

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01104787.9

[43] 公开日 2002 年 3 月 27 日

C07C271/18
C07C271/20 C07D307/94
C07D333/34 C07D213/71
C07D215/36 A61K 31/27
A61K 31/343 A61K 31/381
A61K 31/435 A61K 31/47
A61P 19/08 A61P 19/10
[11] 公开号 CN 1341590A

[22] 申请日 1996. 10. 30 [21] 申请号 01104787.9
分案原申请号 96199284.0

[30] 优先权

[32] 1995. 10. 30 [33] US [31] 008, 108
[32] 1995. 11. 22 [33] US [31] 007, 473
[32] 1995. 12. 21 [33] US [31] 008, 992
[32] 1996. 3. 20 [33] US [31] 013, 748
[32] 1996. 3. 20 [33] US [31] 013, 764
[32] 1996. 3. 20 [33] US [31] 013, 747
[32] 1996. 5. 17 [33] US [31] 017, 455
[32] 1996. 5. 17 [33] US [31] 017, 892
[32] 1996. 7. 22 [33] US [31] 022, 047
[32] 1996. 8. 7 [33] US [31] 023, 494

[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司
地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 T·J·卡尔 R·L·德斯雅尔莱斯
T·F·嘉拉赫 S·M·哈伯特
H·-J·沃 S·K·汤普森
D·F·维伯 D·S·雅马施塔
J·H·允

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜

权利要求书 4 页 说明书 195 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 蛋白酶抑制剂

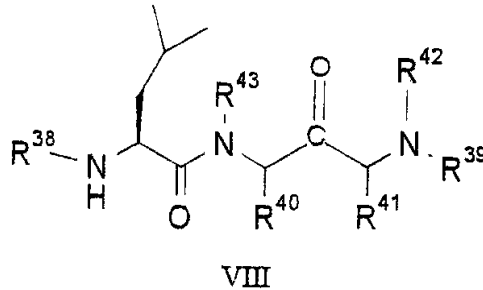
[57] 摘要

本发明提供抑制蛋白酶,包括组织蛋白酶 K 的化合物,该化合物的药用组合物,治疗过量骨损失或软骨或基质降解性疾病的方法,所述疾病包括骨质疏松;牙龈疾病包括牙龈炎和牙周炎;关节炎,更具体地说,骨关节炎和类风湿性关节炎;Paget 氏疾病;恶性的高血钙症;代谢性骨疾病,包括通过给予需要的病人本发明化合物以抑制所述骨损失或过量的软骨或基质的降解。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权利要求书

1. 式 VIII 化合物及其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物:



其中:

m 是 0、1、2;

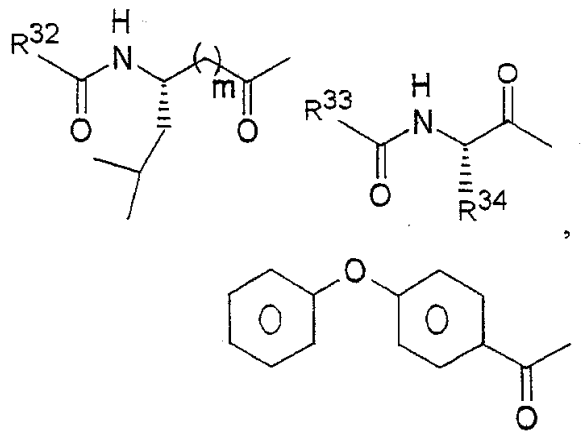
R^{32} 是 OCH_2Ar 、 OCH_2C_{1-6} 烷基、芳基取代的 C_0-C_6 烷基、杂芳基取代的 C_0-C_6 烷基、4-咪唑基亚甲基; 2-、3-或 4-吡啶基亚甲氧基; 4-吡啶基亚甲基、2-吡啶基磺酰基、4-吡啶基、芳基 C_0-C_6 烷氧基、杂芳基取代 C_0-C_6 烷氧基;

R^{33} 是 C_{1-6} 烷基、 $-CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{34}$;

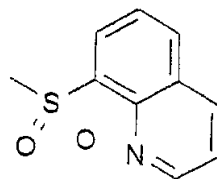
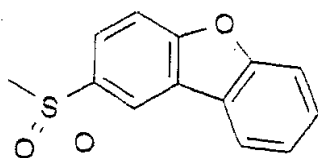
R^{34} 是 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基;

R^{38} 是 Cbz ; C_{1-6} 烷基或芳基取代的 Cbz ; C_{1-6} 烷基- CO ; 苯甲酰基; C_{1-6} 烷基或芳基取代的苯甲酰基;

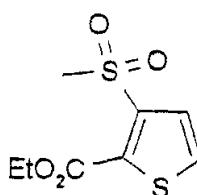
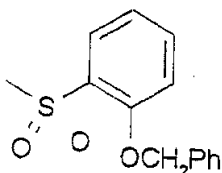
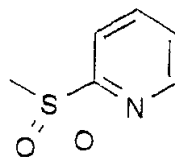
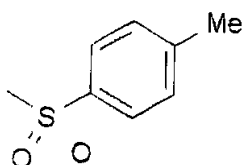
R^{39} 是



5



10



15

20

25

Cbz-亮氨酸基-; 2-、3-或 4-吡啶基甲氧基羰基-亮氨酸基-; 4-咪唑
 乙酰基-亮氨酸基-, 苯基乙酰基-亮氨酸基-, N,N-二甲基-甘氨酸基亮
 氨酸基-, 4-吡啶基乙酰基-亮氨酸基, 2-吡啶基磺酰基-亮氨酸基, 4-
 吡啶基羰基-亮氨酸基, 乙酰基-亮氨酸基, 苯甲酰基-亮氨酸基, 4-苯
 氧基-苯甲酰基-, 2-或 3-苄氧基苯甲酰基-, 联苯基乙酰基, α -异丁基
 -联苯基乙酰基, Cbz-苯丙氨酸基, Cbz-正亮氨酸基-, Cbz-正缬氨酸
 基-, Cbz-谷氨酸基, Cbz- ϵ -(t-丁酯)-谷氨酸基-; 乙酰基-亮氨酸基,
 6-或 8-喹啉羰基, 联苯基乙酰基, α -异丁基-联苯基乙酰基, 乙酰基,
 苯甲酰基, 2-或 3-苄氧基苯甲酰基, 4-苯氧基苯甲酰基-, Cbz-氨基
 酸-; 2-、3-或 4-吡啶基甲氧基羰基-氨基酸-; 芳基 C_0-C_6 烷氧基羰基-
 氨基酸-, 杂芳基 C_0-C_6 烷氧基羰基-氨基酸-, 芳基 C_0-C_6 烷氧基羰基-
 氨基酸-, 杂芳基 C_0-C_6 烷氧基羰基-氨基酸-, C_1-C_6 烷氧基羰基-氨基
 酸-; C_1-C_6 烷基羰基, 芳基 C_0-C_6 烷基羰基, 杂芳基 C_0-C_6 烷基羰基,
 芳基 C_0-C_6 烷基羰基, 杂芳基 C_0-C_6 烷基羰基, C_1-C_6 烷基磺酰基, 芳
 基 C_0-C_6 烷基磺酰基, 杂芳基 C_0-C_6 烷基磺酰基, 芳基 C_0-C_6 烷基磺
 酰基, 杂芳基 C_0-C_6 烷基磺酰基;

30

R^{40} 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{41} 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{42} 是 C_{1-6} 烷基、芳基取代的 C_1-C_6 烷基或杂芳基取代的 C_1-C_6 烷基; 当 R^{43} 为 C_{1-6} 烷基、芳基取代的 C_1-C_6 烷基或杂芳基取代的 C_1-C_6 烷基时, R^{42} 是 H;

5 R^{43} 是 C_{1-6} 烷基、芳基取代的 C_1-C_6 烷基或杂芳基取代的 C_1-C_6 烷基; 当 R^{42} 为 C_{1-6} 烷基, 芳基取代的 C_1-C_6 烷基; 或杂芳基取代的 C_1-C_6 烷基时, R^{43} 是 H.

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{43} 为 2-二苯并呋喃磺酰基。

3. 权利要求 2 的化合物, 选自:

10 (S)-苯基甲基[1-[[[3-(苄氧基羰基-亮氨酸基-氨基)-2-氧代丙基]-1-(苄基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基甲酸酯;

(S)-苯基甲基[1-[[[3-(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-2-氧代丙基]-3-(苄基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基甲酸酯;

15 (S)-苯基甲基[1-[[[3-(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-2-氧代丙基]-3-(4-吡啶基甲基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基甲酸酯;

{(S)-1-[(二苯并呋喃-2-基甲基-吡啶-4-基甲基-氨基)-氧代-丙基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰胺; 和

(S)-苯基甲基[1-[[[3-(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-2-氧代丙基]-1-(4-吡啶基甲基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基甲酸酯。

20 4. 权利要求 3 的化合物, 称为:

(S)-苯基甲基[1-[[[3-(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-2-氧代丙基]-1-(4-吡啶基甲基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基甲酸酯。

5. 权利要求 3 的化合物, 称为:

25 (S)-苯基甲基[1-[[[3-(苄氧基羰基-亮氨酸基-氨基)-2-氧代丙基]-1-(苄基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基甲酸酯。

6. 含有权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药用组合物。

7. 权利要求 1 的化合物在制备用于抑制半胱氨酸蛋白酶的藥物

中的应用。

8. 根据权利要求 7 的应用，其中所述半胱氨酸蛋白酶为组织蛋白酶 K。

5 9. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗以骨损失为特征的疾病的药物中的应用。

10. 根据权利要求 9 的应用，其中所述疾病为骨质疏松。

11. 根据权利要求 9 的应用，其中所述疾病为牙周炎。

12. 根据权利要求 9 的应用，其中所述疾病为龈炎。

10 13. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗以过量软骨或基质降解为特征的疾病的药物中的应用。

14. 根据权利要求 13 的应用，其中所述疾病为骨关节炎。

15. 根据权利要求 13 的应用，其中所述疾病为类风湿性关节炎。

说明书

蛋白酶抑制剂

5 本申请是申请日为 1996 年 10 月 30 日, 申请号为 96199284.0, 发明名称为“蛋白酶抑制剂”的发明专利申请的分案申请。

本发明的领域

10 本发明一般涉及酰肼基、双酰肼基和双氨甲基羰基蛋白酶抑制剂, 具体地说半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶抑制剂, 更具体地说抑制半胱氨酸蛋白酶的化合物, 更具体地说抑制木瓜蛋白酶超家族的半胱氨酸蛋白酶的化合物, 更具体地说抑制组织蛋白酶家族的半胱氨酸蛋白酶的化合物, 最具体地说为抑制组织蛋白酶 K 的化合物。此类化合物特别用于治疗与半胱氨酸蛋白酶有关的疾病, 特别是过量骨或软骨损失, 例如骨质疏松、牙周炎和关节炎。

本发明的背景

15 组织蛋白酶家族为半胱氨酸蛋白酶的木瓜蛋白酶超家族的一部分。文献中已描述组织蛋白酶 B、H、L、N 和 S。最近, 美国专利公开号 5501969 公开了组织蛋白酶 K 多肽和编码此多肽的 cDNA(称作组织蛋白酶 O)。最近表达、纯化和鉴定了组织蛋白酶 K[Bossard, M. J. 等, (1996) J. Biol. Chem. 271, 12517-12524; Drake, F.H. 等, (1996) J. Biol. Chem. 271, 12511-12516; Bromme, D. 等, (1996) J. Biol. Chem. 271, 2126-2132.]。

20 在所述文献中将组织蛋白酶 K 分别称为组织蛋白酶 O 或组织蛋白酶 O₂。认为组织蛋白酶 K 是最合适的名称。

25 组织蛋白酶在动物包括人的蛋白降解例如结缔组织的降解的正常生理过程中起作用。然而, 体内这些酶水平的提高能导致诱发疾病的病理状态。因此, 在各种疾病包括(但不限于): 由卡氏肺囊虫、克氏锥虫(trypsanoma)、布氏锥虫和短膜虫属 fusiculata 引起的感染; 以及血吸虫病、疟疾、瘤转移、异染性的脑白质营养不良、肌肉营养不良、肌萎缩(amyotrophy)等疾病中作为病原体涉及到组织蛋白酶。见国际公开号 WO 94/04172 (1994 年 3 月 3 日公开) 并在此引入作参考。亦

见欧洲专利申请 EP 0603873A1 并在此引入作参考。由 *P.gingivallis*, 也称作 *gingipains* 得到的两种细菌性半胱氨酸蛋白酶与牙龈炎的发病机理有关(Potempa, J.等, (1994) *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 2,445-448)。

5 认为组织蛋白酶 K 为过量骨或软骨损失的成因。骨是由蛋白基质组成的, 其中混合了羟磷灰石的纺锤形或片形结晶。I 型骨胶原代表含有约 90%蛋白基质的骨的主要结构蛋白。其余 10%的基质是由数种非骨胶原蛋白包括骨钙蛋白、蛋白多糖、osteopontin、osteonectin、糖蛋白 G、粘连蛋白和骨涎腺蛋白(bone sialoprotein)构成的。在整个生命过程中在分散的病灶部位骨架改型。这些病灶部位或者改型单位经历一个骨吸收阶段后骨替代阶段的循环过程。

10 骨吸收是由破骨细胞进行的, 破骨细胞是造血系的多核细胞。所述破骨细胞粘附于骨表面并形成一个紧密的密封区, 随后在它们顶部(即吸收)表面形成大量的膜皱缩。这在骨表面形成了一个包封的细胞外室, 在皱缩的膜表面质子泵将其酸化并且所述破骨细胞将蛋白水解酶分泌于其中。所述室的低 pH 在骨表面溶解羟磷灰石结晶, 同时蛋白水解酶消化蛋白基质。这样, 形成了一个吸收腔隙或凹窝。所述循环的这一阶段结束, 破骨细胞沉积于新的蛋白基质上, 蛋白基质随后被矿物化。在几种疾病, 如骨质疏松和 Paget 氏病中, 骨吸收和形成之间的平衡被打破并且在每一循环中都有骨的净损失。最终, 它将导致所述骨变弱并因此导致伴有小创伤的骨折的危险性增加。

20 几项公开的研究表明半胱氨酸蛋白酶抑制剂可有效抑制破骨细胞介导的骨吸收并在骨吸收中对半胱氨酸蛋白酶显示必需的作用。例如, Delaisse 等(Biochem. J., 1980, 192, 365)公开在小鼠骨器官培养系统中一系列的蛋白酶抑制剂并表明半胱氨酸蛋白酶抑制剂(如, 亮肽素, Z-Phe-Ala-CHN₂)阻止骨吸收, 而丝氨酸蛋白酶抑制剂无效。Delaisse 等(Biochem. Biophys. Res. Commun, 1984, 125, 441)公开测定缺钙饮食大鼠血钙的急剧变化中发现 E-64 和亮肽素在体内阻止骨吸

收时也有效。Lerner等(J. Bone Min. Res., 1992, 7, 433)公开cystatin(内源性的半胱氨酸蛋白酶抑制剂)可以在小鼠颅盖抑制 PTH 刺激的骨吸收。其他研究, 例如 Delaisse 等(Bone, 1987, 8305, Hill, et al., J. Cell. Biochem., 1994, 56, 118, and Everts, et al., J. Cell. Physiol., 1992, 150, 221)也报道抑制半胱氨酸蛋白酶活性和骨吸收之间的关系。Tezuka等(J. Biol. Chem., 1994, 269, 1106)、Inaoka等(Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995, 206, 89)和 Shi 等(FEBS Lett., 1995, 357, 129)公开在正常条件下, 组织蛋白酶 K(半胱氨酸蛋白酶)在破骨细胞中大量表达并为在这些细胞中存在的主要半胱氨酸蛋白酶。

组织蛋白酶 K 在破骨细胞中的大量选择性表达强烈的表明该酶为骨吸收所必需的。因此, 组织蛋白酶 K 的选择性的抑制可以为过量的骨损失, 包括(但不限于)骨质疏松、牙龈疾病例如牙龈炎和牙周炎、Paget 氏疾病、恶性肿瘤高血钙症和代谢性骨疾病提供有效的治疗。也已证明在骨关节炎滑膜的破软骨细胞中组织蛋白酶 K 水平升高。因此组织蛋白酶 K 的选择性抑制也可以用于治疗过量软骨或基质的降解的疾病, 包括(但不限于)骨关节炎和类风湿性关节炎。转移瘤细胞一般也表达高水平的蛋白水解酶, 它可以降解周围基质。因此, 组织蛋白酶 K 的选择性抑制也可以用于治疗特定的瘤疾病。

已知几种半胱氨酸蛋白酶抑制剂。Palmer[(1995) J. Med. Chem. 38, 3193]公开某些乙烯基砜, 它们可以不可逆地抑制半胱氨酸蛋白酶, 例如组织蛋白酶 B、L、S、O₂ 和 cruzain。也已报道其他类的化合物, 例如醛、腈、 α -酮基羧基化合物、卤代甲基酮、重氮甲基酮、(酰氧基)甲基酮、酮基甲基硫鎓盐和环氧琥珀酰基化合物可以抑制半胱氨酸蛋白酶(见 Palmer, id 并在此引入作参考)。

美国专利号 4518528 公开肽基氟代甲基酮为半胱氨酸蛋白酶的不可逆的抑制剂。公开国际专利申请号 WO94/04172 和欧洲专利申请号 EP 0525420 A1、EP 0603873 A1 和 EP 0611756 A2 描述抑制半胱氨酸蛋白酶组织蛋白酶 B、H 和 L 的烷氧基甲基和巯基甲基酮。国际专

利申请号 PCT/US94/08868 和欧洲专利申请号 EP 0623592A1 描述抑制半胱氨酸蛋白酶 IL-1 β 转化酶的烷氧基甲基和巯基甲基酮。也将烷氧基甲基和巯基甲基酮描述为丝氨酸蛋白酶肌肽原酶的抑制剂(国际专利申请号 PCT/GB91/01479)。

5 Elmore 等(Biochem. J., 1968, 107, 103)、 Garker 等(Biochem. J. 1974, 139, 555)、 Gray 等(Tetrahedron, 1977, 33, 837)、 Gupton 等(J. Biol. Chem. 1984, 259, 4279)、 Powers 等(J. Biol. Chem. 1984, 259, 4288)公开设计用于输送氮氨基酸(azaamino acid)至丝氨酸蛋白酶活性部位的氮肽(azapeptides)并已知这些氮肽抑制丝氨酸蛋白酶。此外, J. Med. Chem. 1992, 35, 4279 公开某些氮肽酯作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂。

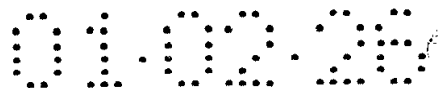
McConnell 等(J. Med. Chem. 33, 86)描述抗痛素和亮肽素作为半胱氨酸蛋白酶的不可逆的抑制剂; Umezawa 等(45 Meth. Enzymol. 678)也公开抗痛素和亮肽素为丝氨酸蛋白酶的抑制剂, 也已知 E64 和其合成类似物为半胱氨酸蛋白酶抑制剂(Barrett, Biochem. J., 201, 189, and Grinde, Biochem. Biophys. Acta, 701, 328)。

美国专利号 5142056 描述 1,3-二酰氨基-丙酮, 它可以抑制 HIV 蛋白酶。也将 1,3-二酰氨基-丙酮描述为止痛剂(美国专利号 4749792 和 4638010)。

20 本领域公开氨基酸的某些杂环衍生物。例如, Hamada 等[PEPTIDE CHEMISTRY, 1983. Proceedings of the 21st Symposium on Peptide Chemistry (1984)]和 Boden 等[Tet. Lett. 1994, 35, 8271(1994)]公开噻唑衍生物; 和 Borg 等(1995, 60, 3112)公开噁二唑和三唑衍生物。

25 最近 Han 和 Janda(J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 2539)公开肽模拟物 azatides(多酰基酰肼)的合成。

因此, 鉴定了半胱氨酸蛋白酶抑制剂结构的多样性。然而, 由于它们有各种缺点, 从而认为这些已知的抑制剂不适于用作动物, 特别



是人的治疗剂。这些缺点包括缺乏选择性、细胞毒性、差的溶解性和过快的血浆清除。因此需要治疗由半胱氨酸蛋白酶包括组织蛋白酶，特别是组织蛋白酶K病理水平引起的疾病的方法和用于此方法的新的抑制剂化合物。

5 我们现已发现一类新的酰肼基、双酰肼基和双氨基甲基羰基化合物，它们为蛋白酶，更具体地说组织蛋白酶K的抑制剂。

本发明的概述

10 本发明的目的是提供酰肼基、双酰肼基和双氨基甲基羰基蛋白酶抑制剂，具体地说半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶的抑制剂，更具体地说抑制半胱氨酸蛋白酶的化合物，更具体地说抑制木瓜蛋白酶超家族半胱氨酸蛋白酶的化合物，更具体地说抑制组织蛋白酶家族半胱氨酸蛋白酶的化合物，最具体地说抑制组织蛋白酶K的化合物，以及用于治疗通过改变此类蛋白酶的活性可以有效改善的疾病。

因此，一方面，本发明提供根据式I的化合物。

15 另一方面，本发明提供药用组合物，它包括根据式I的化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

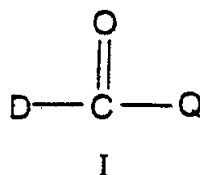
20 另一方面，本发明提供治疗疾病的方法，其中通过抑制蛋白酶，具体地说半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶，更具体地说半胱氨酸蛋白酶，更具体地说木瓜蛋白酶超家族半胱氨酸蛋白酶，更具体地说组织蛋白酶家族半胱氨酸蛋白酶，最具体地说组织蛋白酶K可以有效改善疾病病理状态。

另一方面，本发明的化合物可以特别用于治疗以骨损失，例如骨质疏松和齿龈疾病如齿龈炎和牙周炎，或者过量软骨或基质降解如骨关节炎和类风湿性关节炎为特征的疾病。

25 本发明详述

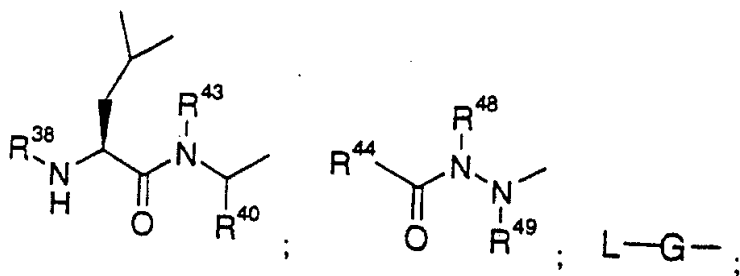
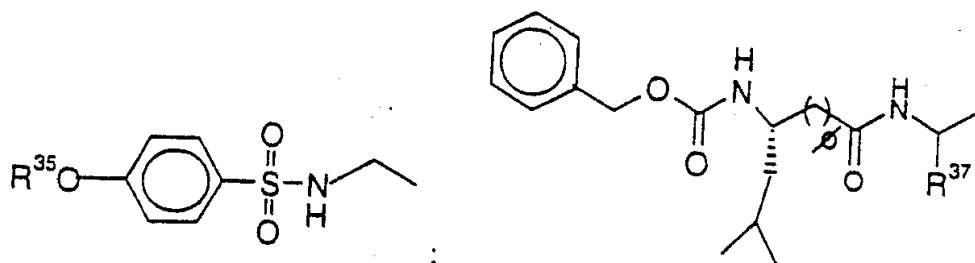
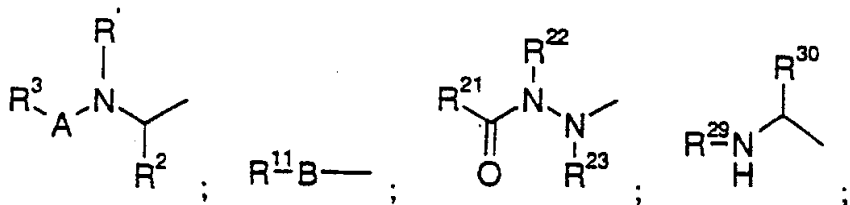
本发明提供式I化合物及其药学上可接受的盐：

01-02-20

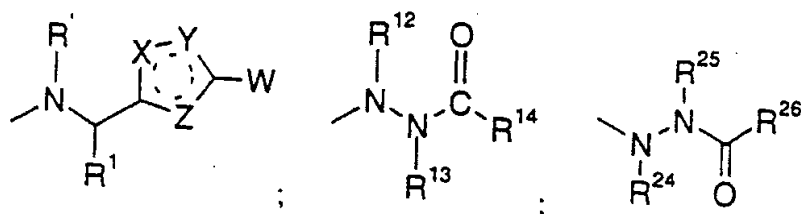


其中

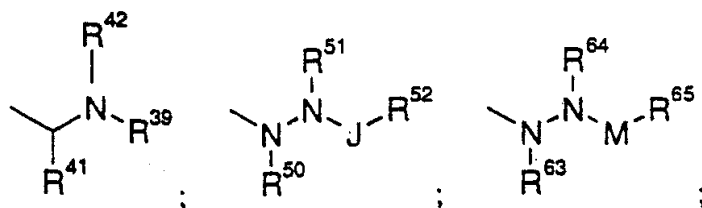
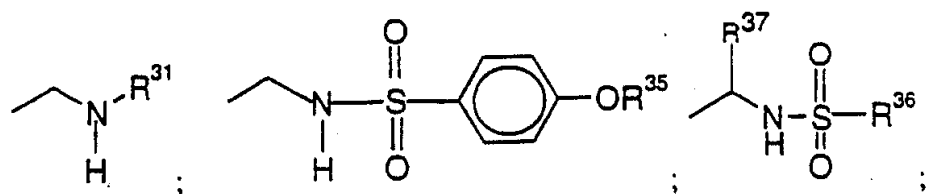
D =



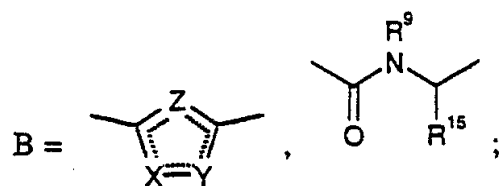
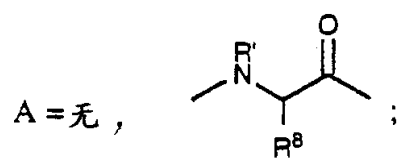
Q =



01.02.28



其中

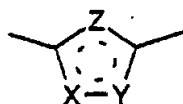


$L = C_{2-6}$ 烷基、 $Ar-C_{0-6}$ 烷基、 $Het-C_{0-6}$ 烷基、 $CH(R^{66})NR^{60}R^{68}$ 、 $CH(R^{66})Ar$ 、 $CH(R^{66})OAr'$ 、 $NR^{66}R^{67}$;

$M = C(O)$ 、 SO_2 ;

$G =$

5



$J = C(O)$ 、 SO_2 ;

$T = Ar$ 、 Het ;

10

$V = C_{3-7}$ 环烷基;

$W = H$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONHR^6$ 、 $-SO_2NHR^6$ 、 $-NHSO_2R^6$ 、 $-NHCOR^7$ 、 $-O-COR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $NR'R^6$ 、 $NR'(C=NH)NHR^5$ 、 Cl 、 Br 、 I 、 F ;

15

$X = Y = Z = N$ 、 O 、 S 或 CR^4 , 前提为 X 、 Y 和 Z 之中至少有两个为杂原子且 X 、 Y 和 Z 之中至少一个为 N , 或者 X 、 Y 和 Z 之一为 $C = N$ 、 $C = C$ 或 $C = N$ 且其余两个为 CR^4 或 N , 前提为 X 、 Y 和 Z 一起包括至少两个 N ;

... 在五元杂环中表示一个单键或双键;

$m = 0$ 、 1 、 2 ;

20

$n = 1$ 至 6 ;

$\phi = 0$ 、 1 、 2 ;

$Ar =$ 苯基、萘基, 可任选被一个或多个 $Ph-C_{0-6}$ 烷基、 $Het-C_{0-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $Ph-C_{0-6}$ 烷氧基、 $Het-C_{0-6}$ 烷氧基、 OH 、 $(CH_2)_{1-6}NR^{58}R^{59}$ 、 $O(CH_2)_{1-6}NR^{58}R^{59}$ 取代;

25

$Ar' =$ 苯基或萘基, 可任选被一个或多个 $Ph-C_{0-6}$ 烷基、 $Het-C_{0-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $Ph-C_{0-6}$ 烷氧基、 $Het-C_{0-6}$ 烷氧基、 OH 、 $(CH_2)_{1-6}NR^{58}R^{59}$ 、 $O(CH_2)_{1-6}NR^{58}R^{59}$ 或卤素取代;

$R' = H$ 、 C_{1-6} 烷基、 $Ar-C_{0-6}$ 烷基、 $Het-C_{0-6}$ 烷基;

$R^1 = \text{H}, C_{1-6} \text{ 烷基};$

$R^2 = C_{4-6} \text{ 链烷基}, C_{4-6} \text{ 链烯基}, \text{ 苄基};$

$R^3 = C_{1-6} \text{ 烷基}, \text{Ar-C}_{0-6} \text{ 烷基}, \text{Het-C}_{0-6} \text{ 烷基}, R^5\text{CO-}, R^5\text{SO}_2-, R^5\text{OC(O)-}, R^5\text{NHCO-};$

5 $R^4 = \text{H}, C_{1-6} \text{ 烷基}, \text{Ar-C}_{0-6} \text{ 烷基}, \text{Het-C}_{0-6} \text{ 烷基};$

$R^5 = \text{Ar-C}_{0-6} \text{ 烷基}, \text{Het-C}_{0-6} \text{ 烷基};$

$R^6 = \text{H}, C_{1-6} \text{ 烷基}, \text{CH}_2\text{CF}_3, \text{Ar-C}_{0-6} \text{ 烷基}, \text{Het-C}_{0-6} \text{ 烷基};$

$R^7 = C_{1-6} \text{ 烷基}, \text{Ar-C}_{0-6} \text{ 烷基}, \text{Het-C}_{0-6} \text{ 烷基};$

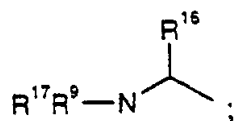
10 $R^8 = \text{H}; C_{2-6} \text{ 链烯基}; C_{2-6} \text{ 炔基}; \text{Het}; \text{Ar}; C_{1-6} \text{ 烷基}; \text{可任选被 OR}', \text{SR}', \text{NR}'_2, \text{CO}_2\text{R}', \text{CO}_2\text{NR}'_2, \text{N(C=NH)NH}_2, \text{Het 或 Ar 取代};$

$R^9 = \text{H}, C_{1-6} \text{ 烷基}, \text{Ar-C}_{0-6} \text{ 烷基}, \text{Het-C}_{0-6} \text{ 烷基};$

$R^{10} = C_{1-6} \text{ 烷基}, \text{Ar-C}_{0-6} \text{ 烷基}, \text{Het-C}_{0-6} \text{ 烷基};$

$R^{11} = \text{H}, C_{1-6} \text{ 烷基}, \text{Ar-C}_{1-6} \text{ 烷基}, \text{Het-C}_{0-6} \text{ 烷基或}$

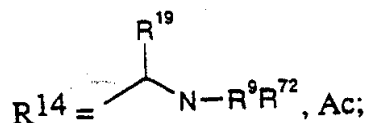
15



$R^{12} = \text{H}, C_{1-6} \text{ 烷基}, \text{Ar-C}_{0-6} \text{ 烷基}, \text{Het-C}_{0-6} \text{ 烷基};$

$R^{13} = \text{H}, C_{1-6} \text{ 烷基}, \text{Ar-C}_{0-6} \text{ 烷基}, \text{Het-C}_{0-6} \text{ 烷基};$

20



25 $R^{15} = \text{H}, C_{1-6} \text{ 烷基}, C_{2-6} \text{ 链烯基}, C_{2-6} \text{ 炔基}, \text{Ar}, \text{Het 或可任选被 OR}^9, \text{NR}^9_2, \text{CONR}^9_2, \text{N(C=NH)NH-}, \text{Het 或 Ar 取代的 } C_{1-6} \text{ 烷基};$

$R^{16} = C_{2-6} \text{ 烷基}, C_{2-6} \text{ 链烯基}, C_{2-6} \text{ 炔基}, \text{Ar}, \text{Het 或可任选被 OR}^9, \text{SR}^9, \text{NR}^9_2, \text{CO}_2\text{R}^9, \text{CONR}^9_2, \text{N(C=NH)NH-}, \text{Het 或 Ar 取代的 } C_{2-6} \text{ 烷基};$

$R^{19} = H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、Ar、Het 或可任选被 OR^9 、 SR^9 、 NR^9_2 、 CO_2R^9 、 $CONR^9_2$ 、 $N(C=NH)NH$ -、Het 或 Ar 取代的 C_{1-6} 烷基；

5 $R^{17} = R^{72} = H$ 、 C_{1-6} 烷基、 R^{10} 、 $R^{10}C(O)$ -、 $R^{10}C(S)$ -、 $R^{10}OC(O)$ -；

$R^{21} = R^{26} = C_{5-6}$ 烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{3-11} 环烷基；T- C_{3-6} 烷基；V- C_{1-6} 烷基；T- C_{2-6} 链烯基； $T-(CH_2)_nCH(T)(CH_2)_n$ ；可任选被一个或两个卤素、 SR^{20} 、 OR^{20} 、 $NR^{20}R^{27}$ 或 C_{1-4} 烷基取代；

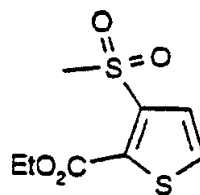
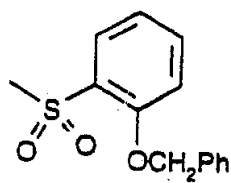
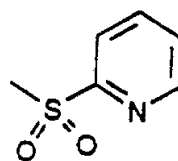
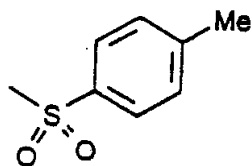
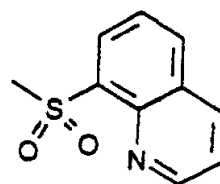
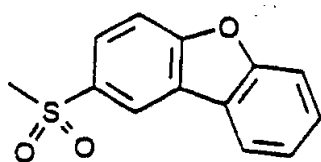
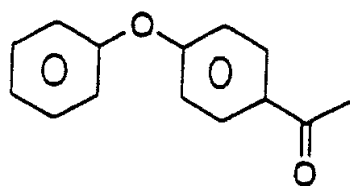
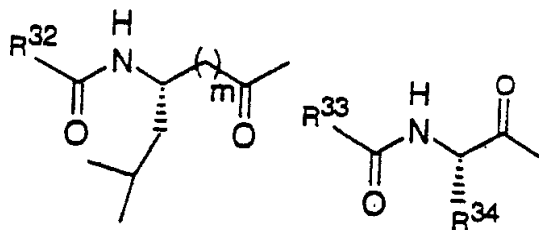
$R^{27} = R^{28}CO$ 、 $R^{28}OCO$ ；

10 $R^{28} = C_{1-6}$ 烷基； C_{3-11} 环烷基；Ar；Het、T- C_{1-6} 烷基；T- $(CH_2)_nCH(T)(CH_2)_n$ ；可任选被一个或两个卤素、 SR^{20} 、 OR^{20} 、 $NR^{20}R^{73}$ 、 C_{1-6} 烷基取代；

$R^{20} = R^{22} = R^{23} = R^{24} = R^{25} = R^{73} = H$ 、 C_{1-4} 烷基、Ar- C_{0-6} 烷基、Het- C_{0-6} 烷基；

01.02.25

R²⁹ =

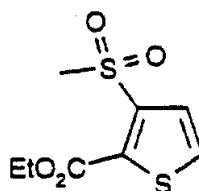
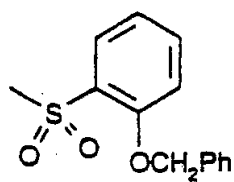
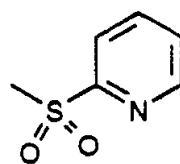
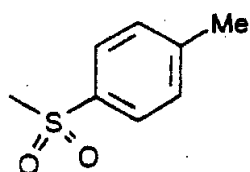
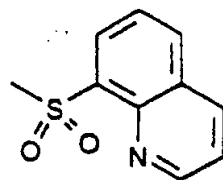
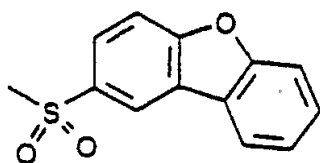
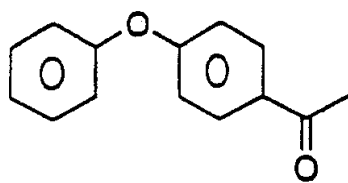
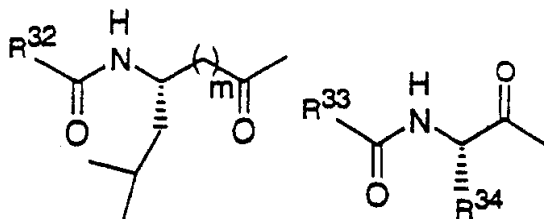


Cbz-亮氨酸基-; 2-、3-或4-吡啶基甲氧基羰基亮氨酸基-;4-咪唑乙酰
 基-亮氨酸基-, 苯基乙酰基-亮氨酸基, N,N-二甲基-甘氨酸基亮氨酸
 基, 4-吡啶基乙酰基-亮氨酸基, 2-吡啶基磺酰基-亮氨酸基, 4-吡啶
 基羰基-亮氨酸基, 乙酰基-亮氨酸基, 苯甲酰基-亮氨酸基, 4-苯氧基-
 5 苯甲酰基-, 2-或3-苄氧基苯甲酰基-, 联苯基乙酰基, α -异丁基-联苯
 基乙酰基, Cbz-苯基丙氨酸基, Cbz-正亮氨酸基-, Cbz-正缬氨酸基
 -, Cbz-谷氨酸基-, Cbz- ϵ -(t-丁酯)-谷氨酸基-; 乙酰基-亮氨酸基-, 6-
 或8-喹啉羰基, 联苯基乙酰基, α -异丁基-联苯基乙酰基, 乙酰基, 苯
 甲酰基, 2-或3-苄氧基苯甲酰基, 4-苯氧基苯甲酰基-, Cbz-氨基酸
 10 -; 2-、3-或4-吡啶基甲氧基羰基-氨基酸-; 芳基 C_0-C_6 烷氧基羰基-
 氨基酸-, 杂芳基 C_0-C_6 烷氧基羰基-氨基酸-, 芳基 C_0-C_6 烷氧基羰基-
 氨基酸-, 杂芳基 C_0-C_6 烷氧基羰基-氨基酸-, C_{1-6} 烷氧基羰基-氨基酸
 -; C_{1-6} 烷基羰基, 芳基 C_0-C_6 烷基羰基, 杂芳基 C_0-C_6 烷基羰基, 芳
 基 C_0-C_6 烷基羰基, 杂芳基 C_0-C_6 烷基羰基, C_{1-6} 烷基磺酰基, 芳基
 15 C_0-C_6 烷基磺酰基, 杂芳基 C_0-C_6 烷基磺酰基, 芳基 C_0-C_6 烷基磺酰基,
 杂芳基 C_0-C_6 烷基磺酰基;

$R^{30} = -H, C_{1-6}$ 烷基;

01.02.28

R³¹ =



Cbz-亮氨酸基-; 2-、3-或4-吡啶基甲氧基羰基-亮氨酸基-;4-咪唑乙酰基-亮氨酸基-, 苯基乙酰基-亮氨酸基, N,N-二甲基-甘氨酸基亮氨酸基, 4-吡啶基乙酰基-亮氨酸基, 2-吡啶基磺酰基-亮氨酸基, 4-吡啶基羰基-亮氨酸基, 乙酰基-亮氨酸基, 苯甲酰基-亮氨酸基, 4-苯氧基-苯甲酰基-, 2-或3-苄氧基苯甲酰基-, 联苯基乙酰基, α -异丁基-联苯基乙酰基, Cbz-苯基丙氨酸基, Cbz-正亮氨酸基-, Cbz-正缬氨酸基-, Cbz-谷氨酸基, Cbz- ϵ -(t-丁酯)-谷氨酸基-; 乙酰基-亮氨酸基-, 6-或8-喹啉羰基, 联苯基乙酰基, α -异丁基-联苯基乙酰基, 乙酰基, 苯甲酰基, 2-或3-苄氧基苯甲酰基, 4-苯氧基苯甲酰基-, Cbz-氨基酸-; 2-、3-或4-吡啶基甲氧基羰基-氨基酸-; 芳基 C_0-C_6 烷氧基羰基-氨基酸-, 杂芳基 C_0-C_6 烷氧基羰基-氨基酸-, 芳基 C_0-C_6 烷氧基羰基-氨基酸-, 杂芳基 C_0-C_6 烷氧基羰基-氨基酸-, C_1-C_6 烷氧基羰基-氨基酸-; C_1-C_6 烷基羰基, 芳基 C_0-C_6 烷基羰基, 杂芳基 C_0-C_6 烷基羰基, 芳基 C_0-C_6 烷基羰基, 杂芳基 C_0-C_6 烷基羰基, C_1-C_6 烷基磺酰基, 芳基 C_0-C_6 烷基磺酰基, 杂芳基 C_0-C_6 烷基磺酰基, 芳基 C_0-C_6 烷基磺酰基, 杂芳基 C_0-C_6 烷基磺酰基;

$R^{32} = OCH_2Ar, OCH_2C_{1-6}$ 烷基, 芳基取代 C_0-C_6 烷基, 杂芳基取代 C_0-C_6 烷基, 4-咪唑基亚甲基; 2-、3-或4-吡啶基亚甲氧基; 4-吡啶基亚甲基, 2-吡啶基磺酰基, 4-吡啶基, 芳基取代 C_0-C_6 烷氧基, 杂芳基取代 C_0-C_6 烷氧基;

$R^{33} = C_{1-6}$ 烷基, $-CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{34}$;

$R^{34} = -H$ 、 C_{1-6} 烷基;

$R^{35} = Ar$ 、 $HetAr$;

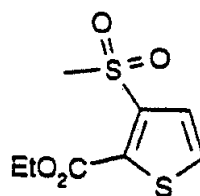
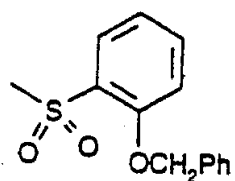
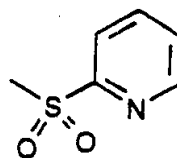
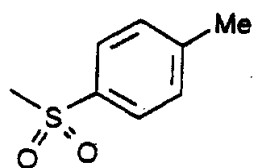
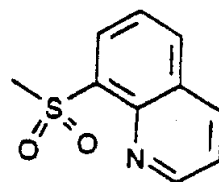
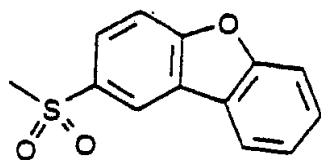
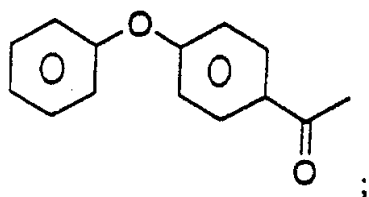
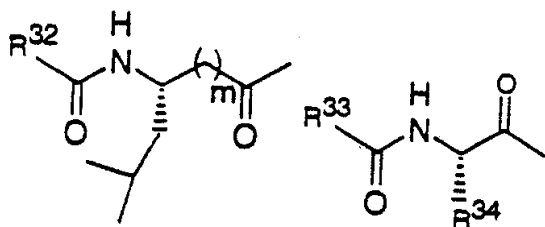
$R^{36} =$ 芳基、杂芳基、吡啶基、异喹啉基;

$R^{37} = C_{1-6}$ 烷基, $-CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^{34}$;

$R^{38} = Cbz$; C_{1-6} 烷基或芳基取代 Cbz ; C_{1-6} 烷基-CO; 苯甲酰基; C_{1-6} 烷基或芳基取代苯甲酰基;

01.02.25

R³⁹ =



Cbz-亮氨酸基-; 2-、3-或4-吡啶基甲氧基羰基-亮氨酸基-;4-咪唑乙酰基-亮氨酸基-, 苯基乙酰基-亮氨酸基-, N,N-二甲基-甘氨酸基亮氨酸基-, 4-吡啶基乙酰基-亮氨酸基, 2-吡啶基磺酰基-亮氨酸基, 4-吡啶基羰基-亮氨酸基, 乙酰基-亮氨酸基, 苯甲酰基-亮氨酸基, 4-苯氧基-苯甲酰基-, 2-或3-苄氧基苯甲酰基-, 联苯基乙酰基, α -异丁基-联苯基乙酰基, Cbz-苯基丙氨酸基, Cbz-正亮氨酸基-, Cbz-正缬氨酸基-, Cbz-谷氨酸基-, Cbz- ϵ -(t-丁酯)-谷氨酸基-; 乙酰基-亮氨酸基, 6-或8-喹啉羰基, 联苯基乙酰基, α -异丁基-联苯基乙酰基, 乙酰基, 苯甲酰基, 2-或3-苄氧基苯甲酰基, 4-苯氧基苯甲酰基-, Cbz-氨基酸-; 2-、3-或4-吡啶基甲氧基羰基-氨基酸-; 芳基 C_0 - C_6 烷氧基羰基-氨基酸-, 杂芳基 C_0 - C_6 烷氧基羰基-氨基酸-, 芳基 C_0 - C_6 烷氧基羰基-氨基酸-, 杂芳基 C_0 - C_6 烷氧基羰基-氨基酸-, C_1 - C_6 烷氧基羰基-氨基酸-; C_1 - C_6 烷基羰基, 芳基 C_0 - C_6 烷基羰基, 杂芳基 C_0 - C_6 烷基羰基, 芳基 C_0 - C_6 烷基羰基, 杂芳基 C_0 - C_6 烷基羰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, 芳基 C_0 - C_6 烷基磺酰基, 杂芳基 C_0 - C_6 烷基磺酰基, 芳基 C_0 - C_6 烷基磺酰基, 杂芳基 C_0 - C_6 烷基磺酰基;

$R^{40} = H$ 和 C_{1-6} 烷基;

$R^{41} = H$ 和 C_{1-6} 烷基;

$R^{42} = C_{1-6}$ 烷基, 芳基取代 C_1 - C_6 烷基和杂芳基取代 C_1 - C_6 烷基;

20 H(当 R^{43} 为 C_{1-6} 烷基, 芳基取代 C_1 - C_6 烷基; 和杂芳基取代 C_1 - C_6 烷基时);

$R^{43} = C_{1-6}$ 烷基, 芳基取代 C_1 - C_6 烷基和杂芳基取代 C_1 - C_6 烷基;

H(当 R^{42} 为 C_{1-6} 烷基, 芳基取代 C_1 - C_6 烷基; 和杂芳基取代 C_1 - C_6 烷基时);

25 $R^{44} = CH(R^{53})NR^{45}R^{54}$, $CH(R^{55})Ar$, C_5 - C_6 烷基;

$R^{45} = R^{46} = R^{47} = R^{48} = R^{49} = R^{50} = R^{51} = H$, C_{1-6} 烷基, Ar - C_{0-6} 烷基, Het - C_{0-6} 烷基;

$R^{52} = Ar$, Het , $CH(R^{56})Ar$, $CH(R^{56})OAr$, $N(R^{56})Ar$, C_{1-6}

烷基、 $\text{CH}(\text{R}^{56})\text{NR}^{46}\text{R}^{57}$;

$\text{R}^{53} = \text{C}_{2-6}$ 烷基、 $\text{Ar}-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $\text{Het}-\text{C}_{0-6}$ 烷基, R^{53} 和 R^{45} 可以连接形成吡咯烷或哌啶环;

$\text{R}^{54} = \text{R}^{57} = \text{R}^{47}$ 、 $\text{R}^{47}\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{R}^{47}\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{R}^{47}\text{OC}(\text{O})$;

5 $\text{R}^{55} = \text{R}^{56} = \text{R}^{58} = \text{R}^{59} = \text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $\text{Ar}-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $\text{Het}-\text{C}_{0-6}$ 烷基;

$\text{R}^{60} = \text{R}^{61} = \text{R}^{62} = \text{R}^{63} = \text{R}^{64} = \text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $\text{Ar}-\text{C}_{0-6}$ 烷基或 $\text{Het}-\text{C}_{0-6}$ 烷基;

10 $\text{R}^{65} = \text{C}_{1-6}$ 烷基、 Ar 、 Het 、 $\text{CH}(\text{R}^{69})\text{Ar}$ 、 $\text{CH}(\text{R}^{69})\text{OAr}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{69})\text{Ar}$ 、 $\text{CH}(\text{R}^{69})\text{NR}^{61}\text{R}^{70}$;

$\text{R}^{66} = \text{R}^{69} = \text{R}^{71} = \text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $\text{Ar}-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $\text{Het}-\text{C}_{0-6}$ 烷基;

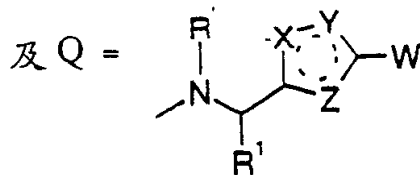
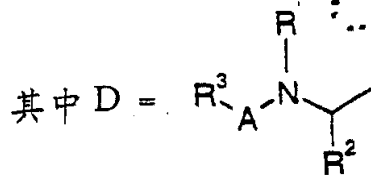
15 $\text{R}^{67} = \text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $\text{Ar}-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $\text{Het}-\text{C}_{0-6}$ 烷基; R^{66} 和 R^{67} 可以结合形成 3 - 7 元单环或者 7 - 10 元双环碳环或杂环, 可任选被 1 - 4 个 C_{1-6} 烷基、 $\text{Ph}-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $\text{Het}-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $\text{Ph}-\text{C}_{0-6}$ 烷氧基、 $\text{Het}-\text{C}_{0-6}$ 烷氧基、 OH 、 $(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$;

$\text{R}^{68} = \text{R}^{70} = \text{R}^{62}$ 、 $\text{R}^{62}\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{R}^{62}\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{R}^{62}\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{R}^{62}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{59}\text{CH}(\text{R}^{71})(\text{CO})$ 。

20 式 I 化合物为具有蛋白酶底物, 最具体地说组织蛋白酶 K 底物需要的共同的主要结构特征的酰胍基、双酰胍基和双氨甲基羧基化合物。这些结构特征使本发明化合物具有适当的适合酶活性部位必需的分子形状, 从而结合至该活性部位上, 并与该活性部位上的巯基反应, 从而封闭该部位并抑制酶的生物活性。就式 I 来说, 此结构特征包括

25 中心亲电的羧基、在所述中心羧基的任一侧的肽基或拟肽(peptidomimetic)分子骨架、位于所述羧基一侧或两侧所述骨架上的末端苄氧羰基部分(例如 Cbz-亮氨酰基)或其模拟物, 且可任选所述羧基一侧或两侧骨架上延伸的异丁基侧链。

01.02.28



5

的式 I 化合物为本发明优选的实例。为方便起见，此后将此类化合物称为式 II 化合物。

10 本发明更优选的实例包括式 II 化合物，其中：

X = S, Y = CH, 且 Z = N;

X = CH, Y = S, 且 Z = N;

X = N, Y = N, 且 Z = S;

X = N, Y = N, 且 Z = O; 和

15 X = N, Y = N, 且 Z = N。

优选 R¹ 为 H、甲基或异丁基。优选 R¹ 为异丁基。

优选 R² 为异丁基或苄基。

优选 R³ 为 R⁵OC(O)-, 特别是苄氧基羰基。

优选 A 为 D-或 L-氨基酸或者不存在, 优选不存在 A。

20 优选 W 为 CN、NHR⁶、SR⁶、CONHR⁶或 CO₂R⁶。R⁶ 适合为 H、C₁₋₄烷基、苯基或苄基。一般而言, W 为 CO₂H、CO₂-C₁₋₄烷基、CO₂-Ph、CO₂-CH₂Ph、CONH₂、NH₂或 SH。

特别优选式 II 的下列化合物:

25 (2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-羧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-甲酰胺基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3'-

甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-氟基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

5 (2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-[2-(N'-苄基甲酰胺基)噻唑-4-基]-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-[2-[N'-(3-甲基丙基)甲酰胺基]噻唑-4-基]-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-[2-[N'-(2-苄基乙基)甲酰胺基]噻唑-4-基]-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

10 (2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羰基乙氧基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羰基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

15 (2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羰基乙氧基噻二唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-羰基-2,2,2-三氟代乙氧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羰基乙氧基噻二唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

20 (2S,1'S)-2-(苄氧基羰基-L-亮氨酸基)氨基-N-[1'-(4-羰基乙氧基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-甲酰胺基噻二唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

25 (2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-羰基乙氧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-3-苄基丙酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基-L-亮氨酸基)氨基-N-[1'-(2-羰基乙氧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(5-巯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-巯基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

5 (2S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)甲基-4-甲基戊酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-苄氧基羰基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

10 (2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-4-甲基-N-[3'-甲基-1'-(2-苄氧基羰基噻唑-4-基)丁基]戊酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-4-甲基-N-[3'-甲基-1'-[2-(2-甲基丙氧基羰基)噻唑-4-基]丁基]戊酰胺;

(2R,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)乙基]-4-甲基戊酰胺;

15 (2R,1'R)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)乙基]-4-甲基戊酰胺;和

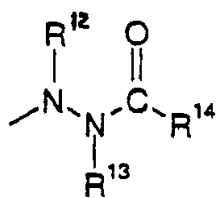
(2S,1'S)-N-[1'-(2-氨基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-2-(苄氧基羰基)氨基-4-甲基戊酰胺。

最优选的式 II 化合物为:

20 (2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;

(2S,1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺;和

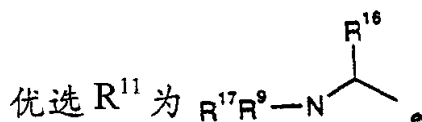
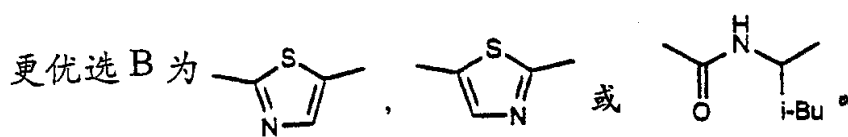
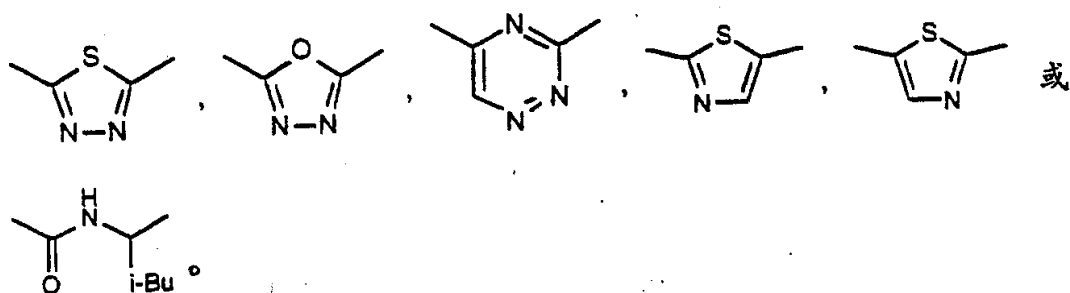
25 (2S,1'S)-2-(苄氧基羰基-L-亮氨酸基)氨基-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺。



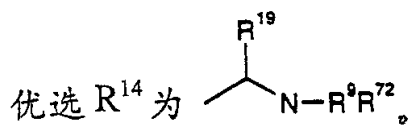
其中 $D = R^{11}B-$ 和 $Q =$ 的式 I 化合物为本发明优选的实例。为方便起见，此后将此类化合物称为式 III 化合物。

就式 III 化合物而言：

优选 B 为



优选 R^{12} 和 R^{13} 为 H。



优选 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{18} 和 R^{19} 为 C_{1-6} 烷基。

更优选 R^{15} 和 R^{18} 为 C_{4-6} 烷基。

优选 R¹⁷ 和 R⁷² 为 R¹⁰OC(O)-; 且更优选 R¹⁰ 为 Ar-C₁₋₄ 烷基。

优选 R¹⁶ 和 R¹⁹ 为 C₄₋₆ 烷基; 更优选 R¹⁶ 和 R¹⁹ 为 i-Bu。

5 优选 R^{17} 和 R^{72} 为 Cbz。

本发明式 III 化合物的一个特别的实例为式 F 化合物:



其中 X、Y、Z、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁹ 和 R⁷² 如式 III 所述。

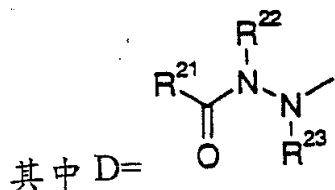
最优选的式 III 化合物为:

(1S)-N-[4-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-2-基羰基]-N'-
15 (N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)酰肼;

N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基-N'-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基-L-亮氨酸酰基肽; 和

(1S)-N-[2-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)酰肼。

20



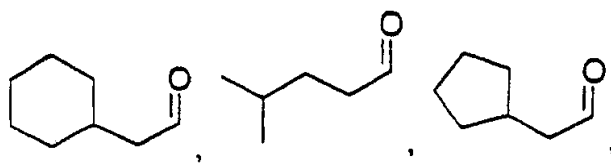
和 Q=

$$\begin{array}{c} \text{R}^{25} \\ | \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{N} \quad \text{C}=\text{O} \\ | \quad \quad | \\ \text{R}^{24} \quad \text{R}^{26} \end{array}$$

25 的式 I 化合物为本发明优选的实例。为方便起见, 此后将此类化合物称为式 IV 化合物。

本发明更优选的实例为式 IV 化合物，其中 R²¹ 和 R²⁶ 选自：
N-Cbz-亮氨酸酰基、N-Cbz-甘氨酸酰基、N-乙酰基-亮氨酸酰基、N-Cbz-丙

氨酰基、



5

和 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 为 H。

特别优选的式 IV 化合物的实例为：

2,2'-(N,N'-双苄氧基羰基-L-亮氨酰基)碳酰肼；

2,2'-(N,N'-双环己基乙酰基)碳酰肼；

10

2,2'-(N,N'-双-4-甲基戊酰基)碳酰肼；

2,2'-(N,N'-双环戊基乙酰基)碳酰肼；

2,2'-(N,N'-双苄氧基羰基甘氨酰基)碳酰肼；

2,2'-(N,N'-双乙酰基-L-亮氨酰基)碳酰肼；

2,2'-(N,N'-双苄氧基羰基-L-丙氨酰基)碳酰肼； 和

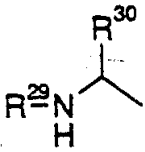
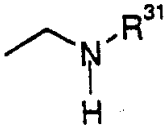
15

2-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)-2'-[N'-(4-甲基戊酰基)碳酰肼。

2,2'-(N,N'-双苄氧基羰基-L-亮氨酰基)碳酰肼是式 IV 最优选的实

例。

20

其中 D =  和 Q =  的式 I 化合物为本发明优选的实例。为方便起见，此后将此类化合物称为式 V 化合物。

25

在更优选的式 V 化合物中，当 $R^{30} = C_1-C_6$ 烷基时， R^{30} 优选为 Me 或 $-CH_2CH_2Me_2$ 。当 $R^{33} = C_1-C_6$ 烷基时， R^{33} 优选为 -Pr、-Bu 或 $-CH_2CH_2Me_2$ 。当 $R^{34} = C_1-C_6$ 烷基时， R^{34} 优选为 -t-Bu。

式 V 化合物更优选的实例包括:

双-(Cbz-亮氨酸基)-1,3-二氨基-丙-2-酮;

双-1,3-(4-苯氧基-苯甲酰基)-二氨基-丙-2-酮;

1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(乙酰基-亮氨酸基)-氨基-丙-2-酮;

5 1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(Cbz-谷氨酸基-t-丁酯)-氨基-丙-2-酮;

1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(Cbz-谷氨酸基)-氨基-丙-2-酮;

双-1,3-(Cbz-亮氨酸基)-二氨基-(S)-丁酮-2-酮;

1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(Cbz-苯基丙氨酸基)-氨基-丙-2-酮;

1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(Cbz-正亮氨酸基)-氨基-丙-2-酮;

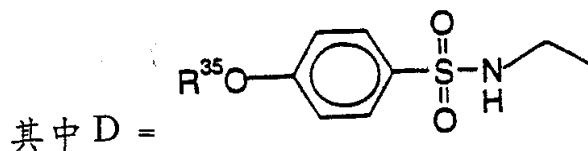
10 1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(Cbz-正缬氨酸基)-氨基-丙-2-酮;

双-1,3-(Cbz-亮氨酸基)-二氨基-5-甲基-(S)-己-2-酮;

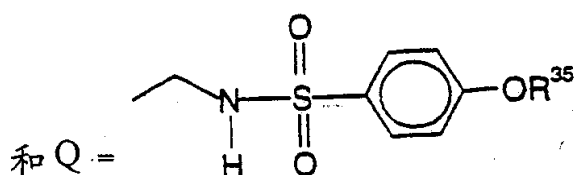
1-(乙酰基-亮氨酸基)-氨基-3-(4-苯氧基-苯甲酰基)-氨基-丙-2-酮;

1-(Cbz-高-亮氨酸基)-氨基-(Cbz-亮氨酸基)-3-氨基-丙-2-酮。

15 1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(乙酰基-亮氨酸基)-氨基-丙-2-酮为本发明式 V 的最优选的实例。



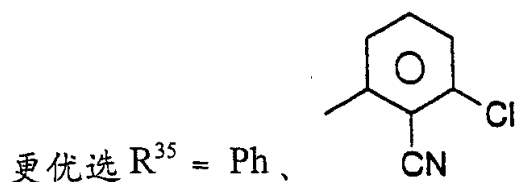
20



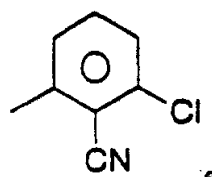
的式 I 化合物为本发明优选的实例。

为方便起见, 此后将此类化合物称为式 VI 化合物。

25



或吡啶, 更优选 $R^{35} = \text{Ph}$ 、



5

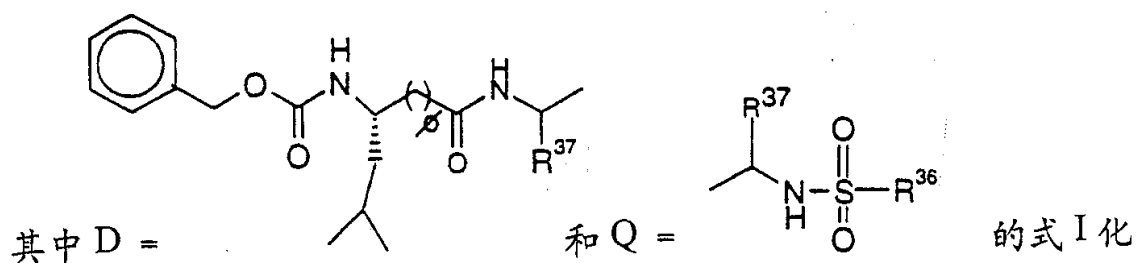
Ph 可任选被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素和氰基基团取代。当 $R^{35} =$
 吡啶时, R 可以是 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。

式 VI 最优选的实例包括:

双-1,3-(4-(3-卤代-2-氰基-苯氧基)-苯基亚磺酰胺基)-丙-2-酮;

双-1,3-(4-苯氧基-苯基亚磺酰胺基)-丙-2-酮。

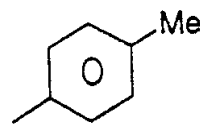
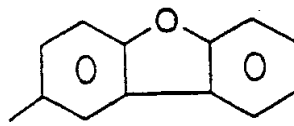
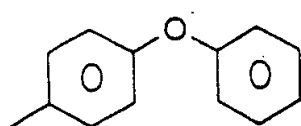
15



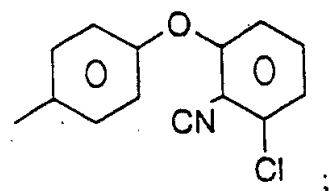
20

合物为本发明优选的实例。为方便起见, 此后将此类化合物称为式 VII 化合物。

更优选 R^{36} 选自:



25



且在所述更优选的式 VII 化合物中, $R^{37} = \text{Me}$ 。

式 VII 特别优选的实例包括:

1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(4-(3-卤代-2-氰基-苯氧基)-苯基亚磺酰胺基-丙-2-酮;

1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(对甲苯磺酰基-氨基)-丙-2-酮;

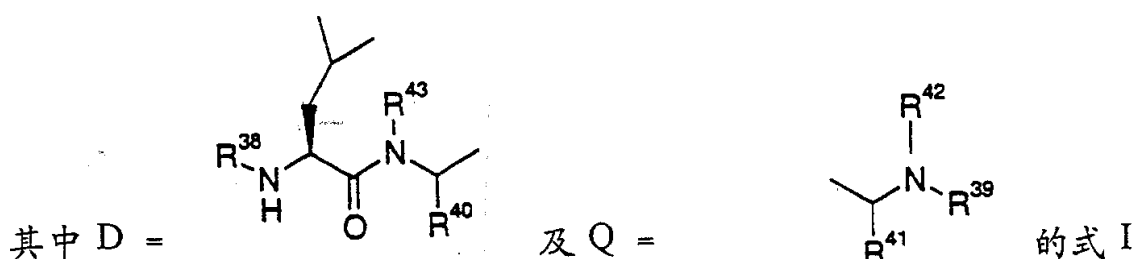
1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-((4-苯氧基-苯基)-亚磺酰胺基)-丙-2-酮;

1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(2-二苯并呋喃亚磺酰胺基)-丙-2-酮;

1-(Cbz-高-亮氨酸基)-氨基-3-(2-二苯并呋喃亚磺酰胺基)-丙-2-酮; 和

1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(2-二苯并呋喃亚磺酰胺基)-(S)-丁-2-酮。

式 VII 最优选的实例为 1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-((4-苯氧基-苯基)-亚磺酰胺基)-丙-2-酮、1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(2-二苯并呋喃亚磺酰胺基)-丙-2-酮和 1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(2-二苯并呋喃亚磺酰胺基)-(S)-丁-2-酮。



化合物为本发明优选的实例。为方便起见, 此后将此类化合物称为式 VIII 化合物。

式 VIII 的更优选的实例为 R^{43} 是 2-二苯并呋喃磺酰基。

特别优选的式 VIII 的实例是:

(S)-苯基甲基[1-[[[3-[苯氧基羰基-亮氨酸基-氨基]-2-氧代丙基]-1-

(苄基)氨基]羧基]-3-甲基丁基]氨基甲酸酯。

(S)-苄基甲基[1-[[[3-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-2-氧代丙基]-3-(苄基)氨基]羧基]-3-甲基丁基]氨基甲酸酯

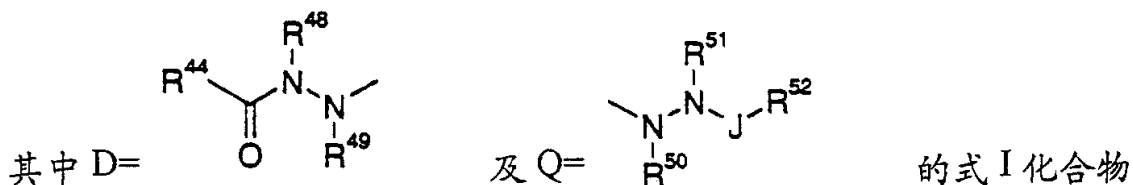
5 (S)-苄基甲基[1-[[[3-[2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-2-氧代丙基]-3-(4-吡啶基甲基)氨基]羧基]-3-甲基丁基]氨基甲酸酯

1-[[[3-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-2-氧代丙基]-3-(4-吡啶基甲基)苯甲酰胺

(S)-苄基甲基[1-[[[3-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-2-氧代丙基]-1-(4-吡啶基甲基)氨基]羧基]-3-甲基丁基]氨基甲酸酯

10 (S)-苄基甲基[1-[[[3-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-2-氧代丙基]-1-(4-吡啶基甲基)氨基]羧基]-3-甲基丁基]氨基甲酸酯是式 VIII 最优选的实例。

15



20 为本发明优选的实例。为方便起见，此后将此类化合物称为式 IX 化合物。

式 IX 化合物，其中：

$R^{44} = \text{CH}(R^{53})\text{NHR}^{54}$;

R^{45} 、 R^{46} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 和 R^{51} 为 H;

R^{47} 独立为 CH_3 、苄基、2-吡啶基甲氧基、4-二甲基氨基苄基;

25 J = C(O);

$R^{52} = \text{Ar}$ 、 $\text{CH}(R^{10})\text{Ar}$ 、 $\text{CH}(R^{10})\text{OAr}$ 、 $\text{N}(R^{10})\text{Ar}$ 、 $\text{CH}(R^{10})\text{NR}''\text{R}^{11}$;

$R^{53} = \text{乙基}$ 、i-Bu;

$R^{54} = R^{47}$ 、 $R^{47}C(O)$ 、 $R^{47}OC(O)$;

$R^{56} = H$ 、 CH_3 、 $i-Bu$;

$R^{57} = R^{47}$ 、 $R^{47}OC(O)$;

5 $Ar =$ 苯基或萘基, 可任选被一个或多个 $Ph-C_{0-6}$ 烷基、 $Het-C_{0-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $Ph-C_{0-6}$ 烷氧基、 $Het-C_{0-6}$ 烷氧基、 OH 、 $(CH_2)_{1-6}NR^{58}R^{59}$ 、 $O(CH_2)_{1-6}NR^{58}R^{59}$;

R^{58} 、 $R^{59} = H$ 、 C_{1-6} 烷基、 $Ar-C_{0-6}$ 烷基、 $Het-C_{0-6}$ 烷基是本发明更优选的实例。

特别优选式 IX 的下列化合物:

10 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-(4-苄氧基苯基磺酰基)]碳酰肼;

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]-2'-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼;

15 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-(4-苯基苯甲酰基)]碳酰肼;

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-(4-甲氧基苯甲酰基)]碳酰肼;

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-(4-苄氧基苯甲酰基)]碳酰肼;

20 2-(N-乙酰基)-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼;

2-[N-(N-乙酰基-L-亮氨酰基)-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼;

2-[N-(N-乙酰基-L-丙氨酰基)-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼;

25 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-(4-(N,N-二甲基氨基甲基)苯甲酰基)]碳酰肼;

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-(4-羟基-[3-(4-吗啉代甲

基)]]苯甲酰基]碳酰肼;

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(4-(N,N-二甲基氨基甲
基)苄氧基]羰基-L-亮氨酸基]碳酰肼;

2-(N-苯甲酰基)-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]碳酰肼;

5 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-[3-(4-吗啉代甲基)苯甲
酰基]]碳酰肼;

2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)碳
酰肼;

10 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-[4-[3-(N,N-二甲基氨
基)-1-丙氧基]苯甲酰基]]碳酰肼;

2-[N-(2-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)碳
酰肼;

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-[3-(4-吡啶基甲氧基)苯
甲酰基]]碳酰肼;

15 2-[N-(4-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]碳
酰肼;

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(3-苄氧基-5-甲氧基)苯
甲酰基]碳酰肼;

20 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(3-苄氧基-4,5-二甲氧基)
苯甲酰基]碳酰肼;

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(3-苄氧基-5-乙氧基)苯
甲酰基]碳酰肼;

2-[N-(N-苄氧基羰基甘氨酸基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸
基)]碳酰肼;

25 2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-脯氨酸基)]碳
酰肼;

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(4-苯基苯基乙酰基)]碳

酰肼;

(2'S)-2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-2-氨基丁酰基)]碳酰肼;

2,2'-[N,N'-[双-(4-苯基苯基乙酰基)]]碳酰肼;

5 (2'RS)-2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)]-2'-[2-(4-苯基苯氧基)丙酰基]碳酰肼;

2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(4-甲基戊酰基)]碳酰肼;

(2RS,2'RS)-2,2'-[N,N'-[双-[2-(4-苯基苯基)-4-甲基戊酰基]]]碳酰肼;

10 (2'RS)-2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)]-2'-[N'-[2-(4-苯基苯基)-4-(甲基戊酰基)]]碳酰肼;

(2'RS)-2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-[2-(4-苯基苯基)-4-(甲基戊酰基)]]碳酰肼;

15 2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸酰基)]碳酰肼;

2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]]碳酰肼;

2-[N-[3-(4-吡啶基甲氧基)苯甲酰基]]-2'-[N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]]碳酰肼;

20 (2RS)-2-[N-[2-(4-苯基苯基)-4-甲基戊酰基]]-2'-[N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]]碳酰肼;

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)]-2'-[N'-[2-(4-苯基苯基)-4-甲基戊酰基]]碳酰肼;

25 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)]-2'-[N'-[2-(4-苯基苯基)-4-甲基戊酰基]]碳酰肼;

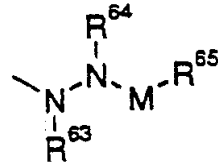
2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)]-2'-[N'-[N-(4-苯基苯基)-N-(2-甲基丙基)氨基甲酰基]]碳酰肼;

2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-甲基-L-亮氨酸基)]碳酰肼;

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(N-甲基-L-亮氨酸基)]
碳酰肼。

5

其中 D = L - G - 和 Q =



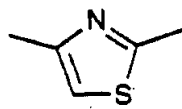
的式 I 化合物为本发

明优选的实例。为方便起见，此后将此类化合物称为式 X 化合物。

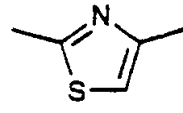
就式 X 而言：

更优选 G 为

10



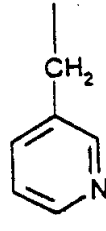
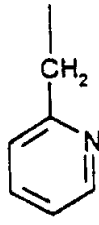
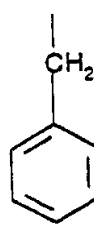
或



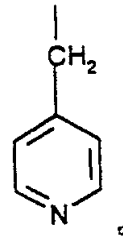
更优选 R⁶³ 和 R⁶⁴ 为 H 且 R⁶⁶ 和 R⁶⁹ 为 i-丁基。

15

更优选 R⁶⁵ 为 CH(R⁶⁹)NR⁶¹R⁷⁰，其中 R⁶⁹ 为 i-丁基且 R⁶¹ 为 H。更
优选 R⁷⁰ 为 R⁶²OC(O)，其中 R⁶² 为



或

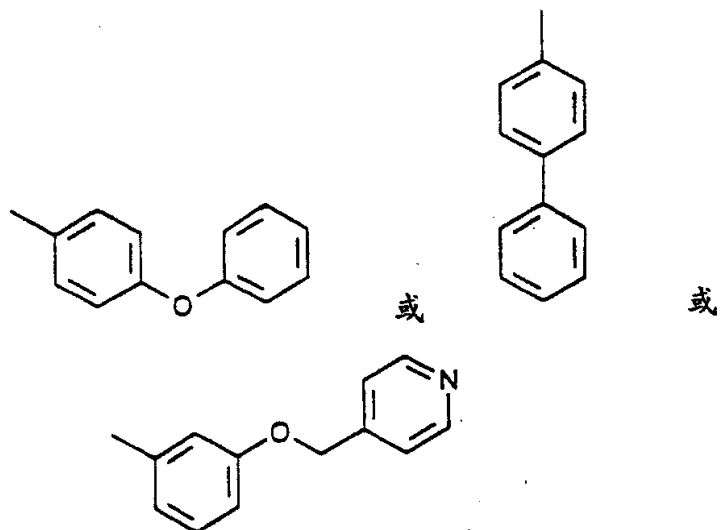


20

或者，R⁶⁵ 为 Ar 或 CH(R⁶⁹)Ar，其中所述 R⁶⁵ 基团中的 Ar 为

25

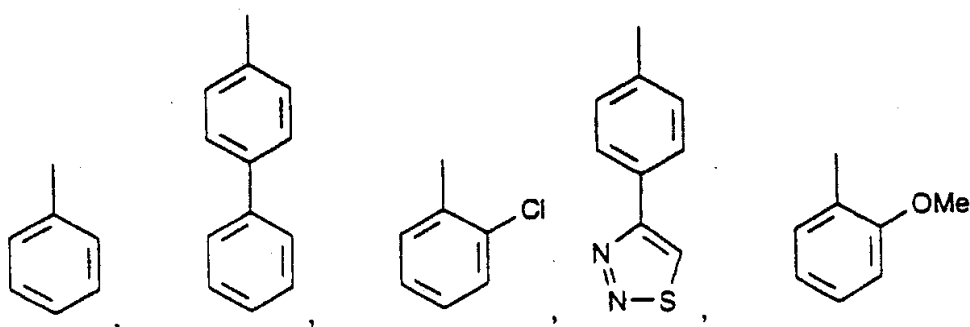
5



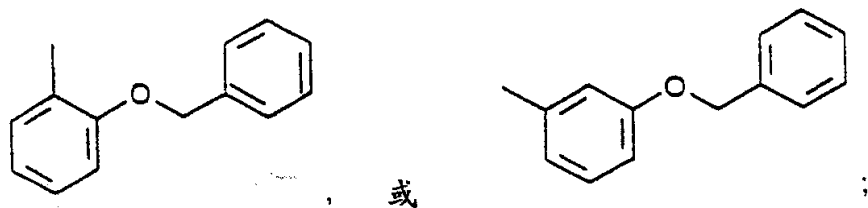
10

更优选 L 为 $\text{CH}(\text{R}^{66})\text{NR}^{60}\text{R}^{68}$ 、 $\text{CH}(\text{R}^{66})\text{Ar}$ 、 $\text{NR}^{66}\text{R}^{67}$ 、 $\text{CH}(\text{R}^{66})\text{OAr}'$ 、Ar 或 Het，其中 R^{66} 为 i-丁基且所述 L 基团中的 Ar 为

15

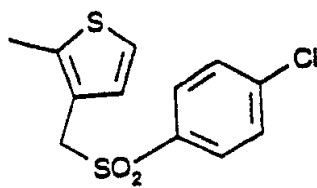


20

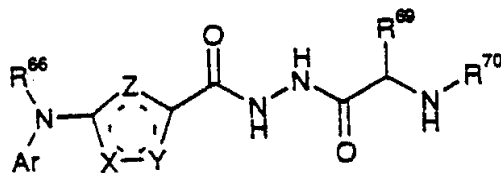


或者所述 L 基团中的 Het 为

25



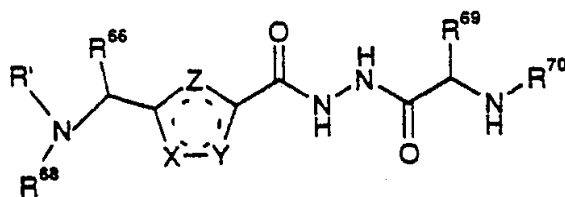
5 更优选 L 为 $\text{NR}^{66}\text{R}^{67}$ 或 $\text{CH}(\text{R}^{66})\text{R}^{60}\text{R}^{68}$ 。
一个特别优选的实例为式 G 化合物:



10

G

另一特别优选的实例为式 H 化合物:



15

H

最优选下列式 X 化合物:

20 (1S)-N-[2-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-(4-苄氧基苯基磺酰基)酰肼;

(1S)-N-[4-[1-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-2-基羰基]-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)酰肼;

(1S)-N-[2-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-(4-苄基苯基乙酰基)酰肼;

25 (1S)-N-[2-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[3-(4-吡啶基甲氧基)苄甲酰基]酰肼;

N-[2-(2-氯代苄氧基甲基)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼;

N-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]-N'-[2-[4-(1,2,3-噁二唑-4-基)苯基]噁唑-4-基羰基]酰肼;

N-[2-[3-(4-氯代苯基磺酰基甲基)噁吩-2-基]噁唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼;

5 (1S,2'RS)-N-[2-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噁唑-4-基羰基]-N'-[2'-(4-苯基苯基乙酰基)-4-甲基戊酰基]酰肼;

N-[2-(3-苄氧基苯基)噁唑-4-基羰基]-N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼;

10 (1RS)-N-[2-[1-(4-苯基苯基)-3-甲基丁基]噁唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼;

N-[2-(2-苄氧基苯基)噁唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼;

N-[2-[N-甲基-N-(4-苯基苯基)氨基]噁唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼;

15 N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)-N'-[2-(4-苯基苄基)噁唑-4-基羰基]酰肼;

N-[2-(4-苯基苯基苄基)噁唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼;

20 N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噁唑-4-基羰基]酰肼;

N-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噁唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼;

N-[2-(2-苄氧基苯基)噁唑-4-基羰基]-N'-[N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼;

25 N-[2-(2-苄氧基苯基)噁唑-4-基羰基]-N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼;

N-(N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸基)-N'-[2-(2-苄氧基苯基)噁唑

-4-基羰基]酰肼;

N-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰肼]酰肼;

5 N-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰肼]酰肼; 和

N-[2-(2-甲氧基苯基)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰肼]酰肼。

定义

10 本发明包括本发明化合物的所有水合物、溶剂化物、复合物和前体药物。前体药物是任何共价键相连的在体内可以释放根据式 I 的活性母体药物的化合物。如果在本发明的化合物中存在一个手性中心或者异构中心的另一种形式, 那么在此包括此一个异构物或多个异构物的所有形式, 包括对映体和非对映体。含有一个手性中心的本发明的化合物可以以外消旋混合物、对映体的混合物的形式使用, 或者用熟

15 知的技术可将外消旋混合物分离并单独应用每个对映体。如在化合物中有碳-碳双键, 那么本发明包括顺式(Z)和反式(E)异构物。如化合物中存在互变异构形式, 例如酮-烯醇互变异构体, 那么不论是否存在平衡还是一种形式占优势, 每一种互变异构形式都包括在本发明中。

20 式 I 或其任何亚式(subformula)的任一取代基在任何情况下都有其独立的意义, 否则除非特别说明在另一情形下与其它取代基的意义不同。

在此用肽和化学领域中常用的缩写和符号来描述本发明的化合物。一般而言, 氨基酸的缩写遵循 Eur. J. Biochem, 158, 9 (1984)中所述 IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature。此处

25 所用术语“氨基酸”指丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸。

5 此处所用“ C_{1-6} 烷基”意指包括取代和未取代甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基、戊基、正戊基、异戊基、新戊基和己基和其简单的脂肪族异构物。任一 C_{1-6} 烷基可任选独立被一个或两个卤素、 SR' 、 OR' 、 $N(R')_2$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、氨基甲酰基或 C_{1-4} 烷基(其中 R' 为 C_{1-6} 烷基)取代。 C_0 烷基的意思为所述部分不存在烷基。因此, $Ar-C_0$ 烷基与 Ar 等同。

此处所用“ C_{3-11} 环烷基”意指包括取代和未取代环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、环壬烷、环癸烷、环十一烷。

10 此处所用“ C_{2-6} 链烯基”意指 2 至 6 个碳原子的烷基, 其中一个碳-碳单键被一个碳-碳双键代替。 C_{2-6} 链烯基包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基和几个戊烯基和己烯基的异构体。顺式和反式异构体都包括在其中。

15 “ C_{2-6} 炔基”意指 2 至 6 个碳原子的烷基, 其中一个碳-碳单键被一个碳-碳三键代替。 C_{2-6} 炔基包括乙炔、1-丙炔、2-丙炔、1-丁炔、2-丁炔、3-丁炔基和戊炔基以及己炔基的简单的异构体。

“卤素”指 F 、 Cl 、 Br 和 I 。

20 “ Ar ”或“ $aryl$ ”意指苯基或萘基, 可任选被一个或多个 $Ph-C_{0-6}$ 烷基、 $Het-C_{0-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $Ph-C_{0-6}$ 烷氧基、 $Het-C_{0-6}$ 烷氧基、 OH 、 $(CH_2)_{1-6}NR^{58}R^{59}$ 、 $O(CH_2)_{1-6}NR^{58}R^{59}$; 其中 R^{58} 、 $R^{59} = H$ 、 C_{1-6} 烷基; $Het-C_{0-6}$ 烷基(C_{1-4} 烷基)、 OR' 、 $N(R')_2$ 、 SR' 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 CO_2R' 、 $CON(R')$ 、 F 、 Cl 、 Br 和 I 取代。

25 此处所用“ Het ”或“杂环”代表稳定的 5 至 7 元单环杂环或稳定的 7 至 10 元双环杂环, 它可以是饱和的或不饱和的, 且它含有碳原子和一个至三个选自 N 、 O 和 S 的杂原子, 且其中氮原子和硫杂原子可任选被氧化, 氮杂原子可任选四价化, 且包括上述所定义的任一杂环与苯环稠合的双环基团。所述杂环可以连接于任何产生稳定结构的杂原子或碳原子上, 可以任选被一个或两个选自 C_{1-4} 烷基、 OR' 、 $N(R')_2$ 、 SR' 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 CO_2R' 、 $CON(R')$ 、 F 、 Cl 、 Br

和 I 的部分取代, 其中 R' 为 C₁₋₆ 烷基。此类杂环的实例包括哌啶基、
 哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮
 杂茛基、氮杂茛基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑
 烷基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、异
 噁唑基、吗啉基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻唑基、喹宁环基、吲哚基、
 喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、苯并噁唑基、呋喃基、
 吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噁唑基、噻吗啉基
 亚砷基、噻吗啉基砷基和噁二唑基。

“HetAr”或“杂芳基”意指包含上述 Het 定义的任何杂环部分,
 其特点为芳族的, 例如吡啶。



可以认为当 N =

时, 所述杂环包括用常规化学合成可得到且是稳定的噻唑、噁唑、三
 唑、噻二唑、噁二唑、异噁唑、异噻唑、咪唑、吡嗪、哒嗪、嘧啶、
 三嗪和四嗪。这些杂环中的单键和双键(即…)按照存在的杂原子排列
 以使所述杂环为芳环(如, 其为杂芳基)。此处所用术语杂原子指氧、
 氮和硫。当所述杂芳基包括一个五元环时, 优选 W 为吸电子基团, 例
 如卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、-COR⁷、-CO₂R⁶、-CONHR⁶、-SO₂NHR⁶、
 -NHSO₂R⁶、-NHCOR⁷、-O-COR⁶、-SR⁶或 NR'R⁶或者本领域所知的
 类似的吸电子取代基。

在此将某些基团缩写。t-Bu 指叔丁基, Boc 指叔丁氧基羰基,
 Fmoc 指芴基甲氧基羰基, Ph 指苯基, Cbz 指苄氧基羰基。

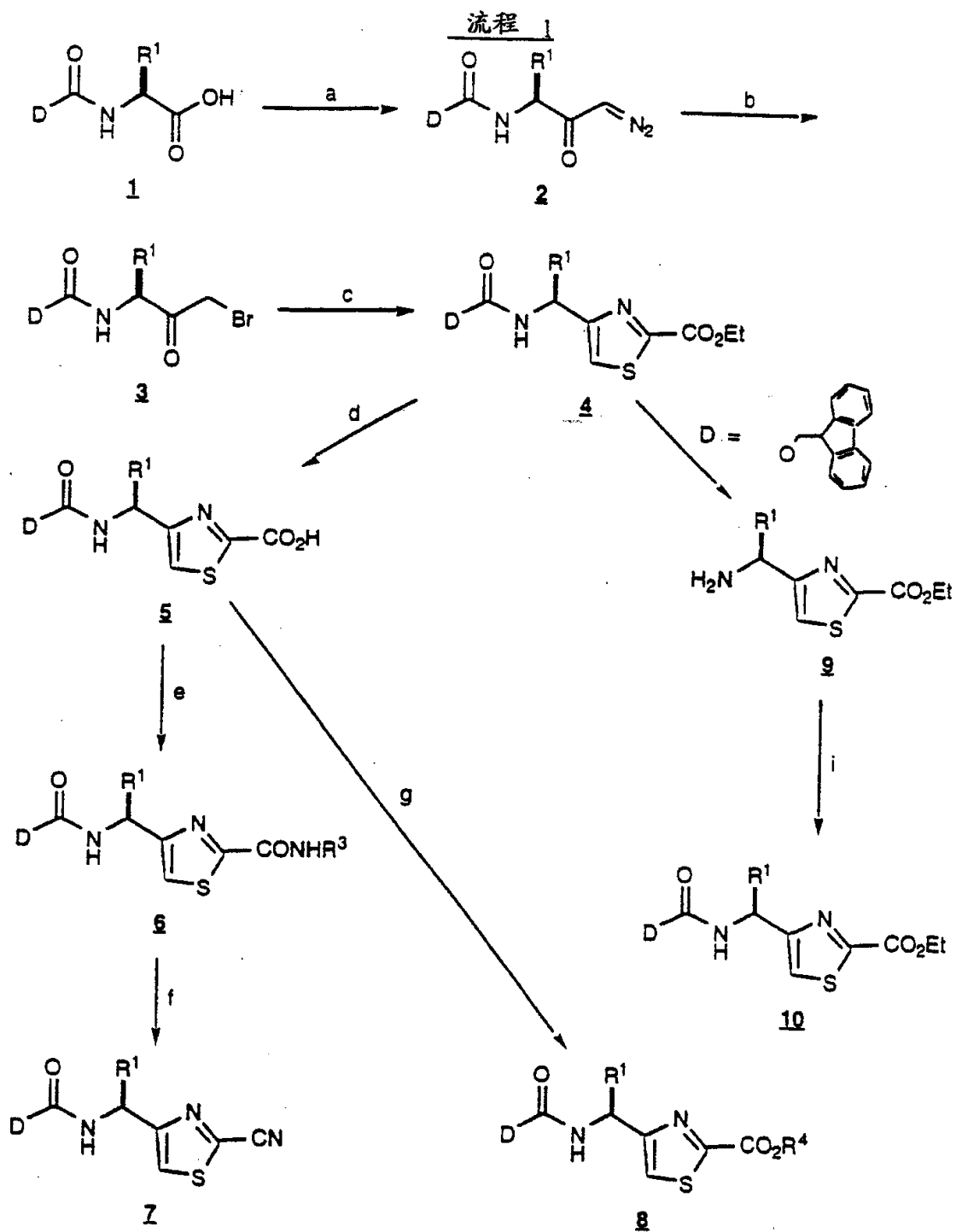
在此将某些试剂缩写。DCC 指二环己基碳二亚胺, DMAP 指
 2,6-二甲基氨基吡啶, EDC 指 N-乙基-N'(二甲基氨基丙基)-碳二亚
 胺。HOBT 指 1-羟基苯并三唑, DMF 指二甲甲酰胺, BOP 指苯并三
 唑-1-基氧基-三(二甲氨基)磷鎓六氟代磷酸盐, DMAP 为二甲基氨基

吡啶, Lawesson's 试剂为 2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-diphosphetane-2,4-二硫化物, NMM 为 N-甲基吗啉, TFA 指三氟乙酸, TFAC 指三氟乙酸酐, THF 指四氢呋喃。Jones 试剂为本领域所知的三氧化铬、水和硫酸的溶液。

5

制备方法

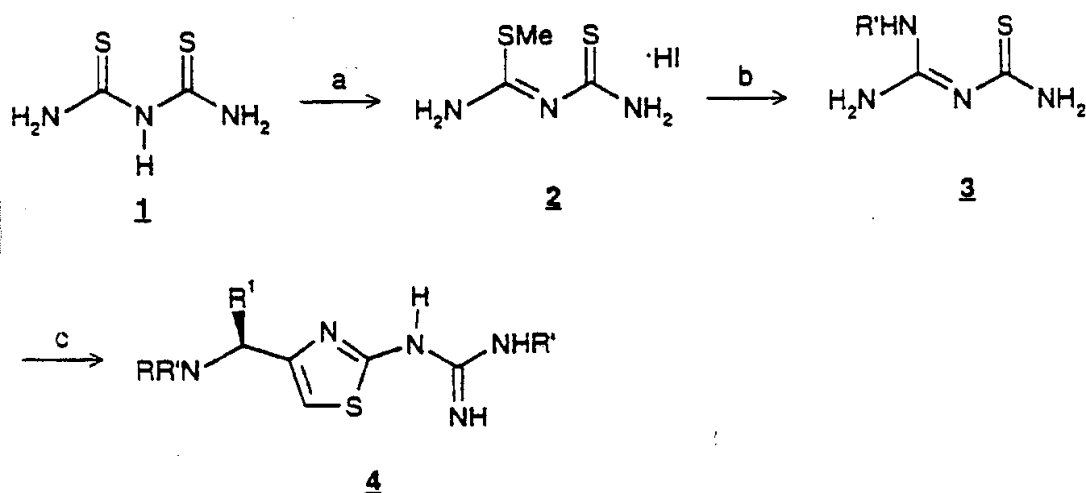
可以通过与流程 1 所述类似的方法方便地制备式 II 化合物, 其中 $X = CH$, $Y = S$ 且 $Z = N$, $W = CO_2R^7CN$ 或 $CONR^7R^7$ 。



a) $i\text{-BuOCOC}l$, NMM, CH_2N_2 , EtOAc, Et_2O ; b) HBr, AcOH, EtOAc, Et_2O ; c) $\text{H}_2\text{NCSCOC}_2\text{Et}$, EtOH; d) NaOH, H_2O , THF; e) $i\text{-BuOCOC}l$, NMM, NH_2 , THF or BOP, Et_3N , RNH_2 , CH_2Cl_2 ; f) TFAA, 吡啶, CH_2Cl_2 ; g) R^4OH , Boc_2O , 吡啶 or R^4OH , EDCI, CH_2Cl_2 ; h) 哌啶, DMF; i) BOP, Et_3N , D-CO₂H, CH_2Cl_2

用氯甲酸异丁酯和 N-甲基吗啉在乙酸乙酯中处理 1-流程 1 得到酐的混合物, 将其用重氮甲烷在乙醚中处理得到 2-流程 1。用 30% HBr 于乙酸在乙酸乙酯/乙醚的溶液中将所述重氮酮卤化得到 3-流程 1。用硫代草酸乙酯在回流的乙醇中处理该物质得到 4-流程 1。通过用氢氧化物碱(例如氢氧化钾、氢氧化钠或氢氧化锂)处理使所述噻唑羧酸酯皂化得到羧酸 5-流程 1。用氯甲酸异丁酯和 N-甲基吗啉处理所述羧酸, 接着用气体氨处理得到一级酰胺 6-流程 1 ($R^3 = H$)。用 TFAA 和吡啶在二氯甲烷中处理所述一级酰胺得到 7-流程 1。或者, 可以通过用烷基胺(例如苄基胺, 2-苯基乙胺或异丁基胺)和肽偶合试剂(例如 BOP、EDC.HCl/1-HOBT 或 N-甲基吗啉/氯代甲酸异丁酯)在质子惰性溶剂(例如二氯甲烷或 DMF)中处理, 将 5-流程 1 转化为取代酰胺 6-流程 1。通过用一级醇或二级醇(例如 2,2,2-三氟代乙醇、异丁醇、苄基醇或苯酚)和脱水剂(例如 DCC/DMAP, EDCI 或 Boc_2O /吡啶)在质子惰性溶剂(例如二氯甲烷或乙醚)中处理, 可以将所述羧酸 5-流程 1 转化为羧酸酯 8-流程 1。当 $R^2 = 9$ -苄基甲氧基时, 用吡啶在 DMF 中处理 4-流程 1 得到 9-流程 1。用羧酸(例如 N-Cbz-L-苯丙氨酸或 N-Cbz-L-亮氨酸)和肽偶合试剂(例如 BOP)在质子惰性试剂(例如二氯甲烷)中处理 9-流程 1 得到 10-流程 1。

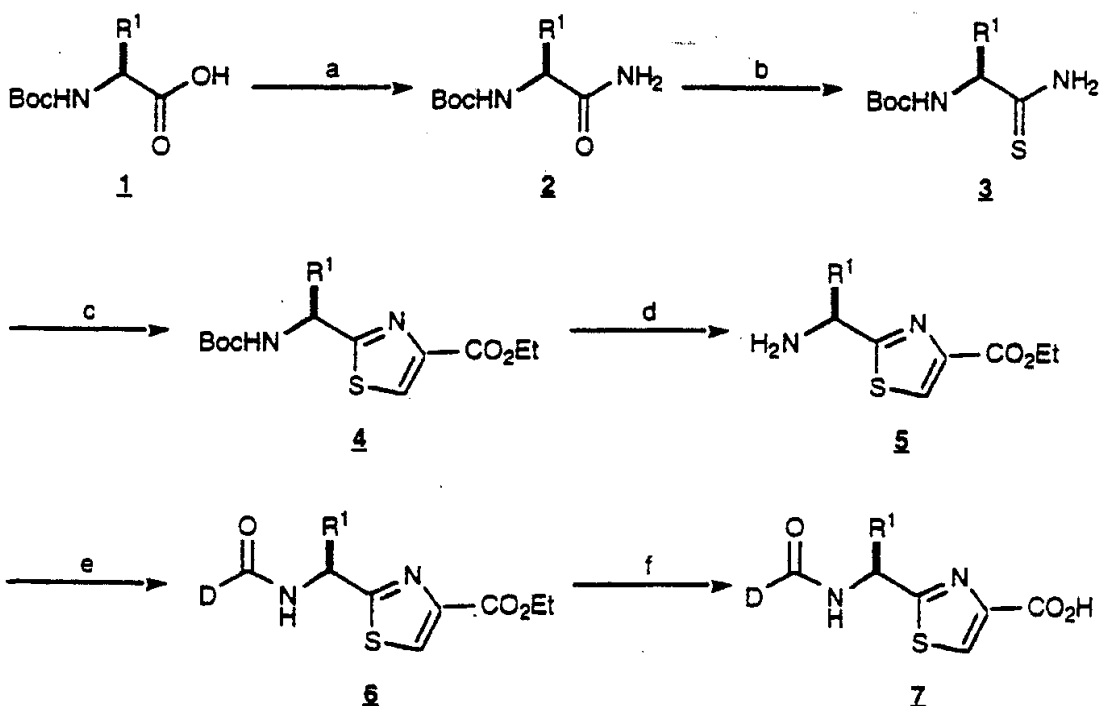
流程 1A



a) MeI, THF; b) R'NH₂, i-PrOH; c) 溴代甲基酮, EtOH

用与流程 1A 所述类似的方法制备式 II 化合物, 其中 X = CH, Y = S 和 Z = N。用碘甲烷在质子惰性溶剂(例如 THF)中处理 1-流程 1A 得到 2-流程 1A, 将其在质子惰性溶剂(例如异丙醇)中用一级胺处理得到 3-流程 1A。然后在质子惰性溶剂(例如乙醇)中用溴代甲基酮处理该物质得到 4-流程 1A。

流程 2

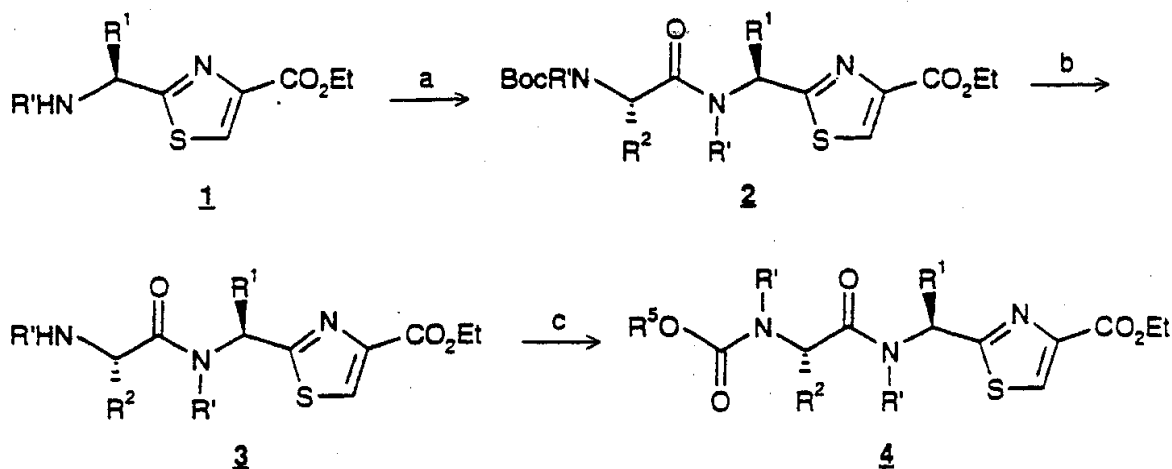


a) *i*-BuOCOC₂H₅, NMM, NH₃, THF; b) Lawesson's 试剂, THF; c) BrCH₂COCO₂Et, TFAA, 吡啶, CH₂Cl₂; d) TFA; e) DCO₂H, EDC·HCl, HOBT, Et₃N, DMF; f) NaOH, H₂O, THF

用与流程 2 所述类似的方法方便地制备式 II 化合物, 其中 X = S, Y = CH 和 Z = N。用氯代甲酸异丁酯、N-甲基吗啉和氨在 THF 中处理 1-流程 2 得到 2-流程 2。通过在质子惰性溶剂(例如 THF 或甲苯)中用 Lawesson's 试剂处理该物质可以将其转化为硫代酰胺 3-流程 2。通过与具有合适的可以被硫亲核试剂(Cl, Br, I OMs, O-p-Tos)代替的离去基团的α-酮基酯在二氯甲烷中缩合将 3-流程 2 转化为噻唑。用

TFA 处理 4-流程 2 得到 5-流程 2。用羧酸(例如 N-Cbz-L-亮氨酸、N-Cbz-D-亮氨酸或 N-Cbz-L-亮氨酸酰基-L-亮氨酸)和肽偶合试剂(例如 BOP、EDC.HCl/1-HOBT 或 N-甲基吗啉/氯代甲酸异丁酯)在质子惰性溶剂(例如二氯甲烷、DMF 或 THF)中处理该物质将其转化为 6-流程 2。用氢氧化物碱(例如氢氧化钾、氢氧化钠或氢氧化锂)处理皂化该物质得到羧酸 7-流程 2。

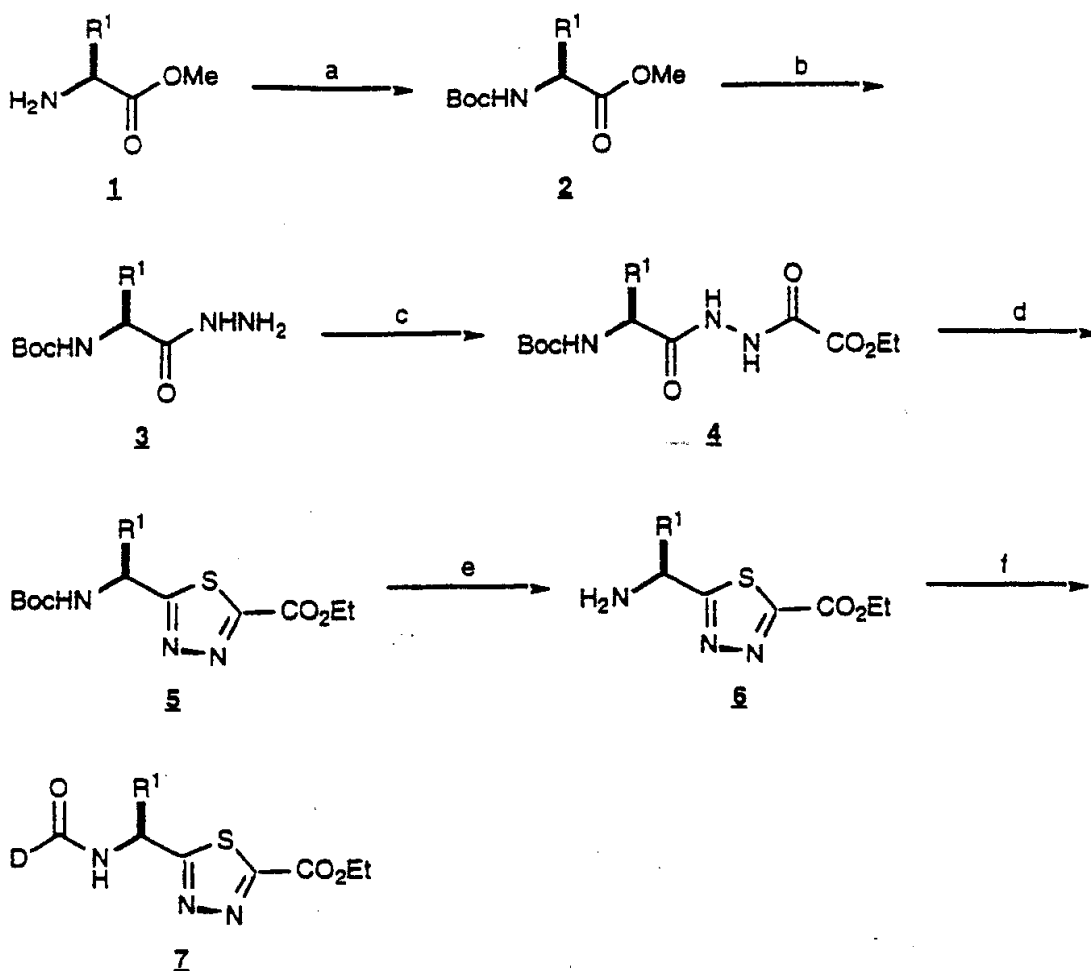
流程 2A



a) Boc-氨基酸, EDC·HCl, 1-HOBT, DMF; b) TFA; c) $R^5O-COCl$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$

用与流程 2A 所述类似的方法也可以制备式 II 化合物, 其中 $X = S$, $Y = CH$ 和 $Z = N$ 。用叔丁氧基羰基保护的氨基酸(例如 N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸)和肽偶合试剂(例如 BOP、EDC.HCl/1-HOBT 或 N-甲基吗啉/氯代甲酸异丁酯)在质子惰性溶剂(例如二氯甲烷、DMF 或 THF)中处理 1-流程 2A 将其转化为 2-流程 2A, 然后用三氯乙酸处理得到 3-流程 2A。用氯代甲酸酯(例如氯代甲酸 2-联苯基甲酯、氯代甲酸 2-苄基苄酯、氯代甲酸 2-萘基甲酯或氯代甲酸 2-苯氧基苄酯)和叔胺碱(例如二异丙基乙胺)在质子惰性溶剂(例如二氯甲烷)中处理该物质得到 4-流程 2A。

流程 3



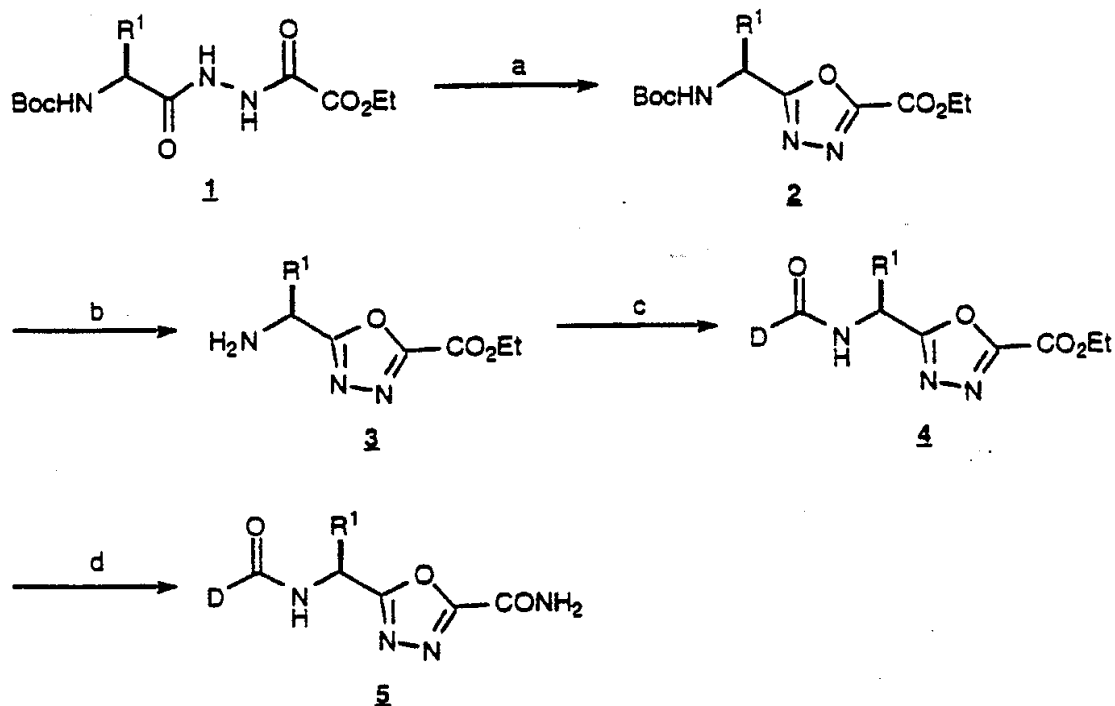
a) Boc_2O , Et_3N , THF; b) 肼水合物, MeOH; c) EtO_2CCOCl , 吡啶
 CH_2Cl_2 ; d) Lawesson's 试剂, 甲苯; e) TFA, CH_2Cl_2 ; f) DCO_2H ,
 $\text{EDC}\cdot\text{HCl}/\text{HOBT}$, Et_3N , DMF

25

用与流程 3 所述类似的方法可以方便地制备式 II 化合物, 其中 X 和 Y = N, 且 Z = S。用碳酸氢二叔丁酯(di-tert-butyl dicarbonate)和三乙胺在 THF 中处理 1-流程 3 得到 2-流程 3。用肼水合物在甲醇中处理该物质得到 3-流程 3。用乙基草酰氯和吡啶在二氯甲烷中处理使所述酰肼酰化得到 4-流程 3。用 Lawesson's 试剂在质子惰性溶剂(例如 THF 或甲苯)中处理将该物质转化为噻二唑, 5-流程 3。用 TFA 处理 5-流程 3 得到 6-流程 3。用羧酸(例如 N-Cbz-L-亮氨酸)和肽偶合试剂(例

如 BOP、EDC.HCl/1-HOBT 或 N-甲基吗啉/氯代甲酸异丁酯)在质子惰性溶剂(例如二氯甲烷、DMF 或 THF)中处理该物质得到 7-流程 3。

流程 4

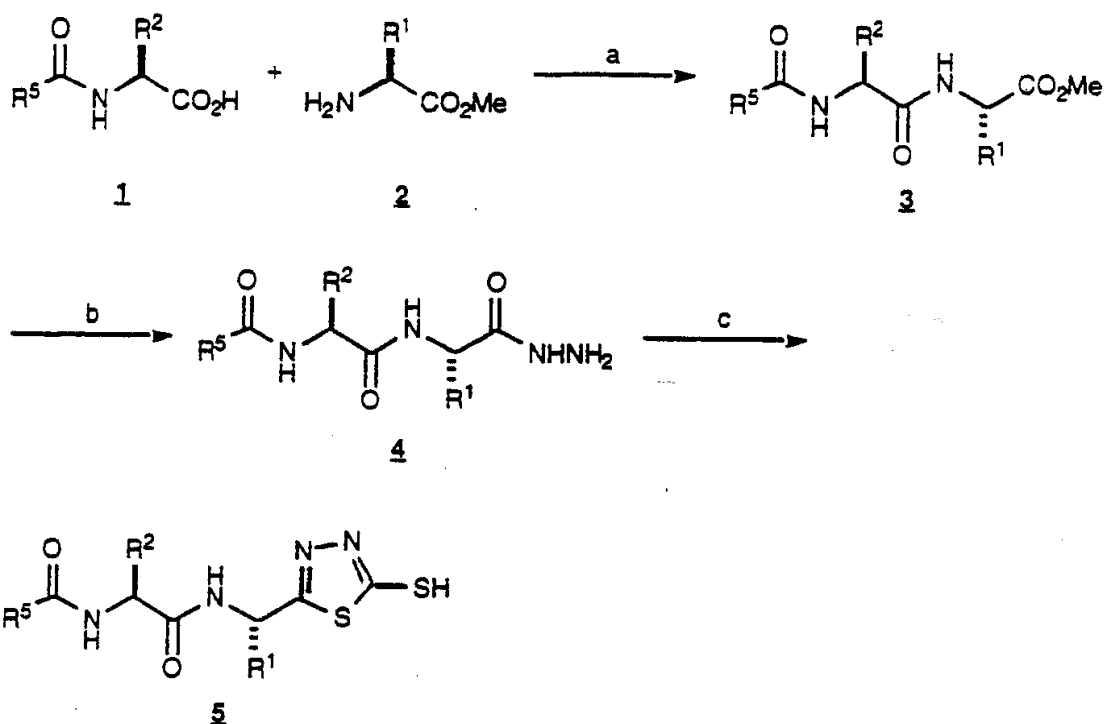


a) SOCl_2 , 吡啶, Et_2O , 甲苯; b) TFA, CH_2Cl_2 ; c) DCO_2H , EDC·HCl/HOBT, Et_3N , DMF; d) NH_3 , EtOH

20 用与流程 4 所述类似的方法可以方便地制备式 II 化合物, 其中 X 和 Y = N, 且 Z = O 和 W = CO_2Et 或 CONH_2 。用亚硫酸氯和吡啶在乙醚中处理 1-流程 4, 随后在甲苯中回流得到 2-流程 4。用 TFA 处理产生的噁二唑得到 3-流程 4。用羧酸(例如 N-Cbz-L-亮氨酸)和肽偶合试剂(例如 BOP、EDC.HCl/1-HOBT 或 N-甲基吗啉/氯代甲酸异丁酯)在质子惰性溶剂(例如二氯甲烷、DMF 或 THF)中处理该物质得到 4-流程 4。用氨在甲醇中处理羧酸酯得到 5-流程 4。

25

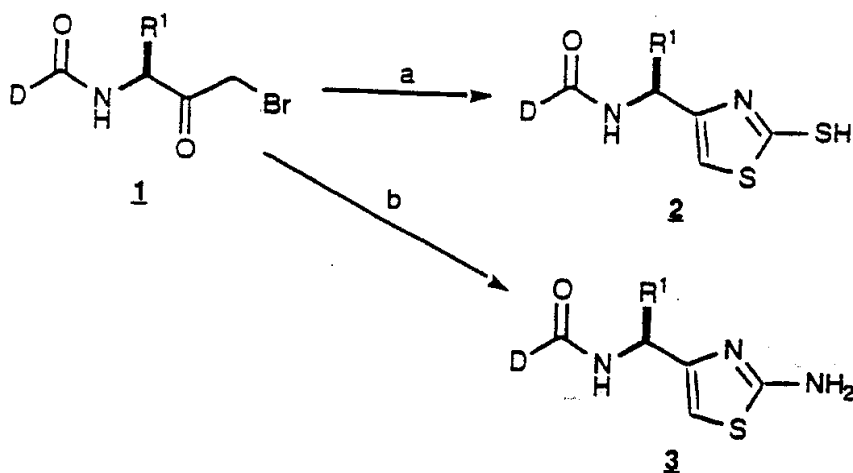
流程 5



15 a) EDC·HCl/HOBT, Et₃N, DMF; b) H₂NNH₂·H₂O, MeOH; c) CS₂, Et₃N, CHCl₃

20 用与流程 5 所述类似的方法可以方便地制备式 II 化合物, 其中 X 和 Y = N, Z = O 且 W = SH。用肽偶合试剂(例如 BOP、EDC·HCl/1-HOBT 或 N-甲基吗啉/氯代甲酸异丁酯)在质子惰性溶剂(例如二氯甲烷、DMF 或 THF)中处理 1-流程 5 和 2-流程 5 得到 3-流程 5。用胍水合物在甲醇中处理该物质得到 4-流程 5。用二氯硫化碳和三乙胺在氯仿中处理 4-流程 5 得到 5-流程 5。

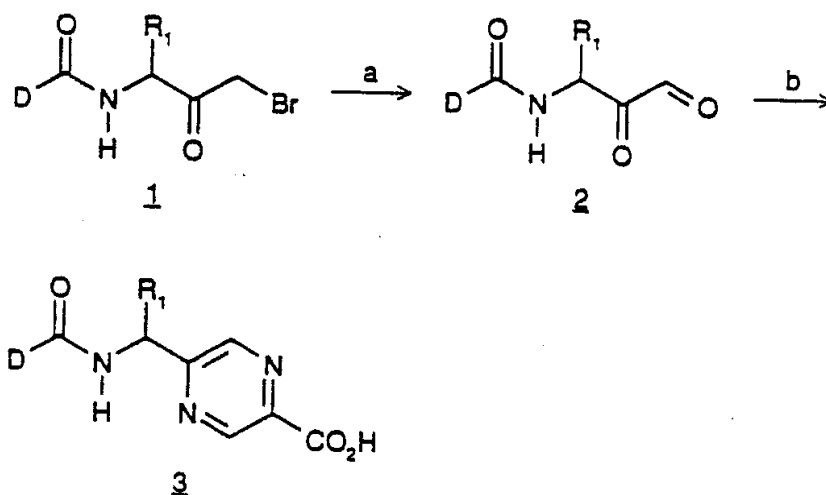
流程 6



a) $\text{H}_2\text{NCS}_2\text{NH}_4^+$, EtOH; b) H_2NCSNH_2 , EtOH

用与流程 6 所述类似的方法可以方便地制备式 II 化合物, 其中 $X = \text{CH}$, $Y = \text{S}$, $Z = \text{N}$ 且 $W = \text{SH}$ 或 NH_2 。1-流程 6 在乙醇中与二硫代氨基甲酸铵缩合得到 2-流程 6。或者, 可以使 1-流程 6 在乙醇中与硫脲缩合产生 3-流程 6。

流程 7

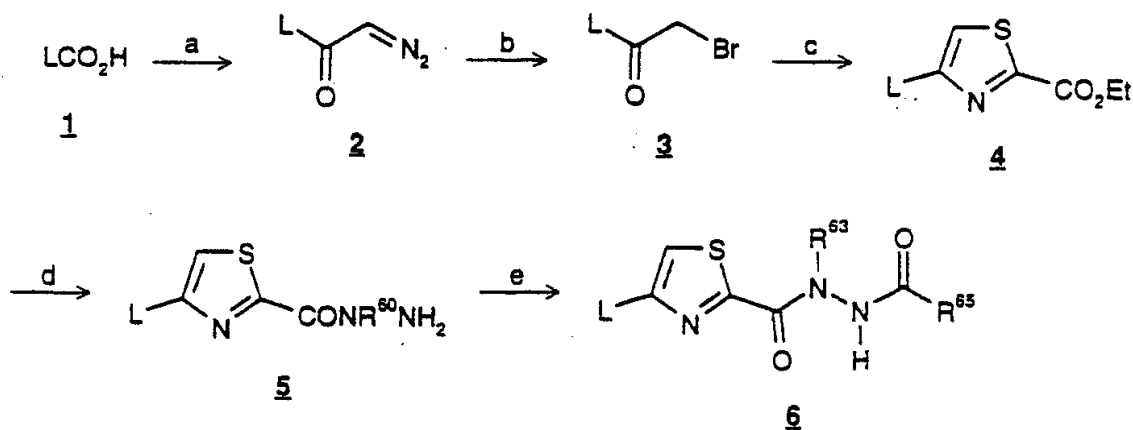


a) Et_2NO ; b) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$

用与流程7所述类似的方法可以制备式II化合物, 其中 $X = CH$, $Y = N$, $Z = N$ 且 $W = C$ 。用二乙胺 N-氧化物处理 1-流程7 得到 2-流程7。然后使 2-流程7 与 2,3-二氯基羧酸缩合得到 3-流程7, 用前述其他流程中所述的方法可将其转化为其他各种羧酸衍生物。

5 一般用有机化学领域用于将羧酸衍生物与胍偶合的普通方法制备式III化合物。流程8、9和10说明制备其中B或E为杂环的化合物的方法。用与流程8、9和19-23中所述类似的方法可以方便地制备式X化合物。

流程 8



20 a) i. *i*-BuOCOC₂H₅, NMM, THF; ii. CH₂N₂, Et₂O; b) HBr, AcOH, Et₂O; c) H₂NCSCOC₂H₅, EtOH; d) R⁶³NHNH₂, EtOH; e) R⁶⁵CO₂H, EDC·HCl, 1-HOBT, DMF.

25 用与流程22所述类似的方法制备其中 $X = CH$, $Y = S$ 和 $Z = N$ 的化合物。用氯代甲酸异丁酯和 N-甲基吗啉在乙醚中处理 1-流程8 得到混合的酸酐, 用重氮甲烷在乙醚中处理所述酸酐得到 2-流程8。用 30% HBr 在乙酸中的乙醚溶液使所述重氮酮卤化得到 3-流程8。用硫代草酸乙酯在回流的乙醇中处理该物质得到 4-流程8。用胍(例如胍一水合物或甲基胍)在乙醇中处理所述噻唑羧酸酯得到 5-流程8。用羧酸(例如 N-Cbz-L-亮氨酸)和肽偶合试剂(例如 EDC·HCl/1-HOBT)在质

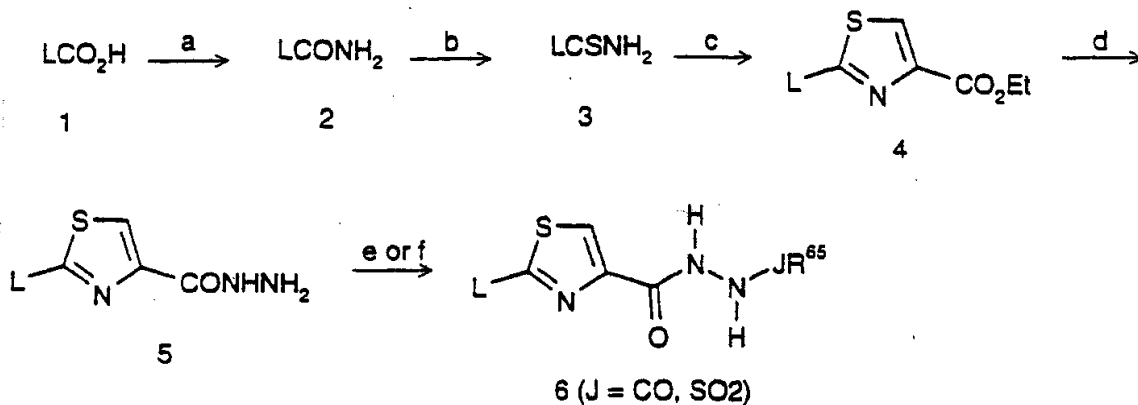
于惰性溶剂(例如 DMF)中处理该物质得到 6-流程 8。

用与流程 9 所述类似的方法制备其中 $X = S$ 、 $Y = CH$ 和 $Z = N$ 的化合物。

流程 9

5

10



15

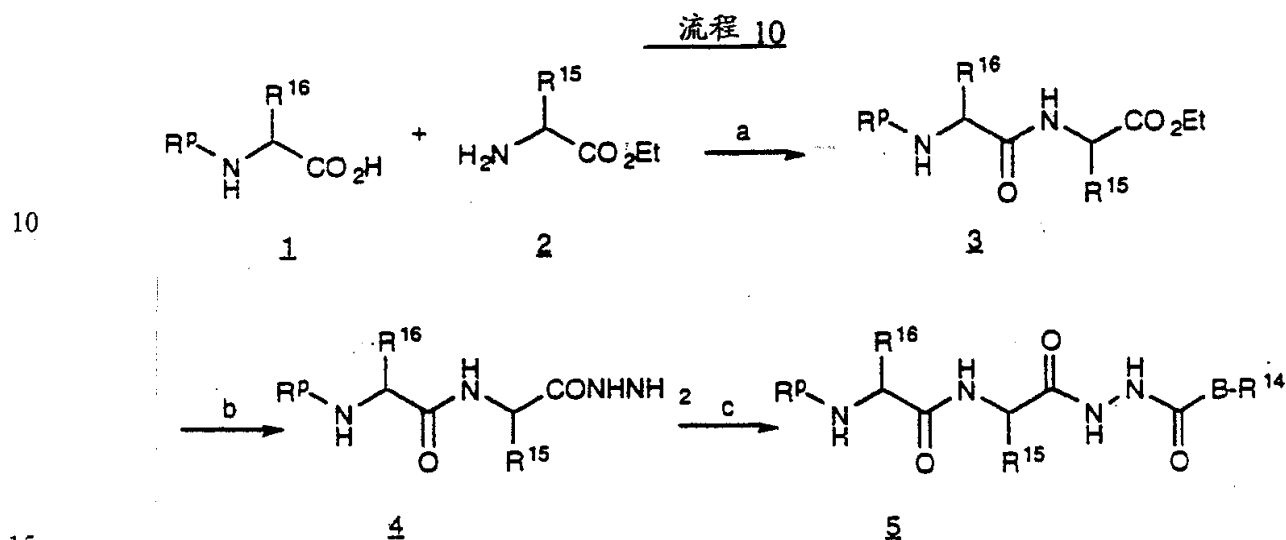
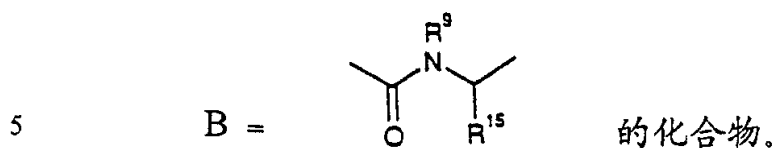
a) *i*-BuOCOC₂H₅Cl, NMM, NH₃, THF; b) Lawesson's 试剂, THF; c) i. EtO₂CCOCH₂Br; ii. TFAA, Py, CH₂Cl₂; d) H₂NNH₂•H₂O, EtOH; e) R⁶⁵SO₂Cl, Py, CH₂Cl₂; f) R⁶⁵CO₂H, EDC•HCl, 1-HOBT, DMF.

20

25

通过用氯代甲酸异丁酯、N-甲基吗啉和氨在 THF 中处理, 将 1-流程 9 转化为 2-流程 9。用 Lawesson's 试剂在 THF 中处理 2-流程 9 得到硫代酰胺 3-流程 9。通过使该物质与 α -酮基酯缩合将其转化为噻唑并接着用三氟乙酸酐和吡啶在二氯甲烷中处理得到 4-流程 21, 通过用胍一水合物处理将其转化为 5-流程 9。用磺酰氯(例如 4-苯氧基苯磺酰氯)和吡啶在质子惰性溶剂(例如二氯甲烷)中处理该物质得到 6-流程 9。或者, 通过用羧酸(例如 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸、N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸、N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸、N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸、N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸、4-联苯基乙酸、3-(4-吡啶基甲氧基羰基)苯甲酸或 4-甲基-2-(4-苯基苯基)戊酸)和肽偶合试剂(例如 EDC•HCl/1-HOBT)在质子惰性溶剂(例如 DMF)中处理可以制备 6-流程 9。

例如通过流程 10 说明的常规肽合成方法制备其中

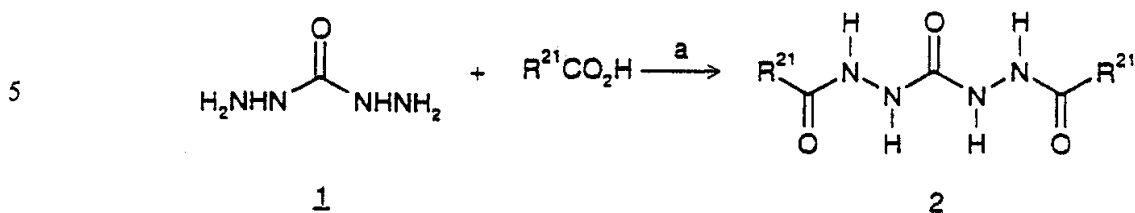


15 a) EDC·HCl, HOBT, DMF; b) H₂NNH₂·H₂O, EtOH; c) R¹⁴-B-CO₂H, EDC·HCl, HOBT, DMF

20 用肽偶合剂(例如 BOP 或 EDC.HCl/1-HOBT)在质子惰性溶剂(例如 DMF 或二氯甲烷)中处理 1-流程 10 和 2-流程 10 的混合物得到 3-流程 10。用肼水合物在乙醇中处理该物质得到 4-流程 10，将其用羧酸(例如 N-Cbz-L-亮氨酸)和肽偶合剂(例如 BOP 或 EDC.HCl/1-HOBT)在质子惰性溶剂(例如 DMF 或二氯甲烷)中处理得到 5-流程 10。

25 用与流程 11 所述类似的方法制备式 IV 化合物，其中 R²²、R²³、R²⁴ 为 H，且 R²¹ = R²⁶。

流程 11

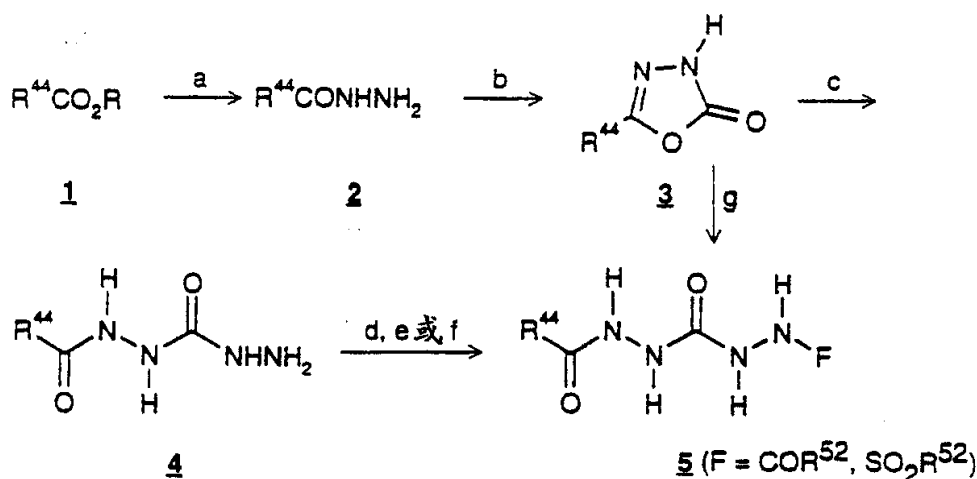


a) EDC.HCl, 1-HOBT, DMF

10 用与流程 11 所述类似的方法制备两侧具有 RCO 作为末端取代基的式 IX 的对称化合物。用羧酸(例如 4-联苯乙酸或 4-甲基-2-(4-苯基苯基)戊酸)和肽偶合剂(例如 EDC.HCl/1-HOBT)在质子惰性溶剂(例如 DMF)中处理 1-流程 11 得到 2-流程 11。

用与流程 12 所述类似的方法制备式 IX 的非对称的化合物和式 IV 化合物, 其中 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 为 H, 且 $\text{R}^{21} \neq \text{R}^{26}$ 。

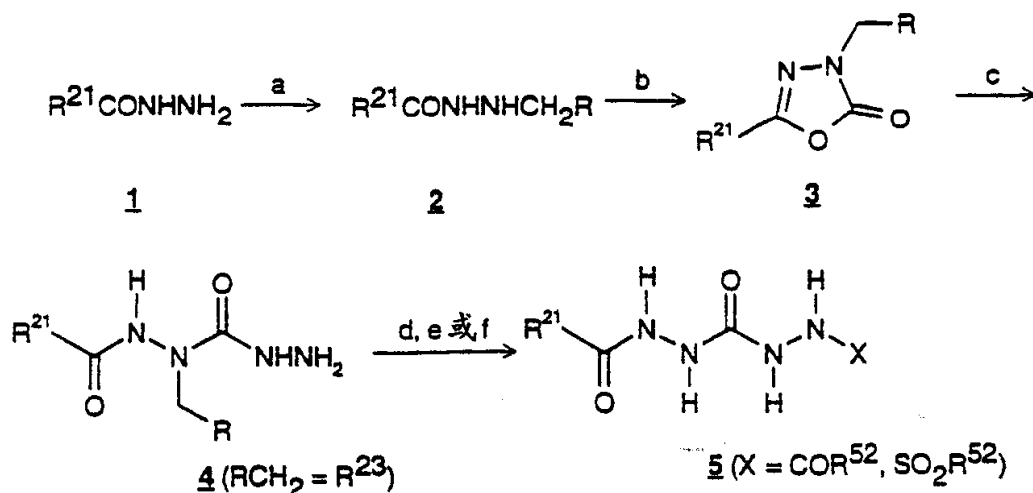
流程 12



a) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH; b) Cl_2CO , PhMe; c) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH; d) $\text{R}^{49}\text{CO}_2\text{H}$, EDC.HCl, 1-HOBT, DMF; e) $\text{R}^{52}\text{SO}_2\text{Cl}$ or R^{52}COCl , 吡啶, DMF; f) $\text{R}^{52}\text{CO}_2\text{COR}^{52}$; g) $\text{R}^{52}\text{CONR}^{51}\text{NH}_2$

用胍水合物在质子惰性溶剂(例如甲醇或乙醇)中处理 1-流程 12 得到 2-流程 12，将其在甲苯中用碳酸氯处理得到 3-流程 12。用胍水合物在质子惰性溶剂(例如甲醇或乙醇)中处理该物质得到 4-流程 12。用磺酰氯(例如 4-苯氧基苯磺酰氯)、酰氯(例如苯甲酰基氯)或氨基甲酰氯(例如 N-(2-甲基丙基)-N-(4-苯基苯基)氨基甲酰氯)和吡啶在 DMF 中处理 4-流程 12 得到 5-流程 12。或者，用羧酸(例如 N-苄氧基羧基-L-丙氨酸、N-苄氧基羧基-L-脯氨酸、N-苄氧基羧基甘氨酸、(S)-N-苄氧基羧基-2-氨基丁酸、N-苄氧基羧基-N-甲基-L-亮氨酸、N-叔丁氧基羧基-N-甲基-L-亮氨酸、N-乙酰基-L-亮氨酸、N-乙酰基-L-丙氨酸、N-(2-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸、N-[4-(N,N-二甲基氨基甲基)苄氧基羧基]-L-亮氨酸、4-苯基苯甲酸、4-甲氧基苯甲酸、4-苯氧基苯甲酸、4-(N,N-二甲氨基甲基)苯甲酸、4-羟基-3-[N-(4-吗啉代甲基)]苯甲酸、3-[N-(4-吗啉代甲基)]苯甲酸、2-苄氧基苯甲酸、3-苄氧基苯甲酸、4-苄氧基苯甲酸、4-(3-二甲基氨基甲基丙氧基)苯甲酸、3-苄氧基-5-甲氧基苯甲酸、3-苄氧基-4,5-二甲氧基苯甲酸、3-苄氧基-5-乙氧基苯甲酸、3-(4-吡啶基甲氧基)苯甲酸、4-联苯基乙酸、2-(4-苯基苯氧基)丙酸或 4-甲基-2-(4-苯基苯基)戊酸)和肽偶合剂(例如 BOP、EDC.HCl/1-HOBT 或 N-甲基吗啉/氯代甲酸异丁酯)在质子惰性溶剂(例如二氯甲烷、DMF 或 THF)中处理 4-流程 12 可以制备 5-流程 12。也可以通过用酸酐(例如乙酸酐)处理 4-流程 12 制备 5-流程 12。或者，可以用酰肼(例如 4-甲基戊酰肼或 N-甲基-N-苄氧基羧基-L-亮氨酰肼)直接将 3-流程 12 转化为 5-流程 1。

流程 12A

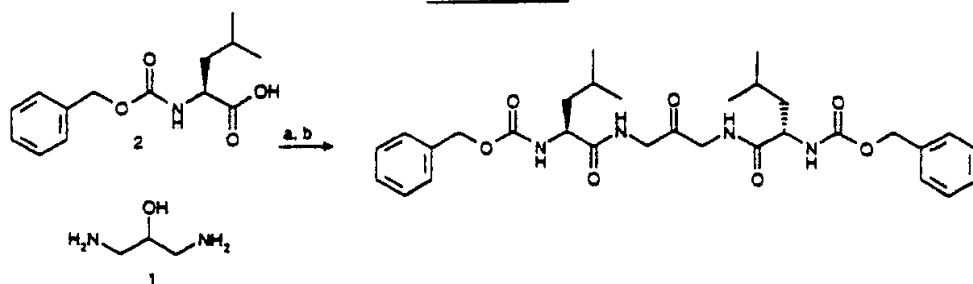


a) i. PhCHO, EtOH; ii. BH₃·THF; b) Cl₂CO, PhMe; c) H₂NNH₂·H₂O, MeOH; d) R⁵²CO₂H, EDC·HCl, 1-HOBT, DMF; e) R⁵²SO₂Cl or R⁵²COCl, 吡啶, DMF; f) R⁵²CO₂COR⁵²

用与流程 12A 所述类似的方法制备式 IV 的非对称化合物, 其中 R²³≠H。用醛(例如苯甲醛)在质子(protic)溶剂(例如乙醇)中处理 1-流程 12A 并用甲硼烷-THF 复合物处理所得的亚胺得到 2-流程 12A, 随后将其用碳酰氯在甲苯中处理得到 3-流程 12A。用胍水合物在质子溶剂(例如甲醇或乙醇)中处理该物质得到 4-流程 12A。用羧酸(例如 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸)和肽偶合剂(例如 BOP、EDC·HCl/1-HOBT 或 N-甲基吗啉/氯代甲酸异丁酯)在质子惰性溶剂(例如二氯甲烷、DMF 或 THF)中处理 4-流程 12A 得到 5-流程 12A。

用与流程 13 - 16 所述类似的方法可以方便地制备式 V-VII 化合物。

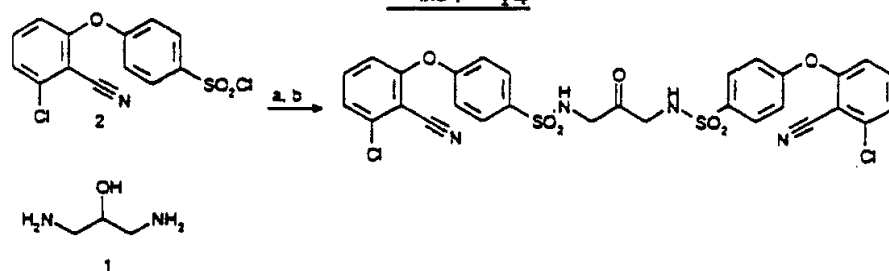
流程 13



a) HBTU, NMM, DMF; b) Jones, 丙酮

可以通过用羧酸 2-流程 13 或等摩尔量的两种不同的羧酸(2 和 3)的混合物和偶合剂例如二烷基碳二亚胺如 DCC 或 EDCI 或 HBTU/N-甲基吗啉使 1,3-二氨基-丙-2-醇 1-流程 13 酰化, 随后用氧化剂例如 Jones 试剂使所述醇氧化为酮可以制备 1,3-双酰氨基丙-2-酮。

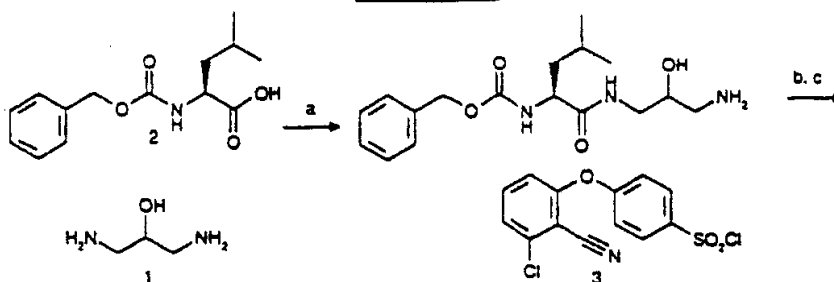
流程 14



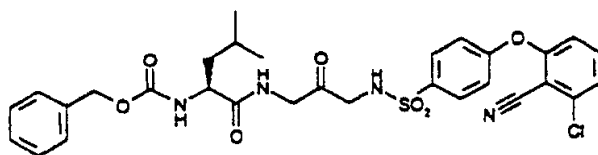
a) NMM, DMF; b) Jones, 丙酮

用 2-流程 14 磺酰氯和碱例如 N-甲基吗啉使 1,3-二氨基丙-2-醇 1-流程 14 磺酰化, 随后用氧化剂例如 Jones 试剂将所述醇氧化为酮可以制备 1,3-双亚磺酰氨基丙酮。

流程 15



5



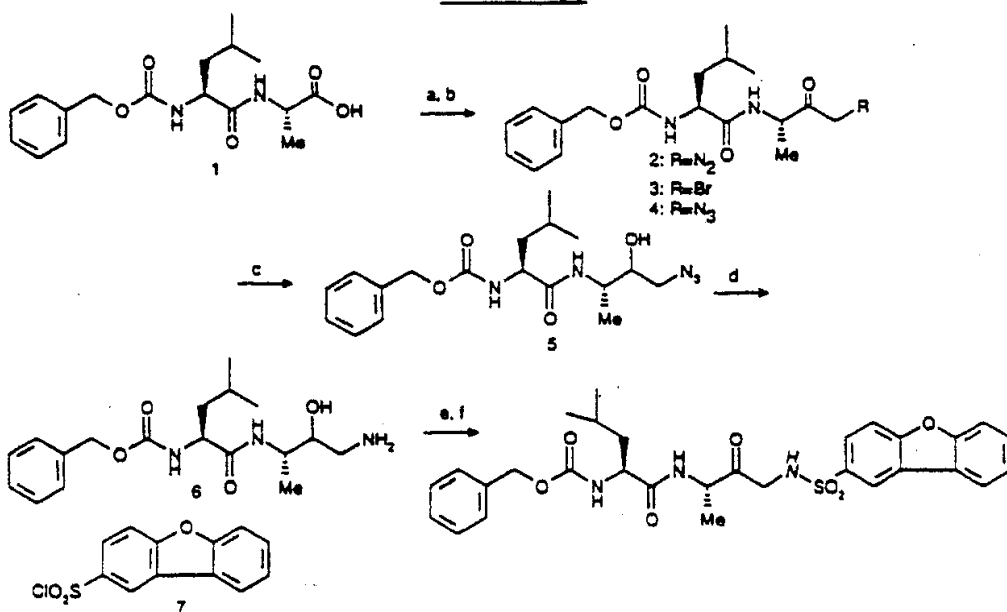
a) EDCI, HOBT, DMF; b) NMM, DMF, 3) Jones, 丙酮

10

用 2-流程 15 羧酸和偶合剂例如碳二亚胺或 HBTU/N-甲基吗啉使 1,3-二氨基丙-2-醇 1-流程 15 酰化, 随后用适当的磺酰氯 3-流程 15 和碱例如 N-甲基吗啉处理, 接着用氧化剂例如 Jones 试剂将所述醇氧化为酮可以制备 1-氨基-3-亚磺酰氨基丙酮。

流程 16

15



20

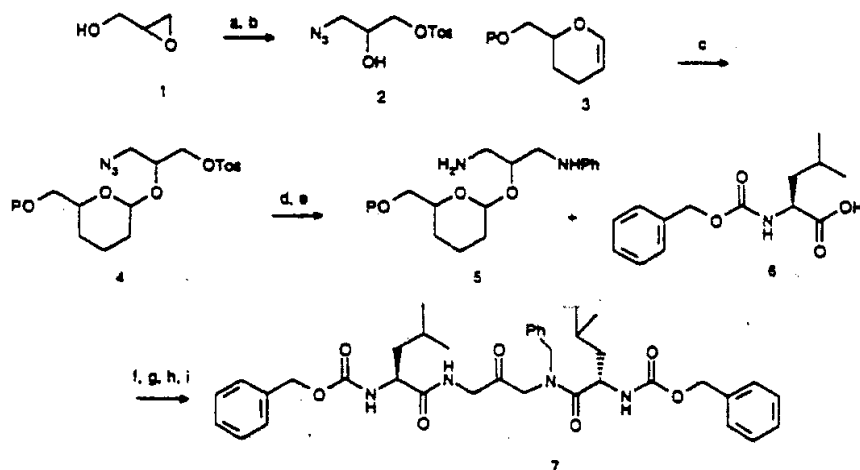
可以通过重氮甲基酮 2-流程 16 将 N-保护的肽例如 Cbz-leu-leu-OH 1-流程 16 转化为其溴代甲基酮 3-流程 16 制备比丙-2-酮大的 1-氨基-3-亚磺酰氨基烷基-2-酮, 例如丁-2-酮或 5-甲基-己-2-酮。然后, 用叠氮化钠置换所述溴化物 3-流程 16 得到相应的叠氮化物 4-流程 16。用还原剂例如硼氢化钠还原羰基得到醇 5-流程 16。随后用还原剂例如 1,3-丙二硫醇还原所述叠氮化物得到游离的胺 6-流程 16。所述胺酰化或磺酰化得到酰胺或磺酰胺 7-流程 16。最后, 用氧化剂例如 Jones 试

25

剂氧化所述醇得到所需的化合物。

用与流程 17 和 18 类似的方法可以方便地制得式 VIII 化合物。

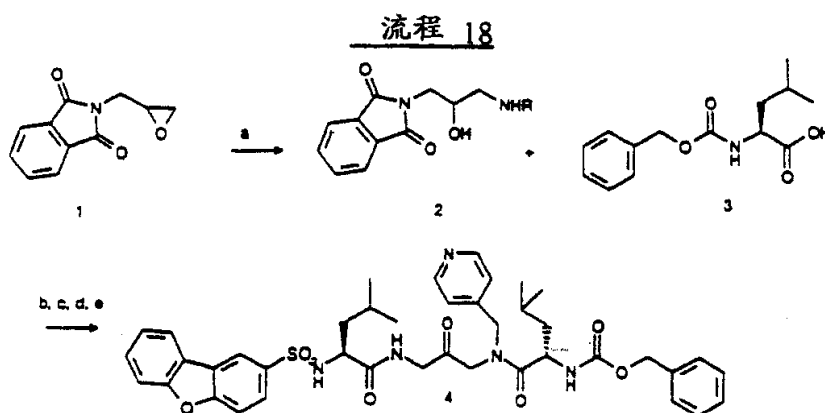
流程 17



a) NaN_3 , MeOH , H_2O ; b) 对甲苯磺酰氯, 三乙胺, CH_2Cl_2 ;
c) Ellman 二氢吡喃树脂(3), PPTS, $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$; d) PhCH_2NH_2 , 甲苯 80°C ; e) HATU, N-甲基吗啉, NMP; f) $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$, MeOH , Et_3N ; g) Cbz-亮氨酸(6), HBTU, N-甲基吗啉, NMP; h) TFA, CH_2Cl_2 , Me_2S ; i) Jones 试剂, 丙酮

叠氮化物使缩水甘油 1-流程 17 开环, 随后通过使一级醇对甲苯磺酰化得到对甲苯磺酸酯 2-流程 17, 如 J. Med. Chem. 1995, 38, 1427-1430 所述将其与 Ellman 聚合物 3-流程 17 偶合产生聚合物 4-流程 17, 使其在甲苯中与苄基胺反应, 然后用大量各种溶剂洗涤。然后, 用 1,3-丙二硫醇在 MeOH 和三乙胺中还原所述叠氮化物, 然后用大量各种溶剂洗涤。使 Cbz-亮氨酸 6-流程 17 与等摩尔量的二胺 5-流程 17 及偶合试剂例如二烷基碳二亚胺如 DCC 或 EDCI 或 HBTU/N-甲基吗啉偶合。用三氯乙酸与各种清除剂完成醚键断裂生成醇的过程。最后, 用氧化剂例如 Jones 试剂将所述醇氧化为酮 7-流程 17 得到所需的终产物。

5



10

a) 4-吡啶基甲基胺, 异丙醇, 回流; b) Cbz-亮氨酸, HBTU, N-甲基吗啉, DMF; c) 吡啶, MeOH, 回流; d) 2-二苯并呋喃磺酰氯, N-甲基吗啉, DMF; e) Jones 试剂, 丙酮

15

N-(2,3-环氧丙基)邻苯二甲酰亚胺 1-流程 18(Aldrich)与胺例如 4-吡啶基甲基胺在异丙醇中回流。然后用酰化试剂例如 Cbz 亮氨酸或磺酰化试剂例如 2-二苯并呋喃磺酰氯和碱例如 N-甲基吗啉于 DMF 中将二级胺 2-流程 18 酰化。然后用吡啶于 MeOH 中去除邻苯二甲酰亚胺并用酰化试剂例如 Cbz 亮氨酸或磺酰化试剂例如 2-二苯并呋喃磺酰氯和碱例如 N-甲基吗啉于 DMF 中将所得游离胺酰化。

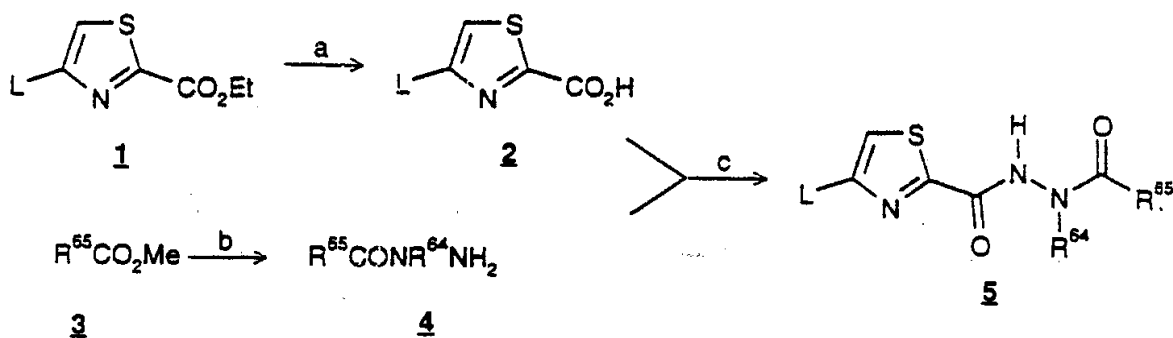
20

用与流程 19 和 20 相似的方法可以方便地制备式 IX 化合物。

用与流程 21 至 27 相似的方法可以方便地制备式 X 化合物。

25

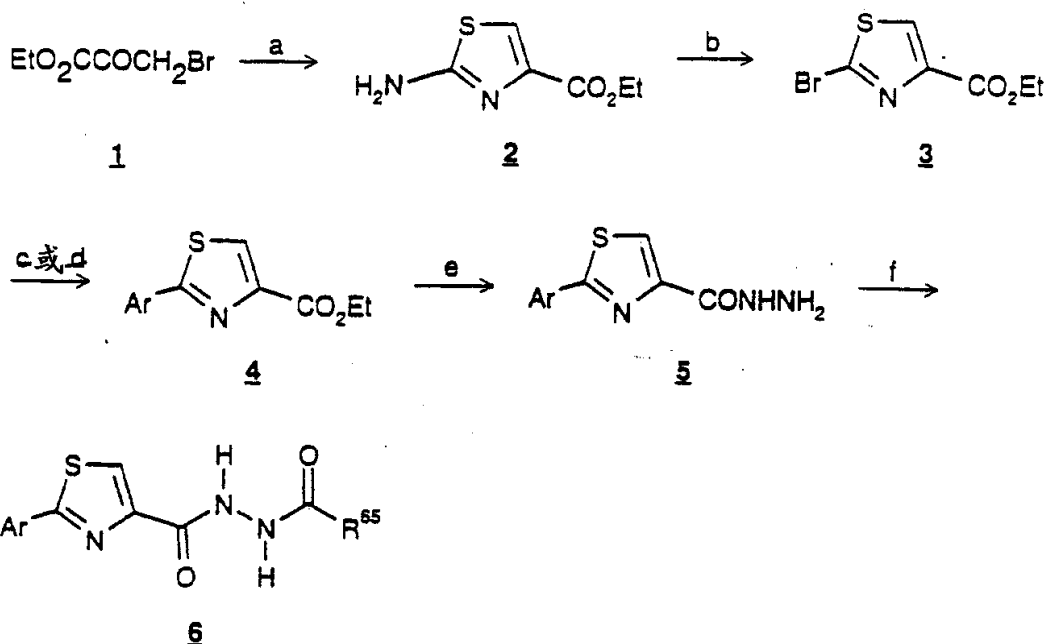
流程 19



a) KOH, MeOH/H₂O; b) R⁶⁶NHNH₂, EtOH; c) EDC•HCl, 1-HOBT, DMF

用与流程 19 所述相似的方法可以制备其中 X = CH, Y = S, Z = N 且 R⁴ ≠ H 的化合物。用氢氧化物碱(例如氢氧化锂, 氢氧化钠或氢氧化钾)于甲醇/水中处理羧酸酯 1-流程 19 得到 2-流程 19。用肼(例如甲基肼)在质子溶剂(例如乙醇)中处理 3-流程 19 得到 4-流程 19。用肽偶合剂(例如 EDC•HCl/1-HOBT)在质子惰性溶剂(例如 DMF)中处理使 2-流程 19 和 4-流程 19 偶合得到 5-流程 19。

流程 20



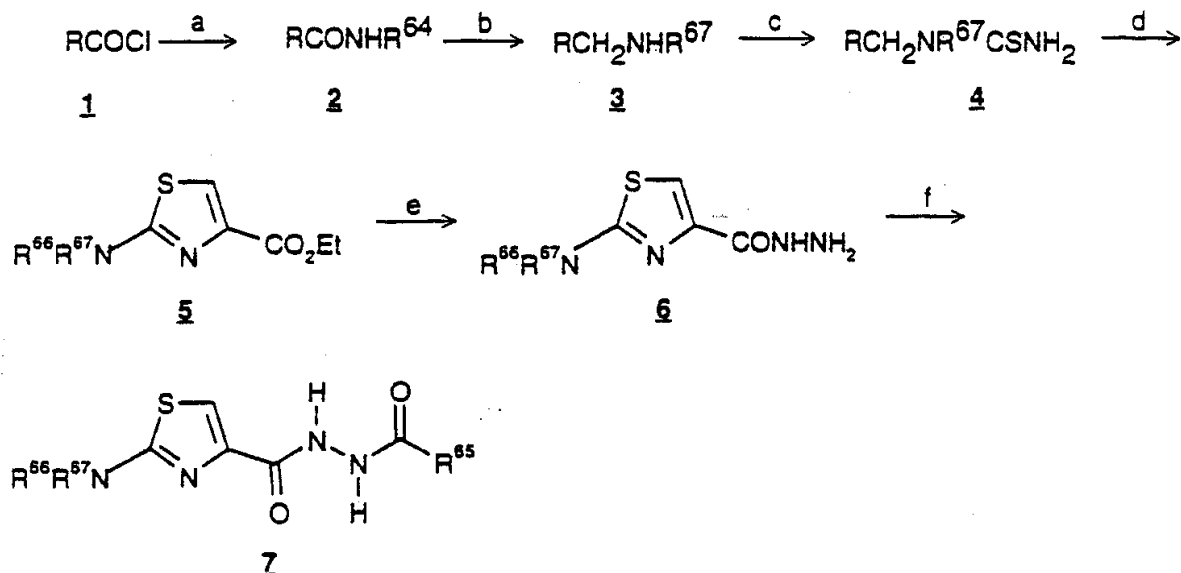
15 a) 硫脲, EtOH; b) i. NaNO₂, 16% 含水 HBr; ii. CuBr, 16% 含水 HBr; iii. HBr (cat.), EtOH; c) ArB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, CsF, DME; d) ArSnMe₃, Pd(PPh₃)₄, PhMe; e) H₂NNH₂•H₂O, EtOH; f) R⁶⁵CO₂H, EDC•HCl, 1-HOBT, DMF.

20 用与流程 20 所述相似的方法制备化合物, 其中 X = S, Y = CH, Z = N 且 V = 2-甲氧基苯基或 2-苄氧基苯基。用硫脲在回流的乙醇中处理溴代丙酮酸乙酯(1-流程 20)得到 2-流程 20, 将其连续用亚硝酸钠和溴化铜(I)于 16% HBr 水溶液中处理, 用催化量的 HBr 在乙醇中加热所述产物得到 3-流程 20。用芳基硼酸(arylboronic acid)(例如 2-苄氧基苯基硼酸)、四(三苯基膦)钯(0)和氟化铯于回流的 DMF 中处理该物质得到 4-流程 20。或者, 用芳基锡烷(例如 2-三甲基甲锡烷基苯甲醚)和四(三苯基膦)钯(0)于回流的甲苯中处理 3-流程 20 可以制备 4-流程 20。用胍水合物于乙醇中处理 4-流程 20 得到 5-流程 20, 将其用羧酸(例如 N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸, N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸 N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸或 N-(4-吡啶基甲氧基

25

羧基)-L-亮氨酸)和肽偶合剂(例如 EDC.HCl/1-HOBT)于质子惰性溶剂(例如 DMF)中处理得到 6-流程 20。

流程 21

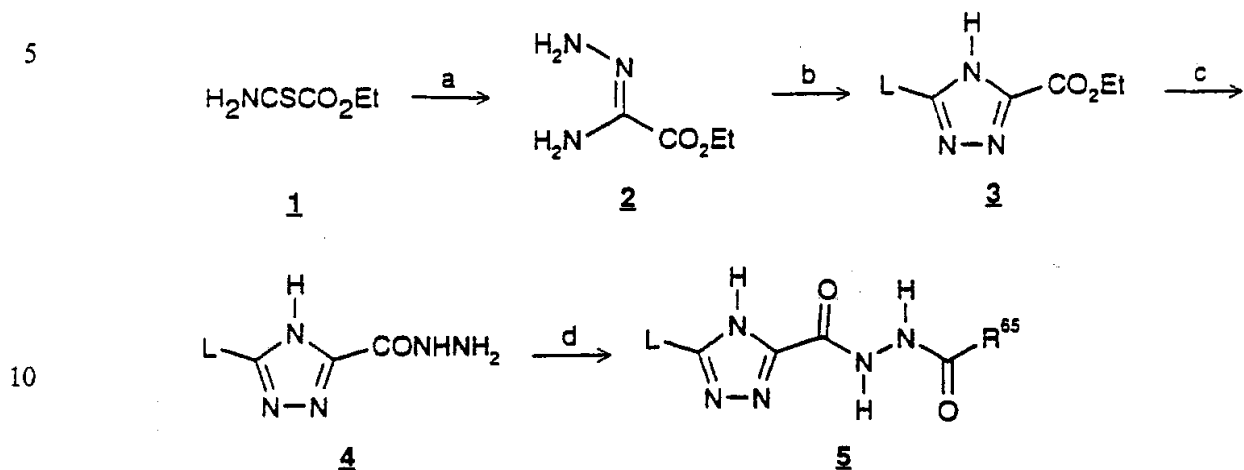


a) R^{67}NH_2 , Py, CH_2Cl_2 ; b) LiAlH_4 , THF; c) i. Cl_2CS , Py, CH_2Cl_2 ; ii. NH_3 , MeOH or I. PhCONCS , CHCl_3 ; ii. K_2CO_3 , MeOH, H_2O ; d) $\text{EtO}_2\text{CCOCH}_2\text{Br}$, EtOH; e) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH; f) $\text{R}^{65}\text{CO}_2\text{H}$, EDC.HCl, 1-HOBT, DMF.

用与流程 21 所述相似的方法制备化合物, 其中 $\text{X} = \text{S}$, $\text{Y} = \text{CH}$, $\text{Z} = \text{N}$ 且 $\text{V} = \text{NR}^{66}\text{R}^{67}$ 。用一级胺(例如 4-氨基联苯或苯胺)和吡啶于质子惰性溶剂(例如二氯甲烷)中处理酰氯(1-流程 21)得到 2-流程 21, 将其用氢化锂铝于 THF 中处理得到 3-流程 21。用二氯硫化碳和吡啶于二氯甲烷中处理 3-流程 21, 随后用氨于甲醇中处理得到 4-流程 21。或者, 用苯甲酰异硫氰酸盐处理, 接着用碳酸钾于甲醇/水中处理中间体苯甲酰基硫脲可以制备 4-流程 21。用胍水合物于乙醇中处理 4-流程 21 得到 5-流程 21。用羧酸(例如 N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸, N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸或 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸)和肽偶合试剂(例如 EDC.HCl/1-HOBT)于质子惰性

溶剂(例如 DMF)中处理 5-流程 21 得到 6-流程 21。

流程 22



a) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH; b) $\text{LCO}_2\text{CO}_2i\text{-Bu}$, 200 °C; c) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH; d) $\text{R}^{65}\text{CO}_2\text{H}$, EDC·HCl, 1-HOBT, DMF

15

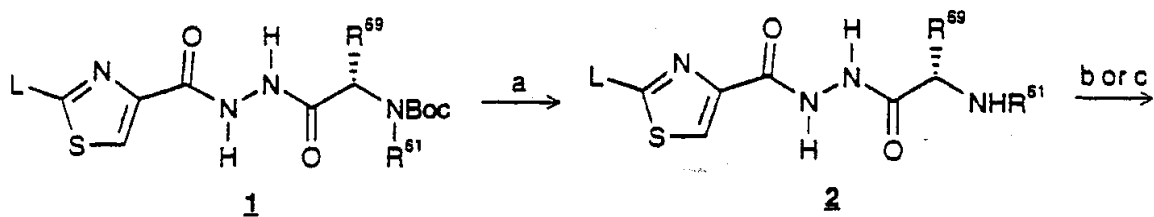
20

25

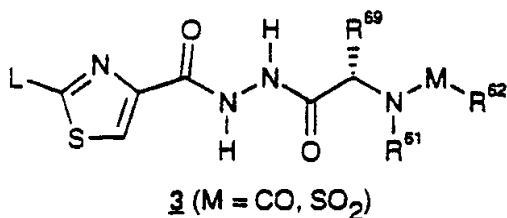
用与流程 26 所述相似的方法制备化合物，其中 X 和 Y = N 且 Z = NH。用肼水合物于乙醇中处理 1-流程 22 得到 2-流程 22，将其用混合的酸酐处理得到三唑 3-流程 22。用肼水合物处理该物质得到 4-流程 22，将其用羧酸(例如 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸)和肽偶合剂(例如 EDC.HCl/1-HOBT)于质子惰性溶剂(例如 DMF)中处理得到 5-流程 22。

5

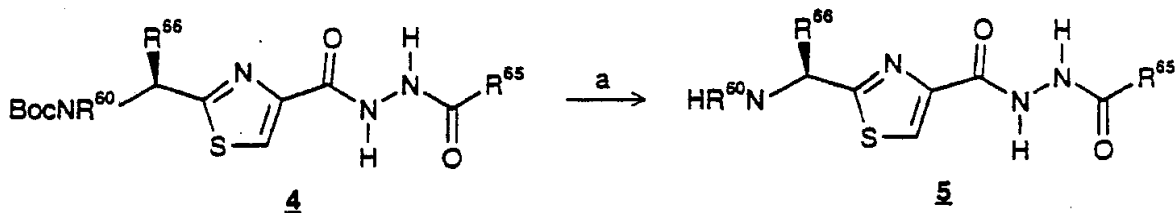
流程 23



10



15



a) TFA; b) R⁶²CO₂H, EDC·HCl, 1-HOBT, DMF; c) R⁶²SO₂Cl, *i*-Pr₂NEt

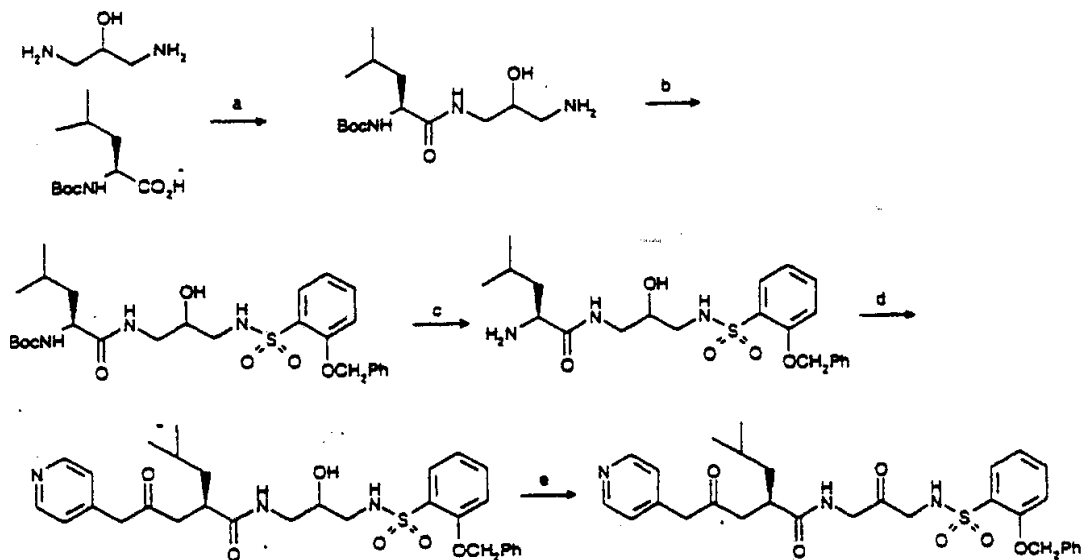
20

用与流程 27 所述相似的方法制备化合物, 其中 X = S, Y = CH, Z = N, L = CH(R⁶⁶)NR⁶⁰R⁶⁸, 其中 R⁶⁸ ≠ Boc 或 Cbz, 或 R⁶⁵ = CH(R⁶⁹)NR⁶¹R⁷⁰, 其中 R⁷⁰ ≠ Boc 或 Cbz。用三氯乙酸处理 1-流程 23 得到 2-流程 23。用羧酸(例如吡嗪羧酸, 异烟酸, 4-咪唑基乙酸或 2-哌啶酸)和肽偶合剂(例如 EDC·HCl/1-HOBT)于质子惰性溶剂(例如 DMF)中处理该物质得到 3-流程 23。也可以用磺酰氯(例如 2-吡啶磺酰氯)和叔胺碱(例如二异丙基乙胺)于质子惰性溶剂(例如二氯甲烷)中处理 2-流程 23 制备 3-流程 23。或者, 用三氯乙酸处理 4-流程 23 得到

25

5-流程 23.

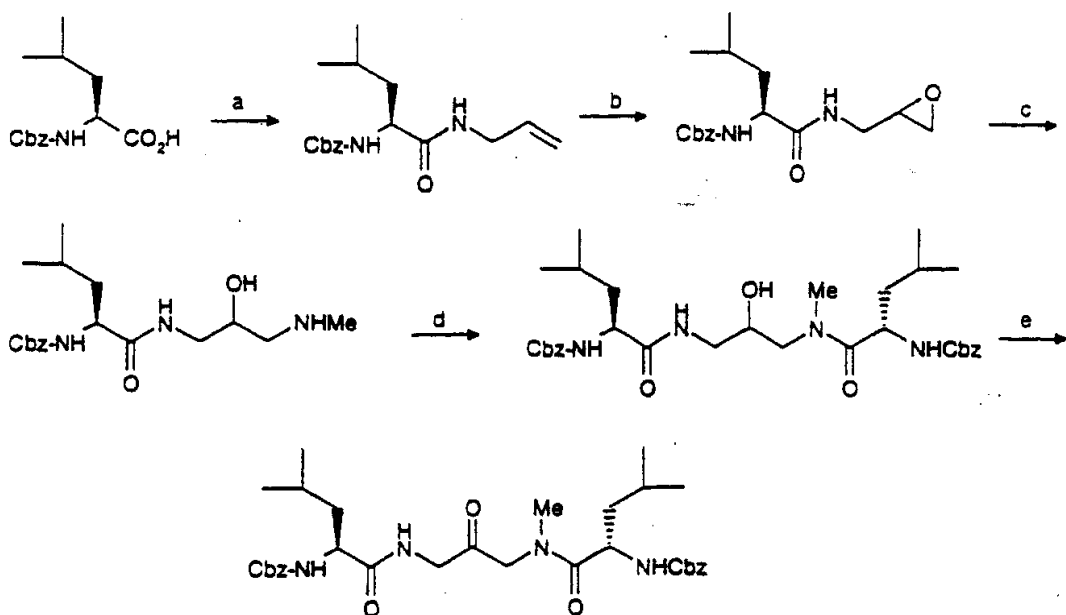
流程 24



a) EDCI, DMF; b) 2-PhCH₂OPhSO₂Cl, NMM, DMF; c) TFA, DCM; d) 4-吡啶基乙酸, HBTU, NMM, DMF; e) Jones

使 1,3-二氨基-丙-2-醇(或 N-烷基取代二氨基-丙醇)与保护的亮氨酸类似物(Cbz-或 Boc-)和另一种羧酸或磺酰氯偶合。去除保护基团后, 进行酰化或磺酰化并使所述醇氧化得到所需的化合物。

流程 25



a) HBTU, NMM, DMF, 烯丙胺 ; b) mCPBA, DCM; c) MeNH₂, 异丙醇, 70 C; d) Cbz-亮氨酸, EDCI, DMF; e) Jones, 丙酮

使N-烯丙胺(或N-烷基-N-烯丙胺)与Cbz-氨基酸(或用芳基磺酰氯磺酰化的)偶合, 然后用过酸(或二甲基 diooxirane)使所述烯环氧化。用取代的胺使所述环氧化物开环, 然后使所述胺酰化或磺酰化。最后氧化得到所需的酮。

在此所用的原料为商业上可以买到的氨基酸或可以用本领域普通技术熟知并在标准参考书, 例如 COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI(由 Wiley-Interscience 出版)中可以发现的常规方法制备。

在此形成酰胺键的偶合方法一般是本领域所公知的。由 Bodansky 等[THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS, Springer-Verlag, Berlin,

1984; E. Gross and J. Meienhofer, THE PEPTIDES, Vol. 1, 1-284(1979); 和 J. M. Stewart and J. D. Young, SOLID PHASE PEPTIDE SYNTHESIS, 2d Ed., Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984.]所提出的肽合成的一般方法用来说明所述技术并在此引入作参考。

5 制备本发明化合物的合成方法经常用保护性基团掩盖反应官能性或者减少不需要的副反应。此类保护基团一般在 Green, T.W. PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS[John Wiley & Sons, New York(1981)]中描述。术语“氨基保护基团”一般指 Boc、乙酰基、苯甲酰基、Fmoc 和 Cbz 基团以及本领域所知的其衍生物。
10 保护和去保护以及用另一部分代替氨基保护基团的方法为众所周知的。

用标准的方法于适当的溶剂中由母体化合物和过量的酸, 例如盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、马来酸、琥珀酸或甲磺酸制备式 I 化合物的酸加成盐。部分化合物形成可以接受的
15 内盐或两性离子。通过用过量的含有适当的阳离子的碱试剂, 例如氢氧化物、碳酸盐或醇盐或者用适当的有机胺处理母体化合物制备阳离子盐。阳离子例如 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 、 Mg^{++} 和 NH_4^+ 为药学可接受的盐中存在的阳离子的特殊实例。卤化物、硫酸盐、磷酸盐、链烷酸盐(例如乙酸盐和三氟乙酸盐)、苯甲酸盐和磺酸盐(例如甲磺酸盐)为药
20 学上可接受的盐中存在的阴离子的实例。

本发明也提供药用组合物, 它包括根据式 I 的化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。因此, 可以将式 I 化合物用于药物的生产。如前所述制备的式 I 化合物的药用组合物可以制成供非肠道给药的溶液或冷冻干燥粉末。可以将粉末在使用前加入适当的稀释剂或
25 其他药学上可接受的载体复制。所述液体制剂可以为缓冲、等渗、水溶液。适当的稀释剂的实例有正常等渗生理盐水、标准 5% 葡萄糖的水溶液或缓冲乙酸钠或铵溶液。此制剂特别适于非肠道给药, 但也可以用于口服或含于用于吸入的计量剂量的吸入器或喷雾器中。可能需要

加入赋形剂例如聚乙烯吡咯烷酮、明胶、羟基纤维素、阿拉伯胶、聚乙二醇、甘露糖醇、氯化钠或柠檬酸钠。

或者，可以对这些化合物进行装胶囊、制片或制备适于口服的乳液或糖浆。可以加入药学上可接受的固体或液体载体以提高或稳定所述组合物，或者有助于制备所述组合物。固体载体包括淀粉、乳糖、硫酸钙二水合物、石膏粉、硬脂酸镁或硬脂酸、滑石、果胶、阿拉伯胶、琼脂或明胶。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐水和水。所述载体也可以包括缓释物质例如一硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，单独或与石蜡混合。固体载体所用的量是变化的但优选为每剂量单位约 20mg 至约 1g。根据药学常规技术包括制粉、混合、制粒和压片(如需要，对片剂而言)或制粉、混合和装填(对硬胶囊而言)制备所述药用制剂。当应用液体载体时，所述制剂为糖浆、酏剂、乳剂或水或非水悬浮剂形式。此类液体制剂可以直接口服或装填于软明胶胶囊中。

直肠给药时，本发明化合物也可以与赋形剂例如可可油、甘油、明胶或聚乙二醇混合并模制成栓剂。

本发明的实用性

所述式 I 化合物用作蛋白酶抑制剂，具体地说为半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶的抑制剂，更具体地说为半胱氨酸蛋白酶的抑制剂，更具体地说为木瓜蛋白酶超家族半胱氨酸蛋白酶的抑制剂，更具体地说为组织蛋白酶家族半胱氨酸蛋白酶的抑制剂，最具体地说为组织蛋白酶 K 的抑制剂。本发明也提供所述化合物的有用的组合物和制剂，包括所述化合物的药用组合物和制剂。

本发明化合物用于治疗涉及半胱氨酸蛋白酶的疾病，包括由卡氏肺囊虫、克氏锥虫、布氏锥虫和短膜虫属 *fusiculata* 引起的感染；以及血吸虫病、疟疾、瘤转移、异染性的脑白质营养不良、肌肉营养不良、肌萎缩等疾病；特别是涉及组织蛋白酶 K 的疾病，尤其是过量骨或软骨损失的疾病，包括骨质疏松和齿龈疾病包括齿龈炎和牙周炎，关节

炎，特别是骨关节炎和类风湿性关节炎， Paget 氏疾病；恶性高血钙症和代谢性骨疾病。

转移瘤细胞一般也表达高水平降解周围基质的蛋白水解酶，因此用本发明化合物可以有效地治疗部分肿瘤和转移瘤。

5 本发明也提供治疗由蛋白酶，特别是半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶，更具体说提供半胱氨酸蛋白酶的病理水平所引起的疾病，更具体说提供作为木瓜蛋白酶超家族半胱氨酸蛋白酶，更具体说组织蛋白酶家族半胱氨酸蛋白酶的抑制剂，此方法包括给予需要的动物，特别是哺乳动物，尤其是人类本发明化合物。本发明特别提供治疗组织蛋白酶 K
10 病理水平引起的疾病，该方法包括给予需要的动物，特别是哺乳动物，尤其是人类，包括本发明化合物的组织蛋白酶 K 抑制剂。本发明特别提供治疗涉及半胱氨酸蛋白酶的疾病，包括卡氏肺囊虫、克氏锥虫、布氏锥虫和短膜虫属 *fusiculata* 引起的感染；以及血吸虫病、疟疾、瘤转移、异染性的脑白质营养不良、肌肉营养不良、肌萎缩等疾病；特
15 别是涉及组织蛋白酶 K 的疾病，最具体说是过量骨或软骨损失的疾病，包括骨质疏松和齿龈疾病如齿龈炎和牙周炎，关节炎，特别是骨关节炎和类风湿性关节炎， Paget 氏疾病；恶性高血钙症和代谢性骨疾病的方法。

20 本发明进一步提供治疗骨质疏松或抑制骨损失的方法，它包括内源性给予病人有效剂量的式 I 化合物，单独或者与其他骨吸收抑制剂，例如二磷酸酯(即 allendronate)、激素替代疗法、抗雌激素或降钙素一起使用。此外，用本发明化合物和合成代谢剂例如骨形态蛋白、异丙黄酮(iproflavone)可用于阻止骨损失或增加骨质量。

25 就急性治疗而言，优选非肠道给予式 I 化合物。尽管肌肉大量注射也有效，但是将所述化合物溶于 5% 葡萄糖水或生理盐水中的静脉输液或者与适当赋形剂一起的相似的制剂最有效。一般而言，所述非肠道剂量为约 0.01 至约 100mg/kg；优选 0.1 至 20mg/kg，以维持血浆药物浓度为抑制组织蛋白酶 K 有效的浓度。每天给药一至四次的水平

使每天总剂量为约 0.4 至约 400mg/kg/天。治疗有效的本发明化合物的精确剂量以及此化合物给药的最佳途径可以由本领域的普通技术人员通过比较所述药物的血液水平和具有治疗作用所需的浓度可以容易地确定。

5 也可以以使药物浓度足以抑制骨吸收或获得在此公开的其他治疗适应症的方式经口服给予病人本发明的化合物。一般而言，以与病人的疾病相吻合的方式，以约 0.1 至约 50mg/kg 的口服剂量给予含有所述化合物的药用组合物。优选口服剂量为约 0.5 至约 20mg/kg。

10 当按照本发明给予本发明化合物时预计没有不可接受的毒性作用。

生物测定

用几种生物测定中的一种可以测定本发明化合物以确定产生所需的药理作用所需的化合物的浓度。

组织蛋白酶 K 蛋白水解催化活性的测定

15 用人重组酶进行组织蛋白酶 K 的所有的测定。测定动力学常数的标准测定条件用荧光肽底物，一般为 Cbz-Phe-Arg-AMC 并在含有 20mM 半胱氨酸和 5mMEDTA 的 100mM 乙酸钠中于 pH5.5 时测定。制备浓度为 10 或 20mM 底物在 DMSO 中的储备液，测定时底物终浓度为 20uM。所有测定物中含有 10%DMSO。独立的试验发现此水平的 DMSO 对酶活性或动力学常数无影响。所有测定在室温下进行。用 Perceptive Biosystems Cytofluor II 荧光屏阅读器检测产物荧光(激发：360nm；发射：460nm)。在 AMC 产物形成后 20 - 30 分钟产生产物进展曲线(proress curves)。

20

抑制研究

25 用所述进展曲线方法评价潜在的抑制剂。在各种受试化合物浓度下进行测定。通过向抑制剂和底物的缓冲溶液中加入酶诱发反应。根据在抑制剂存在下进展曲线的外观用两种方法之一进行数据分析。对于进展曲线为线性的化合物，根据方程 1(Brandt 等, Biochemistry,

1989, 28, 140) 计算表观抑制常数($K_{i,app}$):

$$v = V_m A / [K_a (1 + I/K_{i,app}) + A]$$

(1)

其中 v 为所述反应的反应速率, 最大反应速率为 V_m , A 为底物的浓度, Michaelis 常数 K_a , I 为抑制剂的浓度。

对于显示向下曲率特征的时间依赖抑制进展曲线, 根据方程 2 对单独设定所得的数据进行分析得出 k_{obs} :

$$[AMC] = v_{ss} t + (v_0 - v_{ss}) [1 - \exp(-k_{obs} t)] / k_{obs}$$

(2)

其中 $[AMC]$ 为经过时间 t 形成的产物的浓度, v_0 为起始反应速率而 v_{ss} 为终稳定状态的速率。然后以抑制剂浓度的线性函数分析 k_{obs} 值得出描述时间依赖抑制的表观二级速率常数($k_{obs}/$ 抑制剂浓度或 $k_{obs}/[I]$)。Morrison 等, (Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol, 1988, 61, 201) 完整描述了此动力学处理的详细讨论。

15

人破骨细胞吸收测定

从液氮储存下取出各份得自破骨细胞瘤的细胞悬浮液, 于 37°C 迅速温热并在 RPMI-1640 培养液中离心(于 4°C 1000rpm, 5min)洗涤一次。将所述培养液吸出并用鼠抗-HLA-DR 抗体代替, 在 RPMI-1640 培养液中作 1:3 稀释并于冰上孵育 30 分钟。通常混合所述细胞悬浮液。

20

将所述细胞用冷的 RPMI-1640 经离心(1000rpm, 5min 4°C)洗涤两次并随后转移至 15ml 的无菌离心管中。在改良 Neubauer 计数室中对单核细胞进行计数。

25

从存储瓶中取出山羊抗鼠 IgG 覆盖的足量磁珠 (5/单核细胞) 并放入 5ml 新鲜的培养液中(此操作可以洗掉有毒的叠氮化物防腐剂)。通过将所述珠固定于磁体上去除所述培养液并用新鲜的培养液代替。

将所述磁珠与细胞混合并将所述悬浮液于冰上孵育 30 分钟。通常混合所述悬浮液。将磁珠覆盖的细胞固定于磁体上并将剩余的细胞

(富含破骨细胞组分)倾出至无菌的 50ml 的离心管中。向所述磁珠覆盖的细胞中加入新的培养液以逐出任何捕获的破骨细胞。将此洗涤过程重复 10 次。弃去所述磁珠覆盖的细胞。

5 用大口径一次性塑料 pasteur 移液管使计数室充满所述样品在计数室中进行所述破骨细胞的计数。通过离心压积所述细胞并将所述破骨细胞密度在 EMEM 培养液中调至 $1.5 \times 10^4/\text{ml}$, 并补充 10% 小牛血清和 1.7g/L 碳酸氢钠。将每份 3ml 的细胞悬浮液(每次处理)倾出至 15ml 离心管中。离心压积这些细胞。向每一管中加入每份 3ml 的所述适当处理物(于 EMEM 培养液中稀释至 50uM)。同时包括适当的溶媒对照, 10 阳性对照(87MEM1 稀释至 100ug/ml)并有同形对照(IgG2a 稀释至 100ug/ml)。将此管于 37 °C 孵育 30 分钟。

将每份 0.5ml 细胞接种于 48 - 孔培养板内的无菌牙质切片(dentine slices)上并于 37 °C 孵育 2 小时。每一处理做一式四分筛选。将所述切片用温的 PBS(在 6 - 孔板上每孔 10ml)六次换液洗涤并随后 15 置于新鲜的处理或对照中并于 37 °C 孵育 48 小时。然后将所述切片于磷酸盐缓冲液中洗涤并在 2% 戊二醛(在 0.2M 二甲基胍酸钠中)中固化 5 分钟, 随后在水中洗涤并于缓冲液中 37 °C 孵育 5 分钟。然后将所述切片在冷水中洗涤并于冷的乙酸盐缓冲液/坚牢紫酱红中 4 °C 孵育 5 分钟。吸出过量的缓冲液并于水中洗涤后将所述切片空气干燥。

20 用亮场显微镜计数 TPAP 阳性破骨细胞并从牙质表面超声去除。用 Nikon/Lasertec ILM21W 共焦显微镜测定凹陷的体积 (pit volumes)。

概述

25 分别用 Bruker AM 250 或 Bruker AC 400 分光光度计于 250 或 400MHz 记录核磁共振光谱。CDCl₃ 为氟化氯仿, DMSO-d₆ 为六氟化二甲基亚砷, CD₃OD 为四氟化甲醇。化学位移以指由内标四甲基硅烷向低场移动的百万分之几为单位。NMR 数据缩写如下: s = 单峰, d = 双峰, t = 三峰, q = 四峰, m = 多峰, dd = 双双峰, dt

= 双三峰, app = 明显的, br = 宽的。J 指在 Hertz 中测定的 NMR 偶合常数。用 Perkin-Elmer 683 红外光谱仪记录连续波红外(IR)光谱, 并用 Nicolet Impact 400D 红外光谱仪记录傅里叶转换红外(FTIR)光谱。以传递方式记录 IR 和 FTIR 谱并用波数倒数(cm^{-1})表示带的位置。
 5 用快速原子轰击(FAB)或电喷射(ES)离子化技术在 VG70FE, PE Syx API III 或 VG ZAB HF 仪器上测定质谱。用 Perkin-Elmer 240C 元素分析仪进行元素分析。用 Thomas-Hoover 熔点装置测定熔点并不经校正。

10 用 Analtech 硅胶 GF 和 E. Merck 硅胶 60F-254 薄层板进行薄层层析。用 E. Merck Kieselgel 60(230-400 目)硅胶进行快速和重力层析。

需要说明一些材料购自 Aldrich Chemical Co(Milwaukee, Wisconsin), Chemical Dynamics Corp.(South Plainfield, New Jersey)和 Advanced Chemtech(Louisville, Kentucky)。

实施例

15 在下述合成实施例中, 温度为摄氏温度($^{\circ}\text{C}$)。除特别指明外, 所有原料由商业而得。不用进一步说明, 相信本领域的技术人员通过前述介绍可以最大限度的应用本发明。给出这些实施例是用于说明本发明而不是限制其范围。用权利要求作参考。

实施例 1

20 (2S, 1S')-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

a)N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基-L-亮氨酸基溴代甲酮

25 将 1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍(5.9g, 40.11mmol)在乙醚(200ml)中的溶液冷至 0°C 。缓慢加入 40%的氢氧化钾并于 0°C 将所述重氮甲烷收集于乙醚溶液中 30 分钟。

于 -40°C 下将 N-Cbz-L-亮氨酸基-L-亮氨酸(Bachem)(4.0g, 10.58mmol)于四氢呋喃中搅拌。加入 N-甲基吗啉(1.07g, 10.58mmol, 1.16ml)和氯代甲酸异丁酯(1.45g, 10.58mmol, 1.38ml)。将所述混合物于

- 40 °C 搅拌 15 分钟并随后过滤至冷烧瓶中以去除沉淀的盐。将过量预先制备的重氮甲烷溶液加至所述滤液中并将所述混合物于 0 °C 放置 16 小时。于 0 °C 加入过量的 30% HBr 的乙酸溶液并随后连续用 1.0N 柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液(仔细)和盐水洗涤所述溶液。将所述溶液用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发产生为白色固体的目标化合物(4.10g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34

(m, 5H), 6.51 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.04 (dd, 2H), 1.63 (m, 6H), 0.93 (m, 12H).

b)(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺

将实施例 1(a) 化合物(2.0g, 4.4mmol)和硫代草氨酸乙酯(ethyl thiooxamate)(0.59g, 4.4mmol)于乙醇中回流 4 小时。将溶剂蒸发并将所述残留物经层析(硅胶, 2.5% 甲醇/二氯甲烷)产生为白色固体的目标化合物(1.46g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (s,

1H), 7.21 (m, 5H), 6.40 (d, 1H), 5.13 (dd, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.41 (q, 2H), 4.06 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.47 (m, 4H), 1.33 (t, 3H), 0.73 (m, 12H).

实施例 2

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-羧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

于 0 °C 将实施例 1(c) 化合物(0.92g, 1.88mmol)在四氢呋喃中和 1.0N 氢氧化钠一起搅拌。搅拌 1 小时后, 将 1.0N 柠檬酸加入所述溶液中并用二氯甲烷萃取三次。真空蒸发合并的有机萃取物产生为白色固体的目标化合物(0.844g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40

(s, 1H), 7.23 (m, 5H), 6.89 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.14 (dd, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.44 (m, 4H), 0.81 (m, 12H).

实施例 3

5 (2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-甲酰胺基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

10 将实施例 2 的化合物(0.408g, 0.88mmol)在四氢呋喃中冷至 -40°C 并用 N-甲基吗啉(0.185g, 1.85mmol, 0.2ml)和氯代甲酸异丁酯(0.12g, 0.88mmol, 0.11ml)处理。于 -40°C 将所述混合物搅拌 15 分钟并向所述溶液中通入氨气几分钟。使所述混合物温热至室温并用乙酸乙酯稀释然后连续用 1.0N 柠檬酸、5%碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。用硫酸镁干燥所述有机溶液, 过滤并蒸发, 将残留物层析(硅胶, 3%甲醇/二氯甲烷)产生为白色固体的目标化合物(0.245g)。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.02 (dd, 2H), 4.07 (m, 1H), 1.66-1.42 (m, 6H), 0.82 (m, 12H).

实施例 4

20 (2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-氟基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

25 将实施例 3 化合物(0.185g, 0.4mmol)溶于二氯甲烷中, 冷却至 0°C 并用 TFAA(0.093g, 0.44mmol, 0.06ml)和吡啶(0.07g, 0.88mmol, 0.07ml)处理。3 小时后, 将所述混合物倒至饱和碳酸氢钠水溶液中并用二氯甲烷萃取。用 5%盐酸和盐水洗涤所述有机萃取物, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发为油, 经层析(硅胶, 40%乙酸乙酯/己烷)产生为白色固体的目标化合物(0.095g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.29 (s, 5H), 6.51 (br d, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 1.78-1.41 (m, 6H), 0.83 (m, 12H).

实施例 5

5 (2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-[2-(N'-苄基甲酰胺基)]噻唑-4-基]-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

于氩气环境室温下将苄胺(0.03g, 0.29mmol, 0.03ml)、BOP 试剂(0.115g, 0.26mmol)和三乙胺(0.026g, 0.26mmol, 0.04ml)加至实施例 2 化合物(0.12g, 0.26mmol)的二氯甲烷溶液中并将其搅拌 16 小时。用水洗涤所述溶液并随后用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥所述有机层, 过滤并
10 蒸发得到残留物, 将其经层析(硅胶, 40%乙酸乙酯/己烷)后得到为白色固体的目标化合物(0.065g). ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (br s, 1H), 7.33 (m, 10H), 6.48 (br d, 1H), 5.15 (dd, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.12 (m, 1H), 1.72-1.40 (m, 6H), 0.85 (m, 12H).

15

实施例 6

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-[2-[N'-(3-甲基丙基)甲酰胺基]噻唑-4-基]-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

20 根据实施例 5 的方法, 以异丁基胺代替苄胺制备目标化合物(0.074g). ¹H NMR(400MHz,

CDCl₃) δ 7.27 (s, 5H), 7.19 (s, 1H), 6.38 (br d, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.20 (dd, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.69-1.40 (m, 6H), 0.90 (d, 6H), 0.81 (m, 12H).

25

实施例 7

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-[2-[N'-(2-苯基乙基)甲酰胺基]

噻唑-4-基]-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

根据实施例 5 的方法, 以 2-苯基乙胺取代苄胺制备目标化合物 (0.070g).

¹H

5 NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.11 (m, 11H), 6.35 (br d, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.87 (t, 2H), 1.69-1.40 (m, 6H), 0.80 (m, 12H).

实施例 8

10 (2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

a) N-叔丁氧基羰基-(L)-亮氨酸酰胺

15 于 -40 °C 将氯代甲酸异丁酯 (2.7g, 20.0mmol) 和 N-甲基吗啉 (4.2g, 42mmol) 加至 N-叔丁氧基羰基-(L)-亮氨酸 (Advanced Chemtech) (5.0g, 20.0mmol) 的无水 THF (100ml) 溶液中。搅拌 15 分钟后, 再向所述混合物中通入氨气 15 分钟, 然后温热至室温并搅拌 2 小时。将混合物过滤并将滤液真空浓缩得到为白色固体的目标化合物 (4.9g, 19.7mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.38 (br s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 5.04 (br d, 1H), 4.13 (m, 1H), 1.71-1.49 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.92 (dd, 6H).

20 b) N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸硫代酰胺

将 Lawessons 试剂 (2.51g, 6.21mmol) 加至实施例 8(a) 化合物 (2.38g, 10.35mmol) 的无水 THF 的搅拌的溶液中并将所述混合物于氩气环境中室温下搅拌过夜。蒸发所述溶剂并将所述残留物层析 (硅胶, 2.5% 甲醇/二氯甲烷) 后得到为白色固体的目标化合物 (2.3g).

¹H

25 NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (br s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 5.28 (br d, 1H), 4.52 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (d, 6H).

c) (1S)-1-(叔丁氧基羰基)氨基-1-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3-甲基

丁烷

于氩气环境中、 -10°C 下将实施例 8(b)化合物(2.40g, 9.76mmol)于无水丙酮(20ml)中搅拌。加入溴代丙酮酸乙酯(2.12g, 10.73mmol, 1.35ml)并于 -10°C 搅拌 1 小时。将所述溶液倒至充分搅拌的氯仿和水的混合物中并用碳酸氢钠饱和。分离有机相并用氯仿萃取水相。用 MgSO_4 干燥合并的有机提取物, 过滤并蒸发为油。用 TFAA(2.19g, 10.73 mmol, 1.5ml)和吡啶(1.70g, 21.47mmol, 1.75ml)将所述油状残留物于二氯甲烷中在 20°C 处理 1 小时。真空去除过量的溶剂并将所述残留物溶于二氯甲烷中。用饱和碳酸氢钠水溶液和 1.0N KHSO_4 洗涤所述溶液至 pH 7。将所述溶液经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发为油状物, 经层析(4%甲醇/二氯甲烷)后得到为棕色固体的目标化合物(1.2g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H), 5.04 (br d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.31 (q, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.32 (t, 3H), 0.85 (dd, 6H).

d)(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺

将实施例 8(c)化合物(1.0g, 2.92mmol)溶于无水 TFA(1.0ml)中并搅拌 15 分钟。用甲醇稀释所述溶液并真空蒸发。将获得的部分残留物(0.36g, 1.49mmol)溶于含 N-Cbz-L-亮氨酸(0.394g, 1.49mmol)、BOP 试剂(0.66g, 1.49mmol)和三乙胺(0.73g, 7.2mmol, 1.0ml)的二氯甲烷中并于室温搅拌 16 小时。用水然后用盐水洗涤所述溶液并经硫酸镁干燥, 过滤蒸发为残留物, 将其经层析(硅胶, 40%乙酸乙酯/己烷)后得到为白色固体的目标化合物(0.396g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.25 (s, 5H), 6.61 (br d, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.09 (br d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.33 (q, 2H), 4.10 (m, 1H), 1.90-1.58 (m, 6H), 1.29 (t, 3H), 0.81 (dd, 12H).

实施例 9

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羧基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

根据实施例 2 的方法, 以(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-羧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺制备目标化合物(0.301g).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.24 (m, 5H), 7.11 (d, 1H), 5.30 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 1.88-1.40 (m, 6H), 0.71 (dd, 12H).

实施例 10

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻二唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

a) N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸甲酯

将三乙胺(3.34g, 33.0mmol, 4.60ml)加至 L-亮氨酸甲酯盐酸盐(Aldrich)(6.00g, 33.0mmol)和碳酸氢二叔丁酯(7.21g, 33.0mmol)的 THF(35ml)搅拌悬浮液中。将所述混合物于室温下搅拌 3 天。用乙酸乙酯稀释所述混合物并用 1N HCl (2 次)、水和饱和盐水洗涤, 然后经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩得到为无色油状的目标化合物(8.02g, 99%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.88 (d, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 7.73 (s, 3H), 1.75-1.48 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.96 (d, 3H), 0.93 (d, 3H).

b) N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸酰肼

将肼水合物(16.38g, 327mmol, 15.9ml)加至实施例 10(a)化合物(8.02g, 32.7mmol)在甲醇(250ml)中的搅拌的溶液中。于室温下搅拌 22 小时后, 浓缩所述溶液并使残留物与甲苯共沸得到白色泡沫状目标化

合物(8.02g, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (br s, 1H), 4.99 (d, 2H), 4.12-4.10 (m, 1H), 3.94 (br s, 2H), 1.68-1.49 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.95 (d, 3H), 0.92 (d, 3H).

5

c)(2S)-N-[2-(苄氧基羰基)氨基-4-甲基戊酰基]-N'-羧基乙氧基碳酰肼

10 将乙基草酰氯(4.91g, 36.0mmol, 4.02ml)加至实施例 10(b)化合物(8.02g, 32.7mmol)和吡啶(2.85g, 36.0mmol, 2.91ml)在二氯甲烷(200ml)的搅拌的溶液中。于室温搅拌 2 小时后, 用 1N HCl、水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤所述溶液, 然后经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩得到为白色泡沫状的目标化合物(9.84g, 87%).

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (br s, 2H), 5.04 (d, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.28 (m, 1H), 1.77-1.56 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.39 (t, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.94 (d, 3H).

d)(1S)-1-(叔丁氧基羰基)氨基-1-(4-羧基乙氧基噻二唑-2-基)-3-甲基丁烷

20 将 Lawesson's 试剂(1.46g, 3.62mmol)加至实施例 10(c)(2.50g, 7.24mmol)在甲苯(70ml)的搅拌的溶液中。将所述混合物加热回流 3 小时。用乙醚稀释所述溶液, 用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 然后经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩为淡黄色油。将粗品物质经 75g 230-400 目硅胶快速层析, 用 1:4 乙酸乙酯/己烷洗脱得到为淡黄色固体的目标化合物(1.75g, 70%).

25

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.19 (m, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.51 (q, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.00 (d, 3H), 0.98 (d, 3H).

e)(1S)-1-氨基-1-(4-羧基乙氧基噻二唑-2-基)-3-甲基丁烷二-三氟乙酸盐

将 TFA(10ml)加至实施例 10(d)化合物(1.75g, 5.1mmol)在二氯甲烷(40ml)的搅拌的溶液中。于室温下搅拌 5 分钟后, 浓缩所述溶液得到为油状淡黄色固体的目标化合物(2.40g, 100%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (br s, 4H), 5.20 (m, 1H), 4.51 (q, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.00 (t, 3H).

f)(2S,1'S)-2-(苄氧基羧基)氨基-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻二唑-2-基)-3-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺

将三乙胺(243.1mg, 2.40mmol, 0.335ml)加至实施例 10(e)化合物(566.1mg, 1.20mmol)、N-Cbz-L-亮氨酸(250.5mg, 1.32mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(253.3mg, 1.32mmol)和 1-羟基苯并三唑(32.5mg, 0.24mmol)在 2.5ml DMF 的搅拌的溶液中。于室温下搅拌 3 天后, 用乙酸乙酯稀释所述混合物并用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 然后经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩得到黄色油。将粗品物质经 20g 230-400 目硅胶快速层析纯化, 用 1:2 乙酸乙酯/己烷洗脱得到为白色固体的目标化合物(271mg, 46%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 5H), 6.77 (d, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.12 (dd, 2H), 4.51 (q, 2H), 4.20 (m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.45 (t, 3H), 0.97-0.92 (m, 12H).

实施例 11

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羧基)氨基-N-[1'-(2-羧基-2,2,2-三氟乙氧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

于室温下将实施例 2 化合物(0.200g, 0.433mmol)、1,1,1 三氟乙醇(.052g, 0.52mmol, .04ml)、吡啶(0.1ml)和碳酸氢二叔丁酯(0.104g,

0.477mmol)于乙酸乙酯中搅拌 16 小时。用乙酸乙酯稀释所述溶液并连续用 5% 盐酸、10% 碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 过滤并蒸发得到残留物, 将其经层析(硅胶, 20% 乙酸乙酯/己烷)后得到为白色固体的目标化合物(0.098g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (s, 1H), 7.36 (s, 5H), 6.64 (d, 1H), 5.22 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 1.66-1.41 (m, 6H), 0.87 (m, 12H).

10

实施例 12

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羧基乙氧基噁二唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

a)(1S)-1-(叔丁氧基羰基)氨基-1-(4-羧基乙氧基噁二唑-2-基)-3-甲基丁烷

将亚硫酸氯(1.12g, 9.41mmol, 0.69ml)加至实施例 10(c)化合物(2.50g, 7.24mmol)和吡啶(1.49g, 18.8mmol, 1.52ml)在乙醚(5ml)的搅拌的溶液中。于室温下搅拌 2 小时后, 过滤去除固体并浓缩滤液。将所述残留物溶于甲苯中并加热回流。12 小时后, 浓缩所述溶液得到棕色油。将所述残留物经 175g 230-400 目硅胶快速层析, 用 1:4 乙酸乙酯/己烷洗脱得到为淡黄色油的目标化合物(0.84g, 35%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.14 (m, 1H), 5.03 (br d, 1H), 4.52 (q, 2H), 1.78-1.70 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.99 (d, 6H).

b)(1S)-1-氨基-1-(4-羧基乙氧基噁二唑-2-基)-3-甲基丁烷

根据实施例 10(e)的方法, 用(1S)-1-(叔丁氧基羰基)氨基-1-(4-羧基乙氧基噁二唑-2-基)-3-甲基丁烷代替 (1S)-1-(叔丁氧基羰基)氨基-1-(4-羧基乙氧基噁二唑-2-基)-3-甲基丁烷制备目标化合物(582mg, 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.99

(t, 1H), 4.52 (q, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.00 (t, 6H).

5 c)(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羧基乙氧基噁二唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺

根据实施例 10(f)的方法, 用(1S)-1-氨基-1-(4-羧基乙氧基噁二唑-2-基)-3-甲基丁烷代替 (1S)-1-氨基-1-(4-羧基乙氧基噁二唑-2-基)-3-甲基丁烷制备目标化合物(235mg, 39%).

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (s, 5H), 6.64 (s, 1H), 5.45-5.39 (m, 1H), 5.12 (m, 3H), 4.52 (q, 2H), 4.20 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 3H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.46 (t, 3H), 0.97-0.92 (m, 12H).

15 实施例 13

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基-L-亮氨酰基)氨基-N-[1'-(4-羧基乙氧基噁二唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

将实施例 8(c)化合物(160.7mg, 0.47mmol)溶于无水 TFA(1.0ml)中并搅拌 15 分钟。用甲醇稀释所述溶液并蒸发至干。将残留物溶于
20 DMF(2ml)中并将 N-Cbz-L-亮氨酰基-L-亮氨酸(194.0mg, 0.52mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(99.0mg, 0.52mmol)和 1-羟基苯并三唑(13.0mg, 0.094mmol)和三乙胺(94.7mg, 0.936mmol, 0.13ml)加至上述所得溶液中。于室温下搅拌 24 小时后, 用乙酸乙酯稀释所述混合物并用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 然后
25 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。所述残留物经 230-400 目硅胶快速层析, 用乙酸乙酯/己烷洗脱得到目标化合物(0.146g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.14 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.37 (m, 2H), 5.08 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.39 (q, 2H), 4.18 (m, 1H), 1.98 - 1.45 (m, 9H), 1.38 (t, 3H), 0.94 - 0.86 (m, 18H).

5

实施例 14

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-甲酰胺基噁二唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

向实施例 12 化合物(96.8mg, 0.2mmol)在乙醇(2ml)中的溶液中通入氨气 5 分钟。再搅拌 5 分钟后, 浓缩所述溶液得到为白色固体的目标化合物(91.2mg, 98%).

10

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.29 (s, 5H), 5.90 (d, 1H), 5.30 (t, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.59-1.43 (m, 4H), 0.92-0.85 (m, 12H).

15

实施例 15

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-羰基乙氧基噁唑-4-基)-3'-甲基丁基]-3-甲基戊酰胺的制备

a)N-(9-苄基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基溴甲酮

根据实施例 1(a)的方法, 用 N-(9-苄基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基-L-亮氨酸制备目标化合物(5.6g).

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

7.71 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.22 (dd, 2H), 5.08 (d, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.36 (dd, 2H), 4.13 (dd, 2H), 3.89 (dd, 2H), 1.62-1.41 (m, 3H), 0.88 (m, 6H).

25

b)(1S)-1-(2-羰基乙氧基噁唑-4-基)-1-(9-苄基甲氧基羰基)氨基-3-甲基丁烷

根据实施例 1(b)的方法, 用 N-(9-苄基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基溴甲酮代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基-L-亮氨酸基溴甲酮制备目标化合物

(4.13g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.32 (dd, 2H), 7.22 (dd, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.31 (d, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.40 (q, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.08 (t, 1H), 1.62-1.41 (m, 3H), 1.36 (t, 3H), 0.88 (m, 6H).

5

c)(1S)-1-氨基-1-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3-甲基丁烷

于室温下将实施例 15(b) 化合物(0.5g, 1.1mmol)在 5%吡啶/DMF 溶液中搅拌 10 分钟。蒸发溶剂并真空干燥所得固体得到目标化合物(0.27g)。

10

d)(2S, 1'S)-2-(苄氧基羧基)氨基-N-[1'-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-3-苯基丙酰胺

根据实施例 5 的方法, 用(1S)-1-氨基-1-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3-甲基丁烷代替苄胺, 用 N-Cbz-L-苯丙氨酸代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羧基)氨基-N-[1'-(2-羧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺制备目标化合物(0.162g)。

15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (m, 5H), 6.12 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.10 (q, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.37 (q, 2H), 4.21 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 1.62 (m, 3H), 1.37 (t, 3H), 0.81 (m, 6H).

20

实施例 16

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羧基-L-亮氨酸基)氨基-N-[1'-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

根据实施例 5 的方法, 用(1S)-1-氨基-1-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3-甲基丁烷代替苄胺, 用 N-Cbz-L-亮氨酸基-L-亮氨酸代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羧基)氨基-N-[1'-(2-羧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺制备目标化合物(0.098g)。

25

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (s, 1H), 7.25 (m, 5H), 6.87 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.16 (q, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 1.74-1.38 (m, 9H), 1.32 (t, 3H), 0.80 (m, 15H).

实施例 17

5 (2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(5-巯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

a) N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基-L-亮氨酸甲酯

10 将 N-Cbz-L-亮氨酸 (Chemical Dynamics) (1.32g, 4.97mmol)、L-亮氨酸甲酯盐酸盐 (Aldrich) (0.99g, 5.47mmol)、1-羟基苯并三唑 (0.14g, 1.0mmol) 和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.05g, 5.47mmol) 混合, 溶于 25ml DMF 中并于室温搅拌 15 小时。用乙酸乙酯 (250ml) 稀释所述溶液并用水、0.1N HCl、饱和 NaHCO_3 水溶液和饱和盐水连续洗涤, 然后干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。经 230-400 目硅胶快速层析纯化其残留物, 用 1:3 乙酸乙酯己烷洗脱, 得到为白色固体的目标化合物 (1.28g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.32 (m, 5H), 6.28 (d, 1H), 5.28 (m, 3H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.69-1.54 (m, 6H), 0.96-0.92 (m, 12H).

20 b) N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基-L-亮氨酸酰基酰肼

将水合肼 (1.63g, 32.6mmol, 1.58ml) 加至实施例 17(a) 化合物 (1.28g, 3.26mmol) 在 25ml 甲醇的搅拌的溶液中并将所述溶液于室温下搅拌 15 小时。将所述溶液蒸发至干得到为白色固体的目标化合物 (1.28g, 100%)。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (br s, 1H), 7.35-7.32 (m, 5H), 6.67 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.88 (br s, 2H), 1.64-1.51 (m, 6H), 0.92-0.88 (m, 12H).

c)(2S, 1S')-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(5-巯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺

5 将三乙胺(0.155g, 1.53mmol, 0.213ml)和二氯硫化碳(0.088g, 0.76mmol, 0.058ml)加至实施例 17(b)化合物(0.3g, 0.76mmol)在 1.5ml 氯仿的搅拌的溶液中。将所述溶液加热回流 3 小时, 然后冷至室温。用乙酸乙酯稀释所述混合物, 用水和饱和盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将所述残留物经 230-400 目硅胶快速层析纯化, 用 11% 10 甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱得到为白色固体的目标化合物(0.20g, 61%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 6H), 6.85 (d, 1H), 5.37 (d, 1H), 5.14 (m, 3H), 4.24 (m, 1H), 1.65 (m, 6H), 0.95-0.87 (m, 12H).

15 实施例 18

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-巯基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

20 将实施例 1(a)化合物(1.0g, 2.2mmol)和二硫代氨基甲酸铵(0.25g, 2.2mmol)溶于乙醇中并加热至 55 °C 13 小时。蒸发溶剂将残留物经层析(硅胶, 20%乙酸乙酯/己烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(0.58g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.11 (q, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 1.49 (m, 6H), 0.78 (m, 12H).

25 实施例 19

(2S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)甲基-4-甲基戊酰胺的制备

a) 1-(叔丁氧基羰基)氨基-1-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)甲烷

根据实施例 8(a)-8(c)的方法, 在步骤(a)中用 N-叔丁氧基羰基甘氨酸代替 N-叔丁氧基羰基-(L)-亮氨酸制备目标化合物(1.9g, 总收率 58%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11

(s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.56 (d, 2H), 4.43 (q, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.42 (t, 3H).

b) (2S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)甲基-4-甲基戊酰胺

根据实施例 13 的方法, 用 1-(叔丁氧基羰基)氨基-1-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)甲烷代替(1S)-1-(叔丁氧基羰基)氨基-1-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷, 用 N-Cbz-L-亮氨酸代替 N-Cbz-L-亮氨酸制备目标化合物(0.120g, 32%). $\text{MS}(\text{MH}^+)$: 434.2.

实施例 20

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-苄氧基羰基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

将实施例 2 的化合物(0.105g, 0.22mmol)溶于二氯甲烷中并用 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺甲碘化物(0.062g, 0.22mmol)和苄醇(0.03ml, 0.22mmol)处理。使所述混合物于室温下搅拌 4 小时并蒸发溶剂, 将得到的残留物经层析(硅胶, 30%乙酸乙酯/己烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(0.04g).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (s, 1H), 7.26 (m, 10H), 6.50 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.11 (q, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 1.49 (m, 6H), 0.78 (m, 12H).

实施例 21

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-4-甲基-N-[3'-甲基-1'-(2-苄氧基羰基噻唑-4-基)丁基]戊酰胺的制备

根据实施例 20 的方法, 用苯酚代替苄醇制备目标化合物 (0.075g).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 7.26 (m, 10H), 6.49 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 1.49 (m, 6H), 0.82 (m, 12H).

5

实施例 22

10 (2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-4-甲基-N-[3'-甲基-1'-[2-(2-甲基丙氧基羰基)噻唑-4-基]丁基]戊酰胺的制备

根据实施例 20 的方法, 用异丁醇代替苄醇制备目标化合物 (0.075g).

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (m, 6H), 6.50 (d, 1H), 5.11 (q, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.11 (d, 2H), 3.91 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.70- 1.39 (m, 6H), 0.82 (d, 6H), 0.78 (m, 12H).

实施例 23

20 (2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羰基乙氧基噻唑-2-基)乙基]-4-甲基戊酰胺的制备

根据实施例 19 的方法, 在步骤(a)中用 N-叔丁氧基羰基-L-丙氨酸代替 N-叔丁氧基羰基甘氨酸, 在步骤(b)中用 N-Cbz-D-亮氨酸代替 N-Cbz-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(0.135g, 36%). $\text{MS}(\text{MH}^+)$: 448.2.

25

实施例 24

(2R, 1'R)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(4-羰基乙氧基噻唑-2-基)乙基]-4-甲基戊酰胺的制备

根据实施例 19 的方法, 在步骤(a)中用 N-叔丁氧基羰基-D-丙氨酸代替 N-叔丁氧基羰基甘氨酸, 在步骤(b)中用 N-Cbz-D-亮氨酸代替 N-Cbz-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(0.110g, 29%)。MS(MH⁺): 448.2。

5

实施例 25

(2S, 1'S) -N-[1'-(2-氨基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-2-(苄氧基羰基)氨基-4-甲基戊酰胺的制备

10 将硫脲(0.142g, 1.87mmol)加至实施例 1(a)化合物(0.85g, 1.87mmol)在 4ml 乙醇的搅拌的溶液中。将所述溶液于室温搅拌 90 分钟。将所述溶液浓缩, 使残留物溶于乙酸乙酯中并用饱和 NaHCO₃ 水溶液和饱和盐水洗涤, 然后干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将残留物经 230-400 目硅胶快速层析纯化, 用 1:1 乙酸乙酯/己烷洗脱得到为白色固体的目标化合物(0.64g, 78%)。 ¹H

15 NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 5H), 6.30 (m, 2H), 5.12 (m, 3H), 4.95-4.91 (m, 3H), 4.16 (m, 1H), 1.63 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 12H)。

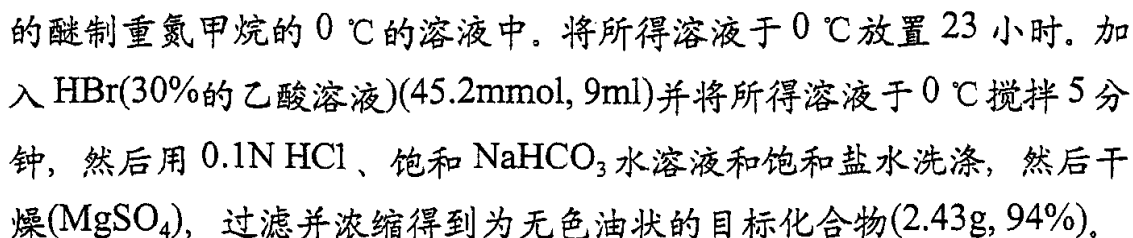
实施例 26

20 (1S)-N-[4-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-2-基羰基]-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)酰肼的制备

a)N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基溴代甲酮

25 将 1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍(6.65g, 45.2mmol)在乙醚(225ml)中的溶液冷至 0℃。缓慢加入 40%氢氧化钠并使重氮甲烷于 0℃汇集于所述乙醚溶液中 30 分钟。然后倾出所述乙醚溶液并置于 0℃。

将 N-Cbz-L-亮氨酸(2.10g, 7.6mmol)溶于 THF(10ml)中, 冷至 -40℃并加入 4-甲基吗啉(0.77g, 7.6mmol, 0.83ml), 随后滴加氯代甲酸异丁酯(1.04g, 7.6mmol, 0.98ml)。15 分钟后, 将所述溶液过滤至预先制备



10

CDCl₃) δ 7.41 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 5H), 5.40 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.98 (q, 1H), 4.48 (q, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.93 (d, 3H).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 5H), 5.18 (d, 1H), 5.09 (dd, 2H), 4.95 (q, 1H), 4.07 (d, 2H), 1.71 (t, 2H), 1.55 (m, 1H), 0.96 (d, 3H), 0.94 (d, 3H).

d) (1S)-N-[4-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-2-基羰基]-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)酰肼

25 将实施例 26(c)化合物(100mg, 0.28mmol)、 N-Cbz-L-亮氨酸(80.5mg, 0.30mmol)、 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(58.2mg, 0.30mmol)和 1-羟基苯并三唑(7.5mg, 0.06mmol)在 DMF(0.6mmol)中的溶液于室温下搅拌 18 小时。用乙酸乙酯稀释所述

溶液并连续用 0.1N HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和饱和盐水洗涤，然后干燥(MgSO₄)，过滤并浓缩。将残留物经 230-400 目硅胶快速层析纯化，用 1:1 乙酸乙酯/己烷洗脱得到为白色固体的目标化合物(111.4mg, 66%)。 mp 110-112 °C。

5

实施例 27

N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基-N'-苄氧基羰基-L-亮氨酸基-L-亮氨酸基酞肼的制备

a)N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基-L-亮氨酸甲酯

10 根据实施例 26(d)的方法，用 L-亮氨酸甲酯盐酸盐代替(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(2-肼基羰基噻唑-4-基)-3-甲基丁烷制备为白色固体的目标化合物(1.28g, 66%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.32 (m, 5H), 6.28 (d, 1H), 5.28 (m, 3H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.69-1.54 (m, 6H), 0.96-0.92 (m, 12H)。

b)N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基-L-亮氨酸基酞肼

15 根据实施例 26(c)的方法，用 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基-L-亮氨酸甲酯代替(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3-甲基丁烷制备为白色固体的目标化合物(1.28g, 100%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (br s, 1H), 7.35-7.32 (m, 5H), 6.67 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.88 (br s, 2H), 1.64-1.51 (m, 6H), 0.92-0.88 (m, 20 12H)。

c)N-苄基羰基-L-亮氨酸基-N'-苄氧基羰基-L-亮氨酸基-L-亮氨酸基酞肼

25 根据实施例 26(d)的方法，用 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基-L-亮氨酸基酞肼代替(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(2-肼基羰基噻唑-4-基)-3-甲基丁烷制备为白色固体的目标化合物(0.059g)。 MS(M+Na⁺): 662.1。

实施例 28

(1S)-N-[2-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸)酰胺

a) N-叔丁氧基羰基-(L)-亮氨酸酰胺

于 - 40 °C 向 N-叔丁氧基羰基-(L)-亮氨酸(7.0g, 28.1mmol)的无水 THF(100ml)溶液中加入氯代甲酸异丁酯(3.8g, 28.1mmol)和 N-甲基吗啉(6.0, 59mmol)。搅拌 15 分钟后, 再向混合物中通入氨气 15 分钟, 然后温热至室温并搅拌 2 小时。过滤混合物并将滤液真空浓缩得到为白色固体的目标化合物(6.5, 28.0mmol)。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.38 (br s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 5.04 (br d, 1H), 4.13 (m, 1H), 1.71-1.49 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.92 (dd, 6H)。

b) N-叔丁氧基羰基-(L)-亮氨酸硫代酰胺

向实施例 26(a)化合物(6.5, 28.0mmol)的无水 THF 的搅拌的溶液中加入 Lawesson's 试剂(6.8g, 16.9mmol)并将所述混合物于室温、氩气下搅拌过夜。蒸发溶剂并将所述残留物经层析(硅胶, 12%乙酸乙酯/己烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(5.4g, 77%)。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.54 (br s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 5.28 (br d, 1H), 4.52 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (m, 6H)。

c) (1S)-1-(叔丁氧基羰基)氨基-1-(4-羰基乙氧基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷

于 - 10 °C 在氩气环境中搅拌实施例 26(b)化合物(5.4g, 21.7mmol)的无水丙酮 (100ml) 溶液。加入溴代丙酮酸乙酯(4.7g, 23.9mmol)并于 - 10 °C 搅拌 1 小时。将所述溶液倾至充分搅拌的氯仿和水的混合物中, 然后再倾至饱和的碳酸氢钠溶液中。分离有机相并用氯仿萃取水层。用 MgSO₄ 干燥合并的有机相, 过滤并浓缩为油状物。并用 TFAA(5.0g, 23.9mmol)和吡啶(3.8g, 47.8mmol)在二氯甲烷中将所述油

状残留物于 - 20 °C 处理 1 小时。减压除去过量的溶剂并将其残留物溶于二氯甲烷中。用饱和的碳酸氢钠水溶液和 1.0N KHSO₄ 将所述溶液洗涤至 pH 7。将所述溶液经硫酸镁干燥，过滤并浓缩为油状物，经层析(硅胶， 7.5% 乙酸乙酯/己烷)纯化得到为棕色固体的目标化合物 (4.5g, 61%)。

¹HNMR

(400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 5.04 (br d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.31 (q, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.32 (t, 3H), 0.85 (dd, 6H).

d)(1S)-1-(苄氧基羰基)氨基-1-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷

将实施例 26(c)化合物(0.250g, 0.731mmol) 溶于 TFA(2ml)中并于室温下搅拌 15 分钟，用甲醇稀释并真空浓缩。将所述残留物溶于二氯甲烷中并用三乙胺(0.739g, 7.31mmol)处理，随后用氯代甲酸苄酯(1.2g, 7.31mmol)处理。将所述溶液于室温下搅拌 2 小时，分配于乙酸乙酯/水中。用盐水洗涤有机层，合并，干燥(MgSO₄)并浓缩为残留物，将该残留物经层析(硅胶， 15% 乙酸乙酯/己烷)纯化得到为油状的目标化合物(0.198g, 72%)。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 5.51 (br d, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.37 (q, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.39 (t, 3H), 0.95 (m, 6H).

e)(1S)-N-[2-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羧基]-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)酰肼

根据实施例 26(c)-1(d)的步骤，但在步骤(c)中用(1S)-1-(苄氧基羰基)氨基-1-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷代替(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3-甲基丁烷制备目标化合物。

MS(MH⁺): 610.0

实施例 29

2,2'-(N,N'-双-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)碳酰肼的制备

向 N-Cbz-亮氨酸(Chemical Dynamics Corp.)(2.94g, 11.1mmol)在 22ml DMF 的搅拌的溶液中加入碳酰肼(0.5g, 5.6mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.13g, 11.1mmol)和 1-羟基苯并三唑(0.3g, 2.2mmol)。于室温下搅拌 22 小时后, 将所述溶液倾至 500ml 水中。真空过滤收集沉淀并用水(4X150ml)和二氯甲烷(4X150ml)洗涤, 然后真空干燥得到为白色固体的目标化合物(1.49g, 46%)。MS(ESI): 607.1(M+Na)⁺。

实施例 30

2,2'-(N,N'-双环己基乙酰基)碳酰肼的制备

根据实施例 29 的方法, 但用环己基乙酸代替 N-Cbz-L-亮氨酸制备目标化合物(0.410g, 73%)。MS(ESI): 339.3(M+H)⁺。

实施例 31

2,2'-(N,N'-双甲基戊酰基)碳酰肼的制备

根据实施例 29 的方法, 但用 4-甲基戊酸代替 N-Cbz-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(0.212g, 44%)。MS(ESI): 287.3(M+H)⁺。

实施例 32

2,2'-(N,N'-双-2-环戊基乙酰基)碳酰肼的制备

根据实施例 29 的方法, 但用环戊基乙酸代替 N-Cbz-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(0.345g, 67%)。MS(ESI): 311.2(M+H)⁺。

实施例 33

2,2'-(N,N'-双-2-苄氧基羰基甘氨酰基)碳酰肼的制备

根据实施例 29 的方法, 但用 N-Cbz-甘氨酸代替 N-Cbz-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(0.719g, 91%)。MS(ESI): 473.1(M+H)⁺。

实施例 34

2,2'-(N,N'-双-乙酰基-L-亮氨酰基)碳酰肼的制备

根据实施例 29 的方法, 但用 N-乙酰基-L-亮氨酸代替 N-Cbz-亮氨酸

酸制备为白色固体的目标化合物(0.153g, 23%)。 MS(ESI): 401.3 (M+H)⁺。

实施例 35

2,2'-(N,N'-双-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)碳酰肼的制备

5 根据实施例 29 的方法, 但用 N-Cbz-丙氨酸代替 N-Cbz-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(0.762g, 91%)。 MS(ESI): 501.1(M+H)⁺。

实施例 36

2-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)-2'-[N'-(4-甲基戊酰基)]碳酰肼的制备

10 a) N-苄氧基羰基-L-亮氨酸甲酯

向亮氨酸甲酯盐酸盐(5.0g, 27.5mmol)在 1,4-二氧六环(50ml)的溶液中加入碳酸钠(30.3ml, 2M 水中), 接着加入氯代甲酸苄酯(4.69g, 27.5mmol)。将所述混合物于室温下搅拌 24 小时, 然后于乙酸乙酯和水中分配。收集有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到无色油状的目标化合物(7.67g, 100%)。
 15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39 (m, 5H), 5.38 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.73 - 1.50 (m, 3H), 0.94 (m, 6H)。

b) N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基酰肼

20 向实施例 36(a)化合物(7.67g, 27.5mmol)的甲醇(40ml)溶液中加入肼一水合物(13.5g, 270mmol)。将所述溶液于室温下搅拌 24 小时, 同时分配于乙酸乙酯和水中。收集有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到灰白色固体状的目标化合物(7.67g, 100%)。

25 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 5.64 (d, 1H), 5.09 (dd, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.81 (s br, 2H), 1.69 - 1.51 (m, 3H), 0.92 (dd, 6H)。

c) 1-苄氧基羰基氨基-3-甲基-1-(1,3,4-噁二唑-2-酮基)丁烷

于 0 °C 将实施例 36(b) 化合物(1.0g, 3.58mmol)的二氯甲烷 (12ml) 溶液滴加至氯代甲酸 4-硝基苯酯(0.361g, 1.79mmol)在二氯甲烷(8ml) 的溶液中。将所述溶液温热至室温并搅拌 1 小时, 同时分配于乙酸乙酯和水中。用 NaHCO₃ 水溶液洗涤有机层并收集, 干燥(MgSO₄), 过
 5 滤并浓缩为残留物, 经层析(20%乙酸乙酯/己烷)纯化得到为淡黄色固体的目标化合物(0.322g, 59%)。 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.18 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 5.13 (m, 3H), 4.79 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 0.98 (dd, 6H).

d)4-甲基戊酰基酰肼

根据实施例 36(b)的方法, 但用异己酸乙酯代替苄氧基羰基-L-亮氨酸甲酯制备为白色固体的目标化合物(1.8g, 100%).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s br, 1H), 3.62 (s br, 2H), 2.13 (t, 2H), 1.51 (m, 3H), 0.85 (d, 6H).

e)2-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)-2'[N'-(4-甲基戊酰基)]碳酰肼

将实施例 36(c)化合物(0.100g, 0.325mmol)和实施例 36(d)化合物 (0.042g, 0.325mmol)混合并溶于乙醇(1ml)中。将所述溶液回流 24 小时
 20 然后浓缩为黄色固体残留物, 将其用冷的二氯甲烷洗涤得到为白色固体的目标化合物(0.053g, 37%)。 MS(MH⁺): 436.2。

实施例 37

双-(Cbz-亮氨酸酰基)-1,3-二氨基-丙-2-酮的制备

将 Cbz-亮氨酸(500mg, 1.88mmol)和 EDCI(558mg, 1.88mmol)溶于
 25 含有 1,3-二氨基-丙-2-醇(85mg, 0.94mmol)和 Hunig 氏碱(0.3ml, 1.88mmol)的 DMF(4.0ml)溶液中并于 RT 搅拌过夜。用 EtOAc(20ml) 稀释所述反应物并用水(2x20ml)萃取。用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。然后将所述中间体溶于丙酮(4.0ml)中并滴加 Jones

试剂(2.0ml, 1.5M)并将所述反应物于 RT 搅拌过夜。然后用异丙醇(1.0ml)将过量的 Jones 试剂终止反应, 然后用 EtOAc(20ml)稀释所述反应物并用水(2x20ml)萃取除去无机盐。用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩并层析(硅胶, 2-5%MeOH/二氯甲烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(410mg, 75%)。MS(ES) $M+H^+ = 583$, $M+Na^+ = 605$ 。

实施例 38

双-1,3-(4-苯氧基-苯甲酰基)-二氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 37 的方法, 用“4-苯氧基-苯甲酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS(ES) $M+H^+ = 481$, $M+Na^+ = 503$ 。

实施例 39

1-(Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-(乙酰基-亮氨酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 37 的方法, 用“N-Ac-亮氨酸和 Cbz-亮氨酸的混合物”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS(ES) $M+H^+ = 491$, $M+Na^+ = 513$ 。

实施例 40

1-(Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-(Cbz-谷氨酰基-叔丁酯)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 37 的方法, 用“Cbz-谷氨酸 γ -叔丁酯和 Cbz-亮氨酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS(ES) $M+H^+ = 655$ 。

实施例 41

1-(Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-(Cbz-谷氨酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

将 1-(Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-(Cbz-谷氨酰叔丁酯)-氨基-丙-2-酮(5mg, 0.007mmol)溶于三氟乙酸(0.5ml)和二氯甲烷(0.5ml)的溶液中, 然后于 RT 搅拌 2 小时, 用甲苯(10ml)稀释所述反应物, 真空浓缩得到目标化合物: MS(ES) $M + H^+ = 599$ 。

实施例 42

双-1,3-(Cbz-亮氨酰基)-二氨基-(S)-丁酮-2-酮-的制备

a) Cbz-leu-ala-溴代甲酮

于 40 °C 将氯代甲酸异丁酯(1.46ml 11.3mmol)滴加至 Cbz-leu-ala-OH(4.0g, 11.3mmol)和 N-甲基吗啉(1.24ml, 11.3mmol)在 THF(40ml)的溶液中。将所述反应物搅拌 15 分钟, 然后过滤并用乙醚洗涤。加入重氮甲烷(40.1mmol, 由 150ml 乙醚中的 5.9g 1-甲基-3-硝基-亚硝基胍和 18ml 40%KOH 产生)在乙醚(200ml)中的溶液并将所述反应物置于冰箱中过夜。向粗反应混合物中滴加 30%HBr/AcOH(7ml)并搅拌 5 分钟。用柠檬酸水溶液(50mlx2)、饱和碳酸氢钠水溶液 (3x150ml)和盐水(100ml)洗涤所述溶液。用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩得到固体, 将其不经纯化用于下一步骤, MS(ES)M+H⁺ = 413 和 415, M+Na⁺ = 437。

b) Cbz-leu-leu-叠氮基甲酮

将 Cbz-leu-ala-溴代甲酮(650mg, 1.6mmol)溶于 DMF(7ml)中, 然后加入叠氮化钠(122mg, 1.9mmol)和氟化钾(137mg, 2.36mmol)并将所述反应物搅拌过夜。使所述反应物分配于 EtOAc 和水中, 用硫酸镁干燥合并的有机萃取物, 过滤, 真空浓缩, 然后经层析(2-5%MeOH, 二氯甲烷, 硅胶)得到为白色固体的目标化合物(330mg, 53%)。MS(ES)M+Na⁺ = 398。

c) Cbz-leu-2-氨基-4-叠氮基-丙-3-醇

将 Cbz-leu-leu-叠氮基甲酮(330mg, 0.9mmol)溶于 EtOH(5ml)中并于 RT 下加入硼氢化钠(100mg, 2.65mmol), 将所述反应物搅拌 15 分钟。用水(10ml)终止所述反应, 用 EtOAc(25ml)萃取。用硫酸镁干燥合并的有机萃取物, 过滤, 浓缩得到目标化合物, 不经进一步纯化, MS(ES)M+H⁺ = 378, M+Na⁺ = 400。

d) Cbz-leu-2-氨基-4-氨基-丙-3-醇

将 Cbz-leu-2-氨基-4-叠氮基-丙-3-醇(300mg, 0.8mmol)溶于 MeOH(4ml)和三乙胺(0.33ml, 2.4mmol)中, 加入丙-1,3-二硫醇(0.35ml, 3.82mmol)并将所述反应物搅拌过夜, 真空浓缩, 然后用己烷洗涤白色固体得到目标化合物, 将其不经纯化而用于下一步骤, MS(ES)M+H⁺

= 352.

e) 双-1,3-(Cbz-亮氨酰基)-二氨基-(S)-丁酮-2-醇

将 Cbz-leu-2-氨基-4-氨基-丙-3-醇(140mg, 0.4mmol)和 Cbz-亮氨酸(106mg, 0.4mmol)溶于 DMF(2ml)和 N-甲基吗啉(0.08ml, 0.8mmol)及
5 HBTU(151mg, 0.4mmol)中并搅拌过夜。使所述反应物分配于 EtOAc 和水之间, 用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩得到目标化合物, MS(ES)M+H⁺ = 599, M+Na⁺ = 621.

f) 双-1,3-(Cbz-亮氨酰基)-二氨基-(S)-丁酮-2-酮

将双-1,3-(Cbz-亮氨酰基)-二氨基-(S)-丁酮-2-醇(240mg, 0.4mmol)
10 溶于丙酮(2ml)中。滴加 Jones 试剂(0.5ml, 1.5M)并将该反应物于 RT 下搅拌过夜。然后用异丙醇(1.0ml)将过量的 Jones 试剂终止反应, 然后用 EtOAc(20ml)稀释所述反应物并用水(2x20ml)萃取除去无机盐。用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩并经层析(硅胶, 2-5%MeOH/二氯甲烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(80mg, 33%), MS(ES)M - H⁺ = 595.

实施例 43

1-(Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-(Cbz-苯丙氨酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 37 的方法, 用 “Cbz-苯丙氨酸和 Cbz-亮氨酸的混合物” 代替 “Cbz-亮氨酸” 制备目标化合物(70%): MS(ES)M+H⁺ = 617,
20 M+Na⁺ = 639.

实施例 44

1-(Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-(Cbz-正亮氨酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 37 的方法, 用 “Cbz-正亮氨酸和 Cbz-亮氨酸的混合物” 代替 “Cbz-亮氨酸” 制备目标化合物: MS(ES)M+H⁺ = 583, M+Na⁺ = 605.
25

实施例 45

1-(Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-(Cbz-正缬氨酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 37 的方法, 用 “Cbz-正缬氨酸和 Cbz-亮氨酸的混合

物”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: $MS(ES)M+H^+ = 569$, $M+Na^+ = 591$ 。

实施例 46

双-1,3-(Cbz-亮氨酰基)-二氨基-5-甲基-(S)-己-2-酮的制备

5 a) 双-1,3-(Cbz-亮氨酰基)-二氨基-5-甲基-(S)-己-2-酮

根据实施例 42(a)-(f) 的方法, 用“Cbz-leu-leu-OH”代替“Cbz-leu-ala-OH”制备目标化合物: $MS(ES)M+H^+ = 639$ 。

实施例 47

10 1-(乙酰基-亮氨酰基)-氨基-3-(4-苯氧基-苯甲酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 37 的方法, 用“N-Ac-亮氨酸和 4-苯氧基-苯甲酸的混合物”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: $MS(ES)M+H^+ = 440$ 。

实施例 48

15 1-(Cbz-高-亮氨酰基)-氨基-(Cbz-亮氨酰基)-3-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 37 的方法, 用“Cbz-高-亮氨酸和 Cbz-亮氨酸的混合物”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: $MS(ES)M+H^+ = 597$, $M+Na^+ = 619$ 。

实施例 49

20 双-1,3-(4-(3-氯代-2-氰基-苯氧基)-苯基亚磺酰氨基)-丙-2-酮的制备

将 4-(3-氯代-2-氰基-苯氧基)-苯磺酰氯(1.3g, 4mmol, Maybridge)加至 1,3-二氨基-丙-2-醇(0.18g, 2mmol)在 DMF(10ml)/N-甲基吗啉(0.44ml, 4mmol)中的溶液中, 于 RT 搅拌 3 小时。将所述反应物分配于水和 EtOAc 之间并用硫酸镁干燥合并的有机层, 然后真空浓缩。将粗的双-1,3-(4-(3-氯代-2-氰基-苯氧基)-苯基亚磺酰氨基)-丙-2-醇(0.28g, 0.4mmol)溶于丙酮(1.0ml)中并滴加 Jones 试剂(0.44ml, 1.5M), 将所述反应物于 RT 搅拌过夜。用异丙醇(1.0ml)使过量的 Jones 试剂终止反

应, 然后用 EtOAc(20ml)稀释所述反应物, 用水(2x20ml)萃取除去无机盐。用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩并经层析(硅胶, 2-5%MeOH/二氯甲烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(90mg, 34%)。MS(ES)M+H⁺ = 671, M+Na⁺ = 693。

5

实施例 50

双-1,3-(4-苯氧基-苯基亚磺酰氨基)-丙-2-酮的制备

根据实施例 49 的方法, 用 4-苯氧基-苯磺酰氯代替 4-(3-氯代-2-氧基-苯氧基)-苯磺酰氯制备目标化合物: MS(ES)M - H⁺ = 551。

实施例 51

10

1-(Cbz-亮氨酸)-氨基-3-(4-(3-氯代-2-氧基-苯氧基)-苯基亚磺酰氨基)-丙-2-酮的制备

将 Cbz-亮氨酸(660mg, 2.5mmol)、EDCI(480mg, 2.5mmol)、HOBT(340mg, 2.5mmol)溶于 DMF(10ml)和 1,3-二氨基-丙-2-醇(225mg, 2.5mmol)中并于 RT 搅拌过夜。加入 N-甲基吗啉(0.41ml, 3.75mmol), 随后加入 4-(3-氯代-2-氧基-苯氧基)-苯磺酰氯 (820mg, 2.5mmol, Maybridge)并将所述反应物于 RT 搅拌 3 小时。使所述反应物分配于水和 EtOAc 之间, 用硫酸镁干燥合并的有机层, 然后真空浓缩。将粗的 1-(Cbz-亮氨酸)-氨基-3-(4-(3-氯代-2-氧基-苯氧基)-苯基亚磺酰氨基)-丙-2-醇溶于丙酮(5.0ml)中并滴加 Jones 试剂(3.0ml, 1.5M), 将所述反应物于 RT 搅拌过夜。用异丙醇(1.0ml)将过量的 Jones 试剂骤冷, 然后用 EtOAc(20ml)稀释所述反应物并用水(2x20ml)萃取除去无机盐。用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并浓缩, 经层析(硅胶, 2-5%MeOH/二氯甲烷)纯化, 然后将所述产物在二氯甲烷中研磨得到为白色固体的目标化合物(26mg, 2%)。MS(ES)M + H⁺ = 627。

25

实施例 52

1-(Cbz-亮氨酸)-氨基-3-(甲苯磺酰基-氨基)-丙-2-酮的制备

根据实施例 51 的方法, 用甲苯磺酰氯代替 4-(3-氯代-2-氧基-苯氧基)-苯磺酰氯制备目标化合物: MS(ES)M - H⁺ = 488。

实施例 53

1-(Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-((4-苯氧基-苯基)-亚磺酰氨基)-丙-2-酮的制备

根据实施例 51 的方法, 用 4-苯氧基-苯基-磺酰氯代替 4-(3-氯代-2-氟基-苯氧基)-苯磺酰氯制备目标化合物: $MS(ES)M+H^+ = 568$, $M+Na^+ = 590$ 。

实施例 54

1-(Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-(2-二苯并呋喃亚磺酰氨基)-丙-2-酮的制备

根据实施例 51 的方法, 用 2-二苯并呋喃磺酰氯代替 4-(3-氯代-2-氟基-苯氧基)-苯磺酰氯制备目标化合物: $MS(ES)M+H^+ = 566$, $M+Na^+ = 588$ 。

实施例 55

1-(Cbz-高-亮氨酰基)-氨基-3-(2-二苯并呋喃亚磺酰氨基)-丙-2-酮的制备

根据实施例 51 的方法, 用 2-二苯并呋喃磺酰氯代替 4-(3-氯代-2-氟基-苯氧基)-苯磺酰氯, 及用 Cbz-高-亮氨酸代替 Cbz-亮氨酸制备目标化合物: $MS(ES)M+Na^+ = 602$ 。

实施例 56

1-(Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-(2-二苯并呋喃亚磺酰氨基)-(S)-丁-2-酮的制备

a) 1-(Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-(2-二苯并呋喃亚磺酰氨基)-(S)-丁-2-醇

如实施例 56(a)-(d)所述, 将 Cbz-leu-2-氨基-4-氨基-丙-3-醇(150mg, 0.42mmol)和 2-二苯并呋喃磺酰氯溶于 DMF(2ml)和 N-甲基吗啉(0.09ml, 0.84mmol)中并搅拌过夜。使所述反应物于 EtOAc 和水之间分配, 用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩得到目标化合物, $MS(ES)M+H^+ = 582$, $M+Na^+ = 604$ 。

b) 1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(2-二苯并呋喃亚磺酰氨基)-(S)-丁-2-酮

将 1-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-(2-二苯并呋喃亚磺酰氨基)-(S)-丁-2-醇(240mg, 0.4mmol)溶于丙酮(2ml)中。滴加 Jones 试剂(0.5ml, 1.5M)并将所述反应物于 RT 下搅拌过夜。用异丙醇(1.0ml)使过量的 Jones 试剂终止反应, 然后用 EtOAc(20ml)稀释所述反应物, 用水(2x20ml)萃取除去无机盐。用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩并经层析(硅胶, 2-5%MeOH/二氯甲烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(70mg, 29%)。MS(ES)M - H⁺ = 578。

10

实施例 57

(S)-苯甲基[1-[[[3-[-苄氧基羰基-亮氨酸基氨基]-2-氧代丙基]-1-(苄基)氨基]羰基]-3-甲基丁基] 氨基甲酸酯的制备

a) 2-羟基-3-叠氮基-丙醇

将叠氮化钠(1.7g, 26mmol)加至缩水甘油(Aldrich, 1.3g, 17.5mmol)的 MeOH(45ml)和水(5ml)的溶液中并于 65 °C 加热 4 小时。用水(25ml)稀释所述反应物, 用 EtOAc(2x50ml)萃取; 用水(2x50ml), 然后用盐水(50ml)萃取合并的有机层, 然后用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩, 并经层析(硅胶, 30%EtOAc/己烷)纯化得到白色固体(1.37g, 67%)。MS(ES)M+H⁺ = 118.4。

20

b) 甲苯磺酸 2-羟基-3-叠氮基-丙酯

将甲苯磺酰氯(2.3g, 12mmol)加入 2-羟基-3-叠氮基-丙醇 (1.17g, 10mmol) 和三乙胺(3.6g, 36mmol)的二氯甲烷(50ml)的溶液中并于 RT 搅拌 4 小时。用水(20ml)稀释所述反应物, 用 EtOAc(2x50ml)萃取; 用 pH7 的缓冲溶液(2x50ml)萃取合并的有机层, 然后用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩, 经层析(硅胶, 30%EtOAc/己烷)得到白色固体(1.2g, 44%); MS(ES)M+H⁺ = 272.2。

25

c) 甲苯磺酸 2-(Merrifield 聚合物-6-(甲醛-四氢吡喃-缩醛)-3-叠氮基-丙酯

将甲苯磺酸 2-羟基-3-叠氮基-丙酯(1.2g, 4.4mmol)加入 Ellman 二氢吡喃聚合物(参照(3), 流程 1)(150mg, 0.3mmol)在 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (25ml) 的淤浆中, 然后加入 p-甲苯磺酸吡啶鎓(0.84g, 4.4mmol)并于 80 °C 小心通入氩气搅拌。将所述聚合物过滤, 用 DMF(2x10ml), 然后用 MeOH(20ml), 接着用二氯甲烷(4x20ml)洗涤; IR 2105 cm^{-1} ; 幻角自旋 (Magic Angle Spinning) ^1H NMR: d 8.0, 7.4, 5.0, 3.4。

d) 2-(Merrifield 聚合物-6-(甲醛-四氢吡喃-缩醛)-3-叠氮基-丙-N-苄基-胺

将苄胺(0.32g, 3mmol)加至甲苯磺酸 2-(Merrifield 聚合物-6-(甲醛-四氢吡喃-缩醛)-3-叠氮基-丙酯(500mg, 1mmol)在 N-甲基吡咯烷酮(25ml)的淤浆中并于 80 °C 小心通入氩气搅拌。将所述聚合物过滤, 用 DMF(2x10ml), 然后用 MeOH(20ml), 接着用二氯甲烷(4x20ml)洗涤; IR 2105 cm^{-1} ; 幻角自旋 ^1H NMR: d 7.1, 4.7, 4.0, 3.8。

e) 2-(Merrifield 聚合物-6-(甲醛-四氢吡喃-缩醛)-3-叠氮基-丙-N-苄基-(Cbz-亮氨酸基)-胺

将 Cbz-亮氨酸(0.82g, 3.0mmol)加至 2-(Merrifield 聚合物-6-(甲醛-四氢吡喃-缩醛)-3-叠氮基-丙-N-苄基-胺(120mg, 0.22mmol)在 DMF(10ml)、二异丙基乙胺(1.2ml, 6mmol)和 HATU(Perseptive Biosystems, 2.2g, 6mmol)的淤浆中并于室温振摇过夜。将所述树脂过滤, 用 DMF(3x10ml)洗涤。重复上述步骤, 用 MeOH(2x20ml)接着用二氯甲烷(5x20ml)洗涤最终树脂; IR 2105, 1735, 1630 cm^{-1} ; 幻角自旋 ^1H NMR: d 7.2, 4.7, 4.1。

f) 2-(Merrifield 聚合物-6-(甲醛-四氢吡喃-缩醛)-3-氨基-丙-N-苄基-(Cbz-亮氨酸基)-胺

将丙二硫醇(0.5ml, xxmmol)加至 2-(Merrifield 聚合物-6-(甲醛-四氢吡喃-缩醛)-3-叠氮基-丙-N-苄基-(Cbz-亮氨酸基)-胺(150mg, 0.27mmol)在 MeOH(5ml)和三乙胺(0.5ml)的淤浆中并小心振摇过夜。将所述树脂过滤, 用 MeOH(2x20ml), 然后用 DMF(1x10ml)接着用二

氯甲烷(5x20ml)洗涤,并在真空干燥箱中干燥过夜; IR1735, 1640 cm^{-1} ;

g)2-(Merrifield 聚合物-6-(甲醛-四氢吡喃-缩醛)-3-(Cbz-亮氨酰基)-氨基-丙-N-苄基-(Cbz-亮氨酰基)-胺

5 将 Cbz-亮氨酸(0.82g, 3.0mmol) 加至 2-(Merrifield 聚合物-6-(甲醛-四氢吡喃-缩醛)-3-氨基-丙-N-苄基-(Cbz-亮氨酰基)-胺(150mg, 0.27mmol)在 N-甲基吡咯烷酮(10ml)、二异丙基乙胺(1.2ml, 6mmol)和 HBTU(2.2g, 6mmol)的淤浆中并于室温振摇过夜。将所述树脂过滤,用 DMF(3x10ml)洗涤。重复上述步骤,用 MeOH(2x10ml),接着
10 用二氯甲烷(5x20ml)洗涤最终树脂; 幻角自旋 ^1H NMR: d 7.6, 7.4, 5.1, 5.0, 3.4, 0.8。

h)1- N-苄基-1-Cbz-亮氨酰基-氨基-3-Cbz-亮氨酰基-氨基-丙-2-醇

于 RT 将 2-(Merrifield 聚合物-6-(甲醛-四氢吡喃-缩醛)-3-(Cbz-亮氨酰基)-氨基-丙-N-苄基-(Cbz-亮氨酰基)-胺(150mg, 0.27mmol)在
15 85:5:10 TFA/水/二氯甲烷(5ml)的淤浆中振摇 4 小时。过滤所述溶液并将滤液真空浓缩,然后经层析(硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷)得到黄色固体(65mg, 35%); MS(ES) $\text{M}+\text{H}^+$ = 675.1。

i) 1- N-苄基-1-Cbz-亮氨酰基-氨基-3-Cbz-亮氨酰基-氨基-丙-2-酮

将 1- N-苄基-1-Cbz-亮氨酰基-氨基-3-Cbz-亮氨酰基-氨基-丙-2-醇
20 (65mg, 0.96mmol)溶于丙酮(5ml)中并于室温下滴加 Jones 试剂(2ml, 过量)并将所述反应物搅拌过夜。用异丙醇(5ml)使过量 Jones 试剂终止反应,用水(5ml)稀释所述反应物并用 EtOAc(2x20ml)萃取。用水(2x15ml)、然后用盐水(10ml)萃取合并的有机层,随后用硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩得到黄色固体,将其经层析(硅胶, 5% 乙酸乙酯/己
25 烷)得到白色固体(16.8mg, 29%); MS(ES) $\text{M}+\text{H}^+$ = 673.1。

实施例 58

(S)-苄基甲基[1-[[[3-[2-二苄并呋喃基磺酰基)氨基]-2-氧代丙基]-3-(苄基)氨基]羧基]-3-甲基丁基] 氨基甲酸酯的制备

a) N-(2-羟基-3-N-苄基氨基-丙基)邻苯二甲酰亚胺

将 N-(2,3-环氧丙基)邻苯二甲酰亚胺(Aldrich, 2.03g, 10mmol)与苄胺(1.07g, 10mmol)在异丙醇(15ml)中回流 3 小时。将所述反应物冷至 RT, 然后真空浓缩得到白色胶状物, 将其与 MeOH 研磨, 然后过滤得到白色固体(0.48g, 15%); MS(ES)M+H⁺ = 311。

b) N-(2-羟基-3-(N-苄基-2-二苯并呋喃磺酰胺)-丙基)邻苯二甲酰亚胺

将 N-(2-羟基-3-N-苄基氨基-丙基)邻苯二甲酰亚胺(0.31g, 1mmol)与 2-二苯并呋喃磺酰氯(0.27g, 1mmol)在 N-甲基吗啉(0.8ml)和 DMF(5ml)中搅拌过夜。用水(10ml)稀释所述反应物, 用 EtOAc(2x20ml)萃取。用水(3x20ml)、然后用盐水(20ml)萃取合并的有机层, 随后用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到油状物, 将其经层析(硅胶, 30% EtOAc / 己烷)得到白色泡沫(0.37g, 69%); MS(ES)M+H⁺ = 541, MS(ES)M+Na⁺ = 563, MS(ES - 负电荷)M+HCO₂⁻ = 585。

c) 2-羟基-(N-苄基-2-二苯并呋喃磺酰胺)-丙基-3-胺

将 N-(2-羟基-3-(N-苄基-2-二苯并呋喃磺酰胺)-丙基)邻苯二甲酰亚胺(0.37g, 0.69mmol)与水合肼(0.34g, 6.85mmol)在 MeOH(7ml)中回流 1.5 小时。将所述反应物冷至 RT, 真空浓缩。将得到的白色固体与 MeOH 研磨, 然后过滤得到为白色固体的所需的化合物(0.27g, 96%); MS(ES)M+H⁺ = 411。

d) Cbz-亮氨酸基-(2-羟基-(N-苄基-2-二苯并呋喃磺酰胺))-丙基-3-胺

将 2-羟基-(N-苄基-2-二苯并呋喃磺酰胺)-丙基-3-胺(0.2g, 0.5mmol)与 Cbz-亮氨酸(0.13g, 0.5mmol)在 N-甲基吗啉(0.6ml)和 DMF(2ml)中一起搅拌, 然后加入 HBTU(0.19g, 0.5mmol)并于 RT 下搅拌反应物过夜。用水(10ml)稀释所述反应物, 用 EtOAc(2x20ml)萃取。过滤去除在两层中都不溶解的固体。用水(2x20ml)然后用盐水(20ml)萃取合并的有机层, 然后经硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到白色固体, 将其不经进

一步纯化而用于下一步骤; $MS(ES)M+H^+ = 658$, $MS(ES)M+Na^+ = 680$ 。

e) (S)-苯基甲基[1-[[[3-[(2-二苯并呋喃基磺酰基)氨基]-2-氧代丙基]-3-(苄基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基甲酸酯

将 Cbz-亮氨酸基-(2-羟基-(N-苄基-2-二苯并呋喃磺酰胺)-丙基-3-胺(0.16g, 0.244mmol)溶于丙酮(2ml)中。加入 Jones 试剂(0.5ml, 1.5M)并将所述反应物搅拌过夜。用异丙醇(1ml)使过量的 Jones 试剂终止反应, 用水(10ml)稀释所述反应物, 用 EtOAc(2x20ml)萃取。用水(2x20ml)、然后用盐水(20ml)萃取合并的有机层, 然后经硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到白色固体, 将其经层析(硅胶, 1:1EtOAc/己烷)得到白色固体(0.14g, 88%);

$MS(ES) M-H^+ = 654$, $MS(ES) M+Cl^+ = 690$, $MS(ES)$

$M+HCO_2^- = 700$ 。

实施例 59

(S)-苯基甲基[1-[[[3-[(2-二苯并呋喃基磺酰基)氨基]-2-氧代丙基]-3-(4-吡啶基甲基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基甲酸酯的制备

根据实施例 58(a)-(e)的方法, 但用“4-吡啶基甲胺”代替“苄胺”制备目标化合物; $MS(ES)M+H^+ = 657$ 。

实施例 60

1-[[[3-[(2-二苯并呋喃基磺酰基)氨基]-2-氧代丙基]-3-(4-吡啶基甲基)苯甲酰胺的制备

根据实施例 58(a)-(e)的方法, 但用“苯甲酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物; $MS(ES)M-H^+ = 511$, $MS(ES)M+Cl^- = 547$ 。

实施例 61

(S)-苯基甲基[1-[[[3-[(2-二苯并呋喃磺酰基)氨基]-2-氧代丙基]-1-(4-吡啶基甲基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基甲酸酯的制备

根据实施例 58(a)-(e)的方法, 但用“4-吡啶基甲胺”代替“苄胺”,

用“Cbz-亮氨酸和 HBTU”代替“2-二苯并呋喃磺酰氯”，及用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“Cbz-亮氨酸和 HBTU”制备目标化合物；
 $MS(ES)M+H^+ = 657$ 。

实施例 62

5 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-(4-苄氧基苯基磺酰基)] 碳酰肼的制备

a) N-苄氧基羰基-L-亮氨酸甲酯

向 L-亮氨酸甲酯盐酸盐(2.0g, 11.0mmol)在 1,4-二氧六环(20ml)的
 10 搅拌的溶液中加入 Na_2CO_3 (12.1ml, 2M 于水中)，随后加入氯代甲酸苄
 酯(1.96g, 11.5mmol)。于室温下将所述混合物搅拌 4 小时，然后分配于
 乙酸乙酯和水之间。用盐水洗涤有机层，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩
 得到无色油状的目标化合物(3.1g, 100%)。 1H NMR (400 MHz,
 $CDCl_3$) δ 7.34 (m, 5H), 5.27 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.65
 (m, 3H), 0.96 (m, 6H).

b) N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基酰肼

向实施例 62(a)化合物(3.1g, 11.0mmol)在 15ml 甲醇的搅拌的溶液
 中加入酰肼水合物(5.9g, 118mmol)。将所述溶液于室温下搅拌 16 小时
 20 然后浓缩得到灰白色固体的目标化合物(3.1g, 100%)。 $MS(ESI)$: 280.2
 $(M+H)^+$ 。

c) (1S)-1-苄氧基羰基氨基-3-甲基-1-(1,3,4-噁二唑-2-酮-5-基)丁烷

向实施例 62(b)化合物(3.0g, 10.8mmol)在甲苯(50ml)的搅拌的溶
 液中加入碳酰肼(56ml, 1.93M 于甲苯中)。将所述溶液加热并回流 4 小
 25 时，然后浓缩得到为淡黄色泡沫状的目标化合物(3.15g, 96%)。
 $MS(ESI)$: 306.1 $(M+H)^+$ 。

d) 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼

向实施例 62(c)化合物(0.147g, 0.482mmol)在 2ml 甲醇的搅拌的溶

液中加入水合肼(0.241g, 4.82mmol)。于室温下将所述溶液搅拌 24 小时并浓缩, 经柱层析纯化(硅胶, 甲醇/二氯甲烷)得到白色泡沫状目标化合物(0.097g, 60%)。MS(ESI): 338.2 (M+H)⁺。

e)2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(4-苄氧基苯基磺酰基)]碳酰肼

向实施例 62(d)化合物(0.097g, 0.288mmol)在 2mlDMF 的搅拌的溶液中加入吡啶(0.046g, 0.576mmol), 随后加入 4-苄氧基苯磺酰氯(0.155g, 0.576mmol)。于室温下将所述溶液搅拌 16 小时, 然后分配于乙酸乙酯和水之间。用盐水洗涤有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将所述残留物经柱层析纯化(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)得到为白色固体的目标化合物(0.052g, 32%)。MS(ESI): 570.1 (M+H)⁺。

实施例 63

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酸基)]-2'-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]碳酰肼的制备

向实施例 62(d)化合物(0.100g, 0.297mmol)在 2mlDMF 的搅拌的溶液中加入 N-苄氧基羰基-L-丙氨酸(0.070g, 0.312mmol)、1-羟基苯并三唑(0.008g, 0.059mmol)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.060g, 0.312mmol)。于室温下搅拌 16 小时后, 将所述溶液倾至 150ml 水中。过滤沉淀并用水(150ml)洗涤, 高真空干燥得到为白色固体的目标化合物(0.062g, 39%)。MS(ESI): 543.1 (M+H)⁺。

实施例 64

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(4-苄基苯甲酰基)]碳酰肼的制备

根据实施例 63 的方法, 但用 4-苄基苯甲酸代替 N-苄氧基羰基-L-丙氨酸制备为白色固体的目标化合物(0.121g, 53%)。MS(ESI): 518.1 (M+H)⁺。

实施例 65

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(4-甲氧基苯甲酰基)]碳

酰肼的制备

根据实施例 63 的方法, 但用 4-甲氧基苯甲酸代替 N-苄氧基羰基-L-丙氨酸制备为白色固体的目标化合物(0.057g, 27%)。 MS(ESI): 472.1 (M+H)⁺。

5

实施例 66

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(4-苯氧基苯甲酰基)]碳

酰肼的制备

根据实施例 63 的方法, 但用 4-苯氧基苯甲酸代替 N-苄氧基羰基-L-丙氨酸制备为白色固体的目标化合物(0.102g, 43%)。 MS(ESI): 534.1 (M+H)⁺。

10

实施例 67

2-(N-乙酰基)-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]碳酰肼的制备

向实施例 62(d)化合物(0.100g, 0.297mmol)中加入乙酸酐(0.303g, 2.97mmol)。将所述溶液于室温下搅拌 16 小时, 然后浓缩为灰白色固体, 用二氯甲烷洗涤得到为白色固体的目标化合物(0.086g, 76%)。 MS(ESI): 380.1 (M+H)⁺。

15

实施例 68

2-[N-(N-乙酰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酸基)]

碳酰肼的制备

20

a)2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酸基)]碳酰肼

根据实施例 62(a)-(d)的方法, 在步骤(a)中用 L-丙氨酸乙酯盐酸盐代替 L-亮氨酸甲酯盐酸盐制备为淡黄色泡沫状的目标化合物(1.1g, 3.8mmol)。 MS(ESI): 296.2 (M+H)⁺。

25

b)2-[N-(N-乙酰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酸基)]碳酰肼

向实施例 63(d)(0.150g, 0.508mmol)在 DMF(2ml)的搅拌的溶液中加入 N-乙酰基-L-亮氨酸(0.092g, 0.534mmol)、1-羟基苯并三唑(0.014g, 0.102mmol)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

(0.102g, 0.534mmol)。于室温下搅拌 16 小时后，用乙酸乙酯稀释所述溶液，连续用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)有机层，过滤并浓缩。将残留物经柱层析(硅胶，甲醇/二氯甲烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(0.028g, 12%)。MS(ESI): 451.1 (M+H)⁺。

5

实施例 69

2-[N-(N-乙酰基-L-丙氨酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]

碳酰肼的制备

10

根据实施例 68(b)的方法，但用 N-乙酰基-L-丙氨酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸，用 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.050g, 25%)。MS(ESI): 473.1 (M+Na)⁺。

实施例 70

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-[4-(N,N-二甲基氨基甲基)苯甲酰基]]碳酰肼的制备

15

a)4-(N,N-二甲基氨基甲基)苯甲酸甲酯

将 4-(溴代甲基)苯甲酸甲酯(2.0g, 8.73mmol)加至二甲胺在甲醇的饱和溶液中。搅拌 25 分钟后，浓缩所述溶液并使残留物在 1N NaOH 和乙酸乙酯之间分配。用饱和盐水洗涤有机层，干燥(MgSO₄)，过滤并浓缩得到为无色液状的目标化合物(1.67g, 99%)。

20

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.47 (d, 2H), 2.25 (s, 6H).

b)4-(N,N-二甲基氨基甲基)苯甲酸锂

25

将实施例 70(a)化合物(1.67g, 8.6mmol)溶于 THF/H₂O(1:1)中并加入 LiOH·H₂O(0.39g, 9.3mmol)。于室温下将所述混合物搅拌 1.5 小时，然后回流 1.5 小时。将所述混合物浓缩，重新溶于 25ml 水中并再浓缩得到白色固体(1.6g, 100%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 3.64(s, 2H), 2.35 (s, 6H).

c) 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-[4-(N,N-二甲基氨基甲基)苯甲酰基]]碳酰肼

5 根据实施例 68(b)的方法, 但用 4-(N,N-二甲基氨基甲基)苯甲酸锂代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为淡黄色固体的目标化合物(0.050g, 17%)。MS(ESI): 499.1 (M+H)⁺。

实施例 71

10 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-[4-羟基-[3-(4-吗啉代甲基)]]苯甲酰基]碳酰肼的制备

根据实施例 68(b)的方法, 但用 4-羟基-3-(4-吗啉代甲基)苯甲酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.065g, 26%)。MS(ESI): 557.0 (M+H)⁺。

实施例 72

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-[4-(N,N-二甲基氨基甲基)苄氧基]羰基-L-亮氨酰基]碳酰肼的制备

a) α-异氰酸根合-L-亮氨酸甲酯

20 将 L-亮氨酸甲酯盐酸盐(25g, 0.14mol)溶于二氯甲烷(450ml)中, 冷至 0℃, 加入吡啶(43.5g, 0.55mol, 44.5ml), 然后缓慢加入 1.93M 碳酰肼在甲苯(0.18mol, 92.7ml)中的溶液。于 0℃ 搅拌 2 小时后, 将所述混合物倾至 1400ml 0.5N HCl 和 900ml 冰中。用 1400ml 0.5N HCl 和 900ml 冰洗涤有机层。用二氯甲烷(450ml)萃取水层并用 1400ml 饱和盐水和 900ml 冰洗涤合并的有机层, 然后干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将残留物蒸馏(56-58℃; 0.78mmHg)得到无色液状的目标化合物(20.4g, 86%)。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 4.04 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.92-1.72 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 2H), 0.96 (d, 3H), 0.94 (d, 3H).

b) 4-(N,N-二甲基氨基)苄醇

向实施例 70(a) 化合物(1.63g, 8.4mmol)在 25ml 乙醚的搅拌的溶液中(冷却到 0°C)滴加 1M 氢化锂铝(8.4mmol, 8.4ml)溶液。5 分钟后, 加入水(0.33ml)、15%NaOH 水溶液(0.33ml)和水(1.0ml)使所述反应终止。过滤去除沉淀, 用乙醚洗涤 2 次并将滤液浓缩得到无色油状目标化合物(1.36g, 98%).

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.22 (s, 6H).

c) N-[4-(N,N-二甲基氨基甲基)苄氧基羰基]-L-亮氨酸甲酯

将实施例 72(a) 化合物(1.0g, 5.8mmol)和实施例 72(b) 化合物在甲苯(6ml)中的溶液加热回流 24 小时。将所述溶液浓缩并将残留物经 60g 230-400 目硅胶快速层析纯化, 用 5% 甲醇(在二氯甲烷中)洗脱得到淡黄色油状目标化合物(1.71g, 87%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (s, 4H), 5.13 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 0.96 (d, 3H), 0.94 (d, 3H).

d) N-[4-(N,N-二甲基氨基甲基)苄氧基羰基]-L-亮氨酸锂

根据实施例 70(b) 的方法, 但用 N-[4-(N,N-二甲基氨基甲基)苄氧基羰基]-L-亮氨酸甲酯代替 4-(N,N-二甲基氨基甲基)苯甲酸甲酯制备为白色固体的目标化合物(1.57g, 95%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 5.06 (dd, 2H), 4.10 (dd, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.23 (d, 6H), 1.69-1.51 (m, 3H), 0.94 (d, 3H), 0.93 (d, 3H).

e) 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-[4-(N,N-二甲基氨基甲基)苄氧基]羰基-L-亮氨酰基]碳酰肼

根据实施例 68(b)的方法, 但用 N-[4-(N,N-二甲基氨基甲基)苄氧基羰基]-L-亮氨酸锂代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)] 碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)] 碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.069g, 18%)。 MS(ESI): 642.1 (M+H)⁺。

实施例 73

10 2-(N-苯甲酰基)-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼的制备

根据实施例 62(e)的方法, 但用苯甲酰氯代替 4-苄氧基苯磺酰氯制备为白色固体的目标化合物(61mg, 31%)。 MS(ESI): 442.1 (M+H)⁺。

实施例 74

15 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-[3-(4-吗啉代甲基)苯甲酰基]]碳酰肼的制备

a) 3-(4-吗啉代甲基)苯甲酸甲酯

于 50 °C 将吗啉(0.836g, 9.6mmol)和 3-(溴代甲基)苯甲酸甲酯在 THF(5ml)和 DMF(5ml)中的溶液搅拌 3 小时。使所述溶液分配于乙酸乙酯和水之间。连续用水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤有机层。
20 然后干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩得到无色油(0.872g, 3.72mmol)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.55 (d, 1H),

7.47 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.46 (m, 4H)。

25

b) 3-(4-吗啉代甲基)苯甲酸

向实施例 74(a)化合物(0.872g, 3.72mmol)在 THF(3ml)和水(3ml)的

溶液中加入氢氧化锂一水合物(0.171g, 4.08mmol)。于室温下搅拌 3 小时后, 浓缩所述溶液。将残留物再溶于水(5ml)中并加入 3N HCl, 将所述溶液冷冻干燥得到黄色固体(0.822g, 3.72mmol)。MS(ESI): 222.0 (M+H)⁺。

5 c) 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-(3-(4-吗啉代甲基)苯甲酰基)]碳酰肼

根据实施例 68(b)的方法, 但用 3-(4-吗啉代甲基)苯甲酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.056g, 20%)。MS(ESI): 541.0 (M+H)⁺。

实施例 75

2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼的制备

a) 3-苄氧基苯甲酸甲酯

15 向 NaH(0.395g, 9.87mmol, 60%在矿物油中)在 DMF(20ml)的悬浮液中加入 3-羟基苯甲酸甲酯(1.0g, 6.58mmol)。于室温下搅拌 15 分钟后, 加入苄基溴(1.1g, 6.58mmol)。于室温下搅拌 3 小时后, 使所述溶液分配于乙酸乙酯和水之间。用水(2X75ml)、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到灰白色固体(1.013g, 4.2mmol)。

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 6H), 7.19 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

b) 3-苄氧基苯甲酸

25 向实施例 75(a)化合物(0.400g, 1.65mmol)在 THF(2ml)和水(2ml)的溶液中加入氢氧化锂一水合物(0.076g, 1.82mmol)。搅拌回流 5 小时后, 使所述溶液分配于乙酸乙酯和 3N HCl 之间。用盐水洗涤有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到白色固体(0.355g, 1.56mmol)。

¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.58 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 6H), 7.10 (m, 1H), 5.04 (s, 2H).

5 c) 2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]
碳酰肼

根据实施例 68(b)的方法, 用 3-苄氧基苯甲酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.062g, 25%). MS(ESI): 548.1 (M+H)⁺.

实施例 76

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-[4-[3-(N,N-二甲基氨基)-1-丙氧基]苯甲酰基]]碳酰肼的制备

a) 4-[3-(N,N-二甲基氨基)-1-丙氧基]苯甲酸甲酯

15 于 0 °C 向 4-羟基苯甲酸甲酯(1.0g, 6.58mmol)、3-二甲基氨基-1-丙醇(1.01g, 9.87mmol)和三苯基磷(2.6g, 9.87mmol)在 THF(20ml)的溶液中滴加偶氮二羧酸二异丙酯(1.99g, 9.87mmol)。于室温下搅拌 16 小时后浓缩所述溶液并将残留物经柱层析(硅胶, 甲醇/二氯甲烷)得到油状固体的目标化合物(1.25g, 5.2mmol)。MS(ESI): 238.1 (M+H)⁺.

20 b) 4-[3-(N,N-二甲基氨基)-1-丙氧基]苯甲酸

根据实施例 74(b)的方法, 但用 4-[3-(N,N-二甲基氨基)-1-丙氧基]苯甲酸甲酯代替 3-(4-吗啉代甲基)苯甲酸甲酯制备为棕色固体的目标化合物(1.17g, 5.2mmol)。MS(ESI): 224.1 (M+H)⁺.

25 c) 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-[4-[3-(N,N-二甲基氨基)-1-丙氧基]苯甲酰基]]碳酰肼

根据实施例 68(b)的方法, 但用 4-[3-(N,N-二甲基氨基)-1-丙氧基]苯甲酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体

的目标化合物(0.060g, 21%)。 MS(ESI): 543.1 (M+H)⁺。

实施例 77

2-[N-(2-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)]碳酰肼的制备

5 根据实施例 68(b)的方法, 但用 2-苄氧基苯甲酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酸酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.056g, 23%)。 MS(ESI): 548.1 (M+H)⁺。

实施例 78

10 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)]-2'-[N'-[3-(4-吡啶基甲氧基)苯甲酰基]]碳酰肼的制备

a) 4-吡啶基甲氧基苯甲酸甲酯

根据实施例 76(a)的方法, 但用 3-羟基苯甲酸甲酯代替 4-羟基苯甲酸甲酯, 用 4-吡啶甲醇代替 3-二甲基氨基-1-丙醇制备为黄色固体的目标化合物(0.599g, 2.5mmol)。 MS(ESI): 244.1 (M+H)⁺。

b) 4-吡啶基甲氧基苯甲酸

根据实施例 75(b)的方法, 但用 4-吡啶基甲氧基苯甲酸甲酯代替 3-苄氧基苯甲酸甲酯制备为黄色固体的目标化合物(0.386g, 1.69mmol)。

20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

8.54 (d, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.24 (s, 2H)。

c) 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)]-2'-[N'-[3-(4-吡啶基甲氧基)苯甲酰基]]碳酰肼

25 根据实施例 68(b)的方法, 但用 4-吡啶基甲氧基苯甲酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酸酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.219g, 67%)。 MS(ESI): 549.1 (M+H)⁺。

实施例 79

2-[N-(4-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]碳酰肼的制备

根据实施例 75(a)-(c)的方法, 在步骤(a)中用 4-羟基苯甲酸甲酯代替 3-羟基苯甲酸甲酯制备为白色固体的目标化合物(0.160g, 49%)。MS(ESI): 548.1 (M+H)⁺。

实施例 80

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(3-苄氧基-5-甲氧基)苯甲酰基]碳酰肼的制备

10 a) 3-羟基-5-甲氧基苯甲酸甲酯

将 3,5-二羟基苯甲酸甲酯(2.0g, 11.9mmol)、K₂CO₃(1.6g, 11.9mmol)和碘甲烷(1.7g, 11.9mmol)在丙酮(100ml)中的悬浮液搅拌回流。搅拌 3 小时后使所述混合物分配于乙酸乙酯和水之间。用盐水洗涤有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤, 浓缩。将残留物经柱层析纯化得到为白色固体的目标化合物(0.813g, 4.4mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.91 (s, 3H) 3.82 (s, 3H)。

20 b) 3-苄氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯

根据实施例 80(a)的方法, 但用 3-羟基-5-甲氧基苯甲酸甲酯代替 3,5-二羟基苯甲酸甲酯, 用苄基溴代替碘甲烷制备为棕色油状的目标化合物(1.2g, 4.4mmol)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.31 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

c) 3-苄氧基-5-甲氧基苯甲酸

根据实施例 75(b)的方法, 但用 3-苄氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯代替 3-苄氧基苯甲酸甲酯, 制备为橙色固体的目标化合物(1.14g, 4.4mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ

5 7.42-7.20 (m, 7H), 6.71 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

d) 2-[N-(N-苄氧基羧基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-(3-苄氧基-5-甲氧基)苯甲酰基]碳酰肼

10 根据实施例 68(b)的方法, 但用 3-苄氧基-5-甲氧基苯甲酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(N-苄氧基羧基-L-亮氨酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羧基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.201g, 59%). MS(ESI) : 578.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 81

15 2-[N-(N-苄氧基羧基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-(3-苄氧基-4,5-二甲氧基)苯甲酰基]碳酰肼的制备

根据实施例 68(b)的方法, 但用 3-苄氧基-4,5-二甲氧基苯甲酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(N-苄氧基羧基-L-亮氨酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羧基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.155g, 43%). MS(ESI) : 607.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

实施例 82

2-[N-(N-苄氧基羧基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-(3-苄氧基-5-乙氧基)苯甲酰基]碳酰肼的制备

根据实施例 80(a)-80(d)的方法, 但在步骤(a)中用碘乙烷代替碘甲烷制备为白色固体的目标化合物(0.162g, 46%). MS(ESI) : 592.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

实施例 83

2-[N-(N-苄氧基羧基甘氨酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羧基-L-亮氨酰基)]碳酰肼的制备

根据实施例 68(b)的方法, 但用 N-苄氧基羰基甘氨酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.204g, 65%)。MS(ESI): 529.2 (M+H)⁺。

5

实施例 84

2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-脯氨酰基)]碳酰肼的制备

a)2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]碳酰肼

10

根据实施例 62(b)-62(d)的方法, 但在步骤(b)中用 3-苄氧基苯甲酸甲酯代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸甲酯, 制备为灰白色固体的目标化合物(0.421g, 67%)。MS(ESI): 301.1 (M+H)⁺。

b)2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-脯氨酰基)]碳酰肼

15

根据实施例 68(b)的方法, 但用 N-苄氧基羰基-L-脯氨酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.219g, 62%)。MS(ESI): 532.0 (M+H)⁺。

实施例 85

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-(4-苯基苯乙酰基)]碳酰肼的制备

20

根据实施例 68(b)的方法, 但用 4-联苯基乙酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.224g, 71%)。MS(ESI): 554.2 (M+Na)⁺。

25

实施例 86

(2'S)-2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-2-氨基丁酰基)]碳酰肼的制备

根据实施例 68(b)的方法, 但用(S)-N-苄氧基羰基-2-氨基丁酸代替

N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.244g, 70%)。MS(ESI): 520.3 (M+H)⁺。

实施例 87

5 2,2'-[N,N'-[双-(4-苯基苯乙酰基)]]碳酰肼的制备

向碳酰肼(0.200g, 2.22mmol)在 DMF(12ml)中的搅拌的溶液中加入 4-联苯基乙酸(1.04g, 4.89mmol)、1-羟基苯并三唑(0.060g, 0.444mmol)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.937g, 4.89mmol)。于室温下搅拌 16 小时后, 将溶液倾至 150ml 水中。过滤
10 沉淀并用水(150ml)洗涤并在高真空干燥得到为白色固体的目标化合物(0.977g, 92%)。MS(ESI): 501.1 (M+Na)⁺。

实施例 88

(2'RS)-2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[2-(4-苯基苯氧基)丙酰基]碳酰肼的制备

15 根据实施例 68(b)的方法, 但用 2-(4-苯基苯氧基)丙酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.183g, 73%)。MS(ESI): 562.3 (M+H)⁺。

实施例 89

20 2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(4-甲基戊酰基)]碳酰肼的制备

根据实施例 68(b)的方法, 但用 4-甲基戊酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.079g, 30%)。MS(ESI): 399.3 (M+H)⁺。

25

实施例 90

(2RS, 2'RS)-2,2'-[N,N'-[双-[2-(4-苯基苯基)-4-甲基戊酰基)]]碳酰肼的制备

a)4-甲基-2-(4-苯基苯基)戊-4-烯酸

于 0 °C 将正丁基锂(2.1ml, 5.22mmol, 2.5M 于己烷中)滴加至二异丙胺(0.537g, 5.31mmol)在 THF(5.2ml)的搅拌的溶液中。于 0 °C 搅拌 15 分钟后, 将所述混合物冷至 - 78 °C, 滴加 4-联苯基乙酸(0.500g, 2.36mmol)在 THF(2ml)中的溶液。再一次温热至 0 °C 并再冷却至 - 78 °C, 一次性向所述混合物中加入 3-溴代-2-甲基丙烯(0.485g, 3.54mmol)。于 - 78 °C 搅拌 1 小时后, 用 2ml 水使所述反应终止并浓缩。将残留物重新溶于水中并用乙醚(100ml)萃取。酸化(3N HCl)水层, 并用乙醚(3X100ml)萃取。合并有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到白色固体(0.449g, 72%)。MS(ESI): 265.3⁺(M+H)⁺。

b) 4-甲基-2-(4-苯基苯基)戊酸

向实施例 90(a)化合物(0.449g, 1.69mmol)在乙酸乙酯(25ml)中的搅拌的溶液中加入钯炭(0.225g)。于氢气环境下搅拌 16 小时, 用硅藻土过滤所述混合物。将滤液浓缩得到灰白色固体(0.430g, 95%)。MS(ESI): 267.4 (M+H)⁺。

c)(2RS, 2'RS)-2,2'-[N,N'-[双-[2-(4-苯基苯基)-4-甲基戊酰基]]]碳酰肼

根据实施例 87 的方法, 但用 4-甲基-2-(4-苯基苯基)戊酸代替 4-联苯基乙酸, 得到目标化合物, 经柱层析纯化(硅胶, 甲醇/二氯甲烷)得到白色固体(0.143g, 33%)。MS(ESI): 591.3 (M+H)⁺。

实施例 91

(2'RS)-2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)]-2'-[N'-[2-(4-苯基苯基)-4-甲基戊酰基]]碳酰肼的制备

根据实施例 68(b)的方法, 但用 4-甲基-2-(4-苯基苯基)戊酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酸酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.111g, 42%)。MS(ESI): 588.1 (M+H)⁺。

实施例 92

(2'RS)-2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-[2-(4-苯基苯基)-4-甲基

戊酰基)]碳酰肼的制备

根据实施例 68(b)的方法, 但用 4-甲基-2-(4-苯基苯基)戊酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.195g, 53%)。MS(ESI): 551.1 (M+H)⁺。

实施例 932-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酰基)]碳酰肼的制备

根据实施例 68(b)的方法, 但用 N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.341g, 91%)。MS(ESI): 562.2 (M+H)⁺。

实施例 942-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基)]碳酰肼的制备

a) N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸甲酯

根据实施例 72(c)的方法, 但用 2-吡啶基甲醇代替 4-(N,N-二甲基氨基)苄醇制备为棕色油状的目标化合物(8.06g, 89%)。MS(ESI): 281.2 (M+H)⁺。

b) 2-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]碳酰肼

根据实施例 62(b)-62(d)的方法, 但在步骤(b)中用 N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸甲酯代替 L-亮氨酸甲酯制备为淡黄色泡沫状的目标化合物(0.598, 69%)。MS(ESI): 339.3 (M+H)⁺。

c) 2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基)]碳酰肼的制备

根据实施例 68(b)的方法, 但用 3-苄氧基苯甲酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酰基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物

(0.057g, 33%). MS(ESI): 549.2 (M+H)⁺.

实施例 95

2-[N-[3-(4-吡啶基甲氧基)苯甲酰基]]-2'-[N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]]碳酰肼的制备

5 根据实施例 68(b)的方法, 但用 3-(4-吡啶基甲氧基)苯甲酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酸基)]碳酰肼制备为黄色固体的目标化合物(0.088g, 27%). MS(ESI): 550.2 (M+H)⁺.

实施例 96

10 (2RS)-2-[N-[2-(4-苯基苯基)-4-甲基戊酰基]]-2'-[N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]]碳酰肼的制备

根据实施例 68(b)的方法, 但用 4-甲基-2-(4-苯基苯基)戊酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酸基)]碳酰肼制备为黄色固体的目标化合物(0.056g, 24%). MS(ESI): 589.4 (M+H)⁺.

实施例 97

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-[2-(4-苯基苯基)-4-甲基戊酰基]]碳酰肼的制备

20 用 HPLC(Sumipax OA-3100, 4.6X150mm, 80/20 己烷/乙醇, 1.0ml/min, 保留时间 = 5.9min)从实施例 91 的化合物中制备目标化合物。

实施例 98

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-[2-(4-苯基苯基)-4-甲基戊酰基]]碳酰肼的制备

25 用 HPLC(Sumipax OA-3100, 4.6X150mm, 80/20 己烷/乙醇, 1.0ml/min, 保留时间 = 8.1min)从实施例 91 的化合物中制备目标化合物。

实施例 99

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(N-(4-苯基苯基)-N-(2-甲基丙基)氨基甲酰基]]碳酰肼的制备

向碳酰肼(0.228ml, 0.244mmol, 12.5%于苯中的溶液)的搅拌的溶液中滴加 N-(2-甲基丙基)-N-(苯基苯基)胺(0.050g, 0.222mmol)和三乙胺(0.025g, 0.244mmol)在二氯甲烷(1ml)中的溶液。于室温下搅拌 15 分钟后, 于室温下, 将该溶液滴加至实施例 1(d)化合物(0.083g, 0.244mmol)和三乙胺(0.025g, 0.244mmol)在二氯甲烷(1ml)中的溶液中。于室温下搅拌 48 小时后, 加入 N-甲基吗啉(0.022g, 0.222mmol)和 DMF(2ml)并于 50 °C 加热 16 小时。然后用乙酸乙酯(5ml)稀释所述溶液并连续用水和饱和 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤。干燥(MgSO₄)有机层, 过滤并浓缩。将残留物经柱层析(硅胶, 甲醇/二氯甲烷)纯化得到为黄色固体的目标化合物(0.023g, 18%)。MS(ESI): 589.4 (M+H)⁺。

实施例 100

2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-甲基-L-亮氨酸基)]碳酰肼的制备

a) 2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸基)]碳酰肼

根据实施例 68(b)的方法, 但用 N-叔丁氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸, 用 2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-丙氨酸基)]碳酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.183g, 69%)。MS(ESI): 550.4 (M+Na)⁺。

b) 2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]-2'-[N'-(N-甲基-L-亮氨酸基)]碳酰肼

将三氟乙酸(0.296g, 2.5mmol)加至实施例 100(a)化合物(0.100g, 0.189mmol)在二氯甲烷(1ml)的搅拌的溶液中。于室温下搅拌 15 分钟后, 浓缩所述溶液, 将残留物经柱层析(硅胶, 甲醇/二氯甲烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(0.055g, 68%)。MS(ESI): 428.4 (M+H)⁺。

实施例 101

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(N-甲基-L-亮氨酸基)]

碳酰肼的制备

根据实施例 100(a)-100(b)的方法,但在步骤(a)中用 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]碳酰肼代替 2-[N-(3-苄氧基苯甲酰基)]碳酰肼制备目标化合物。MS(ESI): 465.5 (M+H)⁺。

5

实施例 102

(1S)-N-[2-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-(4-苄氧基苯磺酰基)酰肼的制备

a)N-苄氧基羰基-L-亮氨酰胺

10 将 N-甲基吗啉(3.68g, 36.4mmol; 4.0ml)和氯代甲酸异丁酯(2.37g, 17.3mmol; 2.25ml)加至 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸(4.6g, 17.3mmol)在 THF 中的冷却至 - 40 °C 的搅拌的溶液中。搅拌 15 分钟后,向溶液中通入氨气 5 分钟。将所述溶液温热至室温,蒸发,将残留物溶于乙酸乙酯中,用 0.1N HCl 和饱和盐水洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤并蒸发至干得到为白色固体的目标化合物(4.58g, 100%)。

15

b) N-苄氧基羰基-L-亮氨酸硫代酰胺

于室温下将实施例 102(a)化合物(4.58g, 17.3mmol)和 Lawesson's 试剂(4.21g, 10.4mmol)在 THF 中的溶液搅拌 16 小时。将所述溶液浓缩并将残留物经 230-400 目硅胶快速层析纯化,用 1:3EtOAc/己烷洗脱得到为淡黄色固体的目标化合物(3.74g, 77%)。

20

c)(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(4-羰基乙氧基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷

25 将实施例 102(b)化合物(2.20g, 7.83mmol)溶于丙酮(35ml)中,冷至 - 10 °C,加入溴代丙酮酸乙酯(1.68g, 8.62mmol, 1.08ml)。搅拌 1 小时后,将所述溶液倾至二氯甲烷/水中,然后倾至饱和 NaHCO₃ 水溶液中。用二氯甲烷萃取含水层,用饱和盐水洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。将残留物溶于二氯甲烷中,冷至 - 20 °C,加入吡啶(1.36g, 17.2mmol, 1.39ml)和三氟乙酸酐(1.81g, 8.62mmol, 1.22ml)。搅拌 1 小时后,用饱和 NaHCO₃ 水溶液和饱和盐水洗涤该溶液,然后干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。将残留物经 90g 230-400 目硅

胶快速层析纯化, 用 1:3 EtOAc/己烷洗脱得到为淡黄色油状物的目标化合物(2.36g, 80%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 5.42 (s, 3H), 5.23-5.07 (m, 3H), 4.42 (q, 2H), 2.01-1.62 (m, 3H), 1.41 (t, 3H), 0.99 (d, 6H).

5

d) (1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(4-胍基羰基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷

将实施例 102(c)化合物(2.16g, 5.73mmol)溶于乙醇(60ml)中, 加入水合胍(2.87g, 57.3mmol, 2.8ml)并将所述溶液于 75 °C 加热 1 小时。冷却所述溶液并蒸发至干得到为淡黄色泡沫状的目标化合物(2.01g, 97%).

10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.37 (m, 5H), 5.29 (d, 1H), 5.14-5.09 (m, 3H), 4.07 (bs, 2H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.00 (d, 6H).

15

e) (1S)-N-[2-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-(4-苄氧基苯磺酰基)胍

于室温下向实施例 102(d)化合物(275mg, 0.76mmol)在二氯甲烷中的搅拌的溶液中加入吡啶(180mg, 2.28mmol, 0.2ml)和 4-苄氧基苯磺酰氯(408mg, 1.52mmol)。将所述反应物搅拌 16 小时并蒸发溶剂至残留物, 将残留物经层析(硅胶, 40%乙酸乙酯于己烷中)得到为白色固体的目标化合物(0.310g)。MS(ESI): 595.6 (M+H)⁺.

20

实施例 103

(1S)-N-[4-[1-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-2-基羰基]-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)胍的制备

25

a) N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基-L-亮氨酸基溴代甲酮

将 1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍(5.9g, 40.11mmol)在乙醚(200ml)中的溶液冷至 0 °C。缓慢加入 40%氢氧化钾溶液并于 0 °C 使重氮甲烷收集于乙醚溶液中 30 分钟。

于 - 40 °C 将 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酐基-L-亮氨酸(Bachem) (4.0g, 10.58mmol) 于四氢呋喃中搅拌。加入 N-甲基吗啉(1.07g, 10.58mmol, 1.16ml) 和氯代甲酸异丁酯(1.45g, 10.58mmol, 1.38ml)。于 - 40 °C 将所述混合物搅拌 15 分钟, 并过滤至冷的烧瓶中以去除沉淀的盐。向过滤

5 的溶液中加入预先制备的过量的重氮甲烷溶液并将混合物置于 0 °C 16 小时。于 0 °C 下加入过量的 30% HBr 的乙酸溶液, 然后连续用 1.0N 柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液(小心)和盐水洗涤。将所述溶液经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发得到为白色固体的目标混合物(4.10g)。

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (m, 5H), 6.51 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.04 (dd, 2H), 1.63 (m, 6H), 0.93 (m, 12H).

b)(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺

15 将实施例 103(a) 化合物(2.0g, 4.4mmol) 和硫代草酸乙酯(0.59g, 4.4mmol) 于乙醇中回流 4 小时。蒸发溶剂并将残留物层析(硅胶, 2.5% 甲醇/二氯甲烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(1.46g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (s, 1H), 7.21 (m, 5H), 6.40 (d, 1H), 5.13 (dd, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.41 (q, 2H), 4.06 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.47 (m, 4H), 1.33 (t, 3H), 0.73 (m, 12H).

c)(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-胍基羧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺

25 根据实施例 102(d) 的方法, 但用(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺代替(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷制备目标化合物。MS(ESI): 476.3 (M+H)⁺。

d)(1S)-N-[4-[1-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酐基氨基)-3-甲基丁基]噻唑

-2-基羰基]-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)酰肼

将 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸(111mg, 0.42mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(80mg, 0.42mmol)和 1-羟基苯并三唑(13mg, 0.096mmol)加至实施例 103(c)化合物(180mg, 0.38mmol)在二甲
5 基甲酰胺的搅拌的溶液中。于室温下将所述反应混合物搅拌 16 小时, 过滤并用水洗涤两次。蒸发溶剂得到为白色固体的目标化合物(0.207g)。MS(ESI):723.9 (M+H)⁺。

实施例 104

10 (1S)-N-[2-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-(4-苯基苯基乙酰基)酰肼的制备

根据实施例 103(d)的方法, 但用(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(4-肼基羰基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-肼基羰基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺, 及用 4-联苯基乙酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物。
15 MS(ESI):557.2 (M+H)⁺。

实施例 105

(1S)-N-[2-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[3-(4-吡啶基甲氧基)苯甲酰基]酰肼的制备

a) 3-(4-吡啶基甲氧基)苯甲酸甲酯

20 于 0 °C 将偶氮二羧酸二异丙酯(2.0g, 9.87mmol)滴加至 3-羟基苯甲酸甲酯(1.0g, 6.58mmol)、4-吡啶基甲醇(1.1g, 9.87mmol)和三苯基磷(2.6g, 9.87mmol)在 THF(25ml)中的搅拌的溶液中。于室温下搅拌 16 小时后, 浓缩所述溶液并经柱层析(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(0.599g, 37%)。MS(ESI):244.1 (M+H)⁺。

25 b) 3-(4-吡啶基甲氧基)苯甲酸

将氢氧化锂一水合物(0.113g, 2.71mmol)加至实施例 105(a)化合物(0.599g, 2.47mmol)在 THF/H₂O(1:1, 10ml)中的搅拌的溶液中。搅拌并回流 3.5 小时后, 加入 1.1eq 1N HCl 并将所述混合物倾至水中。用乙

酸乙酯(2X100ml)萃取混合物。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩得到为黄色固体的目标化合物(0.386g, 68%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (d, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.24 (s, 2H).

5

c)(1S)-N-[2-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[3-(4-吡啶基甲氧基)苯甲酰基]酰肼

根据实施例 103(d)的方法,但用(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(4-肼基羰基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-肼基羰基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺,用 3-(4-吡啶基甲氧基)苯甲酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI):574.2 (M+H)⁺。

10

实施例 106

N-[2-(2-氯代苄氧基甲基)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]酰肼的制备

15

a)α-异氰酸根合-L-亮氨酸甲酯

将 L-亮氨酸甲酯盐酸盐(25g, 0.14mol)溶于二氯甲烷(450ml)中,冷却至 0 °C,加入吡啶(43.5g, 0.55mol, 44.5ml),然后缓慢加入 1.93M 碳酰氯在甲苯中的溶液(0.18mol, 92.7ml)。于 0 °C 搅拌 2 小时后,将混合物倾至 0.5N HCl(1400ml)和冰(900ml)中。用 0.5N HCl(1400ml)和冰(900ml)洗涤有机层。用二氯甲烷(450ml)萃取水层,用饱和盐水(1400ml)和冰水(900ml)洗涤合并的有机层,然后干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。将残留物蒸馏(56-58 °C; 0.78mmHg)得到无色液体的目标化合物(20.4g, 86%)。

20

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.04 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.92-1.72 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 2H), 0.96 (d, 3H), 0.94 (d, 3H).

25

b)N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸甲酯

将实施例 106(a)化合物(5.10g, 29.8mmol)和 4-吡啶基甲醇(3.25g, 29.8mmol)在甲苯(30ml)中的溶液加热回流 24 小时。浓缩所述溶液, 将残留物经 250g 230-400 目硅胶快速层析纯化, 用 3:1 乙酸乙酯/己烷洗脱得到目标化合物(7.86g, 94%)。 $^1\text{H NMR}$ (250 MHz,

5 CDCl_3) δ 8.59 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 5.33 (d, 1H), 5.13 (s, 3H), 4.40 (dt, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.81-1.51 (m, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.95 (d, 3H).

c) N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸

10 向实施例 106(b)化合物(1.98g, 7.06mmol)在 THF(7ml)中的搅拌的溶液中加入 7ml 水, 接着加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (325mg, 7.76mmol)。将所述混合物搅拌 30 分钟并浓缩。将残留物再溶于水(10ml)中并加入 3N HCl (2.6ml)。冷冻干燥所述溶液得到白色固体(2.015g, 6.44mmol)。MS(ESI):267.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

15 d)N-[2-(2-氯代苯氧基甲基)噻唑-4-基羰基]酰肼

根据实施例 102(d)的方法, 但用 2-(2-氯代苯氧基甲基)噻唑-4-羧酸乙酯代替(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(4-羰基乙氧基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷制备目标化合物。MS(ESI):284.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

20 e)N-[2-(2-氯代苯氧基甲基)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]酰肼

根据实施例 103(d)的方法, 但用 N-[2-(2-氯代苯氧基甲基)噻唑-4-基羰基]酰肼代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-肼基羰基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺, 用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI):532.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 107

N-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]-N'-[2-[4-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]噻唑-4-基羰基]酰肼的制备

a) N-[2-[4-(1,2,3-噻二唑-4-基)]噻唑-4-基羰基]酰肼

根据实施例 102(d)的方法, 但用 2-[4-(1,2,3-噻二唑-4-基)]噻唑-4-羧酸乙酯代替(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(4-羰基乙氧基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI):304.1 (M+H)⁺。

5 b) N-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]-N'-[2-[4-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]噻唑-4-基羰基]酰肼

根据实施例 103(d)的方法, 但用 N-[2-[4-(1,2,3-噻二唑-4-基)]噻唑-4-基羰基]酰肼代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-胍基羰基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺, 用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI):552.1 (M+H)⁺。

实施例 108

N-[2-[3-(4-氯代苯基磺酰基甲基)噻吩-2-基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

15 a) N-[2-[3-(4-氯代苯基磺酰基甲基)噻吩-2-基]噻唑-4-基羰基]酰肼

根据实施例 102(d)的方法, 但用 2-[3-(4-氯代苯基磺酰基甲基)噻吩-2-基]噻唑-4-羧酸酯代替(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(4-羰基乙氧基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI):414.1 (M+H)⁺。

20 b) N-[2-[3-(4-氯代苯基磺酰基甲基)噻吩-2-基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼

根据实施例 103(d)的方法, 但用 N-[2-[3-(4-氯代苯基磺酰基甲基)噻吩-2-基]噻唑-4-基羰基]酰肼代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-胍基羰基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺, 用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI):664.0 (M+H)⁺。

实施例 109

(1S, 2'RS)-N-[2-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[2'-(4-苯基苯乙酰基)-4-甲基戊酰基]酰肼的制备

a) 4-甲基-2-(4-苯基苯基)戊-4-烯酸

于 0 °C 将正丁基锂(2.1ml, 5.22mmol, 2.5M 于己烷中)溶液滴加至二异丙基胺(0.537g, 5.31mmol)在 THF(5.2ml)的搅拌的溶液中。于 0 °C 搅拌 15 分钟后, 将所述混合物冷至 - 78 °C, 滴加 4-联苯基乙酸(0.500g, 2.36mmol)在 THF(2ml)中的溶液。再一次温热至 0 °C, 冷却至 - 78 °C, 一次性加入 3-溴代-2-甲基丙烷(0.485g, 3.54mmol)至该混合物中。于 - 78 °C 搅拌 1 小时后, 用 2ml 水使反应终止然后浓缩。将残留物再溶于水中并用乙醚(100ml)萃取。酸化(3N HCl)水层并用乙醚(3X100ml)萃取。合并有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到白色固体(0.449g, 72%)。MS(ESI):265.3 (M+H)⁻。

b) 4-甲基-2-(4-苯基苯基)戊酸

向实施例 109(a)化合物(0.449g, 1.69mmol)在乙酸乙酯(25ml)中的搅拌的溶液中加入钨炭(0.225g)。于氢气环境下搅拌 16 小时, 通过硅藻土过滤所述混合物。浓缩滤液得到灰白色固体(0.430g, 95%)。MS(ESI):267.4 (M+H)⁻。

c) (1S, 2'RS)-N-[2-[(1-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[2'-(4-苯基苯基乙酰基)-4-甲基戊酰基]酰肼

根据实施例 101(d)的方法, 但用(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(4-肼基羰基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-肼基羰基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺, 用 4-甲基-2-(4-苯基苯基)戊酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI):613.2 (M+H)⁺。

实施例 110

N-[2-(3-苄氧基苯基)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

a) 3-苄氧基苯甲酸甲酯

将3-羟基苯甲酸甲酯(1.0g, 6.58mmol)加至NaH(0.395g, 9.87mmol, 60%于矿物油中)在DMF(20ml)的悬浮液中。于室温下搅拌15分钟后, 加入苄基溴(1.1g, 6.58mmol)。于室温下搅拌3小时, 使所述溶液分配于乙酸乙酯和水之间。用水(2X75ml)、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层, 然后干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到灰白色固体(1.013g, 4.2mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 6H), 7.19 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

10 b)3-苄氧基苯甲酰胺

于5℃向氯化铵(1.070g, 0.02mmol)在20ml甲苯的悬浮液中缓慢加入2M三甲基铝的甲苯溶液(10ml)中。完全加入后, 将所述反应混合物温热至室温并搅拌2小时至气体不再产生为止。

15 将0.67M MeAlClNH₂(11ml, 7.49mmol)在甲苯中的溶液加至实施例110(a)化合物(605mg, 2.49mmol)的搅拌的甲苯溶液中。使所述反应混合物回流搅拌过夜。用5%HCl使反应终止, 分离有机层, 用乙酸乙酯将水层萃取3次。合并有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩得到为白色固体的目标化合物(409mg, 72%)。MS(ESI):228.1 (M+H)⁺。

c)N-[2-(3-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]酰肼

20 根据实施例102(b)-102(d)的方法, 但在步骤(b)中用3-苄氧基苯甲酰胺代替N-苄氧基羧基-L-亮氨酸酰胺制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI):326.2 (M+H)⁺。

d)N-(2-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸

25 根据实施例106(a)-106(c)的方法, 但在步骤(b)中用2-吡啶基甲醇代替4-吡啶基甲醇制备目标化合物。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (d, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 5.20 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.19 (t, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.62 (t, 2H), 0.97 (d, 3H), 0.94 (d, 3H).

e)N-[2-(3-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼

根据实施例 103(d)的方法, 但用 N-[2-(3-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]酰肼代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羧基)氨基-N-[1'-(2-胍基羧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺, 用 N-(2-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羧基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物。(106mg, 0.184mmol)。MS(ESI):574.2 (M+H)⁺。

实施例 111

10 (1RS)-N-[2-[1-(4-苯基苯基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

a) N-[2-[1-(4-苯基苯基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羧基]酰肼

根据实施例 102(a)-102(d)的方法, 但在步骤(a)中用 4-甲基-2-(4-苯基苯基)戊酸代替 N-苄氧基羧基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI):366.3 (M+H)⁺。

15 b)(1RS)-N-[2-[1-(4-苯基苯基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼

根据实施例 103(d)的方法, 但用 N-[2-[1-(4-苯基苯基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羧基]酰肼代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羧基)氨基-N-[1'-(2-胍基羧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺, 用 N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羧基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI):614.3 (M+H)⁺。

实施例 112

25 N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

a)2-氨基噻唑-4-羧酸乙酯氢溴酸盐

将溴代丙酮酸乙酯(15.4g, 78.8mmol)加至硫脲(6.0g, 78.8mmol)在乙醇(80ml)中的搅拌的悬浮液中。于 45 °C 将产生的溶液加热 23 小时。

将所述溶液于 0 °C 冷却 24 小时, 过滤收集结晶并用冷的乙醇洗涤得到目标化合物(15.8g, 79%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (s, 1H), 4.41 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).

5

b) 2-溴代噻唑-4-羧酸乙酯

将亚硝酸钠(3.44g, 49.8mmol)在水(6ml)中的溶液滴加至实施例 112(a)化合物(12.15g, 48mmol)在 16% HBr 水溶液(150ml)中的搅拌的溶液中。搅拌 35 分钟后, 加入溴化铜(I)(7.83g, 54.6mmol)和 16% HBr 水溶液(60ml), 将所述混合物于 70 °C 加热 1 小时。过滤混合物, 用 NaCl 饱和滤液, 然后用乙酸乙酯(2X170ml)萃取。干燥(MgSO_4)合并的萃取物, 过滤并蒸发至干。将残留物与在第一次过滤中收集的固体合并, 在乙醇(500ml)中加热回流 5 分钟, 然后过滤。向滤液中加入 1.5ml 48% HBr 水溶液, 将所述溶液加热回流 16 小时, 然后浓缩。使残留物分配于 NaHCO_3 饱和水溶液和乙酸乙酯之间。用饱和盐水洗涤有机层, 干燥(MgSO_4), 用活性炭脱色, 过滤并浓缩得到为淡黄色固体的目标化合物(7.46g, 75%)。MS(ESI): 236.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

10

15

c) 2-苄氧基溴代苯

将 K_2CO_3 (12.0g, 86.7mmol)加至 2-溴代苯酚(10.0g, 57.8mmol)和苄基溴(9.9g, 57.8mmol)在丙酮(150ml)中的搅拌的溶液中。搅拌回流 4 小时后, 使所述混合物分配于乙酸乙酯和水之间。用盐水洗涤有机层, 干燥(MgSO_4), 过滤并浓缩。将残留物经柱层析纯化(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)得到为无色油状的目标化合物(15.2g, 57.8mmol)。

20

25

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.17 (s, 2H).

d) 2-苄氧基苯基硼酸

于 - 78 °C 向实施例 112(c)化合物(15.2g, 57.8mmol)在 THF(100ml)

的搅拌的溶液中滴加 $n\text{-BuLi}$ (23.1ml, 2.5M 于己烷中, 57.8mmol)。于 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 将所述混合物搅拌 25 分钟并于 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 通过套管加入硼酸三异丙酯 (54.4g, 289mmol) 在 THF (100ml) 中的搅拌溶液中。温热至室温并搅拌 3 小时后, 将所述混合物倾至 3N HCl (100ml) 中并用乙酸乙酯 (3X200ml) 萃取。合并有机层, 连续用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。将残留物经柱层析纯化 (硅胶, 乙酸乙酯/己烷) 得到为淡黄色固体的目标化合物 (6.9g, 30.3mmol)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.07 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.16 (s, 2H).

10

e) 2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯

向实施例 112(b) 化合物 (4.0g, 16.9mmol)、实施例 72(d) 化合物 (4.29g, 18.8mmol) 和四(三苯基膦)钨(0) (0.65g, 0.57mmol) 在二甲氧基乙烷 (60ml) 中的搅拌溶液中加入氟化铯 (8.58g, 56.5mmol) 并将所述混合物于 $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加热 16 小时。加入四(三苯基膦)钨(0) (0.65g, 0.57mmol) 并于 $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ 继续加热 5 小时。用水 (60ml) 稀释所述混合物并用乙酸乙酯 (2X120ml) 萃取。用饱和的 NaHCO_3 水溶液和饱和盐水洗涤合并的萃取物, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。将残留物经 180g 230-400 目硅胶快速层析纯化, 用 15% 乙酸乙酯 (于己烷中) 洗脱, 得到为白色固体的目标混合物 (3.22g, 56%)。MS(ESI): 340.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

f) 2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基碳酰肼

根据实施例 102(d) 的方法, 但用 2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯代替 (1S)-1-苄氧基羧基氨基-1-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI): 326.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

g) N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酰基]酰肼

根据实施例 103(d) 的方法, 但用 2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基碳酰肼代替 (2S, 1'S)-2-(苄氧基苯基)氨基-N-[1'-(2-胍基羧基噻唑-4-基)-3'-

甲基丁基]-4-甲基戊酰胺, 用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI): 574.3 (M+H)⁺。

实施例 113

5 N-[2-[N-甲基-N-(4-苯基苯基)氨基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

a) N-(4-苯基苯基)-2-甲基丙酰胺

10 向 4-氨基联苯(9.53g, 56.3mmol)和三乙胺(5.70g, 56.3mmol, 7.85ml)在二氯甲烷(60ml), 冷至 0 °C 的搅拌的溶液中缓慢加入异丁酰氯(6.0g, 56.3mmol, 5.90ml)。于 0 °C 搅拌 1 小时后, 用二氯甲烷(120ml)稀释所述混合物并用 1N NaOH 和饱和盐水洗涤, 然后干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将残留物用乙醚洗涤并干燥得到淡黄色结晶固体的目标化合物(9.83g, 73%)。

¹HNMR (400 MHz,

15 CDCl₃/CD₃OD) δ 7.58 (d, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.40-7.25 (m, 3H), 2.55-2.49 (m, 1H), 1.18 (d, 6H)。

b) N-(4-苯基苯基)-N-(2-甲基-1-丙基)胺

20 用 10 分钟将实施例 73(a)化合物(9.35g, 39mmol)在 THF(170ml)中的溶液缓慢加至氢化锂铝(58.6mmol)在 THF(58.6mmol)中的冷至 0 °C 的搅拌的溶液中。完全加入后, 去除冰浴并将所述溶液于 55 °C 加热 30 分钟。将所述混合物冷至 0 °C, 缓慢加入水(2.22ml), 加着加入 15% NaOH 水溶液(2.22ml)和水(6.67ml)。过滤去除沉淀并用乙醚洗涤 4 次。将滤液蒸发至干得到为淡黄色固体的目标化合物(8.34g, 97%)。

25 MS(ESI): 226.2 (M+H)⁺。

c) N-(4-苯基苯基)-N-(2-甲基-1-丙基)硫脲

将实施例 73(b)化合物(540.7mg, 2.0mmol)在二氯甲烷(1ml)中的溶液滴加至二氯硫化碳(98.9mg, 2.6mmol, 198ul)在二氯甲烷(6.5ml)中的

冷却至 0 °C 的搅拌的溶液中。搅拌 2 小时后加入氨饱和的甲醇(20ml)并将所述溶液于室温下搅拌 2 小时。浓缩所述溶液并使残留物分配于乙酸乙酯和 1N HCl 之间。用 1N HCl 洗涤两次有机层，然后用饱和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，过滤并浓缩。将残留物经 10g 230-400 目的硅胶快速层析纯化，用 1:3 乙酸乙酯/己烷洗脱得到为淡黄色固体的目标化合物(470mg, 83%)。 MS(ESI): 285.3 (M+H)⁺。

d) 2-[N-(4-苯基苯基)-N-(2-甲基-1-丙基)氨基]噻唑-4-羧酸乙酯

将实施例 113(c)化合物(184.6mg, 0.65mmol)和溴代丙酮酸乙酯(126.6mg, 0.65mmol, 81.5ul)在乙醇(2.5ml)中的溶液加热回流 5 分钟，然后浓缩。将残留物分配于乙酸乙酯和饱和 NaHCO₃ 水溶液之间。用乙酸乙酯萃取有机层并用饱和盐水洗涤合并的有机层，干燥(MgSO₄)，过滤并浓缩。将残留物通过 230-400 目硅胶塞柱，用 12% 乙酸乙酯(于己烷中)洗脱得到为淡黄色油状的目标化合物(230mg, 93%)。 MS(ESI): 381.4 (M+H)⁺。

e) N-[2-[N-(4-苯基苯基)-N-(2-甲基-1-丙基)氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼

根据实施例 102(d)的方法，但用 2-[N-(4-苯基苯基)-N-(2-甲基-1-丙基)氨基]噻唑-4-羧酸乙酯代替(1S)-1-苄氧基羧基氨基-1-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷制备为白色固体的目标化合物。 MS(ESI): 367.3 (M+H)⁺。

f) N-[2-[N-甲基-N-(4-苯基苯基)氨基]噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼

根据实施例 103(d)的方法，但用 N-[2-[N-(4-苯基苯基)-N-(2-甲基-1-丙基)氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羧基)氨基-N-[1'-(2-胍基羧基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺，用 N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羧基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物。 MS(ESI): 615.3 (M+H)⁺。

实施例 114

N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)-N'-[2-(4-苄基苄基)噻唑-4-基羰基]酰肼的制备

a) N-[2-(4-苄基苄基)噻唑-4-基羰基]酰肼

根据实施例 102(a)-102(d)的方法,但在步骤(a)中用 4-联苯基乙酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物。
 5 MS(ESI):310.3 (M+H)⁺。

b) N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)-N'-[2-(4-苄基苄基)噻唑-4-基羰基]酰肼

根据实施例 103(d)的方法,但用 N-[2-(4-苄基苄基)噻唑-4-基羰基]酰肼代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-肼基羰基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺制备为白色固体的目标化合物(20mg, 0.035mmol)。 MS(ESI):557.4 (M+H)⁺。

实施例 115

15 N-[2-(4-苄基苄基苄基)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]酰肼的制备

根据实施例 103(d)的方法,但用 N-[2-(4-苄基苄基)噻唑-4-基羰基]酰肼代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-肼基羰基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺,用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为黄色固体的目标化合物(30mg, 0.053mmol)。 MS(ESI):558.2 (M+H)⁺。

实施例 116

25 N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苄基氨基]噻唑-4-基羰基]酰肼的制备

a) N-[2-[N-苄基-N-(2-甲基-1-丙基)氨基]噻唑-4-基羰基]酰肼

根据实施例 113(a)-113(e)的方法,但在步骤(a)中用苯胺代替 4-氨基联苯制备为桔红色固体的目标化合物(276mg, 0.950mmol)。
 MS(ESI):291.3 (M+H)⁺。

b)N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯氨基]噻唑-4-基羰基]酰肼

根据实施例 103(d)的方法, 但用 N-[2-[N-苯基 N-(2-甲基-1-丙基)氨基]噻唑-4-基羰基]酰肼代替(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'-(2-胍基羰基噻唑-4-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺制备为白色固体的目标化合物(92mg, 0.171mmol)。MS(ESI):560.3 (M+Na)⁺。

实施例 117

N-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 113(a)-113(f)的方法, 但在步骤(a)中用苯胺代替 4-氨基联苯制备为黄色固体的目标化合物(50mg, 0.092mmol)。MS(ESI):539.4 (M+H)⁺。

实施例 118

N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 112(a)-112(g)的方法, 但在步骤(g)中用 N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(93.8mg, 53%)。MS(ESI): 574.3(M+H)⁺。

实施例 119

N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 112(a)-112(g)的方法, 但在步骤(g)中用 N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(149.7mg, 85%)。MS(ESI): 574.4(M+H)⁺。

实施例 120

N-(N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸基)-N'-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羰基]酰肼的制备

根据实施例 112(a)-112(g)的方法, 但在步骤(g)中用 N-苄氧基羰基

-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(153.5mg, 85%)。MS(ESI): 609.3(M+H)⁺。

实施例 121

5 N-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 113(a)-113(f)的方法, 但在步骤(a)中用苯胺代替 4-氨基联苯, 在步骤(f)中用 N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(40mg)。MS(ESI):539.4 (M+H)⁺。

10

实施例 122

N-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 113(a)-113(f)的方法, 但在步骤(a)中用苯胺代替 4-氨基联苯, 在步骤(f)中用 N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(42mg)。MS(ESI):539.4 (M+H)⁺。

15

实施例 123

N-[2-(2-甲氧基苯基)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

20

a)2-三甲基甲锡烷基苯甲醚

于 - 78 °C 将 2-溴代苯甲醚(1.0g, 5.35mmol)在乙醚(2ml)中的溶液滴加至 n-BuLi(2.6ml, 2.5M 于己烷中, 6.42mmol)在乙醚(2.5ml)的搅拌的溶液中。于 - 78 °C 搅拌 1 小时后, 滴加氯化三甲基锡(6.4ml, 1.0M 在 THF 中, 6.42mmol)。将所述混合物再搅拌 12 小时同时缓慢温热至室温。然后用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤混合物。用乙醚(1X50ml)萃取水层并合并有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将残留物经柱层析(硅胶, 己烷)纯化得到为无色油状的目标化合物(1.11g, 76%)。

25

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.36 (s, 3H), 0.34 (s, 9H)。

b)2-(2-甲氧基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯

将实施例 112(b)化合物(0.250g, 1.06mmol)、实施例 83(a)化合物(0.287g, 1.06mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.037g, 0.0318mmol)在甲苯(2ml)中的混合物搅拌回流 16 小时。用乙酸乙酯稀释所述混合物并用水和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)有机层, 过滤并浓缩。将残留物经柱层析(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(0.081g, 29%)。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.48 (q, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.46 (t, 3H)。

c)N-[2-(2-甲氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼

根据实施例 112(f)-112(g)的方法, 但在步骤(f)中用 2-(2-甲氧基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯代替 2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI):498.3 (M+H)⁺。

上述完全公开怎样制备和应用本发明的化合物。然而, 本发明不受上述特定实施方案的限制, 而是包括下述权利要求书范围的所有修改。参照在此引入的所有杂志、专利和其他公开物包括了本领域的现状并在此引入作参考。

实施例 124

(2S, 1'S)-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基-2-(2-苯基苄氧基羧基)氨基戊酰胺的制备

a) (2S, 1'S)-2-(叔丁氧基羧基)氨基-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺

于室温下将实施例 8(c)化合物(1.2g, 3.5mmol)在无水 TFA(2.96g, 26.0mmol)中搅拌 15 分钟。将所述溶液真空浓缩并重新溶于 DMF(25ml)中。向搅拌的溶液中加入三乙胺(0.779g, 7.7mmol)、BOC-Leu-OH(0.972g, 3.9mmol)、1-羟基苯并三唑(0.095g, 0.7mmol)和 1-(3-二甲

基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.750g, 3.9mmol)。于室温下搅拌 16 小时后, 用乙酸乙酯稀释所述溶液并连续用水(2X100ml)、NaHCO₃ 和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)有机层, 过滤并浓缩。将残留物经柱层析(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(1.15g, 72%)。

5 MS(ESI): 456.2 (M+H)⁺。

b) (2S, 1'S)-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基-2-(2-苄基苄氧基羧基)氨基戊酰胺

于 0 °C 将 2-联苯基甲醇(0.486g, 2.64mmol)和二异丙基乙胺(0.375g, 2.9mmol)加至碳酰氯(1.5ml, 2.9mmol, 1.93M 于甲苯中)的搅拌的溶液
10 中。将所述溶液于 0 °C 搅拌 30 分钟。在另一个反应容器中, 将溶于 TFA(2.0ml)的实施例 124(a)化合物(0.150g, 0.330mmol)于室温下搅拌 10 分钟后浓缩并重新溶于 DMF(3ml)中。将该溶液加至 2-联苯基甲醇
15 溶液中并接着加入二异丙基乙胺(0.213g, 1.65mmol)。于室温下搅拌 1 小时后, 用乙酸乙酯稀释并连续用水和盐水洗涤该溶液。干燥(MgSO₄) 有机层, 过滤并浓缩。将残留物经柱层析(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)纯化 得到为白色固体的目标化合物(0.138g, 74%)。 MS(ESI): 566.3(M+H)⁺。

实施例 125

20 (2S, 1'S)-2-[(2-苄基)苄氧基羧基]氨基-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

根据实施例 124(b)的方法, 但用 2-苄基苄醇代替 2-联苯基甲醇制备为白色固体的目标化合物(0.123g, 64%)。 MS(ESI): 580.0 (M+H)⁺。

实施例 126

25 (2S, 1'S)-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基-2-[(2-萘基甲氧基羧基)]氨基戊酰胺的制备

根据实施例 124(b)的方法, 但用 2-萘基甲醇代替 2-联苯基甲醇制备为白色固体的目标化合物(0.132g, 74%)。 MS(ESI): 540.1 (M+H)⁺。

实施例 127

(2S, 1'S)-N-[1'-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3'-甲基丁基]-4-甲基-2'-[(3-苯氧基苄氧基羰基)]氨基戊酰胺的制备

根据实施例 124(b)的方法, 但用 3-苯氧基苄醇代替联苯基甲醇制备为白色固体的目标化合物(0.107g, 56%)。MS(ESI): 581.9 (M+H)⁺。

5

实施例 128

(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'[2-(2-苄基胍基)噻唑-4-基]-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺的制备

a)S-甲基二硫代缩二脲氢碘酸盐

向二硫代缩二脲(5.0g, 37mmol)在 THF(75ml)的搅拌的溶液中加入碘甲烷(13.1g, 92.5mmol, 5.76ml)。于室温下搅拌 22 小时后, 用 150ml 甲苯稀释所述溶液并于 0 °C 放置 3 小时。过滤收集结晶并用冷的 2:1 甲苯/THF 洗涤, 然后真空干燥得到为白色固体的目标化合物(8.7g, 85%)。MS(ESI): 149.9 (M+H)⁺。

b)3-苄基胍基硫脲

将实施例 128(b)化合物(4.35g, 15.7mmol)溶于异丙醇(80ml)中并加入苄胺(1.77g, 16.5mmol, 1.8ml), 将所述混合物加热并回流 16 小时。过滤热的溶液并将滤液冷至 0 °C。5 小时后, 过滤收集固体并用冷的异丙醇洗涤 2 次, 然后真空干燥得到为白色固体的目标化合物(2.59g, 61%)。MS(ESI): 209.2 (M+H)⁺。

20

c)(2S, 1'S)-2-(苄氧基羰基)氨基-N-[1'[2-(2-苄基胍基)噻唑-4-基]-3'-甲基丁基]-4-甲基戊酰胺

根据实施例(b)的方法, 但用 3-苄基胍基硫脲代替硫代草酸乙酯制备为白色固体的目标化合物(102mg, 79%)。MS(ESI): 565.1 (M+H)⁺。

实施例 129

25

(1S)-N-[4-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-2-基羰基]-N-甲基-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)酰肼的制备

根据实施例 26(a)-26(d)的方法, 但在步骤(c)中用甲基肼代替肼制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI): 624.1 (M+H)⁺。

实施例 130

(1S)-N-[4-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-2-基羰基]-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)-N'-甲基胍的制备

a) N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)-N-甲基胍

5 根据实施例 26(c)的方法, 但用 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸甲酯代替 (1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3-甲基丁烷, 用甲基胍代替胍制备目标化合物。

b) (1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(2-羧基噻唑-4-基)-3-甲基丁烷

10 将实施例 26(c)化合物(0.57g, 1.5mmol)溶于四氢呋喃中并用过量的 1.0N 氢氧化钠处理。将所述混合物搅拌 4 小时, 用 1.0N 柠檬酸使反应终止。蒸发溶剂并用二氯甲烷将水层萃取 3 次。合并有机层并蒸发得到白色泡沫状酸(0.55g, 100%)。

c) (1S)-N-[4-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-2-基羰基]-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)-N'-甲基胍

15 根据实施例 28(e)的方法, 但用 N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)-N-甲基胍代替(1S)-1-(苄氧基羰基)氨基-1-(4-羧基乙氧基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷, 用(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(2-羧基噻唑-4-基)-3-甲基丁烷代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物。MS(ESI): 624.2 (M+H)⁺。

20

实施例 131

N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)-L-丙氨酸基胍的制备

根据实施例 27(a)-27(c)的方法, 但在步骤(a)中用 L-丙氨酸甲酯代替 L-亮氨酸甲酯制备为白色固体的目标化合物(225mg, 42%)。

25 MS(ESI): 598.1 (M+H)⁺。

实施例 132

N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)甘氨酸基胍的制备

根据实施例 27(a)-27(c)的方法,但在步骤(a)中用甘氨酸甲酯代替 L-亮氨酸甲酯制备为白色固体的目标化合物(307mg, 42%)。 MS(ESI): 584.1 (M+H)⁺。

实施例 133

5 (1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]-1,3,4-三唑-5-基羰基]-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)酰肼的制备

a)ethyl oxalamidrazonate

10 将水合肼(1.13g, 22.6mmol, 1.09ml)加至硫代草酸乙酯(3.0g, 22.6mmol)在乙醇(50ml)的溶液中。将所述混合物于室温下搅拌 3 小时,同时通入浓的氢氧化钠溶液。将所述溶液放置 16 小时并蒸发乙醇。将残留物在 30%二氯甲烷(于石油醚中)沸腾,过滤,重结晶得到棕色固体的所需化合物(0.264g, 9%)。

b)(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(2-羰基乙氧基-1,3,4-三唑-5-基)-3-甲基丁烷

15 于 - 5 °C 在 THF 中搅拌 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸(0.535g, 2.0mmol)溶液。加入氯代甲酸乙酯(0.23ml, 2.4mmol)和三乙胺(0.25g, 2.4mmol, 0.34ml)。然后加入实施例 10(a)化合物(0.264g, 2.0mmol)并将所述混合物于室温下搅拌过夜。蒸发溶剂并将残留物溶于二甲苯中,用 Dean-Stark 装置加热至 200 °C。4 小时后,终止加热并将所述溶液蒸发至残留物,将其经层析(硅胶, 40%乙酸乙酯于己烷中)得到为白色固体的目标化合物(0.498g, 69%)。

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (m, 5H), 5.71 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.99 (dd, 1H), 4.36 (q, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 0.83 (dd, 6H)。

25 c)(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(2-肼基羰基-1,3,4-三唑-5-基)-3-甲基丁烷

根据实施例 26(c)-26(d)的方法,但在步骤(c)中用(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(2-羰基乙氧基-1,3,4-三唑-5-基)-3-甲基丁烷代替(1S)-1-苄氧

基羧基氨基-1-(2-羧基乙氧基噻唑-4-基)-3-甲基丁烷制备目标化合物。
MS(ESI): 594.5 (M+H)⁺。

实施例 134

5 (1S)-N-(N-乙酰基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[1-(N-苄氧基羧基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羧基]酰肼的制备

根据实施例 28(a)-28(e)的方法,但在步骤(e)中用 N-乙酰基-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羧基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(95mg, 67%)。 MS(ESI): 518.0 (M+H)⁺。

实施例 135

10 (1S)-N-(N-苄氧基羧基-L-丙氨酸基)-N'-[2-[1-(N-苄氧基羧基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羧基]酰肼的制备

根据实施例 28(a)-28(e)的方法,但在步骤(e)中用 N-苄氧基羧基-L-丙氨酸代替 N-苄氧基羧基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(129mg, 82%)。 MS(ESI): 568.1 (M+H)⁺。

15

实施例 136

(1S)-N-(N-乙酰基-L-丙氨酸基)-N'-[2-[1-(N-苄氧基羧基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羧基]酰肼的制备

20 根据实施例 28(a)-28(e)的方法,但在步骤(e)中用 N-乙酰基-L-丙氨酸代替 N-苄氧基羧基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(74mg, 57%)。 MS(ESI): 498.1 (M+Na)⁺。

实施例 137

(1S)-N-(N-乙酰基)-N'-[2-[1-(N-苄氧基羧基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羧基]酰肼的制备

25 根据实施例 28(a)-28(e)的方法,但在步骤(e)中用乙酸代替 N-苄氧基羧基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(87mg, 78%)。 MS(ESI): 405.1 (M+H)⁺。

实施例 138

(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羧基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羧基]-

N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]酰肼的制备

根据实施例 28(a)-28(e)的方法,但在步骤(e)中用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(121mg, 72%)。 MS(ESI): 611.0 (M+H)⁺。

5

实施例 139(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]酰肼的制备

10

根据实施例 28(a)-28(e)的方法,但在步骤(e)中用 N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(125mg, 65%)。 MS(ESI): 611.2 (M+H)⁺。

实施例 140(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-(N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酰基)酰肼的制备

15

根据实施例 28(a)-28(e)的方法,但在步骤(e)中用 N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(78mg, 50%)。 MS(ESI): 624.3 (M+H)⁺。

实施例 141(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基-N-甲基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]酰肼的制备

20

根据实施例 28(a)-28(e)的方法,但在步骤(a)中用 N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸,在步骤(e)中用 N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(120mg, 72%)。 MS(ESI): 625.3 (M+H)⁺。

实施例 142

25

(1'S)-N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)-N'-[2-[1-(N-苄氧基羰基-N-甲基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]酰肼的制备

根据实施例 28(a)-28(e)的方法,但在步骤(a)中用 N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目

标化合物(95mg, 74%)。 MS(ESI): 624.3 (M+H)⁺。

实施例 143

(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基-N-甲基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基]羰基-N'-[N-(N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸)]酰肼的制备

5 根据实施例 28(a)-28(e)的方法, 但在步骤(a)中用 N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸, 在步骤(e)中用 N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸, 制备为白色固体的目标化合物(129mg, 59%)。 MS(ESI): 683.3 (M+H)⁺。

实施例 144

10 (1S)-N-[2-[1-(N-甲基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸]酰肼的制备

a) (1S)-N-[2-[1-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸]酰肼

15 根据实施例 28(a)-28(e)的方法, 但在步骤(a)中用 N-叔丁氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸, 在步骤(e)中用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物。 MS(ESI): 591.4 (M+H)⁺。

b) (1S)-N-[2-[1-(N-甲基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸]酰肼

20 向实施例 21(a)化合物在二氯甲烷(10ml)的溶液中加入三氟乙酸(3ml)。于室温下搅拌 1 小时后, 浓缩所述溶液, 将残留物再溶于二氯甲烷中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并浓缩得到为白色固体的目标化合物(259mg, 68%两步)。 MS(ESI): 491.4 (M+H)⁺。

实施例 145

25 (1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸]酰肼的制备

根据实施例 28(a)-28(e)的方法, 但在步骤(e)中用 N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物

(293mg, 74%). MS(ESI): 576.4 (M+H)⁺.

实施例 146

(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基-L-亮氨酸酰基]酰肼的制备

5 根据实施例 28(a)-28(e)的方法, 但在步骤(e)中用 N-叔丁氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(120mg, 87%). MS(ESI): 590.3 (M+H)⁺.

实施例 147

10 (1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(N-甲基-L-亮氨酸酰基)酰肼的制备

根据实施例 144(b)的方法, 但用(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基-L-亮氨酸酰基]酰肼代替(1S)-N-[2-[1-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]酰肼制备
15 为白色固体的目标化合物(40mg, 80%). MS(ESI): 490.3 (M+H)⁺.

实施例 148

(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-(L-亮氨酸酰基)酰肼的制备

20 根据实施例 144(b)的方法, 但用(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]酰肼代替(1S)-N-[2-[1-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基]酰肼制备为白色固体的目标化合物(39mg, 100%). MS(ESI): 476.4 (M+H)⁺.

实施例 149

25 (1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-咪唑基乙酰基)-L-亮氨酸酰基]酰肼的制备

根据实施例 28(e)的方法, 但用(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-

3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-(L-亮氨酸基)酰肼代替(1S)-1-(苄氧基羰基)氨基-1-(4-羰基乙氧基噻唑-2-基)-3-甲基丁烷, 用 4-咪唑基乙酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(50mg, 47%)。MS(ESI): 584.4 (M+H)⁺。

5

实施例 150

(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基-N-甲氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-N-甲基-L-亮氨酸基]酰肼的制备

a) N-甲基-L-亮氨酸甲酯

10 将N-甲基-L-亮氨酸(1.3g, 8.95mmol)溶于4M HCl、1,4-二氧六环(10ml)和甲醇(10ml)中。于室温下将所述溶液搅拌过夜, 然后浓缩得到为白色固体的目标化合物(100%)。MS(ESI): 160.0 (M+H)⁺。

b) N-甲基-N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸甲酯

15 向碳酰氯在甲苯中(5.63ml, 6.025mmol)的二氯甲烷(10ml)的冷至0℃的搅拌的溶液中滴加N-甲基-L-亮氨酸甲酯(673mg, 4.63mmol)和吡啶(1.10g, 0.97ml, 13.89mmol)在二氯甲烷(4ml)中的溶液。将该溶液于0℃搅拌2小时。然后加入3-吡啶基甲醇(0.56g, 5.09mmol, 0.49ml)溶液并将所述反应混合物于室温下搅拌5小时。浓缩所述溶液, 并重新溶于乙酸乙酯中, 用水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将粗产物在经硅胶柱层析(6%甲醇于二氯甲烷中)纯化得到为黄色油状的目标化合物(88mg, 7%)。MS(ESI): 295.4 (M+H)⁺。

20

c) N-甲基-N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸

25 根据实施例 130(b)的方法, 但用 N-甲基-N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸甲酯代替(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(2-胍基羰基噻唑-4-基)-3-甲基丁烷制备为桔黄色固体的目标化合物(84mg, 100%)。MS(ESI): 281.3 (M+H)⁺。

25

d)(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基-N-甲基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-N-甲基-L-亮氨酸基]酰肼

根据实施例 28(a)-28(e)的方法, 但在步骤(a)中用 N-苄氧基羰基-

N-甲基-L-亮氨酸代替 N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸, 在步骤(e)中用 N-甲基-N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(55mg, 38%)。 MS(ESI): 639.4 (M+H)⁺。

5

实施例 151

(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基-N-甲基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]酰肼的制备

10

根据实施例 28(a)-28(e)的方法, 但在步骤(a)中用 N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸, 在步骤(e)中用 N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(31mg, 34%)。 MS(ESI): 625.4 (M+H)⁺。

实施例 152

(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]酰肼的制备

15

根据实施例 28(a)-28(e)的方法, 但在步骤(e)中用 N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(63mg, 42%)。 MS(ESI): 611.5 (M+H)⁺。

实施例 153

(1'S)-N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)-N'-(1-苄氧基羰基)-N'-[2-[1-(N-甲基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-甲基酰肼的制备

20

根据实施例 28(a)-28(e)的方法, 但在步骤(a)中用 N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸, 在步骤(e)中用甲肼代替肼制备为白色固体的目标化合物(80mg, 70%)。 MS(ESI): 660.4 (M+Na)⁺。

25

实施例 154

(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-N-甲基-L-亮氨酰基]酰肼的制备

a) N-甲基-N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸甲酯

将 N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸甲酯(490mg, 1.75mmol)溶于 THF(7.0ml)中并加入甲基碘(0.435ml, 6.99mmol)。在防潮的烧瓶中将所述反应混合物冷却至 0 °C。小心加入氢化钠分散液(236mg, 2.62mmol)并将悬浮液于室温下搅拌 5 小时。滴加乙酸乙酯, 接着滴加水。真空浓缩所述溶液, 使油状残留物分配于乙醚和水之间。用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤有机层, 用柠檬酸将合并的水层萃取物酸化至 pH 3。用乙酸乙酯萃取产物, 用水、5%硫代硫酸钠水溶液和水洗涤萃取物, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将粗产物在硅胶柱层析上纯化(乙酸乙酯/己烷 3:1)得到黄色油状物(235mg, 46%)。MS(ESI): 295.4 (M+H)⁺。

b)N-甲基-N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸

根据实施例 130(b)的方法, 但用 N-甲基-N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸甲酯代替(1S)-1-苄氧基羰基氨基-1-(2-胍基羰基噻唑-4-基)-3-甲基丁烷制备为白色固体的目标化合物(223mg, 100%)。MS(ESI): 281.3 (M+H)⁺。

c) (1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-N-甲基-L-亮氨酸酰基]酰肼

根据实施例 28(a)-28(e)的方法, 但在步骤(a)中用 N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸, 在步骤(e)中用 N-甲基-N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(50mg, 44%)。MS(ESI): 639.5(M+H)⁺。

实施例 155

(1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基-N-甲基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-N-甲基-L-亮氨酸酰基]酰肼的制备

a)L-亮氨酸叔丁酯异氰酸盐

将 L-亮氨酸叔丁酯盐酸盐(10.185g, 45.5mmol)溶于二氯甲烷(100ml)中, 冷至 0 °C 并加入吡啶(12.7ml, 182.0mmol), 然后加入碳酰氯的苯溶液(47ml, 59.1mmol)。将所述溶液于 0 °C 搅拌 2 小时。将所述

反应混合物用 300ml 冷的 0.5M HCl 水溶液洗涤两次。用 100ml 二氯甲烷萃取水层。用饱和 NaCl 水溶液和碎冰的混合物洗涤合并的有机层，干燥 MgSO_4 ，过滤并浓缩得到黄色液状的异氰酸盐(5.37g, 55%)。

b) N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸叔丁酯

5 将实施例 155(a) 化合物(3.05g, 14.32mmol)和 4-吡啶基甲醇(1.56g, 14.32mmol)溶于甲苯(80ml)中并加热回流过夜。将所述溶液真空浓缩，将残留物经硅胶柱层析(乙酸乙酯/己烷 3:1)纯化得到无色油状的目标化合物(2.945g, 64%)。MS(ESI): 323.4(M+H)⁺。

c) N-甲基-N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸叔丁酯

10 根据实施例 154(a)的方法，但用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸叔丁酯代替 N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸甲酯制备为黄色液状的目标化合物(2.038g, 68% 产率)。MS(ESI): 337.5(M+H)⁺。

d) N-甲基-N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸

15 根据实施例 144(b)的方法，但用 N-甲基-N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸叔丁酯代替(1S)-N-[2-[1-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]酰肼制备为白色固体的目标化合物(343mg, 72% 产率)。MS(ESI): 281.3(M+H)⁺。

20 e) (1S)-N-[2-[1-(N-苄氧基羰基-N-甲基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-N-甲基-L-亮氨酰基]酰肼

根据实施例 28(a)-28(e)的方法，但在步骤(a)中用 N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸，在步骤(e)中用 N-甲基-N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(50mg, 44%)。MS(ESI): 639.5(M+H)⁺。

25

实施例 156

2, 2'-[N, N'-[双-(N-乙酰基-L-亮氨酰基)]]碳酰肼的制备

根据实施例 29 的方法，但用 N-乙酰基-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为淡黄色固体的目标化合物(0.153g, 23%)。MS(ESI):

401.3(M+H)⁺.

实施例 157

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-(4-甲基戊酰基)]碳酰肼的制备

5 a) N-苄氧基羰基-L-亮氨酸甲酯

向 L-亮氨酸甲酯(2.0g, 11.0mmol)在 1,4-二氧六环(20ml)的搅拌的溶液中加入 Na₂CO₃ 水溶液(12.1ml, 2M 于水中), 接着加入氯代甲酸苄酯(1.96g, 11.5mmol)。将所述混合物于室温下搅拌 4 小时然后分配于乙酸乙酯和水之间。用饱和的盐水洗涤有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并
10 浓缩得到无色油状的目标化合物(3.1g, 100%)。 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.34 (m, 5H), 5.27 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.65 (m, 3H), 0.96 (m, 6H).

15 b) N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)酰肼

向实施例 157(a)化合物(3.1g, 11.0mmol)在甲醇(15ml)的搅拌的溶液中加入酰肼水合物(5.9g, 118mmol, 5.7ml)。于室温下将所述溶液搅拌 16 小时然后浓缩得到为灰白色固体的目标化合物(3.1g, 100%)。 MS(ESI): 280.2(M+H)⁺.

20 c) 1-苄氧基羰基氨基-3-甲基-1-(1,3,4-噁二唑-2-酮-5-基)丁烷

向实施例 157(b)化合物(3.0g, 10.8mmol)在甲苯(50ml)的搅拌的溶液中加入碳酰肼(56ml, 1.93M 于甲苯中)。将所述溶液加热回流 4 小时, 然后浓缩得到淡黄色泡沫状目标化合物(3.15g, 96%)。 MS(ESI): 306.1(M+H)⁺.

25 d) N-(4-甲基戊酰基)酰肼

向异己酸乙酯(2.0g, 13.8mmol)在乙醇(25ml)的搅拌的溶液中加入肼一水合物(6.9g, 138mmol, 6.7ml)。于室温下搅拌 48 小时后, 浓缩所述溶液得到为白色固体的目标化合物(1.8g, 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s br, 1H), 3.62 (s br, 2H), 2.13 (t, 2H), 1.51 (m, 3H), 0.85 (d, 6H).

e) 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(4-甲基戊酰基)]碳酰肼

5 将实施例 157(c) 化合物(0.100g, 0.325mmol)和实施例 34(d) 化合物(0.042g, 0.325mmol)混合并溶于乙醇(1ml)中。将所述溶液加热回流 24 小时, 然后浓缩得到黄色残留物, 将其用冷的二氯甲烷洗涤得到为白色固体的目标化合物(0.053g, 37%)。MS(ESI): 436.2(M+H)⁺。

实施例 158

10 2, 2'-[N, N'-[双-(N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸基)]]碳酰肼的制备

根据实施例 29 的方法, 但用 N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸, 经柱层析(硅胶, 甲醇/二氯甲烷)纯化制备为白色泡沫状目标化合物(0.236g, 23%)。MS(MH⁺): 613.2。

实施例 159

15 2-[N-(N-乙酰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]碳酰肼的制备

a) 2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]碳酰肼

20 向实施例 157(c) 化合物(3.15g, 10.3mmol)在甲醇(2ml)的搅拌的溶液中加入水合肼(5.0g, 100mmol, 4.8ml)。于室温下搅拌 24 小时后, 浓缩所述溶液得到淡黄色泡沫状目标化合物(3.471g, 100%)。MS(ESI): 338.2(M+H)⁺。

b) 2-[N-(N-乙酰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]碳酰肼

25 向实施例 159(a) 化合物(0.100g, 0.297mmol)、N-乙酰基-L-亮氨酸(0.054g, 0.312mmol)和 1-羟基苯并三唑(0.008g, 0.0594mmol)在 DMF(2ml)中的搅拌的溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.060g, 0.312mmol)。于室温下搅拌 16 小时后, 将所述溶液

倾至水中并用乙酸乙酯萃取。干燥(MgSO₄)有机层, 过滤并浓缩。将残留物经柱层析(硅胶, 甲醇/二氯甲烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(0.052g, 36%)。MS(ESI): 493.1 (M+H)⁺。

实施例 160

5 2, 2'-[N, N'-[双-(N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基)]]碳酰肼的制备

根据实施例 29 的方法, 但用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体状目标化合物(199mg, 64%)。MS(ESI):587.1 (M+H)⁺。

10 实施例 161

2, 2'-[N, N'-[双-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基)]]碳酰肼的制备

根据实施例 29 的方法, 但用 N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体状目标化合物(263mg, 81%)。MS(ESI):587.1 (M+H)⁺。

15 实施例 162

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)]-2'-[N'-[N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基)]碳酰肼的制备

根据实施例 159(a)-159(b)的方法, 但在步骤(b)中用 N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸锂盐代替 N-乙酰基-L-亮氨酸制备为白色固体目标化合物(0.040g, 15%)。MS(ESI):586.3 (M+H)⁺。

实施例 163

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸酰基)]-2'-[N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰基)]碳酰肼的制备

25 根据实施例 159(a)-159(b)的方法, 但在步骤(b)中用 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸锂盐代替 N-乙酰基-L-亮氨酸制备为白色固体目标化合物(0.045g, 17%)。MS(ESI):586.3 (M+H)⁺。

实施例 164

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]-2'-[N'-[N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]]碳酰肼的制备

根据实施例 159(a)-159(b)的方法,但在步骤(b)中用 N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸锂代替 N-乙酰基-L-亮氨酸制备为白色固体目标化合物(0.084g, 32%)。 MS(ESI):586.3 (M+H)⁺。

实施例 165

2, 2'-[N, N'-[双-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]]-2-(N-甲基)碳酰肼的制备

a)N-甲基-N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)酰肼

向 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸甲酯(2.2g, 8.15mmol)在甲醇(4ml)的搅拌的溶液中加入甲肼(3.7g, 80mmol)。于室温下搅拌 16 小时,浓缩所述溶液得到为黄色固体的目标化合物(2.14g, 7.3mmol)。 MS(ESI):294.1 (M+H)⁺。

b)2, 2'-[N, N'-[双-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)]]-2-(N-甲基)碳酰肼

将实施例 157(c)化合物(0.250g, 0.819mmol)和实施例 165(a)化合物(0.240g, 0.819mmol)混合,溶于乙醇中并加热回流 24 小时。将所述溶液浓缩并将残留物经柱层析(硅胶, 甲醇/二氯甲烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(0.060g, 12%)。 MS(ESI):599.1 (M+H)⁺。

实施例 166

2, 2'-[N, N'-[双-[N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]]]碳酰肼的制备

根据实施例 29 的方法,但用 N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(157mg, 48%)。 MS(ESI):587.0 (M+H)⁺。

实施例 167

1-(N-苄基)-2, 2'-[N, N'-[双-[N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基]]]碳酰肼的制备

a) N-苄基-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)酰肼

将苯甲醛(0.33ml, 3.2mmol)加至实施例 157(b)化合物(1g, 3.5mmol)在乙醇(30ml)的溶液中。将得到的混合物加热回流 4 小时。真空浓缩所述混合物然后经快速层析(硅胶, 10-50%EtOAc/己烷)纯化得到固体目标化合物(0.31g, 23%)。MS(ESI):368.0 (M+H)⁺。

b) N-苄基-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)酰肼

向实施例 167(a)化合物(0.24g, 0.65mmol)在 THF(5ml)的冷却的溶液中加入硼烷和四氢呋喃复合物(0.65ml, 0.65mmol; 1M 于 THF 中溶液)。将得到的混合物于室温下搅拌 4 小时, 然后真空浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并真空浓缩得到为白色固体的目标化合物(0.25g, 89%)。MS(ESI):370.0 (M+H)⁺。

c) 1-苄氧基羰基氨基-3-甲基-1-(3-苄基-1,3,4-噁二唑-2-酮-5-基)丁烷

根据实施例 157(c)的方法, 但用 N-苄基-N'-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)酰肼代替 N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)酰肼制备为油状物的目标化合物(0.02g, 83%)。MS(ESI):396.0 (M+H)⁺。

d) 1-(N-苄基)-2-[-N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)碳酰肼

根据实施例 159(a)的方法, 但在步骤(a)中用 1-苄氧基羰基氨基-3-甲基-1-(3-苄基-1,3,4-噁二唑-2-酮-5-基)丁烷代替 1-苄氧基羰基氨基-3-甲基-1-(1,3,4-噁二唑-2-酮-5-基)丁烷制备为固体的目标化合物(0.013g, 62%)。MS(ESI):428.0 (M+H)⁺。

d) 1-(N-苄基)-2, 2'-[N, N'-[双-[N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基]]碳酰肼

根据实施例 159(a)-159(b)的方法, 但在步骤(a)中用 1-苄氧基羰基氨基-3-甲基-1-(3-苄基-1,3,4-噁二唑-2-酮-5-基)丁烷代替 1-苄氧基羰基氨基-3-甲基-1-(1,3,4-噁二唑-2-酮-5-基)丁烷制备为白色固体的目标化合物(13mg, 86%)。MS(ESI):675.0 (M+H)⁺。

实施例 168

2-[N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基)]-2'-[N'-(N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸基)]碳酰肼的制备

根据实施例 159(a)-159(b)的方法,但在步骤(b)中用 N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-乙酰基-L-亮氨酸制备为白色固体目标化合物(0.141g,53%)。 MS(ESI):599.4 (M+H)⁺。

实施例 169

N-[2-(1-萘基)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 112(a)-112(g)的方法,但在步骤(e)中用 1-萘基硼酸代替 2-苄氧基苯基硼酸制备为白色固体的目标化合物(0.094g, 58%)。 MS(ESI):518.4 (M+H)⁺。

实施例 170

N-[2-(2-联苯基)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 112(a)-112(g)的方法,但在步骤(e)中用 2-联苯基硼酸代替 2-苄氧基苯基硼酸制备为白色固体的目标化合物(0.100g, 43%)。 MS(ESI):544.3 (M+H)⁺。

实施例 171

N-(N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羰基]酰肼的制备

根据实施例 116(a)-116(b)的方法,但在步骤(b)中用 N-苄氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸制备为白色固体目标化合物(40mg,25%)。 MS(ESI):552.5 (M+H)⁺。

实施例 172

N-[N-甲基-N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羰基]酰肼的制备

根据实施例 116(a)-116(b)的方法,但在步骤(b)中用 N-甲基-N-(2-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸

制备为白色固体目标化合物(70mg,71%)。 MS(ESI):553.4 (M+H)⁺。

实施例 173

N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-(N-叔丁氧基羧基-L-亮氨酸酰基)酰肼的制备

5 根据实施例 112(a)-112(g)的方法,但在步骤(g)中用 N-叔丁氧基羧基-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸制备为白色固体目标化合物(1.015g,94%)。 MS(ESI):539.1 (M+H)⁺。

实施例 174

10 N-(N-叔丁氧基羧基-L-亮氨酸酰基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼的制备

根据实施例 116(a)-116(b)的方法,但在步骤(b)中用 N-叔丁氧基羧基-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸制备为白色固体目标化合物(740mg,85%)。 MS(ESI):504.4 (M+H)⁺。

实施例 175

15 N-(N-叔丁氧基羧基-N-甲基-L-亮氨酸酰基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼的制备

根据实施例 116(a)-116(b)的方法,但在步骤(b)中用 N-叔丁氧基羧基-N-甲基-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸制备为白色固体目标化合物(610mg,69%)。 MS(ESI):518.4 (M+H)⁺。

20 实施例 176

N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-(N-吡嗪羧基-L-亮氨酸酰基)酰肼的制备

a)N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-(L-亮氨酸酰基)酰肼

25 根据实施例 144(b)的方法,但用 N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-(N-叔丁氧基羧基-L-亮氨酸酰基)酰肼代替(1S)-N-[2-[1-(N-叔丁氧基羧基-N-甲基氨基)-3-甲基丁基]噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸酰基]酰肼制备为白色粉末的目标化合物(0.766g,93%)。 MS(ESI):439.3 (M+H)⁺。

b)N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羰基]-N'-(N-2-吡嗪基羰基)-L-亮氨酸酞肼

根据实施例 116(b)的方法, 但用 N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羰基]-N'-(L-亮氨酸酞肼)代替 N-[2-[N-苯基-N-(2-甲基-1-丙基)氨基]噻唑-4-基羰基]酞肼, 用吡嗪羧酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(0.146g, 94%)。 MS(ESI):545.4 (M+H)⁺。

实施例 177

N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羰基]-N'-(N-异烟酞基-L-亮氨酸酞肼)

酞肼的制备

根据实施例 176(a)-176(b)的方法, 但在步骤(b)中用异烟酸代替吡嗪羧酸制备为白色固体的目标化合物(0.135g, 87%)。 MS(ESI):544.3 (M+H)⁺。

实施例 178

N-[2-(2-二苯并呋喃基)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酞肼]的制备

根据实施例 112(a)-112(g)的方法, 但在步骤(d)中用 2-溴代二苯并呋喃代替 2-苄氧基溴苯制备为白色固体的目标化合物(0.079g, 49%)。 MS(ESI):558.3 (M+H)⁺。

实施例 179

N-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羰基]-N'-(N-吡嗪羰基-L-亮氨酸酞肼)的制备

根据实施例 176(a)-176(b)的方法, 但在步骤(a)中用 N-(N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸酞肼)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羰基]酞肼代替 N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羰基]-N'-(N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸酞肼)酞肼制备为白色固体的目标化合物(36mg, 27%)。 MS(ESI):510.4 (M+H)⁺。

实施例 180

N-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]]噻唑-4-基羧基]-N'-(N-甲基-N-吡嗪羧基-L-亮氨酸基)酰肼的制备

根据实施例 176(a)-176(b)的方法,但在步骤(a)中用 N-(N-叔丁氧基羧基-N-甲基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼代替 N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-(N-叔丁氧基羧基-L-亮氨酸基)酰肼制备为白色固体的目标化合物(70mg, 72%)。MS(ESI):524.4 (M+H)⁺。

实施例 181

N-(N-异烟酰基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼的制备

根据实施例 176(a)-176(b)的方法,但在步骤(a)中用 N-(N-叔丁氧基羧基-N-甲基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼代替 N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-(N-叔丁氧基羧基-L-亮氨酸基)酰肼,在步骤(b)中用异烟酸代替吡嗪羧酸制备为白色固体的目标化合物(28mg, 22%)。MS(ESI):509.4 (M+H)⁺。

实施例 182

N-(N-异烟酰基-N-甲基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼的制备

根据实施例 176(a)-176(b)的方法,但在步骤(a)中用 N-(N-甲基-N-叔丁氧基羧基-N-甲基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼代替 N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-(N-叔丁氧基羧基-L-亮氨酸基)酰肼,在步骤(b)中用异烟酸代替吡嗪羧酸制备为白色固体的目标化合物(117mg, 93%)。MS(ESI):523.4 (M+H)⁺。

实施例 183

N-[N-(4-咪唑基乙酰基)-L-亮氨酸基]-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼的制备

根据实施例 176(a)-176(b)的方法,但在步骤(a)中用 N-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羰基]酰肼代替 N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羰基]-N'-(N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸基)酰肼,在步骤(b)中用 4-咪唑基乙酸代替吡嗪羧酸制备为白色固体的目标化合物(60mg, 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.23

(m, 8H), 6.81 (s, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.55 (d, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.76-1.54 (m, 3H), 0.96-0.84 (m, 12H).

10

实施例 184

N-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羰基]-N'-(N-吡啶甲酰基-L-亮氨酸基)酰肼的制备

根据实施例 176(a)-176(b)的方法,但在步骤(a)中用 N-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羰基]酰肼代替 N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羰基]-N'-(N-叔丁氧基羰基-L-亮氨酸基)酰肼,在步骤(b)中用吡啶甲酸代替吡嗪羧酸制备为白色固体的目标化合物(50mg, 44%)。MS(ESI):509.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

15

实施例 185

N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羰基]甲基[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]胺的制备

20

a) 2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-羧酸

根据实施例 105(b)的方法,但用 2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯代替 3-(4-吡啶基甲氧基)苯甲酸甲酯制备为白色固体的目标化合物(0.361g, 90%)。MS(ESI):312.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

25

b) 2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基溴代甲酮

根据实施例 103(a)的方法,但用 2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-羧酸代替 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸基-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(0.327g, 73%)。MS(ESI):388.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

c) 2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基叠氮基甲酮

于室温下将实施例 185(b)化合物(0.319g, 0.822mmol)、叠氮化钠(0.064g, 0.987mmol)和氯化钾(0.072g, 1.23mmol)在 DMF(6ml)中的溶液搅拌 16 小时。然后用乙酸乙酯稀释所述溶液并连续用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)合并的有机层, 过滤并浓缩。将残留物经柱层析(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(0.087g, 30%)。MS(ESI):373.3 (M+Na)⁺。

d) 2-叠氮基-1-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基]-1-羟基乙烷

于 0℃, 缓慢将硼氢化钠(0.031g, 0.820mmol)加至实施例 185(c)化合物(0.087g, 0.249mmol)在 THF(1ml)中的搅拌的溶液中。20 分钟后, 用乙酸乙酯稀释所述混合物, 并用水然后用盐水洗涤。干燥有机层(MgSO₄), 过滤并浓缩得到为白色固体的目标化合物(0.084g, 96%)。

¹HNMR

(400MHz, CDCl₃) δ 8.41 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.11 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 5.08 (t, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.58 (s b, 1H)。

e) 2-氨基-1-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基]-1-羟基乙烷

向实施例 185(d)化合物(0.084g, 0.239mmol)在甲醇(2ml)中的搅拌的溶液中加入氯化亚锡二水合物(0.108g, 0.478mmol)。于室温下搅拌 16 小时后, 用乙酸乙酯稀释所述混合物并连续用水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)有机层, 过滤并浓缩。将残留物经柱层析(硅胶, 甲醇/二氯甲烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(0.075g, 96%)。MS(ESI):327.3 (M+H)⁺。

f) 1-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基]-1-羟基-2-(4-吡啶基甲氧基羰基-L-亮氨酸基氨基)乙烷

根据实施例 116(b)的方法, 但用 2-氨基-1-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基]-1-羟基乙烷代替 N-[2-[N-苄基-N-(2-甲基-1-丙基)氨基]噻唑-4-基羰基]酰肼制备为白色固体的目标化合物(0.075g, 57%)。MS(ESI):575.4 (M+H)⁺。

g) N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]甲基[N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]

向实施例 185(f)化合物(0.075g, 0.131mmol)在二氯甲烷(1ml)中的搅拌的溶液中加入 MnO_2 (0.300g, 3.45mmol)。于室温下搅拌 24 小时后, 过滤所述混合物并将滤液浓缩。将残留物经柱层析(硅胶, 甲醇/二氯甲烷)纯化得到为淡黄色固体的目标化合物(0.017g, 23%)。MS(ESI):573.4 (M+H)⁺。

实施例 186

N-[2-[N-甲基-N-(2-甲基丙基)氨基]噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

a)N-苄甲酰基-N'-甲基-N'-(2-甲基丙基)硫脲

向 N-甲基异丁胺(3.21g, 36.8mmol, 4.45ml)在 40ml CHCl_3 中的搅拌的溶液中加入苄甲酰基异硫氰酸盐(6.0g, 36.8mmol, 4.95ml)。搅拌 45 分钟后, 浓缩所述溶液得到为淡黄色固体的目标化合物(9.22g, 100%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 ; 2:1 旋转异构体的混合物)

δ 7.86 (d, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.50 (t, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.41 (d, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.06 (d, 6H), 0.90 (d, 6H)。

b)N-甲基-N-(2-甲基丙基)硫脲

将实施例 186(a)化合物(9.22g, 36.8mmol)悬浮于 80ml 的 1:1 甲醇/水中并加入碳酸钾固体(15.27g, 110mmol)。将所述混合物加热回流 48 小时, 然后冷却, 并分配于乙酸乙酯和水之间。用乙酸乙酯(2X)萃取水层。用饱和盐水洗涤合并的有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩得到为淡黄色结晶固体的目标化合物(4.82g, 89%)。MS(ESI):147.0 (M+H)⁺。

c)N-[2-[N-甲基-N-(2-甲基丙基)氨基]噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼

根据实施例 113(d)-113(f)的方法,但在步骤(d)中用 N-甲基-N-(2-甲基丙基)硫脲代替 N-(4-苯基苯基)-N-(2-甲基-1-丙基)硫脲制备为白色固体的目标化合物(202mg, 97%)。MS(ESI): 477.4(M+H)⁺。

实施例 187

5 N-(N-甲基-N-吡啶甲酰基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼的制备

根据实施例 176(a)-176(b)的方法,但在步骤(a)中用 N-(N-甲基-N-叔丁氧基羧基-N-甲基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼代替 N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-(N-叔丁氧基羧基-L-亮氨酸基)酰肼,在步骤(b)中用吡啶甲酸代替吡嗪羧酸制备为白色固体的目标化合物(30mg, 41%)。MS(ESI):523.5 (M+H)⁺。

10

实施例 188

15 N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(2-吡啶磺酰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

a) 2-吡啶磺酰氯

于 0 °C 向 2-巯基吡啶(2.235g, 20mmol)在水(7.5ml)和浓盐酸 HCl(26ml)的搅拌的溶液中通入 Cl₂。30 分钟后,加入 75ml 冰水并用冷的乙醚(2X75ml)萃取。合并有机层,连续用冷的 10%NaHCO₃ 水溶液和冷的盐水洗涤。干燥(MgSO₄)有机层,过滤并浓缩得到澄清油状目标化合物(3.1g, 87%)。

20

b) N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(2-吡啶磺酰基)-L-亮氨酸基]酰肼

向实施例 176(a)化合物(0.125g, 0.285mmol)和实施例 188(a)化合物(0.101g, 0.571mmol)在二氯甲烷(2ml)的搅拌的溶液中加入 N-甲基吗啉(0.057g, 0.571mmol)。于室温下搅拌 10 分钟后,用乙酸乙酯稀释所述溶液并连续用水和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)合并的有机层,过滤并浓缩。将残留物经柱层析(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)纯化得到为淡黄色固

25

体的目标化合物(0.100g, 61%)。 MS(ESI):580.2 (M+H)⁺。

实施例 189

N-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(2-吡啶磺酰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

5 根据实施例 188(b)的方法, 但用 N-(L-亮氨酸基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼代替 N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-(L-亮氨酸基)酰肼制备为桔黄色固体的目标化合物(56mg, 48%)。 MS(ESI):545.3 (M+H)⁺。

实施例 190

10 N-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羧基]-N'-[N-甲基-N-(2-吡啶磺酰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 188(b)的方法, 但用 N-(N-甲基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼代替 N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-(L-亮氨酸基)酰肼制备为桔黄色固体的目标化合物(53mg, 40%)。 MS(ESI):559.3 (M+H)⁺。

实施例 191

N-[2-[N-甲基-N-(2-甲基丙基)氨基]噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(3-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

20 根据实施例 186(a)-186(c)的方法, 但在步骤(c)中用 N-(3-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(138mg, 66%)。 MS(ESI):477.4 (M+H)⁺。

实施例 192

N-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯基氨基]噻唑-4-基羧基]-N'-[N-甲基-N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

25 根据实施例 116(a)-116(b)的方法, 但在步骤(b)中用 N-甲基-N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(74mg, 41%)。 MS(ESI):553.4 (M+H)⁺。

实施例 193

N-[2-[N-(2-甲基丙基)-N-苯氨基]噻唑-4-基羧基]-N'-[N-甲基-N-(3-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 116(a)-116(b)的方法,但在步骤(b)中用 N-甲基-N-(3-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸制备为白色固体的目标化合物(50mg, 38%)。MS(ESI):553.4 (M+H)⁺。

实施例 194

N-[2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-基羧基]-N'-[N-甲基-N-(3-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 112(a)-112(g)的方法,但在步骤(g)中用 N-甲基-N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸制备为白色固体目标化合物(0.028g,15%)。MS(ESI):588.4 (M+H)⁺。

实施例 195

N-[N-甲基-N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]-N'-[2-(1-萘基)噻唑-4-基羧基]酰肼的制备

根据实施例 112(a)-112(g)的方法,但在步骤(e)中用 1-萘基硼酸代替 2-苄氧基苯基硼酸,在步骤(g)中用 N-甲基-N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸制备为白色固体目标化合物(0.072g,36%)。MS(ESI):532.4 (M+H)⁺。

实施例 196

N-[2-[N,N-(双)-2-甲基丙基)氨基]噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 186(a)-186(c)的方法,但在步骤(a)中用 N,N-二异丁胺代替 N-甲基异丁胺制备为黄色固体目标化合物(60mg,39%)。MS(ESI):519.5 (M+H)⁺。

实施例 197

N-(N-苄氧基羧基-L-亮氨酸基)-N'-[2-[N,N-(双)-2-甲基丙基)氨基]噻唑-4-基羧基]酰肼的制备

根据实施例 186(a)-186(c)的方法,但在步骤(a)中用 N,N-二异丁胺代替 N-甲基异丁胺,在最后一个步骤中用 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸制备为黄色固体目标化合物(131mg,69%), MS(ESI):518.4 (M+H)⁺.

5

实施例 198

N-[2-(4-吗啉代)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 186(a)-186(c)的方法,但在步骤(a)中用吗啉代替 N-甲基异丁胺制备为白色固体目标化合物(45mg,31%). MS(ESI):477.3(M+H)⁺.

10

实施例 199

N-[2-[2-(4-吡啶基甲氧基)苯基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

a)2-甲氧基甲氧基溴代苯

于 0 °C 将 2-溴代苯酚(6.0g, 34.7mmol)滴加至氢氧化钠(1.2g, 52.1mmol, 60%在矿物油中的分散液)在 DMF(75ml)中的搅拌的悬浮液中。搅拌 20 分钟后,加入溴代甲醚(4.3g, 34.7mmol)。于室温下搅拌 16 小时后,将所述混合物倾至水(250ml)中并用己烷萃取。用盐水洗涤有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。将残留物经柱层析(硅胶,己烷)纯化得到为无色油状的目标化合物(4.0g, 53%).

15

20

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.54 (s, 3H).

b)2-(2-甲氧基甲氧基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯

根据实施例 112(a)-112(b)和 112(d)-112(e)的方法,但在步骤(d)中用 2-甲氧基甲氧基溴代苯代替 2-苄氧基溴苯制备目标化合物。MS(ESI):294.3 (M+H)⁺.

25

c)2-(2-羟基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯

向实施例 199(b)化合物(0.839g, 2.86mmol)在乙醇(25ml)的搅拌的溶液中加入 10 滴浓盐酸。搅拌并回流 2 小时后, 将所述溶液浓缩然后再溶于乙酸乙酯中。连续用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到为淡黄色固体的目标化合物(0.674g, 95%)。 MS(ESI): 250.2(M+H)⁺。

d) 2-[2-(4-吡啶基甲氧基)苯基]噻唑-4-羧酸乙酯

于 0 °C 将偶氮二羧酸二异丙酯滴加至实施例 199(c)化合物(0.125g, 0.502mmol)、 4-吡啶基甲醇(0.071g, 0.653mmol)和三苯基膦(0.171g, 0.653mmol)在 THF(5ml)的搅拌的溶液中。于室温下搅拌 16 小时后, 浓缩所述溶液并经柱层析(硅胶, 乙酸乙酯/己烷)纯化得到为白色固体的目标化合物(0.100g, 59%)。 MS(ESI): 341.3 (M+H)⁺。

e) N-[2-[2-(4-吡啶基甲氧基)苯基]噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼

根据实施例 112(f)-112(g) 的方法, 但在步骤(f)中用 2-[2-(4-吡啶基甲氧基)苯基]噻唑-4-羧酸乙酯代替 2-(2-苄氧基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯制备为白色固体的目标化合物(146mg, 83%)。 MS(ESI): 575.4 (M+H)⁺。

实施例 200

N-[2-(2-萘基)噻唑-4-基羧基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 112(a)-112(g)的方法, 但在步骤(e)中用 2-萘基硼酸代替 2-苄氧基苯基硼酸制备为白色固体的目标化合物(226mg, 75%)。 MS(ESI): 518.4 (M+H)⁺。

实施例 201

N-[2-[N,N-(双)-2-甲基丙基]氨基]噻唑-4-基羧基]-N'-[N-甲基-N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 186(a)-186(c)的方法, 但在步骤(a)中用 N,N-二异丁胺代替 N-甲基异丁胺, 在最后一个步骤用 N-甲基-N-(4-吡啶基甲氧基羧基)-L-亮氨酸基酰肼

基)-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸制备为黄色固体目标化合物(30mg,25%)。 MS(ESI):533.3 (M+H)⁺。

实施例 202

5 N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)-N'-[2-(4-吗啉代)噻唑-4-基羰基]酰肼的制备

根据实施例 186(a)-186(c)的方法,但在步骤(a)中用吗啉代替 N-甲基异丁胺,在最后一个步骤用 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸制备为白色固体目标化合物(115mg,67%)。 MS(ESI):576.4 (M+H)⁺。

10

实施例 203

N-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]-N'-[2-(4-硫代吗啉代)噻唑-4-基羰基]酰肼的制备

根据实施例 186(a)-186(c)的方法,但在步骤(a)中用硫代吗啉代替 N-甲基异丁胺制备为白色固体目标化合物(35mg,20%)。 MS(ESI):493.4 (M+H)⁺。

15

实施例 204

N-(N-苄氧基羰基-L-亮氨酰基)-N'-[2-(4-硫代吗啉代)噻唑-4-基羰基]酰肼的制备

根据实施例 186(a)-186(c)的方法,但在步骤(a)中用硫代吗啉代替 N-甲基异丁胺,在最后一个步骤用 N-苄氧基羰基-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸制备为白色固体目标化合物(20mg,20%)。 MS(ESI):492.3 (M+H)⁺。

20

实施例 205

N-[2-(2,3-亚乙基二氧基-4-甲氧基苯基)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酰基]酰肼的制备

25

根据实施例 112(a)-112(g)的方法,但在步骤(d)中用 2,3-亚乙基二氧基-4-甲氧基溴代苯代替 2-苄氧基溴苯制备为白色固体目标化合物(31mg,26%)。 MS(ESI):556.4 (M+H)⁺。

实施例 206

N-[2-[N,N-(双)-2-甲基丙基)氨基]噻唑-4-基羰基]-N'-[N-甲基-N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

5 根据实施例 186(a)-186(c)的方法,但在步骤(a)中用 N,N-二异丁胺代替 N-甲基异丁胺,在最后一个步骤用 N-甲基-N-(3-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸制备为黄色固体目标化合物(30mg, 30%)。 MS(ESI):533.5 (M+H)⁺。

实施例 207

10 N-[2-(N-环丙基甲基-N-丙基氨基)噻唑-4-基羰基]-N'-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]酰肼的制备

根据实施例 186(a)-186(c)的方法,但在步骤(a)中用 N 环丙基甲基丙胺代替 N-甲基异丁胺,制备为黄色固体目标化合物(60mg,23%)。 MS(ESI):503.3 (M+H)⁺。

实施例 208

15 N-[N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]-N'-[2-(8-喹啉基)噻唑-4-基羰基]酰肼的制备

根据实施例 112(a)-112(g)的方法,但在步骤(d)中用 8-溴代喹啉代替 2-苄氧基溴苯制备为白色固体目标化合物(134mg,56%)。 MS(ESI):519.3 (M+H)⁺。

20

实施例 209

N-[N-甲基-N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸基]-N'-[2-(8-喹啉基)噻唑-4-基羰基]酰肼的制备

25 根据实施例 112(a)-112(g)的方法,但在步骤(d)中用 8-溴代喹啉代替 2-苄氧基溴苯,在步骤(g)中用 N-甲基-N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸代替 N-(4-吡啶基甲氧基羰基)-L-亮氨酸制备为白色固体目标化合物(53mg,22%)。 MS(ESI):533.3 (M+H)⁺。

实施例 210

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-联苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮

的制备

a) 4-联苯基磺酰氯

将 4-联苯基磺酸(2.4g, 10mmol)和五氯化磷(2.1g, 10mmol)一起加热至 100 °C 过夜。将所述反应物冷至室温, 用水稀释, 过滤并用水洗涤。然后将所述固体与 EtOAc-乙醚研磨, 将浅褐色的固体不经纯化用于下一步骤。

b) 1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-联苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮

根据实施例 51(a)的方法, 但用 “4-联苯基磺酰氯”代替 “4-(3-氯代-2-氰基-苯氧基)-苯磺酰氯”制备目标化合物: MS(ES) M-H⁺ = 550。

实施例 2111-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(3-联苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

a) 3-联苯基-磺酰氯

将 3-联苯基溴(9.3g, 40mmol)溶于 THF(40ml)中并按照标准方式用镁粉(1.2g, 50mmol)制备 Grignard 试剂。并通过套管将上述反应物通入磺酰氯(10.5g, 6.4ml, 80mmol)在己烷(25ml)的溶液中, 于 RT 搅拌 2 小时。用冰水使反应终止, 用乙醚萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 将其不经纯化用于下一步骤。

b) 1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(3-联苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮

根据实施例 51(a)的方法, 但用 “3-联苯基磺酰氯”代替 “4-(3-氯代-2-氰基-苯氧基)-苯磺酰氯”制备目标化合物: MS(ES) M-H⁺ = 550。

实施例 2121-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

a) 2-苄氧基-苯基-磺酰氯

根据实施例 211(a)的方法, 但用“2-苄氧基-苯基溴”代替“3-联苯基溴”制备目标化合物, 将其不经纯化用于下一步骤。

5 b) 1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮

根据实施例 51(a)的方法, 但用“2-苄氧基苯磺酰氯”代替“4-(3-氯代-2-氰基-苯氧基)-苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 581$, $M+Na^+ = 604$, $2M+Na^+ = 1185$ 。

10 实施例 213

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

a) 4-苄氧基-苯基-磺酰氯

根据实施例 211(a)的方法, 但用“4-苄氧基-苯基溴”代替“3-联苯基溴”制备目标化合物, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

15 b) 1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮

根据实施例 51(a)的方法, 但用“4-苄氧基苯磺酰氯”代替“4-(3-氯代-2-氰基-苯氧基)-苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 568$, $M+Na^+ = 590$ 。

20 实施例 214

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-二苯并呋喃基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

a) 4-苄氧基-苯基-磺酰氯

25 根据实施例 210(a)的方法, 但用“2-二苯并呋喃磺酸”代替“4-联苯基磺酸”制备目标化合物, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

b) 1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-二苯并呋喃基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮

根据实施例 51(a)的方法, 但用“4-苄氧基苯磺酰氯”代替“4-(3-

氯代-2-氟基-苯氧基)-苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 566$, $M+Na^+ = 588$ 。

实施例 215

5 1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(3,4-二甲氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 51 的方法, 但用“3,4-二甲氧基-苯磺酰氯”代替“4-(3-氯代-2-氟基-苯氧基)-苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 536$, $M+NH_4^+ = 553$ 。

实施例 216

10 1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2,5-二氯代二氯硫化碳-3-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 51 的方法, 但用“2,5-二氯代二氯硫化碳-3-磺酰氯”代替“4-(3-氯代-2-氟基-苯氧基)-苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+NH_4^+ = 567$, $2M+H^+ = 1101$ 。

15 实施例 217

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(苯基-砒-5-二氯硫化碳-2-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 51 的方法, 但用“苯基-砒-5-二氯硫化碳-2-磺酰氯”代替“4-(3-氯代-2-氟基-苯氧基)-苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 622$ 。

实施例 218

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(8-喹啉-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

25 根据实施例 51 的方法, 但用“8-喹啉-磺酰氯”代替“4-(3-氯代-2-氟基-苯氧基)-苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 527$ 。

实施例 219

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-吡啶基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮

的制备

根据实施例 51 的方法, 但用 “2-吡啶基磺酰氯”(如 J. Org. Chem. 1989, 54, 392 所述)代替 “4-(3-氯代-2-氟基-苯氧基)-苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 477$, $M+Na^+ = 499$ 。

5

实施例 2201-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-吡啶基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

a) 1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-醇

10

将 1,3-二氨基丙-2-醇(6.75g, 75mmol)溶于 DMF(100ml)中并加入 Cbz-亮氨酸(20g, 75.5mmol)、HOBT-水合物(11g, 81.5mmol)和 EDCI(15.5g, 81.2mmol)。将所述反应物于 RT 搅拌过夜。将部分所述反应混合物(30ml)真空浓缩, 然后加入乙醚(50ml)和 MeOH(30ml)。加入 1N 的盐酸(于乙醚中, 1M, 30ml), 形成白色胶状物, 将其用乙醚洗涤几次。加入 MeOH-丙酮并加热至胶状物变为白色固体。将所述白色固体溶于 DMF(25ml)和 DIEA(5ml)中, 然后加入 4-苯氧基苯磺酰氯。将所述反应物搅拌 2 小时, 真空浓缩, 然后经层析纯化(硅胶, 1:1 EtOAc:己烷)得到为白色固体的所需产物。

15

b) 亮氨酸基-氨基-3-N-(4-苯氧基苯磺酰基)-氨基-丙-2-醇

20

将 1-N-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-醇(1.0g, 1.8mmol)溶于 EtOH(30ml)中, 然后加入 10% Pd/C(0.22g), 随后加入 6N 盐酸(2.5ml), 然后于 RT 通入氢气并将所述反应物搅拌 4 小时。过滤所述反应混合物, 浓缩, 与甲苯共沸蒸馏, 得到白色玻璃体, 将其不经纯化用于下一步骤。

25

c) 1-N-(N-4-吡啶基乙酰基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-醇

将亮氨酸基-氨基-3-N-(4-苯氧基苯磺酰基)-氨基-丙-2-醇(0.36g, 0.76mmol)溶于 DMF(5ml)中, 然后加入 NMM(0.45ml, 4mmol), 接着

加入 4-吡啶基乙酸(0.13g, 0.75mmol)和 HBTU(0.29g, 0.76mmol), 并将所述反应物于 RT 搅拌过夜。将所述反应混合物真空浓缩, 然后经层析(硅胶, 15%MeOH:二氯甲烷)得到白色固体的所需产物(90mg, MS (ES) $M+H^+ = 555$ 。

5 d) 1-N-(N-4-吡啶基乙酰基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮

10 将 1-N-(N-4-吡啶基-乙酰基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-醇(45mg, 0.08mmol)溶于丙酮(5ml)中, 然后加入 1N 盐酸(2ml)。真空浓缩所述反应物, 然后重新溶于丙酮中。加入 Jones 试剂(1.5M, 几滴)然后将所述反应物于 RT 搅拌 6 小时。加入异丙醇(0.5ml), 真空浓缩所述反应混合物。用 pH 7 的缓冲溶液稀释所述反应物, 然后用 EtOAc 萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 然后经层析(硅胶, 5%MeOH-二氯甲烷)纯化得到为白色固体的所需产物(27mg, 50%)。MS (ES) $M+H^+ = 553$ 。

15 实施例 221

1-N-(N-2-吡啶基-磺酰基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

20 根据实施例 220(a)-(d)的方法, 但用“2-吡啶基-磺酰氯”(如 J. Org. Chem. 1989, 54,392 中所述)代替“4-吡啶基乙酸和 HBTU”制备目标化合物: MS(ES) $M+H^+ = 475$, $M+Na^+ = 497$, $2M+Na^+ = 1171$ 。

实施例 222

1-N-(N-吗啉代-羧基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

25 根据实施例 220(a)-(d)的方法, 但用“N-吗啉代-碳酰氯”代替“4-吡啶基乙酸和 HBTU”制备目标化合物: MS(ES) $M+H^+ = 547$, $M+Na^+ = 569$, $2M+Na^+ = 1115$ 。

实施例 223

1-N-(N-4-吡啶基-羧基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 220(a)-(d)的方法, 但用“4-吡啶基-羧酸”代替“4-吡啶基乙酸”制备目标化合物: $MS(ES) M+H^+ = 539$ 。

实施例 224

5 1-N-(N-乙酰基-亮氨酸)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 220(a)-(d)的方法, 但用“乙酰氯”代替“4-吡啶基乙酸和 HBTU”制备目标化合物: $MS(ES) M+H^+ = 476$, $M+Na^+ = 498$, $2M+Na^+ = 973$ 。

10

实施例 225

1-N-(N-咪唑乙酰基-亮氨酸)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 220(a)-(d)的方法, 但用“咪唑乙酸”代替“4-吡啶基乙酸”制备目标化合物: $MS(ES) M+H^+ = 542$ 。

15

实施例 226

1-N-(N-4-羧基甲基苯甲酰基-亮氨酸)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 220(a)-(d)的方法, 但用“4-羧基甲基苯甲酸”代替“4-吡啶基乙酸”制备目标化合物: $MS(ES) M+H^+ = 596$, $M+Na^+ = 618$, $2M+Na^+ = 1213$ 。

20

实施例 227

1-N-(N-(N,N-二甲基甘氨酸)-亮氨酸)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 220(a)-(d)的方法, 但用“N,N-二甲基甘氨酸”代替“4-吡啶基乙酸”制备目标化合物: $MS(ES) M+H^+ = 519$ 。

25

实施例 228

1-N-(N-8-喹啉-磺酰胺-亮氨酸)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 220(a)-(d)的方法, 但用“8-喹啉磺酰氯”代替“4-吡啶基乙酸和 HBTU”制备目标化合物: MS(ES) $M+H^+ = 625$ 。

实施例 229

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(8-喹啉-羧基)-氨基-丙-2-酮的制备

将 1,3-二氨基丙-2-醇(6.75g, 75mmol)溶于 DMF(100ml)中并加入 Cbz-亮氨酸(20g, 75.5mmol)、HOBT-水合物(11g, 81.5mmol)和 EDCI(15.5g, 81.2mmol)。将所述反应物于 RT 搅拌过夜, 将部分所述反应混合物(30ml)真空浓缩, 然后加入乙醚(50ml)和 MeOH(30ml)。加入 1N 的盐酸(于乙醚中)(1M, 30ml), 形成白色胶状物, 将其用乙醚洗涤几次。加入 MeOH-丙酮并加热至胶状物变为白色固体。将所述白色固体(0.44g, 1.1mmol)溶于 DMF(3ml)和 NMM(0.33ml, 0.3mmol)中, 接着加入 8-喹啉羧酸(0.17g, 1.0mmol)和 HBTU(0.38g, 1.0mmol), 并将所述反应物于 RT 搅拌过夜。将所述反应物真空浓缩, 然后经层析(硅胶, 7:2 EtOAc:己烷)纯化。然后将所述固体溶于丙酮(5ml)中, 然后加入 1N 盐酸(2ml)。真空浓缩所述反应物, 然后将其重新溶于丙酮中。加入 Jones 试剂(1.5M, 几滴), 然后将所述反应物于 RT 搅拌 6 小时。加入异丙醇(0.5ml), 真空浓缩所述反应混合物。用 pH 7 的缓冲溶液稀释所述反应物, 然后用 EtOAc 萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 经层析(硅胶, 5% MeOH-二氯甲烷)纯化得到为白色固体的所需产物(23mg, 41%)。MS (ES): $M+H^+ = 491$ 。

实施例 230

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(6-喹啉-羧基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 229 的方法, 但用“6-喹啉-羧酸”代替“8-喹啉-羧酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 491$ 。

实施例 231

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-(4-联苯基)-4-甲基-丙酰胺)-

丙-2-酮的制备

根据实施例 229 的方法, 但用 “2-异丁基-4-联苯基乙酸” 代替 “8-喹啉-羧酸” 制备目标化合物: $MS(ES) M+H^+ = 586$, $M+Na^+ = 608$, $2M+Na^+ = 1193$ 。

5

实施例 232

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(N-4-吡啶基-亚甲氧基羧基-亮氨酸基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 229 的方法, 但用 “4-吡啶基-亚甲氧基羧基-亮氨酸” 代替 “8-喹啉-羧酸” 制备目标化合物: $MS(ES) M+H^+ = 584$ 。

10

实施例 233

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(苯甲酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 229 的方法, 但用 “苯甲酰氯” 代替 “8-喹啉羧酸和 HBTU” 制备目标化合物: $MS(ES) M+H^+ = 440$, $M+Na^+ = 462$, $2M+Na^+ = 901$ 。

15

实施例 234

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2,4-二甲基-3-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 51 的方法, 但用 “2,4-二甲基-3-磺酰氯” 代替 “4-(3-氯代-2-氟基-苯氧基)-苯磺酰氯” 制备目标化合物: $MS(ES) M+H^+ = 494$ 。

20

实施例 235

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(1,3-二甲基-5-氯代-吡唑-4-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 51 的方法, 但用 “1,3-二甲基-5-氯代-吡唑-4-磺酰氯” 代替 “4-(3-氯代-2-氟基-苯氧基)-苯磺酰氯” 制备目标化合物: $MS(ES) M+H^+ = 494$ 。

25

实施例 236

1-N-(N-4-吡啶基-亚甲氧基羧基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-

苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 213(a)的方法, 但用“4-吡啶基-亚甲氧基羰基-亮氨酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 569$ 。

实施例 237

5 1-N-(N-3-吡啶基-亚甲氧基羰基-亮氨酰基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 213(a)的方法, 但用“3-吡啶基-亚甲氧基羰基-亮氨酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 569$ 。

实施例 238

10 1-N-(N-2-吡啶基-亚甲氧基羰基-亮氨酰基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 213(a)的方法, 但用“2-吡啶基-亚甲氧基羰基-亮氨酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 569$ 。

实施例 239

15 1-N-(N-4-羧基-苯甲酰基-亮氨酰基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

20 将 1-N-(4-羧基甲基-苯甲酰基-亮氨酰基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮(0.105g, 0.176mmol)溶于 MeOH(5ml)和水(1ml)中, 然后加入 LiOH-水合物(15mg, 0.35mmol)并将所述反应物于 RT 搅拌 1 小时。用水稀释所述反应物, 用 6N 盐酸(1ml)酸化, 然后用 EtOAc(2x10ml)萃取。用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并浓缩, 经层析纯化(硅胶, 50:50:1 EtOAc:己烷:AcOH)得到为白色固体的所需产物(35.6mg, 35%)。MS (ES) $M+H^+ = 582$, $M+Na^+ = 604$ 。

25

实施例 240

1-N-(N-Me-N-Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 213(a)的方法, 但用“N-Me-N-Cbz-亮氨酸”代替

“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 582$, $M+Na^+ = 604$, $2M+Na^+ = 1185$ 。

实施例 241

5 1-N-(4-苯氧基苯甲酰基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 213(a)的方法, 但用“4-苯氧基苯甲酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 517$, $M+Na^+ = 539$, $2M+Na^+ = 1055$ 。

实施例 242

10 1-N-(3-苯氧基苯甲酰基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 213(a)的方法, 但用“3-苯氧基苯甲酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 517$, $M+Na^+ = 539$, $2M+Na^+ = 1055$ 。

15 实施例 243

1-N-(4-苯氧基苯甲酰基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 213(a)的方法, 但用“4-苯氧基苯甲酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 517$, $M+Na^+ = 539$,
20 $2M+Na^+ = 1055$, $M-H^+ = 515$ 。

实施例 244

1-N-(4-联苯基乙酰基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 213(a)的方法, 但用“4-联苯基乙酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 515$, $M+Na^+ = 537$,
25 $2M+Na^+ = 1051$ 。

实施例 245

1-N-(2-苯氧基苯甲酰基)-氨基-3-N-(4-苯氧基-苯基-磺酰基)-氨基-

丙-2-酮的制备

根据实施例 213(a)的方法, 但用“2-苄氧基苯甲酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 531$, $M+Na^+ = 553$, $2M+Na^+ = 1083$ 。

5

实施例 246

1-N-(N-Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-N-(4-苄氧基-苯甲酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 229 的方法, 但用“4-苄氧基苯甲酸”代替“8-喹啉羧酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 546$, $M+Na^+ = 568$, $2M+Na^+ = 1113$ 。

10

实施例 247

1-N-(2-(4-联苯基)-4-甲基-戊酰氨基)-3-N-(4-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 213(a)的方法, 但用“2-(4-联苯基)-4-甲基-戊酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 571$, $M+Na^+ = 593$ 。

15

实施例 248

1-N-(2-(3-联苯基)-4-甲基-戊酰氨基)-3-N-(4-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

20

a) 3-溴代-苯乙酸甲酯

将 3-溴代苯乙酸(2.15g, 10mmol)溶于乙醚中, 然后用重氮甲烷溶液处理至黄色。然后用 AcOH 使反应中止, 真空浓缩并将其不经纯化用于下一步骤。

b) 3-联苯乙酸甲酯

25

将 3-溴代-苯乙酸甲酯(2.29g, 10mmol)溶于甲苯(30ml)中。然后加入苯基硼酸(1.46g, 12mmol), 随后加入碳酸钠水溶液(2M, 4.24ml, 40mmol), 然后加入四(三苯基膦)钯(0.35g, 0.3mmol)并回流过夜。将所述反应物冷至室温, 用饱和氯化铵稀释, 然后用 EtOAc(2x10ml)萃取。

用硫酸镁干燥合并的有机层，过滤，浓缩，经层析(硅胶，5%EtOAc:己烷)纯化得到为白色固体的所需产物(1.93g, 84%)。MS (ES) $M+H^+ = 263$ 。

c)3-联苯基乙酸

5 将 3-联苯基乙酰基甲酯溶于 MeOH(40ml)和水(6ml)中，然后加入 LiOH-水合物(0.7g, 16.8mmol)，将所述反应物于 RT 搅拌 2 小时。用水稀释所述反应物，用 6N 盐酸(1ml)酸化，然后用 EtOAc(2x10ml)萃取。用硫酸镁干燥合并的有机层，过滤并浓缩得到为白色固体的所需产物(1.66g, 93%)。 1H NMR: d: 7.6-7.25(m, 9H), 3.7(s, 2H)。

10 d)3-(4-联苯基)-4-甲基-戊-4-烯酸

于 0 °C 将 nBuLi(3.26ml, 1.6M 于己烷中)溶液滴加至二异丙胺(0.74ml, 5.3mmol)在 THF(6ml)中的溶液中。将所述反应物搅拌 15 分钟，然后冷至 -78 °C。将 3-联苯基乙酸(0.5g, 2.35mmol)溶于 THF(2ml)中，然后滴加至 LDA 溶液中。将反应物温热至 0 °C，搅拌 40 分钟，
15 然后冷却至 -78 °C。将异丁烯基溴(0.475g, 3.52mmol)加入其中，并将所述反应物搅拌 1 小时。加入水(2ml)并真空去除 THF。用水稀释所述反应物，用 6N 盐酸(1ml)酸化，然后用 EtOAc(2x10ml)萃取。用硫酸镁干燥合并的有机层，过滤，浓缩，经层析(硅胶，5%MeOH:二氯甲烷)纯化得到为白色固体的所需产物(1.66g, 93%)。

20 1H NMR: d: 7.6-7.3 (m, 9H), 4.75 (d, 2H), 3.87 (t, 1H), 2.87 (dd, 1H), 2.50 (dd, 1H), 1.70 (s, 3H)。

e)3-(4-联苯基)-4-甲基-戊酸

25 将 3-(4-联苯基)-4-甲基-戊-4-烯酸(0.5g, 1.87mmol)溶于 EtOAc(25ml)中。然后加入 10% Pd/C(60mg)并将所述反应物于氢气环境中搅拌 2.5h。过滤所述反应物，真空浓缩，然后再溶于 1:5 的 EtOAc:EtOH(15ml)中。然后加入 10%Pd/C(80mg)，将所述反应物于氢气环境中搅拌过夜。过滤所述反应物，真空浓缩，经层析(硅胶 5%MeOH:

二氯甲烷)纯化得到为白色固体的所需产物(1.66g, 93%).

$^1\text{H NMR}$: d: 7.6-7.3 (m, 9H), 3.7 (t, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.6-1.45 (m, 1H).

5 f) 1-N-(2-(3-联苯基)-4-甲基-戊酰氨基)-3-N-(4-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮

根据实施例 213(a)的方法, 但用“3-(4-联苯基)-4-甲基-戊酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 571$, $M+Na^+ = 593$.

实施例 249

10 1-N-(3-联苯基乙酰基)-氨基)-3-N-(4-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 213(a)的方法, 但用“3-联苯基乙酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 515$, $M+Na^+ = 537$, $2M+Na^+ = 1051$.

15

实施例 250

1-N-(N-4-吡啶基乙酰基-亮氨酰基)-氨基-3-N-(2-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

a) 1-N-(N-Boc-亮氨酰基)-氨基-3-N-(2-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-醇

20

将 1,3-二氨基-丙-2-醇(3.375g, 37.5mmol)溶于 DMF(60ml)中。然后加入 HOBT-水合物(5.5g, 40.7mmol), 接着加入 Boc-L-亮氨酸(9.34g, 37.5mmol)和 EDCI(7.77g, 40.7mmol)。将所述反应物搅拌 4 小时, 然后用 DMF 稀释使其成为总体积为 100ml 的储备液(0.375mmol/ml)。将该储备液(18ml, 6.75mmol)用 NMM(0.89ml, 7.28mmol)处理, 然后用 2-苄氧基苯磺酰氯(1.9g, 6.72mmol)处理。将所述反应物再搅拌 2h, 然后用水稀释, 用 EtOAc 萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 经层析(硅胶, 20% EtOAc: 己烷)纯化: MS (ES) $M+H^+ = 550$.

25

b) 1-N-(亮氨酰基)-氨基-3-N-(2-苄氧基-苯磺酰基)-氨基-丙-2-醇

将 1-N-(Boc-亮氨酰基)-氨基-3-N-(2-苄氧基-苯磺酰基)-氨基-丙-2-醇(0.7g, 1.3mmol)溶于 1:1 TFA:DCM(50ml)中并于 RT 搅拌 2h, 真空浓缩, 将其不经纯化用于下一步骤: MS (ES) $M+H^+ = 450$ 。

5 c) 1-N-(N-4-吡啶基乙酰基-亮氨酰基)-氨基-3-N-(2-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮

根据实施例 220(b)-(c)的方法, 但用“1-N-亮氨酰基-氨基-3-N-(2-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-醇”代替“N-亮氨酰基-氨基-3-N-(4-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-醇”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 567$ 。

10

实施例 251

1-N-(N-4-吡啶基羧基-亮氨酰基)-氨基-3-N-(2-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“4-吡啶基羧酸”代替“4-吡啶基乙酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 553$ 。

15

实施例 252

1-N-(N-4-咪唑基乙酰-亮氨酰基)-氨基-3-N-(2-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“4-咪唑酸”代替“4-吡啶基乙酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 556$ 。

20

实施例 253

1-N-(N-(N,N-二甲基甘氨酰基)-亮氨酰基)-氨基-3-N-(2-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“N,N-二甲基甘氨酸”代替“4-吡啶基乙酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 533$ 。

25

实施例 254

1-N-(N-(N-甲基脯氨酰基)-亮氨酰基)-氨基-3-N-(2-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“N-甲基脯氨酸”代替“4-

吡啶基乙酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 559$ 。

实施例 255

1-N-(N-(N-甲基哌啶-4-羧基)-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-苄氧基-苯基-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

5 根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“N-甲基哌啶-4-羧酸”代替“4-吡啶基乙酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 573$ 。

实施例 256

1-N-(N-(N-甲基哌啶-4-羧基)-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-二苯并呋喃-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

10 根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“N-甲基哌啶-4-羧酸”代替“4-吡啶基乙酸”, 用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 557$ 。

实施例 257

1-N-(N-(N-甲基脯氨酸基)-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-二苯并呋喃-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

15 根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“N-甲基脯氨酸”代替“4-吡啶基乙酸”, 用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 543$ 。

实施例 258

1-N-(N-(N,N-二甲基甘氨酸基)-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-二苯并呋喃-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

20 根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“N,N-二甲基甘氨酸”代替“4-吡啶基乙酸”, 用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 517$ 。

实施例 259

1-N-(N-4-咪唑基乙酰-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-二苯并呋喃-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

25 根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“4-咪唑乙酸”代替“4-吡

吡啶基乙酸”，用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”
制备目标化合物：MS (ES) $M+H^+ = 526$ 。

实施例 260

5 1-N-(N-4-吡啶基羧基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-二苯并呋喃-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法，但用“4-吡啶基羧酸”代替“4-吡啶基乙酸”，用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”
制备目标化合物：MS (ES) $M+H^+ = 537$ 。

实施例 261

10 1-N-(N-4-吡啶基乙酰基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-二苯并呋喃-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法，但用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”制备目标化合物：MS (ES) $M+H^+ = 551$ 。

实施例 262

15 1-N-(N-4-咪唑-丙烯酰基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-二苯并呋喃-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法，但用“4-咪唑-丙烯酸”代替“4-吡啶基乙酸”，用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”
制备目标化合物：MS (ES) $M+H^+ = 552$ 。

20

实施例 263

1-N-(N-吡唑-羧基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-二苯并呋喃-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法，但用“吡唑羧酸”代替“4-吡啶基乙酸”，用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”
制备目标化合物：MS (ES) $M+H^+ = 538$ 。

实施例 264

25 1-N-(N-苯甲酰基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(8-喹啉-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“苯甲酸”代替“4-吡啶基乙酸”, 用“8-喹啉磺酸”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 497$ 。

实施例 265

5 1-N-(N-2,5-二氟-苯甲酰基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(8-喹啉-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“2,5-二氟-苯甲酸”代替“4-吡啶基乙酸”, 用“8-喹啉磺酸”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 535$ 。

10

实施例 266

1-N-(N-2,5-二氟-苯基乙酰基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(8-喹啉-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“2,5-二氟-苯基乙酸”代替“4-吡啶基乙酸”, 用“8-喹啉磺酸”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 547$ 。

15

实施例 267

1-N-(N-苯基乙酰基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(8-喹啉-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“苯基乙酸”代替“4-吡啶基乙酸”, 用“8-喹啉磺酸”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 511$ 。

20

实施例 268

1-N-(N-4-吡啶基乙酰基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(8-喹啉-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

25 根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“4-吡啶乙酸”代替“4-吡啶基乙酸”, 用“8-喹啉磺酸”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 512$ 。

实施例 269

1-N-(N-4-吡啶基羧基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(8-喹啉-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“4-吡啶基羧酸”代替“4-吡啶基乙酸”, 用“8-喹啉磺酸”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 498$ 。

实施例 270

1-N-(N-4-咪唑乙酰基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(8-喹啉-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“4-咪唑乙酸”代替“4-吡啶基乙酸”, 用“8-喹啉磺酸”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 501$ 。

实施例 271

1-N-(N-3-苯基丙酰基-亮氨酸基)-氨基-3-N-(8-喹啉-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 250(a)-(c)的方法, 但用“苯基丙酸”代替“4-吡啶基乙酸”, 用“8-喹啉磺酸”代替“2-苄氧基苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 525$ 。

实施例 272

双-N, N'-(N-4-吡啶基亚甲氧基羧基-亮氨酸基)-1,3-二氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 37 的方法, 但用“4-吡啶基-亚甲氧基-羧基-亮氨酸基”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 585$ 。

实施例 273

双-N, N'-(N-3-吡啶基亚甲氧基羧基-亮氨酸基)-1,3-二氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 37 的方法, 但用“3-吡啶基-亚甲氧基-羧基-亮氨酸基”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 585$ 。

实施例 274

双-N, N'-(N-2-吡啶基亚甲氧基羰基-亮氨酸基)-1,3-二氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 37 的方法, 但用“2-吡啶基-亚甲氧基-羰基-亮氨酸基”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 585$ 。

5

实施例 275

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-苄氧基-苯甲酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 229 的方法, 但用“2-苄氧基-苯甲酸”代替“8-喹啉-羧酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 546$ 。

10

实施例 276

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(3-苄氧基-苯甲酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 229 的方法, 但用“3-苄氧基-苯甲酸”代替“8-喹啉-羧酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 546$ 。

15

实施例 277

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-联苯基-乙酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 229 的方法, 但用“4-联苯基乙酸”代替“8-喹啉-羧酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 530$ 。

20

实施例 278

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(2-羧基甲基-二氯硫化碳-3-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 51 的方法, 但用“2-羧基甲基二氯硫化碳-3-磺酰氯”代替“4-(3-氯代-2-氟基-苯氧基)-苯磺酰氯”制备目标化合物: MS (ES) $M - H^+ = 540$ 。

25

实施例 279

1-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-甲基-N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-丙-2-酮的制备

a) N-(Cbz-亮氨酸)-氨基-丙烯

将 N-Cbz-亮氨酸(3.0g, 11.3mmol)溶于 DMF(50ml)中, 然后加入 NMM(1.3g, 12.4mmol), 接着加入烯丙基胺(0.65g, 0.85mmol)和 HBTU(4.3g, 11.3mmol), 并将所述反应物于 RT 搅拌过夜。用水稀释所述反应物, 用 EtOAc 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 经层析(硅胶, 40% EtOAc:己烷)纯化: MS (ES) $M+H^+ = 305$ 。

b) N-(Cbz-亮氨酸)-氨基-氧化丙烯

将 N-(Cbz-亮氨酸)-氨基-丙烯(2.95g, 9.7mmol)溶于二氯甲烷(100ml)中, 然后加入 mCPBA(5.0g, 29.1mmol)并将所述反应物搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释所述反应物, 用 EtOAc 萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 经层析(硅胶, 50% EtOAc / 己烷)纯化。

c) 1-N-(Cbz-亮氨酸)-氨基-3-N-甲基-氨基-丙-2-醇

将 N-(Cbz-亮氨酸)-氨基-氧化丙烯(400mg, 1.25mmol)溶于异丙醇(5ml)中, 然后加入甲胺水溶液(2ml), 在密封的高压气体储罐中将所述反应物加热至 70 °C 2 小时。真空浓缩所述反应混合物, 将其不经纯化用于下一步骤。

d) 1-N-(N-Cbz-亮氨酸)-氨基-3-N-甲基-N-(N-Cbz-亮氨酸)-氨基-丙-2-酮

根据实施例 229(a)的方法, 但用“1-N-(Cbz-亮氨酸)-氨基-3-N-甲基氨基丙-2-醇”代替“8-喹啉-羧酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 597$ 。

实施例 280

1-N-(N-Cbz-亮氨酸)-氨基-3-N-甲基-N-(N-4-吡啶基-甲氧基-羰基-亮氨酸)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 279(a)-(d)的方法, 但在步骤(d)中用“4-吡啶基-亚甲氧基-羰基亮氨酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 598$ 。

实施例 281

1-N-(N-Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-N-甲基-N-(2-二苯并呋喃-磺酰基)-
氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 279(a)-(d)的方法,但在步骤(d)中用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“Cbz-亮氨酸和 HBTU”制备目标化合物: MS (ES)
5 $M+H^+ = 580, M+Na^+ = 602$.

实施例 282

1-N-甲基-1-N-(N-Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-N-(2-二苯并呋喃-磺酰基)-
氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 279(a)-(d)的方法,但在步骤(a)中用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“Cbz-亮氨酸和 HBTU”制备目标化合物: MS (ES)
10 $M+H^+ = 580$.

实施例 283

1-N-甲基-1N-(N-Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-N-(2-二苯并呋喃-磺酰基)-
氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 279(a)-(d)的方法,但在步骤(a)中用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“N-Cbz-亮氨酸”,在步骤(d)中用“4-吡啶基亚甲氧基羧基-亮氨酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 580$.

实施例 284

1-N-(2-二苯并呋喃-磺酰基)-N-甲基)-氨基-3N-(N-4-吡啶基-亚甲
20 氧基羧基-亮氨酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 279(a)-(d)的方法,但在步骤(a)中用“4-吡啶基甲胺”代替“烯丙基胺”和用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“N-Cbz-亮氨酸”及在步骤(d)中用“N-4-吡啶基亚甲氧基羧基-亮氨酰基”代替“N-Cbz-亮氨酸和 HBTU”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 581$.

实施例 285

1-N-(N-Cbz-亮氨酰基)-氨基-3-N-(4-吡啶基亚甲基)-3N-(N-Cbz-亮
25 氨酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 279(a)-(d)的方法, 但用“4-吡啶基甲胺”代替“甲胺”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 674$ 。

· 实施例 286

5 1-N-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-吡啶基-亚甲基)-3N-(2-二苯并呋喃磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 284(a)-(d)的方法, 但在步骤(d)中用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“Cbz-亮氨酸和 HBTU”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 657$ 。

实施例 287

10 1-N-(Cbz-亮氨酸基)-氨基-3-N-(4-吡啶基-亚甲基)-3N-(2-二苯并呋喃磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 284(a)-(d)的方法, 但在步骤(d)中用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“Cbz-亮氨酸和 HBTU”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 657$ 。

15

实施例 288

1-N-(4-联苯基乙酰基)-氨基-3-N-(4-吡啶基-亚甲基)-3N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 279(a)-(d)的方法, 但在步骤(a)中用“4-联苯基乙酸”代替“Cbz-亮氨酸”, 用“4-吡啶基甲胺”代替“甲胺”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 621$ 。

实施例 289

1-N-(4-苯氧基-苯甲酰基)-氨基-3-N-(4-吡啶基亚甲基)-3N-(N-Cbz-亮氨酸基)-氨基-丙-2-酮的制备

25 根据实施例 279(a)-(d)的方法, 但在步骤(a)中用“4-苯氧基苯甲酸”代替“Cbz-亮氨酸”, 用“4-吡啶基甲胺”代替“甲胺”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 623$ 。

实施例 290

1-N-(2-二苯并呋喃-磺酰基)-氨基-3-N-(4-吡啶基亚甲基)-3N-(N-

Cbz-亮氨酸基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 279(a)-(d)的方法,但在步骤(a)中用“2-二苯并呋喃磺酰氯”代替“Cbz-亮氨酸和 HBTU”,用“4-吡啶基甲胺”代替“甲胺”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 657$ 。

5

实施例 291

1-N-(N-3-吡啶基-亚甲氧基-羧基-亮氨酸基)-氨基-3-N-甲基-N-(2-二苯并呋喃-磺酰基)-氨基-丙-2-酮的制备

根据实施例 279(a)-(d)的方法,但在步骤(a)中用“N-甲基-N-烯丙基胺”代替“烯丙基胺”,在步骤(d)中用“3-吡啶基-亚甲氧基-羧基-亮氨酸”代替“Cbz-亮氨酸”制备目标化合物: MS (ES) $M+H^+ = 581$ 。

10

上述说明书和实施例完全公开怎样制备和使用本发明的化合物。然而,本发明不受在此所述特定的实施方案的限制,而是包括下述权利要求书范围的所有的改进。在此引用的各种杂志、专利和其他出版物包括了本领域的现状并在此引入作参考。

15