



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102964267 A

(43) 申请公布日 2013.03.13

(21) 申请号 201110257557.X

C07C 319/12 (2006.01)

(22) 申请日 2011.09.01

C07C 271/24 (2006.01)

(71) 申请人 中山大学

C07C 269/06 (2006.01)

地址 510275 广东省广州市海珠区新港西路
135 号

C07C 311/20 (2006.01)

C07C 303/40 (2006.01)

C07C 309/30 (2006.01)

(72) 发明人 鲁桂 黎逢权 李勇波 翁江

C07C 303/32 (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限
责任公司 11240

C07F 9/44 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

代理人 吴贵明 张英

A61K 31/664 (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

(51) Int. Cl.

A61K 31/277 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

A61K 31/245 (2006.01)

C07C 279/16 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

C07C 277/08 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

C07C 255/45 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 323/61 (2006.01)

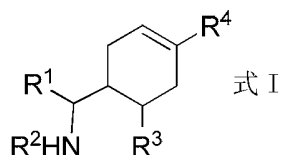
权利要求书 10 页 说明书 33 页

(54) 发明名称

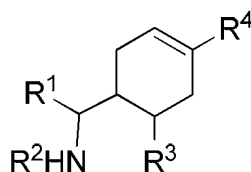
一种具有流感病毒神经氨酸酶抑制活性的环
己烯化合物及其制备方法以及其应用

(57) 摘要

本发明提供了一种由以下通式 I 表示的化合物,或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中:R¹是 H 或 C₁₋₁₂烷基;R²是 H, -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}或 -S(O)₂R^{1b},其中 R^{1a}是 H 或 C₁₋₆烷基,R^{1b}是选自 H 或 C₁₋₆烷基,卤代烷基,苯基或芳基的基团;R³是可选被 C₁₋₄烷基取代的氨基,卤素,羟基,巯基,胍基,硝基或氰基;以及 R⁴是 -(CH₂)_nCO₂H, -(CH₂)_nP(O)(OH)₂, -(CH₂)_nCO₂R^{1a}, -(CH₂)_nP(O)(OR^{1a})₂,其中 R^{1a}是 H 或 C₁₋₆烷基,n 是 0 到 4 的整数,或以上基团的盐。本发明还提供了新的通式 I 表示的环己烯化合物的制备方法,以及它们作为流感病毒神经氨酸酶抑制剂在用于制备预防或治疗流感疾病的药物中的应用。



1. 一种由以下通式 I 表示的化合物：



式 I

或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中:

R^1 是 H 或 C_{1-12} 烷基;

R^2 是 H, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$ 或 $-S(O)_2R^{1b}$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, R^{1b} 是选自 H 或 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷烃, 苯基或芳基的基团;

R^3 是氨基, C_{1-4} 烷基取代的氨基, 卤素, 羟基, 巯基, 胍基, 硝基或氰基;

R^4 是 $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_nCO_2R^{1a}$, $-(CH_2)_nP(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, n 是 0 到 4 的整数, 或以上羧酸与磷酸基团的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中所述药学上可接受的盐是选自以下组中的酸所形成的盐:盐酸、磷酸、硫酸、硝酸、高氯酸、氢溴酸、乙酸、苯甲酸和对甲苯磺酸。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中取代基 R^4 的所述盐是钠盐、钾盐或铵盐。

4. 根据权利要求 1~3 任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中

R^1 是 H 或 C_{1-8} 烷基;

R^2 是 H, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$ 或 $-S(O)_2R^{1b}$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-4} 烷基, R^{1b} 是 H、 C_{1-6} 烷基、卤代烷烃、或取代或未取代的苯基;

R^3 是氨基, C_{1-4} 烷基取代的氨基, Cl, Br, 羟基, 巯基, 胍基, 硝基或氰基;以及

R^4 是 $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_nCO_2R^{1a}$, $-(CH_2)_nP(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, n 是 0 到 2 的整数, 或以上羧酸与磷酸基团的铵盐、钠盐、钾盐。

5. 根据权利要求 1~3 任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中

R^1 是 H、甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基-1-乙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-1-丙基、叔丁基、1-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、2-戊基、3-戊基、1-己基、1-庚基、1-辛基或 2-乙基己基;

R^2 是 H, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$ 或 $-S(O)_2R^{1b}$, 其中 R^{1a} 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基, R^{1b} 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、2,2,2-三氯乙基、2,2,2-三氟乙基、三氯甲基、或对甲基苯基;

R^3 是氨基, 二乙基氨基, Cl, Br, 羟基, 巯基, 胍基, 硝基或氰基;

R^4 是 $-(CH_2)_2CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2H$, $-(CH_2)_4P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_3P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_2P(O)(OH)_2$, $-CH_2P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_4P(O)(OR^{1a})_2$, $-(CH_2)_3P(O)(OR^{1a})_2$, $-(CH_2)_2P(O)(OR^{1a})_2$, $-CH_2P(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基, 或以上羧酸与磷酸基团的铵盐、钠盐、钾盐。

6. 根据权利要求1~3任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中所述化合物选自:

- (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸,
- (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸钠,
- (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸盐酸盐,
- (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸,
- (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸钠,
- (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸盐酸盐,
- (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
- (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸钠,
- (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸盐酸盐,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸钠,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸盐酸盐,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-羟基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸钠,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸盐酸盐,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸钠,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸盐酸盐,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氰基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-巯基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸对甲苯磺酸盐,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸对甲苯磺酸盐,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸对甲苯磺酸盐,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-乙基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丙基)-5-氨基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基乙基)-5-氨基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丙基)-5-氨基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-乙基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丙基)-5-胍基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基乙基)-5-胍基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丙基)-5-胍基-1-环己烯羧酸,
- (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-乙基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丙基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基乙基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丙基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸钠,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸盐盐酸盐,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸对甲苯磺酸盐,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸钠,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸盐盐酸盐,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸对甲苯磺酸盐,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸钠,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸盐盐酸盐,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸对甲苯磺酸盐,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-羟基-1-环己烯羧酸,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氰基-1-环己烯羧酸,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-巯基-1-环己烯羧酸,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二钠,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二钠,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二钠,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二钠,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二钠盐酸盐,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵对甲苯磺酸盐,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二钠对甲苯磺酸盐,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二钠,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二钠盐酸盐,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵对甲苯磺酸盐,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二钠对甲苯磺酸盐,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二钠,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二钠盐酸盐,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵对甲苯磺酸盐,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二钠对甲苯磺酸盐,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-巯基-1-环己烯膦酸,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-羟基-1-环己烯膦酸,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氰基-1-环己烯膦酸,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-巯基-1-环己烯膦酸二铵,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-羟基-1-环己烯膦酸二铵,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氰基-1-环己烯膦酸二铵,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二铵,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二钠,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二钠盐酸盐,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵对甲苯磺酸盐,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二钠对甲苯磺酸盐,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸,

(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二钠,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二钠盐酸盐,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵对甲苯磺酸盐,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二钠对甲苯磺酸盐,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二钠,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二钠盐酸盐,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵对甲苯磺酸盐,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二钠对甲苯磺酸盐,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-巯基-1-环己烯膦酸,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-羟基-1-环己烯膦酸,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氰基-1-环己烯膦酸,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-巯基-1-环己烯膦酸二铵,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-羟基-1-环己烯膦酸二铵,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氰基-1-环己烯膦酸二铵,以及

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二铵。

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-乙基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丙基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基乙基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丙基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,

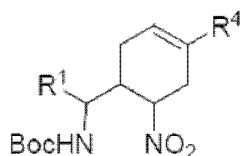
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-乙基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丙基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,

(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基乙基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丙基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-乙基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丙基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基乙基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丙基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
(4R,5S)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
(4S,5R)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
(±)-4-(1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
(4R,5S)-4-((S)-1-(4-甲基苯基磺酰胺基)-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
(4R,5S)-4-((S)-1-(4-甲基苯基磺酰胺基)-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸乙酯,
(4S,5R)-4-((S)-1-(4-甲基苯基磺酰胺基)-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
(4S,5R)-4-((S)-1-(4-甲基苯基磺酰胺基)-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸乙酯,
(±)-4-(1-(4-甲基苯基磺酰胺基)-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯
(4R,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
(4S,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸乙酯,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸乙酯,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸乙酯,
(4S,5R)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯,
(4R,5S)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯,
(±)-4-(1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯,
(4S,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯,
(4R,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯,
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯,
(4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二乙酯,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二乙酯,
(4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯,以及
(±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二乙酯。

7. 一种由以下通式 5 表示的中间体:



式 5

或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中:

R^1 是 H 或 C_{1-12} 烷基;

Boc 是叔丁氧羰基;以及

R^4 是 $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_nCO_2R^{1a}$, 或 $-(CH_2)_nP(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, n 是 0 到 4 的整数,或以上基团的盐。

8. 根据权利要求 7 所述的中间体、或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中

R^1 是 H 或 C_{1-8} 烷基;以及

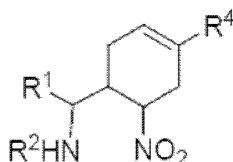
R^4 是 $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_nCO_2R^{1a}$, $-(CH_2)_nP(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, n 是 0 到 2 的整数,或以上羧酸与磷酸基团的铵盐、钠盐、钾盐。

9. 根据权利要求 7~8 任一项所述的中间体、或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中

R^1 是 H、甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基-1-乙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-1-丙基、叔丁基、1-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、2-戊基、3-戊基、1-己基、1-庚基、1-辛基或 2-乙基己基;以及

R^4 是 $-(CH_2)_2CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2H$, $-(CH_2)_4P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_3P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_2P(O)(OH)_2$, $-CH_2P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_4P(O)(OR^{1a})_2$, $-(CH_2)_3P(O)(OR^{1a})_2$, $-(CH_2)_2P(O)(OR^{1a})_2$, $-CH_2P(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基,或以上羧酸与磷酸基团的铵盐、钠盐、钾盐。

10. 一种由下面通式 6 表示的中间体:



式 6

或药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中

R^1 是 H 或 C_{1-12} 烷基;

R^2 是 H, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$ 或 $-S(O)_2R^{1b}$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, R^{1b} 是选自 H 或 C_{1-6} 烷基, 卤代烷烃, 苯基或芳基的基团;以及

R^4 是 $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_nCO_2R^{1a}$, $-(CH_2)_nP(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, n 是 0 到 4 的整数,或以上羧酸与磷酸基团的盐。

11. 根据权利要求 10 所述的中间体、或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中

R^1 是 H 或 C_{1-8} 烷基;

R^2 是 H, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$ 或 $-S(O)_2R^{1b}$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-4} 烷基, R^{1b} 是 H、 C_{1-6} 烷基、

卤代烷烃、或取代或未取代的苯基；以及

R^4 是 $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_nCO_2R^{1a}$, $-(CH_2)_nP(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, n 是 0 到 2 的整数, 或以上羧酸与磷酸基团的铵盐、钠盐、钾盐。

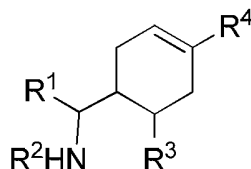
12. 根据权利要求 10 ~ 11 任一项所述的中间体、或其药学上可接受的盐, 以及解析的对映异构体与纯化的非对映体, 其中

R^1 是 H、甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基-1-乙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-1-丙基、叔丁基、1-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、2-戊基、3-戊基、1-己基、1-庚基、1-辛基、或 2-乙基己基；

R^2 是 H, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$ 或 $-S(O)_2R^{1b}$, 其中 R^{1a} 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基, R^{1b} 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、2,2,2-三氯乙基、2,2,2-三氟乙基、三氯甲基、或对甲基苯基；以及

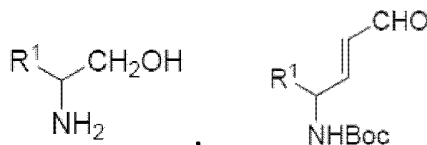
R^4 是 $-(CH_2)_2CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2H$, $-(CH_2)_4P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_3P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_2P(O)(OH)_2$, $-CH_2P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_4P(O)(OR^{1a})_2$, $-(CH_2)_3P(O)(OR^{1a})_2$, $-(CH_2)_2P(O)(OR^{1a})_2$, $-CH_2P(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基, 或以上羧酸与磷酸基团的铵盐、钠盐、钾盐。

13. 根据权利要求 1 ~ 5 任一项所述的以下通式 I 表示的化合物的合成方法, 包括：



式 I

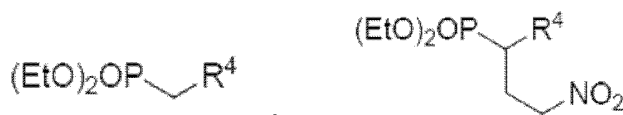
步骤 A: 将以下式 1 的取代的氨基醇与 Boc 酸酐反应, 然后经 Swern 氧化或 IBX 氧化反应, 再与 Wittig 试剂反应得到以下式 2 的经氨基保护的取代的丙烯醛；



式 1

式 2

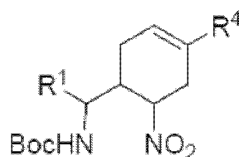
步骤 B: 将以下式 3 的磷酸酯与多聚甲醛在第一碱催化下反应, 然后加入对甲苯磺酸回流脱水, 接着与硝基甲烷在第二碱存在下发生加成反应, 得到以下式 4 的中间体；



式 3

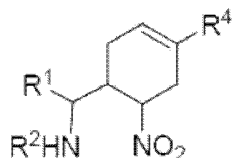
式 4

步骤 C: 将式 2 的经氨基保护的取代的丙烯醛与式 4 的中间体在第三碱催化下发生串联 Michael/Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应, 经分离可得到以下式 5 的取代的环己烯中间体；



式 5

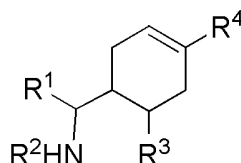
步骤 D: 式 5 的取代的环己烯中间体在酸性条件下脱去 Boc 保护基, 可选地, 然后与酰氯或磺酰氯在第四碱催化下生成以下式 6 的中间体; 以及



式 6

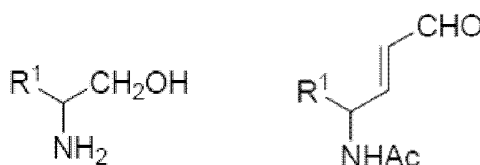
可选地, 步骤 E: 式 6 的中间体中的硝基经一步或多步取代基转换, 获得通式 I 的化合物, 其中每个取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 的定义如在权利要求 1 ~ 5 任一项中所限定。

14. 根据权利要求 1 ~ 5 任一项所述的以下通式 I 表示的化合物的合成方法, 包括:



式 I

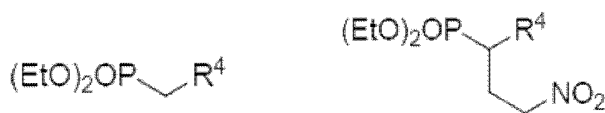
步骤 A': 将以下式 1 的取代的氨基醇与乙酰氯反应, 然后经 Swern 氧化或 IBX 氧化反应, 再与 Wittig 试剂反应得到以下式 2' 的氨基经乙酰基保护的取代的丙烯醛;



式 1

式 2'

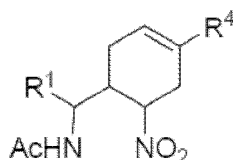
步骤 B': 将以下式 3 的磷酸酯与多聚甲醛在第一碱催化下反应, 然后加入对甲苯磺酸回流脱水, 接着与硝基甲烷在第二碱存在下发生加成反应, 得到以下式 4 的中间体;



式 3

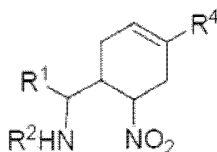
式 4

步骤 C': 将式 2' 的氨基经乙酰基保护的取代的丙烯醛与式 4 的中间体在第三碱催化下发生串联 Michael/Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应, 经分离可得到以下式 5' 的取代的环己烯中间体;



式 5'

步骤 D': 式 5' 的取代的环己烯中间体在酸性条件下脱去乙酰基保护基, 可选地, 然后与酰氯或磺酰氯在第四碱催化下生成以下式 6 的中间体; 以及



式 6

可选地,步骤 E':式 6 的中间体中的硝基经一步或多步取代基转换,获得通式 I 的化合物,其中每个取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 的定义如在权利要求 1 ~ 5 任一项中所限定。

15. 根据权利要求 13 或 14 所述的合成方法,其中,

步骤 A 或步骤 A':所述式 1 的取代的氨基醇是手性或非手性的;

步骤 B 或步骤 B':所述第一碱选自二乙胺、三乙胺、二异丙基乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二异丙胺、二丙胺、三丙胺、哌啶、吡啶、吡咯烷,所述第二碱选自甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、碳酸铯、氢氧化铯、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、二异丙基乙胺、哌啶;

步骤 C 或步骤 C':所述第三碱选自碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、氟化铯、氟化钾、氟化钠、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 -7-烯 (DBU)、三乙胺、二乙胺、哌啶、吡啶、吡咯烷,其中所述分离通过硅胶柱色谱实现;

步骤 D 或步骤 D':所述酸选自三氟乙酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、盐酸、硫酸、硝酸,可选地所述第四碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺、哌啶、吡啶、吡咯烷、碳酸钠、碳酸铯、碳酸钾;

可选地,步骤 E:所述硝基的一步或多步取代基转换为硝基的还原,其中每个取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 的定义如在权利要求 2 ~ 5 任一项中所限定。

16. 根据权利要求 15 所述的合成方法,其中:

步骤 E:所述硝基的一步或多步取代基转换为将硝基还原后获得的通式 I 的氨基化合物再次经取代基转换,选自氨基的烷基化、氨基的酰化、氨基的重氮化、氨基被羟基置换、氨基被巯基置换、氨基被卤素置换、氨基被胍基置换、获得的羟基进一步被酯化、重氮盐的水解、酯基的水解,以获得进一步转换的取代基 R^3 或可选进一步转换的取代基 R^4 ,其中每个取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 的定义如在权利要求 1 ~ 5 任一项中所限定。

17. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体在制备用于治疗或预防流感病毒的药物中的应用。

18. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体在制备用于抑制流感病毒神经氨酸酶的药物中的应用。

19. 根据权利要求 17 或 18 所述的应用,其中所述流感病毒选自甲型流感病毒、乙型流感病毒,如甲型流感病毒汉防 95-359 (H3N2),粤防 72-243 (H3N2),济防 90-15 (H3N2),江西东湖 2006-312 (H3N2),山东 93-9 (H3N2),浙防 98-10 (H3N2),悉尼 97-5 (H3N2),广东罗湖 2006-219 (H1N1),北京 97-53 (H1N1),北京 96-25 (H1N1),桂防 95-10 (H1N1),乙型流感病毒济防 97-13,北京 97-172,北京 93-184,深圳 97-12,深圳 2005-155;所述神经氨酸酶为重组 H1N1 神经氨酸酶。

一种具有流感病毒神经氨酸酶抑制活性的环己烯化合物及其制备方法以及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一类新的环己烯化合物,或此类化合物药学上可接受的盐,它们的制备方法,以及它们作为流感病毒神经氨酸酶抑制剂预防或治疗流感疾病的应用。

背景技术

[0002] 流行性感冒是由流感病毒引起的一种全球性的感染性疾病,一直严重影响着人类的正常生活,给人类社会的安定带来了极大的威胁。

[0003] 目前,流感病毒预防与治疗的主要手段是使用神经氨酸酶抑制剂药物,该药物是以流感病毒表面的神经氨酸酶(NA)为靶点。神经氨酸酶是一种呈蘑菇型的四聚体糖蛋白,在流感病毒完成复制脱离宿主细胞的过程中,神经氨酸酶起着重要的作用。当流感病毒通过血凝素进入宿主细胞并复制后,成熟的病毒细胞表面的血凝素通过唾液酸与宿主的细胞膜联系,由于神经氨酸酶具有酶活性,能水解唾液酸残基,最终促使病毒细胞脱离宿主。因此,有效地抑制神经氨酸酶,即可阻止流感病毒在体内的传播。

[0004] Von Itzstein, M. 等人在专利 W09116320 中,及 Colman, P. M. 等人在 W09206691 中公开了与神经氨酸酶结合的化合物,并表明其具有体内抗病毒活性。Babu, S. Y. 等人在美国专利 US5602277 中公开了某些苯衍生物可作为流感病毒神经氨酸酶抑制剂。美国 Gilead sciences 公司在专利 W09626933 中公开了可作为神经氨酸酶抑制剂的六元环化合物。Chand, P. 等人在 W09933781 中公开了具有神经氨酸酶抑制活性的五元环化合物。此外, Xu 等对近年来发展的神经氨酸酶抑制剂做了综述 (Curr. Med. Chem. 2007, 14, 2872-2891; J. Int. Pharm. Res. 2010, 37, 241-248)。

[0005] 然而,在公开的报道中,未见有合成 C-4' 位含有烷基与酰胺基取代的环己烯化合物,以及该类新化合物流感病毒神经氨酸酶抑制活性的研究。

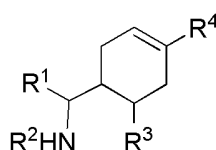
[0006] 为了避免流感病毒的变异,需要开发新的化合物作为流感病毒神经氨酸酶抑制剂,以用于制备治疗或预防流感病毒的药物。

发明内容

[0007] 针对现有技术的不足,本发明为寻找更多具有流感病毒神经氨酸酶抑制活性的新抑制剂,提供了一类新的 C-4' 位含有烷基与酰胺基取代的环己烯化合物及其合成方法,同时对其进行了初步的流感病毒神经氨酸酶抑制活性测试。

[0008] 本发明的第一方面提供了通式 I 表示的化合物:

[0009]



[0010] 式 I

[0011] 或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中:

[0012] R^1 是 H 或 C_{1-12} 烷基;

[0013] R^2 是 H, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$ 或 $-S(O)_2R^{1b}$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, R^{1b} 是选自 H 或 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷烃, 苯基或芳基的基团;

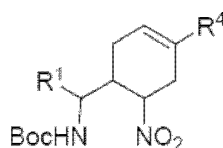
[0014] R^3 是氨基, C_{1-4} 烷基取代的氨基, 卤素, 羟基, 巯基, 胍基, 硝基或氰基;

[0015] R^4 是 $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_nCO_2R^{1a}$, $-(CH_2)_nP(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, n 是 0 到 4 的整数, 或以上羧酸与磷酸基团的盐。

[0016] 本发明通式 I 的化合物对流感病毒神经氨酸酶有一定的抑制作用。

[0017] 本发明的另一方面提供了制备通式 I 化合物的具有通式 5 的中间体化合物:

[0018]



[0019] 式 5

[0020] 或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中:

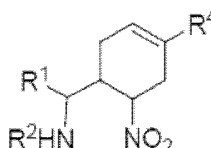
[0021] R^1 是 H 或 C_{1-12} 烷基;

[0022] Boc 是叔丁氧羰基;以及

[0023] R^4 是 $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_nCO_2R^{1a}$, 或 $-(CH_2)_nP(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, n 是 0 到 4 的整数, 或以上基团的盐。

[0024] 本发明的另一方面提供了制备通式 I 化合物的具有通式 6 的中间体化合物:

[0025]



[0026] 式 6

[0027] 或药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中

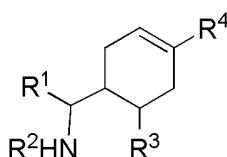
[0028] R^1 是 H 或 C_{1-12} 烷基;

[0029] R^2 是 H, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$ 或 $-S(O)_2R^{1b}$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, R^{1b} 是选自 H 或 C_{1-6} 烷基, 卤代烷烃, 苯基或芳基的基团;以及

[0030] R^4 是 $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_nCO_2R^{1a}$, $-(CH_2)_nP(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, n 是 0 到 4 的整数, 或以上羧酸与磷酸基团的盐。

[0031] 本发明的又一方面提供了一种制备通式 I 化合物的制备方法, 包括:

[0032]

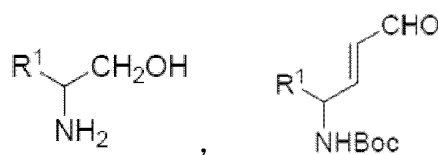


[0033] 式 I

[0034] 步骤 A: 将以下式 1 的取代的氨基醇与 Boc 酸酐反应, 然后经 Swern 氧化或 IBX 氧

化反应,再与 Wittig 试剂反应得到以下式 2 的经氨基保护的取代的丙烯醛;

[0035]

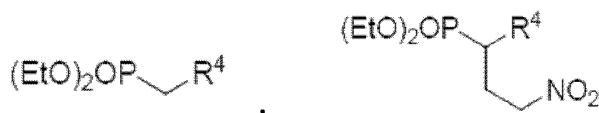


[0036] 式 1

式 2

[0037] 步骤 B:将以下式 3 的膦酸酯与多聚甲醛在第一碱催化下反应,然后加入对甲苯磺酸回流脱水,接着与硝基甲烷在第二碱存在下发生加成反应,得到以下式 4 的中间体;

[0038]

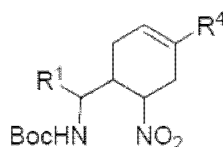


[0039] 式 3

式 4

[0040] 步骤 C:将式 2 的经氨基保护的取代的丙烯醛与式 4 的中间体在第三碱催化下发生串联 Michael/Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应,经分离可得到以下式 5 的取代的环己烯中间体;

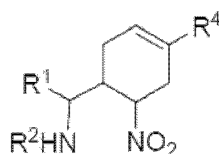
[0041]



[0042] 式 5

[0043] 步骤 D:式 5 的取代的环己烯中间体在酸性条件下脱去 Boc 保护基,可选地,然后与酰氯或磺酰氯在第四碱催化下生成以下式 6 的中间体;以及

[0044]

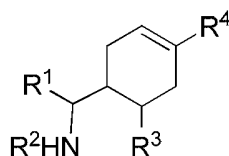


[0045] 式 6

[0046] 可选地,步骤 E:式 6 的中间体中的硝基经一步或多步取代基转换,获得通式 I 的化合物,其中每个取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 的定义如上。

[0047] 本发明的另一方面提供了另外一种制备通式 I 化合物的制备方法,包括:

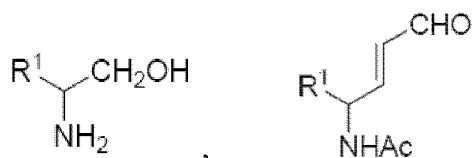
[0048]



[0049] 式 I

[0050] 步骤 A':将以下式 1 的取代的氨基醇与乙酰氯反应,然后经 Swern 氧化或 IBX 氧化反应,再与 Wittig 试剂反应得到以下式 2' 的氨基经乙酰基保护的取代的丙烯醛;

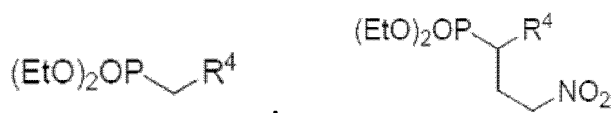
[0051]



[0052] 式 1 式 2'

[0053] 步骤 B': 将以下式 3 的磷酸酯与多聚甲醛在第一碱催化下反应, 然后加入对甲苯磺酸回流脱水, 接着与硝基甲烷在第二碱存在下发生加成反应, 得到以下式 4 的中间体;

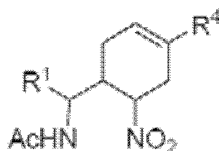
[0054]



[0055] 式 3 式 4

[0056] 步骤 C': 将式 2' 的氨基经乙酰基保护的取代的丙烯醛与式 4 的中间体在第三碱催化下发生串联 Michael/Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应, 经分离可得到以下式 5' 的取代的环己烯中间体;

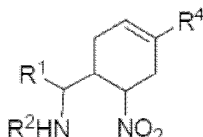
[0057]



[0058] 式 5'

[0059] 步骤 D': 式 5' 的取代的环己烯中间体在酸性条件下脱去乙酰基保护基, 可选地, 然后与酰氯或磺酰氯在第四碱催化下生成以下式 6 的中间体; 以及

[0060]



[0061] 式 6

[0062] 可选地, 步骤 E': 式 6 的中间体中的硝基经一步或多步取代基转换, 获得通式 I 的化合物, 其中每个取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 的定义如上。

[0063] 本发明的再一方面提供了一种通式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐, 以及解析的对映异构体与纯化的非对映体在制备用于治疗或预防流感病毒的药物中的应用。

[0064] 本发明的另一方面提供了一种通式 I 化合物、或其药学上可接受的盐, 以及解析的对映异构体与纯化的非对映体作为流感病毒神经氨酸酶抑制剂的应用。

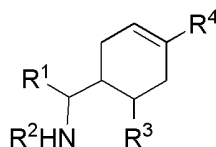
[0065] 本发明的又一方面提供了一种通式 I 化合物、或其药学上可接受的盐, 以及解析的对映异构体与纯化的非对映体在制备用于抑制流感病毒神经氨酸酶的药物中的应用。

[0066] 本发明提供的是一类新的 C-4' 位含有烷基与酰胺基取代的环己烯化合物, 其具有流感病毒神经氨酸酶抑制活性, 可以用于制备治疗或预防流感病毒的药物, 避免流感病毒的变异而引起的抗药性。

具体实施方式

[0067] 本发明的一个具体实施方式提供了通式 I 表示的化合物：

[0068]



[0069] 式 I

[0070] 或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中:

[0071] R^1 是 H 或 C_{1-12} 烷基;

[0072] R^2 是 H, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$ 或 $-S(O)_2R^{1b}$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, R^{1b} 是选自 H 或 C_{1-6} 烷基, 卤代烷烃, 苯基或芳基的基团;

[0073] R^3 是氨基, C_{1-4} 烷基取代的氨基, 卤素, 羟基, 巯基, 胍基, 硝基或氰基;

[0074] R^4 是 $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_nCO_2R^{1a}$, $-(CH_2)_nP(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, n 是 0 到 4 的整数, 或以上羧酸与磷酸基团的盐。

[0075] 在一具体实施方式中, 本发明的化合物、或其药学上可接受的盐, 以及解析的对映异构体与纯化的非对映体, 其中药学上可接受的盐可以是选自以下组中的酸所形成的盐: 盐酸、磷酸、硫酸、硝酸、高氯酸、氢溴酸、乙酸、苯甲酸、和对甲苯磺酸。

[0076] 在一优选具体实施方式中, 本发明的化合物、或其药学上可接受的盐, 以及解析的对映异构体与纯化的非对映体, 其中取代基 R^4 的盐可以是钠盐、钾盐或铵盐。

[0077] 在一优选具体实施方式中, 本发明的化合物、或其药学上可接受的盐, 以及解析的对映异构体与纯化的非对映体, 其中

[0078] R^1 可以是 H 或 C_{1-8} 烷基;

[0079] R^2 可以是 H, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$ 或 $-S(O)_2R^{1b}$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-4} 烷基, R^{1b} 是 H、 C_{1-6} 烷基、卤代烷烃、或取代或未取代的苯基;

[0080] R^3 可以是氨基, C_{1-4} 烷基取代的氨基, Cl, Br, 羟基, 巯基, 胍基, 硝基或氰基; 以及

[0081] R^4 可以是 $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_nCO_2R^{1a}$, $-(CH_2)_nP(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 可以是 H 或 C_{1-6} 烷基, n 是 0 到 2 的整数, 或以上羧酸与磷酸基团的铵盐、钠盐、钾盐。

[0082] 在一优选具体实施方式中, 本发明的化合物、或其药学上可接受的盐, 以及解析的对映异构体与纯化的非对映体, 其中

[0083] R^1 是 H、甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基-1-乙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-1-丙基、叔丁基、1-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、2-戊基、3-戊基、1-己基、1-庚基、1-辛基或 2-乙基己基;

[0084] R^2 可以是 H, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$ 或 $-S(O)_2R^{1b}$, 其中 R^{1a} 可以是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基, R^{1b} 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、2,2,2-三氯乙基、2,2,2-三氟乙基、三氯甲基、或对甲基苯基;

[0085] R^3 可以是氨基, 二乙基氨基, Cl, Br, 羟基, 巯基, 胍基, 硝基或氰基;

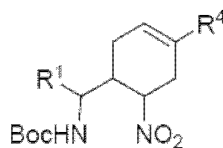
[0086] R^4 可以是 $-(CH_2)_2CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2H$, $-(CH_2)_4P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_3P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_2P(O)(OH)_2$, $-CH_2P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_4P(O)(OR^{1a})_2$, $-(CH_2)_3P(O)(OR^{1a})_2$, $-(CH_2)_2P(O)(OR^{1a})_2$, $-CH_2P(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 可以是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、

正丁基、异丁基或叔丁基,或以上羧酸与磷酸基团的铵盐、钠盐、钾盐。

[0087] 本发明通式 I 的化合物对流感病毒神经氨酸酶有一定的抑制作用。

[0088] 另一具体实施方式,提供了制备通式 I 化合物的具有通式 5 的中间体化合物:

[0089]



[0090] 式 5

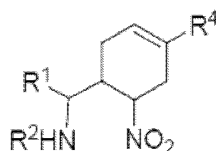
[0091] 或其药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中:

[0092] R^1 可以是 H 或 C_{1-12} 烷基;

[0093] Boc 可以是叔丁氧羰基;以及

[0094] R^4 可以是 $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_nCO_2R^{1a}$, 或 $-(CH_2)_nP(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 可以是 H 或 C_{1-6} 烷基, n 是 0 到 4 的整数,或以上基团的盐。本发明的另一具体实施方式提供了制备通式 I 化合物的具有通式 6 的中间体化合物:

[0095]



[0096] 式 6

[0097] 或药学上可接受的盐,以及解析的对映异构体与纯化的非对映体,其中

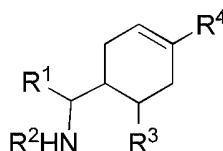
[0098] R^1 可以是 H 或 C_{1-12} 烷基;

[0099] R^2 可以是 H, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$ 或 $-S(O)_2R^{1b}$, 其中 R^{1a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, R^{1b} 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、2,2,2-三氯乙基、2,2,2-三氟乙基、三氯甲基、或对甲基苯基;以及

[0100] R^4 可以是 $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_nCO_2R^{1a}$, $-(CH_2)_nP(O)(OR^{1a})_2$, 其中 R^{1a} 可以是 H 或 C_{1-6} 烷基, n 是 0 到 4 的整数,或以上羧酸与磷酸基团的盐。

[0101] 本发明的另一具体实施方式还提供了一种制备通式 I 化合物的制备方法,包括:

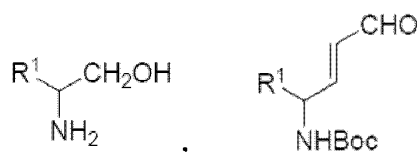
[0102]



[0103] 式 I

[0104] 步骤 A:将以下式 1 的取代的氨基醇与 Boc 酸酐反应,然后经 Swern 氧化或 IBX 氧化反应,再与 Wittig 试剂反应得到以下式 2 的经氨基保护的取代的丙烯醛;

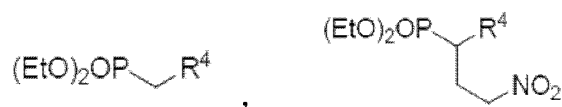
[0105]



[0106] 式 1 式 2

[0107] 步骤 B: 将以下式 3 的磷酸酯与多聚甲醛在第一碱催化下反应, 然后加入对甲苯磺酸回流脱水, 接着与硝基甲烷在第二碱存在下发生加成反应, 得到以下式 4 的中间体;

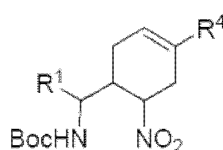
[0108]



[0109] 式 3 式 4

[0110] 步骤 C: 将式 2 的经氨基保护的取代的丙烯醛与式 4 的中间体在第三碱催化下发生串联 Michael/Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应, 经分离可得到以下式 5 的取代的环己烯中间体;

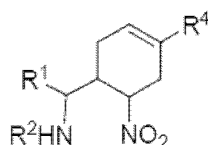
[0111]



[0112] 式 5

[0113] 步骤 D: 式 5 的取代的环己烯中间体在酸性条件下脱去 Boc 保护基, 可选地, 然后与酰氯或磺酰氯在第四碱催化下生成以下式 6 的中间体; 以及

[0114]

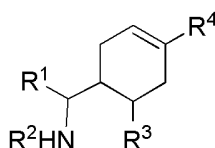


[0115] 式 6

[0116] 可选地, 步骤 E: 式 6 的中间体中的硝基经一步或多步取代基转换, 获得通式 I 的化合物, 其中每个取代基 R¹、R²、R³、R⁴ 的定义如上。

[0117] 在另外一种实施方式中, 提供了另外一种制备通式 I 化合物的制备方法, 包括:

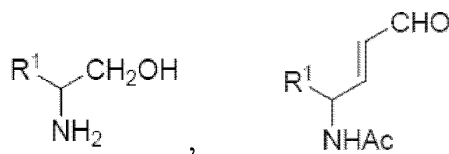
[0118]



[0119] 式 I

[0120] 步骤 A': 将以下式 1 的取代的氨基醇与乙酰氯反应, 然后经 Swern 氧化或 IBX 氧化反应, 再与 Wittig 试剂反应得到以下式 2' 的氨基经乙酰基保护的取代的丙烯醛;

[0121]



[0122] 式 1 式 2'

[0123] 步骤 B': 将以下式 3 的磷酸酯与多聚甲醛在第一碱催化下反应, 然后加入对甲苯

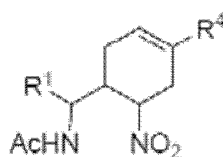
磺酸回流脱水,接着与硝基甲烷在第二碱存在下发生加成反应,得到以下式 4 的中间体;

[0124]



[0125] 式 3 式 4

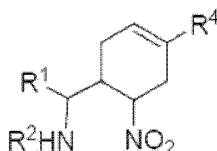
[0126] 步骤C':将式2'的氨基经乙酰基保护的取代的丙烯醛与式4的中间体在第三碱催化下发生串联 Michael/Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应,经分离可得到以下式5'的取代的环己烯中间体:



[0128] 式 5'

[0129] 步骤 D': 式 5' 的取代的环己烯中间体在酸性条件下脱去乙酰基保护基, 可选地, 然后与酰氯或磺酰氯在第四碱催化下生成以下式 6 的中间体; 以及

[0130]



[0131] 式 6

[0132] 可选地,步骤E':式6的中间体中的硝基经一步或多步取代基转换,获得通式I的化合物,其中每个取代基R¹、R²、R³、R⁴的定义如上。

[0133] 在一具体实施方式中,本发明的化合物的合成方法,其中,

[0134] 步骤A或步骤A':式1的取代的氨基醇可以是手性或非手性的;

[0135] 步骤B或步骤B':第一碱可以选自二乙胺、三乙胺、二异丙基乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二异丙胺、二丙胺、三丙胺、哌啶、吡啶、吡咯烷,第二碱可以选自甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、碳酸铯、氢氧化铯、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、二异丙基乙胺、哌啶;

[0136] 步骤 C 或步骤 C': 第三碱选自碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、氟化铯、氟化钾、氟化钠、1, 8-二氮杂二环 [5. 4. 0] 十一碳-7-烯 (DBU)、三乙胺、二乙胺、哌啶、吡啶、吡咯烷, 其中分离可以通过硅胶柱色谱或其他适宜的分离方法实现;

[0137] 步骤D或步骤D':酸选自三氟乙酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、盐酸、硫酸、硝酸,可选地第四碱选自三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺、哌啶、吡啶、吡咯烷、碳酸钠、碳酸铯、碳酸钾;

[0138] 可选地,步骤E:硝基的一步或多步取代基转换为硝基的还原,其中每个取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 的定义如上所定义。

[0139] 在一优选的具体实施方式中,本发明的化合物的合成方法,其中:

[0140] 步骤 E:硝基的一步或多步取代基转换为将硝基还原后获得的通式 I 的氨基化合物再次经取代基转换,可以选自氨基的烷基化、氨基的酰化、氨基的重氮化、氨基被羟基置

换、氨基被巯基置换、氨基被卤素置换、氨基被胍基置换、获得的羟基进一步被酯化、重氮盐的水解、酯基的水解,以获得进一步转换的取代基 R^3 或可选进一步转换的取代基 R^4 , 其中每个取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 的定义如上。

[0141] 本发明的再一具体实施方式提供了一种通式 I 化合物、或其药学上可接受的盐, 以及解析的对映异构体与纯化的非对映体在制备用于治疗或预防流感病毒的药物中的应用。

[0142] 本发明的另一具体实施方式提供了一种通式 I 化合物、或其药学上可接受的盐, 以及解析的对映异构体与纯化的非对映体作为流感病毒神经氨酸酶抑制剂的应用。

[0143] 本发明的又一方面提供了一种通式 I 化合物、或其药学上可接受的盐, 以及解析的对映异构体与纯化的非对映体在制备用于抑制流感病毒神经氨酸酶的药物中的应用。

[0144] 本发明的进一步的具体实施方式提供了一种治疗或预防流感病毒的方法, 包括给予对其有需要的个体预防或治疗有效量的通式 I 化合物、或其药学上可接受的盐, 或解析的对映异构体与纯化的非对映体。

[0145] 下面将详细描述本发明的示例性实施方案。然而, 这些实施方案仅为说明目的, 并不旨在限制本发明的范围。

[0146] 如本文所使用的, 如果为提供具体的限定, 本发明的术语具有下述含义。

[0147] “卤素”包括氟, 氯, 溴和碘。

[0148] “烷基”是指直链或支链的饱和烃基团, 如 C_{1-20} 烷基, 优选为 C_{1-12} 烷基, 更优选为 C_{1-6} 烷基, 再优选为 C_{1-4} 烷基, 尤其是例如甲基 (Me), 乙基 (Et), 丙基 (例如, 正丙基和异丙基), 丁基 (例如, 正丁基, 异丁基, 叔丁基), 戊基 (例如, 正戊基, 异戊基, 新戊基), 正己基等。其中, 在各取代烷基或烷基取代的基团中, 烷基定义同上。

[0149] “可选地”意味着随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生, 所述描述包括其中所述事件或情况发生的例子和其中它不发生的例子。

[0150] “治疗有效量”指的是在给予需要这样的治疗的哺乳动物时, 足以有效治疗的通式化合物的量。治疗有效量将依赖于所用的治疗药剂的特定活性、患者的年龄、生理状况、其它疾病状态的存在、和营养状况而变化。此外, 患者可能正接受的其它药物治疗将影响要给予的治疗药剂的治疗有效量的确定。

[0151] “治疗”意味着对于哺乳动物体内疾病的任何治疗, 包括:

[0152] (i) 防止疾病, 即造成疾病的临床症状不发展;

[0153] (ii) 抑制疾病, 即, 阻止临床症状的发展; 和 / 或

[0154] (iii) 减轻疾病, 即, 造成临床症状的消退。

[0155] 在许多情况下, 本发明的化合物能够由于氨基和 / 或羧基基团、酸根、或与此类似的基团的存在而形成酸和 / 或碱性盐。本发明所述的“化合物”是指包括所有立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 和同位素。

[0156] 本发明的化合物可以是不对称的, 例如, 具有一个或多个立体异构体。除非另有说明, 所有立体异构体都包括, 如对映体和非对映体。本发明的含有不对称取代碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分, 或通过使用手性原料或手性试剂合成。

[0157] 本发明的化合物还包括互变异构体形式。互变异构体形式来源于一个单键与相邻

的双键交换并一起伴随一个质子的迁移。

[0158] 本发明的化合物还包括所有同位素的原子,无论是在中间体或最后的化合物。同位素的原子包括具有相同的原子数,但不同质量数。例如,氢的同位素包括氘和氚。

[0159] 本发明的化合物还包括药学上可接受的盐。药学上可接受的盐是指把母体化合物中的碱性基团转换成盐的形式。药学上可接受的盐包括,但不限于,碱性基团例如胺(氨)基的无机或有机酸盐类。本发明药学上可接受的盐可以由母体化合物合成,即母体化合物中的碱性基团与 1-4 当量的酸在一个溶剂系统中反应。合适的盐列举在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 和 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977) 中。

[0160] 药学上可接受的酸加成盐可以由无机和有机酸制备。由衍生酸加成盐的无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。由衍生酸加成盐的有机酸包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、苯磺酸等。衍生酸加成盐的无机酸和有机酸尤其选自盐酸、磷酸、硫酸、硝酸、高氯酸、氢溴酸、乙酸、苯甲酸、和对甲苯磺酸。

[0161] 如本文所用的,“药学上可接受的载体”包括任何和全部的溶剂、分散介质、包衣、抗菌和抗真菌药剂、等渗和吸收延迟剂等。这样的介质和药剂用于药学活性物质在本领域是众所周知的。除非任何常规介质或药剂与活性成分不相容,其在治疗组合物中的应用是可预期的。补充的活性成分也可以并入组合物中。

[0162] 该组合物优选被配制成单位剂型。术语“单位剂型”指的是适于用作给予人类受试者和其他哺乳动物的单一剂量的物理离散单位,每一单位含有计算出用以产生所需要的治疗有效的活性物质的预定的量以及相关的合适的药用赋形剂(如片剂、胶囊、安瓿)。通式 I 的化合物在广泛的剂量范围内是有效的并且通常给予有效药物量。优选地,对于口服给药,每个剂量单位包含 10mg 至 2g 的通式 I 化合物,更优选为 10 至 700mg,而对于肠胃外给药,优选为 10 至 700mg 的通式 I 化合物,更优选约 50 至 200mg。然而,应当明了,实际给予的通式 I 化合物的量将由医师根据有关的情况来确定,包括要治疗的病症,选择的给药途径,给予的实际化合物以及其相对活性,各个患者的年龄、体重、以及反应,患者症状的严重性等。

[0163] 为了制备固体组合物如片剂,将主要的活性组分与药物赋形剂(或载体)进行混合以形成固体预配制组合物,其包含本发明的化合物的均匀混合物。当称这些预配制组合物为均匀的时候,它是指活性组分被均匀分散在整个组合物中,以致组合物可以容易被细分成相同有效的单位剂型如片剂、丸剂以及胶囊剂。

[0164] 本发明的片剂或丸剂可以被涂布或用其它方式被复合以提供一种具有延长作用优点的剂型,或保护片剂或丸剂免受胃中酸性条件的作用。例如,片剂或丸剂可以包括内剂量和外剂量成分,后者具有在前者之上的外皮的形式。可以用肠溶层来分隔两种成分,其中肠溶层用来阻止在胃中的崩解以及允许内成分完整进入十二指肠或被延迟释放。各种材料可以用于这样的肠溶层或涂层,上述材料包括许多高分子酸以及高分子酸与这样的材料如虫胶、十六烷醇、以及醋酸纤维素的混合物。

[0165] 用于吸入法或吹入法的组合物包括在药学上可接受的含水溶剂或有机溶剂、或其混合物中的溶液和悬浮液,以及散剂。液体或固体组合物可以包含如上文所述的适宜的药

用赋形剂。优选地,通过口服或鼻呼吸途径给予这些组合物以获得局部或全身效应。可以通过使用惰性气体来雾化在优选的药学可接受的溶剂中的组合物。可以直接从雾化装置吸入雾化溶液,或雾化装置可以连接于面罩帐状物、或间歇正压呼吸机。可以由以适当方式递送剂型的装置,优选口服或鼻途径,给予溶液、混悬剂、或散剂组合物。

[0166] 本发明的化合物和药学上可接受的盐还包括溶剂化物或水合物的形式。一般来说,溶剂化物或水合物的形式与非溶剂化的或非水合的形式等同,并涵盖在本发明的范围内。本发明中的某些化合物有可能存在多晶体或无定形的形式。总的来说,所有的物理形式具有同等的用途,并且涵盖在本发明的范围内。

[0167] 本发明还包括所述化合物的前药。前药是一个药理物质(药物),由母体药物衍生而来。一旦进入体内,前药就被代谢转变成母体药物。前药可通过对母体药物的一个或多个官能团进行取代而制备,其取代基团在体内将被降解而释放出母体化合物来。前药的制备和使用可以在 T.Higuchi and V.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,”Vol.14 of the A.C.S.Symposium Series, 和 Bioreversible Carriers in Drug Design,ed.Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987 中找到。

[0168] 本发明还提供包括通式 I 化合物或其药学可接受的盐或其前药以及至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。本发明的药物组合物可口服,针剂注射,喷雾吸入,皮外用,直肠用,鼻腔用,阴道用,腹腔用,或通过植入储液囊或透皮贴剂等途径而使用。

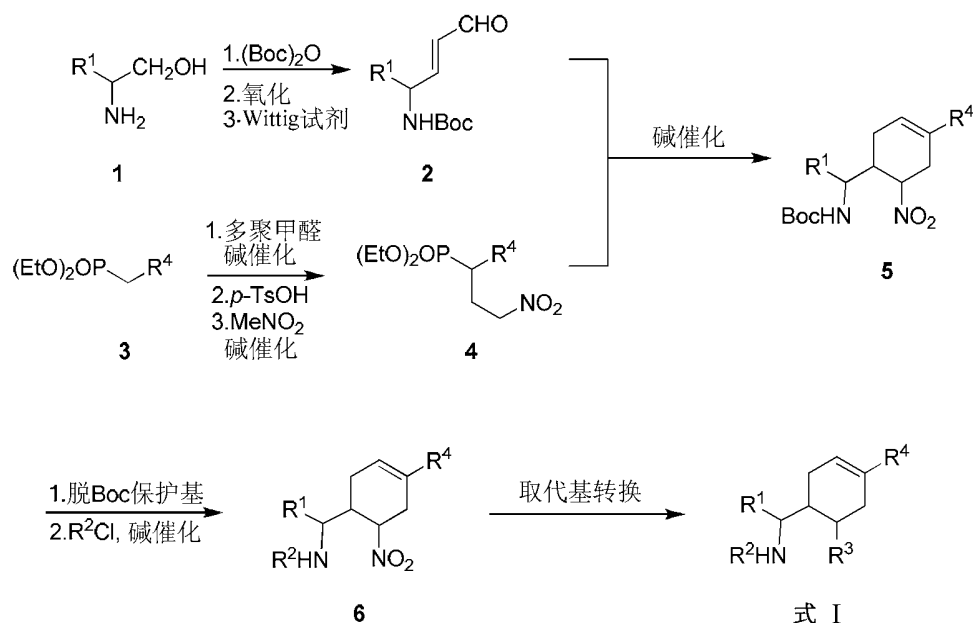
[0169] 在另一个方面,本发明提供用通式 I 化合物抑制流感病毒神经氨酸酶活性的方法。此处的“抑制流感病毒神经氨酸酶活性”术语意味着,流感病毒神经氨酸酶一旦与本发明的取代的环己烯化合物接触,其活性相对于没有该化合物接触的情况下有所下降。因此,本发明提供了一种用取代的环己烯化合物与流感病毒神经氨酸酶接触来抑制流感病毒神经氨酸酶活性的方法。

[0170] 本发明的通式 I 化合物可用于抑制神经氨酸酶,如重组 H1N1 神经氨酸酶,甲型流感病毒、乙型流感病毒,如甲型流感病毒汉防 95-359(H3N2),粤防 72-243(H3N2),济防 90-15(H3N2),江西东湖 2006-312(H3N2),山东 93-9(H3N2),浙防 98-10(H3N2),悉尼 97-5(H3N2),广东罗湖 2006-219(H1N1),北京 97-53(H1N1),北京 96-25(H1N1),桂防 95-10(H1N1),乙型流感病毒济防 97-13,北京 97-172,北京 93-184,深圳 97-12,深圳 2005-155 等。

[0171] 本发明的另一方面涉及制备通式 I 化合物的合成方法。

[0172] 本发明的化合物可以使用以下的方法和程序(合成方案 1)制备:

[0173]



[0174] 合成方案 1

[0175] 具体实验步骤描述如下：

[0176] 步骤 A：式 1 的氨基醇 1（可以是手性或非手性的）与 Boc 酸酐反应，然后经 Swern 氧化或 IBX 氧化羟基变为醛基，再与 Wittig 试剂反应得到式 2 的化合物醛 2。

[0177] 步骤 B：将式 3 的膦酸酯 3 首先与多聚甲醛在碱（如二乙胺、三乙胺、哌啶）催化下反应，然后加入对甲苯磺酸回流脱水，最后与硝基甲烷在碱性条件下（如甲醇钠、碳酸铯、三乙胺）发生加成反应，得到式 4 的中间体化合物 4。

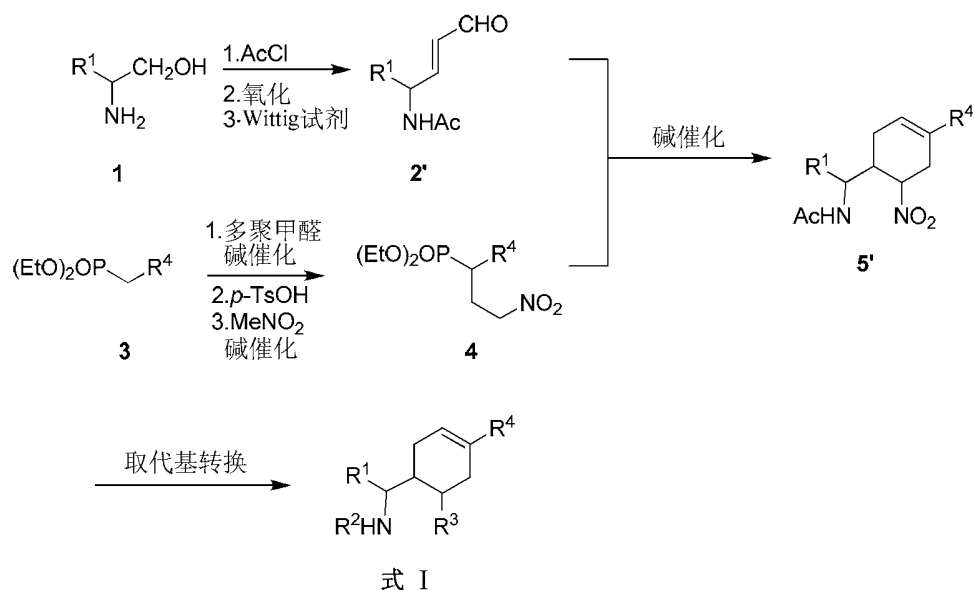
[0178] 步骤 C：将式 2 的化合物醛 2 与式 4 的中间体化合物 4 在碱（如碳酸铯、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (DBU)、三乙胺）催化下发生串联 Michael/Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应，经硅胶柱色谱分离可得到式 5 的环己烯中间体化合物 5。

[0179] 步骤 D：将式 5 的环己烯中间体 5 在酸性条件下（如三氟乙酸、盐酸、对甲苯磺酸）脱去 Boc 保护基，可选地，然后与酰氯或磺酰氯在碱（如三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺）催化下生成式 6 的中间体化合物 6。

[0180] 可选地，步骤 E：将式 6 的中间体化合物 6 经简单的取代基转换（如硝基的还原、以及可选地进一步的取代基转换，选自氨基的酰化、氨基的烷基化、氨基的重氮化、氨基被羟基置换、氨基被巯基置换、氨基被卤素置换、氨基被胍基置换、羟基的酯化、重氮盐的水解、酯基的水解，以获得具有进一步转换的取代基 R^3 的通式 I 的目标化合物。

[0181] 本发明的化合物还可以利用以下的方法和程序（合成方案 2）制备：

[0182]



[0183] 合成方案 2

[0184] 具体实验步骤描述如下：

[0185] 步骤 A'：将式 1 的取代的氨基醇 1（可以是手性或非手性的）与乙酰氯反应，然后经 Swern 氧化或 IBX 氧化反应，再与 Wittig 试剂反应得到以下式 2' 的氨基经乙酰基保护的取代的丙烯醛 2'；

[0186] 步骤 B'：将式 3 的磷酸酯 3 首先与多聚甲醛在第一碱（如二乙胺、三乙胺、哌啶）催化下反应，然后加入对甲苯磺酸回流脱水，接着与硝基甲烷在碱性条件下（如甲醇钠、碳酸铯、三乙胺）发生加成反应，得到式 4 的中间体化合物 4；

[0187] 步骤 C'：将式 2' 的氨基经乙酰基保护的取代的丙烯醛 2' 与式 4 的中间体化合物 4 在碱（如碳酸铯、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (DBU)、三乙胺）催化下发生串联 Michael/Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应，经分离可得到式 5' 的取代的环己烯中间体化合物 5'；

[0188] 步骤 D'：式 5' 的取代的环己烯中间体 5' 在酸性条件下（如三氟乙酸、盐酸、对甲苯磺酸）脱去乙酰基保护基，可选地，然后与酰氯或磺酰氯在碱（如三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺）催化下生成式 6 的中间体化合物 6；

[0189] 可选地，步骤 E'：将式 6 的中间体化合物 6 中的硝基经简单的取代基转换（如硝基的还原、以及可选地进一步的取代基转换，选自氨基的酰化、氨基的烷基化、氨基的重氮化、氨基被羟基置换、氨基被巯基置换、氨基被卤素置换、氨基被胍基置换、羟基的酯化、重氮盐的水解、酯基的水解，以获得具有进一步转换的取代基 R3 的通式 I 的目标化合物。

[0190] 作为对映体的混合物，中间体式 5 和式 6 的化合物的对映体可以通过手性高效液相色谱法或通过手性拆分剂进行拆分。

[0191] 作为对映体的混合物，中间体式 5' 和式 6' 的化合物的对映体可以通过手性高效液相色谱法或通过手性拆分剂进行拆分。

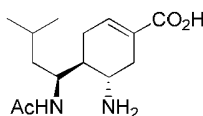
[0192] 作为对映体的混合物，通式 I 的化合物的对映体也可以通过手性高效液相色谱法或通过手性拆分剂进行拆分。

[0193] 合成实施例：

[0194] 实施例 1

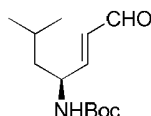
[0195] 化合物 (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸的制备

[0196]



[0197] 步骤 A : (S, E)-6-甲基-4-叔丁氧羰基氨基-2-庚烯醛

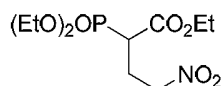
[0198]



[0199] 将 L-亮氨酸 (1.29 克, 11.0 毫摩尔) 溶于甲醇 (50 毫升) 中, 在室温下逐滴加入 Boc 酸酐 (或二碳酸二叔丁酯, 2.64 克, 12.1 毫摩尔) 的甲醇 (10 毫升) 溶液中, 常温搅拌 14 小时。减压下旋转蒸发至溶剂蒸干, 加入二氯甲烷 (30 毫升) 后用饱和碳酸氢钠溶液 (3×20 毫升) 洗涤, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 减压除去溶剂得无色透明液体 (2.27 克)。氮气保护下, 将草酰氯 (2.00 克, 15.7 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (25 毫升) 中, 冷却到 -78℃ 后逐滴加入 DMSO (2.45 克, 31.4 毫摩尔) 的二氯甲烷 (5 毫升) 溶液, 25 分钟加完。将上述所得的无色液体产物 (2.27 克) 溶于二氯甲烷 (20 毫升) 后缓慢滴入反应体系中, 50 分钟加完。在 -70℃ 下反应 10 分钟, 将三乙胺 (11 毫升) 与二氯甲烷 (5 毫升) 的混合溶液缓慢滴入反应体系中。自然升温到 0℃, 加入 1N HCl (40 毫升), 分液得有机相, 水层用二氯甲烷 (3×10 毫升) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压除去溶剂, 得到黄色液体 2.03 克。将该黄色液体 (2.03 克) 溶于甲苯 (15 毫升) 中, 在 0℃ 下加入氯化甲酰亚甲基三苯基膦 (3.12 克, 10.3 毫摩尔) 反应 10 分钟, 缓慢滴入三乙胺 (1.7 毫升), 溶液颜色由黄色变成暗红, 转到室温下搅拌 4 小时。减压除去甲苯, 加入二氯甲烷 (25 毫升), 用 40% 的甲醇水溶液 (3×25 毫升) 洗涤, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 浓缩后经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 20) 得黄色油状标题产物 1.88 克 (产率 71%)。[α]_D²⁵ -11.2 (c 0.8, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ : 9.57 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.87-6.59 (m, 1H), 6.19 (dd, J = 7.7, 15.7Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 1.96-1.56 (m, 2H), 1.44 (s, 10H), 0.96 (d, J = 6.6Hz, 6H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, ppm) δ : 193.3, 158.5, 155.2, 130.6, 79.2, 49.9, 42.9, 28.2, 24.6, 22.6, 21.7。

[0200] 步骤 B : 2-膦酰基-4-硝基正丁酸三乙酯

[0201]

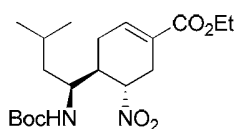


[0202] 将多聚甲醛 (0.62 克, 20.6 毫摩尔) 和哌啶 (0.1 毫升, 1.0 毫摩尔) 溶于甲醇 (50 毫升) 中, 常温下逐滴加入膦酰基乙酸三乙酯 (2.31 克, 10.3 毫摩尔), 30 分钟加完。经回流 24 小时后, 减压蒸干溶剂得到无色液体 2.49 克。将该液体 (2.49 克) 溶于甲苯 (50 毫升) 中, 加入对甲苯磺酸 (0.17 克, 1.0 毫摩尔), 于分水器中加热回流 16 小时, 减压除去溶剂, 得黄色液体 1.97 克。氮气保护下, 将该黄色液体 (1.97 克) 溶于硝基甲烷 (30 毫

升)中,置于冰浴下,用恒压滴液漏斗逐滴加入甲醇钠(0.65克,12.0毫摩尔)的甲醇(15毫升)溶液。滴加完毕后缓慢升温到室温,搅拌36小时后加水(10毫升)淬灭反应,分液取有机相,水层用二氯甲烷(3×10毫升)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,经柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:5)得红棕色油状标题产物2.1克(产率73%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, ppm) δ: 4.54(ddd, J = 7.1, 13.9, 30.5Hz, 2H), 4.32-4.07(m, 6H), 3.12(dt, J = 7.3, 24.1Hz, 1H), 2.59(dq, J = 6.9, 14.1Hz, 2H), 1.42-1.25(m, 9H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃, ppm) δ: 167.8(d, ²J_{P-C} = 5.6Hz), 73.0(d, ³J_{P-C} = 12.6Hz), 63.1(d, ²J_{P-C} = 6.7Hz), 62.0, 42.1(d, ¹J_{P-C} = 131.7Hz), 24.5(d, ²J_{P-C} = 4.2Hz), 16.2(dd, ³J_{P-C} = 2.6, 6.0Hz), 14.0。

[0203] 步骤C: (4R,5S)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯

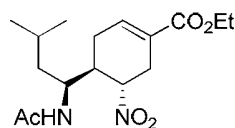
[0204]



[0205] 将(S,E)-6-甲基-4-叔丁氧羰基氨基-2-庚烯醛(121毫克,0.5毫摩尔)和2-膦酰基-4-硝基正丁酸三乙酯(149毫克,0.5毫摩尔)溶于二氯甲烷(2毫升)中,在0℃下逐滴加入有机强碱1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)(152毫克,1毫摩尔),室温下搅拌8小时后,加入饱和氯化铵(2毫升),分液取有机相,水层用二氯甲烷(3×2毫升)萃取,合并有机相并使用无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,经柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:16)得标题化合物35毫克(产率18%)。[α]_D²⁵ +15.8(c 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃, ppm) δ: 6.96(s, 1H), 4.75-4.54(m, 1H), 4.27(d, J = 8.3Hz, 1H), 4.21(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.97-3.77(m, 1H), 3.21-2.98(m, 1H), 2.75(d, J = 15.4Hz, 1H), 2.58-2.24(m, 2H), 2.16(s, 1H), 1.70-1.47(m, 2H), 1.43(s, 10H), 1.29(t, J = 7.1Hz, 3H), 0.98-0.87(m, 6H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃, ppm) δ: 165.4, 155.5, 137.0, 126.9, 83.1, 79.7, 60.8, 48.2, 41.5, 39.6, 29.8, 28.2, 25.0, 24.8, 23.0, 21.9, 14.2; HRMS(ESI): m/z [M+Na]⁺, 对于[C₁₉H₃₂N₂O₆Na]⁺计算值为:407.2158,实测值为:407.2156。

[0206] 步骤D: (4R,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯

[0207]

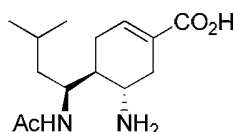


[0208] 将(4R,5S)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯(140毫克,0.36毫摩尔)溶于二氯甲烷(2毫升)中,在0℃下加入三氟乙酸(0.3毫升,0.4毫摩尔)后逐渐升温到室温并搅拌3小时,加入饱和碳酸氢钠(5毫升)淬灭反应,水层用二氯甲烷(3×5毫升)萃取,合并有机相并用无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂后加入二氯甲烷(2毫升)溶解,在0℃下依次加入二异丙基乙胺(93毫克,0.72毫摩尔)和乙酰氯(37毫克,0.47毫摩尔),室温搅拌3小时后加入饱和氯化铵(5毫升)淬灭反应,水层用二氯甲烷(3×5毫升)萃取,合并有机相并用无水硫酸钠干燥,减压除去溶

剂后经柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:2)得标题化合物 86 毫克(产率 73%)。

$[a]_D^{25} + 16.3$ (c 0.38, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 6.95 (s, 1H), 5.28 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.63 (td, J = 5.6, 9.8Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.66-2.39 (m, 2H), 2.22-2.05 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.70-1.37 (m, 3H), 1.29 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.39-1.12 (m, 6H), 0.93 (dd, J = 18.6, 6.5Hz, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 170.1, 165.4, 136.8, 126.8, 83.0, 60.9, 47.6, 40.3, 39.6, 29.7, 25.6, 25.1, 23.2, 23.1, 21.8, 14.2. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 对于 $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}]^+$ 计算值为: 349.1739, 实测值为: 349.1724。

[0209] 步骤 E: (4S, 5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸
[0210]

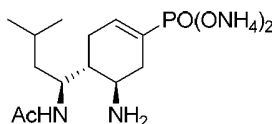


[0211] 将 (4R, 5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯 (43 毫克, 0.13mmol) 溶于乙醇 (3 毫升) 中, 在 0℃ 下加入锌粉 (425 毫克, 6.5 毫摩尔), 缓慢滴加三甲基氯硅烷 (0.49 毫升, 3.9 毫摩尔), 搅拌 2 小时后, 减压抽滤除去锌粉, 加入氨水 (2 毫升), 水层用三氯甲烷 (3×5 毫升) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂后经柱层析纯化(甲醇:二氯甲烷=1:30)得淡黄色液体 20 毫克。将该淡黄色液体 (20 毫克) 溶于四氢呋喃 (1 毫升) 中, 加入 1N 氢氧化钾溶液 (1 毫升), 常温搅拌 3 小时。旋转蒸发除去四氢呋喃后加入阳离子交换树脂 Amberlite IR-120 调节 pH = 3-4, 抽滤除去树脂, 减压下旋转蒸发蒸干溶剂后经 C18 反相柱层析(流动相为纯水)得标题化合物 9.3 毫克(产率 26%)。 $[a]_D^{25} + 28.3$ (c 0.5, H_2O); ^1H NMR (400MHz, D_2O , ppm) δ : 6.84 (s, 1H), 4.01 (d, J = 9.2Hz, 1H), 3.12 (td, J = 5.2, 10.5Hz, 1H), 2.77-2.58 (m, 1H), 2.43 (d, J = 19.0Hz, 1H), 2.31-2.17 (m, 1H), 2.10-1.83 (m, 5H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.21 (dd, J = 5.5, 9.8Hz, 1H), 0.81 (dd, J = 6.3, 17.6Hz, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, D_2O , ppm) δ : 175.5, 171.4, 138.4, 127.3, 48.4, 46.3, 40.6, 39.9, 28.9, 24.6, 24.3, 22.2, 21.4, 20.9. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 对于 $[\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}]^+$ 计算值为: 291.1685, 实测值为: 291.1681。

[0212] 实施例 2

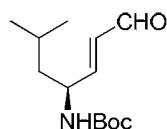
[0213] 化合物 (4R, 5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵的制备

[0214]



[0215] 步骤 A: (S, E)-6-甲基-4-叔丁氧羰基氨基-2-庚烯醛

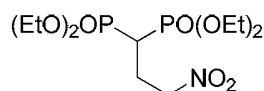
[0216]



[0217] 标题化合物根据实施例 1 步骤 A 所述的方法制备。

[0218] 步骤 B : 3-硝基丙基-1,1-二膦酸四乙酯

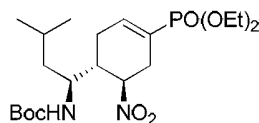
[0219]



[0220] 将亚甲基二膦酸四乙酯 (11.7 克, 40.7 毫摩尔) 溶于无水甲醇 (100 毫升) 中, 依次加入多聚甲醛 (6.1 克, 203.5 毫摩尔) 和二乙胺 (4.2 毫升, 40.7 毫摩尔), 加热回流 24 小时, 减压下旋转蒸发蒸干溶剂得黄色液体 12.3 克。将该黄色液体 (12.3 克) 溶于甲苯 (100 毫升) 中, 加入对甲苯磺酸 (344 毫克, 2.0 毫摩尔), 于分水器中加热回流 24 小时。减压除去溶剂, 进一步减压蒸馏取沸点 105–125℃ / 20 毫米汞柱馏分, 得淡黄色液体 9.3 克。向硝基甲烷 (90 毫升) 和四氢呋喃 (60 毫升) 的混合溶液中加入甲醇钠 (167.0 毫克, 3.1 毫摩尔), 室温搅拌 1 小时后加入上述得到的淡黄色液体 (9.3 克) 的四氢呋喃 (30 毫升) 溶液, 室温搅拌 12 小时后旋转蒸发蒸干溶剂, 加入纯水 (60 毫升), 用二氯甲烷 (3×50 毫升) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后经柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2) 得标题化合物 9.6 克 (产率 65%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ : 4.72 (t, J = 6.8Hz, 2H), 4.27–4.17 (m, 8H), 2.66–2.44 (m, 3H), 1.37 (t, J = 7.1Hz, 12H); ¹³P NMR (162MHz, CDCl₃, ppm) δ : 21.79。

[0221] 步骤 C : (4S, 5R)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯

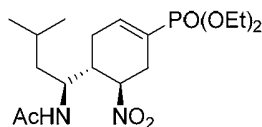
[0222]



[0223] 将 (S,E)-6-甲基-4-叔丁氧羰基氨基-2-庚烯醛 (121 毫克, 0.5 毫摩尔) 和 3-硝基丙基-1,1-二膦酸四乙酯 (181 毫克, 0.5 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (2 毫升) 中, 在 0℃ 下逐滴加入强碱 DBU (152 毫克, 1 毫摩尔), 室温搅拌 8 小时后加入饱和氯化铵 (2 毫升) 淬灭反应, 分液取有机相, 水层用二氯甲烷 (3×2 毫升) 萃取, 合并有机相并使用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2) 得标题化合物 47 毫克 (产率 21%)。[α]_D²⁵ - 11.2 (c 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ : 6.66 (d, J = 21.2Hz, 1H), 4.73–4.67 (m, 2H), 4.08–3.94 (m, 4H), 3.60–3.44 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.49–2.10 (m, 3H), 1.71–1.43 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H), 1.23–1.19 (m, 1H), 0.81 (dd, J = 6.6, 20.1Hz, 6H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, ppm) δ : 153.2, 137.9 (d, ²J_{P-C} = 7.3Hz), 122.0 (d, ¹J_{P-C} = 187.1Hz), 80.2 (d, ²J_{P-C} = 11.7Hz), 77.2, 59.4 (t, ²J_{P-C} = 4.6Hz), 47.4, 39.3, 38.2, 25.7, 24.6 (d, ²J_{P-C} = 13.9Hz), 22.4, 20.9, 18.8, 13.8 (dd, ³J_{P-C} = 2.5, 6.2Hz); ¹³P NMR (162MHz, CDCl₃, ppm) δ : 17.26. HRMS (ESI) : m/z [M+Na]⁺ 对于 [C₂₀H₃₇N₂O₇PNa]⁺ 计算值为 : 471.2236, 实测值为 : 471.2231。

[0224] 步骤 D : (4S, 5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯

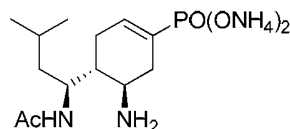
[0225]



[0226] 室温下在 (4S,5R)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯磷酸二乙酯 (224 毫克, 0.5 毫摩尔) 中加入 2N 盐酸乙醚溶液 (10 毫升), 搅拌 3 小时后加入饱和碳酸氢钠溶液 (25 毫升) 淬灭反应, 水层用二氯甲烷 (3×15 毫升) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂后加入二氯甲烷 (2 毫升) 溶解, 在 0℃ 下依次加入二异丙基乙胺 (129 毫克, 1 毫摩尔) 和乙酰氯 (51 毫克, 0.65 毫摩尔), 升到室温搅拌 3 小时, 加入饱和氯化铵 (10 毫升) 淬灭反应, 水层用二氯甲烷 (3×10 毫升) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂后经柱层析纯化 (甲醇: 二氯甲烷 = 1 : 30) 得标题化合物 103 毫克 (产率 53%)。 $[α]_D^{25} - 12.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, ppm) $δ$: 6.69 (d, $J = 21.1$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 6.3, 13.3$ Hz, 1H), 4.21-3.91 (m, 5H), 2.82 (s, 2H), 2.59-2.20 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.46-1.18 (m, 8H), 0.85 (dd, $J = 6.6, 21.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$, ppm) $δ$: 170.5, 140.2 (d, $^2J_{P-C} = 9.0$ Hz), 124.6 (d, $^1J_{P-C} = 187.0$ Hz), 82.7 (d, $^3J_{P-C} = 11.7$ Hz), 62.0 (d, $^2J_{P-C} = 4.9$ Hz), 48.4, 41.7, 40.6, 27.9 (d, $^3J_{P-C} = 11.7$ Hz), 27.0 (d, $^2J_{P-C} = 18.2$ Hz), 24.9, 23.5, 23.1, 21.3, 16.3 (dd, $^3J_{P-C} = 3.4, 6.3$ Hz); ^{31}P NMR (162MHz, $CDCl_3$, ppm) $δ$: 17.10. HRMS (ESI) : m/z $[M+Na]^+$ 对于 $[C_{17}H_{31}N_2O_6PNa]^+$ 计算值为 : 413.1817, 实测值为 : 413.1811。

[0227] 步骤 E : (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯磷酸二铵

[0228]

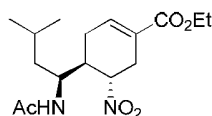


[0229] 将 (4S,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯磷酸二乙酯 (39 毫克, 0.1 毫摩尔) 溶于乙醇 (3 毫升) 中, 在 0℃ 下加入锌粉 (327 毫克, 5 毫摩尔), 缓慢滴加三甲基氯硅烷 (0.5 毫升, 4 毫摩尔), 搅拌 2 小时后, 减压抽滤除去锌粉, 加入氨水 (2 毫升), 水层用三氯甲烷 (3×5 毫升) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂后经柱层析纯化 (甲醇: 二氯甲烷 = 1 : 20) 得淡黄色液体 19 毫克。氮气保护下, 将该淡黄色液体 (19 毫克) 溶于二氯甲烷 (1 毫升) 中, 在 0℃ 下缓慢滴加三甲基溴硅烷 (0.13 毫升, 1 毫摩尔), 升到室温搅拌 18 小时, 减压蒸干溶剂, 加入超纯水 (1.5 毫升) 搅拌 2 小时, 再减压除去水分, 经 C18 反相柱层析 (流动相为 0.1N 碳酸氢铵溶液) 得标题化合物 9.0 毫克 (产率 25%)。 $[α]_D^{25} - 16.1$ (c 1.0, H_2O); 1H NMR (400MHz, D_2O , ppm) $δ$: 6.48 (d, $J = 20.8$ Hz, 1H), 3.96-3.92 (m, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.23-2.97 (m, 1H), 2.65-2.46 (m, 1H), 2.46-2.14 (m, 2H), 2.10-1.73 (m, 5H), 1.56-1.39 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.89-0.63 (m, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, D_2O , ppm) $δ$: 175.5, 139.8 (d, $^2J_{P-C} = 8.5$ Hz), 125.3 (d, $^1J_{P-C} = 184.1$ Hz), 48.2 (d, $^3J_{P-C} = 13.4$ Hz), 46.4, 40.5, 39.8, 28.7 (d, $^3J_{P-C} = 12.0$ Hz), 24.9 (d, $^2J_{P-C} = 19.6$ Hz), 24.5, 22.2, 21.5, 20.8; ^{31}P NMR (162MHz, D_2O , ppm) $δ$: 12.46. HRMS (ESI) : m/z $[M+Na]^+$ 对于 $[C_{13}H_{31}N_4O_4PNa]^+$ 计算值为 : 361.1981, 实测值为 : 361.1979。

[0230] 实施例 3

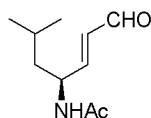
[0231] 化合物 (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯的制备

[0232]



[0233] 步骤 A : (S, E)-6-甲基-4-乙酰胺基-2-庚烯醛

[0234]



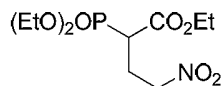
[0235] 将 L-亮氨酸 (3.52 克, 30.0 毫摩尔) 溶于 THF (15 毫升) 中, 在零度下加入 4N NaOH 15 毫升, 再加入乙酰氯 (2.2 毫升, 34.0 毫摩尔), 零度搅拌过夜。减压下旋转蒸发至溶剂蒸干, 加入二氯甲烷 (90 毫升) 后用饱和碳酸氢钠溶液 (3×60 毫升) 洗涤, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 浓缩后用硅胶柱层析纯化得油状液体 (S)-2-乙酰胺基-4-甲基戊醇 (3.20 克, 产率 67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 6.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.06–3.98 (m, 1H), 3.67–3.49 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.68–1.58 (m, 1H), 1.41–1.30 (m, 2H), 0.92 (dd, J = 4.1, 6.5 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 171.1, 65.6, 49.9, 40.1, 24.8, 23.2, 22.9, 22.2。

[0236] 将 2-碘酰基苯甲酸 (1.68 克, 6.0 毫摩尔) 加入到 (S)-2-乙酰胺基-4-甲基戊醇 (582 毫克, 2.0 毫摩尔) 的乙酸乙酯 (30 毫升) 溶液中, 搅拌回流 3 小时。冷却至室温后抽滤, 滤液用饱和碳酸氢钠溶液 (20 毫升) 和饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩得无色油状 (S)-2-乙酰胺基-4-甲基戊醛 283 毫克 (产率 90%)。化合物可不用纯化, 直接进行下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 9.47 (s, 1H), 6.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.41–4.36 (m, 1H), 1.98 (s, 4H), 1.70–1.56 (m, 4H), 0.89–0.87 (m, 12H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 200.2, 170.9, 57.3, 37.3, 24.5, 22.9, 22.6, 21.6。

[0237] 将 (S)-2-乙酰胺基-4-甲基戊醛 (283 毫克, 1.8 毫摩尔) 溶于甲苯 (3 毫升) 中, 在 0℃ 下加入氯化甲酰亚甲基三苯基膦 (608 毫克, 2.0 毫摩尔) 反应 10 分钟, 缓慢滴入三乙胺 (0.34 毫升), 溶液颜色由黄色变成暗红, 转到室温下搅拌 4 小时。减压除去甲苯, 加入二氯甲烷 (5 毫升), 用 40% 的甲醇水溶液 (3×5 毫升) 洗涤, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 浓缩后经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 3) 得黄色油状标题化合物 (S, E)-6-甲基-4-乙酰胺基-2-庚烯醛 264 毫克 (产率 80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 9.53–9.44 (m, 1H), 6.77–6.65 (m, 1H), 6.19–6.05 (m, 1H), 5.31–5.22 (m, 1H), 4.78–4.67 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.67–1.32 (m, 3H), 0.93–0.84 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 193.5, 169.9, 157.8, 130.8, 48.6, 42.8, 24.7, 22.9, 22.7, 21.9。

[0238] 步骤 B : 2-膦酰基-4-硝基正丁酸三乙酯

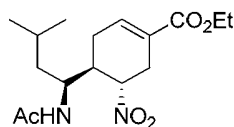
[0239]



[0240] 标题化合物根据实施例 1 步骤 B 所述的方法制备。

[0241] 步骤 C : (4R,5S)-4-((S)-1-乙酰氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯

[0242]

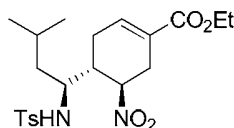


[0243] 将 (S, E)-6-甲基-4-乙酰氨基-2-庚烯醛 (92 毫克, 0.5 毫摩尔) 和 2-膦酰基-4-硝基正丁酸三乙酯 (149 毫克, 0.5 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (2 毫升) 中, 在 0℃ 下逐滴加入有机强碱 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) (152 毫克, 1 毫摩尔), 室温下搅拌 8 小时后, 加入饱和氯化铵 (2 毫升), 分液取有机相, 水层用二氯甲烷 (3×2 毫升) 萃取, 合并有机相并使用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 经柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2) 得标题化合物 29 毫克 (产率 18%)。 $[a]_D^{25} + 16.3$ (c 0.38, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ : 6.95 (s, 1H), 5.28 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.63 (td, J = 5.6, 9.8Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.66-2.39 (m, 2H), 2.22-2.05 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.70-1.37 (m, 3H), 1.29 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.39-1.12 (m, 6H), 0.93 (dd, J = 18.6, 6.5Hz, 6H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, ppm) δ : 170.1, 165.4, 136.8, 126.8, 83.0, 60.9, 47.6, 40.3, 39.6, 29.7, 25.6, 25.1, 23.2, 23.1, 21.8, 14.2. HRMS (ESI) : m/z [M+Na]⁺, 对于 [C₁₆H₂₆N₂O₅Na]⁺ 计算值为 : 349.1739, 实测值为 : 349.1724。

[0244] 实施例 4

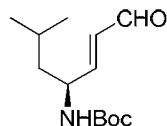
[0245] 化合物 (4S,5R)-4-((S)-1-(4-甲基苯基磺酰胺基)-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯的制备

[0246]



[0247] 步骤 A : (S, E)-6-甲基-4-叔丁氧羰基氨基-2-庚烯醛

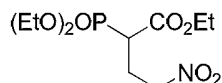
[0248]



[0249] 标题化合物根据实施例 1 步骤 A 所述的方法制备。

[0250] 步骤 B : 2-膦酰基-4-硝基正丁酸三乙酯

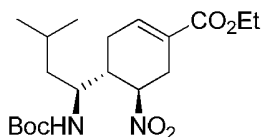
[0251]



[0252] 标题化合物根据实施例 1 步骤 B 所述的方法制备。

[0253] 步骤 C : (4S,5R)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯

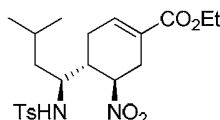
[0254]



[0255] 将 (S,E)-6-甲基-4-叔丁氧羰基氨基-2-庚烯醛 (121 毫克, 0.5 毫摩尔) 和 2-磷酸基-4-硝基正丁酸三乙酯 (149 毫克, 0.5 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (2 毫升) 中, 在 0℃ 下逐滴加入有机强碱 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) (152 毫克, 1 毫摩尔), 室温下搅拌 8 小时后, 加入饱和氯化铵 (2 毫升), 分液取有机相, 水层用二氯甲烷 (3×2 毫升) 萃取, 合并有机相并使用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 经柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 16) 得标题化合物 31 毫克 (产率 16%)。 $[\alpha]_D^{25} - 24.8$ (c 1.0, CH₂Cl₂)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ : 6.94 (s, 1H), 4.76 (dd, J = 6.5, 13.7Hz, 1H), 4.63 (d, J = 9.4Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1Hz, 2H), 3.74-3.47 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.51-2.21 (m, 3H), 1.73-1.49 (m, 2H), 1.43 (s, 10H), 1.30 (t, J = 7.1Hz, 4H), 0.89 (dd, J = 6.5, 16.5Hz, 6H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, ppm) δ : 165.5, 155.7, 136.4, 126.6, 82.9, 79.5, 60.7, 49.8, 41.7, 40.8, 28.2, 27.8, 26.7, 24.9, 23.4, 21.3, 14.1. HRMS (ESI) : m/z [M+Na]⁺ 对于 [C₁₉H₃₂N₂O₆Na]⁺ 计算值为 : 407.2158, 实测值为 : 407.2153。

[0256] 步骤 D : (4S,5R)-4-((S)-1-对甲基苯磺酰氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯

[0257]

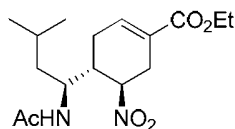


[0258] 将化合物 (4S,5R)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯 (140 毫克, 0.36 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (2 毫升) 中, 在 0℃ 下加入三氟乙酸 (0.3 毫升, 0.4 毫摩尔) 后逐渐升到室温, 搅拌 5 小时后, 加入饱和碳酸氢钠 (5 毫升) 淬灭反应, 水层用二氯甲烷 (3×5 毫升) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂后加入二氯甲烷 (2 毫升) 溶解, 在 0℃ 下依次加入三乙胺 (73 毫克, 0.72 毫摩尔) 和对甲苯磺酰氯 (89 毫克, 0.47 毫摩尔), 室温搅拌 5 小时后, 加入饱和氯化铵 (5 毫升) 淬灭反应, 水层用二氯甲烷 (3×5 毫升) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂后经柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 1) 得标题化合物 (82 毫克, 产率 52%)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ : 7.65-7.63 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.90-4.68 (m, 1H), 4.62 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.25-4.06 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30-2.06 (m, 2H), 1.36-1.22 (m, 9H), 0.72-0.52 (m, 6H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, ppm) δ : 164.3, 142.9, 135.9, 135.8, 128.8, 126.3, 126.2, 125.9, 81.5, 59.9, 49.9, 41.5, 36.9, 29.9, 28.7, 23.5, 23.1, 21.5, 20.7, 20.5, 13.2。

[0259] 实施例 5

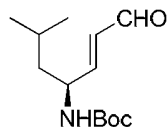
[0260] 化合物 (4S,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯的制备

[0261]



[0262] 步骤 A : (S, E)-6-甲基-4-叔丁氧羰基氨基-2-庚烯醛

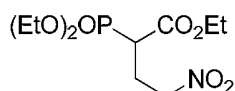
[0263]



[0264] 标题化合物根据实施例 1 步骤 A 所述的方法制备。

[0265] 步骤 B : 2-膦酰基-4-硝基正丁酸三乙酯

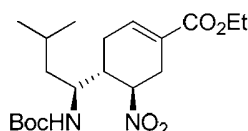
[0266]



[0267] 标题化合物根据实施例 1 步骤 B 所述的方法制备。

[0268] 步骤 C : (4R,5S)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯

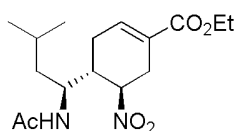
[0269]



[0270] 标题化合物根据实施例 3 步骤 C 所述的方法制备。

[0271] 步骤 D : (4S,5R)-4-((S)-1-乙酰氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯

[0272]



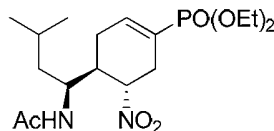
[0273] 将化合物 (4S,5R)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯 (140 毫克, 0.36 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (2 毫升) 中, 在 0℃ 下加入三氟乙酸 (0.3 毫升, 0.4 毫摩尔), 升到室温搅拌 3 小时后, 加入饱和碳酸氢钠 (5 毫升) 淬灭反应, 水层用二氯甲烷 (3×5 毫升) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂后加入二氯甲烷 (2 毫升) 溶解, 在 0℃ 下依次加入二异丙基乙胺 (93 毫克, 0.72 毫摩尔) 和乙酰氯 (37 毫克, 0.47 毫摩尔), 室温搅拌 3 小时后加入饱和氯化铵 (5 毫升) 淬灭反应, 水层用二氯甲烷 (3×5 毫升) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂后经柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 3) 得标题化合物 (85 毫克, 产率 73%)。 $[\alpha]_D^{25} - 18.2$ (c 1.0, CH₂Cl₂)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ : 6.92 (s, 1H), 5.38 (d, J = 9.5Hz, 1H), 4.69 (td, J = 5.6, 8.3, Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.15-2.82 (m, 2H), 2.62-2.24 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.57 (qd, J = 6.6, 13.2, Hz, 1H), 1.33-1.25 (m, 5H), 0.89 (dd, J = 6.6, 13.5Hz, 6H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, ppm) δ : 170.3, 165.5, 136.5, 126.7, 83.3, 60.9, 49.0, 42.2, 41.1, 28.6, 28.0, 25.1, 23.4, 23.2, 21.5, 14.2. HRMS (ESI) : m/z [M+Na]⁺ 对于 [C₁₆H₂₆N₂O₅Na]⁺

计算值为 :349.1739, 实测值为 :349.1733.

[0274] 实施例 6

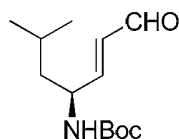
[0275] 化合物 (4R,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯的制备

[0276]



[0277] 步骤 A : (S,E)-6-甲基-4-叔丁氧羰基氨基-2-庚烯醛

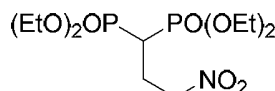
[0278]



[0279] 标题化合物根据实施例 1 步骤 A 所述的方法制备。

[0280] 步骤 B : 3-硝基丙基-1,1-二膦酸四乙酯

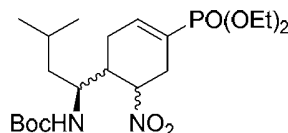
[0281]



[0282] 标题化合物根据实施例 2 步骤 B 所述的方法制备。

[0283] 步骤 C : (±)-4-(1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯非对映异构体

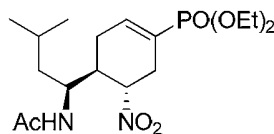
[0284]



[0285] 将 (S,E)-6-甲基-4-叔丁氧羰基氨基-2-庚烯醛 (121 毫克, 0.5 毫摩尔) 和 3-硝基丙基-1,1-二膦酸四乙酯 (181 毫克, 0.5 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (2 毫升) 中, 在 0℃ 下逐滴加入强碱 DBU (152 毫克, 1 毫摩尔), 室温搅拌 8 小时后加入饱和氯化铵 (2 毫升) 淬灭反应, 分液取有机相, 水层用二氯甲烷 (3×2 毫升) 萃取, 合并有机相并使用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 2) 得标题化合物 61 毫克 (产率 27%)。

[0286] 步骤 D : (4R,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯

[0287]



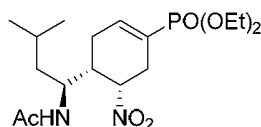
[0288] 室温下, 在 4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯非对映异构体 (224 毫克, 0.5 毫摩尔) 中加入 2N 盐酸乙醚溶液 (10 毫升), 搅拌 3 小

时后,加入饱和碳酸氢钠(25 毫升)淬灭反应,水层用二氯甲烷(3×15 毫升)萃取,合并有机相然后用无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂后加入二氯甲烷(2 毫升)溶解,在 0℃下加入二异丙基乙胺(129 毫克,1 毫摩尔),再加入乙酰氯(51 毫克,0.65 毫摩尔),升到室温搅拌 3 小时,加入饱和氯化铵(10 毫升)淬灭反应,水层用二氯甲烷(3×10 毫升)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂后经柱层析纯化(甲醇:二氯甲烷=1:30)得标题化合物 45 毫克(产率 23%)。 $[\alpha]_D^{25} + 11.3$ (c 0.8, CH₂Cl₂). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃, ppm) δ : 6.74(d, J = 21.4Hz, 1H), 6.40-6.37(m, 1H), 4.63(td, J = 5.6, 9.6Hz, 1H), 4.23-3.99(m, 5H), 2.92-2.59(m, 2H), 2.56-2.47(m, 2H), 2.31-2.16(m, 1H), 1.96(s, 3H), 1.68-1.43(m, 2H), 1.36(dt, J = 4.9, 14.1Hz, 6H), 1.27-1.21(m, 1H), 0.92(dd, J = 6.5, 15.3Hz, 6H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃, ppm) δ : 170.6, 141.3(d, ²J_{P-C} = 9.0Hz), 124.3(d, ¹J_{P-C} = 188.6Hz), 82.8(d, ³J_{P-C} = 11.8Hz), 62.0(dd, ²J_{P-C} = 5.8, 8.5Hz), 46.6, 41.0, 39.2, 30.0(d, ³J_{P-C} = 11.4Hz), 25.3(d, ²J_{P-C} = 18.4Hz), 25.0, 22.9, 21.9, 16.3(dd, ³J_{P-C} = 3.4, 6.3Hz); ³¹P NMR(162MHz, CDCl₃, ppm) δ : 16.82. HRMS(ESI): m/z [M+Na]⁺ 对于 [C₁₇H₃₁N₂O₆PNa]⁺ 计算值为: 413.1817, 实测值为: 413.1811.

[0289] 实施例 7

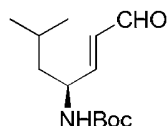
[0290] 化合物 (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯的制备

[0291]



[0292] 步骤 A: (S, E)-6-甲基-4-叔丁氧羰基氨基-2-庚烯醛

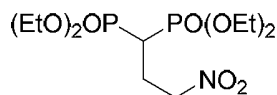
[0293]



[0294] 标题化合物根据实施例 1 步骤 A 所述的方法制备。

[0295] 步骤 B: 3-硝基丙基-1,1-二膦酸四乙酯

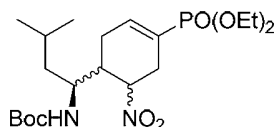
[0296]



[0297] 标题化合物根据实施例 2 步骤 B 所述的方法制备。

[0298] 步骤 C: (±)-4-(1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯非对映异构体

[0299]

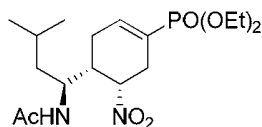


[0300] 标题化合物根据实施例 5 步骤 C 所述的方法制备。

[0301] 步骤 D: (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二

乙酯

[0302]

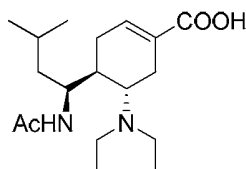


[0303] 室温下,在 4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯非对映异构体(224 毫克,0.5 毫摩尔)中加入 2N 盐酸乙醚溶液(10 毫升),搅拌 3 小时后,加入饱和碳酸氢钠(25 毫升)淬灭反应,水层用二氯甲烷(3×15 毫升)萃取,合并有机相然后用无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂后加入二氯甲烷(2 毫升)溶解,在 0℃下加入二异丙基乙胺(129 毫克,1 毫摩尔),再加入乙酰氯(51 毫克,0.65 毫摩尔),升到室温搅拌 3 小时,加入饱和氯化铵(10 毫升)淬灭反应,水层用二氯甲烷(3×10 毫升)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂后经柱层析纯化(甲醇:二氯甲烷=1:30)得标题化合物 61 毫克(产率 31%)。 $[\alpha]_D^{25} - 15.1$ (c 1.2, CH₂Cl₂). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃, ppm) δ :6.74(d, J = 21.3Hz, 1H), 5.49(d, J = 9.1Hz, 1H), 4.86(s, 1H), 4.11-3.90(m, 5H), 2.90-2.53(m, 2H), 2.43-2.10(m, 3H), 1.87(s, 3H), 1.64-1.47(m, 2H), 1.29-1.23(m, 7H), 0.85(dd, J = 6.5, 16.3Hz, 6H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃, ppm) δ :170.4, 141.4(d, ²J_{P-C} = 9.0Hz), 123.9(d, ¹J_{P-C} = 186.3Hz), 79.7(d, ³J_{P-C} = 11.1Hz), 62.1(d, ²J_{P-C} = 5.0Hz), 61.8(d, ²J_{P-C} = 5.9Hz), 48.5, 41.5, 40.1, 28.4(d, ³J_{P-C} = 11.9Hz), 27.0(d, ²J_{P-C} = 18.2Hz), 24.9, 23.6, 23.2, 21.5, 16.3(t, ³J_{P-C} = 6.7Hz); ³¹P NMR(162MHz, CDCl₃, ppm) δ :17.66. HRMS(ESI) :m/z [M+Na]⁺ 对于 [C₁₇H₃₁N₂O₆PNa]⁺ 计算值为 :413.1817, 实测值为 :413.1811.

[0304] 实施例 8

[0305] 化合物 (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸的制备

[0306]

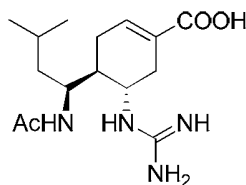


[0307] 同实施例 1 步骤 A-E, 得到中间体 (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸乙酯。取 0.25 毫摩尔中间体(74 毫克),溶于乙腈(8 毫升)中,加入三乙胺(30 毫克,0.25 毫摩尔),无水碳酸钾(240 毫克),碘乙烷(270 毫克,1.74 毫摩尔),80 度反应 24 小时,加水 5 毫升分层,取有机层。有机层再用水洗后,无水硫酸钠干燥,减压除溶剂,柱层析得到液体 45 毫克,产率 51%。将该浅色液体(45 毫克)溶于四氢呋喃(2 毫升)中,加入 1N 氢氧化钾溶液(2 毫升),常温搅拌 4 小时。旋转蒸发除去四氢呋喃后加入阳离子交换树脂 Amberlite IR-120 调节 pH = 4-5,过滤,树脂使用 10%氨水洗涤,收集洗液减压脱除溶剂,40 度真空干燥后得标题化合物产物,产率 55%。HRMS(ESI) :m/z [M-H]⁻ 对于 [C₁₈H₃₁N₂O₃]⁻ 计算值为 :323.2340, 实测值为 :323.2347。

[0308] 实施例 9

[0309] 化合物 (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸的制备

[0310]

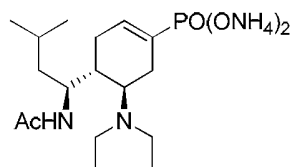


[0311] 同实施例 1 步骤 A-E, 得到中间体 (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸乙酯。取 0.25 毫摩尔中间体 (74 毫克), 溶于二甲基甲酰胺 (8 毫升) 中, 加入三乙胺 (0.1 克, 0.99 毫摩尔), N, N'-二-Boc-S-甲基异硫脲 (92 毫克, 0.31 毫摩尔) 及 HgCl_2 (80 毫克, 0.25 毫摩尔), 室温反应 40 小时后, 加水 4 毫升, 使用乙酸乙酯萃取 (15 毫升 \times 3), 有机层合并后使用饱和食盐水洗 (10 毫升 \times 2), 再经无水硫酸钠干燥, 减压除溶剂, 硅胶柱层析纯化得固体 (67mg, 产率 50%)。将固体 (67 毫克, 0.12 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (8 毫升) 中, 加入三氟乙酸 0.3 毫升, 室温搅拌 16 小时, 减压除溶剂。所得固体乙醚洗除杂质后, 溶于 2 毫升四氢呋喃中, 加入氢氧化钠溶液 (2N) 2 毫升, 室温搅拌 4 小时, 减压除四氢呋喃, 使用钠型阳离子交换树脂 Amberlite-IR 120 调节 pH 到 4-5, 过滤, 滤液弃掉。阳离子交换树脂使用 10% 的氨水洗脱, 收集洗脱液, 减压除水, 真空干燥, 得标题化合物产物 (17 毫克, 两步产率 45%)。HRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 对于 $[\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{NaO}_3]^+$ 计算值为 :333.1903, 实测值为 :333.1907。

[0312] 实施例 10

[0313] 化合物 (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵的制备

[0314]

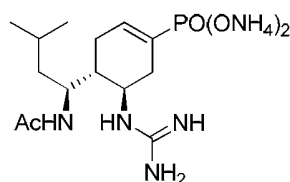


[0315] 同实施例 2 步骤 A-E, 得到中间体 (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二乙酯, 同实施例 7, 得中间体 (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二乙酯, 同实施例 2 步骤 E, 得标题化合物。HRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 对于 $[\text{C}_{17}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{NaO}_4\text{P}]^+$ 计算值为 :417.2607, 实测值为 :417.2611。

[0316] 实施例 11

[0317] 化合物 (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵的制备

[0318]



[0319] 同实施例 2 步骤 A-E, 得到中间体 (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二乙酯, 同实施例 8, 得中间体 (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二乙酯, 同实施例 2 步骤 E, 得标题化合物。

HRMS (ESI) :m/z [M+Na]⁺ 对于 [C₁₄H₃₃N₆NaO₄P]⁺ 计算值为 :403. 2199, 实测值为 :403. 2197。

[0320] 依照实施例 1-11 的方法, 改变其中的反应原料, 还可以制备以下的化合物:

[0321] (±)-4-(1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 氨基 -1- 环己烯羧酸,

[0322] (±)-4-(1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 氨基 -1- 环己烯羧酸钠,

[0323] (±)-4-(1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 氨基 -1- 环己烯羧酸盐酸盐,

[0324] (±)-4-(1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 胍基 -1- 环己烯羧酸,

[0325] (±)-4-(1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 胍基 -1- 环己烯羧酸钠,

[0326] (±)-4-(1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 胍基 -1- 环己烯羧酸盐酸盐,

[0327] (±)-4-(1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 二乙基氨基 -1- 环己烯羧酸,

[0328] (±)-4-(1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 二乙基氨基 -1- 环己烯羧酸钠,

[0329] (±)-4-(1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 二乙基氨基 -1- 环己烯羧酸盐酸盐,

[0330] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 氨基 -1- 环己烯羧酸盐酸盐,

[0331] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 羟基 -1- 环己烯羧酸,

[0332] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 硝基 -1- 环己烯羧酸,

[0333] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 胍基 -1- 环己烯羧酸钠,

[0334] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 胍基 -1- 环己烯羧酸盐酸盐,

[0335] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 二乙基氨基 -1- 环己烯羧酸钠,

[0336] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 二乙基氨基 -1- 环己烯羧酸盐酸盐,

[0337] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 氰基 -1- 环己烯羧酸,

[0338] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 巯基 -1- 环己烯羧酸,

[0339] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 氨基 -1- 环己烯羧酸对甲苯磺酸盐,

[0340] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 胍基 -1- 环己烯羧酸对甲苯磺酸盐,

[0341] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -3- 甲基丁基)-5- 二乙基氨基 -1- 环己烯羧酸对甲苯磺酸盐,

[0342] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -2- 甲基丁基)-5- 氨基 -1- 环己烯羧酸,

[0343] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -2- 乙基丁基)-5- 氨基 -1- 环己烯羧酸,

[0344] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -2- 甲基丙基)-5- 氨基 -1- 环己烯羧酸,

[0345] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基乙基)-5- 氨基 -1- 环己烯羧酸,

[0346] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基丙基)-5- 氨基 -1- 环己烯羧酸,

[0347] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基丁基)-5- 氨基 -1- 环己烯羧酸,

[0348] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -2- 甲基丁基)-5- 胍基 -1- 环己烯羧酸,

[0349] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -2- 乙基丁基)-5- 胍基 -1- 环己烯羧酸,

[0350] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基 -2- 甲基丙基)-5- 胍基 -1- 环己烯羧酸,

[0351] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基乙基)-5- 胍基 -1- 环己烯羧酸,

[0352] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基丙基)-5- 胍基 -1- 环己烯羧酸,

[0353] (4S, 5S)-4-((S)-1- 乙酰胺基丁基)-5- 胍基 -1- 环己烯羧酸,

- [0354] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
[0355] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-乙基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
[0356] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丙基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
[0357] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基乙基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
[0358] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丙基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
[0359] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
[0360] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸,
[0361] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸钠,
[0362] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸盐盐酸盐,
[0363] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸对甲苯磺酸盐,
[0364] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸,
[0365] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸钠,
[0366] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸盐盐酸盐,
[0367] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯羧酸对甲苯磺酸盐,
[0368] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸,
[0369] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸钠,
[0370] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸盐盐酸盐,
[0371] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯羧酸对甲苯磺酸盐,
[0372] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-羟基-1-环己烯羧酸,
[0373] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氰基-1-环己烯羧酸,
[0374] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-巯基-1-环己烯羧酸,
[0375] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸,
[0376] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸,
[0377] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,
[0378] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二钠,
[0379] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,
[0380] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸,
[0381] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,
[0382] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二钠,
[0383] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,
[0384] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸,
[0385] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
[0386] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二钠,
[0387] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,
[0388] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸,

- [0389] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二钠,
- [0390] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,
- [0391] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二钠盐酸盐,
- [0392] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵对甲苯磺酸盐,
- [0393] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二钠对甲苯磺酸盐,
- [0394] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸,
- [0395] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二钠,
- [0396] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,
- [0397] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二钠盐酸盐,
- [0398] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵对甲苯磺酸盐,
- [0399] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二钠对甲苯磺酸盐,
- [0400] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸,
- [0401] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二钠,
- [0402] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,
- [0403] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二钠盐酸盐,
- [0404] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵对甲苯磺酸盐,
- [0405] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二钠对甲苯磺酸盐,
- [0406] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-巯基-1-环己烯膦酸,
- [0407] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-羟基-1-环己烯膦酸,
- [0408] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氰基-1-环己烯膦酸,
- [0409] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸,
- [0410] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-巯基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0411] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-羟基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0412] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氰基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0413] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0414] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,

- [0415] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二钠,
- [0416] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,
- [0417] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二钠盐酸盐,
- [0418] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵对甲苯磺酸盐,
- [0419] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二钠对甲苯磺酸盐,
- [0420] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0421] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二钠,
- [0422] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,
- [0423] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二钠盐酸盐,
- [0424] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵对甲苯磺酸盐,
- [0425] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二钠对甲苯磺酸盐,
- [0426] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸,
- [0427] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0428] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二钠,
- [0429] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基-氨基-1-环己烯膦酸二铵盐酸盐,
- [0430] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二钠盐酸盐,
- [0431] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵对甲苯磺酸盐,
- [0432] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二钠对甲苯磺酸盐,
- [0433] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-巯基-1-环己烯膦酸,
- [0434] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-羟基-1-环己烯膦酸,
- [0435] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氰基-1-环己烯膦酸,
- [0436] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸,
- [0437] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-巯基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0438] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-羟基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0439] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氰基-1-环己烯膦酸二铵,

- [0440] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0441] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0442] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-乙基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0443] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丙基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0444] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基乙基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0445] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丙基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0446] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0447] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0448] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-乙基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0449] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丙基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0450] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基乙基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0451] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丙基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0452] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丁基)-5-胍基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0453] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0454] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-乙基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0455] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-2-甲基丙基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0456] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基乙基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0457] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丙基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0458] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基丁基)-5-二乙基氨基-1-环己烯膦酸二铵,
- [0459] (4R,5S)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
- [0460] (4S,5R)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
- [0461] (±)-4-(1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
- [0462] (4R,5S)-4-((S)-1-(4-甲基苯基磺酰胺基)-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
- [0463] (4S,5R)-4-((S)-1-(4-甲基苯基磺酰胺基)-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
- [0464] (±)-4-(1-(4-甲基苯基磺酰胺基)-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯
- [0465] (4R,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
- [0466] (4S,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
- [0467] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯羧酸乙酯,
- [0468] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸乙酯,
- [0469] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸乙酯,
- [0470] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯羧酸乙酯,
- [0471] (4S,5R)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙

酯,

[0472] (4R,5S)-4-((S)-1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯,

[0473] (±)-4-(1-叔丁氧羰基氨基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯,

[0474] (4S,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯,

[0475] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-硝基-1-环己烯膦酸二乙酯,

[0476] (4R,5R)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二乙酯,

[0477] (4S,5S)-4-((S)-1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二乙酯,以及

[0478] (±)-4-(1-乙酰胺基-3-甲基丁基)-5-氨基-1-环己烯膦酸二乙酯。本发明的化合物对神经氨酸酶的抑制和细胞中流感病毒的抑制是使用以下描述的程序进行测试的。

[0479] 测试实施例

[0480] 测试实施例 A:神经氨酸酶抑制活性的测试

[0481] 将测试化合物溶解在 DMSO 中。将重组 H1N1 神经氨酸酶 (rH1N1 Neuraminidase, R&D Systems, Catalog # 4858-NM) 以缓冲溶液 (50mM Tris, 5mM CaCl_2 , 200mM NaCl, pH = 7.5) 稀释至 0.10ng/ μL 。将底物 2'-(4-甲基伞形酮基)- α -D-N-乙酰基神经氨酸 (2'-(4-Methylumbelliferyl)- α -D-N-acetylneuraminic acid) (Sigma, Catalog#M8639) 以缓冲溶液稀释至 400 μM 。在适用于荧光检测的 96 孔板中加入上述神经氨酸酶溶液 50 μL (0.10ng/ μL), 再加入 10 μL 待测化合物溶液、15 μL 缓冲液, 混匀后 37°C 孵育 20min。加入 25 μL 底物, 混匀后以酶标仪 (Tecan M1000 型) 检测荧光强度 (激发光 365nm、发射光 445nm、带宽 5nm)。抑制百分比值是根据化合物的平均荧光强度相对于没有测定化合物 (空白) 情况下的平均荧光强度计算得出的。表 1 给出了每个化合物要达到 50% 抑制率所需要的浓度 (IC_{50} , μM)。同时, 利用奥斯他韦 (Oseltamivir) 进行了对照试验。

[0482] 实施例 B:MDCK 细胞中甲型流感病毒 (汉防 95-359, H3N2) 抑制活性的测试

[0483] 将测试化合物溶解在 DMSO 中。将 MDCK (狗肾) 细胞接种至 96 孔培养板中, 置于 5% CO_2 , 37°C 培养 24 小时。在 MDCK 细胞中加入流感甲型病毒 (汉防 95-359, H3N2) 10^{-5} , 37°C 吸附 2 小时后倾去病毒液, 分别加入不同稀释度的测试化合物的维持液。同时进行病毒对照和细胞对照实验, 37°C 培养至病毒对照组病变程度 (CPE) 达 4+ 时观察各组细胞病变的程度 (CPE) (约 36 小时)。表 1 给出了每个化合物要达到 50% 抑制率所需要的浓度 (IC_{50} , $\mu\text{g/mL}$)。同时, 利用奥斯他韦 (Oseltamivir) 进行了对照试验。

[0484] 实施例 C:MDCK 细胞中乙型流感病毒 (济防 97-13) 抑制活性的测试

[0485] 将测试化合物溶解在 DMSO 中。将 MDCK (狗肾) 细胞接种至 96 孔培养板中, 置于 5% CO_2 , 37°C 培养 24 小时。再 MDCK 细胞中加入乙型流感病毒 (济防 97-13) $1/310^{-2}$, 37°C 吸附 2 小时后倾去病毒液, 分别加入不同稀释度的测试化合物的维持液。同时进行病毒对照和细胞对照实验, 37°C 培养待病毒对照组病变程度 (CPE) 达 4+ 时观察各组细胞病变程度 (CPE) (约 36 小时)。表 1 给出了每个化合物要达到 50% 抑制率所需要的浓度 (IC_{50} , $\mu\text{g/mL}$)。同时, 利用奥斯他韦 (Oseltamivir) 进行了对照试验。

[0486] 表 1

[0487]

实施例	酶活性测试 IC ₅₀ (μM)	细胞活性测试 IC ₅₀ (μg/mL)	
	rH1N1 神经氨酸酶	甲型流感病毒 (汉防 95-359)	乙型流感病毒 (济防 97-13)
1	1.9	30.0	166.7
2	12.6	333.3	258.7
奥斯他韦 (Oseltamivir)	0.001	0.45	111.1

[0488] 从表 1 的结果可以看出,实施例 1 和 2 的化合物对神经氨酸酶达到 50%抑制率所需的浓度高于奥斯他韦 (Oseltamivir),但也能达到 μM 级别,有不错的神经氨酸酶抑制活性。类似地,实施例 1 和 2 的化合物对 MDCK 细胞中的甲型流感病毒 (汉防 95-359) 和乙型流感病毒 (济防 97-13) 达到 50%抑制率所需的浓度高于奥斯他韦 (Oseltamivir),但也显示了一定的抑制活性。

[0489] 本发明的通式 I 化合物可用于抑制神经氨酸酶,如重组 H1N1 神经氨酸酶,甲型流感病毒、乙型流感病毒,如甲型流感病毒汉防 95-359 (H3N2),粤防 72-243 (H3N2),济防 90-15 (H3N2),江西东湖 2006-312 (H3N2),山东 93-9 (H3N2),浙防 98-10 (H3N2),悉尼 97-5 (H3N2),广东罗湖 2006-219 (H1N1),北京 97-53 (H1N1),北京 96-25 (H1N1),桂防 95-10 (H1N1),乙型流感病毒济防 97-13,北京 97-172,北京 93-184,深圳 97-12,深圳 2005-155 等。

[0490] 本发明提供的是一类新的 C-4' 位含有烷基与酰胺基取代的环己烯化合物,其具有流感病毒神经氨酸酶抑制活性,可以用于制备治疗或预防流感病毒的药物,避免流感病毒的变异而引起的抗药性。

[0491] 尽管已经结合当前考虑的示例性实施方式对本发明作了描述,但是应当理解,本发明并不局限于所披露的实施方式,包含在本发明的精神和所附权利要求范围内的各种修改和等同替换都应包括在本申请的保护范围之内。