

一种磺酰胺类化合物及其制备方法和医药用途

技术领域

本发明属于化学药物技术领域，提供了一种磺酰胺类化合物及其制备方法和医药用途。

背景技术

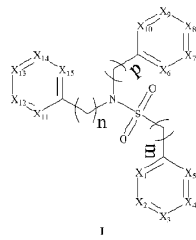
LPA 是编码载脂蛋白(a)(apo(a))的基因的名称，主要表达在肝脏，其表达仅限于人类和非灵长类动物。载脂蛋白(a)通过二硫键连接至 apo(B)-100，与脂质核心一起组合成脂蛋白(a)(Lp(a))颗粒。Lp(a)颗粒是一种富含胆固醇的特殊大分子脂蛋白，表面由胆固醇及磷脂包裹，嵌有亲水性载脂蛋白组分载脂蛋白(a)和 apo(B)-100。Lp(a)可以进入并沉积在血管壁上，有促进动脉粥样硬化的作用。Lp(a)并与纤溶酶原(PLG)结构同源，可以与纤维酶原竞争结合纤维蛋白位点，从而抑制纤维蛋白原水解作用，促进血栓形成。因此，Lp(a)与动脉粥样硬化和血栓形成有着密切的相关性。研究显示血液中 Lp(a)水平是心血管疾病、卒中和动脉粥样硬化性狭窄的独立风险因子。人类的 Lp(a) 水平是由基因决定的，不会随着饮食、运动或其他生活方式的改变而显著变化。

目前报道的 Lp(a)抑制剂以大分子或小核酸类药物为主，例如：WO2023046093A1 公开了一种双特异性融合多肽；CN111465694A 公开了一种用于抑制细胞中 LPA 的表达的核酸；CN108368506A 也公开了用于抑制 LPA 的基因表达的组合物和方法；CN113166759A 公开了一种经化学修饰的 RNAi 构建体及其用途。而目前还没有上市的小分子 Lp(a)药物，在研的项目中，只有专利 CN114008021A 报道了一种吡咯烷化合物作为小分子 Lp(a)药物。因此，亟需提供更多的小分子 Lp(a)药物。

发明内容

鉴于现有技术存在的问题，本发明提供了一种小分子 Lp(a)药物，以解决现有技术中小分子 Lp(a)药物匮乏的问题。本发明通过以下技术方案来实现：

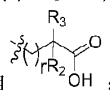
本发明提供了一种磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，其特征在于，所述磺酰胺类化合物的结构如通式 I 所示：



其中，X₁~X₁₅各自独立地选自-N-或-CR₁，所述 R₁选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-COOH、-SO₃H、取代或未取代的 C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的 C₃-C₁₀环烷基、取代或未取代的 3-10 元杂环烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基或

所述 X₁~X₁₅中的至少一个为-N-；

或者当 X₁~X₁₅均各自独立地选自-CR₁时，其中至少 1 个 R₁不是氢，且所述 X₁~X₅中至少有一个 R₁独立地选自



且所述 X₆~X₁₀中至少有一个 R₁独立地选自

或者当 X₁~X₁₅均各自独立地选自-CR₁时，所述 X₁~X₁₅中任意两个相邻的 R₁和相连的碳原子一起形成取代或未取代的 C₆-C₁₀芳基或 5-10 元杂芳基；

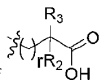
所述 R₂选自-H、卤素、取代或未取代的 C₁-C₆烷基或取代或未取代的 C₁-C₆烷氧基；

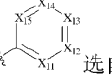
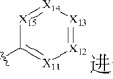
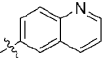
所述 R₃选自-(CH₂)_q-(5-8 元杂环基)；

所述取代的 C₁-C₆烷基、取代的 C₁-C₆烷氧基、取代的 C₃-C₁₀环烷基、取代的 3-10 元杂环烷基、取代的 C₆-C₁₀芳基或取代的 5-10 元杂芳基中的取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、硝基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基、3 至 6 元杂环烷基、C₃-C₆环烷氧基、C₆-C₁₀芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个；

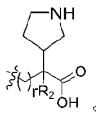
n、p、r 独立地选自 1、2 或 3 的整数，m、q 选自 0、1、2 或 3 的整数。

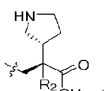
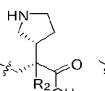
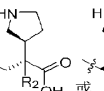
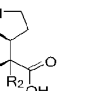
作为本发明的一种优选技术方案，所述 R₁选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-COOH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、取代或未取代的 C₃-C₁₀环烷基、取代或未取代的 3-10 元杂环烷基、取代

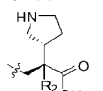
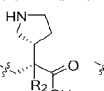
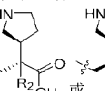
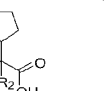
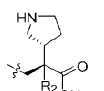
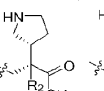
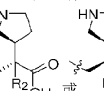
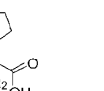
或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基或 ; 所述 R₂ 选自 -H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基; 所述 R₃ 选自 5-8 元杂环基; 所述取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代的 3-10 元杂环烷基、取代的 C₆-C₁₀ 芳基或取代的 5-10 元杂芳基中的取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、硝基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、C₃-C₆ 环烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个。

作为本发明的一种优选技术方案, 所述  选自喹啉基; 所述  进一步优选为: ;

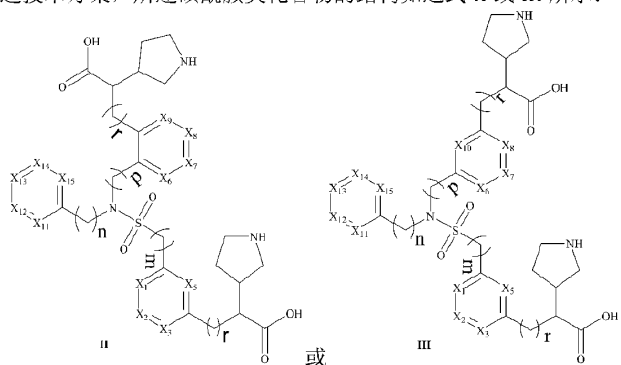
作为本发明的一种优选技术方案, 所述 X₄ 或 X₅ 中的一个选自 ; 所述 X₉ 或 X₁₀ 中的一个选自 ;

所述 X₁₁ 或 X₁₂ 中的一个选自 。

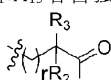
作为本发明的一种优选技术方案, 所述 X₄ 或 X₅ 选自 、、 或  中的一个; 所述 X₉

或 X₁₀ 选自 、、 或  中的一个; 所述 X₁₁ 或 X₁₂ 选自 、、 或  中的一个。

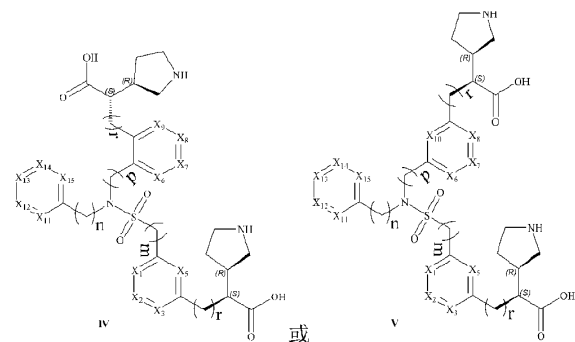
作为本发明的一种优选技术方案, 所述磺酰胺类化合物的结构如通式 II 或 III 所示:



其中, X₁-X₁₅ 各自独立地选自 -N- 或 -CR₁, 所述 R₁ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆

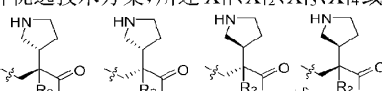
烷氧基或 ; 所述 R₂ 选自 H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基; 所述 R₃ 选自 5-8 元杂环基; 所述取代的 C₁-C₆ 烷基、取代的 C₁-C₆ 烷氧基中的取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、硝基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₃-C₆ 环烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个。

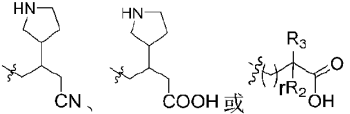
作为本发明的一种优选技术方案, 所述磺酰胺类化合物的结构如通式 IV 或 V 所示:



其中， X_1 - X_{15} 各自独立地选自-N-或- CR_1 ，所述 R_1 选自H、卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6

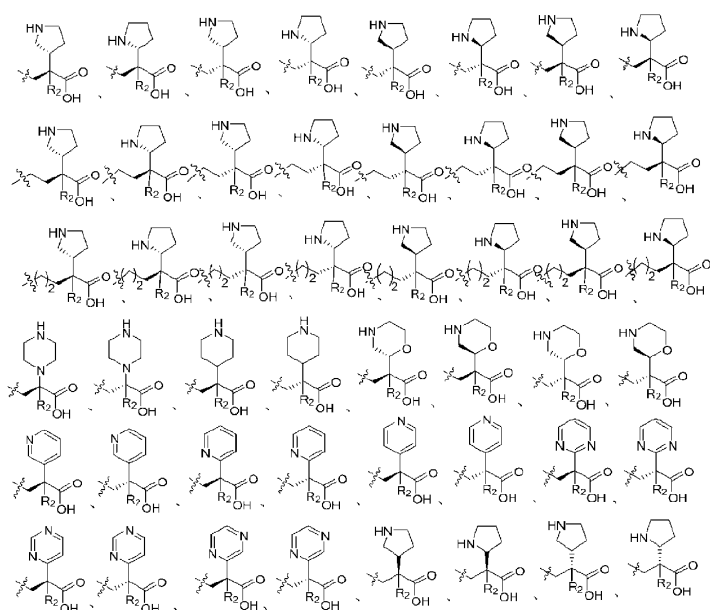
烷氧基或 ；所述 R_2 选自H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基；所述 R_3 选自5-8元杂环基；所述取代的 C_1 - C_6 烷基、取代的 C_1 - C_6 烷氧基中的取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 环烷基、3-6元杂环烷基、 C_3 - C_6 环烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个。

作为本发明的一种优选技术方案，所述 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 或 X_{15} 中的任一个独立地选自- CR_1 ，所述 R_1 选自 ；

优选地，所述 R_1 选自

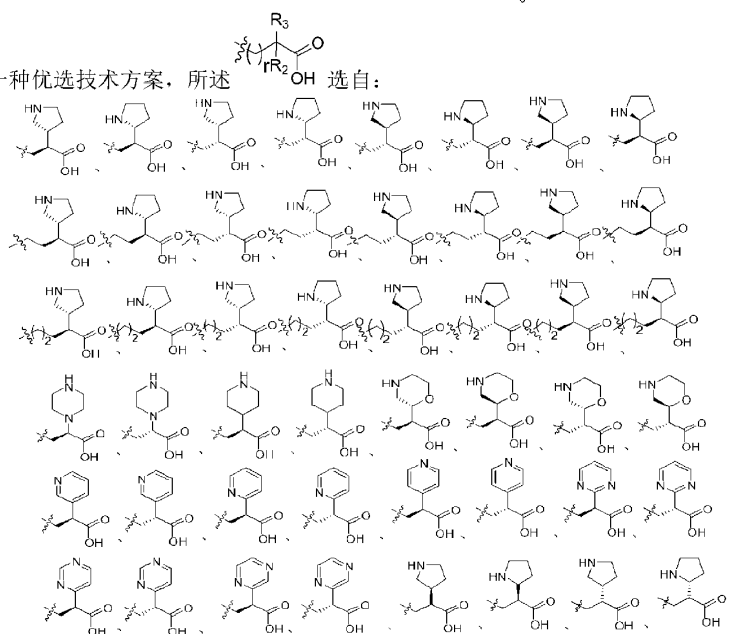
作为本发明的一种优选技术方案，所述 R_1 选自H、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、哌嗪基、- CH_2COOH 、- CH_2CH_2COOH 、- $CH_2CH(CH_3)COOH$ 、
或 ；所述 R_3 选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、噻啶基或吡嗪基。

作为本发明的一种优选技术方案，所述  选自：


作为本发明的一种优选技术方案，所述  选自：

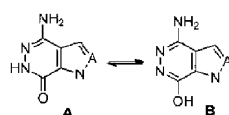


作为本发明的一种优选技术方案, 所述 R_2 OH 选自:



本发明所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“/”或“\”，或者同时包含“/”和“\”两种构型；

本公开所述化合物的化学结构中，键“”并未指定构型，即可以为 Z 构型或 E 构型，或者同时包含两种构型；本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰胺亚胺异构化。内酰胺-内酰胺亚胺平衡实例是在如下所示的 A 和 B 之间。



本发明中的所有化合物可以被画成 A 型或 B 型。所有的互变异构形式在本公开的范围內。化合物的命名不排除

任何互变异构体。

作为本发明的一种优选技术方案，所述 C₁-C₆ 烷基优选选自 C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄ 或 C₁-C₅ 烷基；所述烷基的实例包括：甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1, 2-二甲基丁基、1-乙基丁基。

作为本发明的一种优选技术方案，所述 C₁-C₆ 烷氧基优选 C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄ 或 C₁-C₅ 烷氧基，进一步地，所述烷氧基具体选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

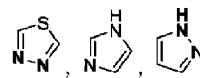
作为本发明的一种优选技术方案，所述 C₃-C₁₀ 环烷基优选自：C₃-C₈ 环烷基、C₃-C₆ 环烷基或 C₃-C₅ 环烷基，优选 C₃-C₈ 环烷基，所述环烷基具体选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基及环辛基。

作为本发明的一种优选技术方案，在一些实施方案中，“杂环基”为 5-10 个环原子组成的 5-10 元杂环基；在另一些实施方案中，“杂环基”为 5-8 个环原子组成的 5-8 元杂环基；在另一些实施方案中，“杂环基”为 6-8 个环原子组成的 6-8 元杂环基；在另一些实施方案中，“杂环基”为 5-6 个环原子组成的 5-6 元杂环基。杂环基的实例包括，但不限于：吡喃基、四氢吡喃基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、1,4-二噁烷基、吗啉基、1,4-二噻烷基、哌嗪基、哌啶基、1,3-二氧戊烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、氧杂硫杂环戊烷基、二硫戊烷基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基、1,3-二噻烷基、氧硫杂环己烷基、硫代吗啉基、四氢-噻喃 1,1-二氧化物、1,4-二氮杂环庚烷基。

作为本发明的一种优选技术方案，在一些实施方案中，“杂环烷基”优选 3-12 元杂环烷基；更优选 3-10 元杂环烷基；更优选 5-8 元杂环烷基；最优选 5-6 元杂环烷基；所述杂环烷基的实例包括但不限于：氮杂环丙烷基，环氧乙烷基，氮杂环丁烷基，氧杂环丁烷基，吡咯烷基，四氢呋喃基，四氢-噻吩基，吡唑烷基，咪唑烷基，噻唑烷基，异噻唑烷基，噻唑烷基，哌啶基，四氢吡喃基，四氢噻喃基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，1, 1-二氧代-硫代吗啉-4-基，氮杂环庚烷基，二氮杂环庚烷基，高哌嗪基，氧氮杂环庚烷基、噻嗪烷基、8-氮杂-双环[3.2.1]辛基，奎宁环基，8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛基，9-氮杂-双环[3.3.1]壬基，3-氧杂-9-氮杂-双环[3.3.1]壬基，3-硫杂-9-氮杂-双环[3.3.1]壬基，2, 6-二氮杂-螺[3.3]庚烷基。杂环烷基的更特别的实例是吡咯烷基，吡唑烷基，咪唑烷基，噻唑烷基，异噻唑烷基，噻唑烷基，哌啶基，四氢吡喃基，四氢噻喃基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，1, 1-二氧代-硫代吗啉-4-基，氮杂环庚烷基，二氮杂环庚烷基，高哌嗪基，氧氮杂环庚烷基，噻嗪烷基和 2, 6-二氮杂-螺[3.3]庚烷基。

作为本发明的一种优选方案，所述取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基优选取代或未取代的 C₆-C₈ 芳基、取代或未取代的 C₆-C₇ 芳基；当芳基被取代时，取代基优选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-COOH、-SO₃H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₆-C₁₀ 取代或未取代的芳基、C₅-C₁₀ 取代或未取代的杂芳基，所述芳基具体选自苯基、萘基、蒽基、菲基等；

所述取代或未取代的 5-10 元杂芳基：优选取代或未取代的 5-8 元杂芳基、取代或未取代的 5-7 元杂芳基或取代或未取代的 5-6 元杂芳基；当杂芳基被取代时，取代基优选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-COOH、-SO₃H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₅-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂芳基中的杂原子为 N、O、S 中的一个或多个。杂芳基优选自：咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噻唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪、



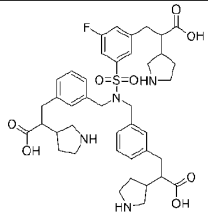
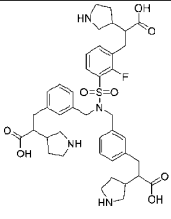
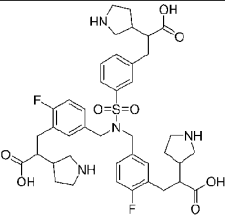
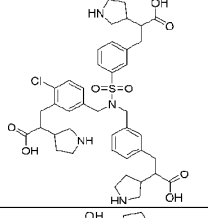
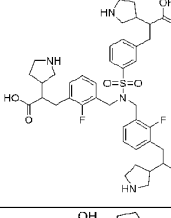
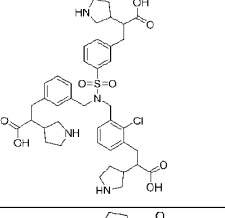
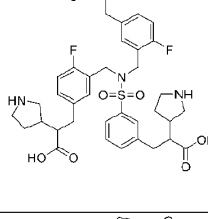
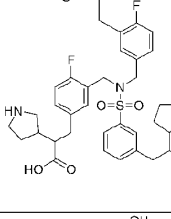
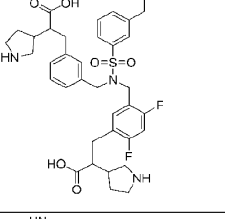
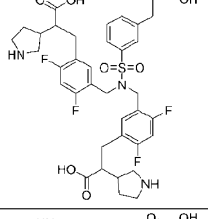
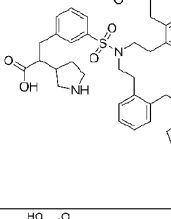
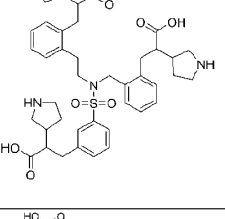
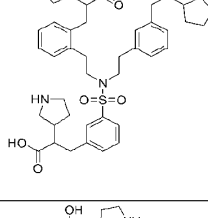
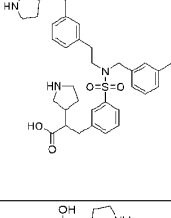
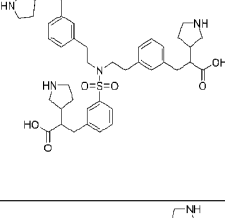
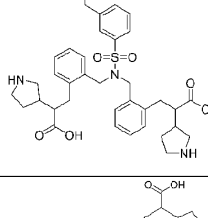
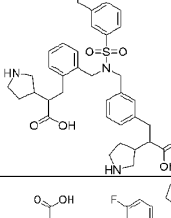
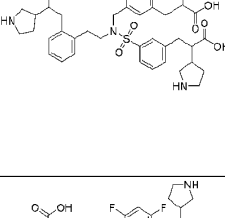
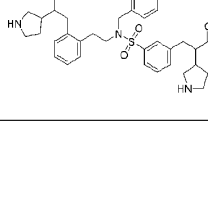
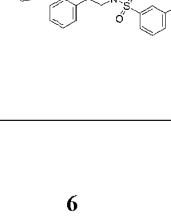
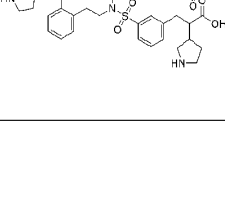
噻唑基、吡唑基、噻唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪、

噻唑基、噻唑基、吡唑基、四唑基、吡嗪基、噻啉基、异噻啉基、三唑基、四唑基等等。

作为本发明的一种优选技术方案，所述磺酰胺类化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐选自表 1A 或表 1B 所示的化合物：

表 1A

编号	化合物	编号	化合物	编号	化合物
A1		A2		A3	
A4		A5		A6	

A7		A8		A9	
A10		A11		A12	
A13		A14		A15	
A16		A17		A18	
A19		A20		A21	
A22		A23		A24	
A25		A26		A27	

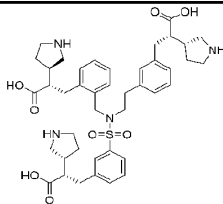
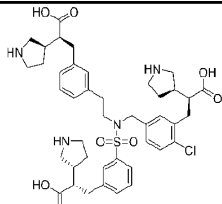
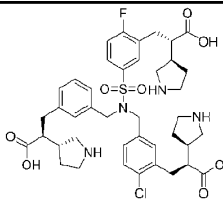
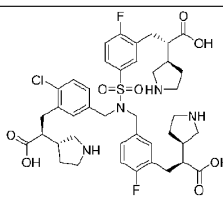
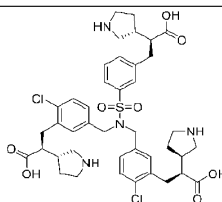
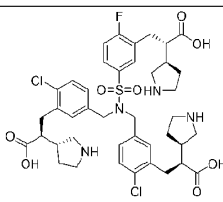
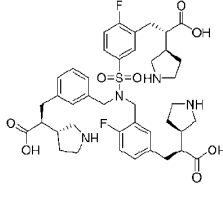
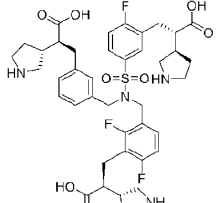
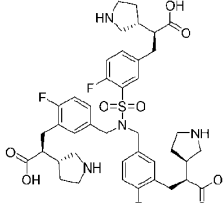
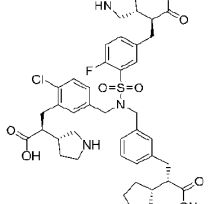
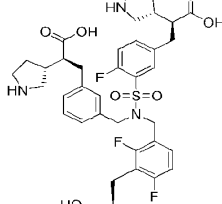
A2 8		A2 9		A3 0	
A3 1		A3 2		A3 3	
A3 4		A3 5		A3 6	
A3 7		A3 8		A3 9	
A4 0		A4 1		A4 2	
A4 3		A4 4		A4 5	
A4 6		A4 7			

表 1B

编号	化合物	编号	化合物	编号	化合物
----	-----	----	-----	----	-----

1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	

19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	

37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47			

本发明进一步提供了一种磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐的制备方法，参照专利 CN114008021A 的方法和本领域已知的方法进行制备。

本发明进一步提供了一种药物组合物，其特征在于，包含通式 I、通式 II、通式 III、通式 IV 或通式 V 所述的磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，以及一种或一种以上药学上可接受的赋形剂和/或载体。

本发明进一步提供了一种磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐在制备用于预防或治疗与 Lp(a) 相关疾病的药物中的应用。

进一步地，所述所述 Lp(a) 相关疾病选自心血管疾病；

进一步地，所述心血管疾病选自中风、动脉粥样硬化、血栓形成、冠心病或主动脉瓣狭窄以及与含 Lp(a) 水平升高相关的任何其他疾病。

本发明相对于现有技术的有益效果包括但不限于：

本发明的磺酰胺类化合物与现有技术相比，具有更低的 IC₉₀ 值。

为清楚起见，本文定义了在本发明的描述中所使用的通用术语。

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现的商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“可药用的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与可药用的酸或碱制备。

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转化成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

术语“杂环烷基”是指环烷基上的碳原子被 1-4 个杂原子取代,所述杂原子选自 N、O 或 S 中的一种或多种;优选 3-12 元杂环烷基;更优选 3-10 元杂环烷基;更优选 5-8 元杂环烷基;最优选 5-6 元杂环烷基;所述杂环烷基的实例包括但不限于:氮杂环丙烷基,环氧乙烷基,氮杂环丁烷基,氧杂环丁烷基,吡咯烷基,四氢呋喃基,四氢-噻吩基,吡唑烷基,咪唑烷基,噁唑烷基,异噁唑烷基,噻唑烷基,哌啶基,四氢吡喃基,四氢噻喃基,哌嗪基,吗啉基,硫代吗啉基,1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基,氮杂环庚烷基,二氮杂环庚烷基,高哌嗪基,氧氮杂环庚烷基、噻嗪烷基、8-氮杂-双环[3.2.1]辛基,奎宁环基,8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛基,9-氮杂-双环[3.3.1]壬基,3-氧杂-9-氮杂-双环[3.3.1]壬基,3-硫杂-9-氮杂-双环[3.3.1]壬基、2,6-二氮杂-螺[3.3]庚烷基。杂环烷基的更特别的实例是吡咯烷基,吡唑烷基,咪唑烷基,噻唑烷基,异噁唑烷基,噻唑烷基,哌啶基,四氢吡喃基,四氢噻喃基,哌嗪基,吗啉基,硫代吗啉基,1,

1-二氧代-硫代吗啉-4-基, 氮杂环庚烷基, 二氮杂环庚烷基, 高哌嗪基, 氧氮杂环庚烷基, 噻嗪烷基和 2, 6-二氮杂-螺[3.3]庚烷基。

本发明化合物分子的原子是同位素, 通过同位素衍生化通常可以延长半衰期、降低清除率、代谢稳定和提高体内活性等效果。并且, 包括一个实施方案, 其中至少一个原子被具有相同原子数(质子数)和不同质量数(质子和中子)的原子取代。本发明化合物中包括的同位素的实例包括氢原子、碳原子、氮原子、氧原子、磷原子、硫原子、氟原子、氯原子, 其分别包括 ^2H 或 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。特别是, 随其衰退而发射辐射的放射性同位素例如 ^3H 或 ^{14}C 可用于药物制剂或者体内化合物的局部解剖学检验。稳定的同位素既不随其量衰减或变化, 也不具有放射性, 因此其可以安全使用。当构成本发明化合物分子的原子是同位素时, 通过用包含相应同位素的试剂替代合成中所用的试剂, 可以根据通用方法转化同位素。

术语“卤代烷基”是指烷基一个以上的氢原子被卤素取代, 例如三氟甲基、三氟乙基等;

术语“卤代烷氧基”是指烷氧基一个以上的氢原子被卤素取代, 例如: 三氟甲基氧基、三氟乙基氧基等。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如, 可用放射性同位素标记化合物, 比如氘(^2H), 碘-125(^{125}I)或 C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换, 无论放射性与否, 都包括在本发明的范围之内。

进一步地, 本发明的化合物一个或多个氢原子上被同位素氘(^2H)取代, 本发明化合物氘代后, 具有延长半衰期、降低清除率、代谢稳定和提高体内活性等效果。

所述同位素衍生物的制备方法通常包括: 相转移催化方法。例如, 优选的氧化方法采用相转移催化剂(例如, 四烷基铵盐, NBu_4HSO_4)。使用相转移催化剂交换二苯基甲烷化合物的亚甲基质子, 导致比在酸(例如, 甲磺酸)存在下用氧化硅烷(例如三乙基氧化硅烷)或用路易斯酸如三氯化铝采用氧化硼酸钠还原而引入较高的氧。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂载体或介质, 代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息, 可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), 该文献的内容通过引用的方式并入本文。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

针对药物或药理学活性剂而言, 术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型, 组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异, 取决于受体的年龄和一般情况, 也取决于具体的活性物质, 个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“活性成分”、“治疗剂”, “活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体, 它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的, 并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

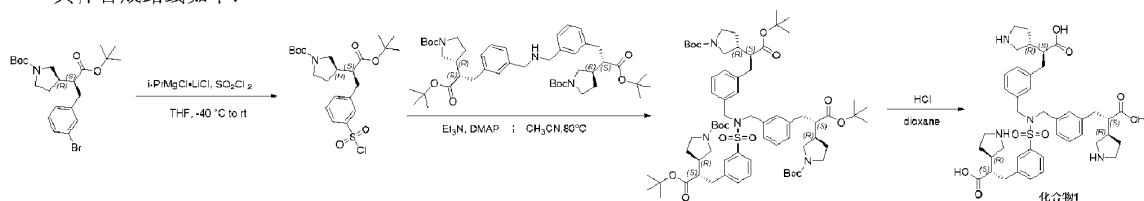
具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述, 但发明的内容不局限于实施例。

实施例 1

合成 (2S, 2'S)-3, 3'-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基) 乙基) 苯基) 磺酰基) 氮杂二基) 双(亚甲基) 双(3, 1-亚苯基) 双(2-(R)-吡咯烷-3-基) 丙酸)

具体合成路线如下:



步骤 A: 合成 (R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-氯磺酰基) 苯基-1-氧代丙烷-2-基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

室温下, 将 (R)-3-(S)-3-(3-溴苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (200 毫克, 0.44 毫摩尔) 溶于无水 THF (3 毫升) 中, 氮气保护, 在 -40 °C 搅拌, 然后加入异丙基氯化镁氯化锂液体 (1.1 毫升, 2.5 摩尔每升) 反应两小时后, 加入磺酰氯 (101 毫克, 0.53 毫摩尔), 慢慢升至室温继续搅拌 14.0 小时后 TLC 点板检测, 原料反应完, 在 -30 °C 加入氯化铵水溶液 (10 毫升) 淬灭, 用 EA (20 毫升 × 3 次) 萃取, 收集的有机相用无色硫酸钠干燥, 减蒸, 粗品用正己烷: 乙酸乙酯 = 3:1 柱层析, 得到 113 毫克 (R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-氯磺酰基) 苯基-1-氧代丙烷-2-基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LCMS: RT = 2.17 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474.17$ 。

步骤 B: 合成 3, 3'-((2S, 2'S)-二叔丁基 3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧羰基) 吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基) 苯基) 磺酰基) 氮杂二基) 双亚甲基) 双(3, 1-亚苯基) 双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基) (3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)

室温下, 将(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-氯磺酰基)苯基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(55毫克, 0.12毫摩尔)溶于乙腈(2.5毫升)中开启搅拌, 然后加入二叔丁基 3,3'-((2S, 2'S)-((氯二基双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基)) (3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸酯)(101毫克, 0.13毫摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(4.0毫克, 0.036毫摩尔)和三乙胺(15.4毫克, 0.15毫摩尔), 放入80℃搅拌14小时后TLC检测, 原料反应完, 结束反应, 加入水(6毫升)淬灭, 用乙酸乙酯(10毫升×3次)萃取, 收集的有机相用无色硫酸钠干燥, 减压, 得到粗品用正己烷:乙酸乙酯=3:1柱层析, 得到100毫克3, 3'-((2S, 2'S)-二叔丁基(3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)磺酰基)氮杂二基)双(亚甲基)双(3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)。

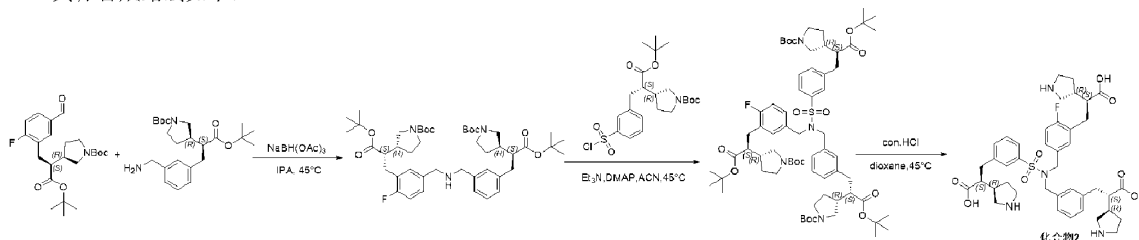
步骤C: 合成(2S, 2'S)-3, 3'-((3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)磺酰基)氮杂二基)双(亚甲基)双(3, 1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

将3, 3'-((2S, 2'S)-二叔丁基(3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)磺酰基)氮杂二基)双(亚甲基)双(3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)(100毫克, 0.081毫摩尔)溶于1,4-二氧六环(3.0毫升)中, 加入浓盐酸(1.0毫升)室温下反应10小时, LCMS监测, 反应完全, 反应结束。减压浓缩得目标产物粗品, 粗产品用制备型高效液相色谱纯化得5.2毫克(S)-3-(3-((3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)(3-氟-5-甲氧基苄基)氨基)甲基)苯基)-2-(吡啶-3-基)丙酸。LCMS: RT=1.49 min, [M-H]⁻=759.43, HPLC: 90.22%。

实施例2

合成(2S, 2'S)-3,3'-((3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮杂二基)双(亚甲基)双(6-氟-3,1-亚苯基))双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

具体合成路线如下:



步骤A: 合成叔丁基(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((3-(S)-3-(叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧基)羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-4-氟苄基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸酯

室温下, 依次加入(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-氟-5-甲酰基苯基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200毫克, 0.47毫摩尔), (R)-3-((S)-3-(3-(氨基甲基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(192毫克, 0.47毫摩尔), 无水异丙醇(5毫升), 升温至45℃, 随后分三批次加入三乙氧基硼氢化钠(201毫克, 0.94毫摩尔), 于45℃下反应18小时。

反应结束, 加入饱和氯化铵水溶液(10毫升)淬灭, 乙酸乙酯(20毫升×2次)萃取, 浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=2/1)得210毫克叔丁基(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((3-(S)-3-(叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧基)羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-4-氟苄基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸酯。LCMS: RT=2.03min, [M+H]⁺=810.08。

步骤B: 叔丁基(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((3-(S)-3-(叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧基)羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-4-氟苄基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯

室温下, 加入叔丁基(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((3-(S)-3-(叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧基)羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-4-氟苄基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸酯(172毫克, 0.21毫摩尔), (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(氯磺酰基)苯基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100毫克, 0.2毫摩尔), 乙腈(3毫升), 三乙胺(32毫克, 0.32毫摩尔), 4-二甲基氨基吡啶(9毫克, 0.07毫摩尔), 氮气置换, 升温至80℃反应2小时。

反应结束, 加入自来水(10毫升)和乙酸乙酯(10毫升)萃取, 浓缩至干得粗品, 直接用于下一步。

步骤C: (2S, 2'S)-3,3'-((3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮杂二基)双(亚甲基)双(6-氟-3,1-亚苯基))双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

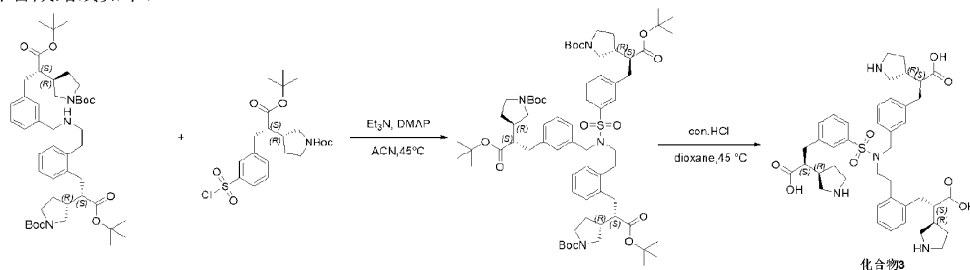
室温下加入上一步粗品, 二氧六环(2.5毫升), 浓盐酸(0.5毫升), 45℃反应18小时。

反应结束, 浓缩至干, 残留物用制备型高效液相色谱纯化得18毫克(2S, 2'S)-3,3'-((3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮杂二基)双(亚甲基)双(6-氟-3,1-亚苯基))双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)。LCMS: RT=1.58min, [M-H]⁻=777.30。

实施例3

合成(S)-3-(3-((3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-N-(2-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)苯基)磺酰胺基)甲基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸

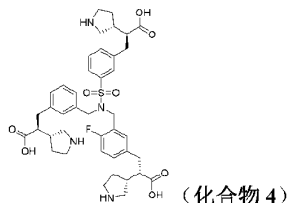
具体合成路线如下：



参照化合物 2 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.45 min, $[M-H]^- = 773.31$ 。

实施例 4

合成(S)-3-(3-(N-(5-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-2-氟苄基)-N-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基磺酰基)苄基)-2-(R)-吡咯烷-3-基丙酸

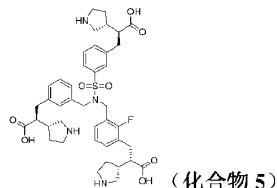


(化合物 4)

参照化合物 2 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.52min, $[M+H]^+ = 779.16$ 。 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.61 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 3H), 4.31 (s, 4H), 3.51 - 3.28 (m, 6H), 3.21 - 3.12 (m, 3H), 2.98 - 2.73 (m, 6H), 2.72 - 2.24 (m, 9H), 2.10 - 2.03 (m, 3H), 1.74 - 1.61 (m, 3H)。

实施例 5

合成(S)-3-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)-2-氟苄基)-N-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基磺酰基)苄基)-2-(R)-吡咯烷-3-基丙酸



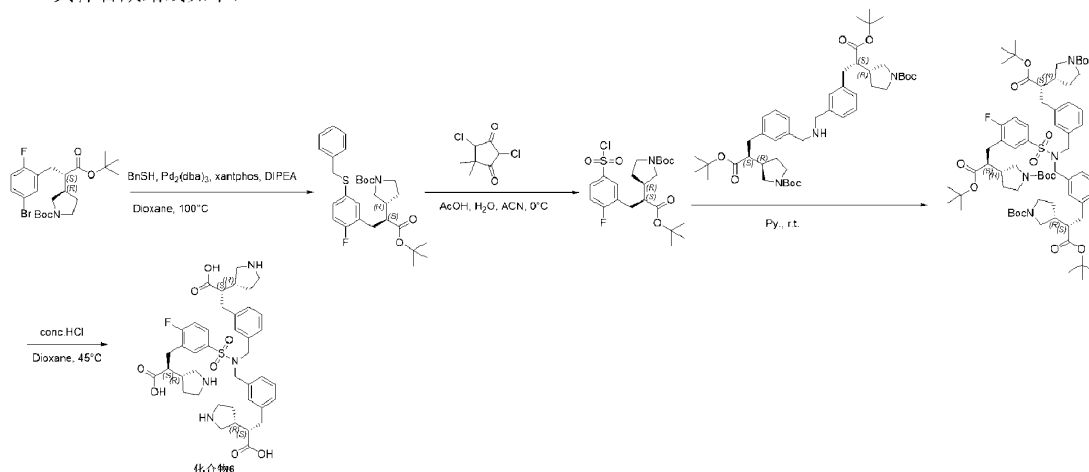
(化合物 5)

参照化合物 2 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.51min, $[M+H]^+ = 779.21$ 。

实施例 6

合成(2S,2'S)-3,3'(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-4-氟苄基磺酰基)氮杂二基)双(亚甲基)双(3,1-亚苄基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

具体合成路线如下：



步骤 A: 合成(R)-3-(S)-3-(5-(苄基)-2-氟苄基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

室温下,将(R)-3-(S)-3-(5-溴-2-氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.0克,4.23毫摩尔)、苄硫醇(630毫克,5.08毫摩尔)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(245毫克,0.42毫摩尔)、三(二亚苄基丙酮)二钯(194毫克,0.21毫摩尔)和N,N-二异丙基乙胺(1.1克,8.46毫摩尔)溶于二氧六环(40毫升)中,升至100°C反应5小时。反应结束后抽滤,滤液减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/正己烷=1/4)得2.0克(R)-3-(S)-3-(5-(苄硫基)-2-氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LCMS: RT = 2.52 min, $[M+H-Boc]^+ = 416.13$ 。

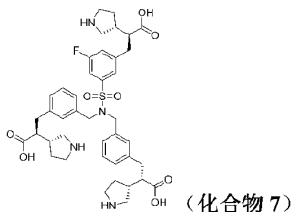
步骤B: 合成(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(5-氯磺酰基)-2-氟苯基-1-氧代丙烷-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

将(R)-3-(S)-3-(5-(苄硫基)-2-氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.0克,1.94毫摩尔)溶于醋酸/水/乙腈(1.1/0.7/30毫升)中,并于冰浴下向其中滴加1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲(760毫克,3.88毫摩尔)的乙腈溶液(2毫升),加毕搅拌至溶液颜色变红。反应结束后加水稀释,混合物用乙酸乙酯(30毫升×2次)萃取,合并有的机相先用饱和食盐水(20毫升×2次)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得残余物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/正己烷=1/4)得0.8克(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(5-氯磺酰基)-2-氟苯基-1-氧代丙烷-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LCMS: RT = 2.29 min, $[M+H-Boc-叔丁基]^+ = 336.01$ 。

步骤C和步骤D参照化合物2的方法制备。LCMS: RT = 1.52min, $[M+H]^+ = 779.16$ 。 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.66 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 2H), 4.26 (q, 4H), 3.53 - 3.47 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 3H), 3.27 - 3.12 (m, 3H), 3.11 - 2.84 (m, 6H), 2.78 - 2.36 (m, 9H), 2.14 - 2.09 (m, 3H), 1.77 - 1.64 (m, 3H)。

实施例7

合成(2S, 2'S)-3, 3'-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(3, 1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

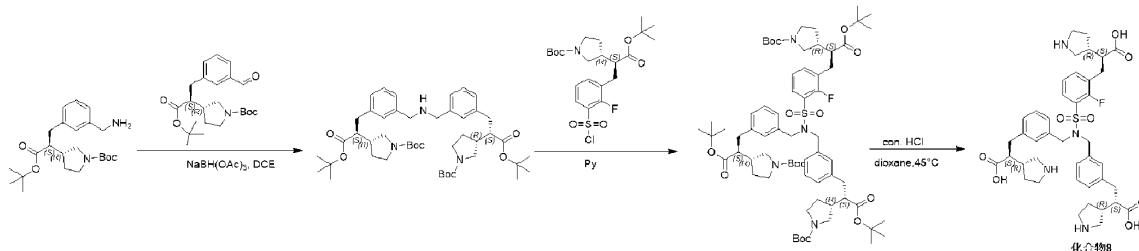


参照化合物2的方法进行制备。LCMS: RT = 1.51min, $[M+H]^+ = 779.21$ 。

实施例8

合成(2S, 2'S)-3, 3'-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-2-氟苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(3, 1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

具体合成路线如下:



步骤A: 合成3, 3'-(2S, 2'S)-(氮杂二基双亚甲基)双(3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)

室温下,将(R)-3-(S)-3-(3-叔丁氧基)苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300毫克,0.74毫摩尔)和(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300毫克,0.74毫摩尔)溶于DCE(6毫升)中,分批加入三乙氧基硼氢化钠(551毫克,2.6毫摩尔),升温至45摄氏度,继续搅拌16小时。

TLC监控至反应完全,加入水溶液(1毫升)淬灭反应,所得粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/正己烷=1/5)。得到450毫克3, 3'-(2S, 2'S)-(氮杂二基双亚甲基)双(3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)。LC-MS: RT = 2.02 min, $[M+H]^+ = 792.61$ 。

步骤B: 合成3, 3'-(3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-2-氟苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)

室温下,将3, 3'-(2S, 2'S)-(氮杂二基双亚甲基)双(3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)(200毫克,0.25毫摩尔)溶于吡啶(4毫升)中,缓慢加入(R)-3-(S)-1-

叔丁氧基-3-(3-氯磺酰基)-2-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(149 毫克, 0.30 毫摩尔)的乙腈溶液(2 毫升), 室温反应 0.5 小时。

TLC 检测反应结束后, 用乙酸乙酯(10 毫升×2 次)萃取, 合并的有机相先用饱和食盐水(5 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=3/1), 得到 60 毫克 3, 3'-((3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-2-氟苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)。

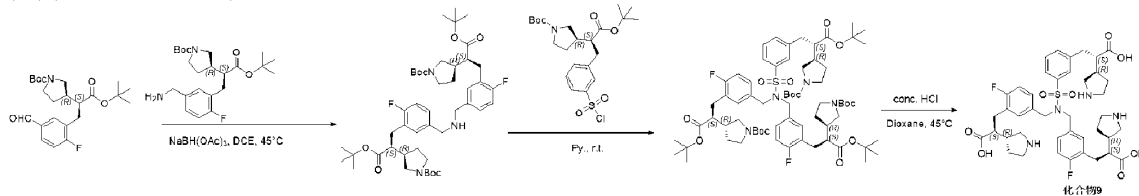
步骤 C: 合成(2S, 2'S)-3, 3'-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-2-氟苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(3, 1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

室温下, 将 3, 3'-((3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-2-氟苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)(60 毫克, 0.05 毫摩尔)溶于 1, 4-二氧六环溶液(2 毫升)中, 加入浓盐酸(0.1 毫升), 升温至 45 摄氏度反应 4 小时。

LC-MS 监测至反应完全, 减压浓缩, 残留物用制备型高效液相色谱纯化得 16 毫克(2S, 2'S)-3, 3'-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-2-氟苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(3, 1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)。LCMS: RT=1.51 min, [M-H]⁻=777.1。

实施例 9

合成(2S, 2'S)-3, 3'-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(6-氟-3, 1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)



具体合成路线如下:

步骤 A: 合成 3, 3'-((2S, 2'S)-(氮杂二基双亚甲基)双(6-氟-3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)

室温下, 将(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2-氟-5-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(350 毫克, 0.83 毫摩尔)和(R)-3-(S)-3-(5-氮杂二基)-2-氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(420 毫克, 1.00 毫摩尔)溶于干燥 1, 2-二氯乙烷(5 毫升)中, 升至 45°C 反应 3 小时, 随后分批加入三乙氧基硼氢化钠(528 毫克, 2.49 毫摩尔), 于 45°C 下反应 4 小时, 反应结束后加水稀释, 混合物用乙酸乙酯(20 毫升×2 次)萃取, 合并的有机相先用饱和食盐水(20 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/3)得 350 毫克 3, 3'-((2S, 2'S)-(氮杂二基双亚甲基)双(6-氟-3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)。LCMS: RT = 2.11min, [M+H]⁺ = 828.29。

步骤 B: 合成 3, 3'-((3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(6-氟-3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)

室温下, 将 3, 3'-((2S, 2'S)-(氮杂二基双亚甲基)双(6-氟-3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)(170 毫克, 0.20 毫摩尔)溶于吡啶(2 毫升)中, 加入(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-氯磺酰基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(116 毫克, 0.25 毫摩尔)的乙腈溶液(1.2 毫升), 室温反应 18 小时。反应结束后, 减压浓缩得残余物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/3)得 50 毫克 3, 3'-((3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(6-氟-3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)。

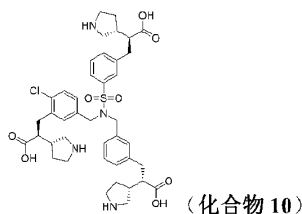
步骤 C: 合成(2S, 2'S)-3, 3'-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(6-氟-3, 1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

将 3, 3'-((3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(6-氟-3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)(50 毫克, 0.040 毫摩尔)溶于 1, 4-二氧六环(3.0 毫升)中, 加入浓盐酸(0.3 毫升)45°C 反应 6 小时。反应结束后, 减压浓缩得残余物通过高效液相色谱分离纯化得 26.2 毫克(2S, 2'S)-3, 3'-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(6-氟-3, 1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)。

LCMS: RT = 1.53min, [M-H]⁻ = 795.12。 ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.92 - 6.80 (m, 4H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 11.8, 7.8 Hz, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 3H), 3.31 - 3.14 (m, 3H), 3.09 - 2.81 (m, 6H), 2.81 - 2.30 (m, 9H), 2.15 - 2.08 (m, 3H), 1.77 - 1.64 (m, 3H)。

实施例 10

合成(S)-3-(3-(N-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-4-氯苄基)-N-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基磺酰基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸

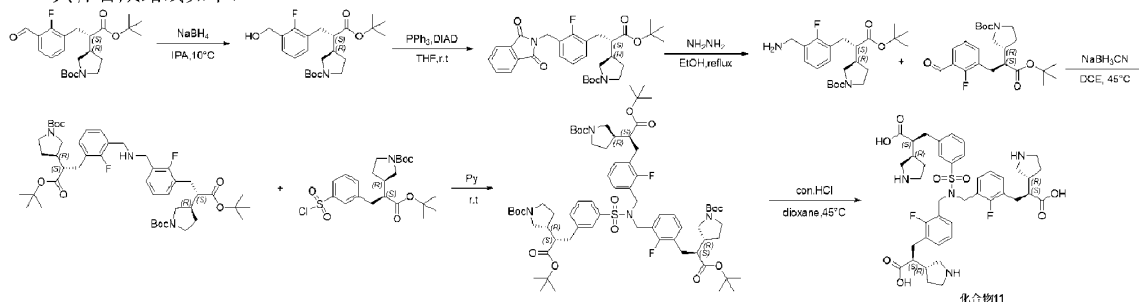


参照化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.54min, $[M+H]^+ = 795.11$ 。 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.62 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.53 - 3.27 (m, 6H), 3.23 - 3.06 (m, 3H), 2.98 - 2.73 (m, 6H), 2.72 - 2.56 (m, 3H), 2.55 - 2.16 (m, 6H), 2.09 - 2.06 (m, 3H), 1.73 - 1.59 (m, 3H)。

实施例 11

合成 (2S, 2'S)-3,3'-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基) 乙基) 苯基) 磺酰基) 氮二基) 双(亚甲基)) 双(2-氟-3,1-亚苯基) 双((2-((R) 吡咯烷-3-基) 丙酸)

具体合成路线如下:



步骤 A: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-氟-3-(羟甲基) 苯基)-1-氧代丙-2-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 室温下, 加入 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-氟-3-甲酰基苯基)-1-氧代丙-2-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (320 毫克, 0.76 毫摩尔), 无水异丙醇 (5 毫升), 冰水降温, 随后分三批次加入硼氢化钠 (28 毫克, 0.76 毫摩尔), 于冰水浴中反应 1 小时。

反应结束, 加入饱和氯化铵水溶液 (10 毫升) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 毫升×2 次) 萃取, 饱和氯化钠水溶液 (10 毫升×1 次) 洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩至干得 350 毫克 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-氟-3-(羟甲基) 苯基)-1-氧代丙-2-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。LCMS:RT=2.13min, $[M-Boc+H]^+ = 324.17$ 。

步骤 B: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((1,3-二氧代异咪唑啉-2-基) 甲基)-2-氟苯基)-1-氧代丙-2-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

室温下, 依次加入 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-氟-3-(羟甲基) 苯基)-1-氧代丙-2-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (350 毫克, 0.83 毫摩尔), 邻苯二甲酰亚胺 (157 毫克, 1.07 毫摩尔), 三苯基磷 (434 毫克, 1.65 毫摩尔), 四氢呋喃 (5 毫升), 随后缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (333 毫克, 1.65 毫摩尔), 于室温反应 2 小时。

反应结束, 浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/4) 得 630 毫克 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((1,3-二氧代异咪唑啉-2-基) 甲基)-2-氟苯基)-1-氧代丙-2-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

步骤 C: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-氟-3-(氨基甲基) 苯基)-1-氧代丙-2-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 室温下, 加入 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((1,3-二氧代异咪唑啉-2-基) 甲基)-2-氟苯基)-1-氧代丙-2-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (630 毫克, 1.14 毫摩尔), 乙醇 (10 毫升) 溶解, 再加入水合肼 (80%, 178 毫克, 2.84 毫摩尔), 升温至 85°C 反应 3 小时。

反应结束, 过滤除去白色固体, 滤饼用乙酸乙酯 (20 毫升×2 次) 洗涤, 合并滤液, 浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯 (含 0.5% V/V 三乙胺) /正己烷=9/1) 得 264 毫克 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-氟-3-(氨基甲基) 苯基)-1-氧代丙-2-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。LCMS:RT=1.82min, $[M+H]^+ = 423.16$ 。

步骤 D: 3,3'-二叔丁基 ((2S, 2'S)- ((氮二基双(亚甲基)) 双(2-氟-3,1-亚苯基)) -双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基)) (3R, 3'R)-双吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

室温下, 依次加入 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-氟-3-甲酰基苯基)-1-氧代丙-2-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (216 毫克, 0.51 毫摩尔), (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-氟-3-(氨基甲基) 苯基)-1-氧代丙-2-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (260 毫克, 0.61 毫摩尔), 1,2-二氯乙烷 (6 毫升), 升温至 45°C, 随后分三批次加入三乙酰氧基硼氢化钠 (326 毫克, 1.54 毫摩尔), 于 45°C 下反应 18 小时。

反应结束, 加入饱和氯化铵水溶液 (10 毫升) 淬灭, 二氯甲烷 (10 毫升×2 次) 萃取, 浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/1) 得 405 毫克 3,3'-二叔丁基 ((2S, 2'S)- ((氮二基双(亚甲基)) 双(2-氟-3,1-亚苯基)) -双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基)) (3R, 3'R)-双吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。LCMS:RT=2.04min, $[M+H]^+ = 828.31$ 。

步骤 E: 3,3'-二叔丁基 ((2S, 2'S) - (3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧丙基)苯基)磺酰基)氮二基)双(亚甲基))双(2-氟-3,1-亚苯基)双(3-(叔丁氧基)-3-氧化丙烷-1,2-二基)) (3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸酯)

室温下, 加入 3,3'-二叔丁基 ((2S, 2'S) - ((氮二基双(亚甲基))双(2-氟-3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧化丙烷-1,2-二基)) (3R, 3'R)-双吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (300 毫克, 0.36 毫摩尔), 吡啶 (3 毫升), 完全溶解后滴加 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(氯磺酰基)苯基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2.1 毫升, 100 毫克/毫升, 乙腈溶液, 0.43 毫摩尔), 室温反应 2 小时。

反应结束, 浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/3)得 226 毫克 3,3'-二叔丁基 ((2S, 2'S) - (3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧丙基)苯基)磺酰基)氮二基)双(亚甲基))双(2-氟-3,1-亚苯基)双(3-(叔丁氧基)-3-氧化丙烷-1,2-二基)) (3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸酯)。

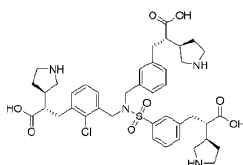
步骤 F: ((2S, 2'S) - 3,3'-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)磺酰基)氮二基)双(亚甲基))双(2-氟-3,1-亚苯基)双((2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

室温下加入 3,3'-二叔丁基 ((2S, 2'S) - (3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧丙基)苯基)磺酰基)氮二基)双(亚甲基))双(2-氟-3,1-亚苯基)双(3-(叔丁氧基)-3-氧化丙烷-1,2-二基)) (3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸酯) (220 毫克, 0.17 毫摩尔), 二氧六环 (2.5 毫升), 浓盐酸 (0.5 毫升), 45°C 反应 4 小时。

反应结束, 浓缩至干, 残留物用制备型高效液相色谱纯化得 104 毫克 ((2S, 2'S) - 3,3'-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)磺酰基)氮二基)双(亚甲基))双(2-氟-3,1-亚苯基)双((2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)。LCMS: RT=1.48min, [M-H]⁻=795.12。¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 6.99 (dt, J = 16.0, 7.1 Hz, 4H), 6.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.45 - 4.28 (m, 4H), 3.50 - 3.27 (m, 6H), 3.16 (ddd, J = 17.0, 12.6, 7.2 Hz, 3H), 2.97 - 2.69 (m, 5H), 2.57 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.48 - 2.29 (m, 6H), 2.03 (dd, J = 6.4, 3.4 Hz, 3H), 1.65 (ddt, J = 22.2, 13.1, 9.2 Hz, 3H)。

实施例 12

合成 ((S)-3-(3-(N-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-2-氯苄基)-N-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮磺酰基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸

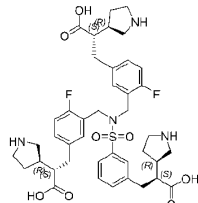


(化合物 12)

参考化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.49min, [M-H]⁻ = 793.07。¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.60 (dt, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 4H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.51 - 4.24 (m, 4H), 3.42 (dt, J = 11.5, 7.3 Hz, 2H), 3.32 (ddt, J = 11.6, 7.7, 3.1 Hz, 4H), 3.22 - 3.08 (m, 3H), 2.94 - 2.59 (m, 8H), 2.50 (dd, J = 13.4, 4.4 Hz, 1H), 2.46 - 2.24 (m, 6H), 2.05 (d, J = 16.2 Hz, 3H), 1.75 - 1.57 (m, 3H)。

实施例 13

合成 ((2S, 2'S) - 3, 3'-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(4-氟-3, 1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)



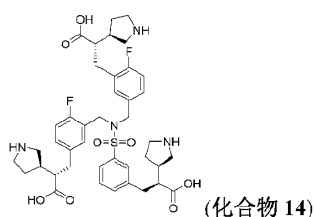
(化合物 13)

具体合成路线如下:

参考化合物 11 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.51 min, [M-H]⁻ = 795.09。

实施例 14

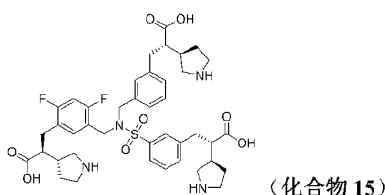
合成 ((S)-3-(3-(5-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)-2-氟苄基)-N-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-4-氟苄基)氮磺酰基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基丙酸



参考化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.49 min, $[M-H]^- = 795.24$ 。 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.60 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 3H), 4.37 - 4.21 (m, 4H), 3.46 (td, J = 13.1, 12.5, 7.4 Hz, 3H), 3.34 (t, J = 4.1 Hz, 3H), 3.18 (td, J = 11.4, 10.1, 5.1 Hz, 3H), 2.98 - 2.79 (m, 5H), 2.69 - 2.56 (m, 4H), 2.54 - 2.33 (m, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.77 - 1.60 (m, 3H)。

实施例 15

合成 (S)-3-(3-(N-(5-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-2,4-二氟苯基)-N-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)苄基)氮磺酰基)苄基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸

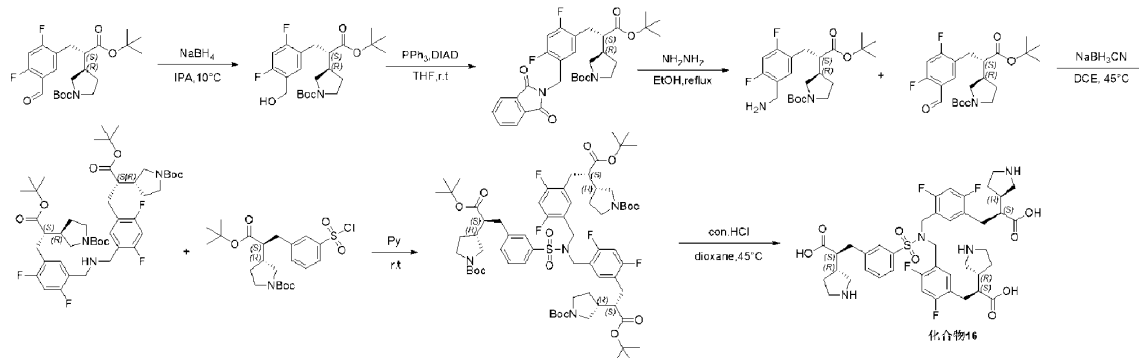


参考化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT=1.50min, $[M-H]^- = 795.20$ 。 1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 3H), 6.66 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.20 (m, 4H), 3.60 - 3.46 (m, 3H), 3.37 (dd, J = 11.7, 8.6 Hz, 3H), 3.20 (ddd, J = 11.8, 9.7, 7.3 Hz, 3H), 3.07 - 2.85 (m, 5H), 2.74 (dt, J = 16.5, 6.4 Hz, 4H), 2.69 - 2.57 (m, 3H), 2.50 (dq, J = 19.1, 9.4, 9.0 Hz, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 3H), 1.70 (dq, J = 13.2, 9.7 Hz, 3H)。

实施例 16

合成 (2S, 2'S)-3, 3'-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)磺酰基)氮二基)双(亚甲基))双(4,6-二氟-3,1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

具体合成路线如下:

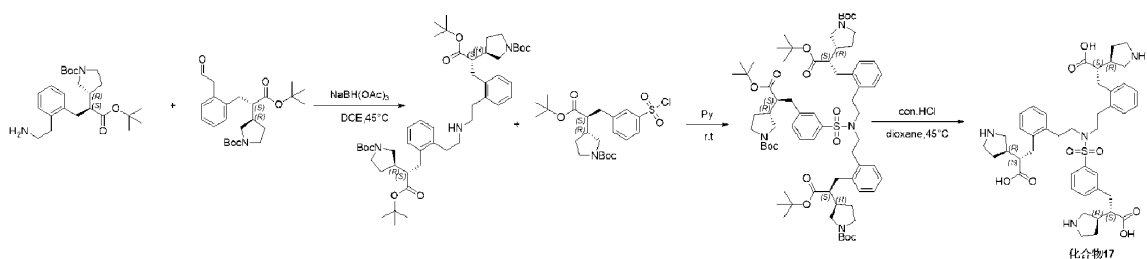


参考化合物 11 的方法进行制备。LCMS: RT=1.51min, $[M-H]^- = 831.06$ 。 1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.60 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 6.92 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 6.69 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.38 - 4.23 (m, 4H), 3.54 (dd, J = 11.9, 8.1 Hz, 3H), 3.37 (ddd, J = 12.0, 8.4, 3.7 Hz, 3H), 3.26 - 3.15 (m, 3H), 3.01 (q, J = 10.6 Hz, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 5H), 2.62 - 2.42 (m, 5H), 2.12 (ddt, J = 13.7, 7.2, 3.8 Hz, 3H), 1.77 - 1.63 (m, 3H)。

实施例 17

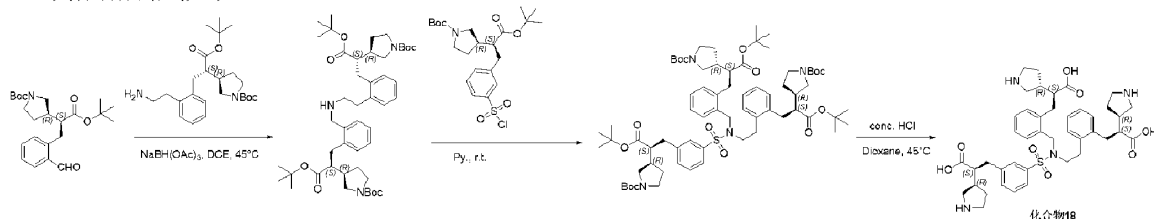
合成 (2S, 2'S)-3, 3'-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)磺酰基)氮杂二基)双(乙烷-2, 1-二基)双(2, 1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

具体合成路线如下:

**实施例 18**

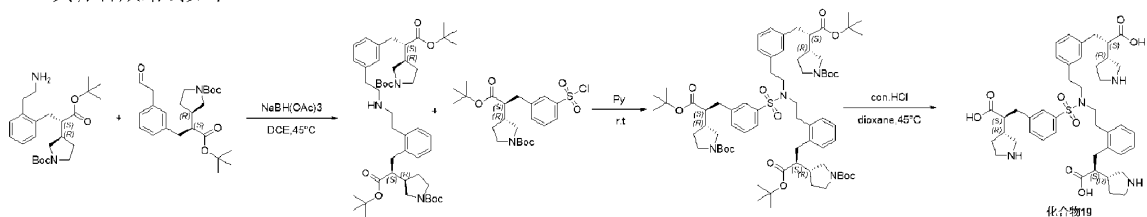
合成(S)-3-(2-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-N-(2-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)苯基)磺酰胺基)乙基)苯基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸

具体合成路线如下：

**实施例 19**

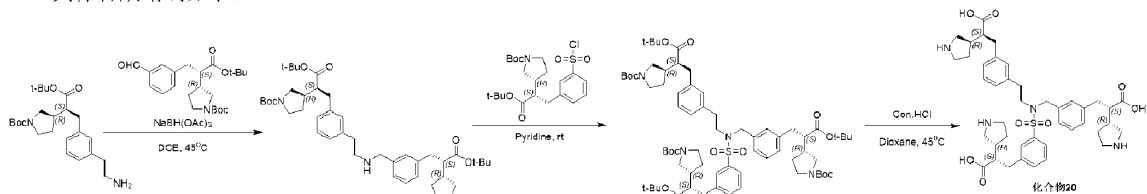
合成 (S)-3-(3-(2-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-N-(2-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)苯基)磺酰胺基)乙基)苯基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸

具体合成路线如下：

**实施例 20**

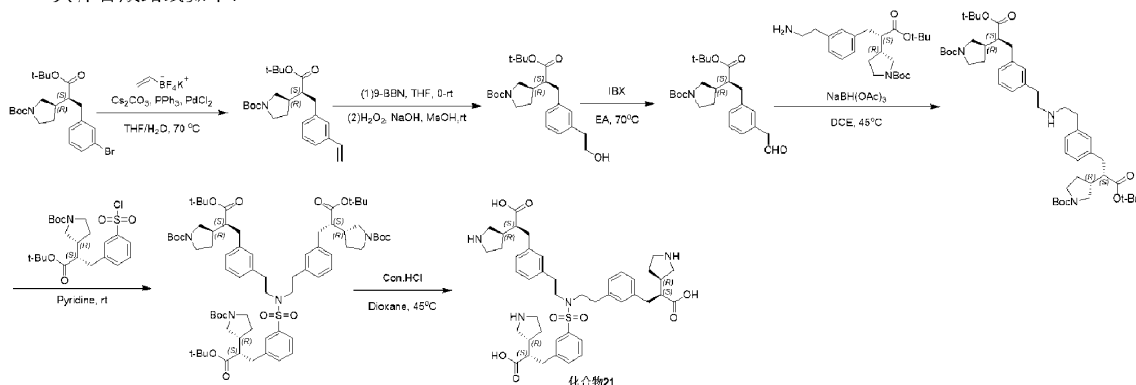
合成 (S)-3-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-N-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)苯基)磺酰胺基)乙基)苯基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸

具体合成路线如下：

**实施例 21**

合成 (2S, 2'S)-3, 3'-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)磺酰胺基)氮杂二基)双(乙烷-2, 1-二基))双(3, 1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸

具体合成路线如下：



步骤 A: 合成 (R)-3-(S)-1-叔丁氧基-1-氧代-3-(3-乙基苯基)丙基-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

室温下, 向反应瓶中依次加入(R)-3-(S)-3-(3-溴苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(15 克, 33.0 毫摩尔)、三苯基磷(866 毫克, 3.30 毫摩尔)、碳酸铯(32.3 克, 99 毫摩尔)、二氯化钡(292 毫克, 1.65 毫摩尔)和乙烯三氟硼酸钾(7.57 克, 49.5 毫摩尔), 氮气置换 3 次, 随后加入四氢呋喃(150 毫升)和纯化水(30 毫升), 升温至 70°C 反应过夜, TLC 监测反应结束后, 降至室温, 加水(150 毫升)稀释, 然后用乙酸乙酯(150 毫升 2 次)萃取, 合并的有机相先用饱和食盐水(150 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/8)得 13.2 克(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-1-氧代-3-(2-乙基苯基)丙基-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LCMS: RT = 2.35 min, [M+H]⁺ = 402.23。

步骤 B: 合成 (R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-(2-羟乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

冰水浴下, 向(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-1-氧代-3-(2-乙基苯基)丙基-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(13.2 克, 32.87 毫摩尔)的四氢呋喃(130 毫升)溶液中滴加 9-硼双环[3.3.1]壬烷的四氢呋喃溶液(132 毫升, 0.5 摩尔每升), 室温搅拌 18 小时后, 冰浴下向反应液中加入甲醇(50 毫升)、氢氧化钠水溶液(104 毫升, 3 摩尔每升)和 30% 的双氧水(22.4 克), 室温反应 3 小时。TLC 监测反应结束后, 加入过量硫酸氢钠饱和溶液淬灭反应, 搅拌 10 分钟, 加水(100 毫升)稀释, 然后用乙酸乙酯(200 毫升×2 次)萃取, 合并的有机相先用饱和食盐水(150 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/2)得 9.6 克(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2-羟乙基)苯基-1-氧代丙烷-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LCMS: RT = 2.14 min, [M+H-叔丁基-叔丁氧基羰基]⁺ = 320.22。

步骤 C: 合成 (R)-3-(S)-1-叔丁氧基-1-氧代-3-(3-(2-氧代乙基)苯基)丙基-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

室温下, 向(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2-羟乙基)苯基-1-氧代丙烷-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(5.3 克, 12.63 毫摩尔)的乙酸乙酯(100 毫升)溶液中, 加入 2-碘酰苯甲酸(3.9 克, 13.90 毫摩尔), 升至 70°C 下反应 8 小时, TLC 监测反应结束后, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/3)得 2.6 克(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-1-氧代-3-(2-氧代乙基)苯基)丙基-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LCMS: RT = 2.21 min, [M+H]⁺ = 418.25。

步骤 D: 合成 3, 3'-(2S, 2'S)-(氮杂二基双乙烷-2, 1-二基)双(3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)

将(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-1-氧代-3-(3-(2-氧代乙基)苯基)丙基-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(250 毫克, 0.60 毫摩尔), (R)-3-(S)-3-(3-(2-氨基乙基)苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(251 毫克, 0.60 毫摩尔)溶于 1, 2-二氯乙烷中, 然后分批加入三乙氧基硼氢化钠(444 毫克, 2.1 毫摩尔), 45°C 反应过夜。反应结束后, 减压蒸除溶剂, 粗品用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=2/1), 得到 150 毫克 3, 3'-(2S, 2'S)-(氮杂二基双乙烷-2, 1-二基)双(3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)。LCMS: RT = 2.07 min, [M+H]⁺ = 820.39。

步骤 E: 合成 3, 3'-(3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)磺酰基)氮杂二基)双(乙烷-2, 1-二基)双(3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)

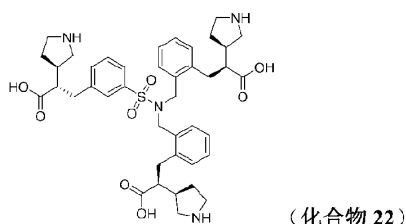
室温下, 将 3, 3'-(2S, 2'S)-(氮杂二基双乙烷-2, 1-二基)双(3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)(250 毫克, 0.30 毫摩尔)溶于无水吡啶(2 毫升)中, 然后缓慢滴加(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-氯磺酰基)苯基-1-氧代丙烷-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的乙腈溶液(174 毫克, 0.37 毫摩尔, 2 毫升), TLC 检测, 原料反应完, 旋蒸, 除去吡啶后粗品用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=3/1), 得到 100 毫克 3, 3'-(3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)磺酰基)氮杂二基)双(乙烷-2, 1-二基)双(3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)。

步骤 F: 合成 (2S, 2'S)-3, 3'-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)磺酰基)氮杂二基)双(乙烷-2, 1-二基)双(3, 1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸酯)

将 (3, 3'-((3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)磺酰基)氮杂二基)双(乙烷-2, 1-二基))双(3, 1-亚苯基)双(3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基)(3R, 3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸酯)(100 毫克, 0.079 毫摩尔)溶于 1,4-二氧六环(1.5 毫升)中, 加入浓盐酸(0.5 毫升), 45℃反应过夜。反应结束后, 减压蒸除溶剂, 粗品用制备型高效液相色谱纯化得 20 毫克 (2S, 2'S)-3, 3'-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)磺酰基)氮杂二基)双(乙烷-2, 1-二基))双(3, 1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)。LCMS: RT = 1.51 min, [M-H]⁻ = 787.15. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.46 (dd, J = 18.4, 10.8 Hz, 4H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), 3.49 (ddd, J = 19.2, 11.8, 7.9 Hz, 3H), 3.40 - 3.25 (m, 7H), 3.22 - 3.11 (m, 3H), 3.04 - 2.87 (m, 4H), 2.80 - 2.74 (m, 4H), 2.73 - 2.57 (m, 8H), 2.45 (dd, J = 17.2, 8.6 Hz, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 3H), 1.68 (p, J = 10.1 Hz, 3H)。

实施例 22

合成 (2S, 2'S)-3, 3'-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)磺酰基)氮杂二基)双(亚甲基)双(2, 1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

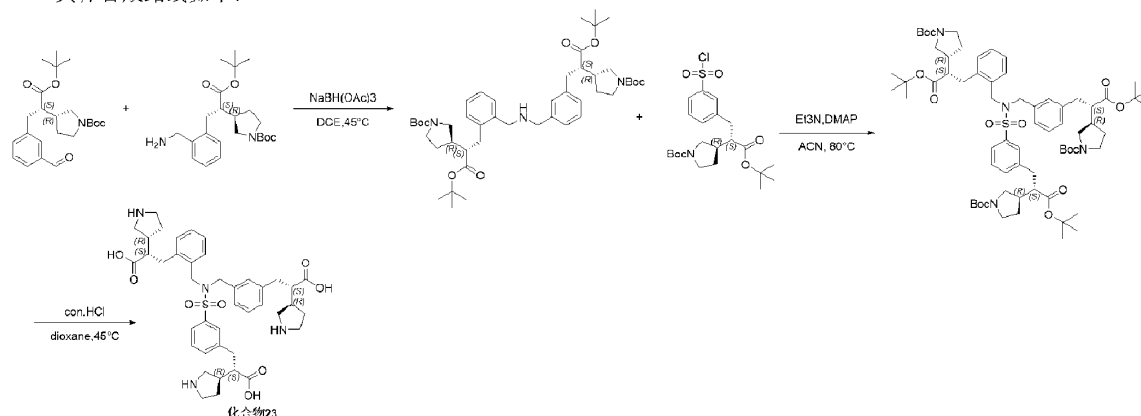


参照化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.51 min, [M-H]⁻ = 759.15。

实施例 23

合成 (S)-3-((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-N-(2-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)苄基)磺酰基)甲基)苄基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸

具体合成路线如下:



步骤 A: 叔丁基 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧基)羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)氨基)甲基)苄基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸酯

室温下, 依次加入 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苄基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.0 克, 2.48 毫摩尔), (R)-3-((S)-3-(2-(氨基甲基)苄基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.2 克, 2.97 毫摩尔), 1,2-二氯乙烷 (20 毫升), 升温至 45℃, 随后分三批次加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.8 毫克, 8.68 毫摩尔), 于 45℃下反应 18 小时。

反应结束, 加入饱和氯化铵水溶液 (30 毫升) 淬灭, 二氯甲烷 (20 毫升×2 次) 萃取, 浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/1) 得 1.3 克叔丁基 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧基)羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)氨基)甲基)苄基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸酯。LCMS: RT=2.03min, [M+H]⁺=792.08。

步骤 B: 叔丁基 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧基)羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-N-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧基)羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)磺酰基)甲基)苄基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸酯

室温下, 加入叔丁基 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧基)羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)氨基)甲基)苄基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸酯 (130 毫克, 0.16 毫摩尔), (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(氯磺酰基)苄基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (95 毫

克, 0.20 毫摩尔), 乙腈 (3 毫升), 三乙胺 (32 毫克, 0.32 毫摩尔), 4-二甲氨基吡啶 (9 毫克, 0.07 毫摩尔), 氮气置换, 升温至 80°C 反应 2 小时。

反应结束, 加入自来水 (10 毫升) 和乙酸乙酯 (10 毫升) 萃取, 浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/3) 得 110 毫克叔丁基- (R)-3- ((S)-1- (叔丁氧基)-3- (2- (((S)-3- (叔丁氧基)-2- ((R)-1- (叔丁氧基)-3-氧代丙基) 吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-N- (3- ((S)-3- (叔丁氧基)-2- ((R)-1- (叔丁氧基)-3-氧代丙基) 吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基) 苯基) 磺酰氨基) 甲基) 苯基)-1-氧代丙基-2-基) 吡咯烷-1-甲酸酯。

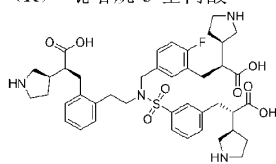
步骤 C: (S)-3- (3- (((S)-2-羧基-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 乙基)-N- (2- ((S)-2-羧基-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 乙基) 苄基) 苯基) 磺酰胺基) 甲基) 苯基)-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 丙酸

室温下加入叔丁基- (R)-3- ((S)-1- (叔丁氧基)-3- (2- (((S)-3- (叔丁氧基)-2- ((R)-1- (叔丁氧基)-3-氧代丙基) 吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-N- (3- ((S)-3- (叔丁氧基)-2- ((R)-1- (叔丁氧基)-3-氧代丙基) 吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基) 苯基) 磺酰氨基) 甲基) 苯基)-1-氧代丙基-2-基) 吡咯烷-1-甲酸酯 (110 毫克, 0.09 毫摩尔), 二氧六环 (2.5 毫升), 浓盐酸 (0.5 毫升), 45°C 反应 4 小时。

反应结束, 浓缩至干, 残留物用制备型高效液相色谱纯化得 44 毫克 (S)-3- (3- (((S)-2-羧基-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 乙基)-N- (2- ((S)-2-羧基-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 乙基) 苄基) 苯基) 磺酰胺基) 甲基) 苯基)-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 丙酸。LCMS:RT=1.49min, [M-H]⁻=759.19。¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.71 (dq, J = 6.7, 4.5, 3.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.40 - 4.24 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.60 - 3.29 (m, 6H), 3.26 - 3.12 (m, 3H), 3.09 - 2.86 (m, 5H), 2.82 - 2.36 (m, 10H), 2.11 (tt, J = 12.4, 6.4, 5.7, 3.2 Hz, 3H), 1.80 - 1.58 (m, 3H)。

实施例 24

合成 (S)-3- (3- ((S)-2-羧基-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 乙基)-4-氟苄基)-N- (2- ((S)-2-羧基-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 乙基) 苄基) 氨基磺酰基) 苯基)-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 丙酸

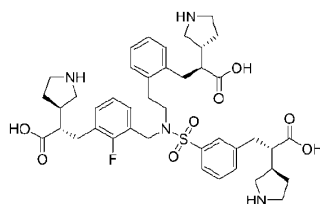


(化合物 24)

参照化合物 9 的方法制备。LCMS:RT=1.50 min, [M-H]⁻=791.16。核磁数据: ¹H-NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.64 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.09 (m, 3H), 7.01 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.60 - 3.42 (m, 3H), 3.36 (t, J = 9.6 Hz, 3H), 3.30 - 3.13 (m, 5H), 3.07 - 2.86 (m, 5H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.67 (m, 7H), 2.47 (d, J = 16.1 Hz, 3H), 2.10 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 1.69 (t, J = 10.5 Hz, 3H)。

实施例 25

合成 (S)-3- (3- ((S)-2-羧基-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 乙基)-2-氟苄基)-N- (2- ((S)-2-羧基-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 乙基) 苄基) 氨基磺酰基) 苯基)-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 丙酸

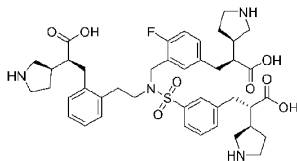


(化合物 25)

参照化合物 9 的方法进行制备。LCMS:RT=1.49min, [M-H]⁻=791.19。¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.55 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 7.16 - 7.03 (m, 5H), 6.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 3H), 3.39 - 3.24 (m, 5H), 3.16 (dd, J = 17.2, 10.8 Hz, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 3H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.67 (dd, J = 17.2, 6.9 Hz, 6H), 2.49 - 2.32 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.73 - 1.59 (m, 3H)。

实施例 26

合成 (S)-3- (3- ((S)-2-羧基-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 乙基)-2-氟苄基)-N- (2- ((S)-2-羧基-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 乙基) 苄基) 氨基磺酰基) 苯基)-2- ((R)-吡咯烷-3-基) 丙酸

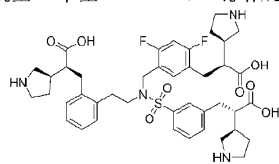


(化合物 26)

参照化合物9的方法进行制备。LCMS: RT = 1.54min, $[M+H]^+ = 793.16$ 。 1H NMR (400 MHz, D_2O) 7.55 (dd, J = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.05 (h, J = 4.8 Hz, 4H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.62 - 3.22 (m, 8H), 3.22 - 3.08 (m, 3H), 2.96 - 2.48 (m, 11H), 2.44 - 2.23 (m, 6H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.68 - 1.57 (m, 3H)。

实施例 27

合成 (S)-3-(3-(N-(5-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-2,4-二氟苄基)-N-(2-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基磺酰基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基丙酸



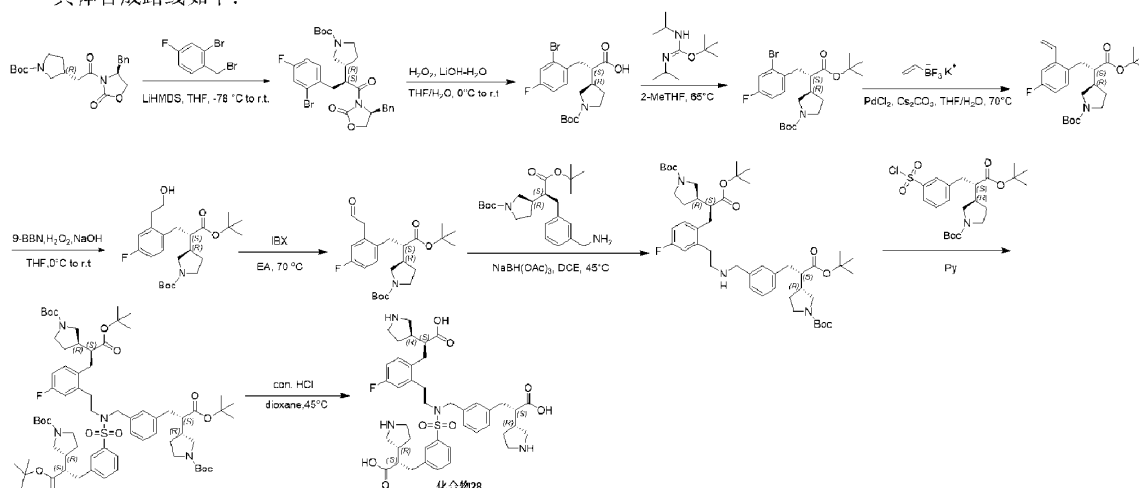
(化合物 27)

参照化合物9的方法进行制备。LCMS: RT=1.55 min, $[M-H]^- = 809.12$ 。核磁数据: 1H -NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.27 (s, 2H), 7.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 3H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.75 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.48 (m, 3H), 3.33 (m, 5H), 3.25 - 3.10 (m, 3H), 3.01 - 2.88 (m, 3H), 2.81 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 (m, 6H), 2.55 - 2.33 (m, 6H), 2.16 - 1.97 (m, 3H), 1.76 - 1.56 (m, 3H)。

实施例 28

合成 (S)-3-(3-(2-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苄基)-N-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基磺酰基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基丙酸

具体合成路线如下:



步骤 A: 合成 (R)-3-(S)-1-(S)-4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-3-(2-溴-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧叔丁酯

-78 °C 下, 向(R)-3-(2-(S)-4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧叔丁酯 (20 克, 51.48 毫摩尔) 的四氢呋喃 (200 毫升) 溶液中, 缓慢滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (67 毫升, 1.0 摩尔每升)。反应 0.5 小时后, 缓慢加入 2-溴-1-溴甲基-4-氟苯 (15 克, 55.99 毫摩尔) 的四氢呋喃溶液 (30 毫升), 随后自然升至室温反应过夜。

LC-MS 监测反应结束后, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯 (200 毫升 $\times$ 2 次) 萃取, 合并的有机相先用饱和食盐水 (50 毫升 $\times$ 2 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=4/1), 得到 17 克 (R)-3-(S)-1-(S)-4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-3-(2-溴-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧叔丁酯。LC-MS: RT = 2.29 min, $[M+H-Boc]^+ = 475.02$ 。

步骤 B: 合成 (S)-3-(2-溴-4-氟苯基)-2-(R)-1-叔丁氧羰基吡咯烷-3-基)丙酸

冰水浴下, 将 (R)-3-(S)-1-(S)-4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-3-(2-溴-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧叔丁酯 (15 克, 26.13 毫摩尔) 溶于四氢呋喃 (150 毫升) 中, 加入 30% 的双氧水 (6 克, 52.26 毫摩尔), 0.5 小时后加入一水合氢氧化锂 (2.2 克, 52.26 毫摩尔) 的水溶液 (15 毫升), 升至室温反应 3 小时。

LC-MS 监测反应结束后, 向反应液中慢慢加入过量硫酸氢钠饱和溶液淬灭反应, 搅拌 10 分钟, 再加入柠檬酸饱和水溶液调 pH 至 5, 乙酸乙酯 (100 毫升 $\times$ 2 次) 萃取, 合并的有机相先用饱和食盐水 (50 毫升 $\times$ 2 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=2/1), 得到 7.8 克 (S)-3-(2-溴-4-氟苯基)-2-(R)-1-叔丁氧羰基吡咯烷-3-基)丙酸。LC-MS: RT = 2.29 min, $[M-H]^- = 414.04$ 。

步骤 C: 合成 (R)-3-(S)-3-(2-溴-4-氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧叔丁酯

室温下,将(S)-3-(2-溴-4-氟苯基)-2-(R)-1-叔丁氧羰基吡咯烷-3-基)丙酸(7.8克,18.8毫摩尔)和(Z)-N,N'-二异丙基氨基甲酸叔丁酯(11.3克,56.4毫摩尔)溶于2-甲基四氢呋喃(80毫升)中,置换氮气3次,升温至65℃反应过夜。

LC-MS 监测反应结束后,过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,滤液用乙酸乙酯稀释,合并的有机相先用饱和食盐水(100毫升×2次)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=9/1),得到6.7克(R)-3-(S)-3-(2-溴-4-氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LC-MS: RT = 2.29 min, [M+H-Boc]⁺ = 372.10。

步骤D: 合成(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(4-氟-2-乙烯基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

室温下,将(R)-3-(S)-3-(2-溴-4-氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(6.7克,14.2毫摩尔)、乙烯三氟硼酸钾(2.86克,21.3毫摩尔)、氯化钯(83毫克,0.71毫摩尔)、三苯基膦(370毫克,1.4毫摩尔)和碳酸铯(13.87克,42.67毫摩尔)溶于四氢呋喃/水(60毫升/7毫升)中,N₂置换三次后升温至75℃反应过夜。

TLC 监测反应结束后,降至室温,加水(10毫升)稀释,然后用乙酸乙酯(100毫升2次)萃取,合并的有机相先用饱和食盐水(50毫升×2次)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=4/1),得到4.9克(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(4-氟-2-乙烯基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。

步骤E: 合成(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(4-氟-2-(2-羟乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

冰水浴下,将(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(4-氟-2-乙烯基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3克,7.15毫摩尔)溶于四氢呋喃(30毫升)中,加入9-硼双环[3.3.1]壬烷四氢呋喃溶液(28.6毫升,0.5摩尔/升),升至室温搅拌过夜,加入甲醇(10毫升)搅拌十分钟后,加入30%过氧化氢水溶液(4.87克,42.9毫摩尔),氢氧化钠(2.72克,67.9毫摩尔)的水溶液(10毫升)继续反应1小时。

LC-MS 监测反应结束后,向体系中慢慢倒入过量硫酸氢钠的水溶液淬灭反应,搅拌30分钟,混合液用乙酸乙酯(80毫升×2次)萃取,合并有机相先用饱和食盐水(50毫升×2次)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=3/1),得到1.2克(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(4-氟-2-(2-羟乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LC-MS: RT = 2.216min, [M+H-Boc-叔丁基]⁺ = 282.05。

步骤F: 合成(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(4-氟-2-(2-氧代乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

将(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(4-氟-2-(2-羟乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.2克,2.75毫摩尔)溶于乙酸乙酯(50毫升)中,加入2-碘酰基苯甲酸(0.85克,3.0毫摩尔),升温至70摄氏度搅拌6小时。

LC-MS 监测反应结束后,过滤除去滤饼,滤饼用乙酸乙酯冲洗,合并有机相,减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=3/1),得到490毫克(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(4-氟-2-(2-氧代乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LC-MS: RT = 2.15 min, [M+H-Boc-叔丁基]⁺ = 280.08。

步骤G: 合成叔丁基-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2-(3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-叔丁氧羰基吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)氨基乙基)-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯

室温下,将(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(4-氟-2-(2-氧代乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(390毫克,0.9毫摩尔)和(R)-3-(S)-3-(3-氨基苄基)苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(362毫克,0.9毫摩尔)溶于DCE(8毫升)中,分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(665毫克,3.15毫摩尔),升温至45摄氏度,继续搅拌16小时。

LC-MS 监测反应完全后,加入水溶液(1毫升)淬灭反应,所得粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/正己烷=1/5)。得到250毫克叔丁基-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2-(3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-叔丁氧羰基吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)氨基乙基)-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯。LC-MS: RT = 2.02 min, [M+H]⁺ = 824.51。

步骤H: 合成(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2-(3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-N-(3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)苯基)磺酰胺基)乙基)-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯

室温下,将叔丁基-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2-(3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-叔丁氧羰基吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)氨基乙基)-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯(250毫克,0.30毫摩尔)溶于吡啶(5毫升)中,缓慢加入(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-氯磺酰基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(172毫克,0.36毫摩尔)的乙腈溶液(2毫升),室温反应0.5小时。

TLC 检测反应结束后,用乙酸乙酯(10毫升×2次)萃取,合并的有机相先用饱和食盐水(5毫升×2次)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=3/1),得到150毫克(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2-(3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-N-(3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)苯基)磺酰胺基)乙基)-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯。

步骤I: 合成(S)-3-(3-(2-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苯乙基)-N-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基磺酰基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基丙酸

室温下,将(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2-(3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-N-(3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)苯基)磺酰

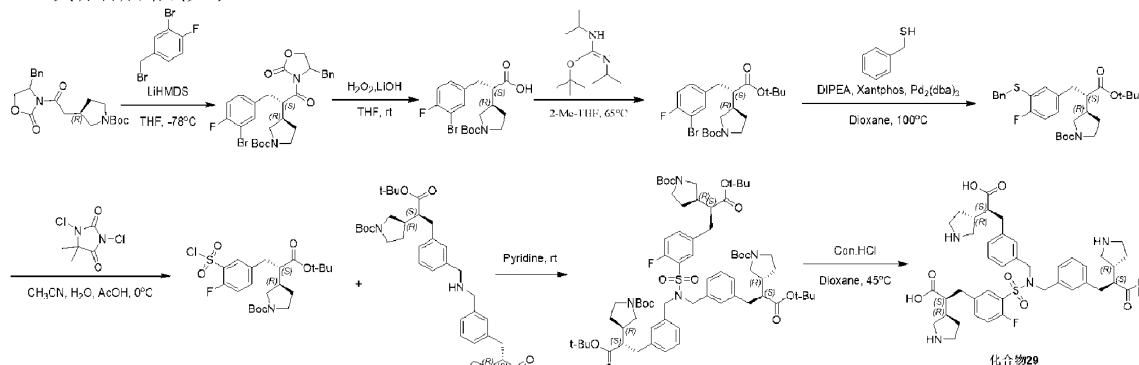
胺基)乙基)-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯(150毫克,0.12毫摩尔)溶于1,4-二氧六环溶液(3毫升)中,加入浓盐酸(0.2毫升),升温至45摄氏度反应4小时。

LC-MS 监测至反应完全,减压浓缩,残留物用制备型高效液相色谱纯化得34毫克(S)-3-(3-(2-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苯乙基)-N-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)苄基)氨基磺酰基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基丙酸。LCMS:RT=1.56min, [M-H]⁻=791.12。核磁数据:¹H-NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.49 - 3.26 (m, 8H), 3.23 - 3.09 (m, 3H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.80 (m, 4H), 2.75 - 2.62 (m, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.28 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 1.76 - 1.53 (m, 3H)。

实施例 29

合成(2S,2'S)-3,3'-(5-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-2-氟苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(3,1-亚苯基)双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

具体合成路线如下:



步骤 A:合成(3R)-3-(2S)-1-(4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-3-(3-溴-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

-78℃下,向(R)-3-(2-((S)-4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(6.0克,15.45毫摩尔)的四氢呋喃(60毫升)溶液中,缓慢滴加双三甲基硅基氨基锂(19毫升,19毫摩尔),-78℃搅拌30分钟后,向体系中缓慢加入2-溴-4-溴甲基-1-氟苯(4.97克,19毫摩尔)的四氢呋喃(20毫升)溶液,随后自然升至室温反应过夜。TLC 监测反应结束后加入饱和氯化铵水溶液淬灭,乙酸乙酯(100毫升×2次)萃取,合并的有机相先用饱和食盐水(100毫升×2次)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/正己烷=1/3)得3.1克(R)-3-(S)-1-(S)-4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-3-(3-溴-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LCMS:RT = 2.25 min, [M+H-Boc]⁺ = 475.01。

步骤 B:合成(3-(3-溴-4-氟苯基)-2-(R)-1-叔丁氧羰基吡咯烷-3-基)丙酸

冰水浴下,向(R)-3-(S)-1-(S)-4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-3-(3-溴-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3.8克,6.60毫摩尔)的四氢呋喃(40毫升)溶液中,加入过氧化氢(1.1克,30%,9.90毫摩尔)反应30分钟,随后加入一水合氢氧化锂(237毫克,9.90毫摩尔)的水溶液(10毫升),升至室温反应3小时。反应结束后向反应液中慢慢加入过量硫酸氢钠饱和溶液淬灭反应,搅拌10分钟,再加入柠檬酸饱和水溶液调pH至3,乙酸乙酯(50毫升×2次)萃取,合并的有机相先用饱和食盐水(200毫升×2次)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/正己烷=1/3)得2.2克(S)-3-(3-溴-4-氟苯基)-2-(R)-1-叔丁氧羰基吡咯烷-3-基)丙酸。LCMS:RT = 2.06 min, [M-H]⁻ = 416.00。

步骤 C:合成(R)-3-(S)-3-(3-(3-溴-4-氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

室温下,向(S)-3-(3-溴-4-氟苯基)-2-(R)-1-叔丁氧羰基吡咯烷-3-基)丙酸(2.2克,5.28毫摩尔)的2-甲基四氢呋喃(20毫升)溶液中,加入O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(3.18克,15.85毫摩尔),置换氮气3次,升温至65℃反应过夜。TLC 监测反应结束后,过滤并用乙酸乙酯洗涤,滤液用乙酸乙酯稀释,合并的有机相先用饱和食盐水(70毫升×2次)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/正己烷=1/7)得2.1克(R)-3-(S)-3-(3-溴-4-氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LCMS:RT = 2.36 min, [M+H-Boc]⁺ = 371.98。

步骤 D:合成(R)-3-(S)-3-(3-(3-苄基)-5-氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

室温下,将(R)-3-(S)-3-(3-溴-4-氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.10克,4.62毫摩尔),苄硫醇(689毫克,5.55毫摩尔),N,N'-二异丙基乙胺(1.19克,9.24毫摩尔),4,5-双二苯基磷-9,9-二甲基氧杂蒽(267毫克,0.46毫摩尔),三(二亚苄基茚丙酮)二钨(211毫克,0.23毫摩尔)溶于二氧六环中,氮气保护下,置于100℃反应过夜。反应结束后,降温,抽滤,滤液减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/正己烷=1/7)得2.1克(R)-3-(S)-3-(3-(3-苄基)-4-氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LCMS:RT = 2.43 min, [M+H-Boc]⁺ = 398.15。

步骤 E: 合成 (R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-氯磺酰基)-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯
冰浴下, 将 (R)-3-(S)-3-(3-苄硫基)-4-氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (2.10 克, 4.22 毫摩尔) 溶于乙腈 (30 毫升) 中, 然后加入醋酸 (1.5 毫升), 水 (1.5 毫升), 然后滴加 1,3-二氯-5,5-二甲基海因乙腈溶液 (1.66 克, 8.44 毫摩尔, 10 毫升), TLC 监测。反应结束后, 向体系中加入水, 然后用乙酸乙酯萃取 (100 毫升×2 次), 合并有机相, 浓缩, 残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/5) 得 1.6 克 (R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-氯磺酰基)-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。

步骤 F: 合成 3, 3'-((2S, 2'S) - (3-((S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-4-氟苯基)磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双 (3, 1-亚苯基)双 (3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基) (3R, 3'R)-双 (吡咯烷-1-羧酸酯)。

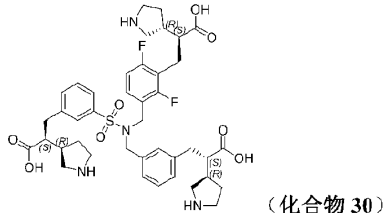
室温下, 将 3, 3'-((2S, 2'S) - (氮杂二基双亚甲基)双 (3, 1-亚苯基)双 (3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基) (3R, 3'R)-双 (吡咯烷-1-羧酸酯) (250 毫克, 0.32 毫摩尔) 溶于无水吡啶 (2 毫升) 中, 然后缓慢滴加 (R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-氯磺酰基)-4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的乙腈溶液 (187 毫克, 0.38 毫摩尔, 2 毫升), TLC 检测, 原料反应完, 旋蒸, 除去吡啶后粗品用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=3/1), 得到 60 毫克 3, 3'-((2S, 2'S) - (3-((S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-4-氟苯基)磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双 (3, 1-亚苯基)双 (3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基) (3R, 3'R)-双 (吡咯烷-1-羧酸酯)。

步骤 G: 合成 (2S, 2'S)-3, 3'-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-4-氟苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双 (3, 1-亚苯基)双 (2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)。

将 3, 3'-((2S, 2'S) - (3-((S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-4-氟苯基)磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双 (3, 1-亚苯基)双 (3-叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1, 2-二基) (3R, 3'R)-双 (吡咯烷-1-羧酸酯) (60 毫克, 0.048 毫摩尔) 溶于 1,4-二氧六环 (1.5 毫升) 中, 加入浓盐酸 (0.5 毫升), 45℃ 反应过夜。反应结束后, 减压蒸除溶剂, 粗品用制备型高效液相色谱纯化得 18 毫克 (2S, 2'S)-3, 3'-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-4-氟苯基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双 (3, 1-亚苯基)双 (2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)。LCMS: RT = 1.53 min, [M-H]⁻ = 777.12。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.55–7.50 (m, 1H), 7.47–7.41 (m, 1H), 7.22–7.09 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.80 (s, 2H), 4.33 (s, 4H), 3.44 (dd, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 17.0, 10.1, 5.1 Hz, 5H), 3.13 (td, J = 10.7, 7.3 Hz, 3H), 2.95–2.87 (m, 1H), 2.84–2.76 (m, 2H), 2.73 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.65 (dd, J = 13.6, 8.9 Hz, 2H), 2.56 (dd, J = 13.5, 4.3 Hz, 2H), 2.45–2.26 (m, 6H), 2.08–1.97 (m, 3H), 1.64 (dq, J = 12.4, 8.9 Hz, 3H)。

实施例 30

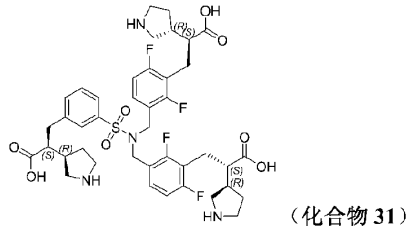
合成 (S)-3-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-2, 4-二氟苄基)-N-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基磺酰基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸



参考化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.53 min, [M-H]⁻ = 795.12。

实施例 31

合成 (2S, 2'S)-3, 3'-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)磺酰基)氮杂二基)双 (亚甲基)双 (2, 6-二氟-3, 1-亚苯基)双 (2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

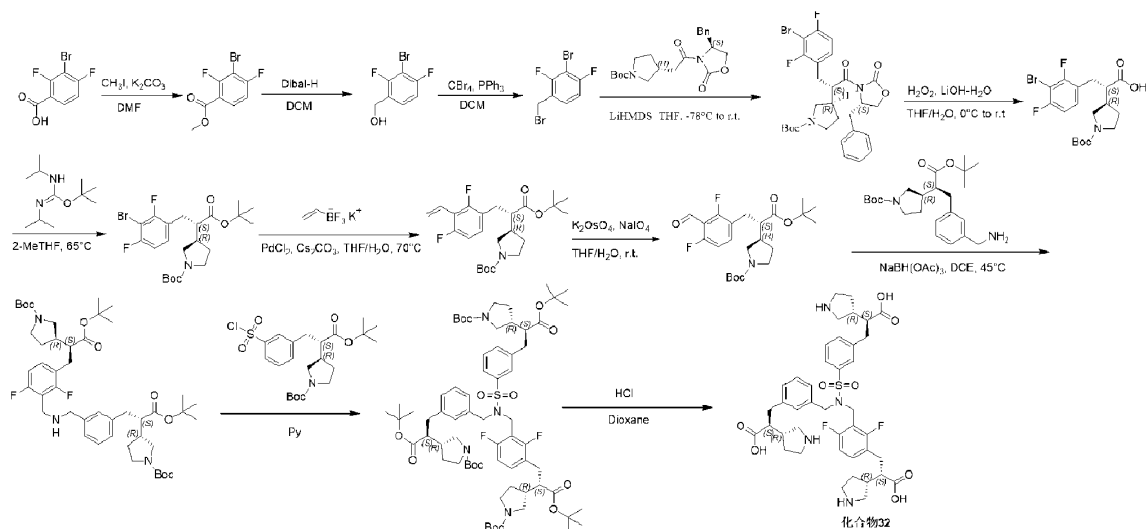


参考化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.53 min, [M-H]⁻ = 831.12。

实施例 32

合成 (S)-3-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-2, 6-二氟苄基)-N-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基磺酰基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸

具体合成路线如下:



步骤 A: 合成 3-溴-2, 4-二氟苯甲酸甲酯

室温下, 将 3-溴-2, 4-二氟苯甲酸 (5 克, 21.19 毫摩尔) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺溶液中 (50 毫升), 加入碳酸钾 (5.86 克, 42.4 毫摩尔), 降温至零摄氏度后, 缓慢加入碘甲烷 (3.59 克, 25.3 毫摩尔), 恢复室温反应 1 小时。

TLC 检测反应完全后, 加水稀释用乙酸乙酯 (100 毫升×2 次) 萃取, 合并的有机相先用饱和食盐水 (50 毫升×2 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=4/1), 得到 5.1 克白色固体 3-溴-2, 4-二氟苯甲酸甲酯 (收率: 96.7%)。

步骤 B: 合成 3-溴-2, 4-二氟苯基甲醇

冰水浴下, 向 3-溴-2, 4-二氟苯甲酸甲酯 (5.1 克, 20.4 毫摩尔) 的二氯甲烷 (50 毫升) 溶液中, 缓慢滴加二异丁基氢化铝的正己烷溶液 (41 毫升, 1.0 摩尔每升), 恢复室温反应 2 小时。

LC-MS 监测反应结束后, 加入 1M/L 的盐酸溶液 (5 毫升) 淬灭, 用乙酸乙酯 (200 毫升×2 次) 萃取, 合并的有机相先用饱和食盐水 (50 毫升×2 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=3/1), 得到 4 克 3-溴-2, 4-二氟苯基甲醇。

步骤 C: 合成 2-溴-4-溴甲基-1, 3-二氟苯

室温下, 向 3-溴-2, 4-二氟苯基甲醇 (4 克, 18.1 毫摩尔) 的二氯甲烷 (40 毫升) 溶液中, 加入四溴化碳 (6.24 克, 27 毫摩尔), 三苯基磷 (7.08 克, 27 毫摩尔) 反应 2 小时。

LC-MS 监测反应结束后, 用乙酸乙酯 (100 毫升×2 次) 萃取, 合并的有机相先用饱和食盐水 (50 毫升×2 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 正己烷), 得到 3.3 克 2-溴-4-溴甲基-1, 3-二氟苯。

步骤 D: 合成 (R)-3-(S)-1-(S)-4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-3-(3-溴-2, 4-二氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

-78 °C 下, 向 (R)-3-(2-(S)-4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (4.06 克, 10.5 毫摩尔) 的四氢呋喃 (40 毫升) 溶液中, 缓慢滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (14 毫升, 1.0 摩尔每升)。反应 0.5 小时后, 缓慢加入 2-溴-4-溴甲基-1, 3-二氟苯 (3.3 克, 11.5 毫摩尔) 的四氢呋喃溶液 (30 毫升), 随后自然升至室温反应过夜。

LC-MS 监测反应结束后, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯 (100 毫升×2 次) 萃取, 合并的有机相先用饱和食盐水 (50 毫升×2 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=4/1), 得到 2 克 (R)-3-(S)-1-(S)-4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-3-(3-溴-2, 4-二氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LC-MS: RT = 2.09 min, [M+H-Boc]⁺ = 493.02。

步骤 E: 合成 (S)-3-(3-溴-2, 4-二氟苯基)-2-(R)-1-叔丁氧羰基吡咯烷-3-基丙酸

冰水浴下, 将 (R)-3-(S)-1-(S)-4-苄基-2-氧代恶唑烷-3-基)-3-(3-溴-2, 4-二氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (2 克, 3.4 毫摩尔) 溶于四氢呋喃 (20 毫升) 中, 加入 30% 的双氧水 (0.77 克, 6.8 毫摩尔), 0.5 小时后加入一水合氢氧化锂 (0.29 克, 6.8 毫摩尔) 的水溶液 (5 毫升), 升至室温反应 3 小时。

LC-MS 监测反应结束后, 向反应液中慢慢加入过量硫酸氢钠饱和溶液淬灭反应, 搅拌 10 分钟, 再加入柠檬酸饱和水溶液调 pH 至 5, 乙酸乙酯 (50 毫升×2 次) 萃取, 合并的有机相先用饱和食盐水 (20 毫升×2 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残留物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=2/1), 得到 850 毫克 (S)-3-(3-溴-2, 4-二氟苯基)-2-(R)-1-叔丁氧羰基吡咯烷-3-基丙酸。LC-MS: RT = 2.07 min, [M-H]⁻ = 431.95。

步骤 F: 合成 (R)-3-(S)-3-(3-溴-2, 4-二氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

室温下,将(S)-3-(3-溴-2,4-二氟苯基)-2-(R)-1-叔丁氧羰基吡咯烷-3-基丙酸(850毫克,1.96毫摩尔)和(Z)-N,N'-二异丙基氨基甲酸叔丁酯(1.18克,5.88毫摩尔)溶于2-甲基四氢呋喃(10毫升)中,置换氮气3次,升温至65℃反应过夜。

LC-MS 监测反应结束后,过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,滤液用乙酸乙酯稀释,合并的有机相先用饱和食盐水(10毫升×2次)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=9/1),得到680毫克(R)-3-(S)-3-(3-溴-2,4-二氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LC-MS: RT = 2.34 min, [M+H-Boc]⁺ = 390.01。

步骤G: 合成(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2,4-二氟-3-乙基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

室温下,将(R)-3-(S)-3-(3-溴-2,4-二氟苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(680毫克,1.39毫摩尔)、乙烯三氟硼酸钾(279毫克,2.09毫摩尔)、氯化钯(8.12毫克,0.07毫摩尔)、三苯基膦(36.4毫克,0.14毫摩尔)和碳酸铯(1.35克,4.17毫摩尔)溶于四氢呋喃/水(10毫升/4毫升)中,N₂置换三次后升温至75℃反应过夜。

TLC 监测反应结束后,降至室温,加水(10毫升)稀释,然后用乙酸乙酯(50毫升2次)萃取,合并的有机相先用饱和食盐水(20毫升×2次)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=4/1),得到510毫克(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2,4-二氟-3-乙基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。

步骤E: 合成(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2,4-二氟-3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

冰水浴下,将(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2,4-二氟-3-乙基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(510毫克,1.17毫摩尔)溶于四氢呋喃/水(8毫升/2毫升)中,加入钨酸钾二水合物(4.29毫克,0.012毫摩尔),搅拌0.5小时后加入高碘酸钠(548毫克,2.56毫摩尔),继续反应1小时。升至室温下反应,LC-MS 监测反应结束后,向体系中慢慢倒入过量硫酸氢钠的水溶液淬灭反应,搅拌30分钟,混合液用乙酸乙酯(50毫升×2次)萃取,合并的有机相先用饱和食盐水(20毫升×2次)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=2/1),得到220毫克(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2,4-二氟-3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LC-MS: RT = 2.26 min, [M+H-Boc-叔丁基]⁺ = 284.07。

步骤G: 合成(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-(3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-2,6-二氟苯基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯

室温下,将(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(2,4-二氟-3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(220毫克,0.5毫摩尔)和(R)-3-(S)-3-(3-氨基)苯基)-1-叔丁氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(202毫克,0.5毫摩尔)溶于DCE(5毫升)中,分批加入三乙氧基硼氢化钠(371毫克,1.75毫摩尔),升温至45摄氏度,继续搅拌16小时。

LC-MS 监测反应完全后,加入水溶液(1毫升)淬灭反应,所得粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/正己烷=1/5)。得到160毫克(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-(3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-2,6-二氟苯基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯。LC-MS: RT = 2.05 min, [M+H]⁺ = 828.51。

步骤H: 合成(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-(3-(3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-N-(3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-2,6-二氟苯基)苯基)磺酰胺基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯

室温下,将(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-(3-(3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-2,6-二氟苯基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯(160毫克,0.19毫摩尔)溶于吡啶(4毫升)中,缓慢加入(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-氯磺酰基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(110毫克,0.23毫摩尔)的乙腈溶液(2毫升),室温反应0.5小时。

TLC 检测反应结束后,用乙酸乙酯(10毫升×2次)萃取,合并的有机相先用饱和食盐水(5毫升×2次)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=3/1),得到170毫克(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-(3-(3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-N-(3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-2,6-二氟苯基)苯基)磺酰胺基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯。

步骤I: 合成(S)-3-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-2,6-二氟苯基)-N-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)氨基磺酰基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基丙酸

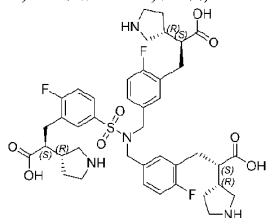
室温下,将(R)-3-(S)-1-叔丁氧基-3-(3-(3-(3-(S)-3-叔丁氧基)-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-N-(3-(S)-3-叔丁氧基-2-(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-2,6-二氟苯基)苯基)磺酰胺基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯(170毫克,0.13毫摩尔)溶于1,4-二氧六环溶液(4毫升)中,加入浓盐酸(0.2毫升),升温至45摄氏度反应4小时。

LC-MS 监测至反应完全,减压浓缩,残留物用制备型高效液相色谱纯化得53毫克(S)-3-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-2,6-二氟苯基)-N-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)氨基磺酰基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基丙酸。LCMS: RT = 1.51 min, [M-H]⁻ = 795.05。核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.25 (s, 1H), 7.59 - 7.38 (m, 4H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 23.8 Hz,

4H), 3.44 (m, 3H), 3.33 (m, 3H), 3.16 (m, 3H), 2.90 (m, 3H), 2.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 5H), 2.06 (m, 3H), 1.67 (m, 3H).

实施例 34

合成 (2S, 2'S)-3, 3'-((3,3'-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-4-氟苯基)磺酰基)氮杂二基)双(亚甲基))双(6-氟-3, 1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

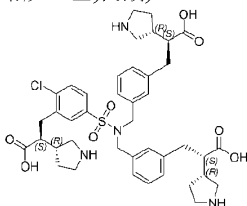


(化合物 34)

参考化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.55 min, [M-H]⁻ = 813.13。

实施例 35

合成 (2S, 2'S)-3, 3'-((3,3'-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-4-氯苯基)磺酰基)氮杂二基)双(亚甲基))双(3, 1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

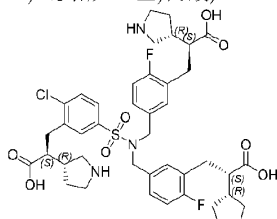


(化合物 35)

参考化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.53 min, [M-H]⁻ = 793.09。

实施例 36

合成 (2S, 2'S)-3, 3'-((3,3'-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-4-氯苯基)磺酰基)氮杂二基)双(亚甲基))双(6-氟-3, 1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

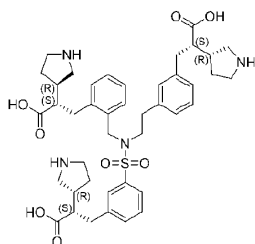


(化合物 36)

参考化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.53 min, [M-H]⁻ = 829.02。

实施例 37

合成 (S)-3-(3-(2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-N-(2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)苄基)磺酰胺基)乙基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸

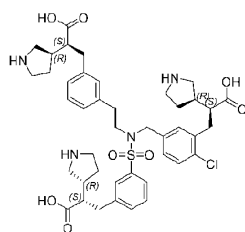


(化合物 37)

参考化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.51 min, [M-H]⁻ = 773.12。 ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.67 (dt, J = 5.0, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.34 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 4H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.33 - 4.13 (m, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 5H), 3.12 - 2.83 (m, 5H), 2.78 - 2.35 (m, 12H), 2.14 - 2.07 (m, 3H), 1.74 - 1.65 (m, 3H).

实施例 38

合成 (S)-3-(3-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-4-氯苄基)-N-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基磺酰基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸



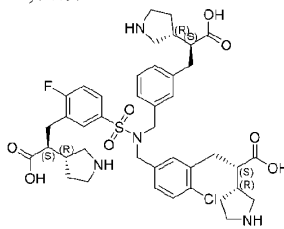
(化合物 38)

具体合成路线如下：

参考化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.54 min, $[M-H]^- = 807.11$ 。

实施例 39

合成(S)-3-(5-(N-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-4-氯苄基)-N-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基磺酰基)-2-氟苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸

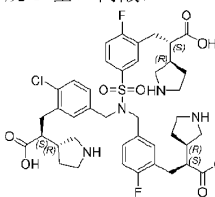


(化合物 39)

参考化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.55 min, $[M-H]^- = 811.03$ 。 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.69 - 7.58 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 6.6, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 2H), 4.44 - 4.01 (m, 4H), 3.51 (dd, J = 11.6, 7.4 Hz, 1H), 3.48 - 3.29 (m, 5H), 3.28 - 3.10 (m, 3H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.93 - 2.53 (m, 8H), 2.55 - 2.28 (m, 6H), 2.17 - 1.93 (m, 3H), 1.80 - 1.49 (m, 3H)。

实施例 40

合成 (2S, 2'S) -3, 3'-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(6-氯-3, 1-亚苄基)双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

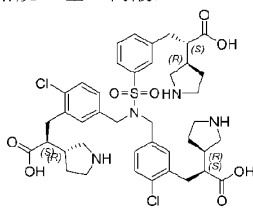


(化合物 40)

参考化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT = 1.52 min, $[M-H]^- = 829.21$ 。

实施例 41

合成 (2S, 2'S) -3, 3'-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(6-氯-3, 1-亚苄基)双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)

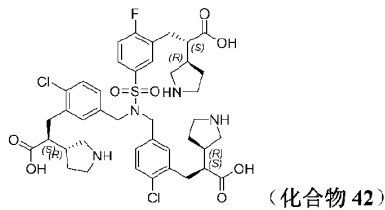


(化合物 41)

参考化合物 9 的方法进行制备。LCMS: RT=1.58 min, $[M-H]^- = 827.07$ 。

实施例 42

合成 (2S, 2'S) -3, 3'-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-4-氟苄基磺酰基)氮杂二基)双亚甲基)双(6-氯-3, 1-亚苄基)双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)



参考化合物 9 的方法进行制备。LCMS:RT=1.58 min, [M-H]⁻=845.07。

实施例 33、43-47

参照前述实施例化合物(例如：实施例 30 或实施例 9)的制备方法，制备得到化合物 33、43-47：

编号	化合物	编号	化合物
33	 LCMS:[M-H] ⁻ =831.21	43	 LCMS:[M-H] ⁻ =795.14
44	 LCMS:[M-H] ⁻ =813.13	45	 LCMS:[M-H] ⁻ =813.07
45	 LCMS:[M-H] ⁻ =811.17	47	 LCMS:[M-H] ⁻ =813.23

实施例 48 体外 Lp(a)组装检测

实验步骤

通过无细胞组装检测 (cell-free assembly assay) 评估实施例化合物在体外抑制 Lp(a)粒子形成的能力。在 37℃ 和 5% CO₂ 下孵育 96 h 后从汇合野生型 HepG2 细胞(内源性表达的 ApoB 的来源)和从表达含有 17 个 Kringle 重复的人 Apo(a)蛋白的 HEK293 稳定细胞系 (在 1 ug/ml 嘌呤霉素上选择) 收集条件培养基 (补充了 10%FBS、20 mM HEPES 和 1×青霉素/链霉素的 DMEM)。通过将等份数的 HepG2 和 HEK293 条件培养基与在稀释系列中添加的受试化合物 (最终浓度 0.03~1000 nM) 合并，进行体外组装检测。反映在 37℃ 下孵育 2 小时，通过加入 6-氨基乙酸 (EACA) 致 150 mM 的最终浓度而终止。使用夹心 ELISA 用抗 Apo(a)捕获抗体 (ab242565) 和 HRP 缀合的抗 ApoB 检测抗体(ab27622)检测 Lp(a)。ELISA 使用 TMB 显色，使用 1N 硫酸终止并在 Envision 2104 读板仪上在 450 nm 下读取信号。通过将不存在抑制剂的组装反应设定为 0%抑制并将存在最少量 HepG2 条件培养基 (50 倍稀释) 的组装反应设定为 100%抑制，测定在各受试条件下形成的 Lp(a)的%抑制。将数据拟合到 4 参数曲线以测定 IC₉₀ 值，结果见表 1。

表 1 磺酰胺类化合物的 IC₉₀ 值

实施例化合物	IC ₉₀ (nM)	实施例化合物	IC ₉₀ (nM)	实施例化合物	IC ₉₀ (nM)
1	49.89	15	16.01	30	28.96
2	62.63	16	23.76	31	21.11

3	61.05	19	40.88	32	31.45
4	40.28	20	30.74	34	17.7
5	37.85	21	33.92	35	41.28
6	47.77	23	76.18	36	21.58
7	69.92	24	25.75	38	81.77
8	26.09	25	81.7	39	24.87
9	45.79	26	86.71	40	15.72
10	52.31	27	79.58	41	38.15
13	11.5	28	86.47	42	25.05
14	24.42	29	24.87	43	19.5

根据表 1 的结果可以看出，本发明的磺酰胺类化合物均具有较好的 LP(a)抑制活性。

实施例 49

SD 大鼠药代动力学实验

(1) 实验材料

SD 大鼠：雄性，180-250g，购于广东维通利华实验动物技术有限公司。
试剂：生理盐水，EDTA-K₂（抗凝剂），TCA（三氯乙酸），普萘洛尔（内标）均为市售可得。
仪器：Nexera LC-40；AB SCIEX QTRAP 5500+。

(2) 实验方法

称取化合物溶于生理盐水体系中，大鼠灌胃给药后，于 15min、30min、1h、2h、5h、7h、24h（iv 组加采 5min）采集静脉血 200 μL 于 EDTA-K₂ 抗凝 EP 管中，12000rpm 离心 2min，取血浆-80℃冻存待测。精密称取一定量供试品用超纯水溶解至 2mg/mL，作为储备液。准确吸取适量的化合物储备液，加入 50%乙腈-水稀释制成标准系列溶液。准确吸取上述标准系列溶液各 10 μL，加入空白血浆 90 μL，涡旋混匀，配制相当于血浆浓度为 1、3、5、10、30、100、300、1000、3000 ng/mL 的血浆样品，质控样品浓度为 9、240、2400 ng/mL。每一浓度进行双样本分析，建立标准曲线。取 30 μL 血浆（静脉给药 5min、15min、30min 血浆稀释 5 倍），加入内标普萘洛尔（50 ng/mL）的 5%三氯乙酸-水溶液 200 μL，涡旋混匀后，4000rpm 离心 10min，取上清，加入 150 μL 纯化水，再次涡旋混匀，进行 LC-MS/MS 分析。LC-MS/MS 检测条件如下：

色谱柱：YMC Triart C18，50*3.0mm，2.1 μm。
流动相：水（0.1%甲酸）-乙腈按下表进行梯度洗脱如下表。

表 2 梯度洗脱表

时间（min）	水（含 0.1%甲酸）	乙腈
0	95%	5%
0.60	95%	5%
1.50	30%	70%
3.00	30%	70%
3.01	95%	5%
3.50	95%	5%

(3) 数据处理

LC-MS/MS 检测血药浓度后，采用 WinNonlin 6.1 软件，非房室模型法计算药动力学参数，结果见表 3。

表 3：本发明化合物的 SD 大鼠药代动力学参数

实施例化合物	剂量(mg/kg) 给药途径	AUC _{0-t} (h*ng/ml)
CN114008021A 化合物 1	5, p.o	3203
化合物 1	5, p.o	3496
化合物 2	5, p.o	4335
化合物 3	5, p.o	4228
化合物 4	5, p.o	6013
化合物 6	5, p.o	5137
化合物 9	5, p.o	8010
化合物 10	5, p.o	8030
化合物 13	5, p.o	3788
化合物 15	5, p.o	4443
化合物 16	5, p.o	4693

化合物 20	5, p.o	4092
--------	--------	------

根据表 3 的结果可以看出，本发明的化合物具有更高的暴露量，此外，本发明的化合物还显示出更长的半衰期和更高的生物利用度。

实施例 50
猴药代动力学实验

(1) 实验材料
比格犬：雄性，8~10 kg，购于北京玛斯生物技术有限公司。
食蟹猴：雄性，3~6 kg， 购于广州华珍生物科技有限公司 海南金港生物技术股份有限公司
试剂：生理盐水，EDTA-K₂(抗凝剂)，TCA（三氯乙酸），普萘洛尔（内标）均为市售可得。
仪器： Nexera LC-40；AB SCIEX QTRAP 5500+。

(2) 实验方法
称取化合物溶于生理盐水体系中，实验动物灌胃或静脉注射给药后，于 15min、30min、1h、2h、4h、8h、24h (iv 组加采 5min 和 48h)采集静脉血 200 μL 于 EDTA-K₂ 抗凝 EP 管中，12000rpm 离心 2min，取血浆-80℃冻存待测。精密称取一定量供试品用超纯水溶解至 2mg/mL，作为储备液。准确吸取适量的化合物储备液，加入 50%乙腈-水稀释制成标准系列溶液。准确吸取上述标准系列溶液各 10 μL，加入空白血浆 90 μL，涡旋混匀，配制成相当于血浆浓度为 1、3、5、10、30、100、300、1000、3000 ng/mL 的血浆样品，质控样品浓度为 9，240，2400 ng/mL。每一浓度进行双样本分析，建立标准曲线。取 30 μL 血浆（静脉给药 5min、15min、30min 血浆稀释 5 倍），加入内标普萘洛尔（50 ng/mL）的 5%三氯乙酸-水溶液 200 μL，涡旋混匀后，4000rpm 离心 10min，取上清，加入 150 μL 纯化水，再次涡旋混匀，进行 LC-MS/MS 分析。LC-MS/MS 检测条件如下：

色谱柱：YMC Triart C18，50*3.0mm，2.1 μm。
流动相：水（0.1%甲酸）-乙腈按下表进行梯度洗脱如下表。

表 4 梯度洗脱表		
时间（min）	水（含 0.1%甲酸）	乙腈
0	95%	5%
0.60	95%	5%
1.50	30%	70%
3.00	30%	70%
3.01	95%	5%
3.50	95%	5%

(3) 数据处理
LC-MS/MS 检测血药浓度后，采用 WinNonlin 6.1 软件，非房室模型法计算药动力学参数，结果见表 5 和表 6。

表 5：本发明化合物的食蟹猴药代动力学参数				
实施例化合物	剂量(mg/kg) 给药途径	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	F(%)
CN114008021A 化合物 1	5, p.o	707	12600	4.32
化合物 9	5, p.o	1690	22100	7.49

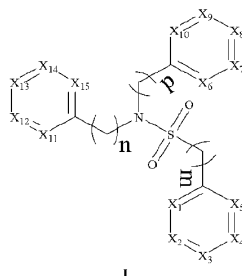
表 6：本发明化合物的食蟹猴药代动力学参数			
实施例化合物	剂量(mg/kg) 给药途径	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	T _{1/2} (h)
CN114008021A 化合物 1	0.5, i.v	35900	17.5
化合物 1	0.5, i.v	41000	21
化合物 3	0.5, i.v	33300	31.6

根据表 5 和表 6 的结果可以看出，本发明的化合物具有更高的暴露量、更高的生物利用度和更长的半衰期。

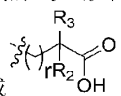
应当理解的是，上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，对本领域普通技术人员来说，可以根据上述说明加以改进或变换，所有这些改进和变换都应属于本发明所附权利要求的保护范围。

权利要求书

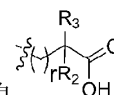
1. 一种磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，其特征在于，所述磺酰胺类化合物的结构如通式 I 所示：



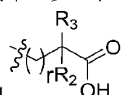
其中, $X_1 \sim X_{15}$ 各自独立地选自 -N- 或 -CR₁, 所述 R₁ 选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-COOH、-SO₃H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 3-10 元杂环烷



基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基或所述 X₁~X₁₅ 中的至少一个为-N-;



或者当 $X_1 \sim X_5$ 均各自独立地选自 $-CR_1$ 时, 其中至少 1 个 R_1 不是氢, 且所述 $X_1 \sim X_5$ 中至少有一个 R_1 独立地选自



且所述 $X_6 \sim X_{10}$ 中至少有一个 R_1 独立地选自 $-\text{OR}_2$ 、 $-\text{OR}_2\text{OH}$ 、

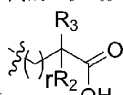
或者当 $X_1 \sim X_{15}$ 均各自独立地选自 $-CR_1$ 时, 所述 $X_1 \sim X_{15}$ 中任意两个相邻的 R_1 和相连的碳原子一起形成取代或未取代的 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基或取代或未取代的 5-10 元杂芳基;

所述 R₂ 选自 -H、卤素、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基或取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基；

所述 R₃ 选自 -(CH₂)_q-(5-8 元杂环基);

所述取代的 C₁-C₆ 烷基、取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代的 3-10 元杂环烷基、取代的 C₆-C₁₀ 芳基或取代的 5-10 元杂环基中的取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、硝基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₃-C₆ 环烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个；n、p、r 独立地选自 1、2 或 3 的整数，m、q 选自 0、1、2 或 3 的整数。

2. 根据权利要求 1 所述的磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 R_1 选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-COOH、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 3-10 元杂环烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳



基或 R_2OH ；所述 R_2 选自 -H、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；所述 R_3 选自 5-8 元杂环基；所述取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、取代的 3-10 元杂环烷基、取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基或取代的 5-10 元杂芳基中的取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、硝基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、3-6 元杂环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷氧基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 X_1



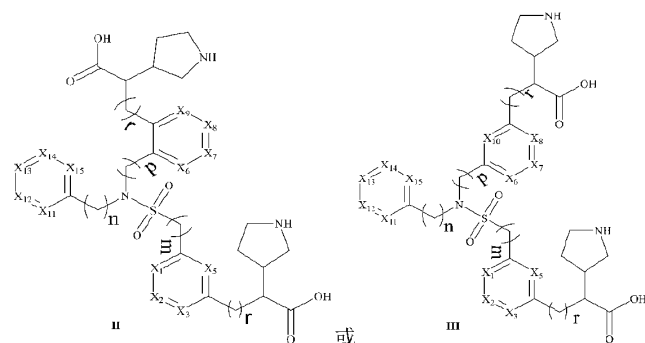
或 X₅ 中的一个选自 $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{R}_2\text{OH} \end{array}$; 所述 X₉ 或 X₁₀ 中的一个选自 $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{R}_2\text{OH} \end{array}$; 所述 X₁₁ 或 X₁₂ 中的一个选自



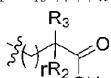
R_2OH ; 所述 X_{11} 或 X_{12} 中的一个选自


$$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{R}_2\text{OH}$$

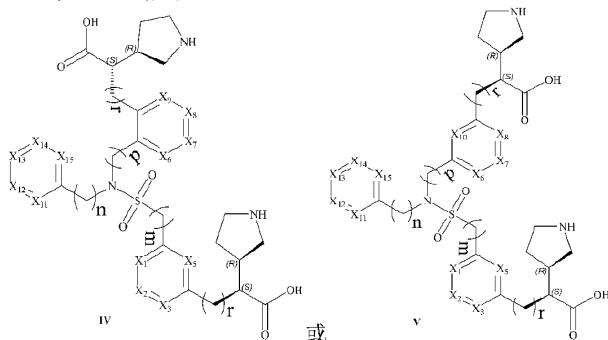
4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐, 其特征在于, 磺酰胺类化合物的结构如通式 II 或 III 所示:



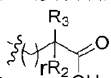
其中, $X_1 \sim X_{15}$ 各自独立地选自 -N- 或 -CR₁, 所述 R₁ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆

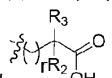
烷氧基或 ; 所述 R₂ 选自 H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基; 所述 R₃ 选自 5-8 元杂环基; 所述取代的 C₁-C₆ 烷基、取代的 C₁-C₆ 烷氧基中的取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、硝基、氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₃-C₆ 环烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个。

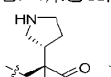
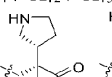
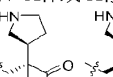
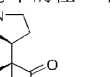
5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐, 其特征在于, 所述磺酰胺类化合物的结构如通式 IV 或 V 所示:



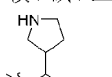
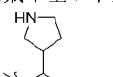
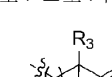
其中, $X_1 \sim X_{15}$ 各自独立地选自 -N- 或 -CR₁, 所述 R₁ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆

烷氧基或 ; 所述 R₂ 选自 H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基; 所述 R₃ 选自 5-8 元杂环基; 所述取代的 C₁-C₆ 烷基、取代的 C₁-C₆ 烷氧基中的取代基独立地选自卤素、羟基、羧基、硝基、氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₃-C₆ 环烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个;

优选地, 所述 X₁₁、X₁₂、X₁₃、X₁₄ 或 X₁₅ 中的任一个独立地选自 -CR₁, 所述 R₁ 选自 ; 进一步优选地,

所述 R₁ 选自 、、 或  中的任一个。

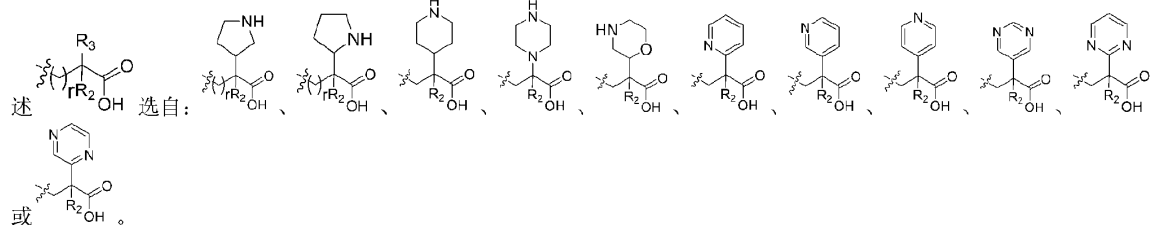
6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 R₁ 选自 H、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、哌嗪基、-CH₂COOH、-CH₂CH₂COOH、

-CH₂CH(CH₃)COOH、、 或 ; 所述 R₃ 选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。

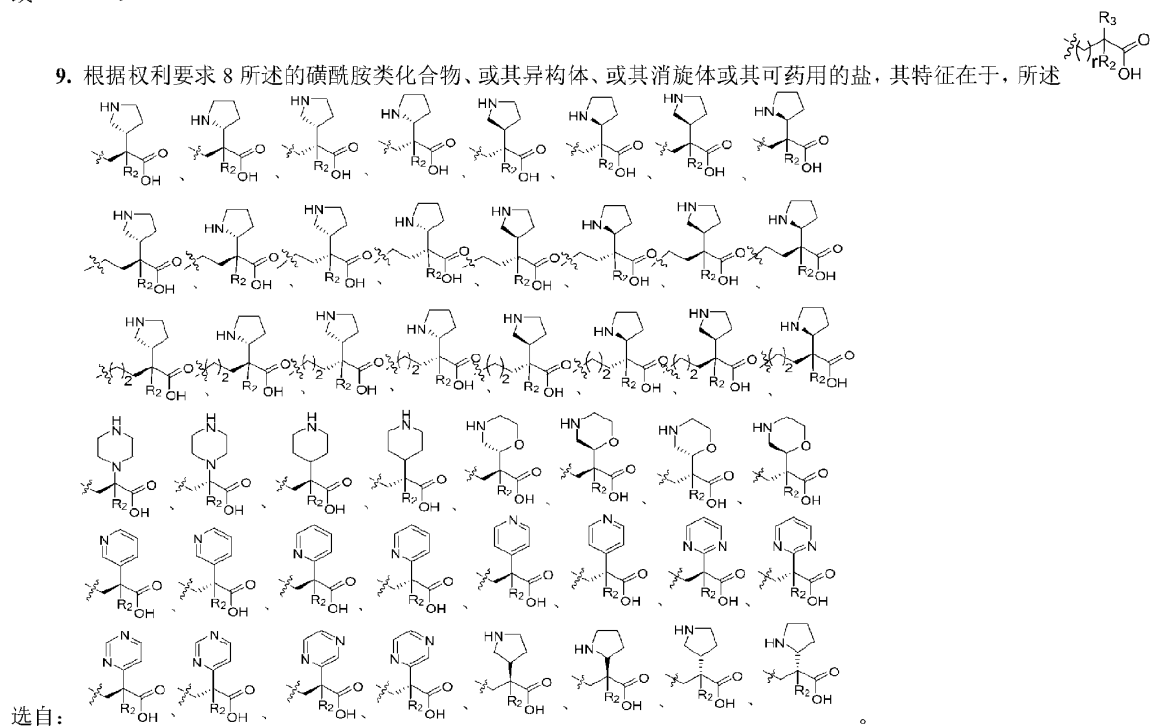
7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐, 其特征在于, 所

述  选自喹啉基。

8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，其特征在于，所

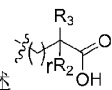


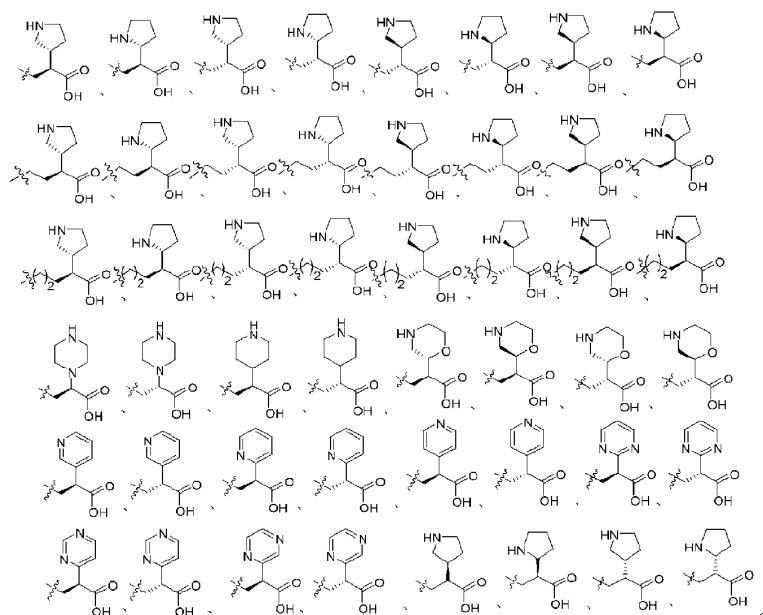
9. 根据权利要求 8 所述的磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，其特征在于，所述



10. 根据权利要求 9 所述的磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，其特征在于，所述

选自：





11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，其特征在于，所述磺酰胺类化合物选自表 1A 或表 1B 所示的化合物。

12. 一种药物组合物，其特征在于，包含权利要求 1-11 任一项所述的磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，以及一种或一种以上药学上可接受的赋形剂和/或载体。

13. 权利要求 1-11 任一项所述的磺酰胺类化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐或权利要求 12 所述的药物组合物在制备用于预防或治疗与 Lp(a) 相关疾病的药物中的用途。

14. 根据权利要求 13 所述的用途，其特征在于，所述 Lp(a) 相关疾病选自心血管疾病。

15. 根据权利要求 14 所述的用途，其特征在于，所述心血管疾病选自中风、动脉粥样硬化、血栓形成、冠心病或主动脉瓣狭窄以及及与 Lp(a) 水平升高相关的任何其他疾病。