳酸酯

基本上按照实施例 9A 所述的方法, 用 0.30g(2.5mmol) 实施例 33B 小标题化合物、 1.06g(7.62mmol) 三乙胺和 0.98g(3.8mmol) N,N' - 二琥珀酰亚胺基碳酸酯于 5ml 乙腈中制备所需的小标题化合物, 得到 0.70g 淡棕色油状物 ( 51 % ), 该油状物未经进一步纯化即可应用。

- 20 B. 顺式 - 1,1 - 二氧 - 2R - 甲基 - 3R - 四氢噻吩琥珀酰亚胺基碳酸酯

基本上按照实施例 10A 所述的方法, 用 0.66g(2.6mmol) 实施例 38A 标题化合物、 1.64g(5.22mmol) MCPBA 制备所需的小标题化合物, 得到粗品。该粗品重新溶解在二氯甲烷中, 然后用冷的饱和碳酸氢钠溶液洗  
25 涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩至干, 得到 0.66g 白色固体, 该固体未经进一步纯化即可应用。

产率: 44 %。

元素分析  $C_{10}H_{13}NO_7S$ :

计算值: C, 41.24; H, 4.50; N, 4.81

30 实测值: C, 41.94; H, 4.30; N, 4.66。

C. N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'R - 甲基 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] -

(3aR,7aS)-噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺

(制备 31D, 组分 A 的另一方法)

基本上按照实施例 9B 所述的方法, 用 0.44g(1.0mmol)实施例 8 的标题化合物、0.32g(1.1mmol)实施例 38B 小标题化合物和 0.28ml(2.0mmol)三乙胺于 3ml 二氯甲烷中制备所需的小标题化合物, 得到 0.8g 粗制的白色固体。该固体用快速层析(硅胶、洗脱剂为 3.5%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 0.39g 白色固体。

产率: 64 %。

D. N-叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R-N(1',1'-二氧-2'R-甲基-四氢苯硫-3'R-基氧基羰基)氨基-4-苯硫基]-丁基]-(3aR,7aS)-噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺甲磺酸盐

向 0.39g(0.81mmol)实施例 38C 小标题化合物和 5ml 二氯甲烷中缓慢地加入 41  $\mu$ l (1.0mmol) 甲磺酸。将得到的混合物减压浓缩, 得到所需的小标题化合物(100%)。

元素分析  $C_{29}H_{47}N_3O_9S_4$ :

计算值: C, 49.06; H, 6.67; N, 5.92

实测值: C, 49.15; H, 6.50; N, 5.68。

### 实施例 39

拆解(±)顺式, 2-异丙基-3-羟基-四氢噻吩

A. (±)顺式, 2-异丙基-3-乙酸酯-四氢噻吩

向 7.65g(52.3mmol)顺式, (±)-2-异丙基-3-羟基-四氢噻吩和 50ml 吡啶中加入 1.25g DMAP 和 38ml 乙酸酐。得到的反应混合物于室温反应约 20 小时。当反应基本上完成时, 反应混合物用 200ml 乙醚和水稀释。形成的二层进行分离, 有机层依次用水、0.1N 盐酸和饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到橙色油状物。该油状物用快速层析(洗脱剂为 4% 乙酸乙酯的己烷溶液)纯化, 得到 7.05g 微黄色油状物。

产率: 84 %。

B. 顺式, 2R-异丙基-3R-羟基-四氢噻吩

向 3.0g 实施例 39A 标题化合物于 48ml 0.05M 磷酸盐缓冲液(pH7)的混合物中加入 0.24ml Triton<sup>®</sup>X-100(Fluka)和从 *Pseudomonas fluorescens* (Fluka)得到的 0.12g 脂酶(SAM II)。将得到的反应混合物加热至 37

- 39 °C 并反应过夜。然后反应混合物用 50ml 乙醚稀释，形成的二层进行分离，水层用乙醚萃取 2 次，每次 40ml。合并的有机部分经硫酸钠干燥，过滤，然后减压浓缩，得到粗品。该物质用柱层析（硅胶；梯度洗脱剂为 2 - 10 % 乙酸乙酯和己烷溶液）纯化，得到 1.01g 所需的小标题化合物。

$[\alpha]_D = +10.04$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.736$ ).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.35 (m, 1H); 2.95 (m, 3H);  
2.20 (m, 2H); 2.15 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H); 1.88 (m, 2H);  
1.04 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 3H); 和 0.99 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 3H).

- 10 C. 顺式, 2S - 异丙基 - 3S - 乙酸酯 - 四氢噻吩  
从实施例 39B 所述的反应混合物中分离出小标题化合物。  
产量: 1.38g ( 46 % )。

#### 实施例 40

A. 顺式, 2R - 异丙基 - 3R - 四氢噻吩琥珀酰亚胺基碳酸酯

- 15 基本上按照实施例 9A 所述的方法，用 600mg(4.1mmol)实施例 39B 小标题化合物、 1.71ml(12.3mmol)三乙胺和 1.58mg(6.15mmol) $\text{N,N}'$ -二琥珀酰亚胺基碳酸酯于乙腈中制备所需的小标题化合物，得到粗品。该物质用柱层析（50g  $\text{SiO}_2$ ；梯度洗脱剂为 30 - 50 % 乙酸乙酯的己烷溶液）纯化，得到 1.0g 所需的小标题化合物（85 %）。

- 20  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.42 (m, 1H); 3.24 (m, 1H);  
3.02 (m, 2H); 2.84 (s, 4H); 2.52 (m, 1H);  
2.02 (m, 2H); 和 1.0 (m, 6H).

- 25 B. 顺式, 1,1 - 二氧 - 2R - 异丙基 - 3R - 四氢噻吩琥珀酰亚胺基碳酸酯

基本上按照实施例 9A 所述的方法，用 1.0g(3.48mmol)实施例 40A 小标题化合物和 1.83g(7.1mmol)85 % 间 - 氯过苯甲酸（MCPBA）于 50ml 二氯甲烷中制备所需的小标题化合物，得到 1.1g ( 100 % ) 所需的小标题化合物，该化合物未经进一步纯化即可使用。

- 30  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.52 (m, 1H); 3.24 (m, 2H);  
2.82 (s, 4H); 2.78 (m, 1H); 2.60 (m, 1H);  
2.35 (m, 1H); 2.18 (m, 1H); 1.22 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H);

和 1.02 (d, J=6Hz, 3H)。

C. N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'R - 异丙基 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] - (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺

5 (制备实施例 10B (得到 52mg 部分) 的另一方法)

基本上按照实施例 9B 所述的方法, 用 100mg(0.230mmol) 实施例 8 标题化合物、66  $\mu$ l ( 0.473mmol ) 三乙胺和 77mg(0.24mmol) 实施例 40B 小标题化合物于 1.5ml 二氯甲烷中制备小标题化合物, 得到粗品。该物质用径向层析 ( 1000 微米板; 梯度洗脱剂为 70 - 80 % 乙酸乙酯的己烷

10 溶液) 纯化, 随后用径向层析 ( 1000 微米板; 梯度洗脱剂为含 5 % 甲醇的 75 - 90 % 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化。

产率: 81 %。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30 (m, 5H); 5.82 (s, 1H);

5.67 (d, J=8Hz, 1H); 5.48 (m, 1H); 3.88 (m, 2H);

15 3.35 (m, 2H); 3.18 (m, 3H); 2.90 (m, 2H);

2.65 (m, 3H); 2.55 (m, 1H); 2.40 (m, 1H);

2.10 (m, 8H); 1.37 (s, 9H); 1.20 (d, J=6Hz, 3H);

和 0.95 (d, J=6Hz, 3H)。

D. N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'R - 异丙基 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯硫基) - 丁基] - (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺甲磺酸盐

20

向 850mg(1.33mmol) 实施例 40C 小标题化合物和 12ml 2:1 二氯甲烷/乙腈的混合液中缓慢地加入 85.8  $\mu$ l ( 1.33mmol ) 甲磺酸。将得到的反应混合物减压浓缩, 得到一残余物。该残余物重新溶解于乙醚和己烷中并减压浓缩 ( 3 次)。所得的固体与己烷一起进行声波处理, 并减压浓

25 缩, 得到 965mg 所需的小标题化合物 ( 99.5% )。

按上述方法制备以下化合物。

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'R - 异丙基 - 四氢苯硫 - 3'R - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯基) - 丁基] - (3aR,7aS) - 噻吩并[3,2-c]吡啶 - ( 6S ) - 甲酰胺;

30

N - 叔丁基 - 八氢 - 5[2R - 羟基 - 3R - N ( 1',1' - 二氧 - 2'S - 异丙基 - 四氢苯硫 - 3'S - 基氧基羰基) 氨基 - 4 - 苯基) - 丁基] -

(3aR,7aS)-噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺;

N-叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R-N(1',1'-二氧-2'-甲基-四氢苯硫-3'R-基氧基羰基)氨基-4-苯硫基)-丁基]-

(3aR,7aS)-噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺;

5 N-叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R-N(1',1'-二氧-2'-甲基-四氢苯硫-3'S-基氧基羰基)氨基-4-苯硫基)-丁基]-  
(3aR,7aS)-噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺;

N-叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R-N(1',1'-二氧-四氢苯硫-2'R-基甲基羰基)氨基-4-苯硫基)-丁基]-(3aR,7aS)-噻吩  
10 并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺;

N-叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R-N(1',1'-二氧-四氢苯硫-2'S-基甲基羰基)氨基-4-苯硫基)-丁基]-(3aR,7aS)-噻吩  
并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺;

N-叔丁基-八氢-5[2R-羟基-3R-苯硫基甲基-4-氮杂-5  
15 -氧-6S-N(三氟乙酰基)氨基-7-对氟苯磺酰基-庚基]-(3aR,7aS)-  
噻吩并[3,2-c]吡啶-(6S)-甲酰胺。

如以上所述,本发明化合物可用于抑制 HIV 蛋白酶, HIV 蛋白酶是与病毒成分产生和装配有关的酶。本发明的实施方案是治疗或预防 HIV 感染的方法,该方法包括给需要治疗或预防的灵长目动物服用有效剂量  
20 式(I)化合物或其药学上适用的盐。本发明的另一实施方案是治疗或预防 AIDS 的方法,该方法包括给需要治疗或预防的灵长目动物服用有效剂量的式(I)化合物或其药学上适用的盐。本发明的又一实施方案是抑制 HIV 复制的方法,该方法包括给 HIV 感染的细胞、对 HIV 感染敏感的细胞或需要的灵长目动物服用有效剂量的式(I)化合物或其药学  
25 上适用的盐。

这里应用的术语“有效剂量”是指能够抑制 HIV 蛋白酶中介的病毒成分产生和装配的式(I)化合物的剂量。本发明方法预期的 HIV 蛋白酶抑制作用包括进行治疗或预防治疗(如果需要)。当然,得到治疗或预防作用服用的本发明化合物的具体剂量应由围绕该病情的特定情况而  
30 决定,它包括服用的化合物、给药途径、需治疗的病情以及治疗的各个病人的情况。常用的每天剂量(单次剂量或分次剂量)为 0.01mg/kg 体重~50mg 本发明有效化合物/kg 体重。优选的每天剂量一般为

0.05mg/kg ~ 20mg/kg，典型的剂量为 0.1mg/kg~10mg/kg。

本发明化合物可以经多种途径给药，包括口服、直肠、经皮、皮下、静脉、肌肉和经鼻内给药。最好在治疗之前将本发明化合物配制成制剂。

因此，本发明的另一实施方案是药用制剂，该制剂包括有效剂量式 (I)

5 化合物或其药学上适用的盐以及药学上适用的载体、稀释剂或赋形剂。

在所述制剂中有效成分占制剂重量的 0.1%~99.9%。“药学上适用的”意指载体、稀释剂或赋形剂与制剂中的其它成分是可配伍的，并且对其接受者是无害的。

本发明制剂可以按已知的方法应用已知的容易得到的成分制备。在  
10 制备本发明组合物中，通常将有效成分与载体混合，或用载体进行稀释，或包封在可以是胶囊、小药囊、纸或其他外壳形式的载体内。当载体用作稀释剂时，它可以是固体、半固体或液体物质，该稀释剂作为有效成分的载体、赋形剂或媒介物、因此，该组合物可以为片剂、小丸剂、粉剂、锭剂、小药囊剂、扁囊剂、酏剂、混悬液剂、乳剂、溶液剂、糖  
15 浆剂、气溶胶剂（作为固体气溶胶剂或以液体为媒介物的气溶胶剂）、含有例如直到 10 % 重量有效成分的软膏剂、软明胶和硬明胶胶囊剂、栓剂、无菌注射溶液剂、无菌包装的粉剂等。

下述配方实施例仅是为了详细的叙述，无论如何无意限制本发明的范围。术语“有效成分”是指式 (I) 化合物或其药学上适用的盐。

20 制剂 1

用下述成分制备硬明胶胶囊：

|         | 量 ( mg/ 粒胶囊 ) |
|---------|---------------|
| 有效成分    | 250           |
| 干燥淀粉    | 200           |
| 25 硬脂酸镁 | 10            |
| 总量      | 460mg         |

制剂 2

|          |     |
|----------|-----|
| 有效成分     | 250 |
| 30 微晶纤维素 | 400 |
| 雾状二氧化硅   | 10  |

硬脂酸

5

总量

665mg

将上述成分混合，并压制成每片重 665mg 的片剂。

5

制剂 3

制备含有下述成分的气溶胶溶液剂：

重量

有效成分

0.25

甲醇

25.75

10

推进剂 22 ( 氯二氟甲烷 )

74.00

总量

100.00

将有效成分与乙醇混合，混合物加到部分推进剂 22 中，冷至-30℃，转移至装填装置中。将需要量装入不锈钢容器中并用剩余的推进剂稀

15

释。然后在容器上装上阀门。

制剂 4

按下法制备每片含 60mg 有效成分的片剂。

量 ( mg/片 )

有效成分

60

20

淀粉

45

微晶纤维素

35

聚乙烯吡咯烷酮 ( 为 10 % 水溶液 )

4

羧甲基淀粉钠

4.5

硬脂酸镁

0.5

25

滑石

1

总量

150

将有效成分，淀粉和纤维素通过美国 45 号筛并充分地混合。含有聚乙烯吡咯烷酮的水溶液与得到的粉剂混合，然后使混合物通过美国 14 号筛。得到的颗粒于 50℃ 干燥并通过美国 18 号筛。再将预先通过美国 60 号筛的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石加到上述颗粒中，混合之后在压片机上压制成片剂，得到每片重 150mg 的片剂。

30

### 制剂 5

按下法制备每粒含 80mg 有效成分的胶囊剂。

|    |                                                   | 量 ( mg/粒胶囊 ) |
|----|---------------------------------------------------|--------------|
|    | 有效成分                                              | 80mg         |
| 5  | 淀粉                                                | 59mg         |
|    | 微晶纤维素                                             | 59mg         |
|    | 硬脂酸镁                                              | 2mg          |
|    | 总量                                                | 200mg        |
| 10 | 将有效成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合，通过美国 45 号筛并装入硬明胶胶囊中，每粒 200mg。 |              |

### 制剂 6

按下法制备含 225mg 有效成分的栓剂。

|    |                                                                       |        |
|----|-----------------------------------------------------------------------|--------|
|    | 有效成分                                                                  | 225mg  |
| 15 | 饱和脂肪酸甘油酯                                                              | 2000mg |
|    | 总量                                                                    | 2225mg |
| 20 | 将有效成分通过美国 60 号筛，并混悬于预先用最小必需的热熔融的饱和脂肪酸甘油酯中。然后混合物注入标定 2g 容量的栓剂模具中并使其冷却。 |        |

### 制剂 7

按下法制备每 5ml 剂量含 50mg 有效成分的混悬液剂。

|    |                                                                                   |        |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|
|    | 有效成分                                                                              | 50mg   |
|    | 羧甲基纤维素钠                                                                           | 50mg   |
| 25 | 糖浆                                                                                | 1.25ml |
|    | 苯甲酸溶液                                                                             | 0.10ml |
|    | 芳香剂                                                                               | 适量     |
|    | 着色剂                                                                               | 适量     |
|    | 纯化水加至总量                                                                           | 5ml    |
| 30 | 将有效成分通过美国 45 号筛并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合，得到流畅的糊剂。苯甲酸溶液、芳香剂和着色剂用部分水稀释，并在搅拌下加入。然后加入足量的水至所需的体积。 |        |

## 制剂 8

按下法制备静脉给药制剂。

|      |         |
|------|---------|
| 有效成分 | 100mg   |
| 等渗盐水 | 1,000ml |

5 上述成分的溶液剂经静脉通常以 1ml/分钟的速度给予患者。

如以上所述，式 ( I ) 化合物可用作 HIV 蛋白酶抑制剂。所述化合物可以用下述 2 个试验进行评价：( 1 ) 酶抑制试验，( 2 ) 抗病毒细胞培养试验。下面提供这些试验和结果数据。

10 为了表明本发明化合物抑制 HIV 蛋白酶的能力，进行荧光 HIV - 1 蛋白酶抑制剂试验。该试验在公开的欧洲专利申请 ( EPA ) 0526009 中已有详细叙述，将其收编在本申请中作为参考。应用该试验，可以评价以上制备的许多化合物对于 HIV 蛋白酶的抑制作用。

15 下面表 1 报道了受试化合物抑制 50 % HIV - 1 蛋白酶的浓度 (  $IC_{50}$  )。对于浓度低于 0.16ng/ml 的试验化合物，该试验是无能为力的。因此，提供了在所述浓度下的百分抑制率 ( 即  $IC_{74}$  ( 0.16 ) 表示化合物在 0.16ng/ml 浓度下抑制 74 % 该酶的能力 ]。

表 1

式 ( I ) 化合物的抑制剂活性

| 20 | 实施例号         | 荧光试验 $IC_{50}$  |
|----|--------------|-----------------|
|    |              | in ng/mL        |
|    | 9B-24 mg 样品  | $IC_{53}(0.16)$ |
|    | 9B-23 mg 样品  | 1.6             |
|    | 10B-52 mg 样品 | 0.27            |
|    | 10B-51 mg 样品 | 0.61            |
| 25 | 11C-11 mg 样品 | 0.91            |

表 1 (续)

式 (I) 化合物的抑制活性

|    | 实施例号           | 荧光试验<br>in ng/mL        | IC <sub>50</sub> |
|----|----------------|-------------------------|------------------|
|    | 11C-6 mg 样品    | 1.2                     |                  |
| 5  | 12             | 0.44* (n=2)             |                  |
|    | 13B-17 mg 样品   | 1.54                    |                  |
|    | 13B-26 mg 样品   | IC <sub>71</sub> (0.16) |                  |
|    | 14C            | 0.15                    |                  |
|    | 15B            | 8.7                     |                  |
| 10 | 17B            | IC <sub>60</sub> (0.16) |                  |
|    | 17C            | IC <sub>76</sub> (0.16) |                  |
|    | 19B            | 0.16                    |                  |
|    | 19C            | IC <sub>85</sub> (0.16) |                  |
|    | 21B            | 1.3                     |                  |
| 15 | 22             | 0.89                    |                  |
|    | 23             | 0.85                    |                  |
|    | 24B            | 0.09                    |                  |
|    | 25             | 0.17                    |                  |
|    | 26             | 0.29                    |                  |
| 20 | 27B            |                         |                  |
|    | 28             | 1.89                    |                  |
|    | 29             | 8.44                    |                  |
|    | 30B            | 1.56                    |                  |
|    | 31D-Fraction A | 0.10                    |                  |
| 25 | 31D-Fraction B | 0.13                    |                  |
|    | 34-Fraction A  | 4.47                    |                  |
|    | 34-Fraction B  | 16.8                    |                  |
|    | 37C            | N.T.                    |                  |
|    | 37D            | 0.22                    |                  |
| 30 | 38D            | 4.47                    |                  |
|    | 40D            | N.T.                    |                  |

N.T. 未试验

\* n 次试验的计算平均值

此外，本申请所述化合物可以按 Weislow, O. S.[J. of National Cancer Institute, 81(8), p 577 - 586 ( April. 19, 1989 ) ]所述用抗病毒细胞培养试验进行评价。将其收编在本申请中作为参考。

- 5        该试验比较了细胞培养基中 HIV 感染的细胞相对于该细胞在试验化合物存在下的成活力。用细胞成活力作为病毒抑制的指标，测定抑制 90 % 该病毒所需的试验化合物浓度。用对 HIV 感染的裂解作用敏感细胞系进行该试验。

- 10       具体地说，该试验应用了四唑试剂（ 2,3 - 双[2 - 甲氧基 - 4 - 硝基 - 5 - 磺苯基] - 5 - [(苯氨基)羰基] - 2H - 四唑氢氧化物）的代谢减弱作用。在成活的细胞存在下，四唑试剂 XTT 减少，结果提供了用比色法（在 450nm ）可以定量测定的 XTT 甲脂。该生色信号的强度 XTT 甲脂浓度成正比，因此提供了测定成活细胞数量的方法。受试化合物抑制 90 % 病毒产生毒性的浓度（ IC<sub>90</sub> ）列于下面表 2。

15

表 2  
抗病毒活性

| 5  | 实施例号         | IC <sub>90</sub> |
|----|--------------|------------------|
|    |              | in nmol/L        |
| 10 | 9B-24 mg 样品  | 78               |
|    | 9B-23 mg 样品  | 604              |
|    | 10B-52 mg 样品 | 9                |
|    | 10B-51 mg 样品 | 77               |
|    | 11C-11 mg 样品 | 26               |
|    | 11C-6 mg 样品  | 29               |
| 15 | 12           | 96               |
|    | 13B-17 mg 样品 | 880              |
|    | 13B-26 mg 样品 | 90               |
|    | 14C          | 28               |
|    | 15B          | 7630             |
|    | 17B          | 78* (n=2)        |
| 20 | 17C          | 31* (n=3)        |
|    | 19B          | 233              |
|    | 19C          | 52* (n=4)        |
|    | 21B          | 78               |
|    | 22           | 296              |
|    | 23           |                  |
| 25 | 24B          | 81.8             |
|    | 25           | 279              |
|    | 26           | 225              |
|    | 27B          |                  |
|    | 28           | 21.8             |
|    | 29           | 754              |
| 30 | 30B          | 203              |
|    | 31D- 组份 A    | 30.3             |

表 2 (续)  
抗病毒活性

|    | <u>实施例号</u> | <u>IC<sub>90</sub></u><br><u>in nmol/L</u> |
|----|-------------|--------------------------------------------|
| 5  | 31D - 组份 B  | 31.4                                       |
|    | 34 - 组分 A   | 45.2                                       |
|    | 34 - 组份 B   | 32.1                                       |
|    | 37C         | N.T.                                       |
|    | 37D         | 1.8                                        |
| 10 | 38D         | 7.1                                        |
|    | 40D         | 7.1                                        |

15