

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D213/55

A61K 31/44

[12] 发明专利说明书

C07C279/18 A61K 31/155

A61K 31/36 C07D405/10

A61K 31/395 C07D223/12

C07D401/14 C07D207/16

C07C275/28 A61K 31/17

[21] ZL 专利号 96197911.9

[45] 授权公告日 2002 年 6 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1085980C

[22] 申请日 1996.8.27

[21] 申请号 96197911.9

[30] 优先权

[32] 1995.8.30 [33] US [31] 60/003,277

[86] 国际申请 PCT/US96/13500 1996.8.27

[87] 国际公布 WO97/08145 英 1997.3.6

[85] 进入国家阶段日期 1998.4.27

[73] 专利权人 G·D·瑟尔公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 P·G·卢明斯基 M·克拉雷

P·W·科林斯 B·N·德塞

R·J·林马克 J·G·里科

T·E·罗杰斯 M·A·卢瑟尔

[56] 参考文献

EP445795A

1991.9.11

WO9418981A

1994.9.1

审查员 李越

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

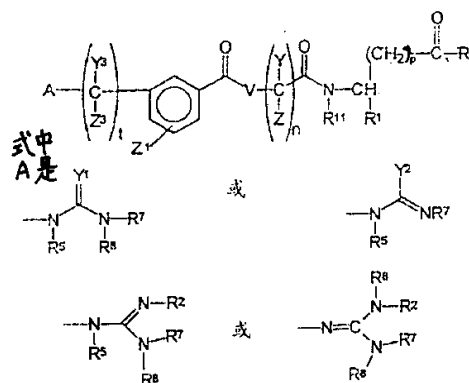
代理人 张元忠 温宏艳

权利要求书 54 页 说明书 473 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 间-胍基、脒基、硫脒基或氮杂环氨基苯甲酸衍生物用作整合素拮抗剂

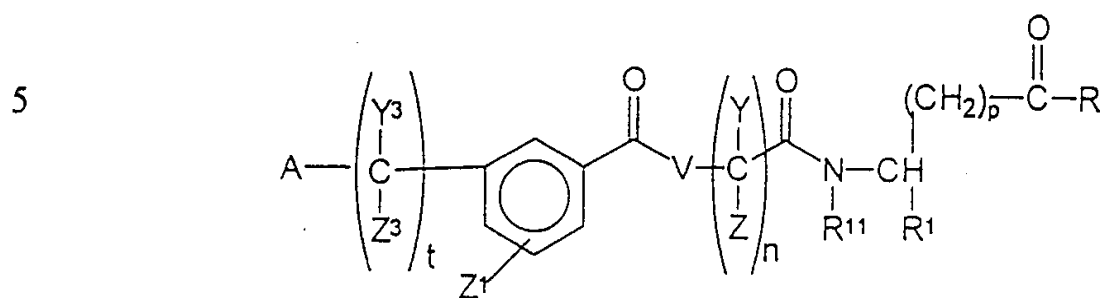
[57] 摘要

本发明涉及一类式 I 表示的化合物及其药用盐、其药用组合物,以及用这些化合物和组合物作为 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂的方法。



权 利 要 求 书

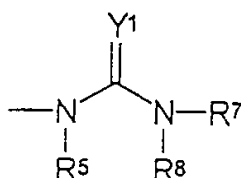
1. 下式的化合物或其药用盐:



10 式中

A 是

15



其中

Y^1 是选自 N - R^2 、O 和 S;

- 20 R^2 选自如下基团: 氢; $C_1 - C_{10}$ 烷基; 芳基; 羟基; $C_1 - C_{10}$ 烷氧基; 氰基; 硝基; 氨基; $C_2 - C_6$ 链烯基; $C_2 - C_6$ 链炔基; 氨酰基; $C_1 - C_{10}$ 烷羰基; 芳羰基; $C_1 - C_{10}$ 烷氧羰基; 芳氧羰基; $C_1 - C_{10}$ 卤烷羰基; $C_1 - C_{10}$ 卤烷氧羰基; $C_1 - C_{10}$ 烷硫羰基; 芳硫羰基; 酰氧甲氧羰基; 由如下一个或多个取代基任选取代的 $C_1 - C_{10}$ 烷基: $C_1 - C_{10}$
- 25 烷基; 卤素; 羟基; $C_1 - C_{10}$ 卤烷基; 氰基; 硝基; 羧基; 氨基; $C_1 - C_{10}$ 烷氧基; 芳基或任选由如下一个或多个基团取代的芳基: 卤素; $C_1 - C_{10}$ 卤烷基; $C_1 - C_{10}$ 烷基; $C_1 - C_{10}$ 烷氧基; 氰基; $C_1 - C_{10}$ 烷磺酰基; $C_1 - C_{10}$ 烷硫基; 硝基; 羧基; 氨基; 羟基; 磺酸基; 磺酰氨基; 芳基; 稠合芳基; 单环杂环基; 或稠合单环杂环基; 任选由如下一个或多个基团取代的芳基:
- 30 卤素; $C_1 - C_{10}$ 卤烷基; 羟基; $C_1 - C_{10}$ 烷基; $C_1 - C_{10}$ 烷氧基; 亚甲二氧基; 亚乙二氧基; 氰基; 硝基; $C_1 - C_{10}$ 烷硫基; $C_1 - C_{10}$ 烷磺酰基; 磺酸基; 磺酰氨基; 羧基衍生物; 氨基; 芳基; 稠合芳基;

单环 C_4-C_{12} 杂环和苯稠合的单环 C_4-C_{12} 杂环; 单环 C_4-C_{12} 杂环和
任选由如下一个或多个基团取代的单环 C_4-C_{12} 杂环: 卤素; C_1-C_{10}
卤烷基; C_1-C_{10} 烷基; 烷氧基; 氨基; 硝基; 羟基; 羧基衍生物; 氰
基; C_1-C_{10} 烷硫基; C_1-C_{10} 烷磺酰基; 磺酸基; 磺酰氨基; 芳基或稠
5 合芳基; 或

R^2 与 R^7 一起形成一个 4-12 元含有二氮的杂环, 环上可任选地由
如下一个或多个基团取代: C_1-C_{10} 烷基; 羟基; 酮基; C_1-C_{10} 烷氧基;
卤素; 苯基; 氨基; 羧基或羧酯基, 以及稠合的苯基; 或

R^2 与 R^7 一起形成一个 5 元杂芳环, 环上可任选地由如下一个或多
10 个基团取代: C_1-C_{10} 烷基; 苯基和羟基; 或

R^2 与 R^7 一起形成一个与苯基稠合的 5 元杂芳环;

R^7 当未与 R^2 一起形成环时, 其和 R^8 独立选自如下基团: 氢; C_1
- C_{10} 烷基; C_2-C_6 链烯基; C_2-C_6 链炔基; 芳基 C_1-C_6 烷基; 氨基;
 C_1-C_{10} 烷胺基; 羟基; C_1-C_{10} 烷氧基; 芳胺基; 胺酰基; C_1-C_{10} 烷
15 羰基; 芳羰基; C_1-C_{10} 烷氧羰基; 芳氧羰基; C_1-C_{10} 卤烷羰基; 芳氧
基; C_1-C_{10} 卤烷氧羰基; C_1-C_{10} 烷硫羰基; 芳硫羰基; 酰氧甲氧羰基;
 C_3-C_8 环烷基; 双环烷基; 芳基; 酰基; 苯甲酰基; 任选如下一个或
多个基团取代的烷基: C_1-C_{10} 烷基; 卤素; 羟基; C_1-C_{10} 卤烷基; 氰
基; 硝基; 羧基衍生物; 氨基; C_1-C_{10} 烷氧基; 硫代; C_1-C_{10} 烷硫基;
20 磺酰基; 芳基; 芳基 C_1-C_6 烷基; 任选如下一个或多个基团取代的芳
基: 卤素; C_1-C_{10} 卤烷基; C_1-C_{10} 烷基; C_1-C_{10} 烷氧基; 亚甲二氧
基; 亚乙二氧基; C_1-C_{10} 烷硫基; C_1-C_{10} 卤烷硫基; 硫代; 羟基; 氰
基; 硝基; 羧基衍生物; 芳氧基; 氨酰基; 酰氨基; 氨基; C_1-C_{10} 烷
胺基; 二- C_1-C_{10} 烷胺基; 三氟 C_1-C_6 烷氧基; 三氟甲基; 磺酰基;
25 C_1-C_{10} 烷磺酰基; C_1-C_{10} 卤烷磺酰基; 磺酸基; 磺酰胺基; 芳基; 稠
合芳基; 单环 C_4-C_{12} 杂环; 苯稠合单环 C_4-C_{12} 杂环; 任选如下一个
或多个基团取代的芳基: 卤素; C_1-C_{10} 卤烷基; C_1-C_{10} 烷基; C_1-C_{10}
烷氧基; 亚甲二氧基; 亚乙二氧基; C_1-C_{10} 烷硫基; C_1-C_{10} 卤烷硫基;
硫代; 羟基; 氰基; 硝基; 羧基衍生物; 芳氧基; 氨酰基; 酰胺基;
30 氨基; C_1-C_{10} 烷胺基; 二- C_1-C_{10} 烷胺基; 三氟 C_1-C_6 烷氧基; 三
氟甲磺酰基; C_1-C_{10} 烷磺酰基; 磺酸基; 磺酰氨基; 芳基; 稠合芳基;
单环 C_4-C_{12} 杂环或苯稠合单环 C_4-C_{12} 杂环; 任选如下一个或多

个基团取代的单环 $C_4 - C_{12}$ 杂环基：卤素； $C_1 - C_{10}$ 卤烷基； $C_1 - C_{10}$ 烷基； $C_1 - C_{10}$ 烷氧基；芳氧基；氨基；硝基；羟基；羧基衍生物；氰基； $C_1 - C_{10}$ 烷硫基； $C_1 - C_{10}$ 烷磺酰基；芳基；稠合芳基；单环 $C_4 - C_{12}$ 和双环杂环 $C_6 - C_{12}$ 烷基； SO_2R^{10} ，其中 R^{10} 选自如下基团： $C_1 - C_{10}$ 烷基；芳基和单环 $C_4 - C_{12}$ 杂环；这些基团又可任选地被如下一个或多个基团取代：卤素； $C_1 - C_{10}$ 卤烷基； $C_1 - C_{10}$ 烷基； $C_1 - C_{10}$ 烷氧基；氰基；硝基；氨基；酰氨基；三氟 $C_1 - C_{10}$ 烷基；氨酰基； $C_1 - C_{10}$ 烷胺磺酰基； $C_1 - C_{10}$ 烷磺酰基； $C_1 - C_{10}$ 烷磺酰氨基； $C_1 - C_{10}$ 烷胺基；二 - $C_1 - C_{10}$ 烷胺基；三氟甲硫基；三氟 $C_1 - C_6$ 烷氧基；三氟甲磺酰基；芳基；芳氧基；巯基； $C_1 - C_{10}$ 烷硫基和单环 $C_4 - C_{12}$ 杂环，

以及 $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-R^{10}$ ，式中 R^{10} 的定义同上；或

NR^7 和 R^8 一起形成 4 - 12 元含有一个氮的单环或双环杂环，并任选地被选自如下的一个或多个基团取代： $C_1 - C_{10}$ 烷基；羧基衍生物；芳基；或羟基；其中该环可任选地含有选自如下的杂原子：O、N 和 S；

R^5 选自如下的基团：氢； $C_1 - C_{10}$ 烷基； $C_2 - C_6$ 链烯基； $C_2 - C_6$ 链炔基；苄基和苯乙基，或

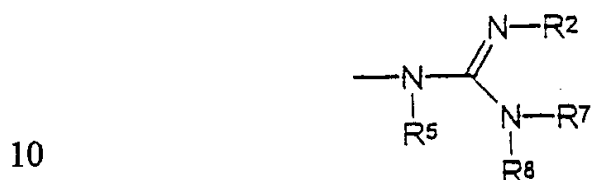


式中 Y^2 选自如下的一个基团： $C_1 - C_{10}$ 烷基； $C_3 - C_8$ 环烷基； $C_6 - C_{12}$ 双环烷基；芳基；单环 $C_4 - C_{12}$ 杂环；任选地被芳基取代的 $C_1 - C_{10}$ 烷基，该芳基也可任选地被如下的一个或多个基团取代：卤素； $C_1 - C_{10}$ 卤烷基； $C_1 - C_{10}$ 烷基；硝基；羟基； $C_1 - C_{10}$ 烷氧基；芳氧基；芳基或稠合芳基；芳基可任选地被如下一个或多个基团取代：卤素； $C_1 - C_{10}$ 卤烷基；羟基； $C_1 - C_{10}$ 烷氧基；芳氧基；芳基；稠合芳基；硝基；亚甲二氧基、亚乙二氧基；或 $C_1 - C_{10}$ 烷基； $C_2 - C_6$ 链烯基； $C_2 - C_6$ 链炔基； $-S-R^9$ 和 $-O-R^9$ ，式中 R^9 选自如下基团：氢； $C_1 - C_{10}$ 烷基；芳基 $C_1 - C_6$ 烷基；芳基； $C_2 - C_6$ 链烯基；和 $C_2 - C_6$ 链炔基；或 R^9 与 R^7 一起形成一个 4 - 12 元含有一个氮和一个硫或一个氧原子的杂

环, 环上可任选地被如下基团取代: C_1-C_{10} 烷基; 羟基; 酮基; 苯基; 羧基或羧酯基; 和稠合苯基; 或 R^9 与 R^7 一起形成噻唑; 噁唑; 苯并噁唑; 或苯并噻唑; 和

R^5 与 R^7 的定义同前; 或

- 5 当 Y^2 是碳时, 其与 R^7 一起形成 4-12 元含有一个氮原子的杂环, 环上可任选地被如下基团取代: C_1-C_{10} 烷基; 芳基或羟基; 或
A 是



- 式中 R^2 与 R^7 一起形成 5-8 元含有两个氮原子的杂环, 环上任选地被如下一个或多个基团取代: C_1-C_{10} 烷基; 羟基; 酮基; 苯基, 或羧基衍生物; R^8 选自如下基团: C_1-C_{10} 烷羰基; 芳羰基; C_1-C_{10} 烷氧羰基; 芳氧羰基; C_1-C_{10} 卤烷羰基; C_1-C_{10} 卤烷氧羰基; C_1-C_{10} 烷硫羰基; 芳硫羰基; 或酰氧甲氧羰基;

R^5 的定义同前; 或

A 是



- 25 式中 R^2 与 R^7 一起形成 5-8 元含有两个氮原子的杂环, 环上任选地被羟基、酮基、苯基或 C_1-C_{10} 烷基取代;

两个 R^8 选自如下的基团: C_1-C_{10} 烷羰基; 芳羰基; C_1-C_{10} 烷氧羰基; 芳氧羰基; C_1-C_{10} 卤烷羰基; C_1-C_{10} 卤烷氧羰基; C_1-C_{10} 烷硫羰基; 芳硫羰基; 和酰氧甲氧羰基;

- 30 Z^1 是一个或多个如下基团: 氢; C_1-C_{10} 烷基; 羟基; C_1-C_{10} 烷氧基; 芳氧基; 卤素; C_1-C_{10} 卤烷基; C_1-C_{10} 卤烷氧基; 硝基; 氨基; C_1-C_{10} 烷胺基; 酰氨基; 二- C_1-C_{10} 烷胺基; 氰基; C_1-C_{10} 烷硫基;

$C_1 - C_{10}$ 烷磺酰基; 羧基衍生物; 三卤乙酰胺基; 乙酰胺基; 芳基, 稠合芳基; $C_3 - C_8$ 环烷基; 巯基; 单环 $C_4 - C_{12}$ 杂环; 苯稠合单环 $C_4 - C_{12}$ 杂环; 和 A, A 的定义同前;

V 选自如下基团: $-N-(R^6)-$, 式中 R^6 选自如下一个基团:

- 5 氢; $C_1 - C_{10}$ 烷基; $C_3 - C_8$ 环烷基; 芳基 $C_1 - C_6$ 烷基; 芳基和单环 $C_4 - C_{12}$ 杂环; 或 R^6 与 Y 一起形成一个 4 - 12 元含有一个氮原子的杂环;

Y, Y^3 , Z 和 Z^3 可独立地选自如下基团: 氢; $C_1 - C_{10}$ 烷基; 芳基和 $C_3 - C_8$ 环烷基; 或 Y 与 Z 一起形成环烷基; 或 Y^3 与 Z^3 一起形成 $C_3 - C_8$ 环烷基;

- 10 n 是整数 1、2 或 3;

t 是整数 0、1 或 2;

p 是整数 0、1、2 或 3;

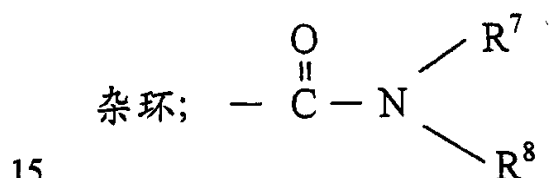
- R 是 $X - R^3$, 式中 X 选自如下基团: 氧, 硫和 NR^4 , 式中 R^3 和 R^4 可独立地选自如下基团: 氢; $C_1 - C_{10}$ 烷基; $C_2 - C_6$ 链烯基; $C_2 - C_6$ 链炔基; $C_1 - C_{10}$ 卤烷基; 芳基; 芳基 $C_1 - C_6$ 烷基; 糖基; 甾类基团; 15 聚烷基醚; $C_1 - C_{10}$ 烷胺酰基; 烷基 N, N - 二 - $C_1 - C_{10}$ 烷基胺酰基; 三甲基乙酰氧甲基; 在游离酸的情况下, 所有其药用盐;

- R^1 选自如下基团: 氢; $C_1 - C_{10}$ 烷基; $C_2 - C_6$ 链烯基; $C_2 - C_6$ 链炔基; 芳基; 羧基衍生物; $C_1 - C_{10}$ 卤烷基; 单环 $C_4 - C_{12}$ 杂环; 可 20 任意地被如下基团取代的单环 $C_4 - C_{12}$ 杂环: $C_1 - C_{10}$ 烷基; 卤素, $C_1 - C_{10}$ 卤烷基; 氰基; 羟基; 芳基; 稠合芳基; 硝基; $C_1 - C_{10}$ 烷氧基; 芳氧基; $C_1 - C_{10}$ 烷磺酰基; 芳磺酰基; 磺酰胺基; 巯基; $C_1 - C_{10}$ 烷硫基; 羧基衍生物, 氨基; 胺酰基;

- 可任意地被一个或多个如下基团取代的 $C_1 - C_{10}$ 烷基: 卤素; $C_1 - C_{10}$ 25 卤烷基; 羟基; $C_1 - C_{10}$ 烷氧基; 芳氧基; 巯基; $C_1 - C_{10}$ 烷硫基; $C_2 - C_6$ 链炔基; $C_2 - C_6$ 链烯基; $C_1 - C_{10}$ 烷基; 芳硫基; $C_1 - C_{10}$ 烷亚砷基; $C_1 - C_{10}$ 烷磺酰基; 芳亚砷基; 芳磺酰基; 氰基; 硝基; 氨基; $C_1 - C_{10}$ 烷基氨基; 二 - $C_1 - C_{10}$ 烷基氨基; $C_1 - C_{10}$ 烷磺酰胺基; 芳磺酰胺基; 酰胺基; 羧基衍生物; 磺酰胺基; 磺酸基; 膦酸衍生物; 次膦酸衍生物; 芳 30 基; 芳硫基; 芳亚砷基; 或芳砷基; 这些基团的芳环上可任意地被如下基团取代: 卤素; $C_1 - C_{10}$ 烷基; $C_1 - C_{10}$ 卤烷基; 氰基; 硝基; 羟基; 羧基衍生物; $C_1 - C_{10}$ 烷氧基; 芳氧基; 氨基; $C_1 - C_{10}$ 烷氨基; 二 - $C_1 - C_{10}$ 烷

氨基；胺酰基；芳基，稠合芳基；单环 C_4-C_{12} 杂环和苯稠合单环 C_4-C_{12} 杂环；单环 C_4-C_{12} 杂环硫基、单环 C_4-C_{12} 杂环亚砷；单环 C_4-C_{12} 杂环砷；环上可任意被如下基团取代：卤素； C_1-C_{10} 卤烷基；硝基；羟基； C_1-C_{10} 烷氧基；稠合芳基或 C_1-C_{10} 烷基；

- 5 C_1-C_{10} 烷基； C_1-C_{10} 卤烷基和芳基；任意地被一个或多个如下基团取代的芳基：卤素； C_1-C_{10} 卤烷基； C_1-C_{10} 烷基； C_1-C_{10} 烷氧基；芳氧基；亚甲二氧基、亚乙二氧基； C_1-C_{10} 烷硫基； C_1-C_{10} 卤烷硫基；硫代；羟基；氟基；硝基；酰氧基；羧酸衍生物；羧基- C_1-C_{10} 烷氧基；胺酰基；酰胺基；氨基； C_1-C_{10} 烷基氨基；二- C_1-C_{10} 烷基氨基；三氟 C_1-C_6 烷氧基；三氟甲基磺酰基； C_1-C_{10} 烷磺酰基；磺酸基；磺酰胺基；芳基；稠合芳基；单环 C_4-C_{12} 杂环和苯稠合单环 C_4-C_{12}
- 10

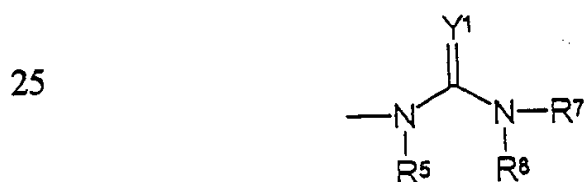


式中 R^7 和 R^8 的定义同前，并且它们共同与氮组成一个氨基酸；和

- R^{11} 选自如下基团：氢； C_1-C_{10} 烷基；芳基 C_1-C_6 烷基； C_2-C_6 链烯基； C_2-C_6 链炔基； C_1-C_{10} 卤烷基或卤 C_2-C_6 炔基；或 R^{11} 和 Y 一起组成含有一个氮的 4-12 元环。
- 20

2. 权利要求 1 中的化合物，其中

A 是



式中 Y^1 选自如下基团：N- R^2 ；氧和硫；

- 30 R^2 选自如下基团：氢；氟基； C_1-C_{10} 烷基；芳基；取代 C_1-C_{10} 烷基，其中取代基如权利要求 1 中所述；羟基； C_1-C_{10} 烷氧基； C_1-C_{10} 烷羰基；胺酰基；硝基；氨基和单环 C_4-C_{12} 杂环；芳羰基； C_1-C_{10} 烷氧羰基；芳氧羰基； C_1-C_{10}

卤烷氧羰基; C_1 - C_{10} 烷硫羰基; 芳硫羰基; 酰氧甲氧羰基; 或 R^2 与 R^7 一起组成一个 4-12 元环;

R^5 、 R^7 和 R^8 独立地选自如下基团: 氢; C_1 - C_{10} 烷基; C_2 - C_6 链烯基; C_2 - C_6 链炔基; C_3 - C_8 环烷基; C_1 - C_{10} 烷基取代的 C_6 - C_{12} 二环烷基; 芳基- C_1 - C_6 烷基; 芳氧基; 芳氧羰基; C_1 - C_{10} 卤烷羰基; C_1 - C_{10} 卤烷氧羰基; C_1 - C_{10} 烷硫羰基; 芳硫羰基; 酰氧甲氧羰基; 取代的苯基, 其中的取代基如权利要求 1 中所述; 芳酰基; 单环 C_4 - C_{12} 和双环 C_6 - C_{12} 杂环; 单环 C_4 - C_{12} 和双环 C_6 - C_{12} 杂环取代的烷基和 $-SO_2R^{10}$, 式中 R^{10} 选自如下基团: C_1 - C_{10} 烷基; 氨基和芳基, 这些基团可任意地被一个或多个如下基团取代: 酰胺基; 氨基; 羰基; 氰基; 硝基; C_1 - C_{10} 烷氧基; 卤素; 烷基; 三氟烷基; 胺酰基; C_1 - C_{10} 烷胺磺酰基; C_1 - C_{10} 烷磺酰基; C_1 - C_{10} 烷磺酰胺基; C_1 - C_{10} 烷胺基; 二- C_1 - C_{10} 烷基氨基; 芳氧基; 硫代; 三氟甲硫基; 三氟 C_1 - C_6 烷氧基; 三氟甲磺酰基或 $-NR^7$ 与 R^8 一起组成一个 4-12 元环, 环上可任选地含有如下一个杂原子: 氧; 氮和硫, 并且该环可任意地被一个或多个取代基取代, 其取代基选自如权利要求 1 中所述。

3. 权利要求 2 中的化合物, 其中

V 是 $-N(R^6)-$, 其中 R^6 选自如下基团: 氢和 C_1 - C_{10} 烷基;

n 是 1;

t 是 0 或 1;

20 p 是 0、1 或 2; 和

R 是 $O-R^3$ 。

4. 权利要求 3 的化合物选自如下的化合物:

(±) β -[[2-[[3-[(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基]-羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶-3-丙酸乙酯;

25 (±) β -[[2-[[3-[(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基]-羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶-3-丙酸;

(±) β -[[2-[[3-[(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基]-羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸乙酯;

30 (±) β -[[2-[[3-[(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基]-羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸;

(±) β -[[2-[[3-[(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基]-羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 1, 3-苯并二氧杂环戊烯-5-丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] 1,3 - 苯并二氧杂环戊烯 - 5 - 丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 1 - 萘基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

5 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 1 - 萘基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸;

(±) β - [[1 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基] - 1 - 环丙基]羰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

10 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基] - 1 - 环丙基]羰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [[亚氨基(苯甲基)氨基]甲基]氨基苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [[亚氨基(苯甲基)氨基]甲基]氨基苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸;

15 β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸;

3S - [[2 - [[3 - (氨基羰基氨基)苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸;

20 3S - [[2 - [[3 - (氨基羰基氨基)苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯;

βS - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 2,5,6 - 三氟苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 双(三氟甲基)苯丙酸;

25 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 双(三氟甲基)苯丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - [1,1' - 联苯基] - 4 - 丙酸;

30 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - [1,1' - 联苯基] - 4 - 丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 5 - (三氟甲基)苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 双(三氟甲基)苯丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 5 - (三氟甲基)苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 双(三氟甲基)苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 萘 - 1 - 甲酸;

5 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 萘 - 1 - 甲酸甲酯;

(±) 3 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基] - 2 - 氧代吡咯啉 - 1 - 丙酸;

10 3R - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸;

3R - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯;

3S - [[2 - [[3 - [[[(苯甲基)氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸;

15 3S - [[2 - [[3 - [[[(苯甲基)氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯;

3S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸;

20 β - [[2 - [[3 - [(氨基羰基氨基)]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸;

β - [[2 - [[3 - [(氨基羰基氨基)]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [[[(苯甲基)氨基]羰基]氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸;

25 (±) β - [[2 - [[3 - [[[(苯甲基)氨基]羰基]氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]呋喃 - 2 - 丙酸乙酯;

30 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]呋喃 - 3 - 丙酸;

3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]戊二酸;

3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]戊二酸二甲酯;

(±) 3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]戊二酸单甲酯;

5 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]呋喃 - 2 - 丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]呋喃 - 2 - 丙酸乙酯;

10 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]萘 - 2 - 丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]噻吩 - 3 - 丙酸甲酯;

3S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯;

15 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]噻吩 - 3 - 丙酸;

(±) 2 - [3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 羧丁基]硫基]苯甲酸;

20 (±) 2 - [3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 羧丁基]磺酰基]苯甲酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基]噻吩 - 2 - 丙酸;

(±) 2 - [3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 羧丁基]硫基]苯甲酸甲酯;

25 (±) 3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 5 - [(4 - 甲苯基)硫基]戊酸甲酯;

(±) 3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - [(4 - 甲苯基)磺酰基]氨基]丁酸甲酯;

30 (±) 3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - [(4 - 甲苯基)磺酰基]氨基]丁酸;

(±) 3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 5 - [(4 - 甲苯基)硫基]戊酸;

(±) 3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 5 - [(4 - 甲苯基) 磺酰基] 戊酸;

3S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - (苯硫基) 丁酸;

5 3R - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - 戊炔酸;

3R - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯;

10 2 - [[2S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 2 - (羧甲基) 乙基] 磺酰基] 苯甲酸;

3S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - 戊炔酸;

3S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯;

15 2 - [[2S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 2 - (羧甲基) 乙基] 硫基] 苯甲酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] - 羰基] 甲胺基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

20 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] - 羰基] 甲胺基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] - 1 - 氧代丙基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] - 1 - 氧代丙基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸;

25 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 4 - 甲苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 甲基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸;

30 3S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - 羟基丁酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 2 - 羟基苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 2 - 羟基 - 5 - 甲基苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - [(2 - 羟乙基)氨基] - 4 - 氧代丁酸;

5 2S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3 - 羧基丙醇的 2 - 氨基苯甲酸酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 1,4 - 苯并二噁烷 - 6 - 丙酸;

10 N - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基] - β - 丙氨酸乙酯;

N - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基] - β - 丙氨酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 喹啉 - 3 - 丙酸乙酯;

15 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 喹啉 - 3 - 丙酸;

N - [[2 - [[3 - [[[(苯甲基)氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基] - β - 丙氨酸乙酯;

20 3 - [[2 - [[3 - [[[(苯甲基)氨基] - 羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [[[(苯甲基)氨基] - 羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [[[(苯甲基)氨基] - 羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸;

25 β - [[2 - [[3 - [[[(苯胺基)羰基]氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

β - [[2 - [[3 - [[[(苯胺基)羰基]氨基]苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸;

30 β - [[2 - [[3 - [(氨基羰基氨基)苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

β - [[2 - [[3 - [(氨基羰基氨基)苯基] - 羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸;

β - [[2 - [[3 - [[[(4 - 甲基苯基)磺酰基]氨基] - 羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

β - [[2 - [[3 - [[[(4 - 甲基苯基)磺酰基]氨基] - 羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸;

5 β - [[2 - [[3 - [(氨基硫甲基)氨基]-苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

β - [[2 - [[3 - [(氨基硫甲基)氨基]-苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸;

10 β - [[2 - [[3 - [(氨基硫甲基)氨基]-苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 苯丙酸乙酯;

β - [[2 - [[3 - [(氨基硫甲基)氨基]-苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 苯丙酸;

β - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基)氨基]-羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 苯丙酸乙酯;

15 β - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基)氨基]-羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 苯丙酸;

β - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基)氨基]-羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 1,3 - 苯并二氧杂环戊烯 - 5 - 丙酸乙酯;

20 β - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基)氨基]-羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 1,3 - 苯并二氧杂环戊烯 - 5 - 丙酸;

β - [[2 - [[3 - [3 - [(苯基氨基)羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 1,3 - 苯并二氧杂环戊烯 - 5 - 丙酸乙酯;

β - [[2 - [[3 - [3 - [(苯基氨基)羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 1,3 - 苯并二氧杂环戊烯 - 5 - 丙酸;

25 β - [[2 - [[3 - [[[4 - (氨基磺酰基)苯基甲基]-氨基]-羰基]氨基]苯基]羰基]-氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸;

β - [[2 - [[3 - [[(3 - 吡啶基甲基)氨基]-羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸;

30 β - [[2 - [[3 - [[(2 - 羧乙基)氨基]-羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸;

β - [[2 - [[3 - [[(2 - 苯基乙基)氨基]-羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸;

β - [[2 - [[3 - [[(1 - 萘基甲基) 氨基]-羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸;

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 4 - 氯苯基]-羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯;

5 β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 4 - 氯苯基]-羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

β - [[2 - [[5 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 2 - 氯苯基]-羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

10 β - [2 - [[3 - [[氨基(氨基羰基)亚氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸乙酯;

β - [2 - [[3 - [[氨基(氨基羰基)亚氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸;

β - [2 - [[3 - [[(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸[(二甲基氨基)羰基]甲酯;

15 3,5 - 二氯 - β - [2 - [[3 - [[[(乙氧基羰基) 氨基] [(乙氧基羰基)亚氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸的 1,1 - 二甲基乙酯;

3,5 - 二氯 - β - [2 - [[3 - [[[(乙氧基羰基) 氨基] [(乙氧基羰基)亚氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

20 β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 4 - 氯苯基]-羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸乙酯;

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 4 - 氯苯基]-羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸;

25 3S - [[2 - [[3 - [[氨基(氨基羰基)亚氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯;

3S - [[2 - [[3 - [[氨基(氨基羰基)亚氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸;

3S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 4 - 氯苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯;

30 3S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 4 - 氯苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸;

($\pm$) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]

乙酰基]氨基]-3,4-二氯苯丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]

乙酰基]氨基]-3,4-二氯苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]-5-(三氟甲

5 基)苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,4-二氯苯丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]-5-(三氟甲
基)苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-2,5-二甲基苯丙酸乙酯;

10 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-2,5-二甲基苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3-氯苯丙酸乙酯;

15 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3-氯苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3-溴苯丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3-溴苯丙酸;

20 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-4-溴苯丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-4-溴苯丙酸;

25 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3,5-二甲基苯丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3,5-二甲基苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3,5-二甲氧基苯丙酸乙酯;

30 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3,5-二甲氧基苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]

乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸(2,2-二甲基-1-氧丙氧基)甲酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基羰基)亚氨基]甲基氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸;

5 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基硫甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,4-二溴苯丙酸;

10 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3-溴-5-氟苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二溴苯丙酸;

15 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3-溴-5-甲基苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二溴苯丙酸;

20 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3-溴-5-氯苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3-溴-5-氯苯丙酸;

25 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸的2-[2-[2-(2-羟乙氧基)乙氧基]乙氧基]-乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3-溴-5-碘苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-2-羟基-4-甲氧基苯丙酸;

30 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-5-羟基-4-甲氧基苯并呋喃-6-丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]

乙酰基]氨基]-9H-茚-2-丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-9H-茚-丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]

5 乙酰基]氨基]-3,5-二氯-2-羟基苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-2-羟基-5-硝基苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3,5-二溴-2-羟基苯丙酸;

10 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3,5-二溴-2-羟基苯丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-5-溴-2-羟基苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
15 乙酰基]氨基]-5-溴-2-羟基苯丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]环己烷丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]环己烷丙酸乙酯;

20 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3,5-二氯-2-羟基苯丙酸乙酯;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-5-氯-2-羟基苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
25 乙酰基]氨基]-3-溴-5-氯-2-羟基苯丙酸;

(±) 5-氨基-β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]
羰基]氨基]乙酰基]氨基]-2-羟基苯丙酸;

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-5-溴吡啶-3-丙酸;

30 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-5-溴吡啶-3-丙酸乙酯;

3,5-二氯-β - [2 - [[3 - [[[(乙氧基羰基)氨基]硫代甲基]

氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

3, 5 - 二氯 - β - [[2 - [[3 - [[[(乙氧基羰基) 氨基]亚氨基甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

5 β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 丙酸;

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 丙酸的 1, 1 - 二甲基乙酯;

β - [2 - [[3 - [[[(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 嘧啶 - 5 - 丙酸;

10 β - [2 - [[3 - [[[(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 嘧啶 - 5 - 丙酸的 1, 1 - 二甲基乙酯;

β - [2 - [[3 - [[[(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3 - 甲基噻吩 - 2 - 丙酸;

15 β - [2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3 - 甲基噻吩 - 2 - 丙酸的 1, 1 - 二甲基乙酯;

($\pm$) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3 - (甲基硫基) - 苯丙酸;

($\pm$) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3 - (甲基硫基) - 苯丙酸的 1, 1 - 二甲基乙酯;

20 ($\pm$) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 6 - 甲基吡啶 - 2 - 丙酸;

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3 - (甲基磺酰基) - 苯丙酸;

25 β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3, 5 - 二乙氧基苯丙酸;

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3, 5 - 二乙氧基苯丙酸乙酯;

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 溴噻吩 - 2 - 丙酸;

30 β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 溴噻吩 - 2 - 丙酸乙酯;

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 溴噻吩 - 2 - 丙酸乙酯;

- 基]氨基]-5-噻吩-2-丙酸;
- β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-5-噻吩-2-丙酸乙酯;
- β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-1H-吡唑-3-丙酸;
- 5 β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-1H-吡唑-3-丙酸乙酯;
- β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-5-甲基噻吩-2-丙酸;
- 10 β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-5-甲基噻吩-2-丙酸乙酯;
- β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-2,3,5-三氯苯丙酸;
- β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-2,3,5-三氯苯丙酸乙酯;
- 15 β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-2-羧甲氧基苯丙酸;
- β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-2-羧甲氧基苯丙酸乙酯;
- 20 β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-4-甲氧基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-6-丙酸;
- β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-4-甲氧基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-6-丙酸乙酯;
- β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-5-溴-2-甲氧基苯丙酸;
- 25 β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-5-溴-2-甲氧基苯丙酸乙酯;
- β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-6-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-丙酸;
- 30 β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-6-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-丙酸乙酯;
- β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-6-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-丙酸;

基]氨基]苯并呋喃-2-丙酸;

β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯并呋喃-2-丙酸乙酯;

5 β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3-(羧甲氧基)苯丙酸;

β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3-(羧甲氧基)苯丙酸乙酯;

3-[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-4,4,4-三氟丁酸;

10 3-[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-4,4,4-三氟丁酸乙酯;

($\pm$) β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3-溴-4,5-二甲氧基苯丙酸;

15 ($\pm$) β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3-溴-4,5-二甲氧基苯丙酸乙酯;

3-[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-4-甲基戊酸;

3-[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-4-甲基戊酸乙酯;

20 3-[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-戊酸;

3-[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-戊酸乙酯;

25 β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-5-溴-3-氯-2-羟基苯丙酸;

β -[[2-[[[3-[[[(4-吡啶基甲基)氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-吡啶-3-丙酸;

β -[[2-[[[3-[[[(4-吡啶基甲基)氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-吡啶-3-丙酸乙酯;

30 3,5-二氯- β -[[2-[[[3-[[[(4-吡啶基甲基)氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

3,5-二氯- β -[[2-[[[3-[[[(4-吡啶基甲基)氨基]羰基]氨基]

基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯;

β - [[2 - [[3 - [[[(2 - 吡啶基甲基) 氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸;

5 β - [[2 - [[3 - [[[(2 - 吡啶基甲基) 氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

3, 5 - 二氯 - β - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基) 氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

3, 5 - 二氯 - β - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基) 氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯;

10 3 - 氯 - β - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基) 氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

3 - 氯 - β - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基) 氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯;

15 β - [[2 - [[3 - [[[(1 - 苯基乙基) 氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸;

β - [[2 - [[3 - [[[(1 - 苯基乙基) 氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

β - [[2 - [[3 - [[[[(1H - 苯并咪唑 - 2 - 基) 甲基]氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3, 5 - 二氯苯丙酸;

20 β - [[2 - [[3 - [[[[(1H - 苯并咪唑 - 2 - 基) 甲基]氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3, 5 - 二氯苯丙酸乙酯;

β - [[2 - [[3 - [[[(3, 5 - 二氯苯基) 甲基]氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸;

25 β - [[2 - [[3 - [[[(3, 5 - 二氯苯基) 甲基]氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

3 - [[2 - [[3 - [[[(3, 5 - 二氯苯基) 甲基]氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]丁酸;

3 - [[2 - [[3 - [[[(3, 5 - 二氯苯基) 甲基]氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]丁酸乙酯;

30 β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3, 5 - 二 (1 - 甲基乙氧基) 苯丙酸;

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]

氨基]-3,5-二(1-甲基乙氧基)苯丙酸乙酯;

β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二溴-4-羟基苯丙酸;

β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二溴-4-羟基苯丙酸乙酯;

β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯-4-羟基苯丙酸;

β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯-4-羟基苯丙酸乙酯;

10 β -[[2-[[[5-[(氨基亚氨基甲基)氨基]-2-羟基苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸;

β -[[2-[[[5-[(氨基亚氨基甲基)氨基]-2-羟基苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸乙酯;

15 β -[[2-[[[3-[(苯氧基氨基)羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-吡啶-3-丙酸;

β -[[2-[[[3-[(苯氧基氨基)羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-吡啶-3-丙酸乙酯;

β -[[2-[[[3-[(苯基氨基)羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-吡啶-3-丙酸;

20 β -[[2-[[[3-[(苯基氨基)羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-吡啶-3-丙酸乙酯;

3-[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-5-[(3,5-二氯苯基)氨基]-5-氧代戊酸;

25 3-[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-5-[(3,5-二氯苯基)氨基]-5-氧代戊酸乙酯;

β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]-5-羧基苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-吡啶-3-丙酸;

β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]-5-羧基苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-吡啶-3-丙酸乙酯;

30 β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]-5-羧基苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸;

β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]-5-羧基苯基]羰基]

氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸乙酯;

β -[[2-[[[3,5-二(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸;

5 β -[[2-[[[3,5-二(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸乙酯;

β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]-5-(三氯乙酰基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸;

β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]-5-(三氯乙酰基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸乙酯;

10 β -[[2-[[[3-(乙酰氨基)-5-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸;

β -[[2-[[[3-(乙酰氨基)-5-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸乙酯;

15 (±) 3,5-二氯- β -[[2-[[[3-[[[(甲基氨基)(甲基亚氨基)甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-苯丙酸;

(±) 3,5-二氯- β -[[2-[[[3-[[[(乙基氨基)(甲基亚氨基)甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-苯丙酸;

(±) 3,5-二氯- β -[[2-[[[3-[[[(1-甲基乙基)氨基)(甲基亚氨基)甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-苯丙酸;

20 (±) β -[[2-[[[3-[[[(乙基氨基)(甲基亚氨基)甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-4-氟苯基丙酸;

(±) 4-氟- β -[[2-[[[3-[[[(4-吡啶基甲基)氨基](甲基亚氨基)甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-苯丙酸;

25 β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-4-氟苯丙酸;

(±) β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-1H-咪唑-2-丙酸;

(±) β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-2,3,4,6-四氟苯丙酸;

30 β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-5-溴噻吩-2-丙酸;

(±) β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]

乙酰基]氨基]-2-巯基苯丙酸; 和

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 5 - 氯 - 2 - 巯基苯丙酸。

5. 权利要求3的化合物, 其中 Y^1 是 $N - R^2$, R^2 是氟基。

5 6. 权利要求5的化合物, 该化合物选自如下化合物:

β - [[2 - [[3 - [[(氟基亚氨基) - 苯甲基氨基] 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸苯甲酯;

β - [[2 - [[3 - [[(氟基亚氨基) - 甲基氨基] 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸苯甲酯;

10 β - [[2 - [[3 - [[(氟基亚氨基)(氨基)甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸苯甲酯;

β - [[2 - [[3 - [[(氟基亚氨基)(乙基氨基)甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸酯;

15 β - [[2 - [[3 - [[(氟基亚氨基)(苯甲基)氨基] 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸;

β - [[2 - [[3 - [[(氟基亚氨基)(甲氨基)甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸;

β - [[2 - [[3 - [[氨基(氟基亚氨基) 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸;

20 β - [[2 - [[3 - [[(氟基亚氨基)(乙氨基)甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸;

3S - [[2 - [[3 - [[(氟基亚氨基)(甲氨基)甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯;

25 3S - [[2 - [[3 - [[(氟基亚氨基)(甲氨基)甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - 戊炔酸;

β - [[2 - [[3 - [[(氟基亚氨基)(2-吡啶基甲基)氨基] 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸乙酯;

β - [[2 - [[3 - [[(氟基亚氨基)(2-吡啶基甲基)氨基] 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸;

30 β - [[2 - [[3 - [[(氟基亚氨基)(3-吡啶基甲基)氨基] 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸乙酯;

β - [[2 - [[3 - [[(氟基亚氨基)(3-吡啶基甲基)氨基] 甲基] 氨基]

苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

3S-[[2-[[3-[[[(4-(氨基磺酰基) 苯基甲基]氨基] (氰基亚氨基) 甲基]氨基] 苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-4-戊炔酸乙酯;

5 3S-[[2-[[3-[[[(4-(氨基磺酰基) 苯基甲基]氨基] (氰基亚氨基) 甲基]氨基] 苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-4-戊炔酸;

β -[[2-[[3-[[氨基(氰基亚氨基) 甲基]氨基] 苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] 3,5-二氯苯丙酸乙酯;

β -[[2-[[3-[[氨基(氰基亚氨基) 甲基]氨基] 苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] 3,5-二氯苯丙酸;

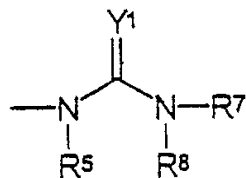
10 (±) 3,5-二氯- β -[2-[[3-[(氰基亚氨基) (甲基氨基)甲基]氨基] 苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] 苯丙酸乙酯;

(±) 3,5-二氯- β -[2-[[3-[(氰基亚氨基) (甲基氨基)甲基]氨基] 苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] 苯丙酸; 和

15 3-[[2-[[3-[[氨基(氰基亚氨基)甲基]氨基] 苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-4-戊炔酸乙酯。

7. 权利要求2的化合物, 其中

A 是



25 式中 Y^1 是 $\text{N}-\text{R}^2$; R^2 与 R^7 一起组成一个 4-12 元环; R^5 和 R^8 独立地选自如下基团: 氢; C_1-C_{10} 烷基; C_2-C_6 链烯基; C_2-C_6 链炔基; C_3-C_8 环烷基; C_1-C_{10} 烷基取代的 C_6-C_{12} 二环烷基; 芳基 C_1-C_6 烷基; 芳氧基; 羟基; C_1-C_{10} 烷氧基; 氨基; C_1-C_{10} 烷氨基; 芳氨基; 胺

30 SO^2R^{10} , 其中 R^{10} 选自如下基团: C_1-C_{10} 烷基; 氨基和芳基, 这些基团可以被一个或多个选自如下基团取代: 酰胺基; 氨基; 羰基; 氰基;

硝基; C₁-C₁₀ 烷氧基; 卤素; C₁-C₁₀ 烷基; 三氟 C₁-C₁₀ 烷基; 胺酰基;
C₁-C₁₀ 烷氧磺酰基; C₁-C₁₀ 烷基磺酰基; C₁-C₁₀ 烷基磺酰胺基; C₁-C₁₀
烷基氨基; 二-C₁-C₁₀ 烷基氨基; 芳氧基; 硫代; 三氟甲基磺基; 三氟
C₁-C₆ 烷氧基和三氟甲基磺酰基或-NR⁷和 R⁸一起组成 4-12 元环, 环上
5 可任选地含有选自氧、氮和硫的一个杂原子, 并且环可任意被一个或
多个取代基取代, 其取代基选自如权利要求 1 中所述。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中

V 是-N(R⁶)-, 其中 R⁶选自如下基团: 氢和 C₁-C₁₀ 烷基;

n 是 1;

10 t 是 0; 和

p 是 1。

9. 权利要求 8 的化合物, 其选自如下化合物:

(±) β-[2-[[3-[(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-吡啶-3-丙酸乙酯;

15 (±) β-[2-[[3-[(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-吡啶-3-丙酸;

(±) β-[2-[[3-[(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3, 5-二(三氟甲基)苯丙酸乙酯;

20 (±) β-[2-[[3-[(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3, 5-二(三氟甲基)苯丙酸;

(±) β-[2-[[3-[(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3, 5-二氯苯丙酸乙酯;

(±) β-[2-[[3-[(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]
乙酰基]氨基]-3, 5-二氯苯丙酸;

25 (±) 3, 5-二氯-β-[2-[[3-[(1, 4, 5, 6-四氢嘧啶-2-基)氨基]苯基]
羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯;

(±) 3, 5-二氯-β-[2-[[3-[(1, 4, 5, 6-四氢嘧啶-2-基)氨基]苯基]
羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

30 (±) 3, 5-二溴-β-[2-[[3-[(1, 4, 5, 6-四氢嘧啶-2-基)氨基]苯基]
羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

(±) 3-溴-5-氯-β-[2-[[3-[(1, 4, 5, 6-四氢嘧啶-2-基)氨基]苯基]
羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

(±) 3,5-二氯-β-[2-[[[3-[(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸的2-[2-[2-(2-羟基乙氧基)-乙氧基]乙氧基]乙酯;

5 (±) 3-溴-5-氯-2-羟基-β-[2-[[[3-[(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

(±) 3-溴-5-氯-2-羟基-β-[2-[[[3-[(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯;

(±) 3,5-二氯-2-羟基-β-[2-[[[3-[(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

10 (±) 3,5-二氯-β-[2-[[[3-[(4,5-二氢-1-吡咯烷-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-2-羟基苯丙酸;

(±) 3-溴-5-氯-β-[2-[[[3-[(4,5-二氢-1-吡咯烷-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-2-羟基苯丙酸;

15 β-[2-[[[3-[(5-苯基-1H-咪唑-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶-3-丙酸;

β-[2-[[[3-[(5-苯基-1H-咪唑-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶-3-丙酸乙酯;

(±) 3,5-二氯-β-[2-[[[3-[(1,4,5,6-四氢-5,5-二甲基嘧啶-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

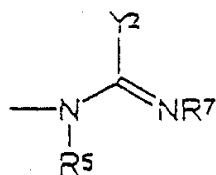
20 (±) 3,5-二氯-2-羟基-β-[2-[[[3-[(1,4,5,6-四氢-5,5-二甲基嘧啶-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯;

25 (±) 3-溴-5-氯-2-羟基-β-[2-[[[3-[(1,4,5,6-四氢-5,5-二甲基嘧啶-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸; 和

(±) 3-溴-5-氯-2-羟基-β-[2-[[[3-[(1,4,5,6-四氢-5,5-二甲基嘧啶-2-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯。

10. 权利要求1中的化合物, 其中

A 是



5 式中 Y^2 选自如下基团: $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基; 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基, 其中取代基如权利要求 1 中所述; 苯基; 取代的苯基, 其中取代基如权利要求 1 中所述; $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基; $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ 单环杂环; $-\text{S-R}^9$ 和 $-\text{O-R}^9$, 其中 R^9 选自如下基团: 氢; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基; 苯基; $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代的苯基和单环 $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ 杂环或 R^9 和 R^7 一起组成一个 4-12 元环; 或

10 Y^2 与 R^7 一起组成一个 4-12 元环, 环上可任意被 1 个或多个取代基取代, 其取代基选自如权利要求 1 中所述。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中

Y^2 与 R^7 一起组成一个 4-12 元环, 环上可任意被 1 个或多个取代基取代, 其取代基选自如权利要求 1 中所述。

15 12. 权利要求 11 的化合物, 其中

V 是 $-\text{N}(\text{R}^6)-$, 其中 R^6 选自如下基团: 氢和 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基;

n 是 1;

t 是 0 或 1; 和

p 是 1。

20 13. 权利要求 12 的化合物, 选自如下化合物:

(±) β -[2-[[[3-[(3,4,5,6-四氢-2H-氮杂 -7-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶-3-丙酸乙酯;

(±) β -[2-[[[3-[(3,4,5,6-四氢-2H-氮杂 -7-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶-3-丙酸;

25 (±) β -[2-[[[3-[(3,4,5,6-四氢-2H-氮杂 -7-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-丙酸乙酯;

(±) β -[2-[[[3-[(3,4,5,6-四氢-2H-氮杂 -7-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-丙酸;

30 (±) β -[2-[[[3-[(3,4,5,6-四氢-2H-氮杂 -7-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸;

(±) β -[2-[[[3-[(3,4-二氢-2H-吡咯-5-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶-3-丙酸乙酯;

β - [2 - [[3 - [(3, 4 - 二氢 - 2H - 吡咯 - 5 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸;

($\pm$) β - [2 - [[4 - 氯 - 3 - [(3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

5 ($\pm$) β - [2 - [[4 - 氯 - 3 - [(3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸;

($\pm$) β - [2 - [[3, 5 - 二[(3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸;

10 β S - [2 - [[3 - [(3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸;

($\pm$) β - [2 - [[3 - [(3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] 3, 5 - 二氯苯丙酸乙酯;

($\pm$) β - [2 - [[3 - [(3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] 3, 5 - 二氯苯丙酸;

15 ($\pm$) β - [2 - [[3 - [(3, 4 - 二氢 - 2H - 吡咯 - 5 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] 3, 5 - 二氯苯丙酸乙酯;

($\pm$) β - [2 - [[3 - [(3, 4 - 二氢 - 2H - 吡咯 - 5 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] 3, 5 - 二氯苯丙酸;

20 ($\pm$) 3, 5 - 二氯 - β - [2 - [[3 - [(2, 3, 4, 5 - 四氢吡啶 - 6 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] 苯丙酸乙酯;

($\pm$) 3, 5 - 二氯 - β - [2 - [[3 - [(2, 3, 4, 5 - 四氢吡啶 - 6 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] 苯丙酸;

($\pm$) 3, 5 - 二氯 - 2 - 羟基 - β - [2 - [[3 - [(3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] 苯丙酸; 和

25 ($\pm$) 3, 5 - 二氯 - 2 - 羟基 - β - [2 - [[3 - [(3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] 苯丙酸乙酯。

14. 权利要求 10 的化合物, 其中

30 Y^2 选自如下基团: $C_1 - C_{10}$ 烷基; 取代的 $C_1 - C_{10}$ 烷基; 苯基; 取代的苯基; $C_3 - C_8$ 环烷基和单环 $C_4 - C_{12}$ 杂环。

15. 权利要求 14 的化合物, 其中

V 是 - $N(R^6)$ -, 其中 R^6 选自如下基团: 氢和 $C_1 - C_{10}$ 烷基;

n 是 1;

t 是 0; 和

p 是 1。

16. 权利要求 15 的化合物, 选自下列化合物:

5 (±) β - [2 - [[3 - [(亚氨基苯基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

βS - [2 - [[3 - [[亚氨基(1 - 吡咯烷基) 甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸;

10 (±) β - [2 - [[3 - [(亚氨基苯基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸;

3, 5 - 二氯 - β - [2 - [[3 - [[亚氨基(1 - 哌啶基) 甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸; 和

3, 5 - 二氯 - β - [2 - [[3 - [[亚氨基(1 - 哌啶基) 甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯。

15 17. 权利要求 10 的化合物, 其中 Y 是 - S - R⁹ 或 - O - R⁹, 其中 R⁹ 选自如下基团: 氢; 烷基; 取代的烷基; 苯基; 取代的苯基和单环杂环, 或 R⁹ 和 R⁷ 一起组成一个 4 - 12 元环。

20 18. 权利要求 17 的化合物, 其中 V 是 - N(R⁶) -, 其中 R⁶ 选自如下基团: 氢; C₁ - C₁₀ 烷基; 取代的烷基; C₃ - C₈ 环烷基; 芳基; 取代的芳基; 单环杂环和苄基;

n 是 0;

t 是 0; 和

p 是 1 或 2。

19. 权利要求 18 的化合物, 选自如下化合物:

25 β - [2 - [[3 - [(4, 5 - 二氢噻唑 - 2 - 基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

β - [2 - [[3 - [(4, 5 - 二氢噻唑 - 2 - 基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸;

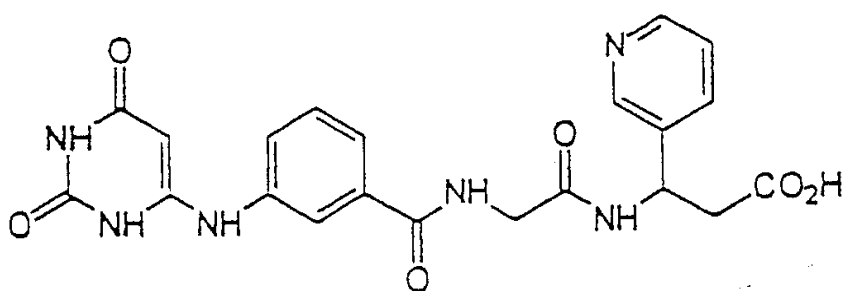
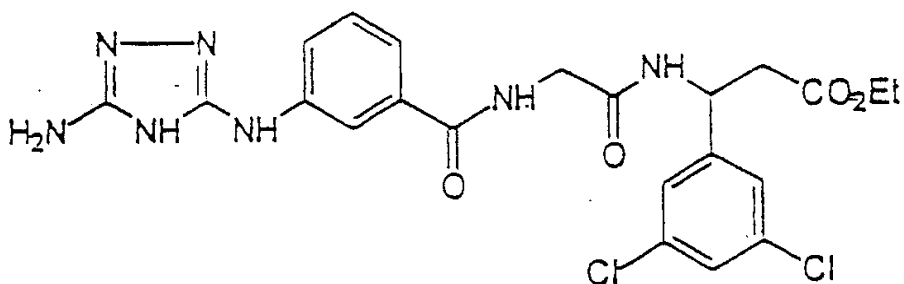
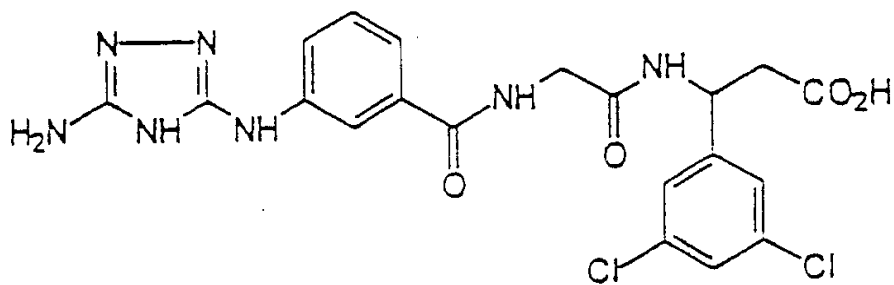
30 β - [2 - [[3 - [(苯并噻唑 - 2 - 基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸;

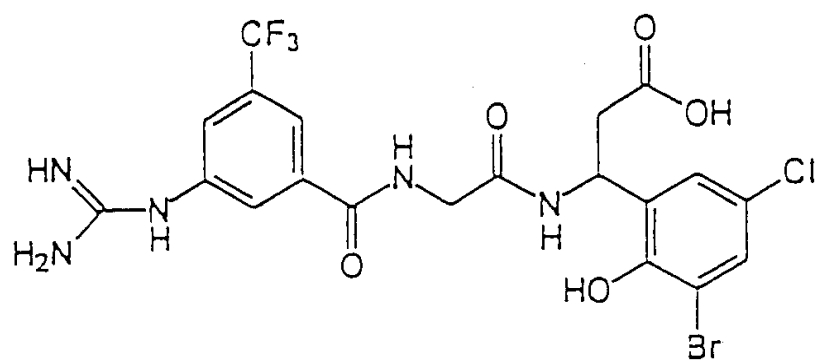
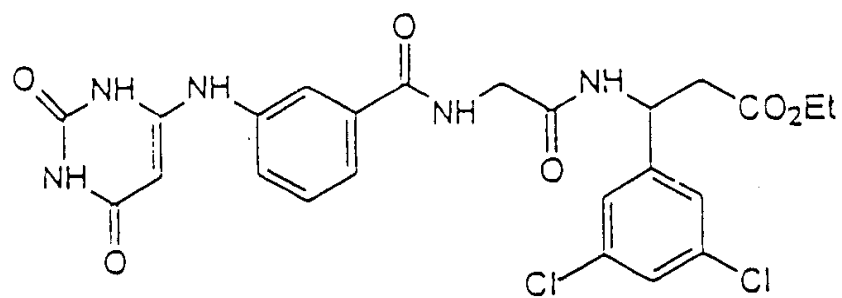
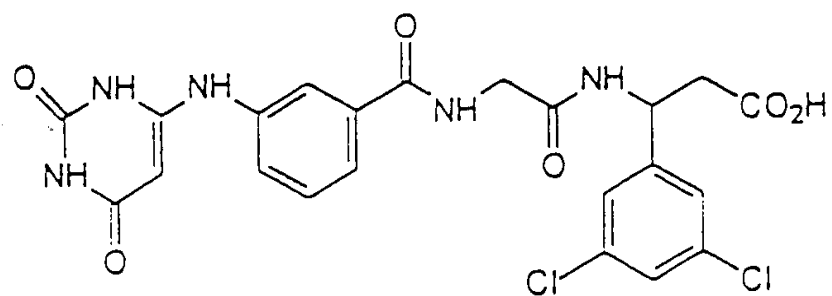
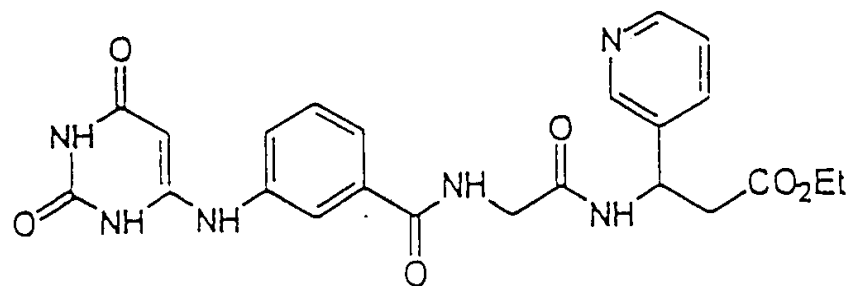
β - [2 - [[3 - [(苯并噻唑 - 2 - 基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯;

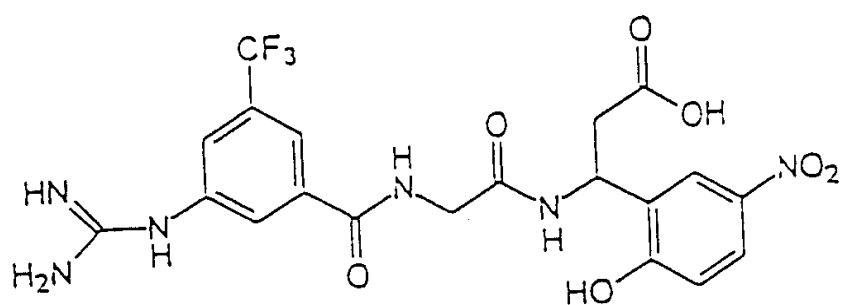
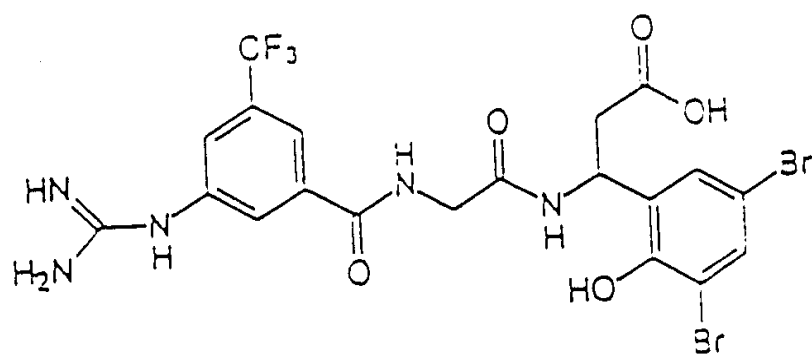
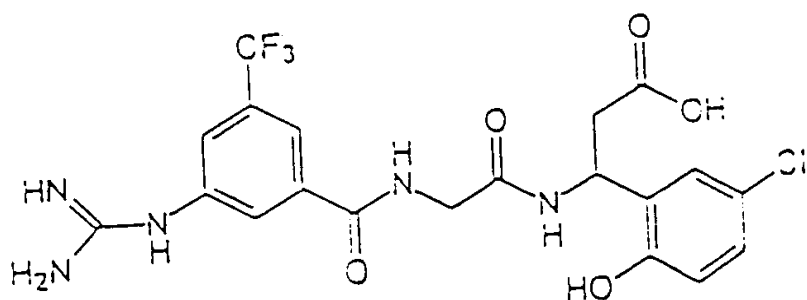
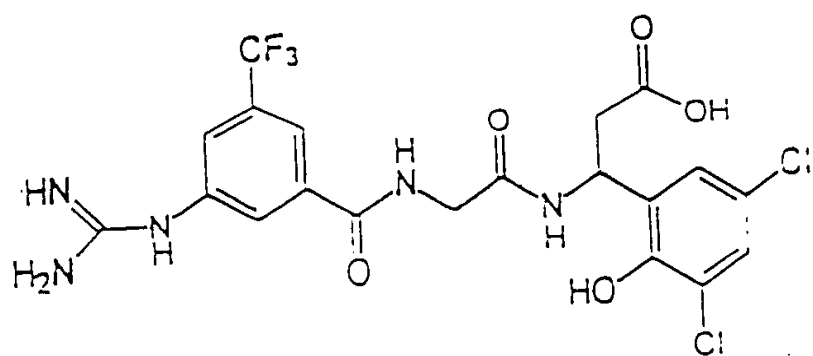
β -[2-[[3-[(5,6-二氢-4H-噻嗪-2-基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶-3-丙酸; 和

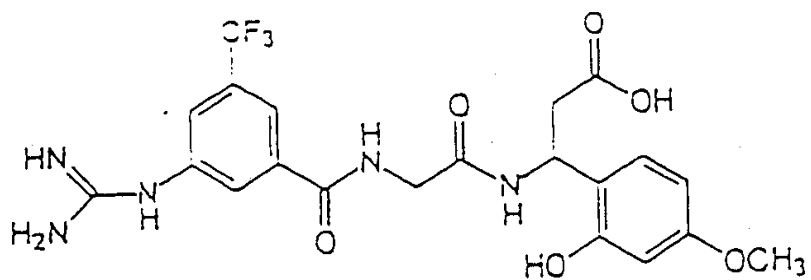
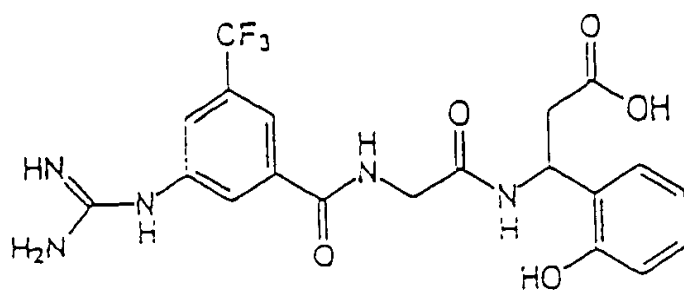
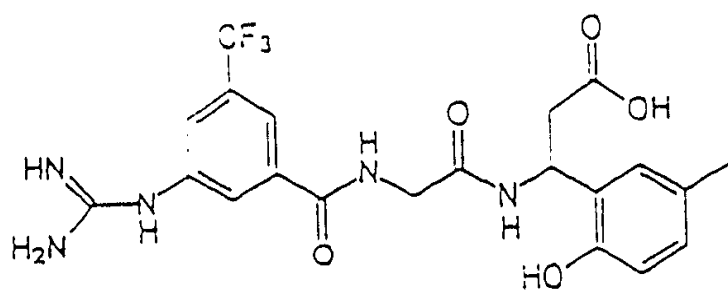
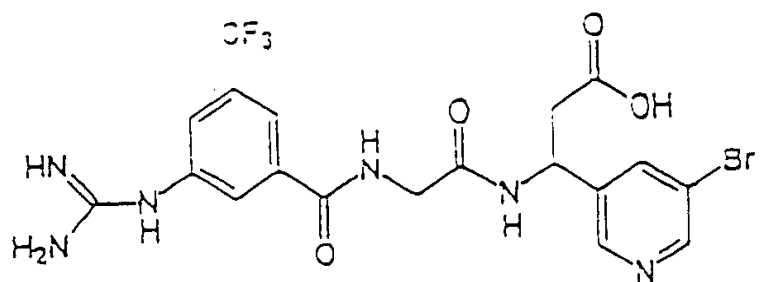
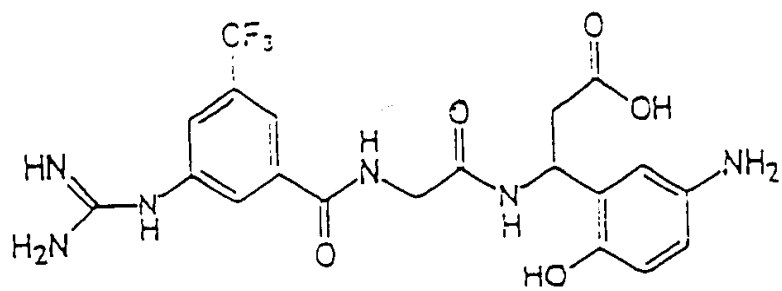
β -[2-[[3-[(5,6-二氢-4H-噻嗪-2-基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶-3-丙酸乙酯。

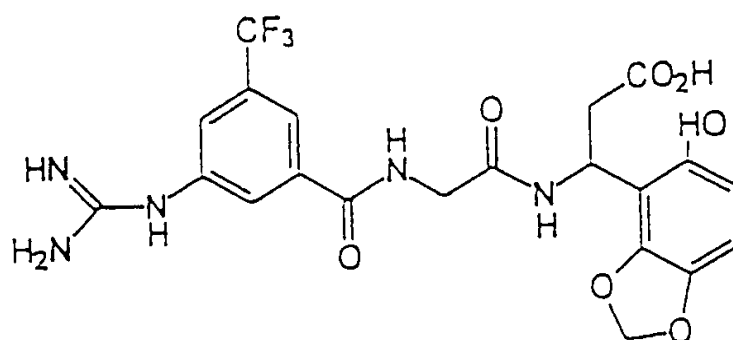
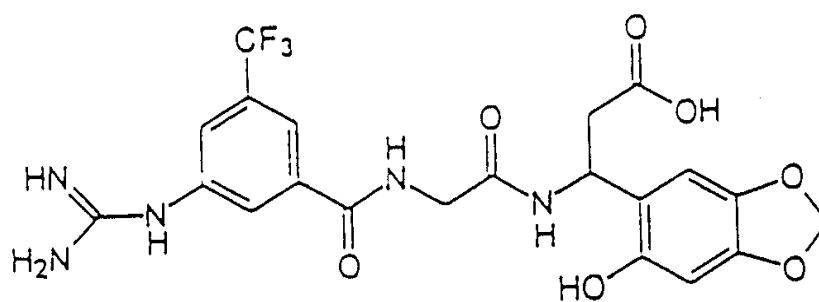
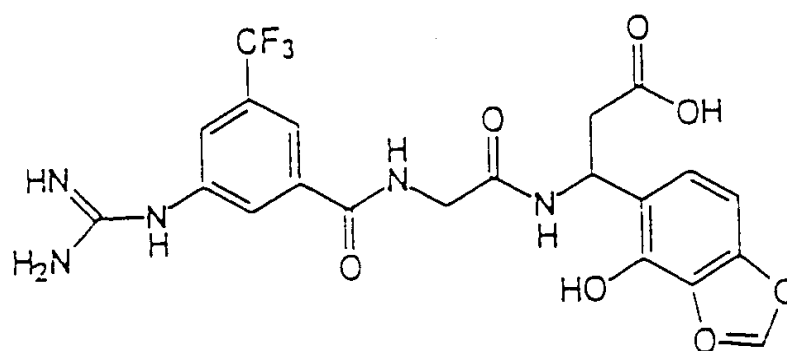
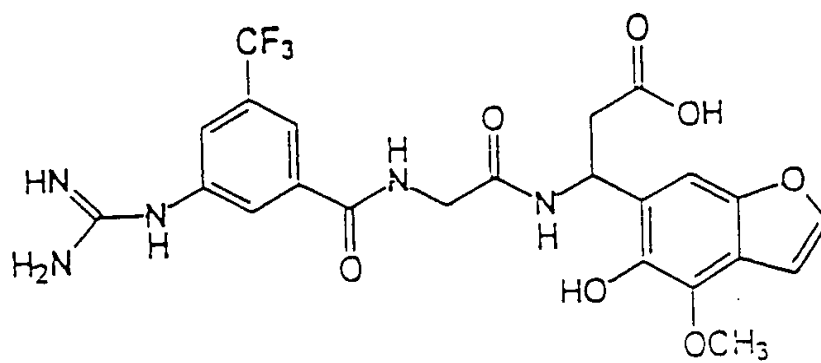
5 20. 权利要求 1 的化合物, 该化合物具有如下的结构式:

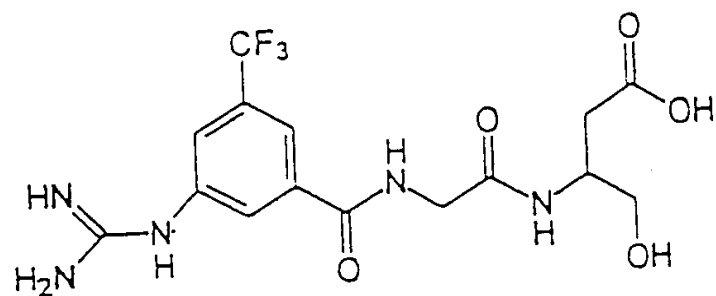
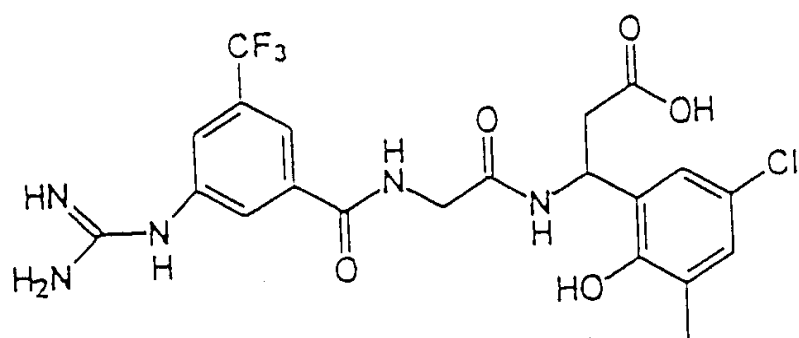
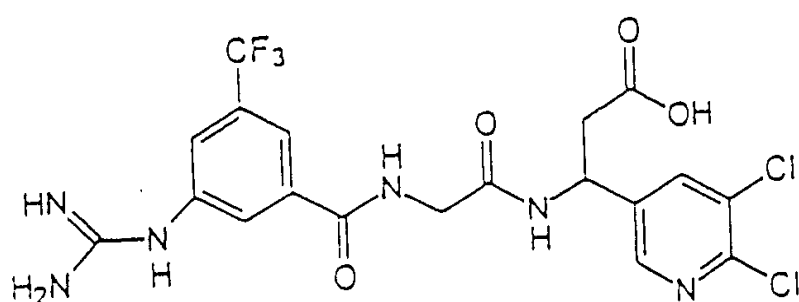
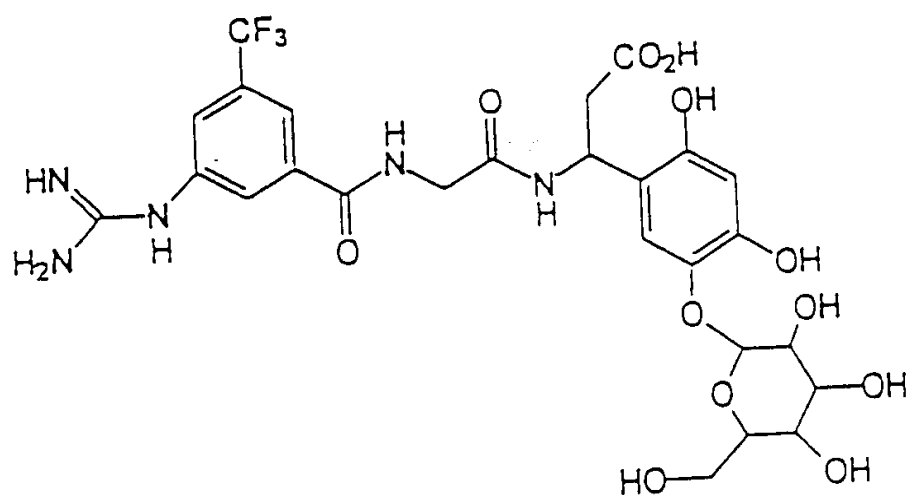


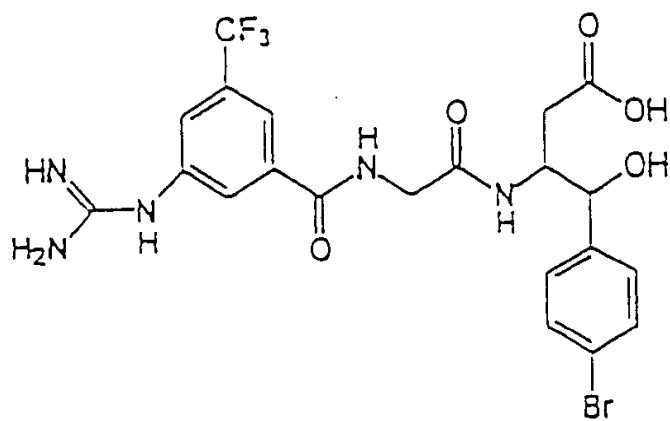
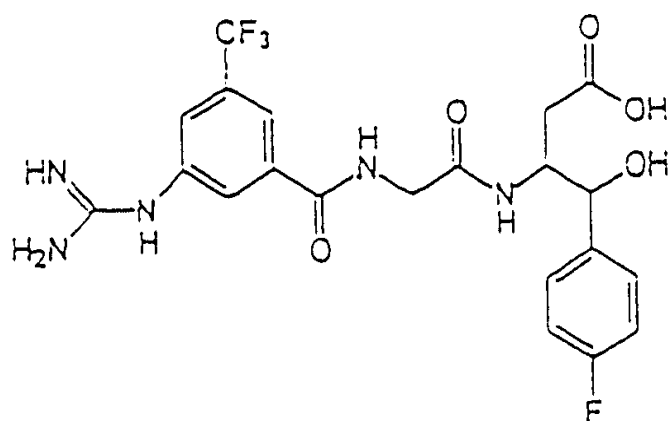
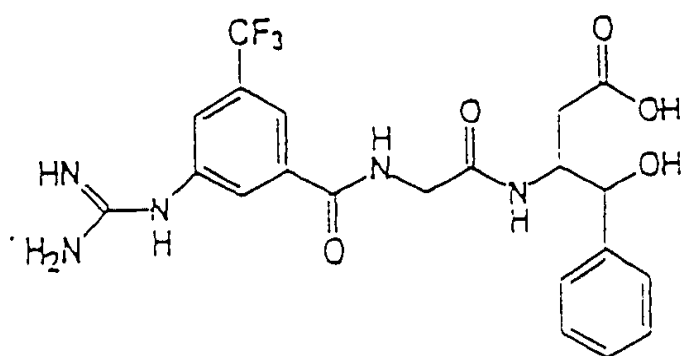
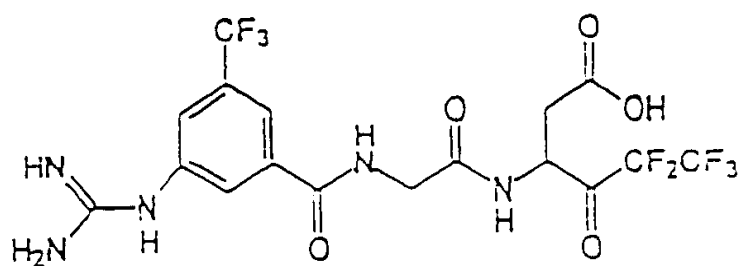


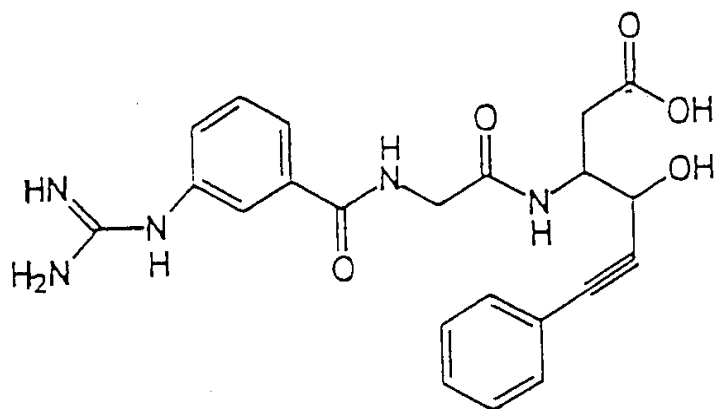
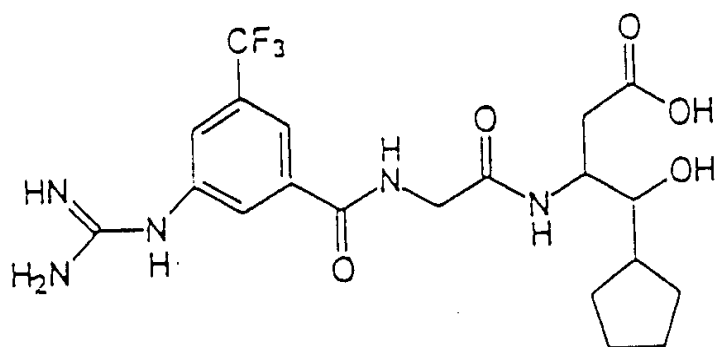
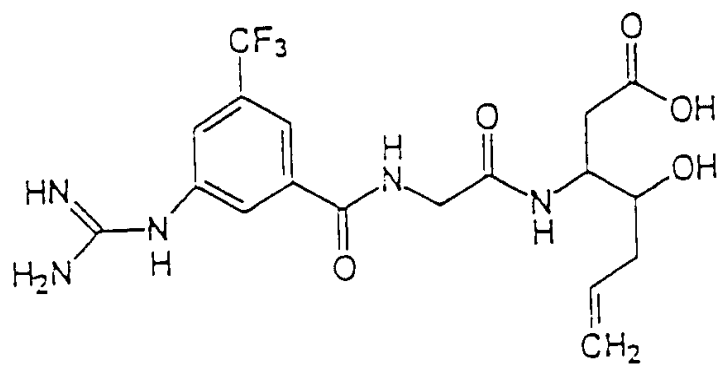
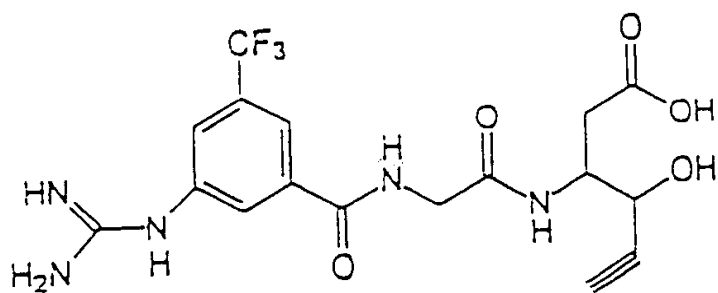


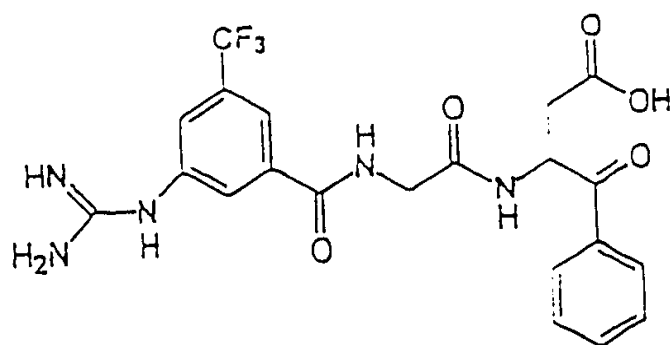
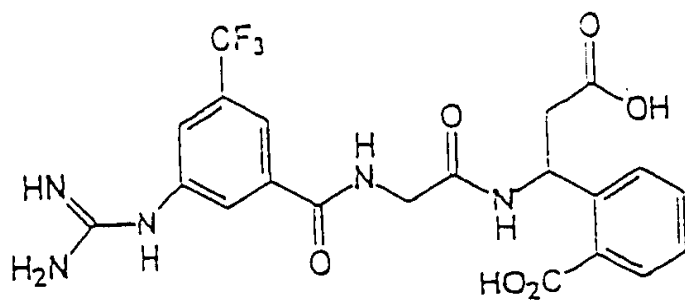
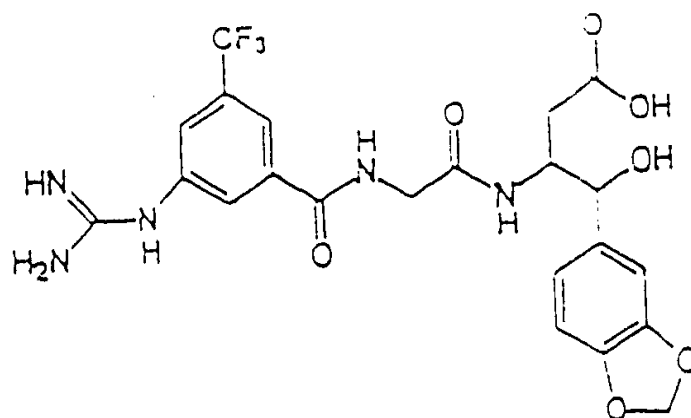
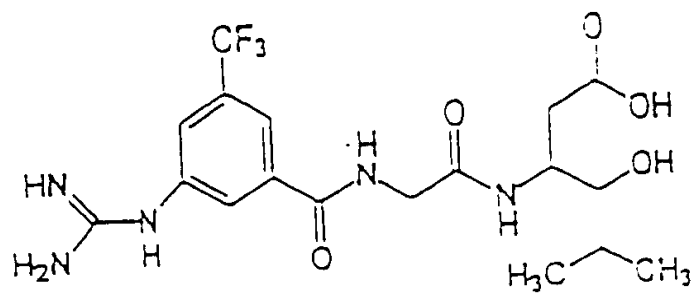
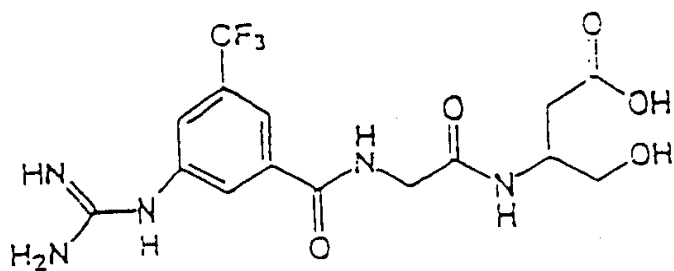


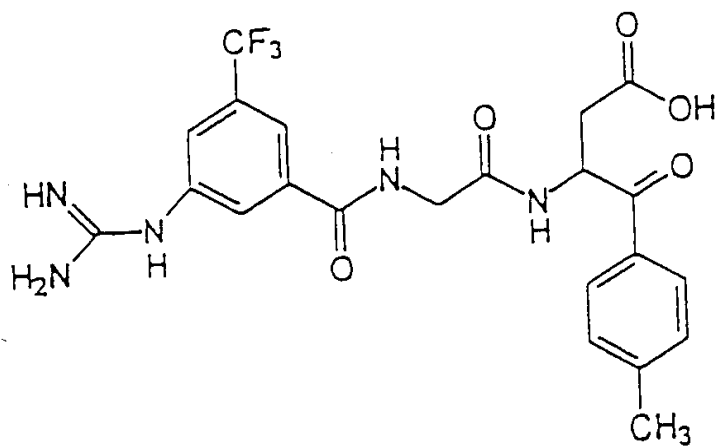
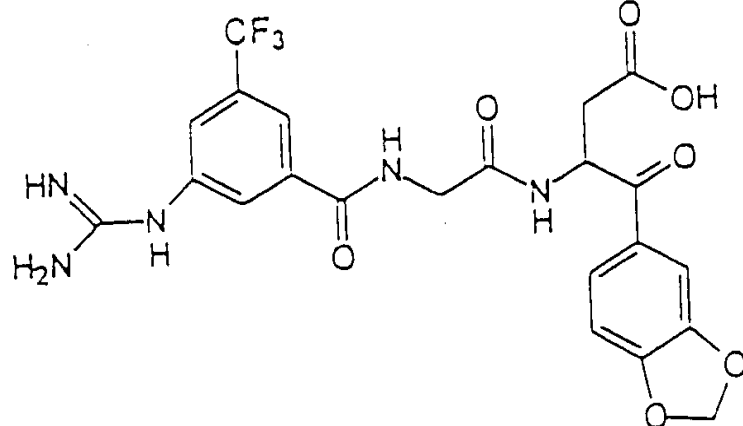
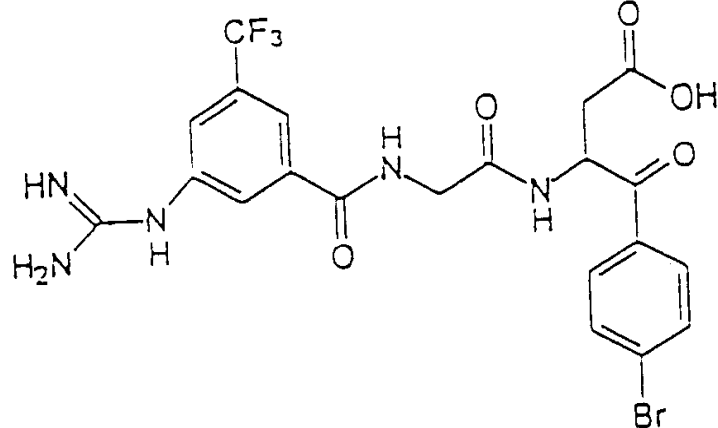
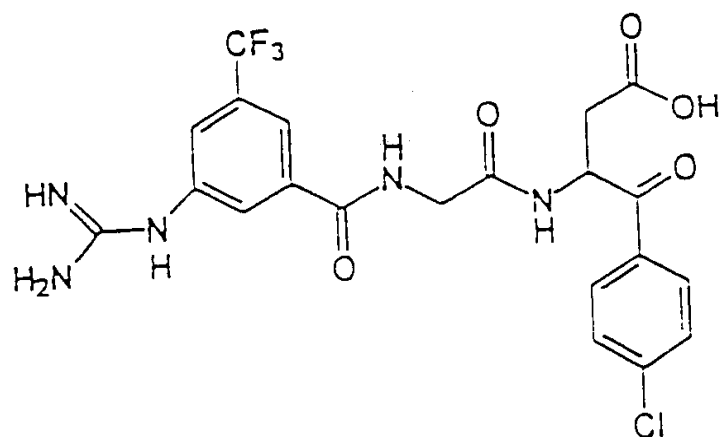


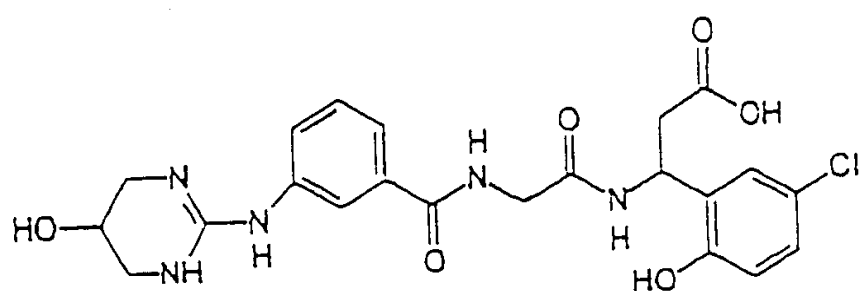
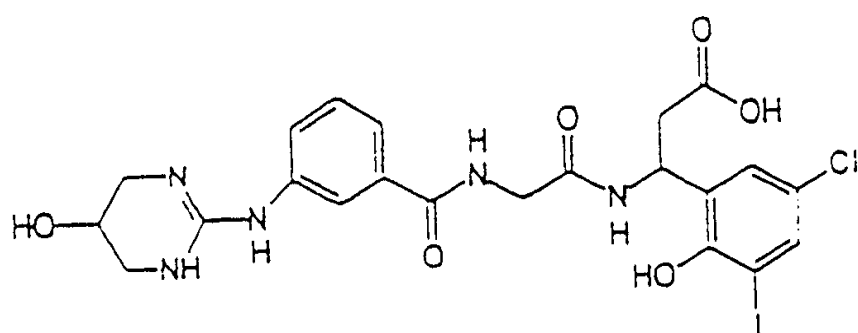
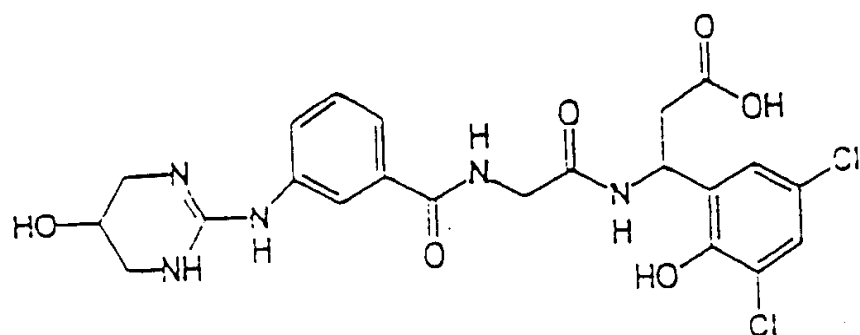
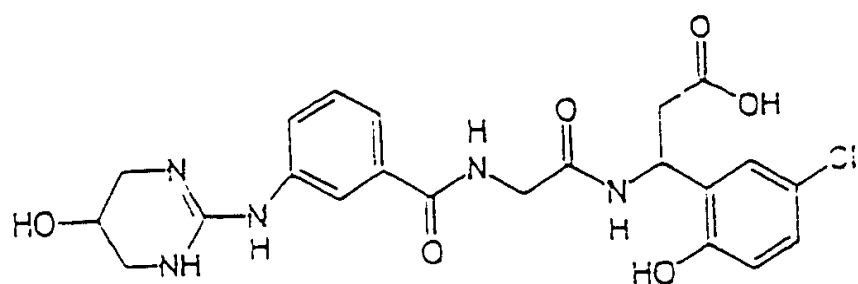


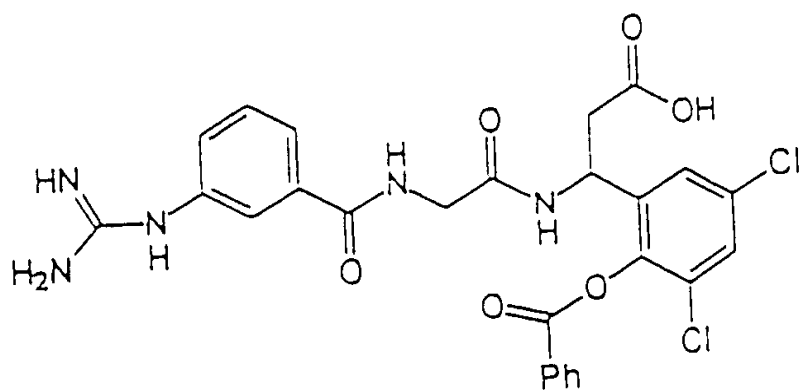
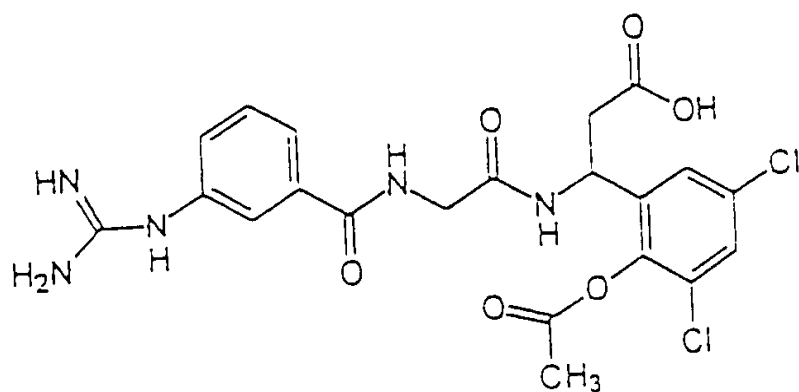
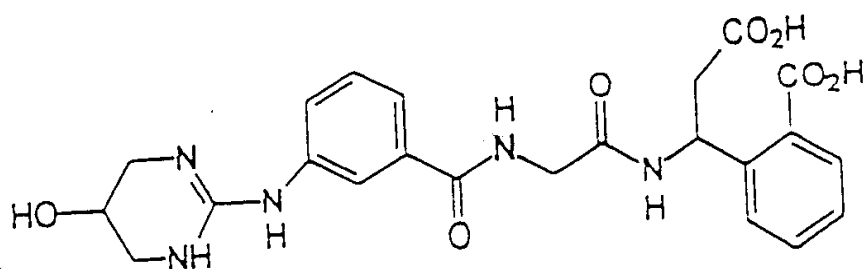


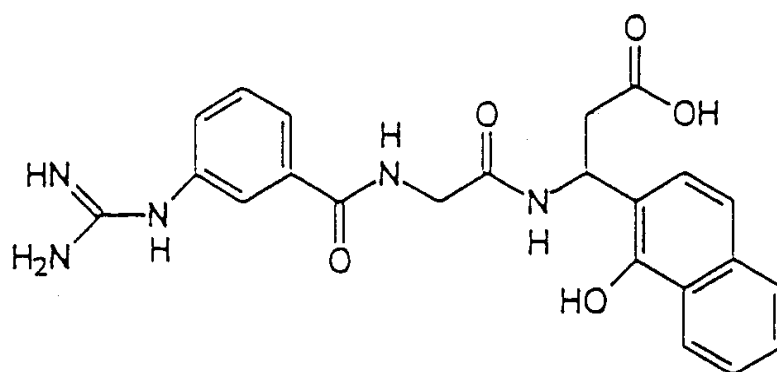
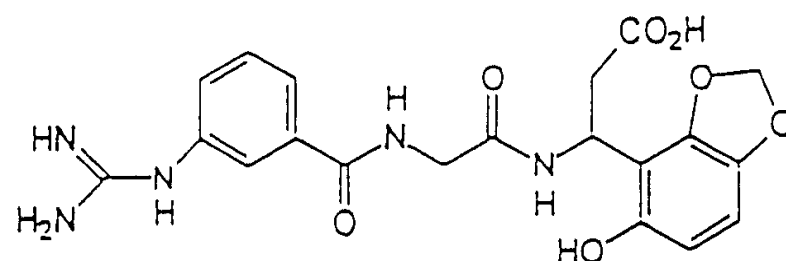
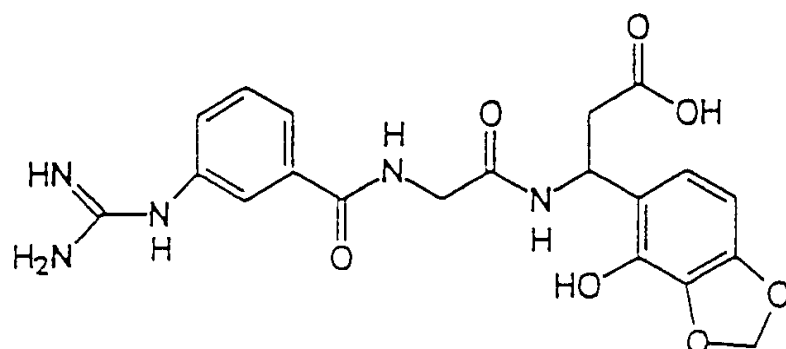
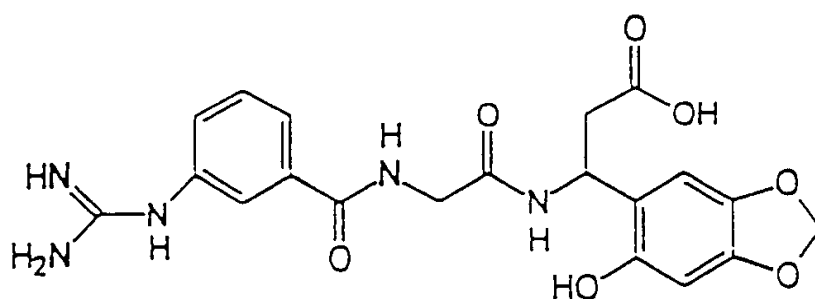


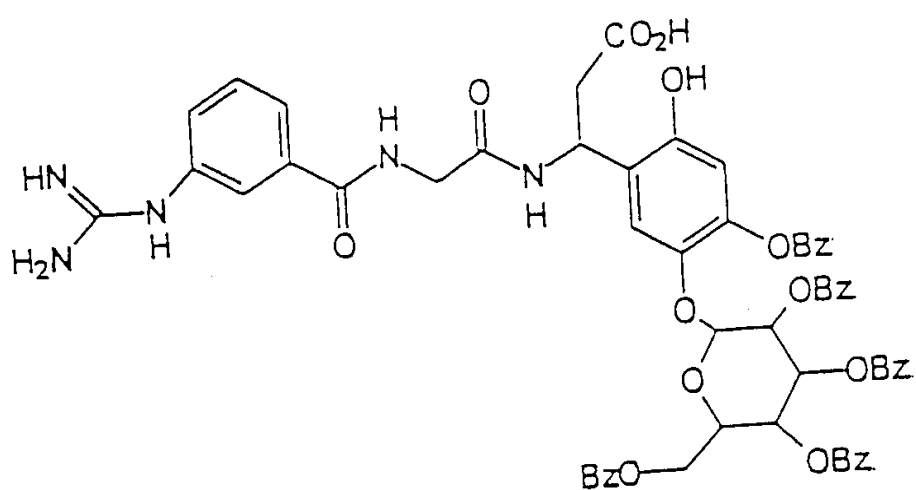
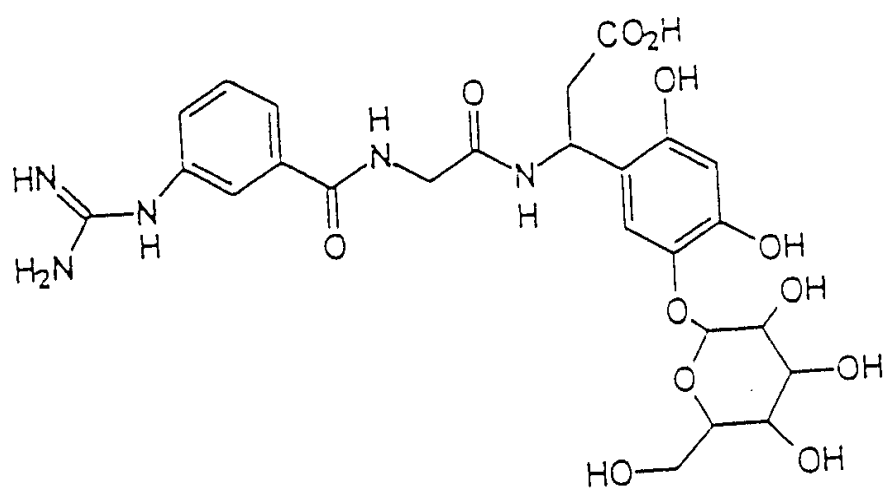
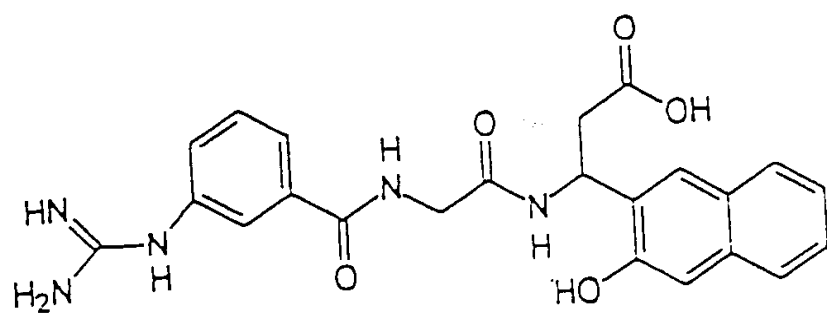


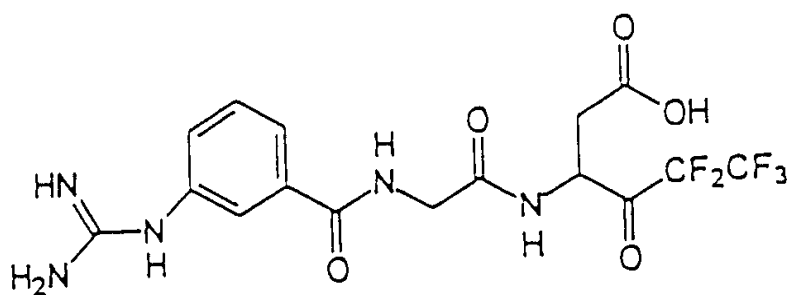
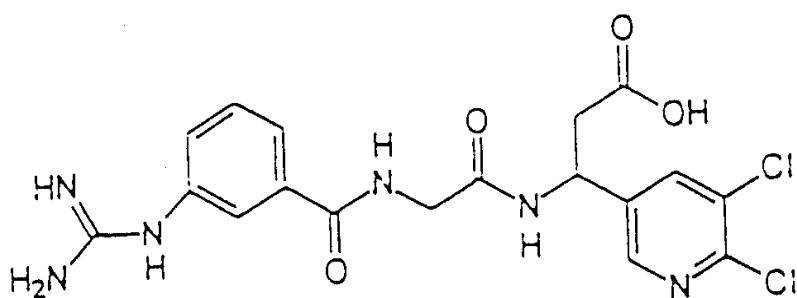
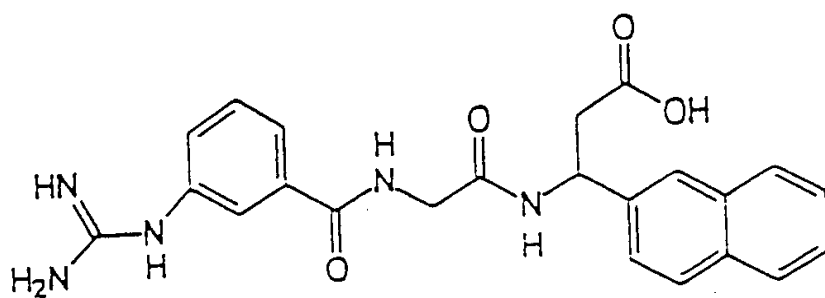


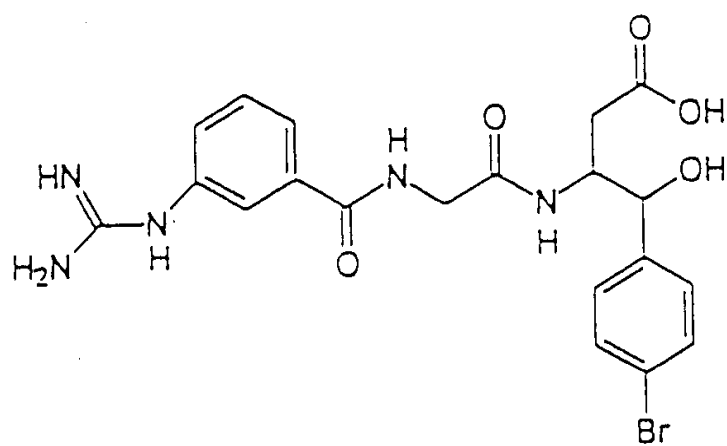
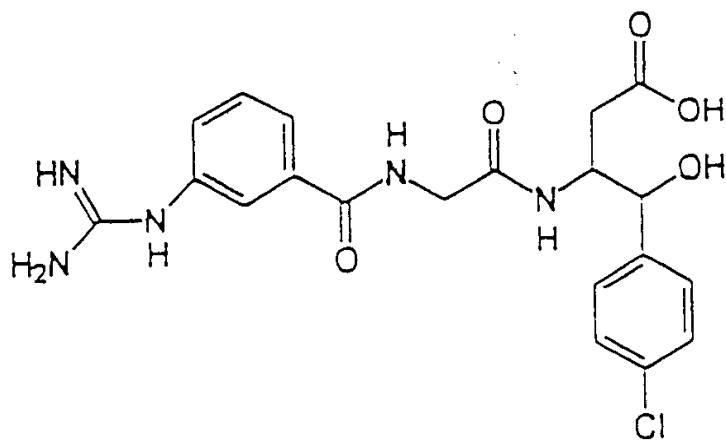


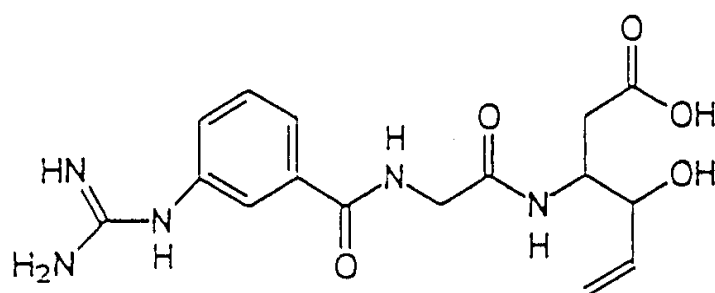
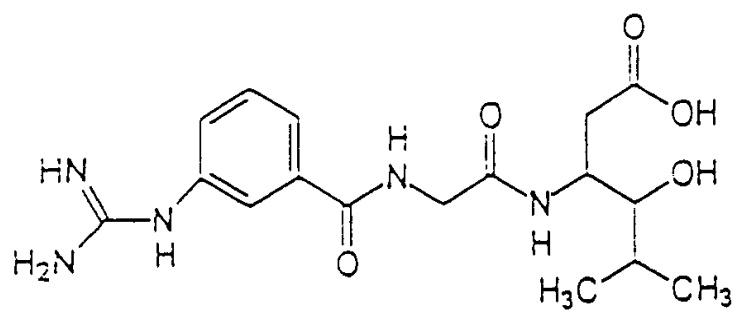
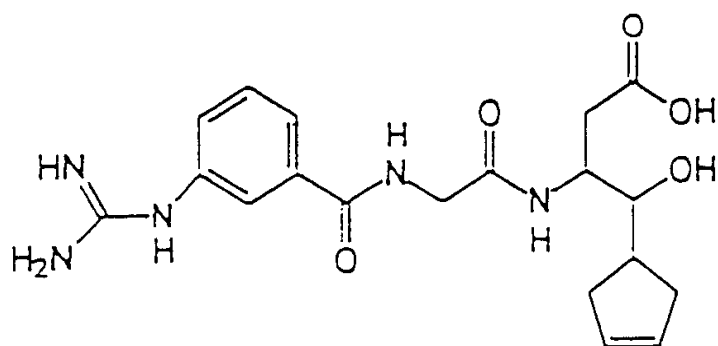


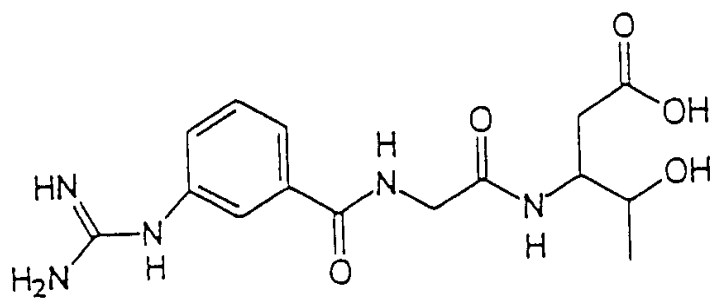
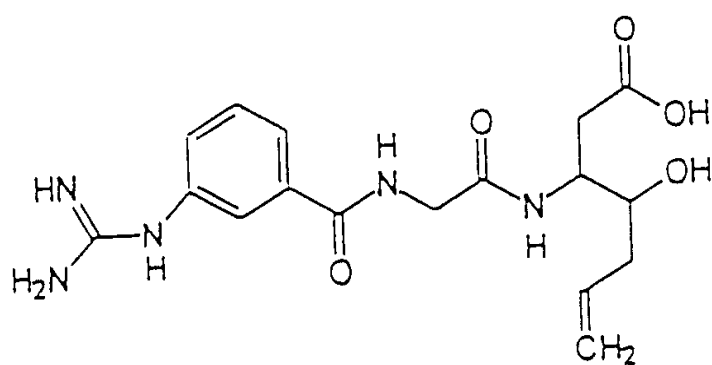
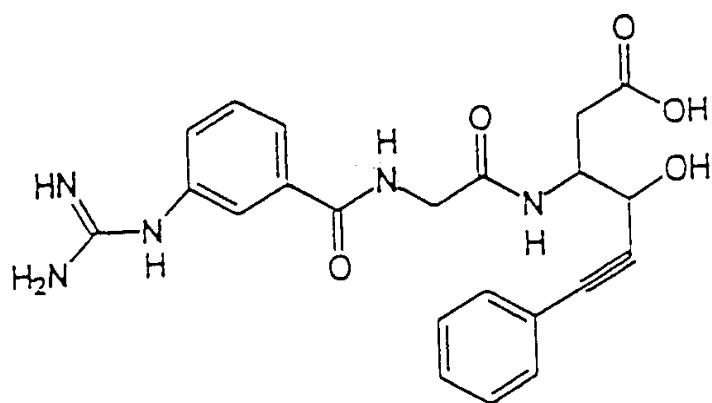


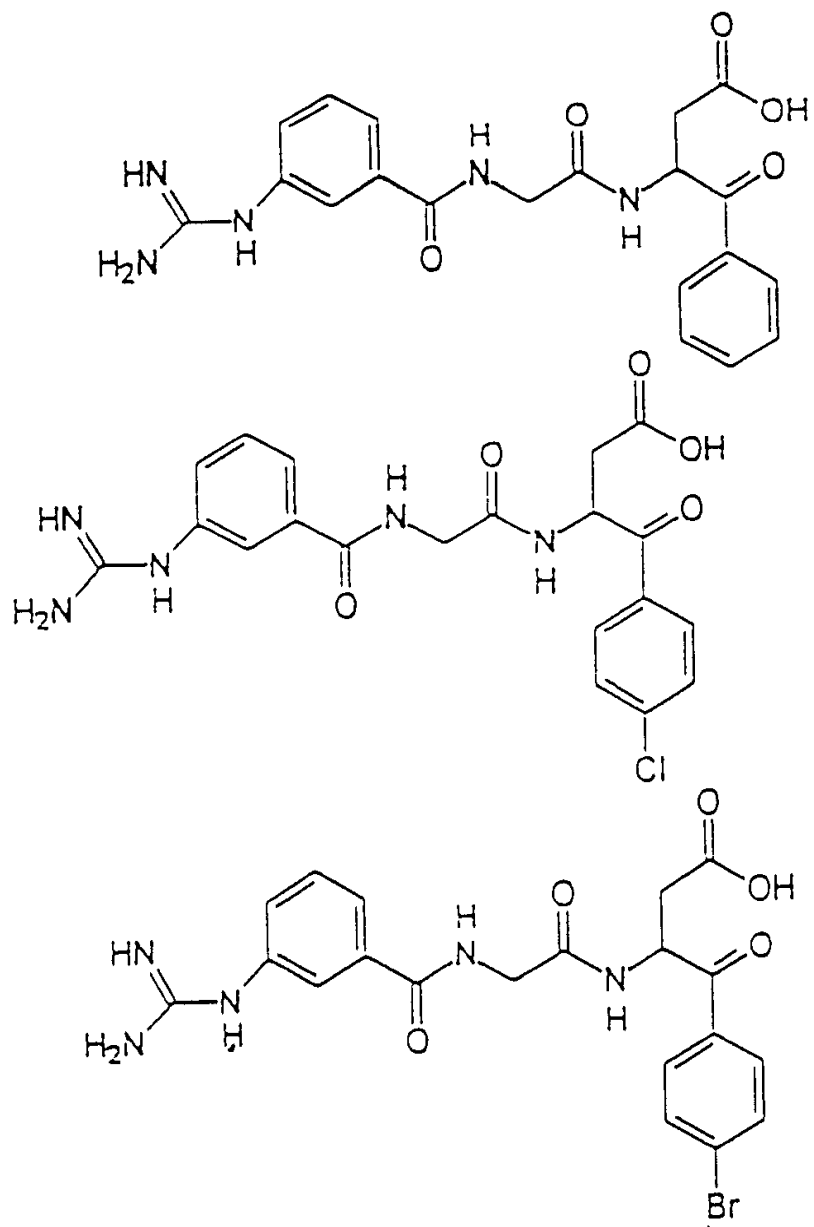


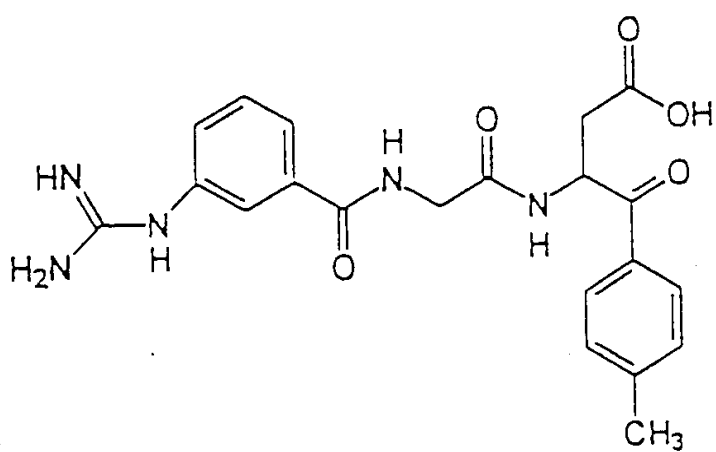
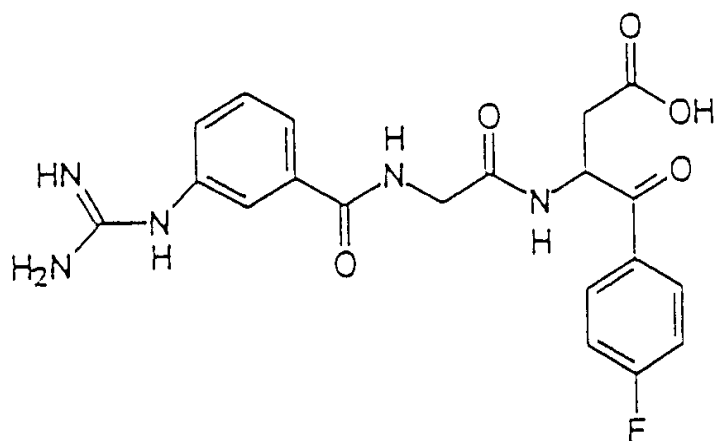
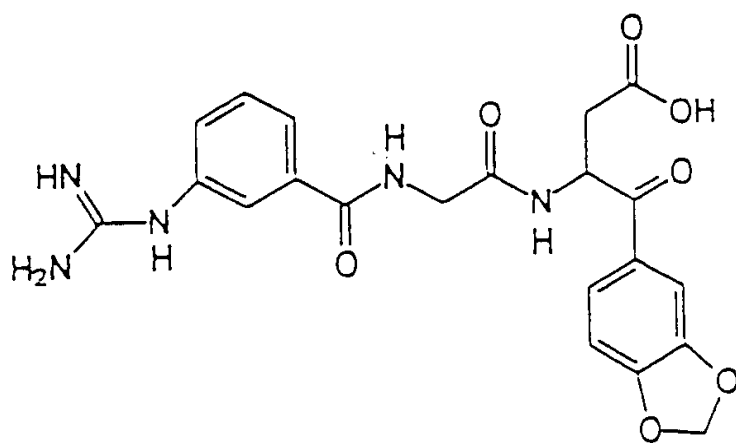


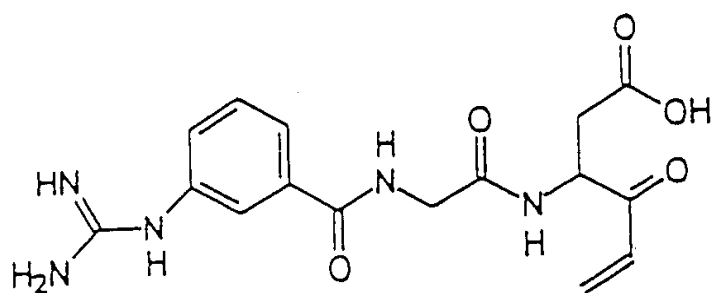
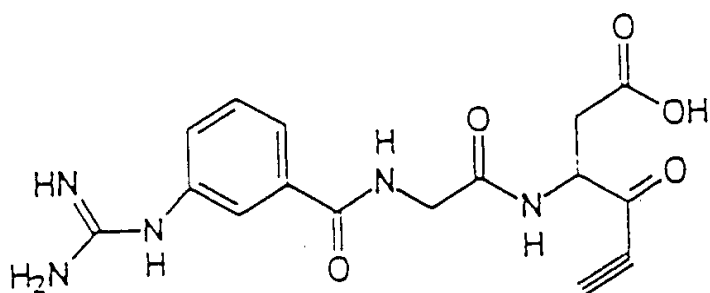
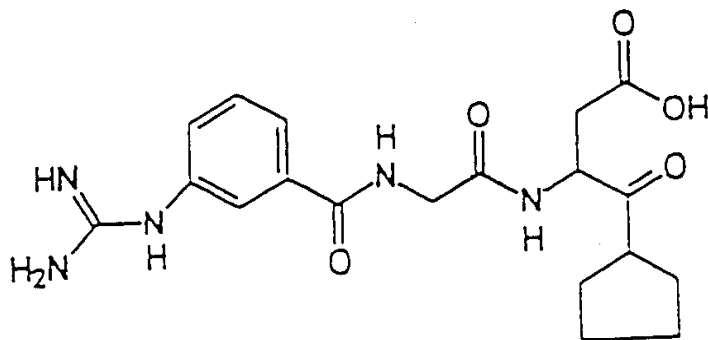


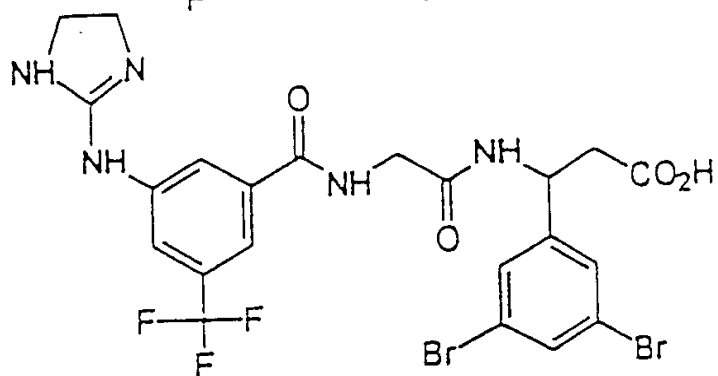
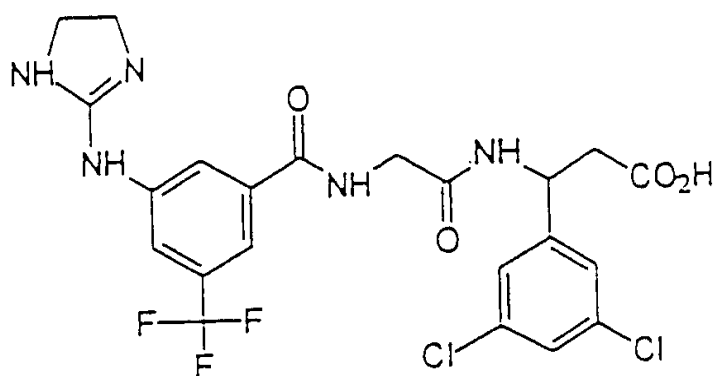
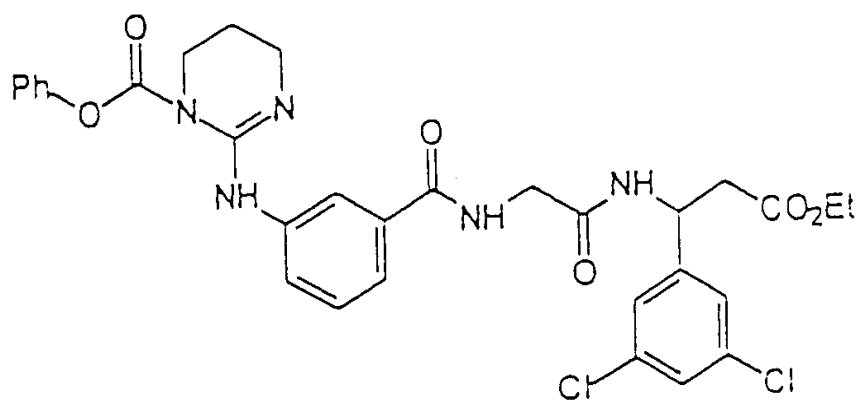
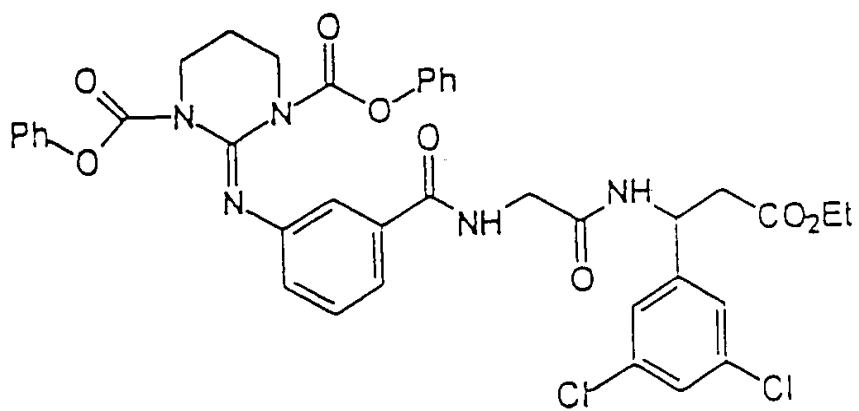


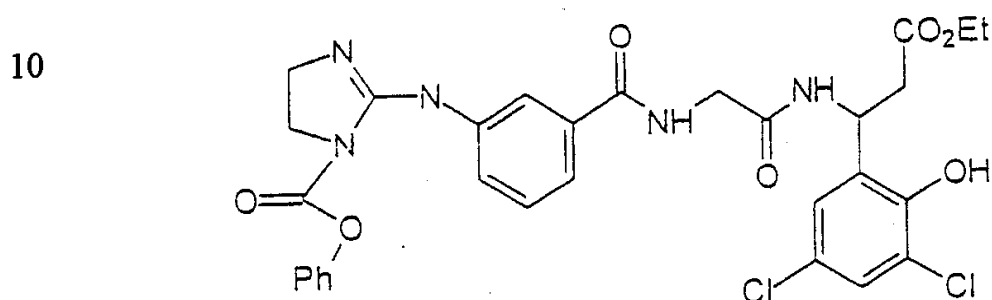
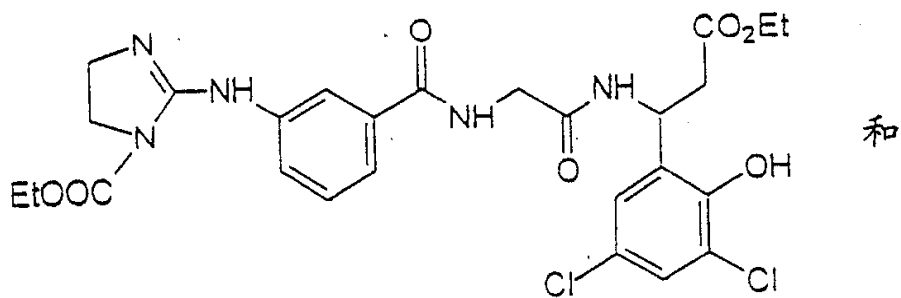












15

21. 一种药物组合物，含有治疗有效量的权利要求 1-20 的任一化合物和治疗可接受的载体。

22. 权利要求 1 的化合物，在制备治疗哺乳动物由 $\alpha_v\beta_3$ 整合素介导的疾病的药物中的用途。

20 23. 根据权利要求 22 的用途，任一权利要求 4、6、9、13、16 或 19 的化合物在制备治疗哺乳动物由 $\alpha_v\beta_3$ 整合素介导的疾病的药物中的用途。

24. 权利要求 22 的用途，其中治疗的疾病是肿瘤转移。

25. 权利要求 23 的用途，其中治疗的疾病是肿瘤转移。

25 26. 权利要求 22 的用途，其中治疗的疾病是实体瘤生长。

27. 权利要求 23 的用途，其中治疗的疾病是实体瘤生长。

28. 权利要求 22 的用途，其中治疗的疾病是血管生成。

29. 权利要求 23 的用途，其中治疗的疾病是血管生成。

30. 权利要求 22 的用途，其中治疗的疾病是骨质疏松。

30 31. 权利要求 23 的用途，其中治疗的疾病是骨质疏松。

32. 权利要求 22 的用途，其中治疗的疾病是恶性肿瘤的体液血钙过多症。

33. 权利要求 23 的用途, 其中治疗的疾病是恶性肿瘤的体液血钙过多症。

34. 权利要求 22 的用途, 其中治疗的疾病是平滑肌细胞迁移。

35. 权利要求 23 的用途, 其中治疗的疾病是平滑肌细胞迁移。

5 36. 权利要求 34 的用途, 其中再狭窄被抑制。

37. 权利要求 35 的用途, 其中再狭窄被抑制。

38. 权利要求 22 的用途, 其中治疗的疾病是风湿性关节炎。

39. 权利要求 23 的用途, 其中治疗的疾病是风湿性关节炎。

说明书

间-胍基、脲基、硫脲基或氮杂环氨基苯甲酸

衍生物用作整合素拮抗剂

5 本申请以 35 USC § 119(e)规定, 要求 1995 年 8 月 30 日递交的美国
申请号 No.60/003277 优先权。

发明范围

10 本发明涉及用作 $\alpha_v\beta_3$ 整合素拮抗剂并因此用于药物组合物的药用化合物。本发明还涉及通过抑制或拮抗 $\alpha_v\beta_3$ 整合素来治疗由 $\alpha_v\beta_3$ 介导的疾病的方法。

发明背景

15 整合素是一类细胞表面的糖蛋白, 它调节细胞粘附, 因而是发生在各种生物过程中的细胞粘附相互作用的有用的调节剂。整合素是异源二聚体, 由 α 和 β 多肽亚基经非共价键合而成。迄今已鉴定了 11 种不同的 α 亚基, 6 种 β 亚基。各种 α 亚基可与各种 β 亚基结合形成特定的整合素。

20 被确定为 $\alpha_v\beta_3$ 的整合素(又称 Vitronectin 受体) 在多种状态或疾病中起作用, 包括肿瘤转移, 实体瘤生长(瘤形成), 骨质疏松, 佩吉特氏病, 恶性肿瘤的体液血钙过多症, 血管生成作用, 包括肿瘤血管生成, 视网膜病, 关节炎, 包括风湿性关节炎, 牙周病, 牛皮癣和平滑肌细胞迁移(例如再狭窄)。此外, 还发现这类药物可用作抗病毒、抗真菌和抗微生物药物。因此, 选择性抑制或拮抗 $\alpha_v\beta_3$ 的化合物会有益于治疗这些疾病。

25 业已证明, $\alpha_v\beta_3$ 整合素或其它含有 α_v 的整合素可结合于多种含有 Arg-Gly-Asp (RGD) 的基质大分子上。含有 RGD 序列的化合物模拟细胞外基质配体, 以结合于细胞表面的受体。然而也证明了 RGD 肽通常对 RGD 依赖的整合素无选择性, 例如与 $\alpha_v\beta_3$ 结合的多数 RGD 肽也结合 $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_1$ 和 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 。对血小板 $\alpha_{IIb}\beta_3$ (又称纤维蛋白原受体) 的拮抗作用已知可阻断人血小板聚集。当用于治疗与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 有关的疾病时, 为避免出血的副作用, 宜开发对 $\alpha_v\beta_3$ 为选择拮抗剂的化合物, 而不对 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗。

30 肿瘤细胞侵入过程有三个阶段: 1) 肿瘤细胞连结到细胞间基质; 2) 基质的蛋白裂解; 3) 细胞运动穿越溶解的屏障。该过程可反复进行, 导

致在远离原发肿瘤部位的转移。

Seftor 等 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 89(1992)1557-1561) 证明 $\alpha_v\beta_3$ 整合素在黑色素病细胞侵入中具有生物学功能。 Montgomery 等 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol 91(1994)8856 - 8860) 证明在人黑素病细胞上表达的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 可促进生存信号, 保护细胞免遭程序死亡。通过干扰 $\alpha_v\beta_3$ 整合素细胞粘附受体以调节肿瘤细胞转移过程, 阻止肿瘤转移会是有益的。

Brooks 等 (Cell, Vol. 79(1994)1157-1164) 证实, $\alpha_v\beta_3$ 的拮抗剂提供了治疗癌形成 (抑制实体瘤生长) 的方法, 因为全身用 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂可导致人特定肿瘤的各种组织学的明显退化。

粘附受体整合素 $\alpha_v\beta_3$ 已确证是鸡和人的血管形成的标记物, 因此, 该受体在血管形成和新血管形成中起关键作用。血管形成的特征是, 平滑肌细胞和上皮细胞的侵入、移行和繁殖。 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂通过选择性地促进新脉管形成中的细胞程序死亡抑制该过程。新血管的生长或血管形成作用也参与了其它病理过程如糖尿病视网膜病 (Adonis 等, Amer. J. Ophthalm., Vol 118(1994), 445-450), 和风湿性关节炎 (Peacock 等, J. Exp. Med. Vol. 175(1992), 1135-1138)。因此, $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂是治疗与新脉管形成有关的疾病的有用的药物 (Brooks 等, Science, Vol. 264(1994), 569-571)。

已报导了细胞表面受体 $\alpha_v\beta_3$ 是负责骨骼连接的破骨细胞上的主要整合素。破骨细胞引起骨骼重吸收, 当这种骨重吸收活性超过了骨形成活性时, 则导致骨质疏松 (骨丢失), 致使骨折增加、残废和增加死亡率。 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂已证明是体外 (Sato 等, J. Cell. Biol. Vol. 111(1990)1713-1723) 和体内 (Fisher 等, Endocrinology, Vol 132(1993)1411-1413) 破骨细胞活性的强效抑制剂。 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用致使骨的重吸收降低, 从而使骨形成与重吸收活性恢复到正常的平衡状态。因此, 提供作为骨骼重吸收有效抑制剂的破骨细胞 $\alpha_v\beta_3$ 的拮抗剂是有益的, 并因此用来治疗或预防骨质疏松病。

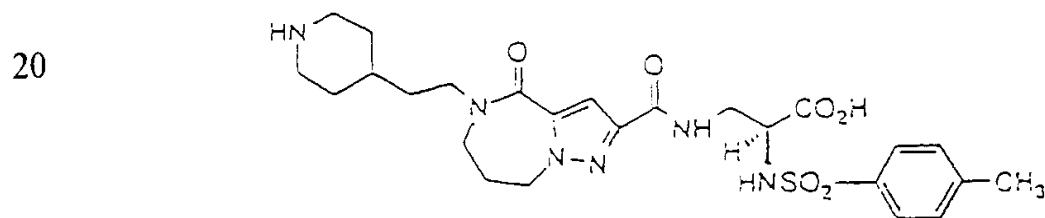
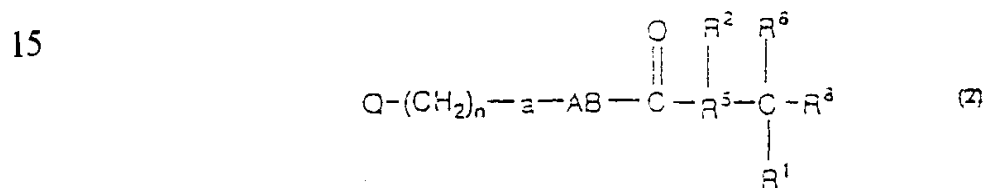
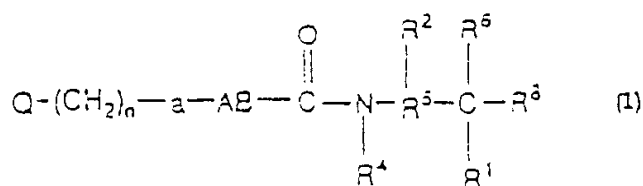
$\alpha_v\beta_3$ 整合素在平滑肌细胞迁移中的作用也是个治疗靶点, 用于预防或抑制 neointimal 增生, 该增生导致血管手术后再狭窄 (Choi 等, J. Vasc. Surg. Vol. 19(1)(1994)125-34)。用药物预防或抑制 neointimal 增生以防止或抑制再狭窄是有益的。

White (Current Bidogy Vol. 3(9)(1993),596-599)报导了腺病毒利用 $\alpha_v\beta_3$ 进入宿主细胞。整合素在病毒颗粒的细胞摄粒作用中似乎是需要 的，它使病毒基因组渗透到宿主细胞的胞浆中。所以，抑制 $\alpha_v\beta_3$ 的化合物可用作抗病毒药。

5 EP - A 0445796 公开了乙酸和通式为 $H_2N(HN) - C - X - CO - ZCH(Q^1)COOQ^2$ (其中 X 可以是对 - 亚苯基) 的衍生物。这种化合物可用作纤维蛋白原受体 IIb / IIIa 的拮抗剂。

EP - A 0643072 涉及对 - 脒基或氨基乙醇 - 亚苯基取代的 2 - 哌嗪酮 - 酸化合物，该化合物可作口服给药的抗血栓形成剂。

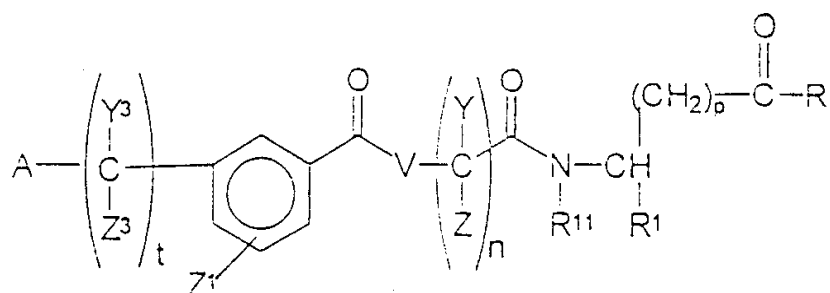
10 WO 94/18981 公开了通式 (1) - (3) 的化合物，



这些化合物用作纤维蛋白原受体拮抗剂。

25 发明概述

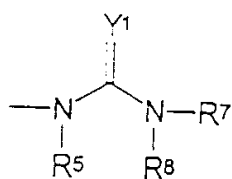
本发明涉及式 I 表示的一组化合物或其药用盐



式中

A 是

5



式中

Y^1 是选自 $\text{N} - \text{R}^2$, O 和 S ;

10

R^2 选自如下的一个基团: 氢; 烷基, 芳基; 羟基; 烷氧基; 氰基; 硝基; 氨基; 链烯基; 链炔基; 酰氨基、胺酰基; 烷羰基; 芳羰基; 烷氧羰基; 芳氧羰基; 卤烷羰基; 卤烷氧羰基; 烷硫羰基; 芳硫羰基; 酰氧甲氧羰基; 由如下一个或多个取代基任选取代的烷基: 低碳烷基; 卤素; 羟基; 卤烷基; 氰基; 硝基; 羧基; 氨基; 烷氧基; 芳基或任选由

15

如下一个或多个基团取代的芳基: 卤素, 卤烷基, 低碳烷基; 烷氧基; 氰基; 烷磺酰基; 烷硫基; 硝基; 羧基; 氨基; 羟基; 磺酸基, 磺酰氨基; 芳基; 稠合芳基; 单环杂环; 或稠合单环杂环; 任选有如下一个或多个基团取代的芳基: 卤素; 卤烷基; 羟基; 低碳烷基; 烷氧基; 亚甲二氧基; 亚乙二氧基; 氰基; 硝基; 烷硫基; 烷磺酰基; 磺酸基; 磺酰

20

氨基; 羧基衍生物; 氨基; 芳基; 稠合芳基; 单环杂环和稠合的单环杂

环; 单环杂环; 和任选由如下一个或多个基团取代的单环杂环: 卤素; 卤烷基; 低碳烷基; 烷氧基; 氨基; 硝基; 羟基; 羧基衍生物; 氰基; 烷硫基; 烷磺酰基; 磺酸基; 磺酰氨基; 芳基或稠合芳基; 或

5 R^2 和 R^7 一起共同形成一个 4 - 12 元含有二氮的杂环, 环上可任选地由如下一个或多个基团取代: 低碳烷基; 羟基; 酮基; 烷氧基; 卤素; 苯基; 氨基; 羧基或羧酯基, 以及稠合的苯基; 或

R^2 与 R^7 一起共同形成一个 5 元环芳杂环, 环上可任选地由如下一个或多个基团取代: 低碳烷基; 苯基和羟基; 或

R^2 与 R^7 一起共同形成一个与苯基稠合的 5 元杂环;

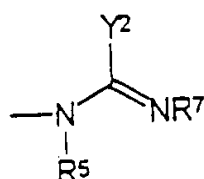
10 R^7 (当未与 R^2 一起形成环时) 和 R^8 独立选自如下基团: 氢; 烷基; 链烯基; 链炔基; 芳烷基; 氨基; 烷胺基; 羟基; 烷氧基; 芳胺基; 酰胺基; 烷羰基; 芳羰基; 烷氧羰基; 芳氧基; 芳氧羰基; 卤烷羰基; 卤烷氧羰基; 烷硫羰基; 芳硫羰基; 酰氧甲氧羰基; 环烷基; 双环烷基; 芳基; 酰基; 苯甲酰基; 任选自如下一个或多个基团取代的烷基: 低碳
15 烷基; 卤素; 羟基; 卤烷基; 氰基; 硝基; 羧基衍生物; 氨基; 烷氧基; 硫基; 烷硫基; 磺酰基; 芳基; 芳烷基; 任选自如下一个或多个基团取代的芳基: 卤素; 卤烷基; 低碳烷基; 烷氧基; 亚甲二氧基; 亚乙二氧基; 烷硫基; 卤烷硫基; 硫基; 羟基; 氰基; 硝基; 羧基衍生物; 芳氧基; 胺酰基; 酰氨基; 氨基; 烷胺基; 二烷胺基; 三氟烷氧基; 三氟甲
20 基; 磺酰基; 烷磺酰基; 卤烷磺酰基; 磺酸基; 磺酰胺基; 芳基; 稠合芳基; 单环杂环; 稠合单环杂环; 任选自如下一个或多个基团取代的芳基: 卤素; 卤烷基; 低碳烷基; 烷氧基; 亚甲二氧基; 亚乙二氧基; 烷硫基; 卤烷硫基, 硫基; 羟基; 氰基; 硝基; 羧基衍生物; 芳氧基; 氨酰基; 酰胺基; 氨基; 烷胺基; 二烷胺基; 三氟烷氧基; 三氟甲磺酰基;
25 烷磺酰基; 磺酸基; 磺酰胺基; 芳基; 稠合芳基; 单环杂环; 或稠合单环杂环; 单环杂环基; 任选自如下一个或多个基团取代的单环杂环基: 卤素; 卤烷基; 低碳烷基; 烷氧基; 芳氧基; 氨基; 硝基; 羟基; 羧基衍生物; 氰基; 烷硫基; 烷磺酰基; 芳基; 稠合芳基; 单环和双环杂环烷基; SO_2R^{10} , 其中 R^{10} 选自如下基团: 烷基; 芳基和单环杂环; 它们
30 都可任选地被如下一个或多个基团取代: 卤素; 卤烷基; 烷基; 烷氧基; 氰基; 硝基; 氨基; 酰氨基; 三氟烷基; 氨酰基; 烷胺磺酰基; 烷磺酰基; 烷磺酰氨基; 烷胺基; 二烷胺基; 三氟甲硫基; 三氟烷氧基; 三氟甲磺酰

基; 芳基; 芳氧基; 巯基; 烷硫基和单环杂环, 以及 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^{10}$, 式中 R^{10} 的定义同上; 或

5 NR^7 和 R^8 一起共同形成 4 - 12 元含有一个氮的单环或双环杂环, 并任选地被选自如下一个或多个基团取代: 低碳烷基; 羧基衍生物; 芳基; 或羟基, 其中该环可任选地含有选自如下的杂原子: O, N 和 S;

R^5 选自如下的基团: 氢; 烷基; 链烯基; 链炔基; 苄基和苯乙基, 或

A 是



15 式中 Y^2 选自如下的一个基团: 烷基; 环烷基; 双环烷基; 单环杂环; 任选地被芳基取代的烷基, 该芳基也可任选地被如下的一个或多个基团取代: 卤素; 卤烷基; 烷基; 硝基; 羟基; 烷氧基; 芳氧基; 芳基或稠合芳基; 芳基可任选地被如下一个或多个基团取代: 卤素; 卤烷基; 羟基; 烷氧基; 芳氧基; 芳基; 稠合芳基; 硝基, 亚甲二氧基; 亚乙二氧基; 或烷基; 链烯基; 链炔基; $-\text{S}-\text{R}^9$ 和 $-\text{O}-\text{R}^9$, 式中 R^9 选自如下基团: 氢; 烷基; 芳烷基; 芳基; 链烯基; 链炔基; 或 R^9 和 R^7 一起共同形成一个 4 - 12 元含有一个氮和一个硫或一个氧原子的杂环, 该环可任选地被如下基团取代: 低碳烷基; 羟基; 酮基; 苯基; 羧基或羧酯基; 稠合苯基; 或 R^9 与 R^7 一起共同形成噻唑; 噁唑; 苯并噻唑或苯并噁唑;

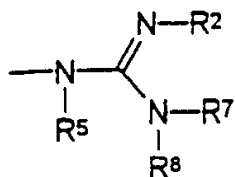
20 和

25 和

R^5 与 R^7 的定义同前; 或

Y^2 (当 Y^2 是碳时) 与 R^7 一起共同形成 4 - 12 元含有一个氮或两个氮原子的杂环, 该环任选地被如下基团取代: 烷基; 芳基; 酮基或羟基; 或

A 是



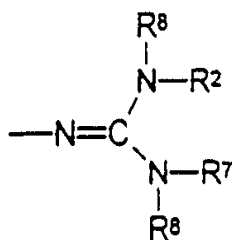
5

式中 R^2 与 R^7 一起共同形成 5 - 8 元含有两个氮原子的杂环，环上任选地被如下一个或多个基团取代：低碳烷基；羟基；酮基；苯基，或羧基衍生物； R^8 选自如下基团：烷基；芳基；烷氧基；芳氧基；卤烷基；卤烷氧基；烷硫基；芳硫基；或酰氧甲氧基；

10

R^5 的定义同前；或

A 是



15

20 式中 R^2 与 R^7 一起共同形成 5 - 8 元含有两个氮原子的杂环，环上任选地被羟基、酮基、苯基或烷基取代；

两个 R^8 选自如下的基团：烷基；芳基；烷氧基；芳氧基；卤烷基；卤烷氧基；烷硫基；芳硫基；和酰氧甲氧基；

Z^1 是一个或多个如下的基团：氢；烷基；羟基；烷氧基；芳氧基；卤素；

25 卤烷基；卤烷氧基；硝基；氨基；烷胺基；酰氨基；二烷胺基；氰基；烷硫基；烷磺酰基；羧基衍生物；三卤乙酰胺基；乙酰胺基；芳基，稠合芳基；环烷基；巯基；单环杂环；稠合单环杂环；和 A，A 的定义同前；

V 选自如下基团：-N-(R^6)-，式中 R^6 选自如下一个基团：氢；低碳烷基；环烷基；芳烷基；芳基和单环杂环；或 R^6 与 Y 一起共同形成一个 4 - 12 元含有一个氮原子的杂环；

30

Y， Y^3 ，Z 和 Z^3 独立地选自如下基团：氢；烷基；芳基和环烷基；

或 Y 与 Z 一起共同形成环烷基；或 Y^3 与 Z^3 一起共同形成环烷基；

n 是整数 1, 2 或 3；

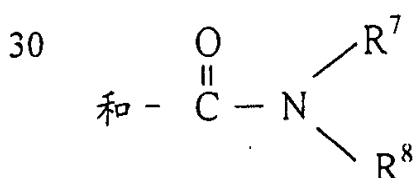
t 是整数 0, 1 或 2；

p 是整数 0, 1, 2 或 3；

- 5 R 是 $X-R^3$ ，式中 X 选自如下基团：氧，硫和 NR^4 ，式中 R^3 和 R^4 独立地选自如下基团：氢；烷基；链烯基；链炔基；卤烷基；芳基；芳烷基；糖基；甾类；聚烷基醚；烷基胺基；烷基 N,N - 二烷基胺酰基；三甲基乙酰氧甲基；和在游离酸的情况下，所有它们的药用盐。

- 10 R^1 选自如下基团：氢；烷基；链烯基；链炔基；芳基；羧基衍生物；卤烷基；环烷基；单环杂环；单环杂环上可任意地被如下基团取代：烷基；卤素，卤烷基；氰基；羟基；芳基；稠合芳基；硝基；烷氧基；芳氧基；烷磺酰基；芳磺酰基；磺酰胺基；巯基；烷巯基；羧基衍生物，氨基；胺酰基；

- 烷基可任意地被一个或多个如下基团取代：卤素；卤烷基；羟基；
15 烷氧基；芳氧基；巯基；烷巯基；链炔基；链烯基；烷基；芳巯基；烷亚砷基；烷磺酰基；芳亚砷基；芳磺酰基；氰基；硝基；氨基；烷氨基；二烷基氨基；烷磺酰胺基；芳磺酰胺基；酰胺基；羧基衍生物；磺酰胺基；磺酸盐；膦酸衍生物；次膦酸衍生物；芳基；芳巯基；芳亚砷基；或芳砷基，所有基团可任意地被如下基团取代：卤素；烷基；卤烷基；
20 氰基；硝基；羟基，羧基衍生物；烷氧基；芳氧基；氨基；烷基胺基；二烷基胺基；胺酰基；芳基，稠合芳基；单环杂环；稠合单环杂环，单环杂环巯基，单环杂环亚砷基；单环杂环砷基；环上可任意地被如下基团取代：卤素；卤烷基；硝基；羟基；烷氧基；稠合芳基或烷基；烷羰基；卤烷羰基和芳羰基；芳环上一个或多个位置可任意地被如下基团取代；卤素；
25 卤烷基；烷基；烷氧基；芳氧基；亚甲二氧基；亚乙二氧基；烷巯基；卤烷巯基，巯基；羟基；氰基；硝基；酰氧基；羧酸衍生物；羧烷氧基；胺酰基；酰胺基；氨基；烷基氨基；二烷基氨基；三氟烷氧基；三氟甲基磺酰基；烷磺酰基；磺酸基；磺酰胺基；芳基；稠合芳基；单环杂环和稠合单环杂环；



式中 R^7 和 R^8 的定义同前，并且它们可以共同

与氮组成一个氨基酸。

和

R^{11} 选自如下基团：氢；烷基；芳烷基；链烯基；链炔基；卤烷基或链卤烯基；或 R^{11} 和 Y 一起共同组成含有一个氮的 4 - 12 元杂环。

- 5 本发明的另一内容是提供了含有式 I 化合物的药用组合物。这些化合物和组合物用于选择性地抑制或拮抗 $\alpha_v\beta_3$ 整合素，因此本发明的另一内容是涉及一种选择性地抑制或拮抗 $\alpha_v\beta_3$ 整合素的方法。本发明还涉及治疗或抑制与此相关的病理状态，如用于治疗骨质疏松，恶性肿瘤的体液钙过高症，佩吉特病，肿瘤转移，实体瘤的生长（癌生成）血管生成
- 10 （包括肿瘤血管生成），视网膜病，包括糖尿病的视网膜病，关节炎（包括风湿性关节炎），牙周病，牛皮癣，血管平滑肌迁移，和再狭窄病。此外，这些药剂还用作抗病毒药和抗微生物药物。

详细说明

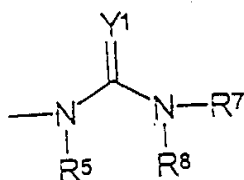
本发明涉及上述式 I 代表的一组化合物。

- 15 本发明优选的方案是上式化合物：

式中

A 是

20



其中 Y¹ 选自 N - R²、O 和 S；

- 25 R² 选自 H、氟基、烷基、芳基、取代的烷基、羟基、烷氧基、烷羰基、胺酰基、硝基、氨基和单环杂环基、芳基羰基、烷氧羰基、苄氧羰基、卤 烷氧羰基、烷硫羰基、芳硫羰基、酰氧甲氧羰基；或者 R² 与 R⁷ 一起形成 4 - 12 元环；

- 30 R⁵、R⁷ 和 R⁸ 各选自 H、烷基、链烯基、链炔基、环烷基、双环烷基取代的烷基、芳烷基、芳氧基、羟基、烷氧基、氨基、烷氨基、芳氨基、胺酰基、烷羰基、芳羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、卤代烷羰基、卤代烷氧羰基、烷硫羰基、芳硫羰基、酰氧甲氧羰基、取代的苯基、芳酰基、单杂环和双杂环、单杂环烷基和双杂环烷基和 - SO₂R¹⁰ 其中 R¹⁰ 选

- 自烷基、氨基和芳基，三者都可任意由一个或多个选自如下的基团取代：
 酰胺基、氨基、羰基、氰基、硝基、烷氧基、卤素、烷基、三氟烷基、
 胺酰基、烷氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷基磺酰胺基、烷氨基、二烷基氨基、
 芳氧基、巯基、三氟甲基磺基、三氟烷氧基和三氟甲磺酰基，或 $-NR^7$
 5 和 R^8 一起形成 4 - 12 元环，其中该环含有选自 O、N、S 和杂原子，
 并可被任意取代。

这些化合物中，特别优选的是，其中

V 是 $-N(R^6)-$ 其中 R^6 选自 H 和低级烷基；

n 是 1；

10 t 是 0 或 1；

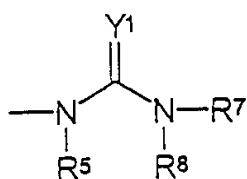
p 是 0、1 或 2；和

R 是 $O-R^3$ 。

进一步特别优选的化合物是，其中

A 是

15



- 20 其中 Y^1 是 $N-R^2$ ， R^2 与 R^7 一起形成 4 - 12 元环；和 R^5 和 R^8 独
 立地选自 H、烷基、链烯基、链炔基、环烷基、双环烷基 取代的烷基、
 芳烷基、芳氧基、羟基、烷氧基、氨基、烷氨基、芳氨基、胺酰基、烷
 羰基、芳羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、卤代烷羰基、卤代烷氧羰基、烷
 硫羰基、芳硫羰基、酰氧基甲氧羰基、取代的苯基、芳酰基、单杂环和
 25 双杂环、单杂环烷基和双杂环烷基和 $-SO_2R^{10}$ ，其中 R^{10} 选自烷基、氨
 基和芳基，三者都任意被一个或多个选自如下的基团取代：酰胺基、氨
 基、羰基、氰基、硝基、烷氧基、卤素、烷基、三氟烷基、胺酰基、烷
 氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷磺酰胺基、烷氨基、二烷基氨基、芳氧基、
 巯基、三氟甲基磺基、三氟烷氧基和三氟甲磺酰基，或 $-NR^7$ 和 R^8 一起形
 30 成 4 - 12 元环，该环含有一个选自 O、N 和 S 的杂原子，和该环可被
 任意取代。

这些化合物中特别优选的是，其中

V 是 $-N(R^6)-$, 其中 R^6 选自 H 和低级烷基;

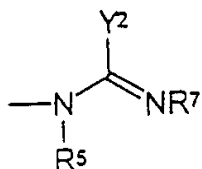
n 是 1;

t 是 0; 和

p 是 1.

5 进一步优选的通式 I 化合物是, 其中

A 是



10

其中 Y^2 选自低级烷基、取代烷基、苯基、取代苯基、环烷基、单杂环、 $-S-R^9$ 和 $-O-R^9$, 其中 R^9 选自 H、烷基、取代的烷基、苯基、取代的苯基和单杂环或 R^9 和 R^7 一起形成 4 - 12 元环, 或 Y^2 和 R^7 一起形成任意取代的 4 - 12 元环。上述基团中特别优选 Y^2 和 R^7 一起形成可任

15 意取代的 4 - 12 环, 或另外是

V 是 $-N(R^6)-$ 其中 R^6 选自 H 和低级烷基;

n 是 1;

t 是 0 或 1; 和

p 是 1.

20 上述优选基团中特别优选 Y^2 选自低级烷基、取代的烷基、苯基、取代的苯基、环烷基和单杂环, 或另外

V 是 $-N(R^6)-$ 其中 R^6 选自 H 和低级烷基;

n 是 1;

t 是 0; 和

25 p 是 1.

本发明进一步涉及含有治疗有效量的上述公开化合物的药物组合物。

本发明也涉及选择性地抑制或拮抗 $\alpha_v\beta_3$ 整合素的方法，尤其是涉及抑制骨重吸收、牙周病、骨质疏松、癌症体液血钙过高症，佩吉特病，肿瘤转移，实体瘤生长（癌生成），包括肿瘤血管生成的血管生长，包括糖尿病视网膜病在内的视网膜病，包括风湿性关节炎在内的关节炎，平滑肌细胞迁移和心瓣膜再狭窄的方法，它是通过服用有效治疗量的式 I - V 化合物和药用载体，以达到抑制作用。

下面列出了本申请所用的各个术语的定义：

所用的术语“烷基”或“低碳烷基”是指有 1 到大约 10 个碳原子的直链或支链烷基，尤其优选的是 1 到大约 6 个碳原子。这类烷基的实例

是甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 新戊基, 己基, 异己基, 等等。

5 所用的术语“链烯基”或“低碳链烯基”, 是指含有至少 1 个双键和 2 ~ 大约 6 个碳原子的不饱和非环烃基, 烯烃中碳-碳双键可以是顺式或反式的构型, 这些基团有乙烯基, 丙烯基, 丁烯基, 异丁烯基, 戊烯基, 己烯基等等。

所用的术语“链炔基”或“低碳链炔基”, 是指含有一个或多个三键的 2 ~ 大约 6 个碳原子的非环状烃基。这些基团的实例有乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 戊炔基, 己炔基, 等等。

10 所用的术语“环烷基”, 是指含有 3 ~ 大约 8 个碳原子的饱和或部分不饱和环烃基, 优选为 4 ~ 大约 6 个碳原子。这样的环烷基的实例有环丙基, 环丙烯基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 2-环己-1-烯基, 等等。

15 所用的“芳基”, 是指由一个或多个芳香环构成的芳环体系, 优选的芳基是含有一个、二个或三个芳环。该术语包含的芳基如苯基, 吡啶基, 萘基, 噻吩基, 呋喃基, 联苯基, 等等。

所用的“氰基”, 是指式 —CN 基。

20 所用的“羟基”是指式 —OH 基。

所用的术语“低碳亚烷基”或“亚烷基”, 是指含有 1 ~ 大约 6 个碳原子的二价直链或支链的饱和烃基。

25 所用的术语“烷氧基”, 是指式 —OR^{20} 表示的直链或支链含氧基团, R^{20} 为上述定义的烷基。烷氧基实例包括甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 正丁氧基, 异丙氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 等等。

30 所用的术语“芳烷基”, 是指式 $\text{—R}^{22}\text{—R}^{21}$ 基, 式中 R^{21} 是上述的芳基, R^{22} 是上述的亚烷基。芳烷基的实例包括苄基, 吡啶甲基, 萘丙基, 苯乙基, 等等。

所用的术语“硝基”，是指式 —NO_2 基。

所用的术语“卤代”或“卤素”，是指溴、氯、氟或碘。

所用的术语“卤烷基”，是指上述的烷基中的一个或多个碳原子上被一个或多个相同或不同的卤素取代。卤烷基的实例包括有三氟甲基，二氯乙基，氟丙基，等等。

所用的术语“羧基”，是指 —COOH 基。

所用的术语“酸酯基”是指 —COOR^{23} 基，式中 R^{23} 选自上述的 H，烷基，芳烷基或芳基。

所用的术语“羧基衍生物”，是指式 $\text{—}\overset{\text{Y}^6}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{—Y}^7\text{R}^{23}$ ，式中 Y^6 和 Y^7 各自独立选自 O，N 或 S， R^{23} 选自上述的 H、烷基，芳烷基或芳基。

所用的术语“氨基”，是指 —NH_2 代表的基团。

所用的术语“烷磺酰基”或“烷砒基”，是指 $\text{—}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{S}}}\text{—R}^{24}$ 式，式中

R^{24} 为上述的烷基。

所用的术语“烷硫基”，是指式 —SR^{24} 基，其中 R^{24} 为上述定义的烷基。

所用的术语“磺酸基”，是指式 $\text{—}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{S}}}\text{—OR}^{25}$ ，式中 R^{25} 是上述定义的 H、烷基，芳基，等等。

所用的术语“磺酰氨基”，是指式 $\text{—}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{S}}}\text{—N}\begin{matrix} \text{R}^7 \\ \text{R}^8 \end{matrix}$ ，式中 R^7 和 R^8 的定义同前。

所用的术语“稠合芳基”，是指上述的芳环与一个或多个苯环稠合。

“稠合芳基”一语包括萘基。

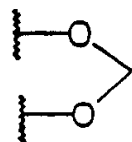
所用的术语“单环杂环”是指含有 4 ~ 大约 12 个原子，优选为 5 ~ 大约 10 个原子的单环，其中 1 ~ 3 个原子选自杂原子氧、氮和硫，并且若有 2 个或多个不同的杂原子存在时，其中至少一个杂原子是氮。这些单环杂环的代表有咪唑，呋喃，吡啶；噁唑，吡喃，三唑，噻吩，吡唑，

噻唑，噻二唑，等等。

所用术语“稠合的单环杂环”是指上述的单环杂环与一个苯环稠合。这类稠合的单环杂环的实例有苯并呋喃，苯并吡喃，苯并二氧杂环戊烷，

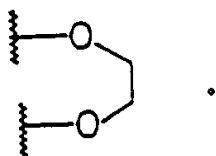
苯并噻唑，苯并噻吩，苯并咪唑，等等。

所用的术语“亚甲二氧基”，是指基团

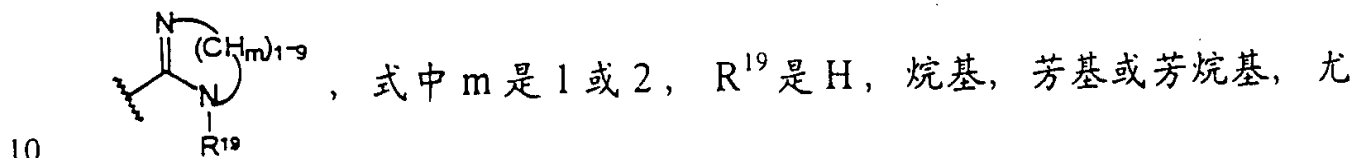


“亚乙二氧基”

5 为



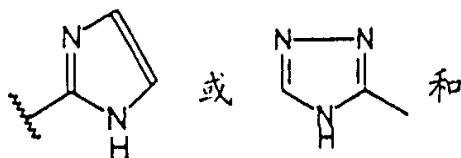
所用的术语“含有二个氮原子的 4 - 12 元杂环”，是指式



其优选的是 4 - 9 元环, 包括有例如咪唑啉环。

所用的术语“任选取代的 5 - 元杂芳环”，是指例如式

15



“与苯稠合的 5 - 元杂芳环”是指该“5 - 元杂芳环”与苯稠合。与苯稠合的 5 - 元杂芳环的代表是苯并咪唑。

所用的术语“双环烷基”，是指含有 6 ~ 大约 12 个碳原子的双环烷基，为饱和的或部分不饱和的双环烷基。

20

所用的术语“酰基”，是指 , 其中 R^{26} 是烷基, 链烯基,

链炔基, 芳基或芳烷基, 并可按上述任意取代。这种基团有乙酰基, 苯甲酰基, 等等。

25

所用的术语“巯基”，是指式 。

所用的术语“磺酰基”，是指式 基, 式中 R^{27} 为上述的烷基, 芳基或芳烷基。

所用的“卤烷硫基”，是指式 $-S-R^{28}$, 式中 R^{28} 为上述的卤烷基。

30

所用的术语“芳氧基”，是指式 , 其中 R^{29} 为上述的芳基。

所用的术语“酰氨基”，是指式 $\text{R}^{30}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$ 基，其中 R^{30} 为上述的烷基，芳烷基或芳基。

5 所用的术语“氨酰基”，是指式 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ 。

所用的术语“烷胺基”，是指式 $-\text{NHR}^{32}$ ，式中 R^{32} 是上述的烷基。

所用的术语“二烷胺基”，是指式 $-\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ ，式中 R^{33} 和 R^{34} 为上述的相同或不同的烷基。

10

所用的术语“三氟甲基”，是指式 ---CF_3 。

所用的术语“三氟甲氧基”，是指式 $\text{F}_3\text{C}-\text{R}^{35}-\text{O}-$ ，式中 R^{35} 是一单链或上述的一个亚烷基。

15

所用的术语“烷胺基磺酰基”，是指式 $\text{R}^{36}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ ，式中 R^{36} 是上述的烷基。

20 所用的“烷磺酰氨基”，是指式 $\text{R}^{36}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}(\text{O})-\text{NH}-$ ，式中 R^{36} 为上述的烷基。

所用的术语“三氟甲硫基”，是指式 $\text{F}_3\text{C}-\text{S}-$ 。

所用的术语“三氟甲磺酰基”，是指式 $\text{F}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ 。

25

所用的术语“含有一个氮原子的 4 - 12 元单环或双环”，是指 4 - 12 个原子、优选为 4 ~ 9 个原子的饱和或部分不饱和的单环或双环，环中一个原子是氮原子。这样的环可任选地含有另一个选自氮、氧或硫的杂原子。杂环包括有吗啉，哌啶和哌嗪，硫代吗啉，四氢吡咯，脯氨酸，氮杂环庚烯，等等。

30

所用的术语“苄基”是指式 $\text{---CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 。

所用的术语“苯乙基”是指式 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—C}_6\text{H}_5$.

所用的术语“含有一个氮和一个硫或一个氧原子的 4 - 12 元杂环”，是指含 4 - 12 个原子、优选为 4 - 9 个原子的、其中至少一个原子是氮和至少一个原子是氧或硫原子的杂环。该定义的杂环有噻唑啉，等等。

所用的术语“芳磺酰基”，或“芳磺基”，是指式 $\text{R}^{37}\text{—S(=O)}_2\text{—}$ 式中， R^{37} 为上述的芳基。

所用的术语“烷亚磺基”或“芳亚磺基”，是指 $\text{R}^{38}\text{—S(=O)—}$ ，式中 R^{38} 分别为上述的烷基或芳基。

所用的术语“磷酸衍生物”，是指式 $\text{—P(=O)(OR}^{39}\text{)(OR}^{40}\text{)—}$ 式中 R^{39} 和 R^{40}

相同或不相同，为 H，烷基，芳基或芳烷基。

所用的术语“亚磷酸衍生物”，是指式 $\text{—P(=O)(H)OR}^{41}\text{—}$ 式中 R^{41} 是上述的 H、烷基、芳基或芳烷基。

所用的术语“芳硫基”，是指式 —SR^{42} ，式中 R^{42} 是上述的芳基。

所用的“单环杂环硫基”，是指式 —SR^{43} ，式中 R^{43} 为上述的单环杂环基。

所用的术语“单环杂环亚磺基”和“单环杂环磺基”，分别指式

—S(=O)—R^{43} 和 $(\text{—S(=O)}_2\text{—R}^{43})$ ，式中 R^{43} 为上述的单环杂环基。

所用的术语“烷羰基”，是指式 $(\text{R}^{50}\text{—C(=O)—})$ ， R^{50} 为上述的烷基。

所用的术语“芳羰基”，是指 $\text{R}^{51}\text{—C(=O)—}$ ， R^{51} 为上述的芳基。

所用的术语“烷氧羰基”是指式 $R^{52}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ 式中 R^{52} 为上述的烷氧基。

5 所用的术语“芳氧羰基”，是指式 $R^{51}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ ，式中 R^{51} 为上述的芳基。

所用的术语“卤烷羰基”，是指式 $R^{53}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ ，式中 R^{53} 为上述的卤烷基。

10 所用的术语“卤烷氧羰基”，是指式 $R^{53}-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ ，式中 R^{53} 为上述的卤烷基。

所用的术语“烷硫羰基”，是指式 $R^{50}-S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ ，式中 R^{50} 为上述的烷基。

所用的术语“芳硫羰基”，是指式 $R^{51}-S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ ，式中 R^{51} 为上述的芳基。

15 所用的术语“酰氧甲氧羰基”，是指式 $R^{54}-O-CH_2-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ ，式中 R^{54} 为上述的酰基。

所用的术语“芳胺基”，是指式 $R^{51}-NH-$ 式中 R^{51} 为上述的芳基。

所用的术语“聚烷基醚”，是指通常用的二醇类，如三乙二醇，四乙二醇，聚乙二醇，等等。

20 所用的术语“烷胺酰基”，是指 $R^{50}-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ 式中 R^{50} 为上述的烷基。

所用的术语“N,N - 二烷胺酰基”，是指式 $\begin{matrix} R^{50} \\ R^{50} \end{matrix} \text{N} - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ 式中 R^{50} 为上述的相同或不同的烷基。

25 所用的术语“新戊酰氧甲基”，是指式 $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Me} \end{matrix} \text{C} - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - O - CH_2 -$ 。

所用的术语“酰氧基”，是指式 $R^{55}-O-$ ，式中 R^{55} 是上述的酰基。

所用的术语“组合物”，是指将多种成分或组分混合所得到的产物。

30 所用的术语“药用载体”，是指药用材料，但分或赋形剂，如液体或固体的填充剂，稀释剂，赋形剂，溶剂或化学试剂的转运剂。

所用的术语“有效治疗量”，指剂可使研究者或医生所希望的组织、

系统或动物呈现生物学或医疗效应的药物或药剂的剂量。

下列的缩写词与相应的意义可互换应用：

^1H - NMR = 质子核磁共振

AcOH = 乙酸

5 BH_3 - THF = 硼烷 - 四氢呋喃复合物

Bn = 苄基

BOC = 叔丁氧羰基

ButLi = 丁基锂

Cat = 催化量

10 CH_2Cl_2 = 二氯甲烷

CH_3CN = 乙腈

CH_3I = 碘甲烷

CHN 分析 = 碳/氢/氮元素分析

CHNCl 分析 = 碳/氢/氮/氯元素分析

15 CHNS 分析 = 碳/氢/氮/硫元素分析

DCC = 1,3 - 二环己基碳二亚胺

DIBAL = 氢化二异丁基铝

DIEA = 二异丙基乙胺

DMA = N,N - 二甲氨基乙酰胺

20 DMAP = 4 - (N,N - 二甲胺基) 吡啶

BMF = N,N - 二甲基甲酰胺

DSC = 二琥珀酰碳酸酯

EDCI = 1 - (3 - 二甲胺基丙基) - 3 - 乙基碳二亚胺盐酸盐

Et = 乙基

25 Et_2O = 乙醚

Et_3N = 三乙胺

EtOAc = 乙酸乙酯

EtOH = 乙醇

FAB MS = 快原子轰击质谱

30 g = 克

GIHA = 间 - 胍基马尿酸

GIHA HCl = 间 - 胍基马尿酸盐酸盐

- HPLC = 高效液相色谱
IBCF = 氯代甲酸异丁酯
i-Pr = 异丙基
i-Prop = 异丙基
5 K₂CO₃ = 碳酸钾
KOH = 氢氧化钾
KSCN = 硫氰酸钾
LiOH = 氢氧化锂
MCPBA = 间氯过氧苯甲酸
10 Me = 甲基
MeOH = 甲醇
MeSCl = 甲烷磺酰氯
mg = 毫克
MgSO₄ = 硫酸镁
15 ml = 毫升
ml = 毫升
MS = 质谱
N₂ = 氮气
NaCNBH₃ = 氯代硼氢化钠
20 NaH = 氢化钠
NaHCO₃ = 碳酸氢钠
NaOH = 氢氧化钠
Na₃PO₄ = 磷酸钠
Na₂SO₄ = 硫酸钠
25 NEt₃ = 三乙胺
NH₄HCO₃ = 碳酸氢铵
NH₄⁺ HCO₂⁻ = 甲酸铵
NMM = N - 甲基吗啉
NMR = 核磁共振
30 RPHPLC = 反相高效液相色谱
RT = 室温
Pd/c = 钯/碳

ph = 苯基

Pt/c = 铂/碳

t-BOC = 叔丁氧羰基

TFA = 三氟乙酸

5 THF = 四氢呋喃

TMEDA = 三甲基乙二胺

TMS = 三甲硅烷基

Δ = 加热反应混合物。

10 式 I - V 所示的化合物可以多种异构形式存在，所有这些异构体均被包括在内。互变异构体也包括在内，并且也包括这些异构体和互变异构体的药用盐。

本说明中的结构式和分子式中，一个键穿过环上的一个键，可表示为与环上的任何一个原子相连。

15 “药用盐”一语是指由式 I 化合物与一种其负离子对人体适宜的酸相混合而制备的盐。药用盐的实例包括有：盐酸盐，溴氢酸盐，碘氢酸盐，硫酸盐，磷酸盐，醋酸盐，丙酸盐，乳酸盐，马来酸盐，苹果酸盐，琥珀酸盐，酒石酸盐，等等。用常规的方法（参见 Berge 等，J. pharm. Sci., 66(1), 1-19(1977)的附加药用盐实例）制备所有这些药用盐。

20 选择性地抑制或拮抗 $\alpha_v\beta_3$ 整合素的本发明化合物，可用口服，胃肠道外、吸入喷雾或局部用药，在单元剂型中还含有常规的药用载体，助剂和赋形剂。胃肠道外给药例如包括皮下、静脉、肌肉内、胸骨内、输注或腹腔内注射。

25 本发明化合物可以任何适宜途径给药。即以药用组合物所适宜的途径并对所治疗的疾病是有效的剂量给药。为阻止或中止该疾病过程或治疗其病理状态所需的化合物的有效治疗量是熟悉本药物技术的于临床前和临床中应用时的技术人员很容易确定的。

30 因此，本发明提供了治疗经选择性抑制或拮抗 $\alpha_v\beta_3$ 细胞表面受体所介导的病理状态的方法，该方法包括给以有效治疗量的选自式 I - V 所示化合物组的一个化合物，式 I - V 中一个或多个化合物与一个或多个无毒的药用载体和/或稀释剂和/或助剂（本文通称作“载体材料”）结合给药，如若需要还可用其它活性成分。本发明尤其提供了抑制 $\alpha_v\beta_3$ 细胞表面受体的方法。本发明更提供了抑制骨重吸收、治疗骨质疏松、抑制癌

症体液血钙过高症、治疗佩吉特病、抑制肿瘤转移、抑制癌生成（实体瘤生长）、抑制包括肿瘤血管生成的血管生成，治疗糖尿病视网膜病，抑制关节炎，牛皮癣和牙周病，以及抑制平滑肌细胞迁移（包括再狭窄）等方法。

- 5 基于本领域技术人元所熟知的标准实验室实验方法和技术，以及与已知有效化合物的比较，式 I 化合物可用来治疗有上述病理状态的患者。本领域技术人元皆知他们能够选择最适宜的本发明的化合物，这取决于各种因素，包括对用标准测定方法和动物模型实验结果的评价。

- 10 对患者上述一种病理状态的患者治疗时，包括给以有效治疗量的式 I 化合物，以控制该状态或延长患者的生存时间。所用的术语“抑制作用”是指减慢、阻断、停止或中止该疾病状态，但未必指的完全清除病理状态。延长患者的生存期，但无显著的有利的效果，说明在一定程度上对疾病有所控制。

- 15 如前所述，本发明化合物可用于各种生物学、预防和治疗领域中。这些化合物对预防或治疗 $\alpha_v\beta_3$ 整合素起作用的任何疾病或症状是有用的。

- 20 化合物和/或含有该化合物的组合物的剂量范围根据多种因素而定；包括类型、年龄、体重、性别、患者之病状，疾病的严重程度；用药途径，以及所用特定化合物的活性。所以剂量范围可以很宽。剂量水平可由每日每公斤体重大约 0.01mg 到大约 100mg，以治疗上述的各种疾病。

经注射给药的有效成分作为组合物制成剂型，置于例如生理盐水、右旋糖或水等适宜的载体中。每日合适的剂量有代表性的是每公斤体重大约 0.01 - 10mg，多次注射给药，这些取决于上述的因素。

- 25 哺乳动物需要作这种治疗给药时，将有效治疗量的化合物通常与一种或多种适于给药途径的助剂合用。可与化合物混合的有：乳糖，蔗糖，淀粉，烷酸的纤维素酯，纤维素烷基酯，滑石粉，硬脂酸，硬脂酸镁，氧化镁，磷酸和硫酸的钠盐或钙盐，明胶，西黄耆胶，藻酸钠聚乙炔吡咯烷酮，和/或聚乙炔醇，并打成片剂或装入胶囊以方便给药。另外，
30 化合物可溶于水、聚乙二醇，丙二醇，乙醇，玉米油，棉籽油，花生油，麻油，苜蓿醇，氯化钠，和/或各种缓冲液。其它助剂和用药方式在药剂界中是广泛皆知的。

本发明所用的药物组合物可进行常规的药剂学处理，例如灭菌，和/或也可包含常规的药剂学助剂，如防腐剂，稳定剂，保湿剂，乳化剂，缓冲剂，等等。

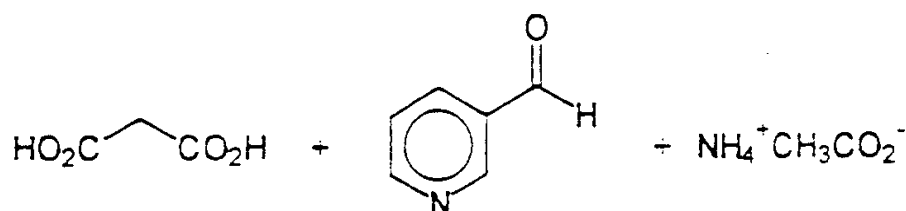
5 制备本发明化合物的合成通法列于流程图 I - XXI。对本发明各个方面的解释和实际的操作在本发明的适当之处叙述。下面的流程图和实施例只是对本发明加以说明。本领域的技术人员在理解和已知这些流程和实施例中所述的不同条件和过程后，可合成本发明的各种化合物。

除非特指，所有使用的原料和装置均可买到。

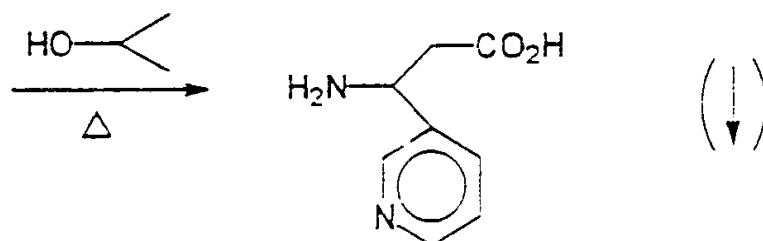
10

流程图 I

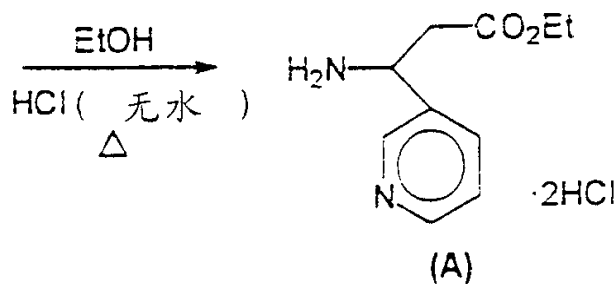
15



20



25



30

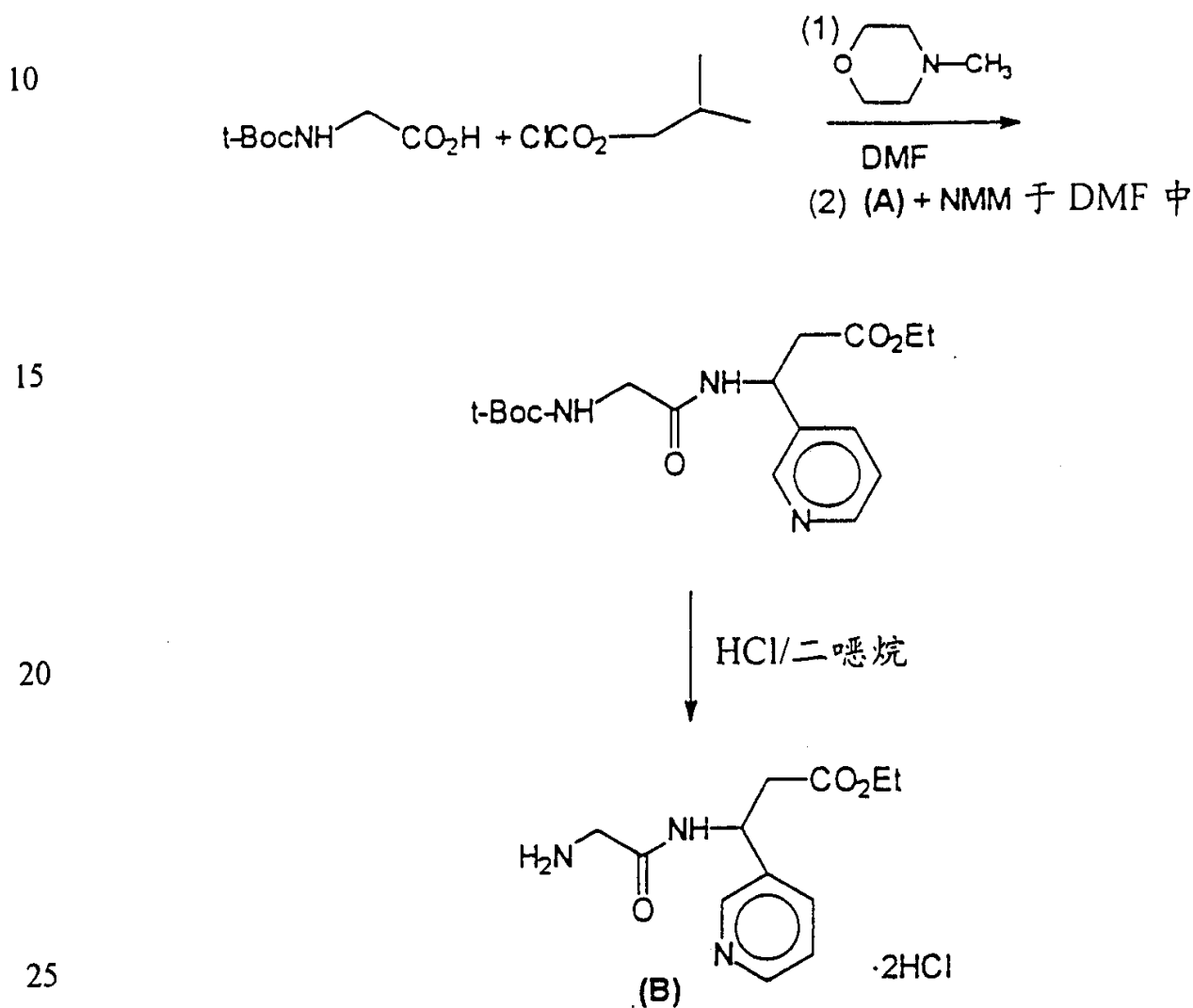
流程 I 叙述了吡啶基 β -氨基酸的合成, 它可用来合成 R^1 为吡啶基的本发明化合物。该反应可用常规的方法加以变换, 即用各种其它的适宜的醛代替吡啶甲醛, 从而制备其它的芳基、烷基或杂环基取代的 β -氨基酸。简要地说, 在流程 I 中将醋酸铵加到吡啶甲醛的异丙醇溶液中, 再加入丙二酸。搅拌回流反应混合物, 滤集生式的沉淀, 用热异丙醇洗涤, 干燥, 得 3-氨基-3-(3-吡啶基)丙酸。该酸在过量乙醇和过量 HCl 气的存在下加热, 合成其乙酯。

另外, 本发明用的 β -氨基酸可用改良的克诺维纳格反应得到 (Secor, H. V.; Edwards, W. B. J. Org. Chem. 1979, 44, 3136-40; Bellasoued, M.; Arous-Chtar, R.; Gaudemar, M. J.; J. Organometal. Chem. 1982, 231, 185-9), 通过与西佛碱经利付马斯基反应得到 (Furukawa, M.; Okawara, T.; Noguchi, Y.; Terawaki, Y. Chem. Pharm. Bull. 1978, 26, 260), 麦克尔加成到丙烯酸衍生物而得到 (Davies, S. G.; Ichihara, O. Tetrahedron: Asymmetry 1991, 2, 183-6; Furukawa, M.; Okawara, T. R.; Terawaki, Y. Chem. Pharm. Bull. 1977, 25, 1319-25)。新近的方法包括用有机金属试剂在 Pd 或 Zn 调节的偶联反应中而得到 (Konopelski, J.; Chu, K. S.; Negrete, G. R.; J. Org. Chem. 1991, 56, 1355; Mokhallalati, M. K.; Wu, M. J.; Prigden, L. N. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 47-50), 从而补充了如 β -酮酯还原氨化的较传统的反应。

外消旋的 β -烷基 β -氨基酯也可方便地由相应的 β -内酰胺于乙醇中用无水 HCl 气处理而制得。 β -内酰胺是由相应的烯和异氰酸氯磺酰酯反应而制得 (Szabo, W. A. Aldrichimica Acta, 1977, 23 和它所引用之文献)。后面的方法用于制备 α -和 β -取代的 β -氨基酸 (Manhas, M. S.; Wagle, D. R.; Chong, J.; Bose, A. K., Heterocycles, 1988, 27, 1755。)另一个合成 α -取代的 β -氨基酸的途径是在 20-80 $^{\circ}\text{C}$ 温度范围内, 于 20-100 atm 压力下, 用瑞尼镍还原氰乙酸酯 (Testa, E.; Fontanella, L.; Fava, F., Farmaco Ed. Sci., 1958, 13, 152; Testa, E.; Fontanella, L., Annalen 1959, 625, 95)。此外, 有多种制备 β -氨基酸的方法, 可经还原酮酸的脞 (Gootijes, J.; Nomte, W. Th. Rec. Trav. Chem. 1953, 72, 721),

还原脒 (Anziegin, A.; Gulewivich, W. Z. Physiol. Chem., 1926, 158, 32), 以及由硝基丙酸来制备。最终产物的纯化通常用反相高效液相色谱 (RP HPLC) [高效液相色谱, 蛋白和肽化学, F.Lottspeich, A.Henscher, K.P.Hupa, (eds.)Walter DeGruyter, 纽约, 1981]或用结晶法纯化。

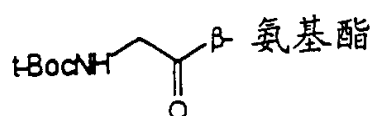
流程图 II



流程图 II 说明了用于将 α -氨基酸偶联到以流程图 I 制备的 β -氨基酸的方法。这样制得的化合物用于偶联到取代的苯甲酸化合物, 以制备本发明所要的化合物。该方法可用常规方法改良而将其它的氨基酸偶联到流程 I 所制备的 β -氨基酸酯上。

简言之，于流程 II 中将 N - 甲基吗啉加到 t - Boc - 甘氨酸的 DMF 溶液中，然后加入氯代甲酸异丁酯。在另一烧瓶内，该取代的 β - 氨基酸的 DMF 溶液与 N - 甲基吗啉混合，将两个混合物于室温下混合，生成

5

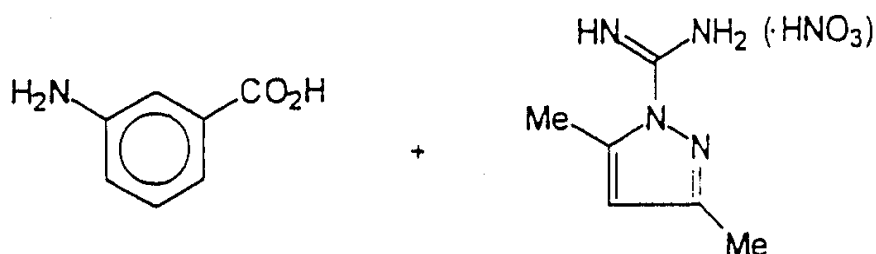


得到的产物用 HCl/二噁烷去保护基，生成(B)。

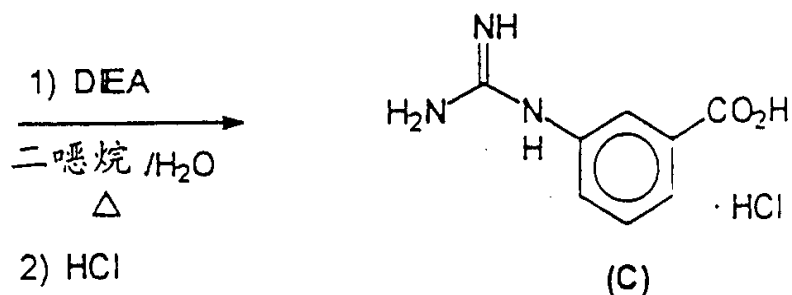
10

流程图 III

15



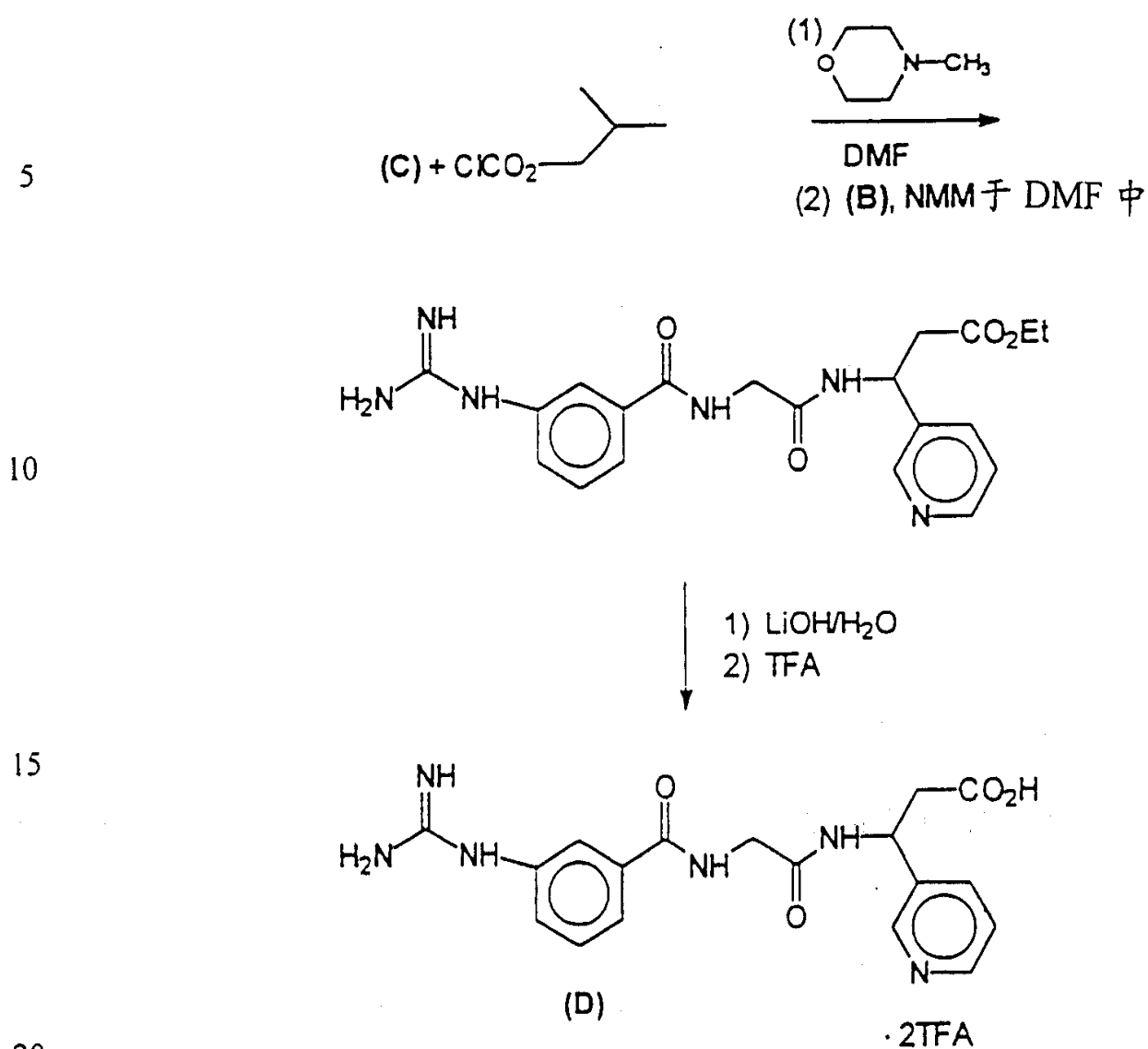
20



流程图 III 是用于制备本发明的胍基苯甲酸部分的方法学说明，它可用
25 来与甘氨酸 - β - 氨基酸进行偶联。这也可用本领域熟知的其它适宜的胍基化试剂完成，例如用吡唑 - 甲脒 - 盐酸盐(Aldrich)。流程图 III 的方法可用常规的方法和技术改进，以制备用来同 β - 氨基酸偶联的其它化合物。

简言之，于流程图 III 中，将 3 - 氨基苯甲酸加到 3,5 - 二甲基吡唑
30 - 1 - 甲脒硝酸盐于二噁烷、水和 DIEA 的溶液中。搅拌回流该混合物，滤集沉淀，洗涤，干燥。沉淀再与水混成浆状，用盐酸酸化，浓缩，除去溶剂，剩余物于乙醚中成浆状，干燥，得 3 - 胍基苯甲酸盐酸盐(C)。

流程图 IV



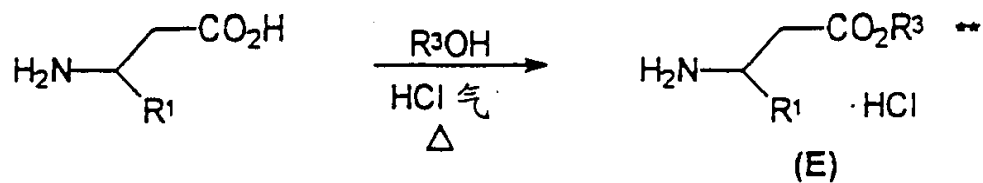
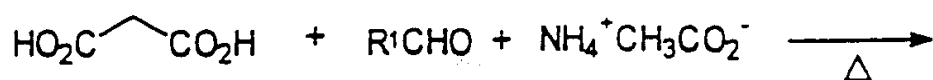
流程 IV 是用于将胍基苯甲酸(C)偶联到本发明所需化合物的β - 氨基酯(B)部分的方法学说明。该方法可用本领域技术人员熟知的常规方法加以改进。

25 简言之，在流程 IV 中，将氯甲酸异丁酯加到 3 - 胍基苯甲酸(C，流程 III 中制得)于 DMF 和 N - 甲基吗啉的混合液中。搅拌反应液，将β - 氨基酯化合物(B)(流程 II 制得)于 DMF 和 N - 甲基吗啉的浆液分次加入。搅拌反应液，滤集沉淀，用 DMF 洗涤。除去 DMF。得到的酯溶于水中，用乙醚洗涤，水相中加入 LiOH，搅拌大约 1 小时。溶液用三氟乙酸处理

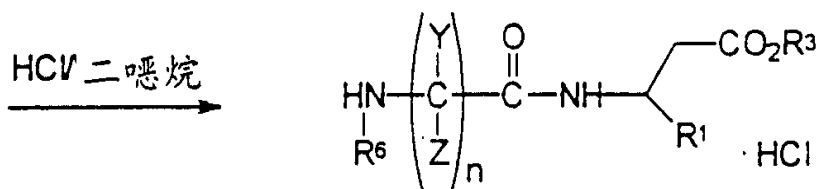
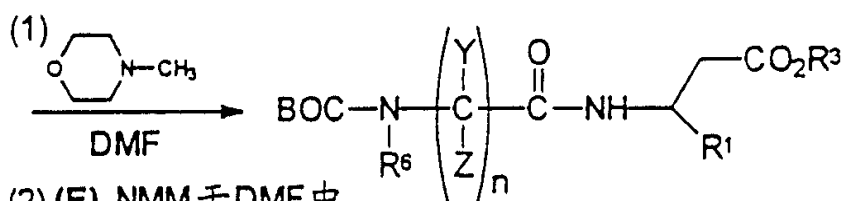
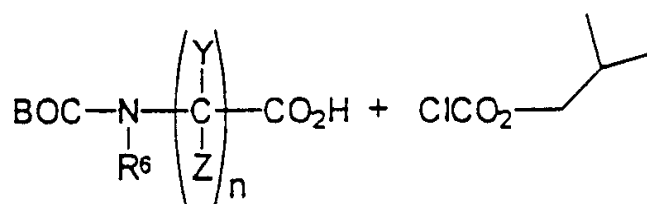
30 至 pH = 5，产物用 RPHPLC 纯化得所需化合物(D)。

流程图 V

步骤 A

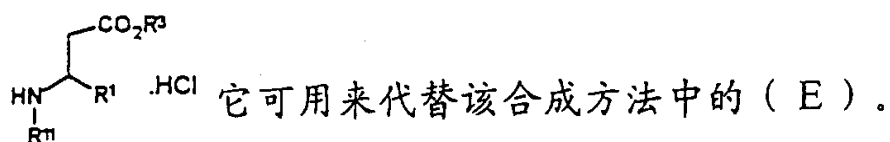


步骤 B



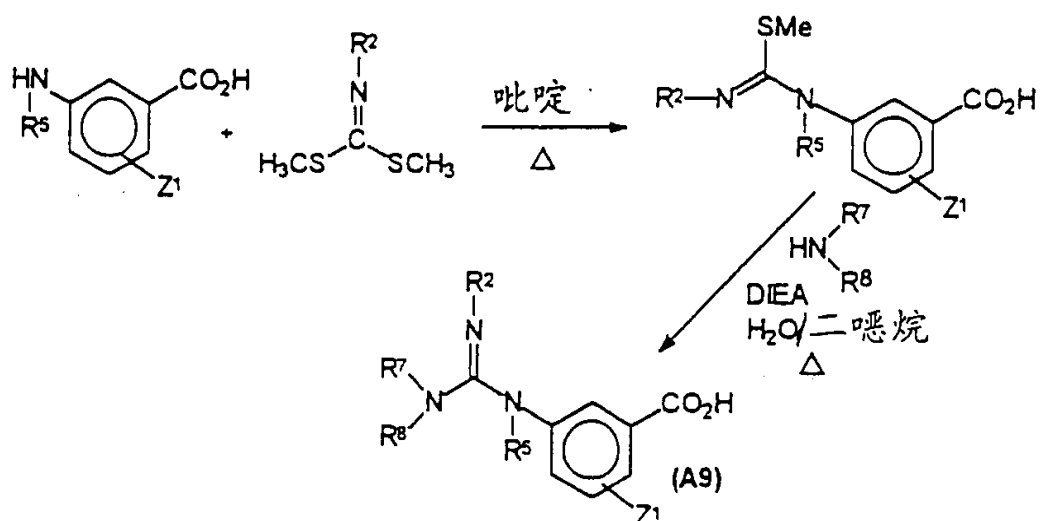
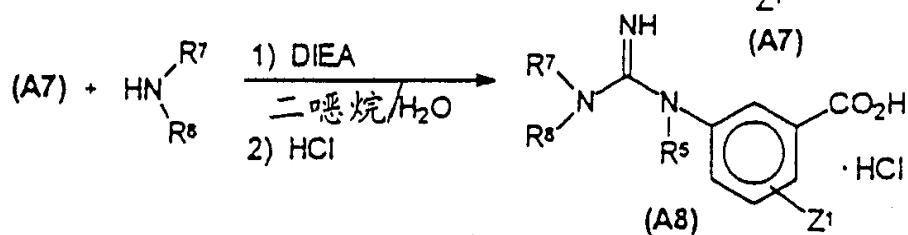
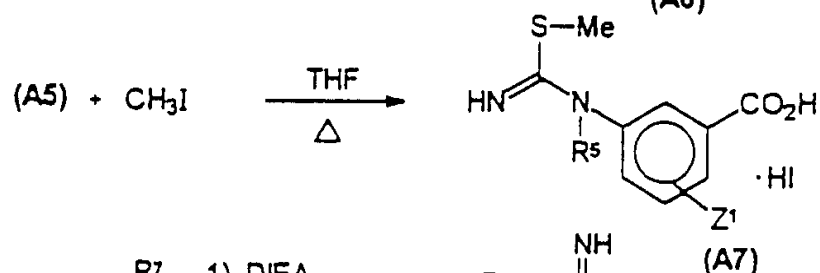
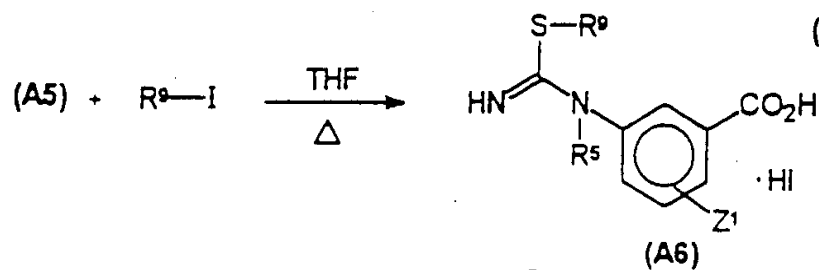
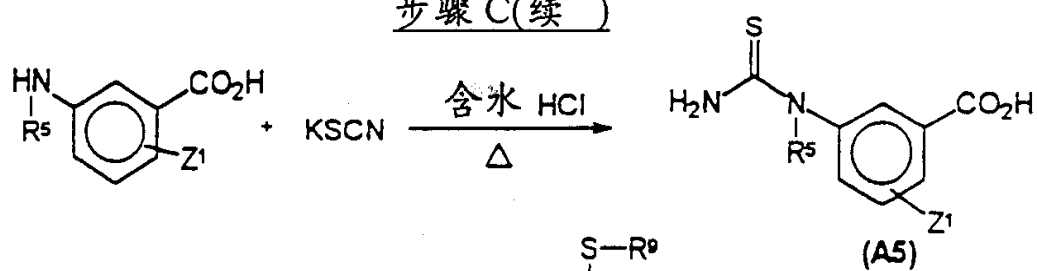
(F)

**若 R^{11} 不是氢; 用标准的烷化方法进行该烷化反应, 生成



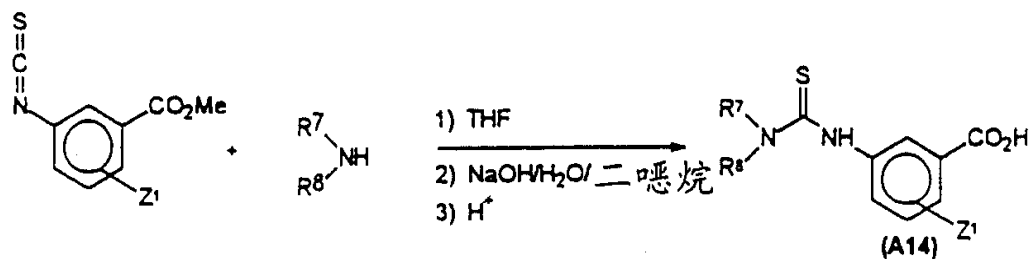
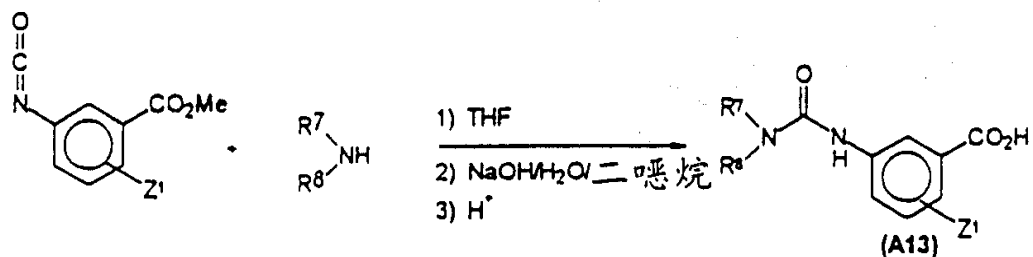
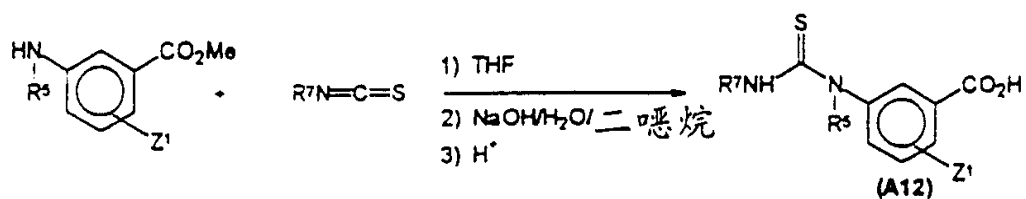
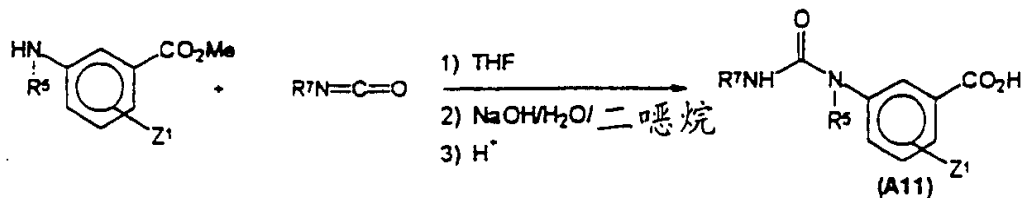
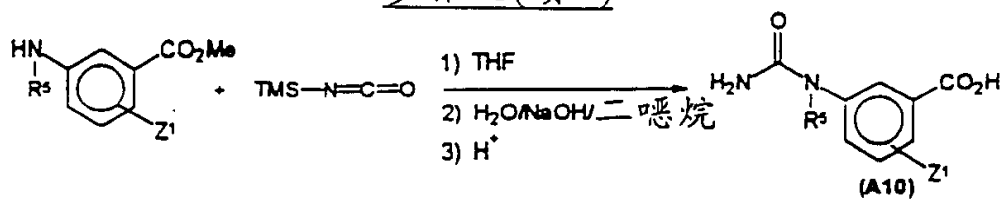
流程图 V(续)

步骤 C(续)



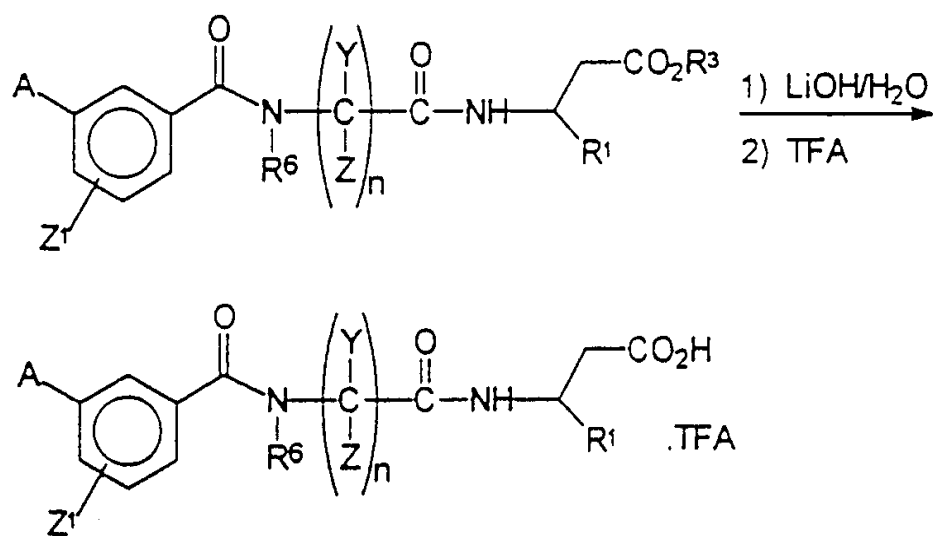
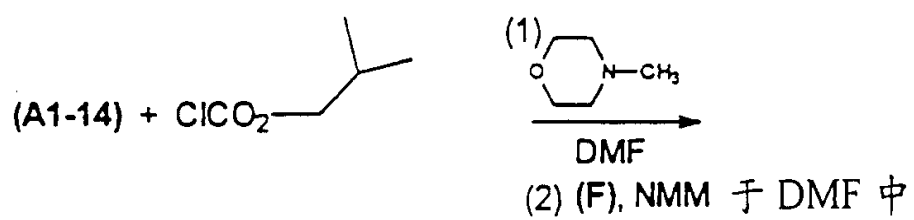
流程图 V(续)

步骤 C(续)



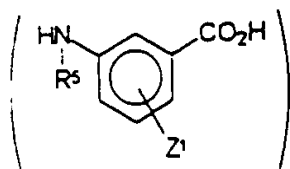
流程图 V(续)

步骤 D



流程 V 是用于制备本发明各种化合物的方法说明。该方法可由下面的实例和流程 I - IV 的更具体的说明。该方法可由本领域技术人元所改进，用常规方法已知的试剂和条件替换，生成所需的化合物。

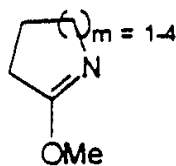
具体地说，在流程 V 和步骤 C 中，在合成中间体苯甲酸(A₁)到(A₁₄)中，起始氨基苯甲酸



10 或者可以买到，或者可经还原相应的硝基苯甲酸得到，后者可买到或通过硝化相应的苯甲酸接着，还原为所要的氨基苯甲酸而合成。这些化合物的 R⁵ 都是氢。若 R⁵ 不是氢，则可用常规方法将氨基进行烷基化。

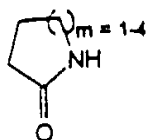
此外，中间体(A₂)的合成通常也可按美国专利 3202660 所述的一般方法由相应的氨基苯甲酸制备。

15 在合成中间体(A₃)中所用的



可由

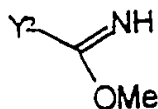
20



与(Me)₃OBF₄ 于二氯甲烷中合成。

在合成中间体(A₄)中所用的

25



可由 Y² - CN 和甲醇(1 当量)和氯化氢气(1 当量)于庚烷中合成。

在流程 V 中的所有的试剂或可买到，或可由本领域技术人元所熟知的方法合成之。

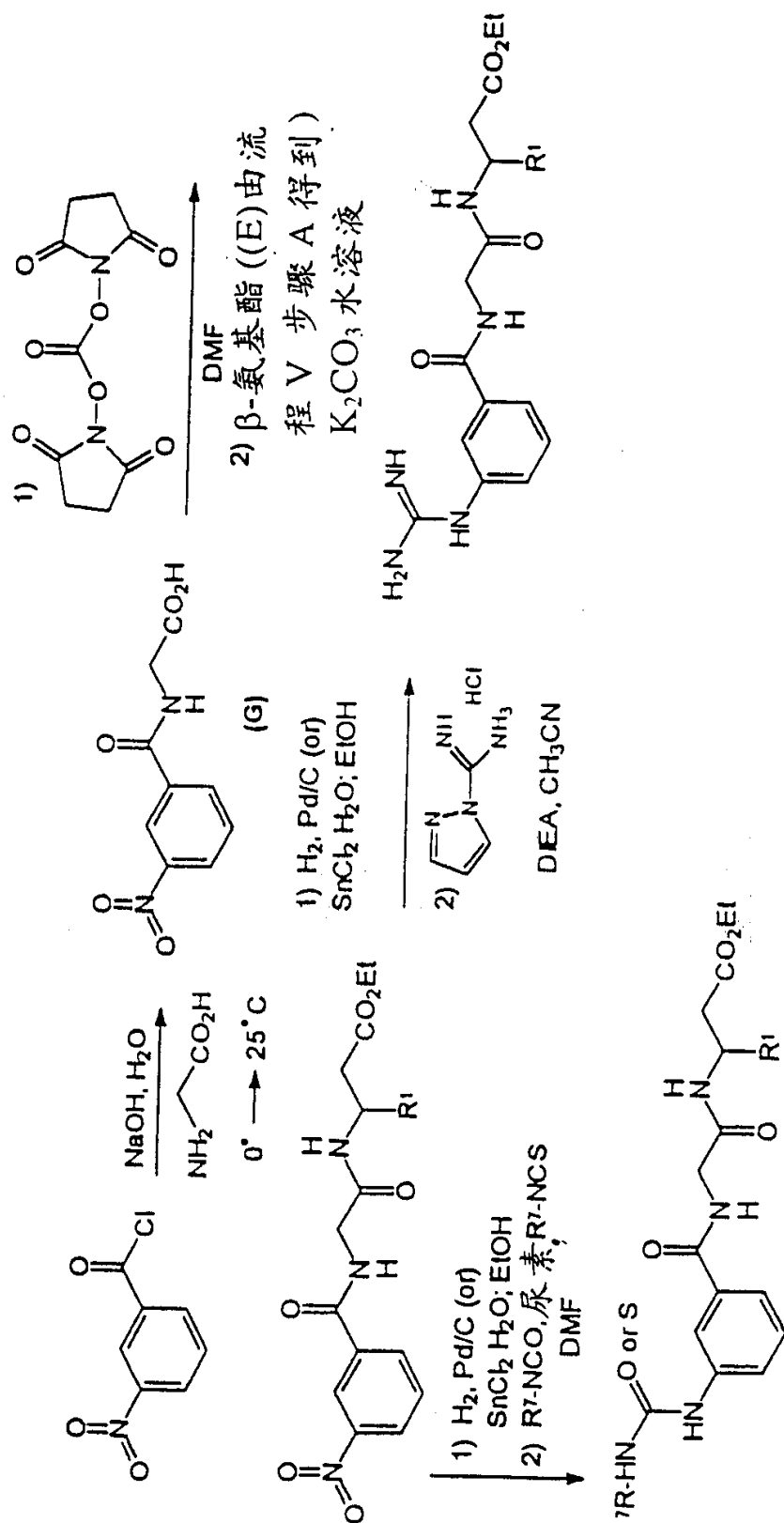
30

流程图 V 步骤 C[(A₁)到(A₁₄)]中间体与中间体(F)(流程 V 的步骤 B)的偶联反应除了在流程 V 的步骤 D 所述的混合酸酐法外，还可由本领域技术人元熟知的其它偶联剂进行。

用于制备醛(R¹)的方法于流程 VA 中作了说明，该醛无市售，它用来制备流程 V 步骤 A 所述的 β - 氨基酸。该 β - 氨基酸然后再用来合成本发明化合物，如流程 V 的步骤 A 到 D 所述。

其它这样的方法对本领域技术人元也是已知的，并且可用来合成用于制备本发明化合物的醛类，

流程图 VI(A)



流程图 VI(B)

流程 VI(A)是合成式 I 化合物的另一方法，所有的试剂或者可以买到，或者用本领域技术人元已知的方法得到。

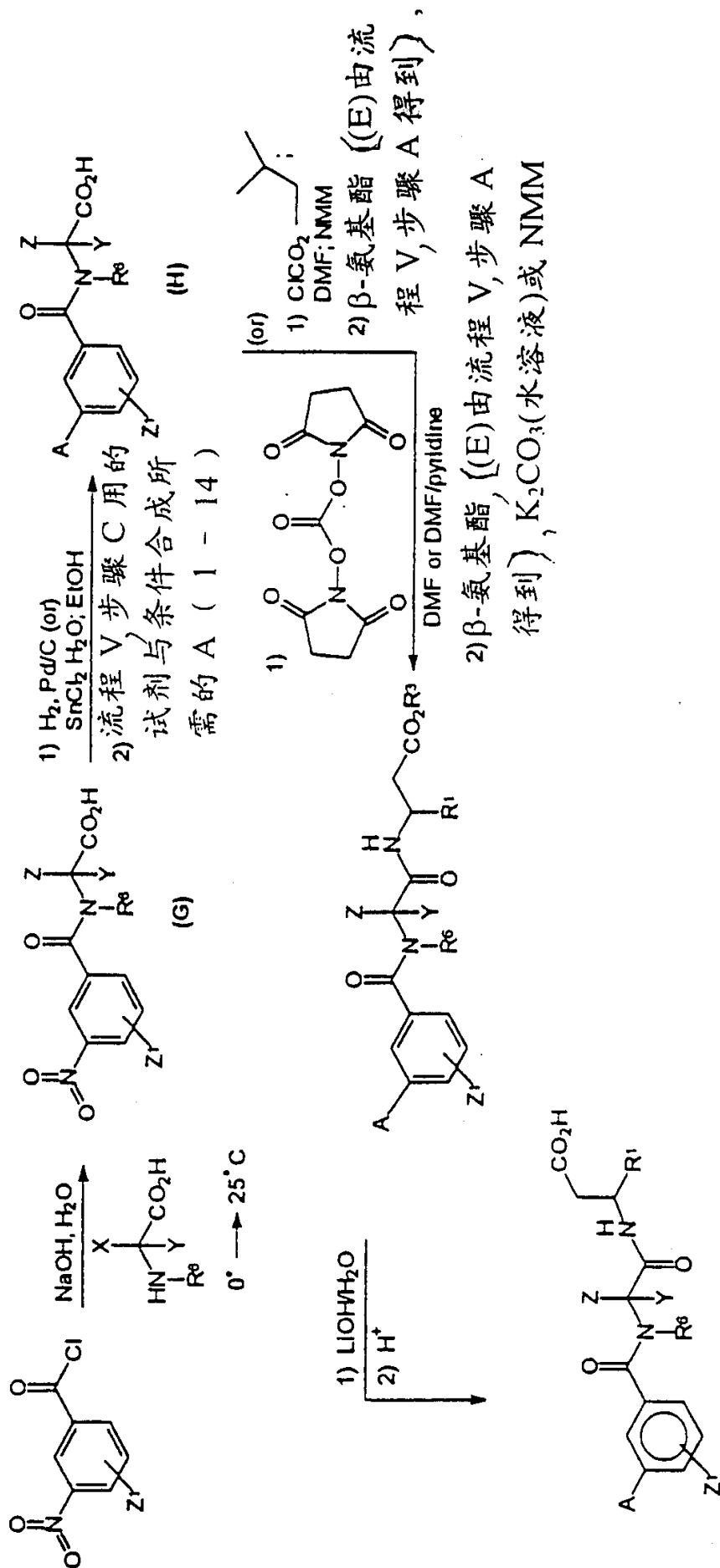
β - 氨基酯的合成如同在流程 V 步骤 A 制备化合物(E)中所述的那样。

- 5 偶联、胍基化或形成脲和硫脲，可用另外的方法，并为本领域技术人元所熟知。

流程 VI(B)是合成本发明的另外的方法。所有的试剂或可买到，或用标准的已知方法得到。

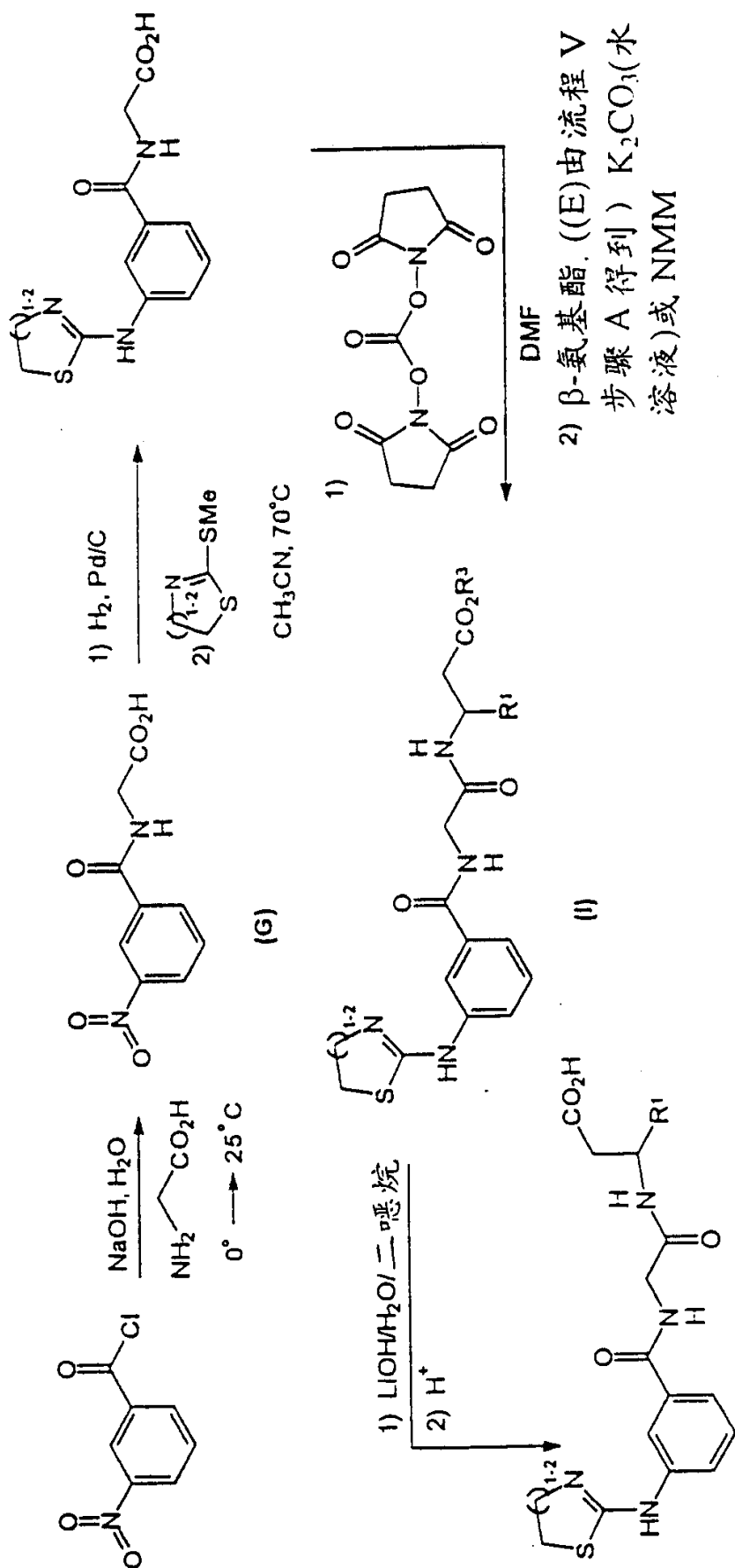
流程图 VII(A)

流程图 VII (B)



流程 VII(A)和(B)与流程 VI(A)和(B)相似,是合成本发明化合物的另外的方法(流程 VII(B)比流程 VII A 更加通用)。与流程 VI 一样,试剂和条件并不局限于这些流程中所述的,而是可用本领域技术人员熟知的其它试剂替换。

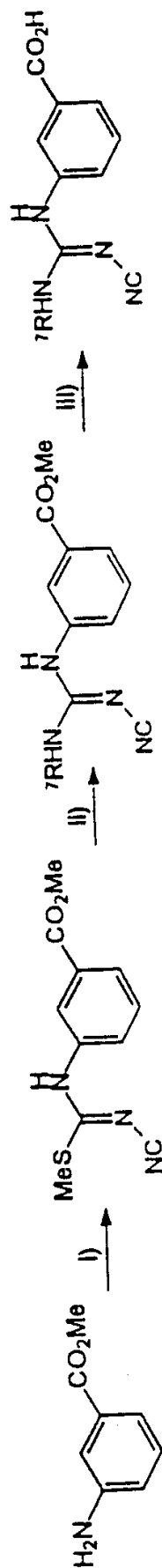
流程图 VIII



流程 VIII 是合成通式 I 的基团 A 化合物的说明, A 是氨基噻唑啉或氨基噻嗪。所有的原料和试剂都可买到, 或在所给的其它流程图和实施例中所述来制备。另外的偶联方法或试剂和条件也可用本领域技术人员所熟知的其它方法, 试剂和条件。

流程图 IX

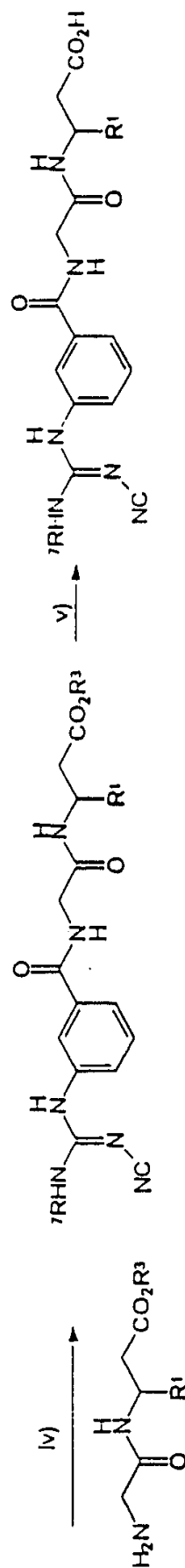
氰基脒



R⁷ = Bn, 实施例 I
R⁷ = Me, 实施例 J
R⁷ = H, 实施例 K
R⁷ = Et, 实施例 L

R⁷ = Bn, 实施例 E
R⁷ = Me, 实施例 F
R⁷ = H, 实施例 G
R⁷ = Et, 实施例 H

实施例 D



R⁷ = Bn, R¹ = Ph, 实施例 136
R⁷ = Me, R¹ = Ph, 实施例 137
R⁷ = H, R¹ = Ph, 实施例 138
R⁷ = Et, R¹ = Ph, 实施例 139
R⁷ = Me, R¹ = 乙炔基, 实施例 141

R⁷ = Bn, R¹ = Ph, R = Bn, 实施例 132
R⁷ = Me, R¹ = Ph, R = Bn, 实施例 133
R⁷ = H, R¹ = Ph, R = Bn, 实施例 134
R⁷ = Et, R¹ = Ph, R = Et, 实施例 135
R⁷ = Me, R¹ = 乙炔基, R = Et, 实施例 140

i) 吡啶, N-氰基二硫代亚氨基碳酸二甲酯, 70 °C. ii) R⁷NH₂, EtOH, 回流. iii) THF, MeOH, H₂O, NaOH.
iv) CH₂Cl₂, DMAP, NEt₃, EDCI. v) THF, MeOH, H₂O, NaOH, 2)H⁺.

流程 IX、X 和 XI 是合成本发明特定化合物的另外的实例。所有的原料和试剂可买到，或在本说明中已述。本领域技术人元可用另外的方法、试剂和条件进行合成。

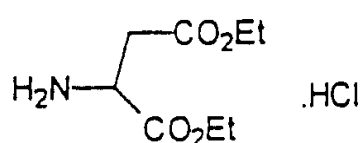
5

流程图 XII

化合物中

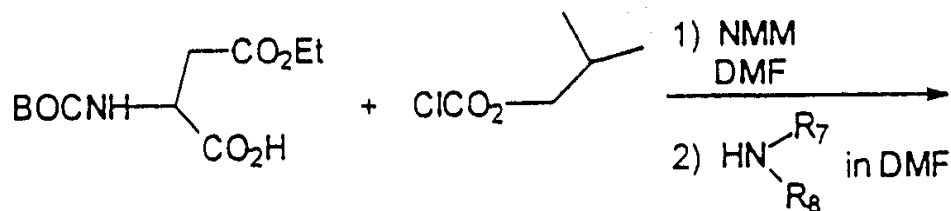
- 1) $R^1 = CO_2H$
(E) 可以买到

10



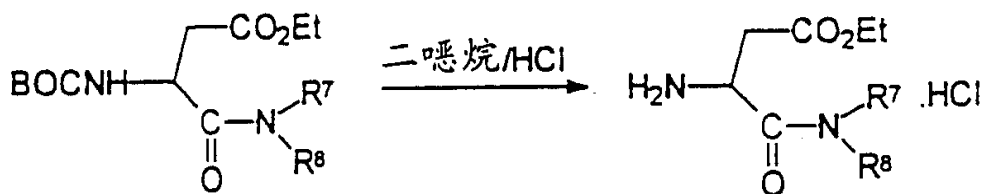
- 2)
 $R^1 = \begin{array}{c} O \\ || \\ C-N \\ / \quad \backslash \\ R_7 \quad R_8 \end{array}$

15

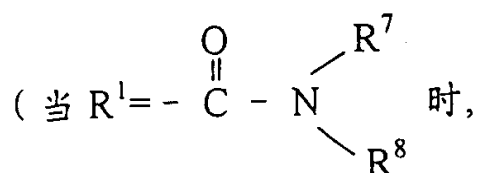


20

(可买到)

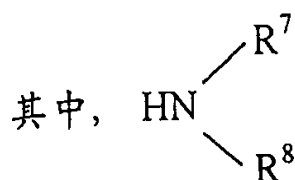


25



(E) 由流程 V 步骤 A 得到)

30

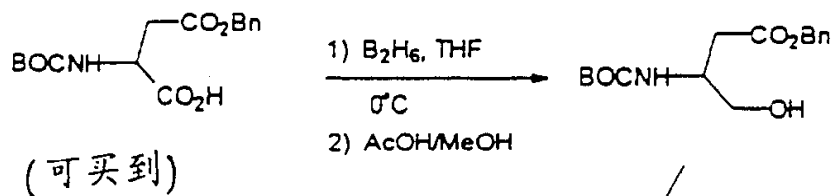


系指氨基酸, 该氨基酸由适宜的保护基团保护。

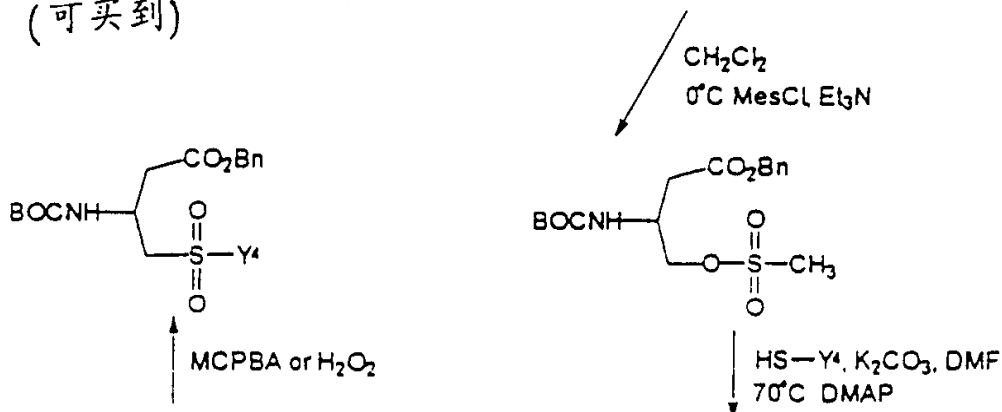
制备其它的 R¹ 基的另外合成方法如下:

流程图 XII (续)

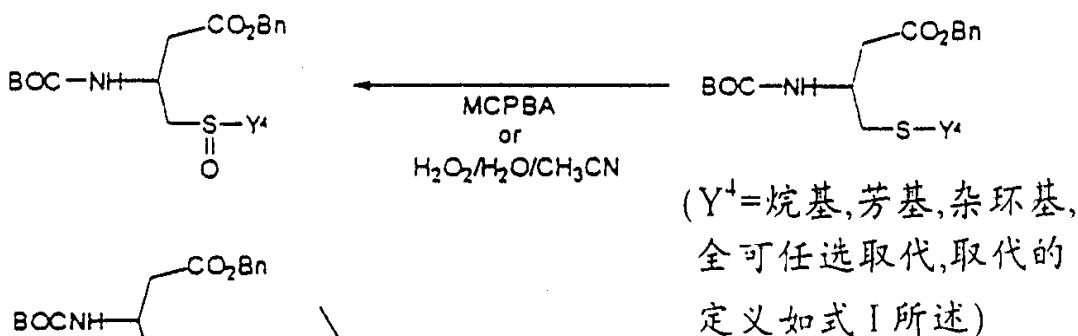
5



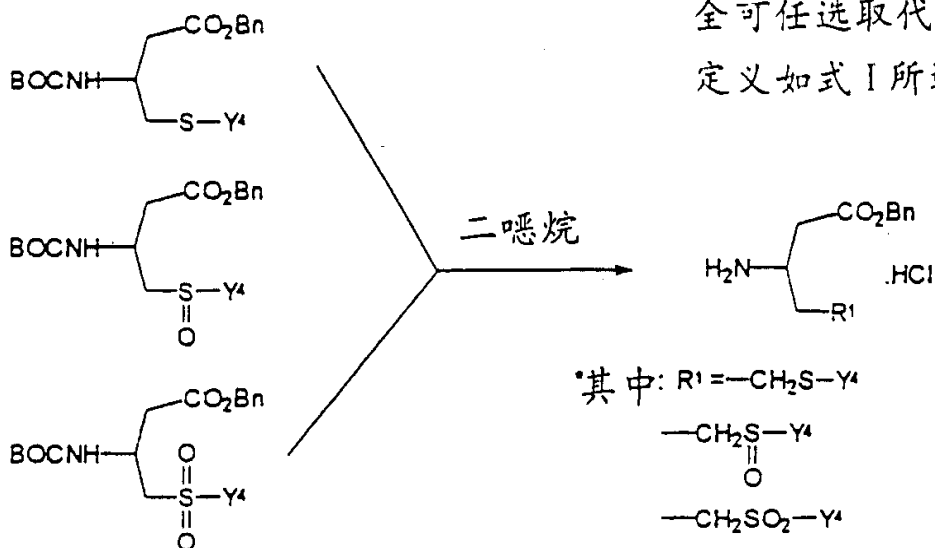
10



15



20



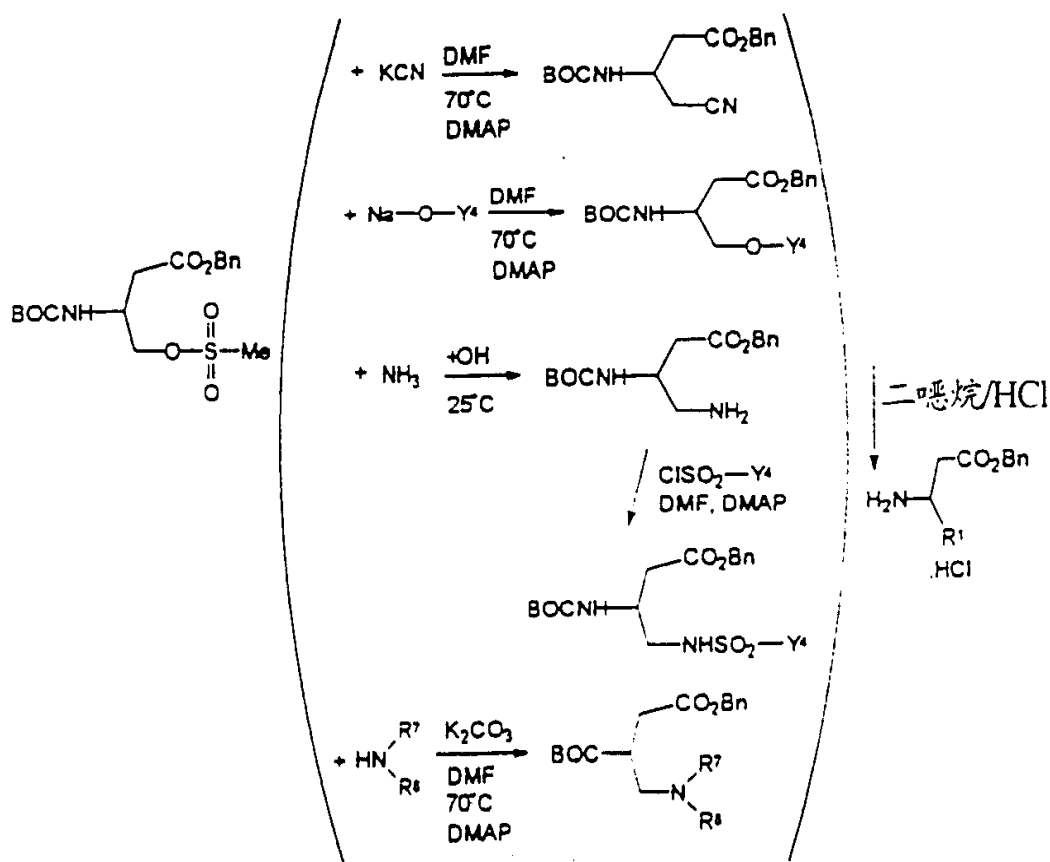
25

30

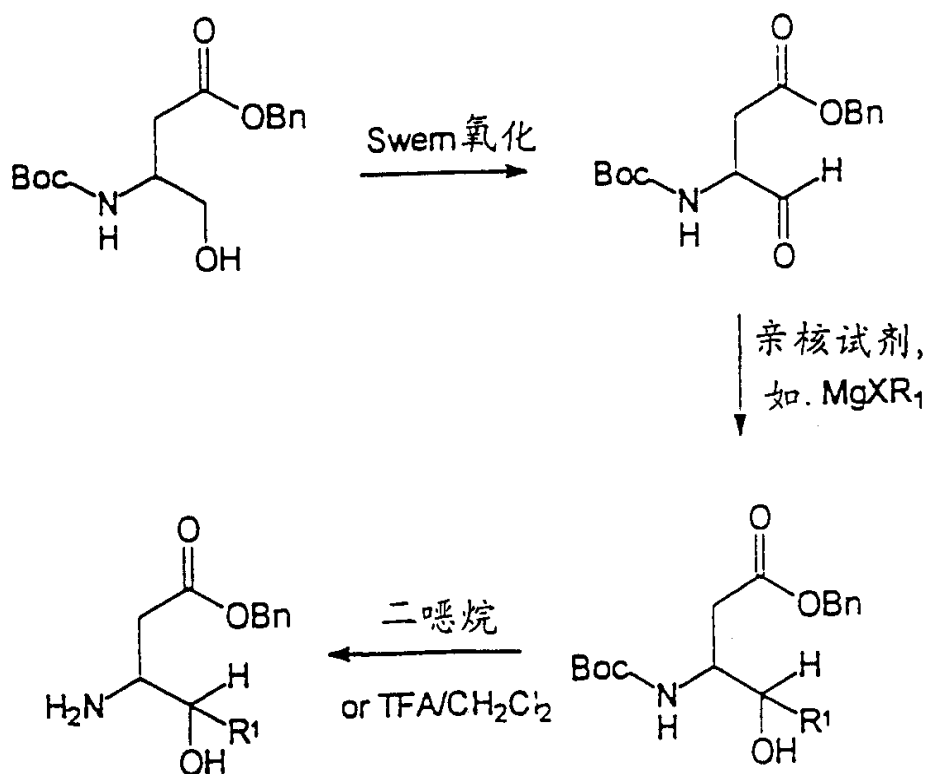
*这些均可进一步作为中间体, 如在用于例举本发明化合物的合成方法的各个流程中的(E)。

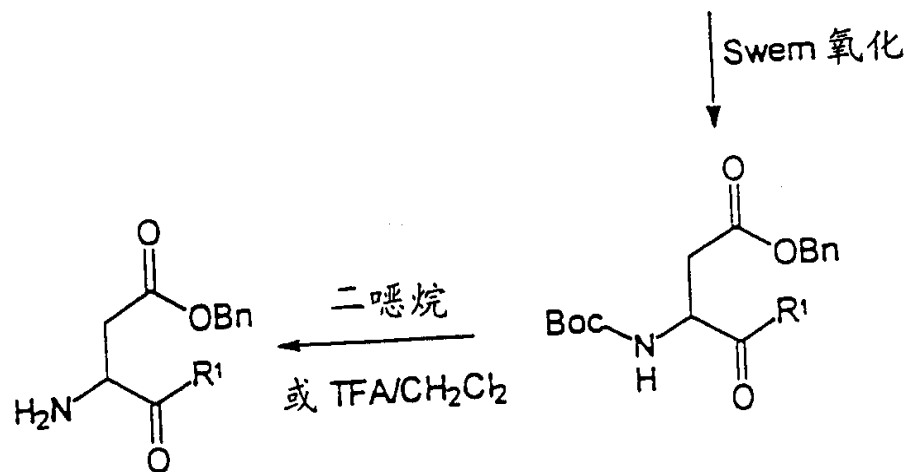
流程 XII (续)

本发明化合物的 R¹ 为取代的烷基时, 可用类似的方法按下述反应进行合成:



XIIA

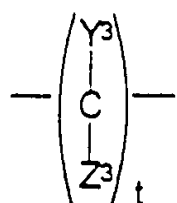




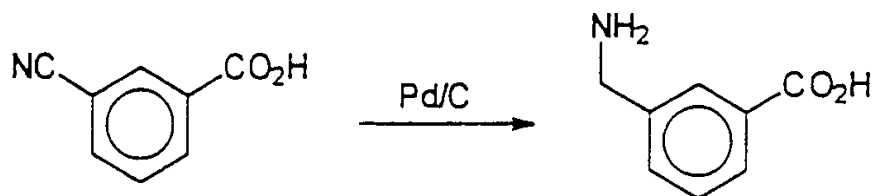
- 10 流程 XII A 概括了在流程 XII 中由天冬氨酸酯合成保护的天冬氨酸酯的方法，是由 Swern 氧化反应并与亲核试剂如可买到的或用标准方法制备的格氏试剂与该醛反应，从而得到 C - 4, R₁ - 取代的天冬氨酸酯衍生物。伯胺产物可用标准的酸性条件除去 BOC 基来制备，得到中间体β - 氨基酸(如流程 I)。BOC 保护的 C - 4 取代的醇可转化成酮衍生物，
- 15 接着用第二次 Swern 氧化作用，再除去 BOC，得到所需的中间体胺(如流程 I)。

为了合成如下的化合物，其中

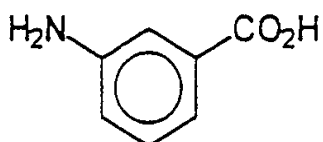
流程图 XIII



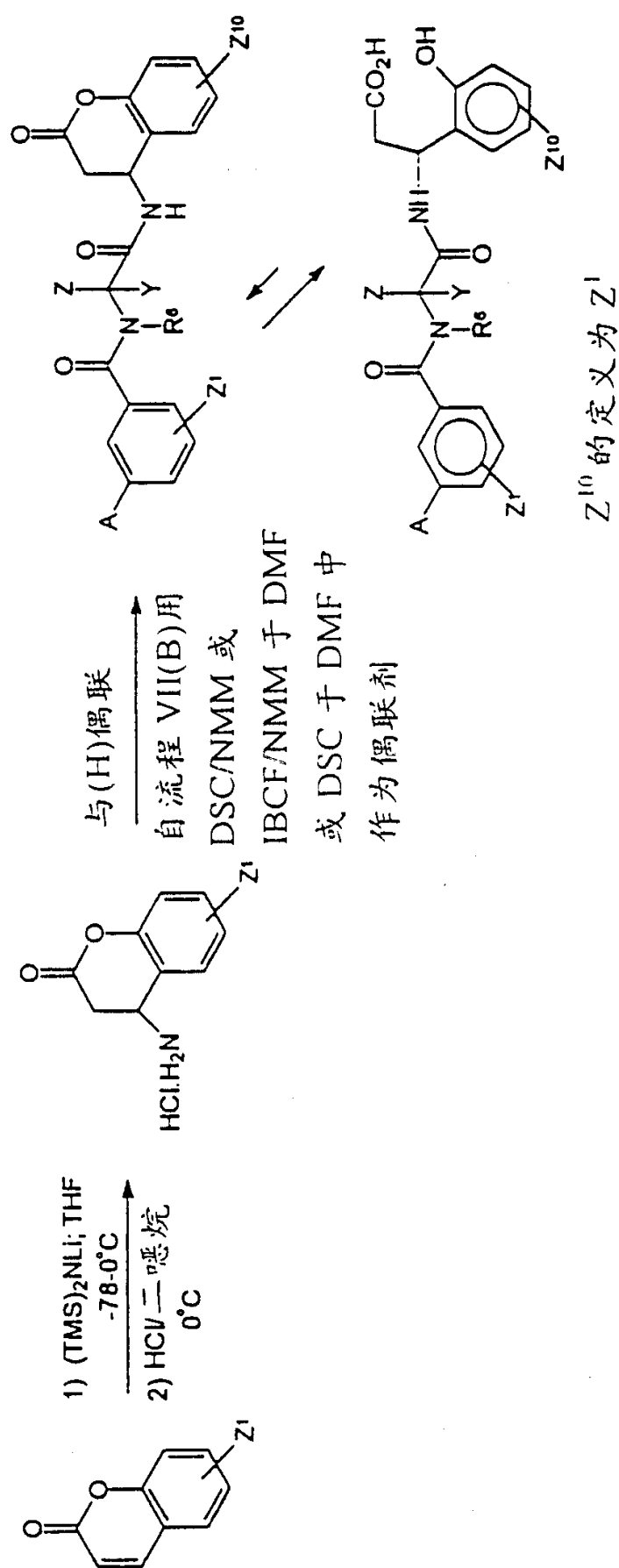
其中 $t = 1$, Y³ 和 Z³ 均为氢



然后用同样的方式进一步衍生化，如同前面流程中的列举得到的那样。

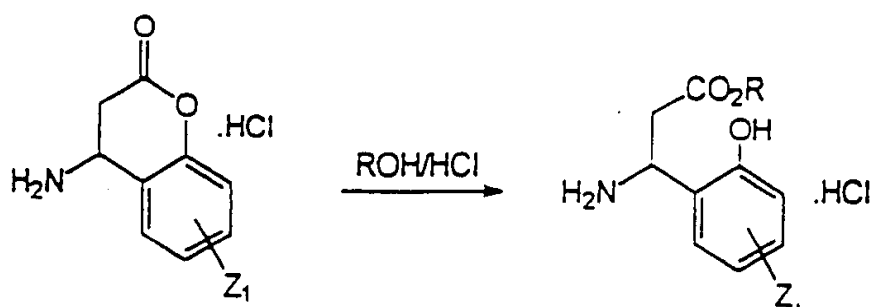


流程图 XIV

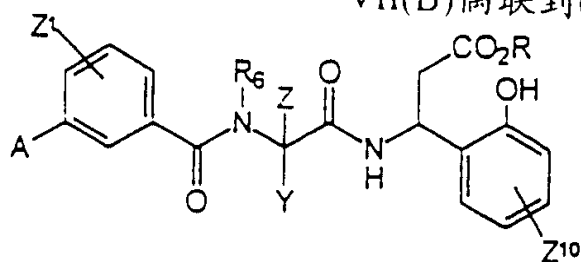


流程 XIV 为合成氨基氢化香豆素的方法(参见 J.Rico ,
Tetr.Let.1994 , 35 , 6599 - 6602),它容易开环生成 R¹ 为邻羟基苯基的
部分,并进而用 Z¹ 取代。

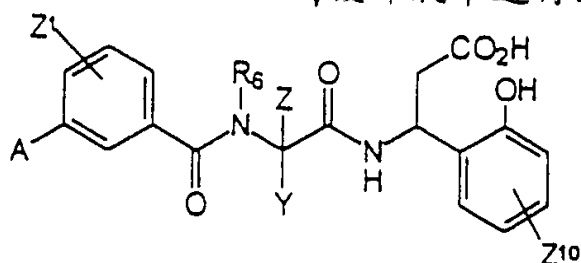
流程图 XIV A



用 DSC/NMM 或 IBCF/NMM
于 DMF 中活化的方法由流程
VII(B)偶联到(H)



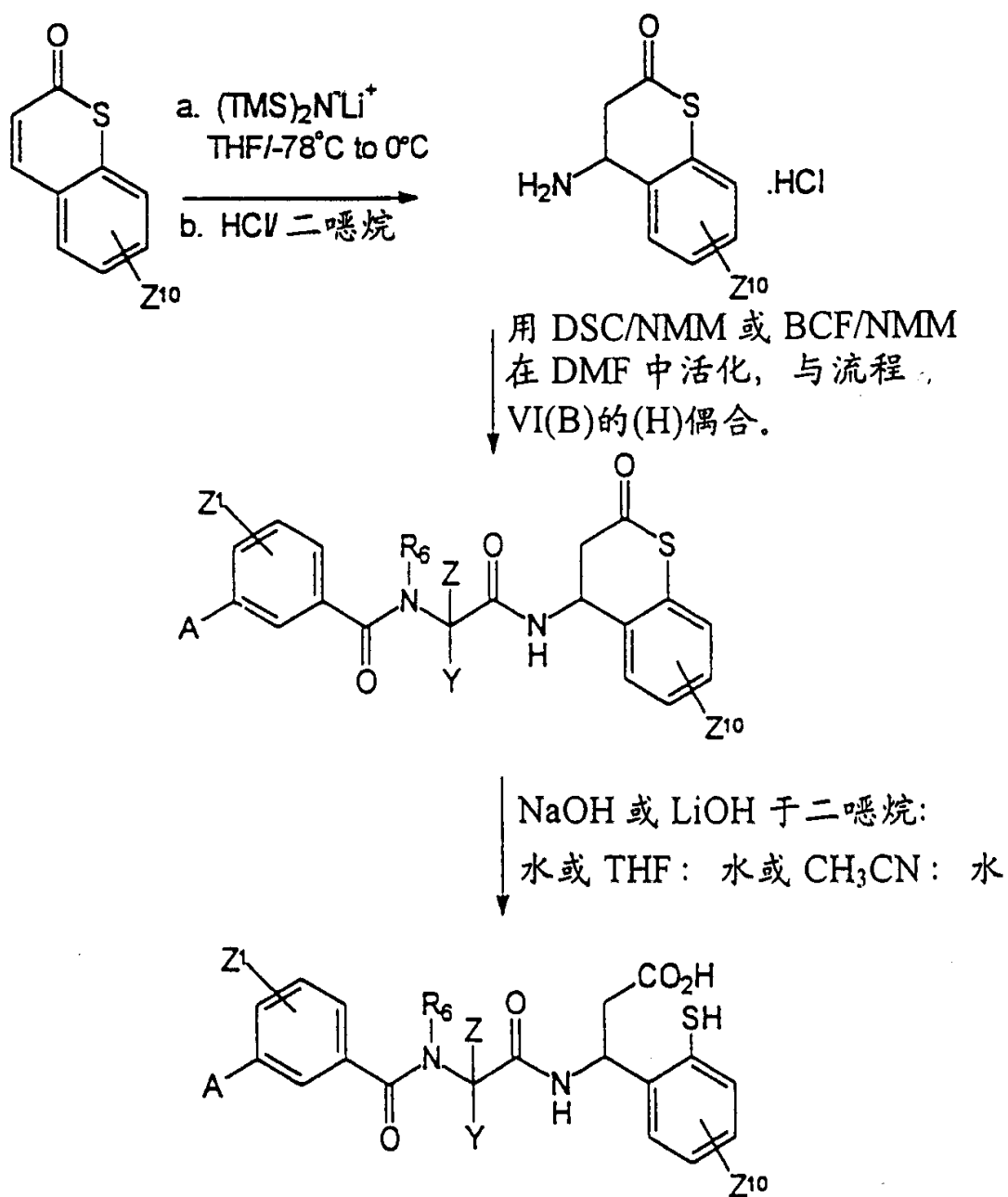
或用 a. NaOH 或 LiOH 于二噁烷:
水中或是 THF:H₂O,或是
CH₃CN:H₂O
或用 b. 猪肝酯水解(PLE)在水性
缓冲液中进行或用 c. 酸性水溶液



Z¹⁰ 的定义与 Z¹ 相同

流程 XIV A 是合成氨基氢化香豆素酯的方法，是由流程 XIV 的氨基氢化香豆素制备，然后与流程 VII(B) 的中间体 (H) 偶联，用 DSC/NMM/DMF 使 (H) 活化或用 IBCF/NMM/DMF，继之用氨基氢化香豆素酯盐酸盐/NMM 活化 (H)。最后用标准条件进行水解，生成羧酸衍生物。

流程图 XIV B



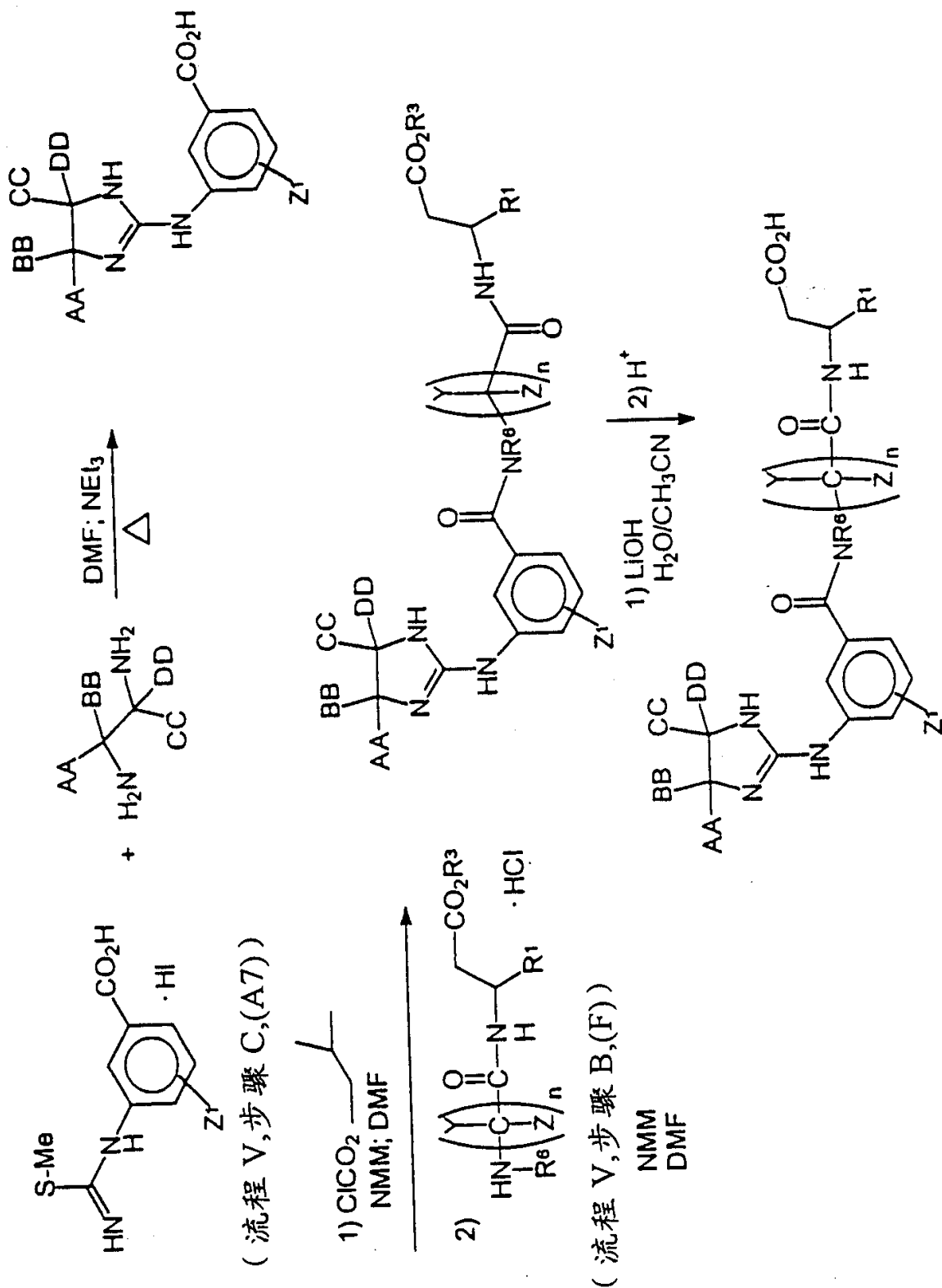
Z^{10} 的定义与 Z^1 相同

流程 XIV B 是由硫代香豆素合成 4 - 氨基氢化硫代香豆素的方法。
硫代香豆素可根据 J.A.Panetta 和 H.Rapoport, J.Org.Chem., 1982, 47, 2626 - 2628 及该文中所引用的文献的方法容易地制备, 并且按照
5 流程 XIV 的方法转变成 4 - 氨基氢化硫代香豆素。用类似于流程 XIV 和 XIV A 的方法将氨基氢化硫代香豆素与流程 VII(B)的中间体(H)偶联。用碱(例如 LiOH 或 NaOH)于水性有机溶剂中进行水解, 生成羧酸 - 硫醇产物。

流程 XVI 是合成本发明的 A 为环脲的化合物的另一种方法。本领域技术人元熟知的另外的试剂和物质可适宜地用本领域技术人元熟知的物质代替，从而生成所需的化合物。

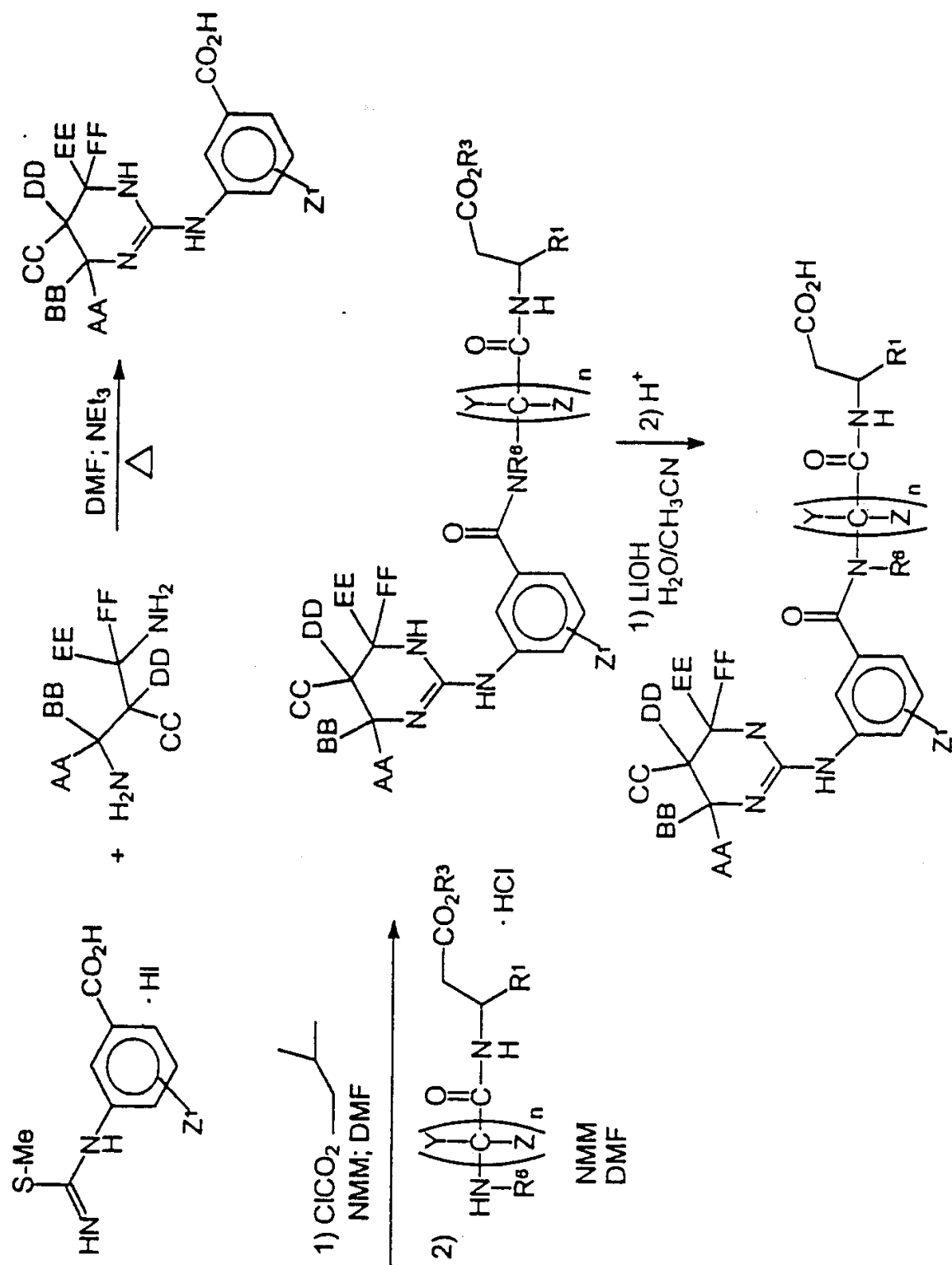
流程图 XVII

(1)



流程图 XVII (续)

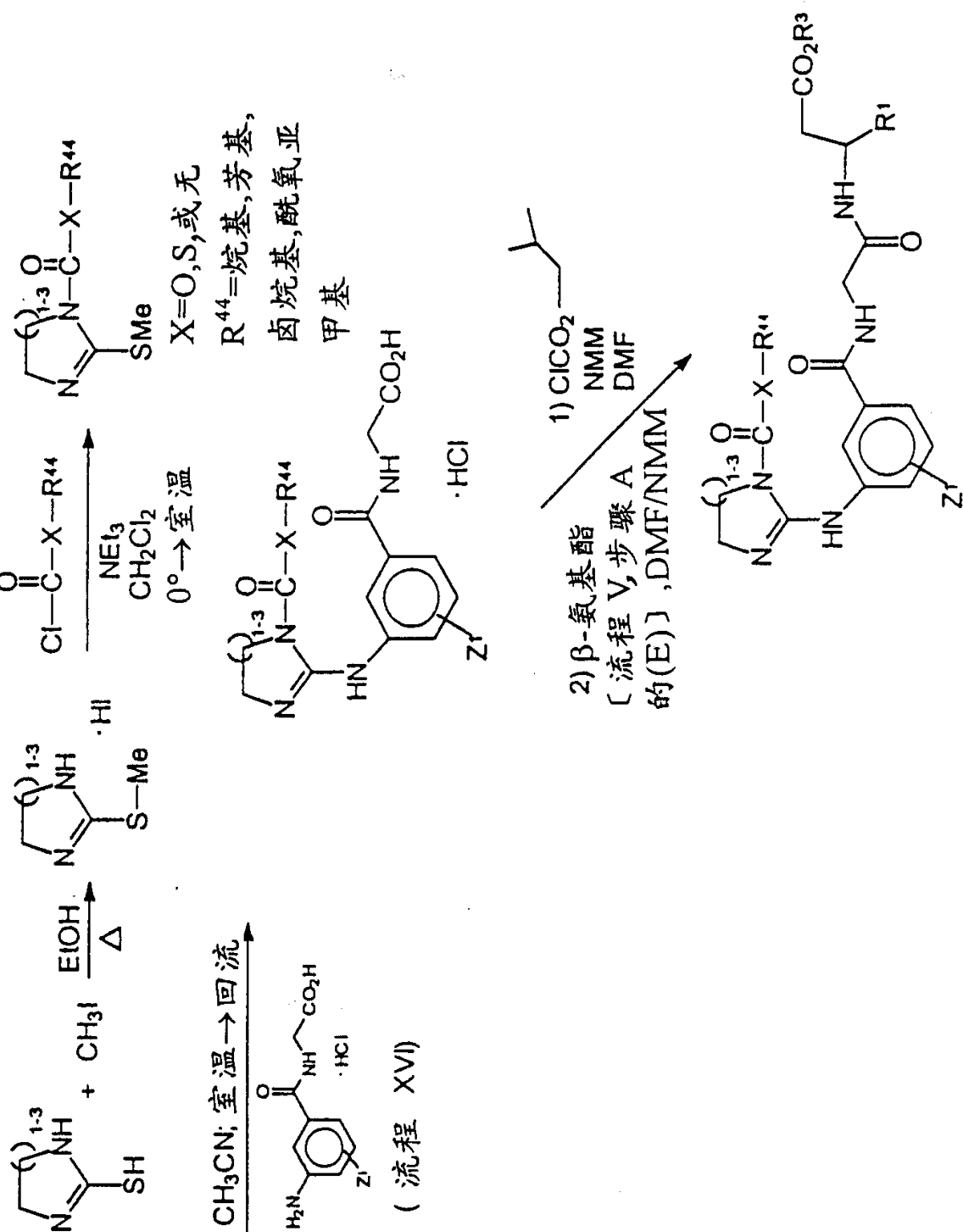
(2)



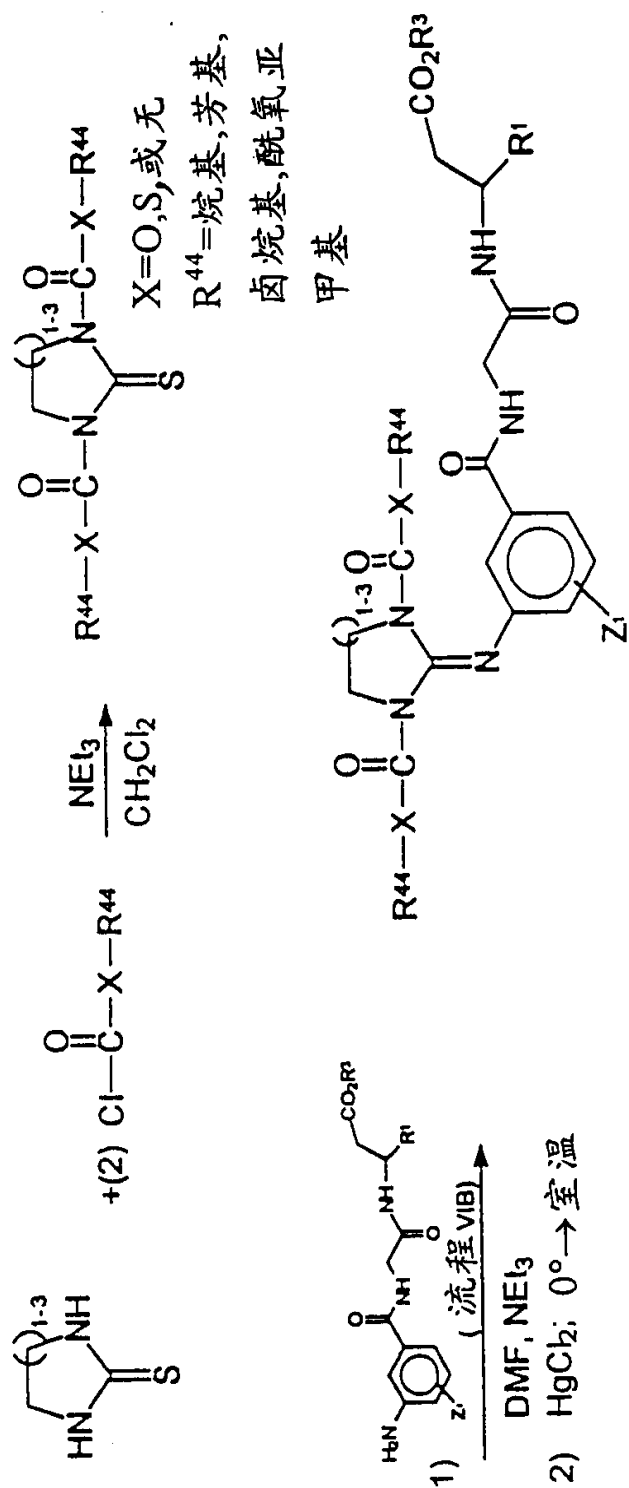
流程 XVII 是合成 A 为 5 元或 6 元环脲的化合物的方法。

AA 到 FF 可以是氢或其它的取代基，如上面所定义的 A 是含两个氮的杂环，适宜的取代的二胺可以买到或用本领域熟知的方法合成。

流程图 XVIII

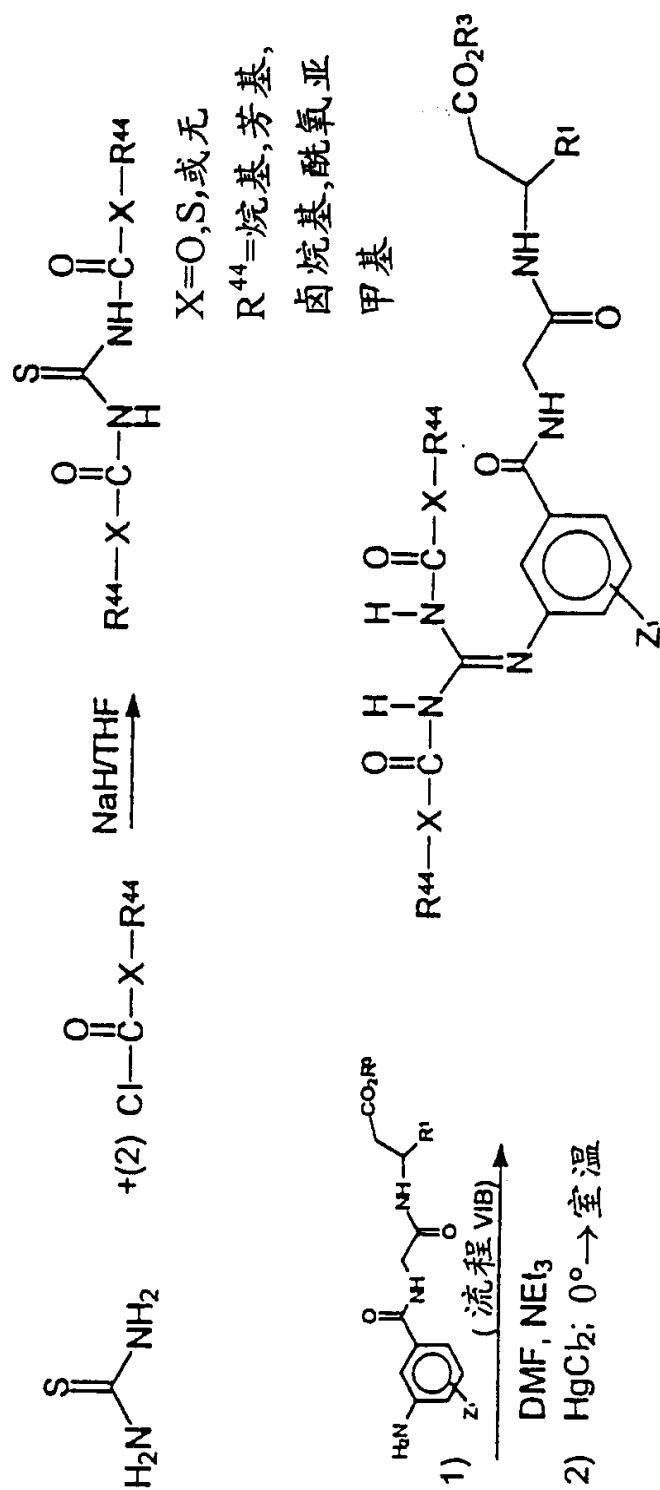


流程图 XIX

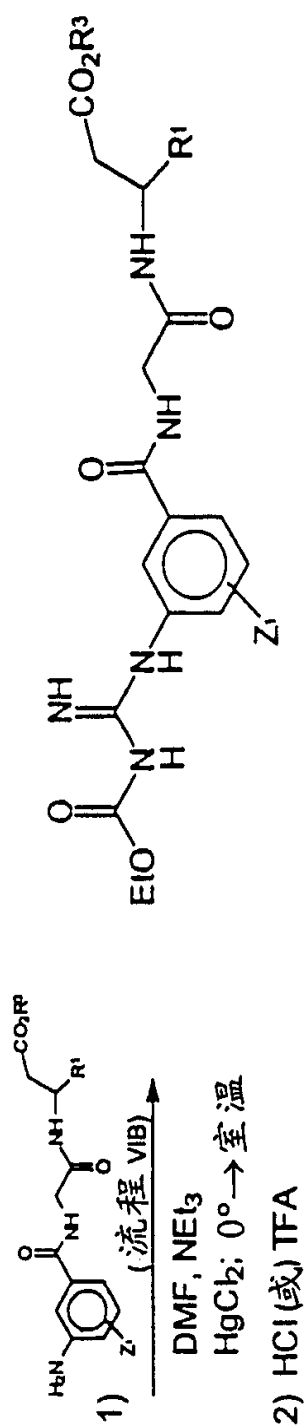
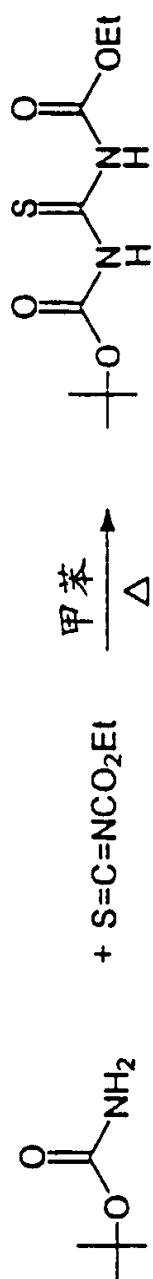


流程图 XX

A.

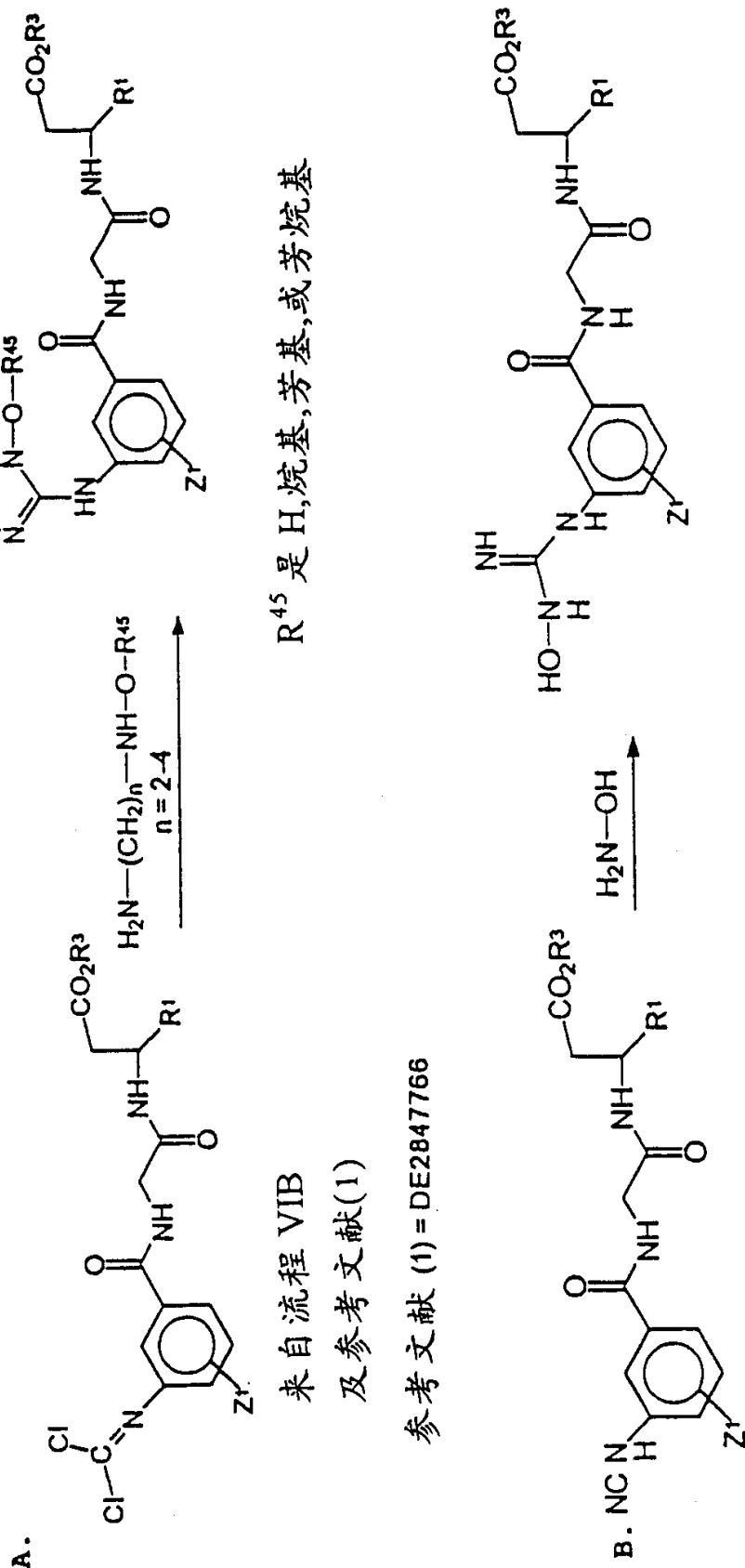


流程图XX(续。)



流程 XVIII - XX 为合成潜在的前药的方法，其中胍中的一个或两个氮原子由潜在的活泼功能基进行衍生。这些方法只是制备本发明化合物的方法学说明。也可用本领域技术人员熟知的其它的方法、试剂和条件来合成本发明化合物。

流程图 XXI



流程 XXI 进一步说明了本发明化合物的潜在的前药或活性化合物。

流程 XXI 尤其说明了环状和非环胍化合物的 N - 羟基或 N - 烷氧基类似物的合成方法。

所列的参考文献对流程 VIB 列举的苯胺的适宜衍生作用的详细合成作了说明。

实施例 A

3 - N - t - Boc - 氨基 - 4 - 羟基 - (3S) - 丁酸苄酯的制备



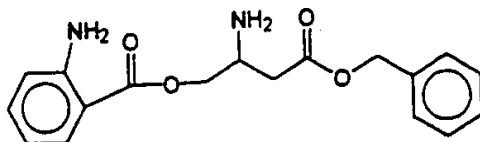
15 将 N - t - Boc - L - 天冬氨酸的 β - 苄酯 (75g, 20mmol) 溶解于 THF (30ml) 中, 并于 0 °C 和 N_2 气氛下 30 分钟内滴加到 BH_3 - THF (400ml, 40mmol) 中。溶液于 0 °C 下搅拌 2.5 小时后, 用 10 % 乙酸的甲醇 (50ml) 溶液骤冷, 蒸发溶剂。将残留物溶于乙醚 (200ml) 中, 用 1N HCl、饱和 K_2CO_3 、水洗涤并以 $MgSO_4$ 干燥。经真空除溶剂离析出产物, 异丙醛/己烷重结晶, mp 56-57 °C。 ^1H -NMR(d_6 -DMSO) δ 1.4 (s, 9H), 2.68 (d, 2H, J=6 Hz), 3.82 (d, 2H, J=5 Hz), 4.01 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.21 (bs, 1H), 7.37 (bs, 5H)。

20

实施例 B

3 - 氨基 - 4 - (邻氨基苯甲酰基) - (3S) - 丁酸苄酯的制备

25



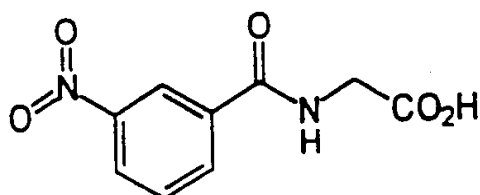
30 将实施例 A 的 3 - N - t - Boc - 氨基 - 4 - 羟基 - (3S) - 丁酸苄酯 (10g, 32mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (50ml) 中, 接着溶于三乙胺 (4.4g, 46mmol) 中。向上述溶液中加入靛红酸酐 (5.0g, 3mmol) 并于

25 °C 下搅拌该溶液 24 小时。反应完成后 (经 RPHPLC 监测) , 加水并用乙酸乙酯 (100ml) 提取产物, 以 Na_2SO_4 干燥。蒸发掉溶剂后, 得到 12g 黄色油状物。向该油中加二噁烷 (20ml) , 接着加 4N HCl 的二噁烷 (20ml) 溶液。反应物放置 4 小时, 加乙醚并从溶液中分出油状物。
5 该过程重复两次。将乙醚加到半固体中并激烈搅拌 16 小时。得到白色固体, 其 MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 BB

3 - 硝基苯甲酰基甘氨酸的制备

10



将甘氨酸 (20g, 266mmol) 加到水 (200ml) 中, 接着加氢氧化钾 (20g, 357mmol) , 在冰浴上冷却至 0 °C。于 10 分钟期间, 向该溶液
15 中滴加 3 - 硝基苯甲酰氯 (20g, 108mmol) 的乙腈 (20ml) 溶液。反应完成后(3 - 4 小时), 加浓盐酸至 pH 2 , 接着加 NaCl 饱和水溶液(75ml)。过滤产物, 水洗, 空气干燥, 得 22g 产物, 产率 90 %。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ , 3.92 (d, 2H, $J=6.1$), 7.9 (t, 1H, $J=7.9$), 8.3 (t, 1H, $J=5.6$), 8.35 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.25 (t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$). MS (FAB) m/e 231.0 ($\text{M}+\text{Li}^+$).

20 元素分析 $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5$:

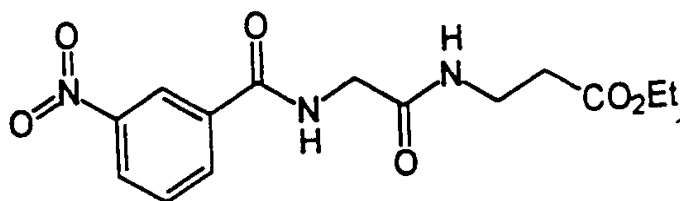
计算值: C, 45.89 H, 4.25 N, 9.92

测定值: C, 45.97 H, 4.44 N, 10.11

实施例 C

N - [2 - [[(3 - 硝基苯基) 羧基] 氨基] - 1 - 氧乙基] - β - 丙
25 氨酸乙酯的制备

30



将 N,N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (14g, 5.5mmol) 加到实施例 BB 的 3

- 硝基苯甲酰基甘氨酸 (10g, 4.5mmol) 的干燥二甲基甲酰胺 (30ml) 溶液中, 接着加 N,N - 二甲基氨基吡啶 (200mg)。1 小时后, 一次加入 β - 氨基丙酸乙酯盐酸盐 (7g, 4.6mmol) 的 20 % 碳酸钾水溶液 (50ml)。反应完成后, 过滤收集产物 (14g, 产率 97%)。

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ , 1.18 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.0), 3.34 (q, 2H, J₁ = 6.7 Hz, J₂ = 12.6 Hz), 3.87 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 4.05 (q, 2H, J₁ = 7.4 Hz, J₂ = 14.2 Hz), 7.8 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 8.1 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 8.35 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.22 (bs, 1H)。

10

MS (FAB) m/e 324.2 (M+H⁺)

元素分析 C₁₄H₁₇N₃O₆ H₂O

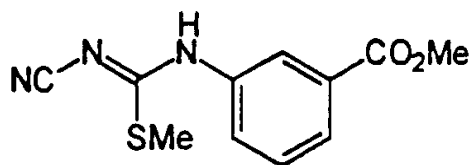
计算值: C, 49.26 H, 4.99 N, 12.32

测定值: C, 49.42 H, 5.01 N, 12.21

15

实施例 D

3 - [[(氰基亚氨基) (甲硫基) 甲基] 氨基] 苯甲酸甲酯的制备



20

搅拌的 3 - 氨基甲基苯甲酸酯 (6.04g, 40mM) 和 N - 氰基二硫亚氨基碳酸二甲酯 (11.96g, 80mM) 在吡啶 (70ml) 中的混合物, 于氮气氛下回流加热 2.5 小时。将反应混合物冷却至室温。在室温下放置过夜, 从反应混合物中结晶出标题化合物 6.2g。标题化合物不必提纯可用于以下实施例。

25

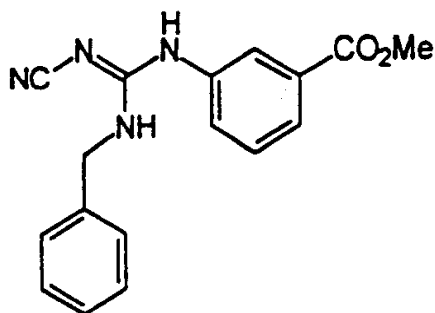
NMR 与预想的结构一致。

实施例 E

3 - [[(氰基亚氨基) [(苯基甲基) 氨基] 甲基] 氨基] 苯甲酸甲酯的制备

30

5



10 搅拌着的实施例 D 的化合物 (1.0g) 和苄胺 (440mg) 在乙醇 (15ml) 中的混合物, 在氮气氛下回流加热 3 小时。将反应混合物冷却至室温。于室温下放置过夜, 得到白色固体并经过滤分离 (720mg)。粗滤液经硅胶色谱进一步提纯 (洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷 1:1), 得到标题化合物 (550mg) 为白色固体。

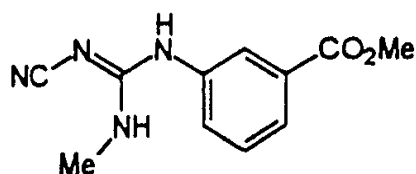
NMR 与预想的结构一致。

15

实施例 F

3 - [[(氰基亚氨基) (甲基氨基) 甲基] 氨基] 苯甲酸甲酯的制备

20



按实施例 E 所述方法制备标题化合物, 用等当量的甲胺代替苄胺。所得标题化合物为白色固体 (产率 55 %)。

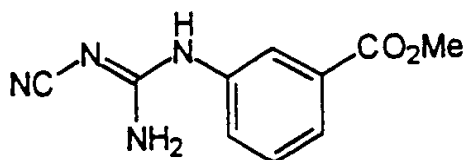
25

NMR 与预想的结构一致。

实施例 G

3 - [[氨基 (氰基亚氨基) 甲基] 氨基] 苯甲酸甲酯的制备

30



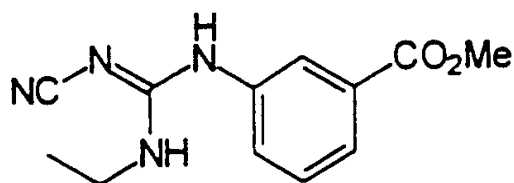
实施例 D 所得化合物 (1.0g) 和氢氧化铵 (2ml) 在乙醇 (20ml) 中的混合物, 于密封管中在 70 °C 下加热 3.5 小时。将反应混合物冷却至室温并蒸发至一半体积, 室温放置过夜后, 得到白色固体, 过滤分离并用甲醇洗。所得标题化合物 (389mg) 为白色固体。

5 NMR 与预想的结构一致

实施例 H

3 - [[(氰基亚氨基) (乙氨基) 甲基] 氨基] 苯甲酸甲酯的制备

10



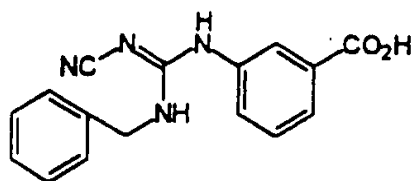
按实施例 G 所述进行反应, 不过, 要用等当量的乙胺代替氢氧化铵。所得标题化合物 (78 %) 为白色固体。

15 NMR 与预想的结构一致。

实施例 I

3 - [[(氰基亚氨基) (苯基甲基) 氨基) 甲基] 氨基] 苯甲酸的制备

20



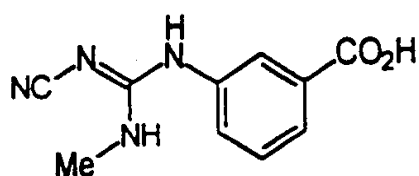
向搅拌的实施例 E 化合物 (250mg) 在 THF (2ml) 和 MeOH (2ml) 的溶液中, 加 1N NaOH (2ml)。在室温下搅拌反应混合物 2 小时, 真空浓缩, 得到白色固体。残余物悬浮于水中并用 1N HCl 酸化。过滤所得固体, 乙醚洗, 干燥, 得标题化合物 (140mg), 不经进一步提纯可用于以下实施例。

NMR 与预想的结构一致。

30

实施例 J

3 - [[(氰基亚氨基) (甲基氨基) 甲基] 氨基] 苯甲酸的制备



5

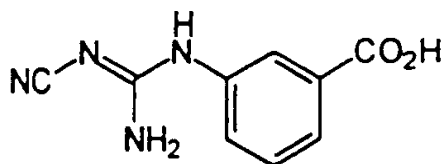
按实施例 I 所述方法制备标题化合物, 但实施例 E 的化合物用等当量实施例 F 的化合物代替。所得标题化合物 (87 %) 为白色固体。

NMR 与预想的结构一致。

实施例 K

10

3 - [[氨基 (氰基氨基) 甲基] 氨基] 苯甲酸的制备



15

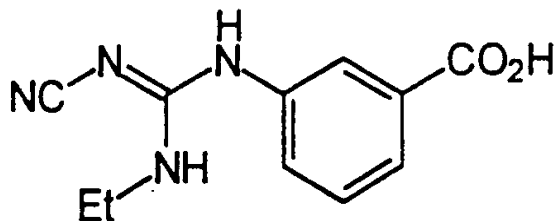
按实施例 I 所述方法制备标题化合物, 但是实施例 E 的化合物以等当量的实施例 G 的化合物代替。所得标题化合物 (92 %) 为白色固体。

NMR 与预想的结构一致。

实施例 L

20

3 - [[(氰基亚氨基) (乙基氨基) 甲基] 氨基] 苯甲酸的制备



25

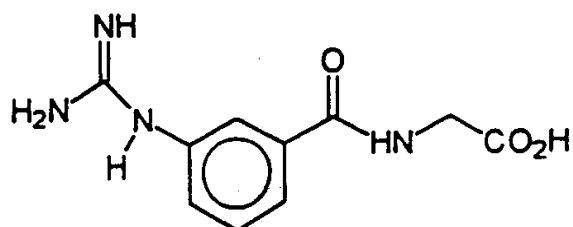
按实施例 I 所述方法制备标题化合物, 但是实施例 E 的化合物以等当量的实施例 H 的化合物代替。所得标题化合物 (81 %) 为白色固体。

NMR 与预想的结构一致。

30

实施例 M

m - 胍基马尿酸盐酸盐的制备



5

步骤 A

甘氨酸 (200g) 和 KOH (200g) 的水 (1000ml) 溶液在 0 °C 以滴加 m - 硝基苯甲酰氯 (100g) 的乙腈 (100ml) 溶液处理。反应混合物温热至室温并搅拌 4 小时。加 12N HCl 水溶液至 pH<2。反应混合物于室温下放置过夜。过滤所得固体, 水洗 (2 × 250ml), 60 °C 下真空干燥。分离得到 100g m - 硝基马尿酸。¹H - NMR 和 CHN 分析结果与所要产物一致。

10

步骤 B

m - 硝基马尿酸 (50g) 和 5 % Pd/C (5g) 在甲醇 (200ml) 中的悬浮液经受 50psi 的氢压。2 小时后, 过滤反应物。所得灰白色固体用 2 % HCl 水溶液洗 (2 × 250ml)。浅黄色溶液被冻干, 得到 m - 氨基马尿酸盐酸盐 (30g)。

15

步骤 C

m - 氨基马尿酸盐酸盐 (10g), NMM (12ml) 和 1H - 吡唑 - 1 - 甲脒盐酸盐 (8.3g) 在二噁烷 (80ml) 和水 (20ml) 的混合物回流 6 小时。移开热浴, 反应混合物冷至室温。加饱和 NaCl 水溶液 (10ml) 并过滤反应混合物。所得固体用二噁烷 (20ml) 接着用丙酮 (20ml) 洗涤。将橙红色固体溶解于 1:1 的 CH₃CN:H₂O 中并用 20 % HCl 水溶液处理至 pH<3。冻干固体, 得到 m - 胍基马尿酸盐酸盐 (10g)。MS、¹H - NMR 和 CHN 分析结果与所要产物一致。

20

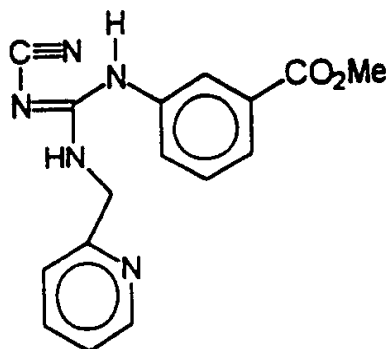
25

实施例 N

3 - [[(氰基亚氨基) [(2 - 吡啶基甲基) 氨基] 甲基] 氨基] 苯甲酸甲酯的制备

30

5



按实施例 E 所述方法制备标题化合物，但是用等当量的 2 - (氨基甲基)吡啶代替苄胺。所得标题化合物为白色固体 (产率 75 %)。

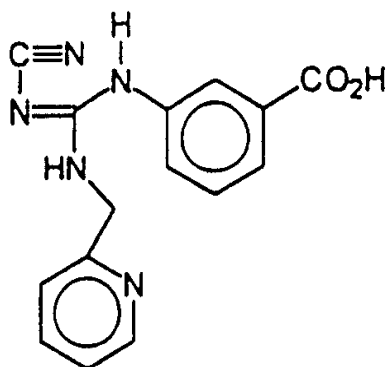
10

NMR 与预想的结构一致。

实施例 O

3 - [[(氰基亚氨基) [(2 - 吡啶基甲基) 氨基] 甲基] 氨基] 苯甲酸的制备

15



20

按实施例 I 所述方法制备标题化合物，不过，用等当量实施例 N 的化合物代替实施例 E 的化合物。所得标题化合物为白色固体 (产率 70 %)。

25

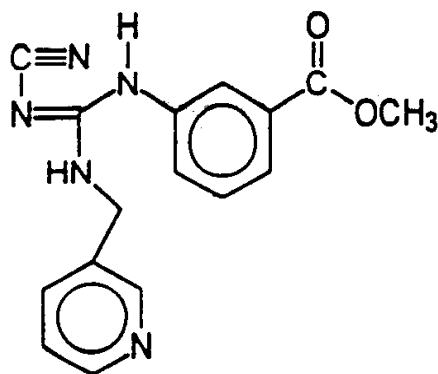
NMR 与预想的结构一致。

实施例 P

3 - [[(氰基亚氨基) [(3 - 吡啶基甲基) 氨基] 甲基] 氨基] 苯甲酸甲酯的制备

30

5



按实施例 E 所述方法制备标题化合物，但是，用等当量 3 - (氨基甲基)吡啶代替苄胺。所得标题化合物为白色固体 (产率 70 %)。

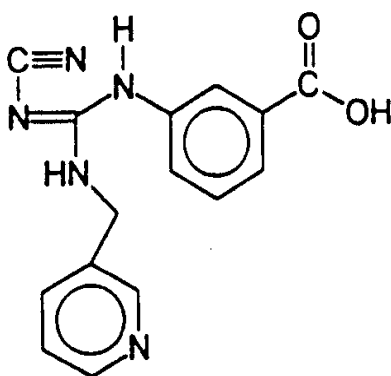
NMR 与预想的结构一致。

10

实施例 Q

3 - [[(氰基亚氨基) [(3 - 吡啶基甲基) 氨基] 甲基] 氨基] 苯甲酸的制备

15



20

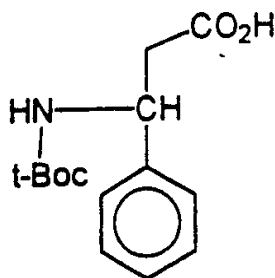
按实施例 I 所述方法制备标题化合物，但是，用等当量实施例 P 的化合物代替实施例 E 的化合物。所得化合物为白色固体 (产率 65 %)。

NMR 与预想的结构一致。

实施例 R

25

下式化合物的制备



30

向搅拌的 DL - 3 - 氨基 - 3 - 苯基丙酸 (16.5g, 0.1M)，二噁烷

(160ml), 水 (40ml) 和三乙胺 (25ml) 的溶液中加入碳酸二叔丁酯 (18.6g, 0.1mol)。于室温下搅拌反应混合物 16 小时。真空浓缩反应混合物得到油样胶。将其溶于乙酸乙酯。用水、饱和 NaCl 和水洗所得溶液。分出有机相干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发, 得到粗产物 (8.9g), 不必提纯即

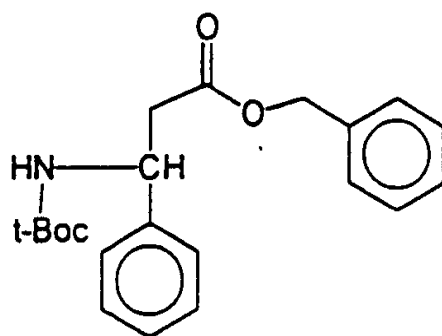
5 用于下步 (实施例 S)。

NMR 与预想的结构一致。

实施例 S

下式化合物的制备

10



15

向搅拌的实施例 R 的化合物 (8.3g, 30mmol) 的 DMF (50ml) 溶液中加 K_2CO_3 (10g) 和苄基溴 (5.7g, 30mmol)。在氮气氛围下和室温下搅拌反应混合物 16 小时。用水 (400ml) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯提取。分出有机相, 用水、5 % NaHCO_3 和水洗, 干燥 (Na_2SO_4) 和真空浓缩, 得到粗制酯 (8.5g)。不必进一步提纯, 标题化合物用于下步 (实施例 T)。

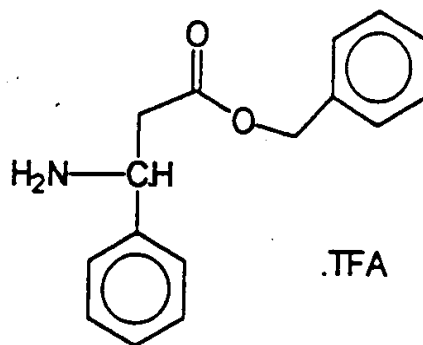
20

NMR 与预想的结构一致。

实施例 T

下式化合物的制备

25



.TFA

30

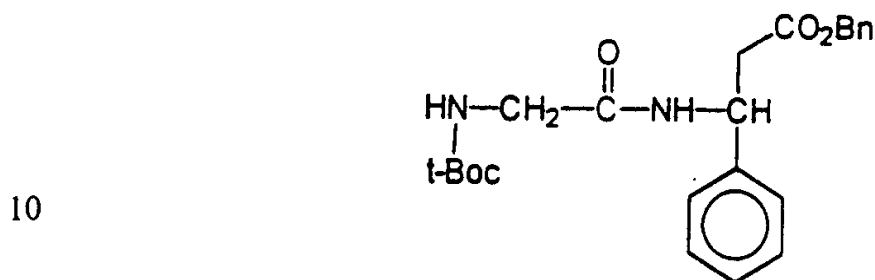
向搅拌的实施例 S 的化合物 (2.0g) 的二氯甲烷 (20ml) 溶液中,

加三氟乙酸 (20ml) 。于室温下搅拌反应混合物 16 小时。真空浓缩反应混合物, 得到 2.05g 粗产物, 不必进一步提纯可用于下步 (实施例 U) 。

NMR 与预想的结构一致。

实施例 U

5 下式化合物的制备

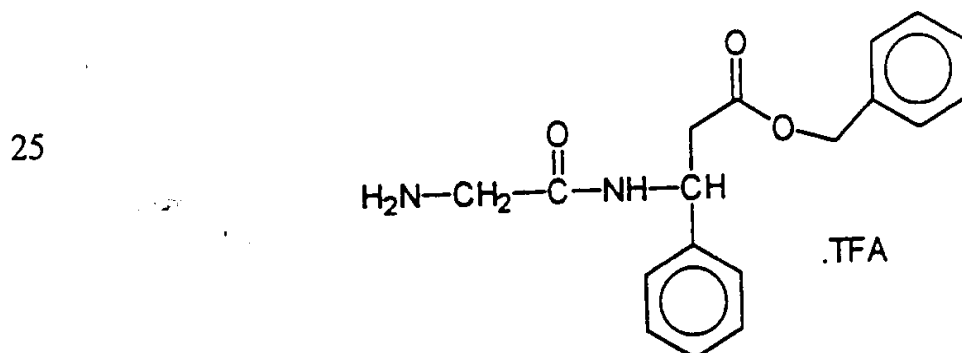


于 0℃ 下向搅拌的 N - t - Boc - 甘氨酸 (876mg, 5mmol)、二氯甲烷 (20ml) 和 N - 甲基吗啉 (1.01g) 的溶液中, 加 IBCF (690mg) 并于 0℃ 搅拌反应混合物 15 分钟。于 0℃ 下将实施例 T 的产物 (1.845g) 加到反应混合物中。将反应混合物温热至室温并再搅拌 6 小时。用水、饱和 NaHCO₃ 溶液和水先后洗反应混合物, 干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩, 得到粗产物 (2.2g)。经闪蒸柱提纯, 92.5 : 7 : 0.5/CHCl₃ : 乙醇 : NH₄OH 洗脱, 得到标题化合物 (1.82g) 为油状物。

20 NMR 与预想的结构一致。

实施例 V

下式化合物的制备



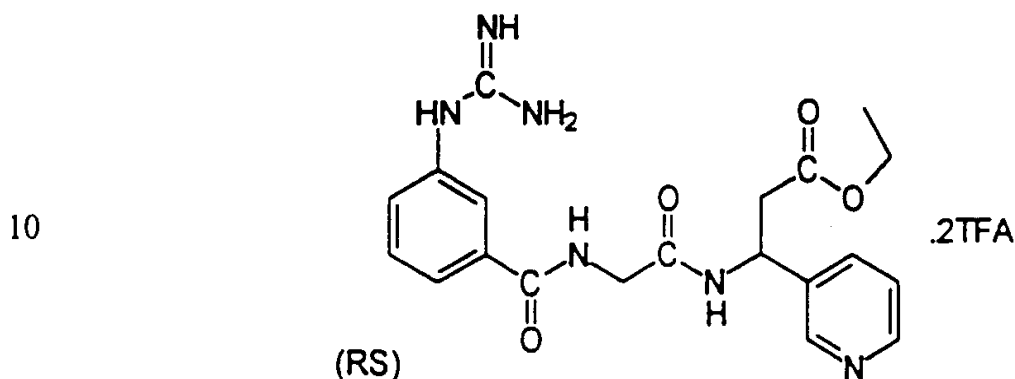
30 向搅拌的实施例 U 的产物 (1.8g) 和二氯甲烷 (20ml) 的溶液中, 加三氟乙酸 (12ml) , 于室温下搅拌反应混合物 16 小时。真空浓缩反应混合物, 得到粗产物 (1.7g) 为油样胶, 不必进一步提纯可用于下步

骤（实施例 132、133 和 134）。

NMR 与预想的结构一致。

实施例 1

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯的双(三氟乙酸)盐的制备



步骤 A

15 向 3 - 吡啶甲醛 (300ml) 的 2 - 丙醇 (3 升) 溶液中加乙酸铵 (297g)，接着加丙二酸 (398g)。回流搅拌反应混合物 5 小时。趁热滤出沉淀并用热的异丙醇 (2 升) 洗涤。干燥所得白色固体，得到 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸 (220g)，为白色固体。

NMR 和 MS 与所要产物的一致。

20 步骤 B

步骤 A 的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸 (220g) 在无水乙醇中 (3.6 升) 成浆液。在搅拌下向该浆液中鼓 HCl 气 40 分钟 (慢慢放热至 61℃)。然后，回流加热该浆液 4 小时 (1 - 1.5 小时后形成溶液)。在冰浴上冷却反应混合物至 5℃。于 5℃ 下搅拌 1.5 小时后，滤出
25 所得白色沉淀，用乙醚充分洗涤，于 50℃ 下真空干燥，得到 331.3g DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸乙酯二盐酸盐，为白色固体。

NMR 和 MS 与所要产物的一致。

步骤 C

于 5 - 10℃ 下，向步骤 B 的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶) 丙酸乙酯二盐酸盐 (220.6g, 0.83mol) 的无水 THF (2 升) 和三乙胺 (167.2g, 1.65mol) 溶液中，分次加入 N - t - Boc - 甘氨酸的 N - 羧基琥珀酰亚胺酯 (225g, 0.826mol) (Sigma) (不放热)。于室温下

搅拌反应混合物过夜。过滤出沉淀并用 THF 洗。真空除去滤液中的溶剂。将残留物溶于乙酸乙酯 (2.3 升)。用饱和碳酸氢钠 (2 × 900ml) 和水 (3 × 900ml) 依次洗乙酸乙酯层, 用 MgSO₄ 干燥, 真空除去溶剂。残留物在 10 % 乙酸乙酯/己烷 (2.5 升) 中成浆并放置过夜。滤取沉淀、
5 用 10 % 乙酸乙酯/己烷 (1 升) 和己烷依次洗涤, 干燥, 得到 β - [[2 - [[(1,1 - 二甲基乙氧基) 羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯 (233g), 为白色固体。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

步骤 D

10 将步骤 C 的 β - [[2 - [[(1,1 - 二甲基乙氧基) 羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯 (232g, 0.66mol) 溶于温热的二噁烷 (1 升) 中。冷至室温后, 慢慢加入 4M HCl 的二噁烷 (1.6 升) (Aldrich) 溶液。几分钟后生成白色沉淀, 然后变粘稠。2 小时后, 滗出溶剂。将该粘稠物在乙醚中制成浆液并滗出乙醚直至得到白色固体。真空干燥该
15 白色固体, 得到 β - [(2 - 氨基乙酰基) 氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯二盐酸盐 (224.2g), 为白色吸湿性固体。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

步骤 E

向 3,5 - 二甲基吡唑 - 1 - 甲脒硝酸盐 (6g, 0.03mol) (Aldrich)
20 和二异丙胺 (3.8g, 0.03mol) 的二噁烷 (20ml) 和水 (10ml) 溶液中加 3 - 氨基苯甲酸 (2.7g, 0.02mol)。回流搅拌反应混合物 2.5 小时后, 于室温下过夜。滤取所得沉淀, 用二噁烷/水洗, 干燥。该沉淀在水中制成浆液, 用浓 HCl 酸化直至形成溶液。真空除去溶剂, 残留物在乙醚中成浆两次 (滗出乙醚)。真空干燥产物, 得到 3 - 胍基苯甲酸盐盐酸盐
25 (1.77g), 为白色固体。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

步骤 F

在冰浴下向步骤 E 的产物 (0.49g, 0.0023mol) 和 N - 甲基吗啉 (0.23g, 0.0023mol) 的无水 DMF (8ml) 溶液中, 加氯甲酸异丁酯 (0.3g, 0.0023mol) 于冰浴温度下搅拌 5 分钟后, 将步骤 D 的产物 (0.73g, 0.0023mol) 和 N - 甲基吗啉 (0.46g, 0.0045mol) 在无水 DMF (8ml) 中的浆液一次加入。于室温下搅拌反应混合物过夜。于 78 °C 水浴上真空

除去溶剂，并经 RPHPLC 分离产物，得到(±)β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯二(三氟乙酸)盐(800mg)，为吸湿性白色固体。

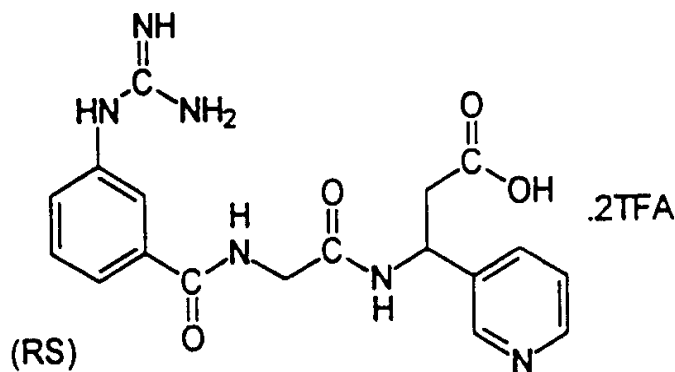
NMR 和 MS 与预想的结构一致。

5

实施例 2

(±)β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸二(三氟乙酸)盐的制备

10



15

向实施例 1 的产物(700mg, 0.001mol)的水溶液(20ml)中加 LiOH(160mg, 0.0038mol)。于室温下搅拌反应混合物 1 小时。在以 TFA 降低 pH 值至≈5 后，经 RPHPLC 分离产物，得到标题化合物(640mg)，为白色固体。

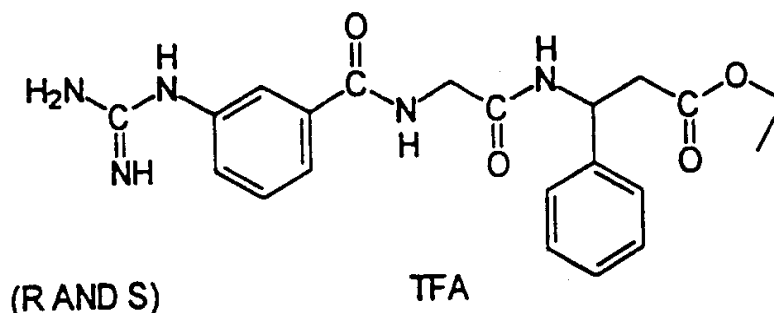
20

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 3

(±)β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

25



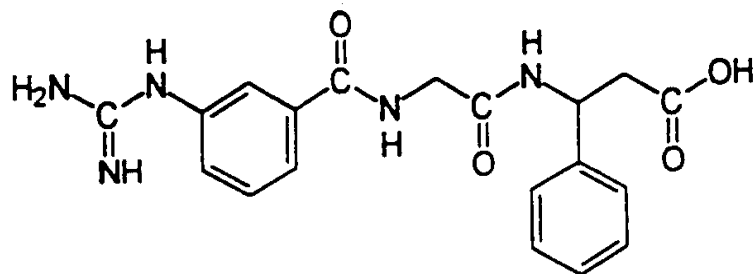
30

按实施例 1 的方法制备标题化合物，但是，以等当量的苯甲醛代替步骤 A 中的 3 - 吡啶甲醛。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 4

(±)β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸三氟乙酸盐的制备



(R AND S)

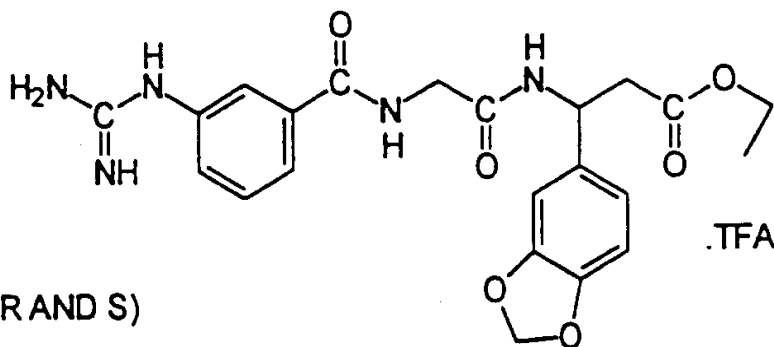
TFA

向在水 (10ml) 中的实施例 3 的产物 (0.37g, 0.0007mol) 中加 LiOH (80mg, 0.002mol)。于室温下搅拌反应混合物 1 小时。用 TFA 调节 pH 至 ≈ 3 并经 RPHPLC 分离产物, 得到标题化合物 (280mg), 为白色固体。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 5

(±)β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 1,3 - 苯并二氧杂环戊烯-5-丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备



(R AND S)

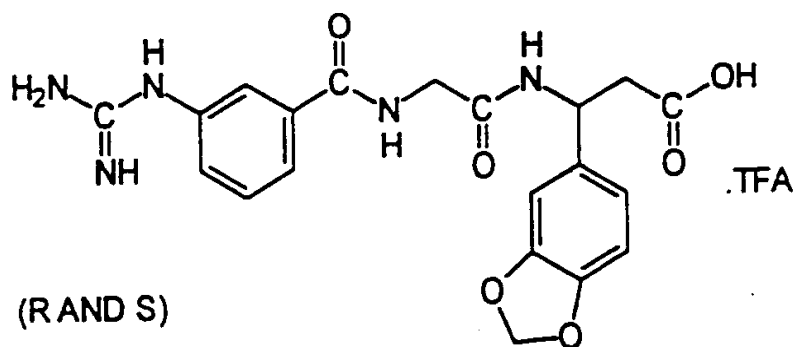
TFA

按实施例 1 的方法制备标题化合物, 但是, 用等当量的胡椒醛 (Aldrich) 代替步骤 A 的 3 - 吡啶甲醛。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 6

(±)β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 1,3 - 苯并二氧杂环戊烯-5-丙酸三氟乙酸盐的制备



5

向在水 (40ml) 和乙腈 (5ml) 中的实施例 5 的产物 (0.35g, 0.0006mol) 中加 LiOH (70mg, 0.0017mol) 。于室温下搅拌反应混合物 1 小时。用 TFA 降低 pH 值至 ≈ 4.5 并经 RPHPLC 分离产物, 得到标

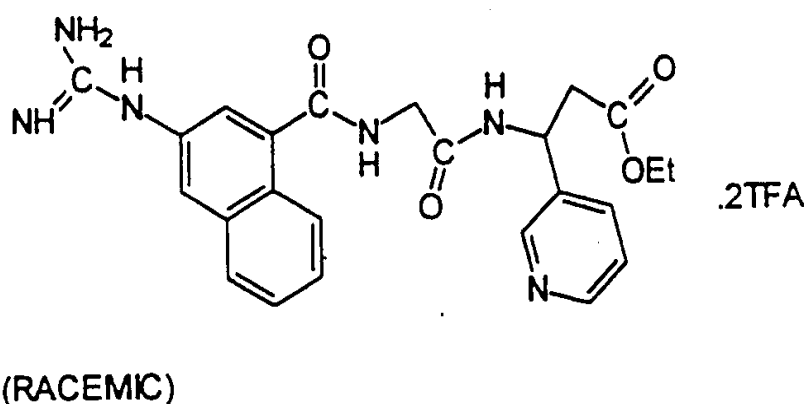
题化合物 (280mg), 为白色固体。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 7

($\pm$) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 萘 - 1 - 基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯二 (三氟乙酸) 盐的制备

15



20

25 步骤 A

向在 MeOH/H₂O (40ml, 1:1) 的 3 - 硝基 - 1 - 萘甲酸甲酯 (2.5g, 0.011mol) (Aldrich) 中加 LiOH (1.8g, 4 当量) 。于室温下搅拌溶液过夜。在氮气流下除去溶剂。将残留物溶于水中并用浓 HCl 酸化溶液。滤取沉淀, 水洗, 干燥, 得到 3 - 硝基 - 1 - 萘甲酸 (2.18g), 为白色

30

步骤 B

将 3 - 硝基 - 1 - 萘甲酸 (1.77g, 0.008mol) 溶解于最少量的温甲

醇中。加 10 % Pd/C (300mg) 并于 50psi H₂ 下和帕尔摇动器上摇动 5 小时。经硅藻土滤出催化剂和真空除去溶剂。干燥残留物, 得到 3 - 氨基 - 1 - 萘甲酸 (1.43g), 为桃红色固体。

步骤 C

- 5 向在二噁烷 (5ml) 和水 (2.5ml) 中的 3,5 - 二甲基吡唑 - 1 - 甲脒硝酸盐 (1.6g, 0.008mol) (Aldrich) 和二异丙基乙基胺 (1.02g, 0.008mol) 中, 加 3 - 氨基 - 1 - 萘甲酸 (1g, 0.0053mol)。回流搅拌反应混合物过夜。冷却反应混合物至室温, 滤取沉淀, 用二噁烷/水洗, 干燥。该沉淀在水中制成浆液并用浓 HCl 酸化。于水浴上 70 °C 真空除去溶剂。残留物在乙醚中制成浆液, 滗去乙醚, 重复三次, 然后, 真空干燥, 得到 3 - 胍基 - 1 - 萘甲酸盐酸盐 (460mg), 为白色固体。

步骤 D

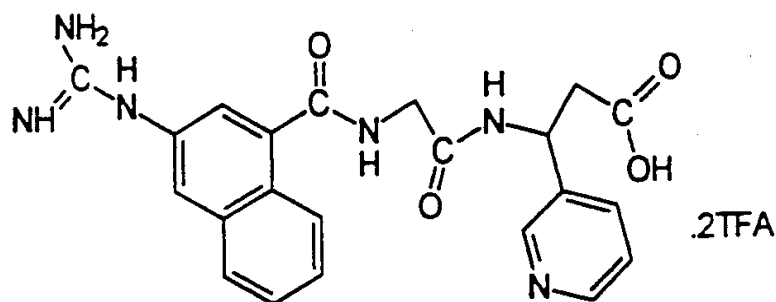
- 15 于冰浴温度下, 向在无水 DMF (8ml) 中的 3 - 胍基 - 1 - 萘甲酸盐酸盐 (400mg, 0.0015mol) 和 N - 甲基吗啉 (150mg) 中, 加氯甲酸异丁酯 (210mg)。在冰浴温度下搅拌 5 分钟后, 一次加入实施例 1 步骤 D 的产物 (490mg, 0.0015mol), N - 甲基吗啉 (300mg) 和无水 DMF (6ml) 的浆液。于室温下搅拌反应混合物过夜。于水浴上 78 °C 真空除去溶剂。产物经 RPHPLC 分离, 得到本实施例的标题化合物 (410mg), 为白色固体。

- 20 NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 8

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 萘 - 1 - 基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸二 (三氟乙酸) 盐的制备

25



30

(RACEMIC)

向在水 (15ml) 和乙腈 (2ml) 中的实施例 7 步骤 D 的产物 (280mg,

0.0004mol) 中加 LiOH (70mg, 0.0016mol)。于室温下搅拌反应混合物 1 小时。用 TFA 降低 pH 值至 5 并经 RPHPLC 分离产物, 得到标题化合物 (240mg), 为吸湿性白色固体。

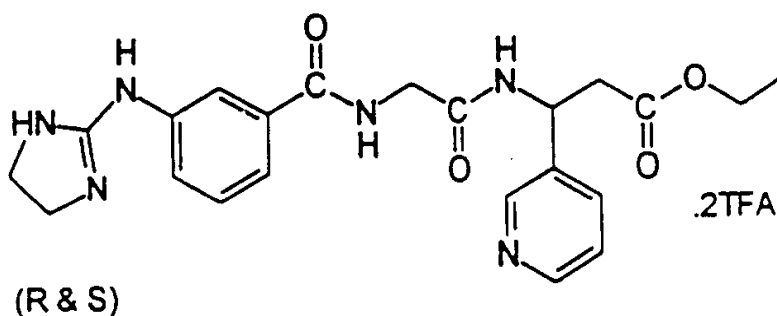
NMR 和 MS 与预想的结构一致。

5

实施例 9

(±)β - [[2 - [[[3 - [(4,5 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 2 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯二(三氟乙酸) 盐的制备

10



15

步骤 A

向在二噁烷 (40ml) 和水 (20ml) 中的 2 - 甲硫基 - 2 - 咪唑啉
氢碘酸盐 (14.6g, 0.06mol) (Aldrich) 和二异丙基乙基胺 (7.6g,
0.06mol) 中, 加 3 - 氨基苯甲酸 (5.4g, 0.04mol)。回流搅拌反应混合
物过夜。在冰浴上冷却反应液; 滤取所得沉淀, 用二噁烷洗。经 RPHPLC
提纯粗产物, 得到 3 - (2 - 氨基咪唑啉) 苯甲酸 (800mg)。

步骤 B

向在无水 DMF (8ml) 中的步骤 A 产物 (400mg, 0.00125mol) 和
N - 甲基吗啉 (130mg, 0.00125mol) 中, 加氯甲酸异丁酯 (170mg,
0.00125mol)。于冰浴温度下搅拌 5 分钟后, 一次加入在无水 DMF
(6ml) 中的实施例 1 步骤 D 产物 (410mg, 0.0025mol) 和 N - 甲基吗
啉 (250mg, 0.0025mol)。于室温下搅拌反应混合物过夜。于 79 °C 水浴
上真空除去溶剂并经 RPHPLC 分离产物, 得到本实施例的标题化合物
(600mg), 为吸湿性白色固体。

30

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 10

(±)β - [[2 - [[[3 - [(4,5 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 2 - 基) 氨基]

5



实施例 11

20



30 步骤 B

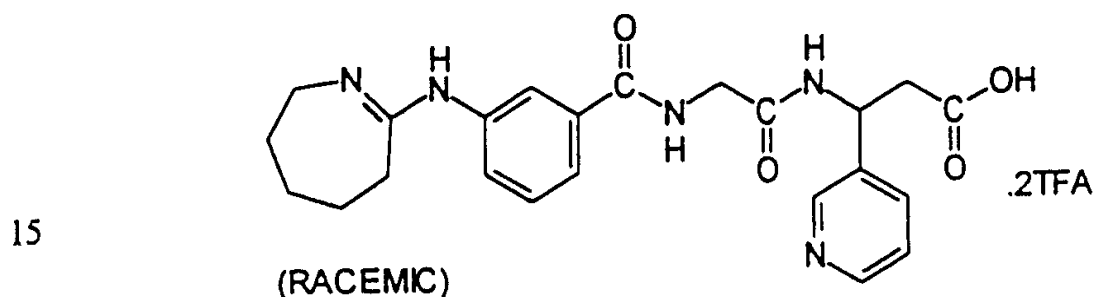
83

(0.25g, 0.0019mol)。于冰浴温度下搅拌 5 分钟后，一次加入实施例 1 步骤 D 的产物 (0.6g, 0.0019mol) 和 N - 甲基吗啉 (0.38g, 0.0037mol) 在无水 DMF (7ml) 中的浆液。于室温下搅拌反应混合物过夜。在 78 °C 水浴上真空除去溶剂并经 RPHPLC 分离产物，得到标题化合物 (490mg)。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 12

(±) β - [[2 - [[[3 - [(3,4,5,6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸二 (三氟乙酸) 盐的制备

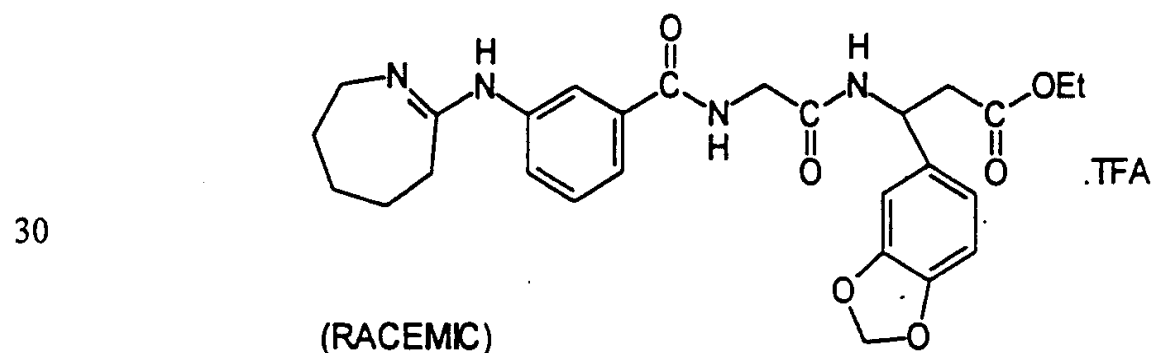


向在水 (20ml) 中的实施例 11 步骤 B 的产物 (400mg, 0.00058mol) 中，加 LiOH (80mg, 0.0019mol)。室温下搅拌反应混合物 1 小时。用 TFA 降低 pH 值至 4.5 并经 RPHPLC 分离产物，得到标题化合物 (320mg)，为白色固体。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 13

(±) β - [[2 - [[[3 - [(3,4,5,6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] -1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-丙酸乙酯 TFA 盐的制备

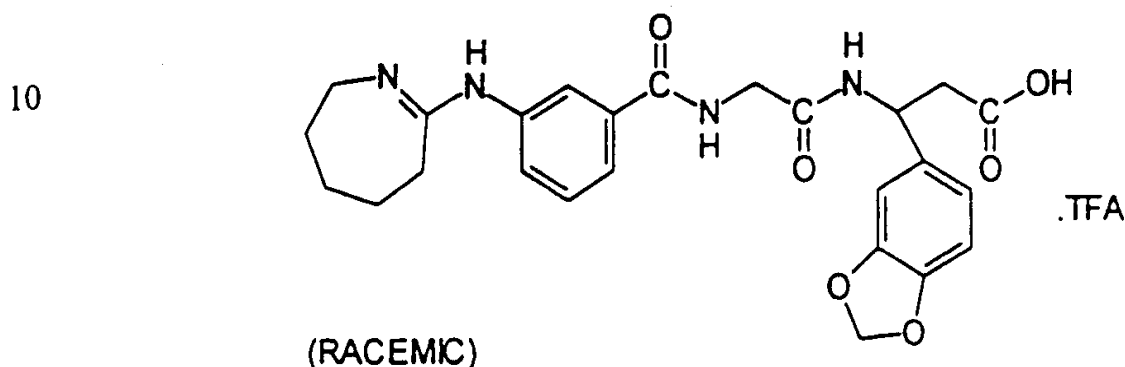


按实施例 11 的方法制备上述化合物, 但是, 以等当量的胡椒醛 (Aldrich) 代替实施例 11 步骤 B 所用实施例 1 步骤 A 的产物。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 14

- 5 (±) β - [[2 - [[[3 - [(3,4,5,6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基) 氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基] - 1,3 - 苯并二氧杂环戊烯 - 5 - 丙酸 TFA 盐的制备



15

向在水 (10ml) 和二噁烷 (7.5ml) 中的实施例 13 的产物 (0.46g, 0.00091mol) 中, 加 LiOH (80mg, 0.0018mol)。室温下搅拌反应混合物 2 小时。用 TFA 降低 pH 值至 5 并经 RPHPLC 分离产物, 得到标题化合物 (440mg), 为白色固体。

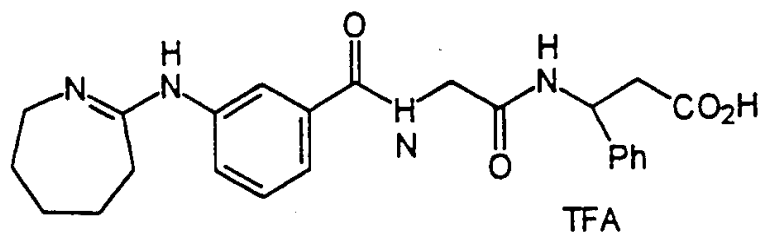
20

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 15

- (±) β - [[2 - [[[3 - [(3,4,5,6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基) 氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸三氟乙酸盐的制备

25



30

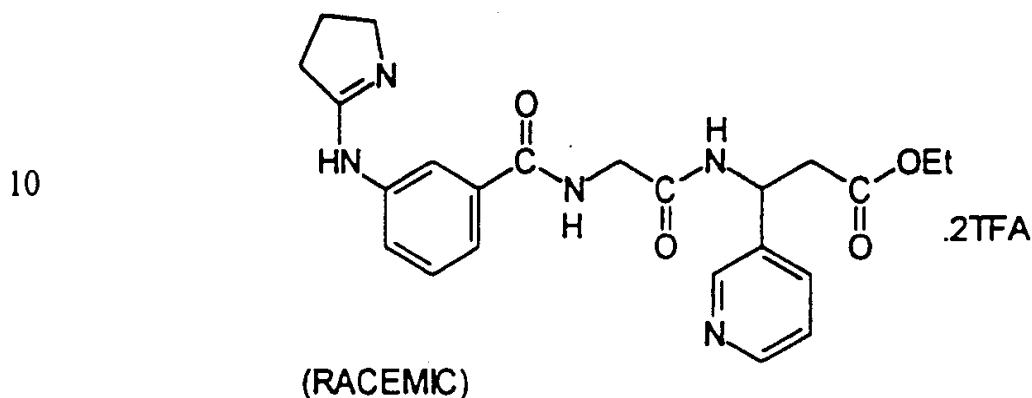
按实施例 12 的方法制备上述化合物, 以等当量的苯甲醛代替实施例 1 步骤 A 中的 3 - 吡啶甲醛, 和如实施例 11 步骤 B 所述进一步使用实施

例 1 步骤 D 的产物。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 16

(±) β - [[2 - [[3 - [(3,4 - 二氢 - 2H - 吡咯 - 5 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯二 (三氟乙酸) 盐的制备



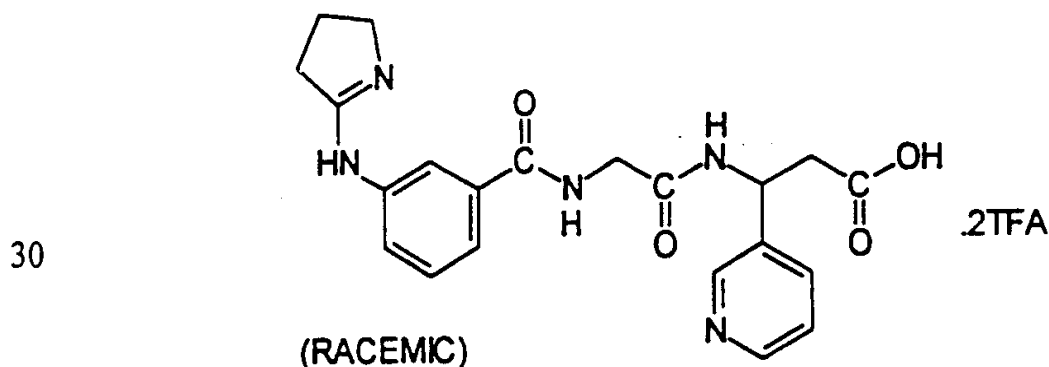
15 按实施例 11 的方法制备上述化合物, 不过, 用 1 - 氮杂 - 2 - 甲氧基 - 1 - 环戊烯代替步骤 A 中的 1 - 氮杂 - 2 - 甲氧基 - 1 - 环庚烯。
NMR 和 MS 与预想的结构一致。

*1 - 氮杂 - 2 - 甲氧 - 1 - 环戊烯按如下方法制备:

20 向在 CH_2Cl_2 (100ml) 中的 2 - 吡咯烷酮 (2.7g, 0.033mol) 中加四氟硼酸三甲基氧鎓 (10g) (Aldrich)。于室温下搅拌反应混合物 2 天。加饱和 NaHCO_3 并在分液漏斗中摇动后, 分离和蒸出 CH_2Cl_2 。于大气压下进一步蒸馏并收集沸点 $\approx 120^\circ\text{C}$ 的部分, 得 1g 所要产物。

实施例 17

25 β - [[2 - [[3 - [(3,4 - 二氢 - 2H - 吡咯 - 5 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸二 (三氟乙酸) 盐的制备



向在水 (15ml) 中的实施例 16 的产物 (380mg, 0.00057mol) 中加 LiOH (100mg, 0.002mol)。于室温内搅拌反应 2 小时。用 TFA 降低 pH 值至 5 并经 RPHPLC 分离产物, 得到标题化合物 (150mg), 为白色固体。

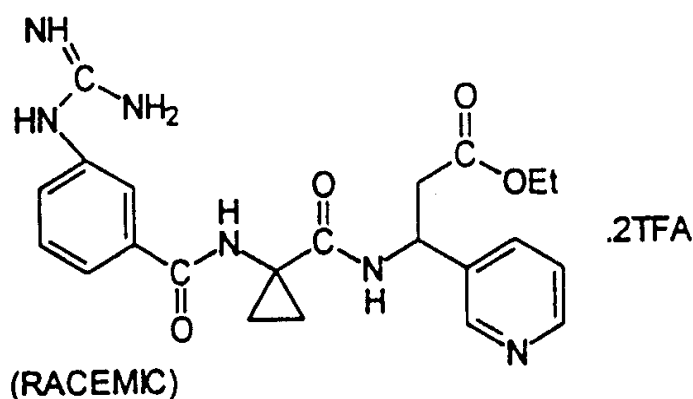
5 NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 18

(±) β - [[1 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] - 1 - 环丙基] 羧基) 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯二 (三氟乙酸) 盐的制备

10

15



20

按实施例 1 的方法制备上述化合物, 不过, 用等当量的 1 - (N - t - Boc - 氨基) 环丙烷 - N - 羧基琥珀酰亚胺羧酸酯 (Sigma) 代替实施例 1 步骤 C 中的 N - t - Boc - 甘氨酸的 N - 羧基琥珀酰亚胺酯。

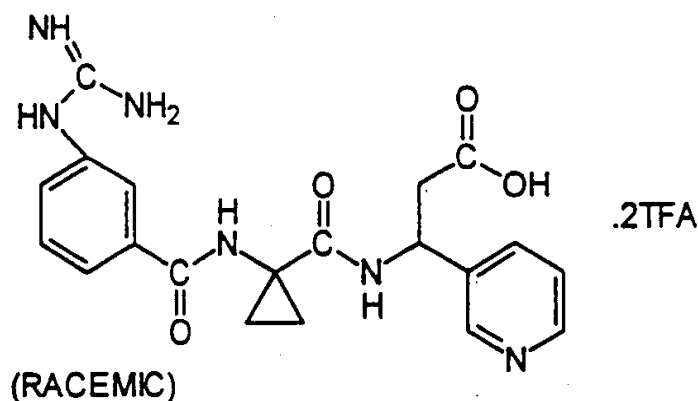
NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 19

(±) β - [[1 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] - 1 - 环丙基] 羧基) 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸二 (三氟乙酸) 盐的制备

25

30



向在水 (15ml) 中的实施例 18 的产物 (220mg, 0.00033mol) 中, 加 LiOH (60mg, 0.0013mol), 用 TFA 降低 pH 值至 3 并经 RPHPLC 分离产物, 得到标题化合物 (170mg), 为白色固体。

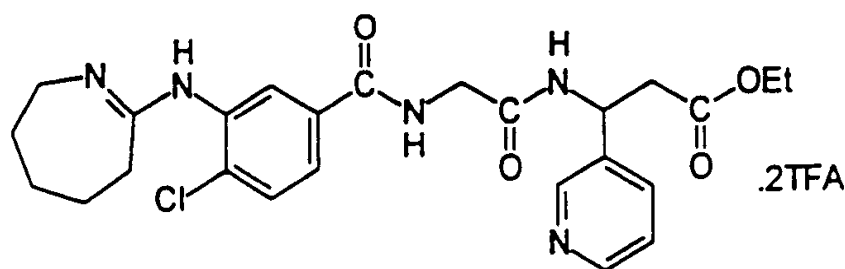
NMR 和 MS 与预想的结构一致。

5

实施例 20

(±) β - [[2 - [[[4 - 氯 - 3 - [(3,4,5,6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯二 TFA 盐的制备

10



15

(RACEMIC)

按实施例 11 的方法制备上述化合物, 不过, 用等当量的 3 - 氨基 - 4 - 氯苯甲酸盐酸盐 (Aldrich) 代替实施例 11 步骤 A 的 3 - 氨基苯甲酸盐酸盐。

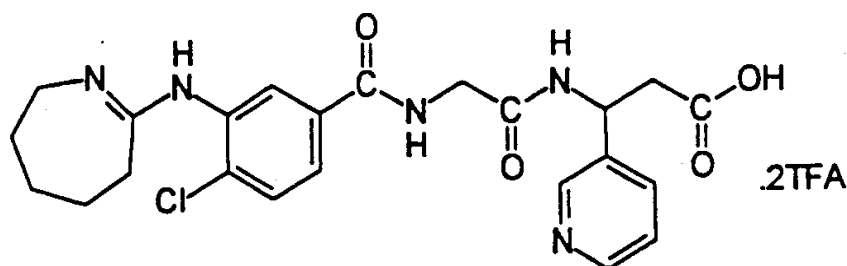
20

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 21

(±) β - [[2 - [[[4 - 氯 - 3 - [(3,4,5,6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸二 TFA 盐的制备

25



30

(RACEMIC)

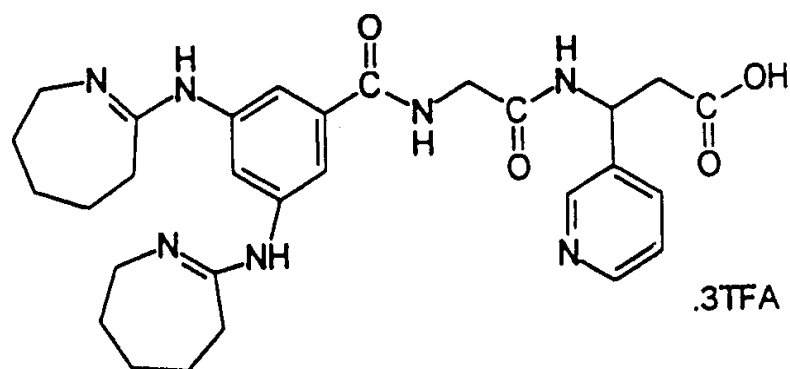
向在水 (15ml) 中的实施例 20 的产物 (150mg, 0.0002mol) 中, 加 LiOH (40mg, 0.0008mol)。于室温下搅拌反应 1 小时。用 TFA 降低 pH 值至 3 并经 RPHPLC 分离产物, 得到标题化合物 (100mg), 为白色固体。

5 NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 22

(±) β - [[2 - [[[3,5 - 二 [(3,4,5,6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸三 (三氟乙酸) 盐的制备

10



15

(RACEMIC)

按照实施例 12 的方法制备上述化合物, 不过, 用等当量的 3,5 - 二氨基苯甲酸二盐酸盐 (0.3 当量) (Fluka) 代替实施例 11 步骤 A 中的 3 - 氨基苯甲酸盐酸盐。

20

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

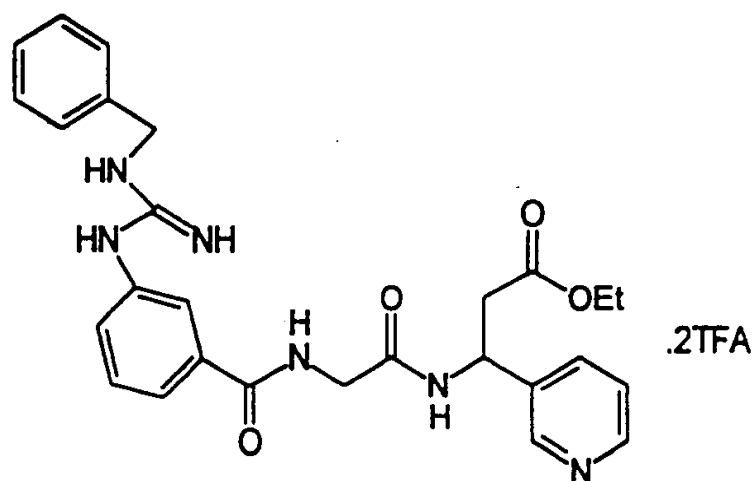
实施例 23

(±) β - [[2 - [[[3 - [[亚氨基 [(苯基甲基) 氨基] 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯二 (三氟乙酸) 盐的制备

25

备

30



步骤 A

在 THF (75ml) 中的 1 - (3 - 羧基苯基) - 2 - 硫脲 (5g, 0.025mol) (Trans World Chemicals) 和 CH_3I (3.62g, 0.025mol) 回流搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 残留物在乙醚中制成浆液, 重复三次, 每次都滗出乙醚, 真空干燥, 得到 N - (3 - 羧基苯基) - S - 甲基异硫脲鎓 (isothiuronium) 氢碘酸盐 (7.8g), 为黄色固体。

步骤 B

向在水 (5ml) 和二噁烷 (5ml) 中的步骤 A 产物 (1.5g, 0.0044mol) 和二异丙基乙基胺 (0.57g, 0.0044mol) 中, 加苄胺 (0.48g, 0.0044mol)。回流加热反应混合物 6 小时后, 冷却至室温, 生成沉淀。加二噁烷 (6ml) 并于室温下搅拌所得浆液过夜, 滤取沉淀, 用二噁烷/水洗, 干燥, 在水中成浆并用浓 HCl 酸化。真空除溶剂, 残留物在乙醚中成浆三次, 每次均滗出乙醚。干燥后, 分离得 1 - (3 - 羧基苯基) - 2 - 苄基胍盐酸盐 (800mg), 为白色固体。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

步骤 C

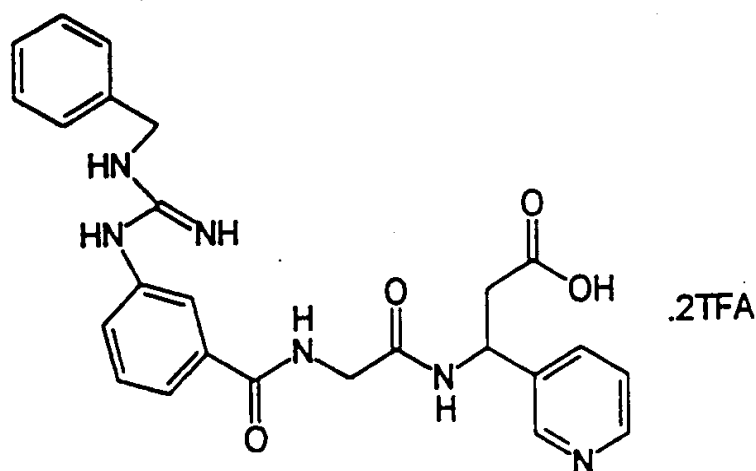
按实施例 1 步骤 F 制备标题化合物, 不过, 用等当量上述步骤 B 产物代替实施例 1 步骤 F 中步骤 E 的产物。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 24

($\pm$) β - [[2 - [[[3 - [(亚氨基 ((苯基甲基) 氨基] 甲基] 氨基] 苯基) 羧基) 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸二 (三氟乙酸) 盐的制

备

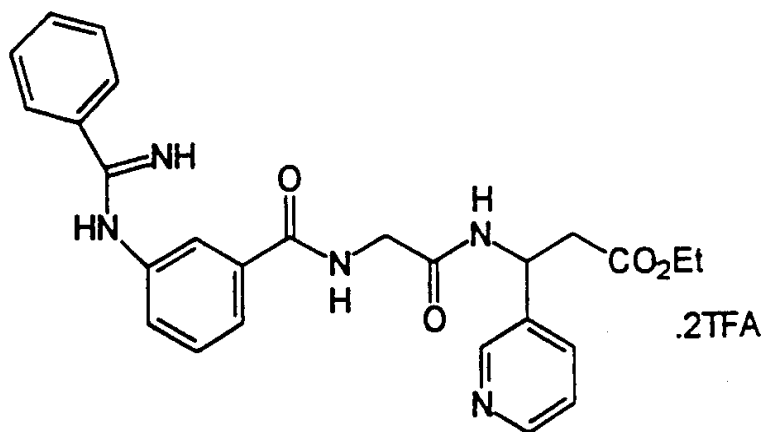


向在水 (20ml) 中的实施例 23 步骤 C 的产物 (330mg, 0.00045mol) 中, 加 LiOH (80mg)。在室温下搅拌反应 1 小时, 用 TFA 降低 pH 值至 3 并经 RPHPLC 分离产物, 得到标题化合物 (330mg), 为白色固体。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 25

(±)β - [[2 - [[[3 - [(亚氨基苯基甲基) 氨基] 苯基) 羧基) 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯二 (三氟乙酸) 盐的制备



步骤 A

向在水 (15ml) 和二噁烷 (15ml) 中的苯亚氨酸乙酯盐酸盐 (3g, 0.016mol) (Fluka) 和二异丙基乙基胺 (2.1g, 0.016mol) 中, 加 3 - 氨基苯甲酸 (2.22g, 0.016mol) (Aldrich)。于室温下搅拌反应混合物

4 天。滤取所得沉淀，二噁烷/水洗，干燥。将沉淀物在水中制浆并用浓 HCl 酸化，真空除溶剂，残留物在乙醚中制浆。滗出乙醚，真空干燥残留物，得到 N - (3 - 羧基苯基) 苯甲脒盐酸盐 (700mg)，为白色固体。

5 NMR 和 MS 与预想的结构一致。

步骤 B

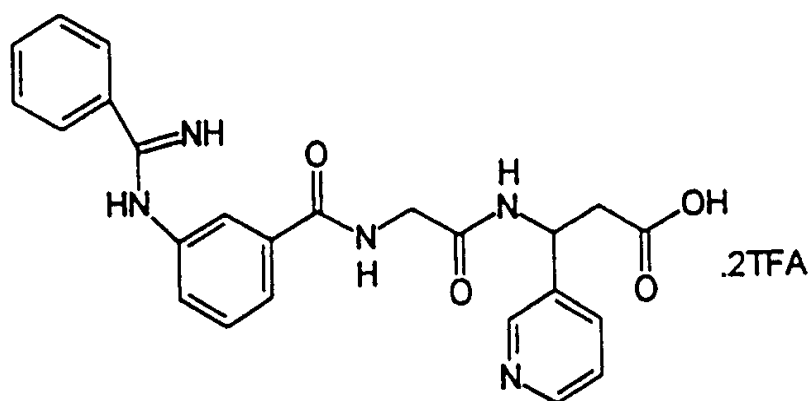
按实施例 1 步骤 F 制备标题化合物，不过，用等当量的上述步骤 A 产物代替实施例 1 步骤 F 中步骤 E 的产物。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

10 实施例 26

(±)β - [[2 - [[[3 - [(亚氨基苯基甲基) 氨基] 苯基) 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸二 (三氟乙酸) 盐的制备

15



20

向在水 (20ml) 中的实施例 25 步骤 B 的产物 (240mg, 0.0034mol) 中，加 LiOH (50mg)。于室温下搅拌反应混合物 35 分钟。用 TFA 降低 pH 值至 3 并经 RPHPLC 分离产物，得到标题化合物 (120mg)，为白色固体。

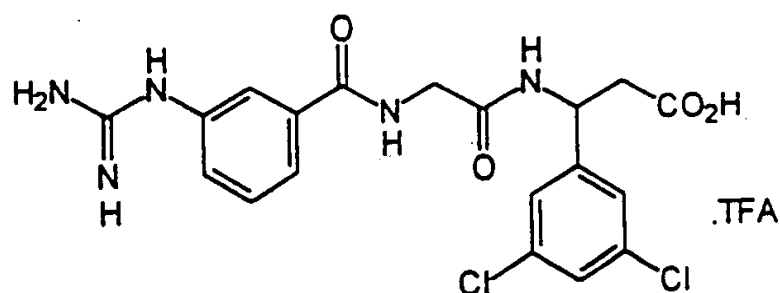
25

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 27

β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基) 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸三氟乙酸盐的制备

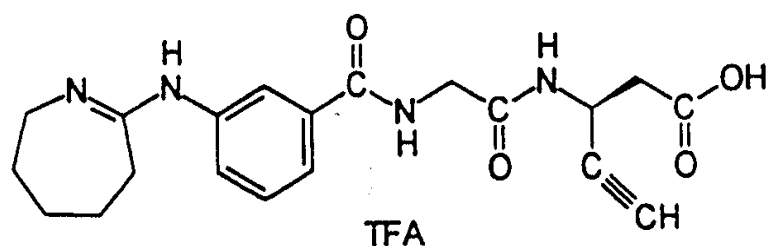
30



按实施例 2 的方法制备标题化合物，不过，用等当量 3,5 - 二氯苯甲
醛 (Aldrich) 代替实施例 1 步骤 A 的 3 - 吡啶甲醛。

10 实施例 30

β S - [[2 - [[3 - [(3,4,5,6 - 四氢 - 2H - 氮杂革 - 7 - 基)
氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸三氟乙酸盐的制备

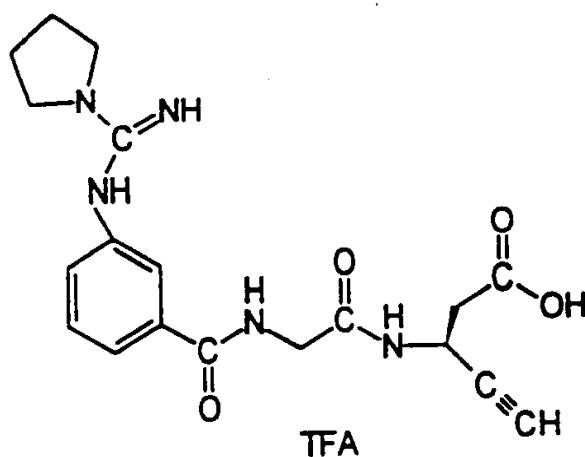


20 按实施例 12 的方法制备标题化合物，不过，用等当量的 3 - S - 氨
基 - 4 - 戊炔酸乙酯盐酸盐 (J. Med. Chem. 1995, 38, 3378 - 2394) 代
替实施例 1 步骤 C 中的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸乙酯
二盐酸盐和如实施例 11 步骤 B 所述，进一步用实施例 1 步骤 D 的产物。

实施例 34

25 β S - [[2 - [[3 - [(亚氨基 (1 - 吡咯烷基) 甲基]氨基]苯基]
羧基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸三氟乙酸盐的制备

5



10

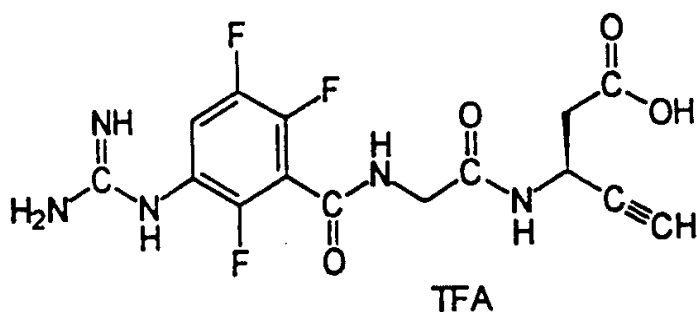
按实施例 24 的方法制备标题化合物, 不过, 用等当量的吡咯烷代替实施例 23 步骤 B 中的苄胺和用等当量的 3 - S - 氨基 - 4 - 戊炔酸乙酯盐酸盐代替实施例 1 步骤 C 中的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸乙酯二盐酸盐并如实施例 23 步骤 C 所述进一步用实施例 1 步骤 D 产物。

15

实施例 35

β S - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 2,5,6 - 三氟苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸三氟乙酸盐的制备

20



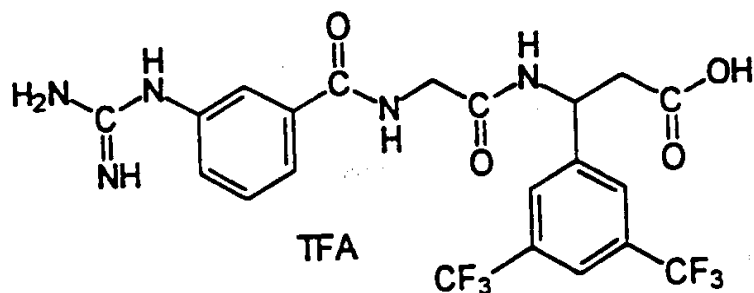
25

按实施例 2 的方法制备标题化合物, 不过, 用等当量的 3 - S - 氨基 - 4 - 戊炔酸乙酯盐酸盐代替实施例 1 步骤 C 中的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸乙酯二盐酸盐和用等当量的 3 - 氨基 - 2,5,6 - 三氟苯甲酸代替实施例 1 步骤 E 中的 3 - 氨基苯甲酸。

30

实施例 36

($\pm$) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二(三氟甲基)苯丙酸三氟乙酸盐的制备



步骤 A

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基)羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二(三氟甲基)苯丙酸乙酯的制备

按实施例 1 的方法制备标题化合物, 不过, 用等当量 3,5 - 二 - 三氟甲基苯甲醛 (Aldrich) 代替步骤 A 的 3 - 吡啶甲醛。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

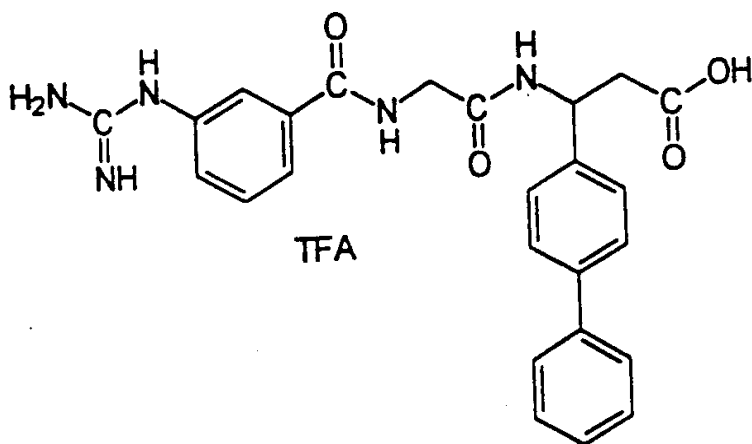
步骤 B

向在水 (25ml) 和 CH₃CN (10 ml) 中的上述步骤 A 产物 (260mg, 0.00039mol) 中, 加 LiOH (41mg, 0.00098mol)。于室温下搅拌反应 1 小时。用 TFA 降低 pH 值至 3 并经 RPHPLC 分离产物, 冻干后得到 210mg 标题化合物, 为白色固体。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 37

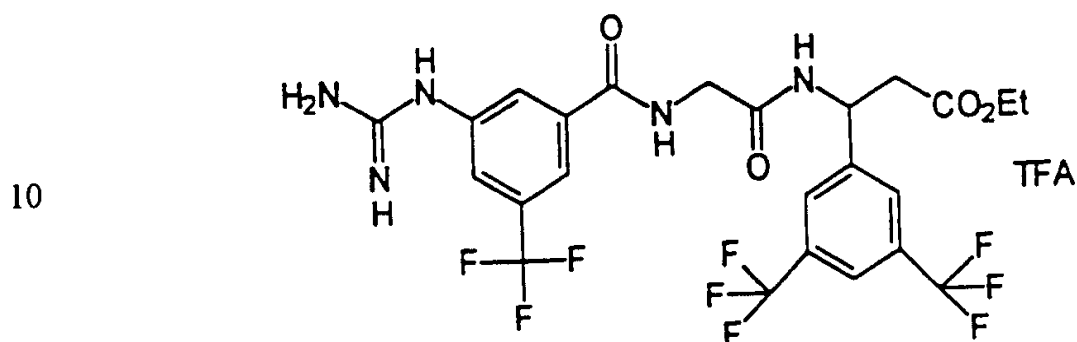
(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基)羰基]氨基]乙酰基]氨基][1,1'-联苯基] - 4 - 丙酸三氟乙酸盐的制备



按实施例 2 的方法制备标题化合物, 不过, 用等当量的 4 - 联苯基
 甲醛代替实施例 1 步骤 A 中的 3 - 吡啶甲醛。

实施例 38

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 5 - (三氟甲
 5 基)苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二(三氟甲基)苯丙酸乙酯三
 氟乙酸盐的制备



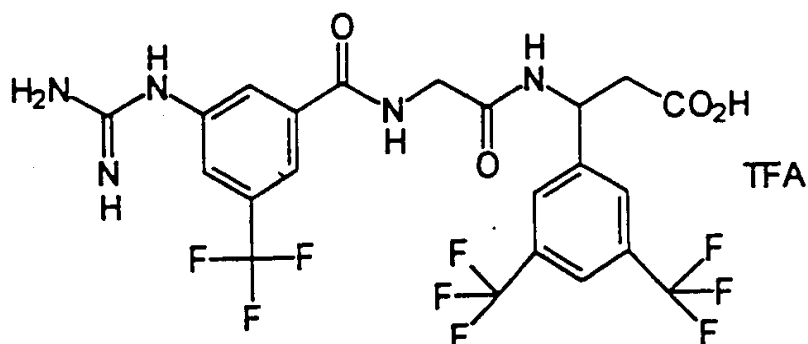
按实施例 1 的方法制备标题化合物, 不过, 用等当量的 3,5 - 二 - 三
 15 氟甲基苯甲醛 (Aldrich) 代替步骤 A 中的 3 - 吡啶甲醛和用等当量的 3
 - 氨基 - 5 - 三氟甲基苯甲酸 [由 3 - 硝基 - 5 - 三氟甲基苯甲酸
 (Lancaster) 在乙醇中以 10 % Pd/C 和 50psi H₂ 压下还原 4 小时而合成] 代替
 步骤 E 中的 3 - 氨基苯甲酸并回流搅拌步骤 E 所得反应混合物过夜而不
 是 2.5 小时。

20 NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 39

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 5 - (三氟甲
 基)苯基)羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二(三氟甲基)苯丙酸三
 氟乙酸盐的制备

25

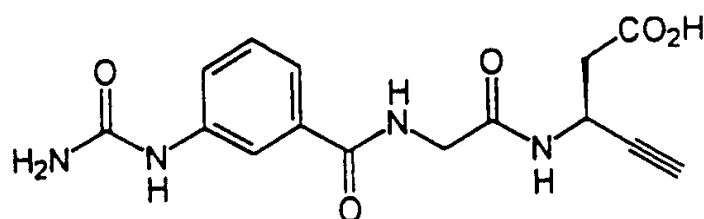


向在水 (12ml) 和 CH₃CN (12ml) 中的实施例 38 产物 (600mg, 0.00082mol) 中, 加 LiOH(140mg, 0.0033mol). 于室温下搅拌反应混合物 1.5 小时。用 TFA 降低 pH 值至 2.5 并经 RPHPLC 分离产物, 冻干后得到标题化合物 (520mg), 为白色固体。

NMR 和 MS 与预想的结构一致。

实施例 40

3S - [[2 - [[[3 - [(氨基羧基氨基) 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - 戊炔酸的制备



步骤 A

用 J. Med. Chem. 1995, 38, 3378 - 94 的方法制备 3S - 氨基 - 4 - 戊
炔酸乙酯盐酸盐。

步骤 B

在 5 % HCl 水溶液 (25ml) 中的 2g m - 氨基马尿酸以尿素 (2g) 处理。该溶液被回流 4 小时。经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 提纯 m - N - 氨基甲酰基氨基马尿酸, 冻干, 得 1.2g 白色固体。MS 与所要产物的一致。

步骤 C

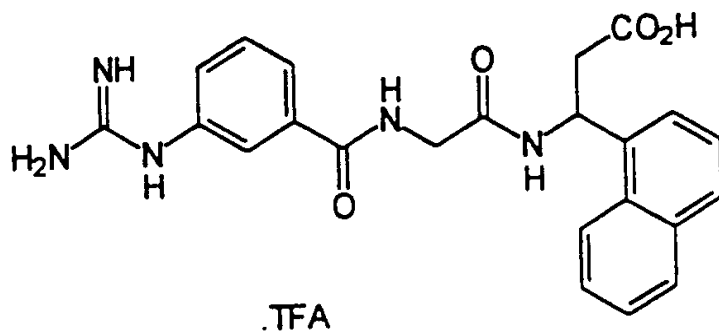
在 DMF (5ml) 和吡啶 (5ml) 中的 m - 尿素马尿酸 (1.2g) 的悬浮液用 DSC (1.5g) 处理。加催化量的 DMAP 并搅拌反应混合物 3 小时。3S - 氨基戊炔酸盐 (0.8g) 和 K_2CO_3 (0.7g) 在饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (5ml) 中的溶液加到反应混合物中。于室温下搅拌反应混合物过夜。用 45ml 1:1 的 $CH_3CN:H_2O$ 稀释所得混合物并用三氟乙酸 (5ml) 酸化。用 HPLC (RP - CH_3CN/H_2O) 提纯所得酯, 冻干后得到白色固体 (125mg)。然后, 用 1:1 的 $CH_3CN:H_2O$ (20ml) 处理该物质并用 LiOH 碱化至 $pH>12$ 。完成反应后, 用 HPLC (RP - CH_3CN/H_2O) 提

纯，得 60mg 所要产物。MS、¹H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 41

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]萘 - 1 - 丙酸三氟乙酸盐的制备

5



10

步骤 A

在异丙醇 (50ml) 中的新蒸 1 - 萘甲醛 (8.6g) 乙酸铵 (10.6g) 和丙二酸 (5.7g) 的混合物被回流 4 小时。趁热过滤反应物，用热异丙醇洗 (2 × 50ml)，用水 (125ml) 和异丙醇 (100ml) 先后洗涤并于 40 °C 下真空干燥，得到 4.6g βS - 氨基萘 - 1 - 丙酸，为白色固体。MS 和 ¹H NMR 与所要产物的一致。

步骤 B

步骤 A 的产物 (4.6g) 在甲醇 (100ml) 中的悬浮液用 4N HCl/二噁烷 (10ml) 处理。搅拌反应过夜，减压除溶剂。所得油状物溶于 1:1 的 CH₃CN:H₂O 中并经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 提纯，得到 βS - 氨基萘 - 1 - 丙酸甲酯 (4.6g)，为白色固体。

MS 和 ¹H NMR 与所要产物一致。

步骤 C

m - 胍基马尿酸盐 (1.4g) 在 DMF (5ml) 和吡啶 (5ml) 中的悬浮液，用 DSC (3g) 和催化量的 DMAP 处理。于室温下搅拌反应混合物过夜。所得溶液用步骤 B 的产物 (1.7g) 和 NMM (0.6ml) 在 DMF (2.5ml) 和吡啶 (2.5ml) 中的溶液处理。于室温下搅拌混合物过夜。然后，反应物用 TFA 处理并用 1:1 的 CH₃CN:H₂O (50ml) 稀释。所得溶液经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 提纯，冻干后得到 (±) βS - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]萘 - 1 - 丙酸甲酯 (1.3g)，为白色固体。

MS 和 $^1\text{H NMR}$ 与所要产物一致。

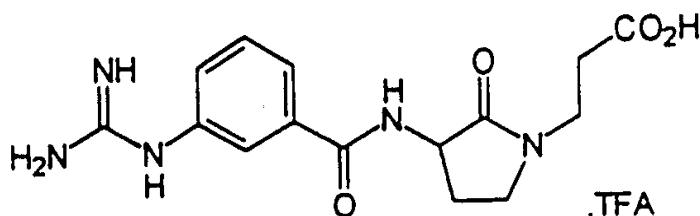
步骤 D

步骤 C 产物 (0.5g) 在 1:1 的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (15ml) 中的溶液用 LiOH 处理至 $\text{pH} > 12$ 。用 HPLC (RP - $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 监测反应和当水
5 解完成后, 经 HPLC (RP - $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 提纯所要物质。冻干后, 得白色固体 (0.3g)。

MS, $^1\text{H NMR}$ 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 42

(±) 3 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基] - 2 -
10 氧代吡啶烷 - 1 - 丙酸三氟乙酸盐的制备



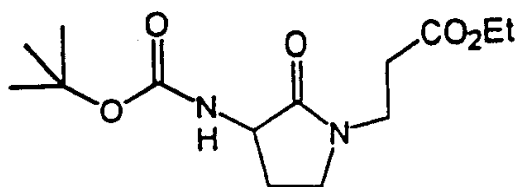
15

步骤 A

N - (叔丁氧羰基) - L - 蛋氨酸 (6.2g) 在 DMF (25ml) 和
20 吡啶 (25ml) 中的溶液, 用 DSC (9.6g) 和催化量的 DMAP 处理。4
小时后, 向其中加 β - 丙氨酸乙酯盐酸盐 (3.8g) 和 K_2CO_3 (3.5g) 在
饱和 NaHCO_3 水溶液 (25ml) 中的溶液。室温下搅拌反应混合物过夜。
减压除去过量溶剂并以 HPLC (RP- $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 提纯, 得到 N - [2
- [(1,1 - 二甲基乙氧基)羰基]氨基] - 4 - (甲硫基) - 1 - 氧丁基] - β
25 - 丙氨酸乙酯 (7.0g), 为无色油。MS 证实该油为所要产物并不必提
纯可用于下步。

步骤 B

将 6.5g 步骤 A 的油溶解于 DMF (25ml) 中并用 CH_3I (5.0ml)
处理。约 1 小时后, 加 NaH (0.50g), 接着, 再加 NaH (0.50g)。
30 反应物用水 (25ml) 和乙酸乙酯 (200ml) 处理。有机层用另外的水 (3
 $\times$ 25ml), 和饱和 NaCl 水溶液 (1 $\times$ 25ml) 先后洗, Na_2SO_4 干燥。
减压除去过量溶剂, 得到 4g 下式化合物,



5

为褐色半固体。MS 与所要结构一致，不必提纯可用于下步。

步骤 C

步骤 B 产物 (4g) 的乙醇 (50ml) 溶液用 4N HCl/二噁烷 (20ml) 处理。减压除去过量溶剂。粗制的固体经 HPLC (RP-CH₃CN/H₂O) 提
10 纯。加 20 % HCl 水溶液 (10ml)，冻干后得 1g 3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-丙酸乙酯，为白色固体。MS 与所要产物一致。

步骤 D

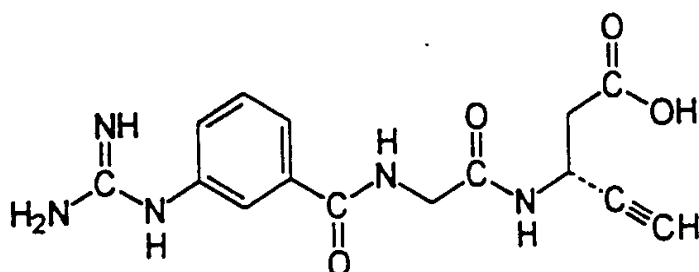
m-胍基苯甲酸盐 (0.7g) 的 DMF (3ml) 和吡啶 (3ml) 溶液，用 DSC (0.8g) 和催化量的 DMAP 处理。3 小时后，加入步骤 C
15 产物 (0.7g) 与等摩尔量 K₂CO₃ 的水 (3ml) 溶液。室温下搅拌过夜。经 HPLC (RP-CH₃CN/H₂O) 分离得所要的酯。该白色固体 (100mg) 用水 (10ml) 处理并用 LiOH 碱化至 pH>12。2 小时后，经 HPLC (RP-CH₃CN/H₂O) 分离并冻干，得所要产物 (75mg)，为白色固体，MS，¹H NMR 和 CHN 分析与所要产物的一致。

20

实施例 43

3R - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸盐的制备

25



30 步骤 A

在 CH₂Cl₂(60ml) 中的 3-[N-(叔丁氧羰基)氨基]戊-4-炔酸乙酯 (3g) [J. Med. Chem., 1995, 38, 3378-94], 于 0 °C 下用 TFA

(30ml) 处理。搅拌反应混合物 3 小时, 减压除去过量溶剂, 得黄色油 (3.3g)。MS 证实该油为所要产物。

步骤 B

m - 胍基马尿酸盐酸盐 (3.3g) 的 DMF (12ml) 和吡啶 (12ml) 溶液, 用 DSC (6.1g) 和催化量的 DMAP 处理。3 小时后, 加步骤 A 的粗产物 (3.3g) 的饱和 NaHCO_3 水溶液 (12ml)。室温下搅拌反应混合物过夜。减压除溶剂, 所得固体用 TFA 和 1:1 的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 处理, 经 HPLC (RP- $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 分离产物, 得到 3R - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 丙酸乙酯三氟乙酸盐 (3g), 为白色固体。

MS 和 ^1H NMR 与所要产物的一致。

步骤 C

将步骤 B 产物 (3g) 溶于 1:1 的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (50ml) 中并用 LiOH 处理至 $\text{pH} > 12$ 。4 小时后, 用 TFA 酸化反应物, 并用 HPLC (RP- $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 分离所要产物的 TFA 盐。冻干后的固体 (2.5g) 用 1:3 的 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (100ml) 成浆并用离子交换树脂 AG2 - X8 氯化物型 (BioRad) (50g) 处理。过滤混合物并用 20 % HCl (5ml) 处理。透明液冻干后, 重复离子交换过程, 得所要产物 (2.2g)。

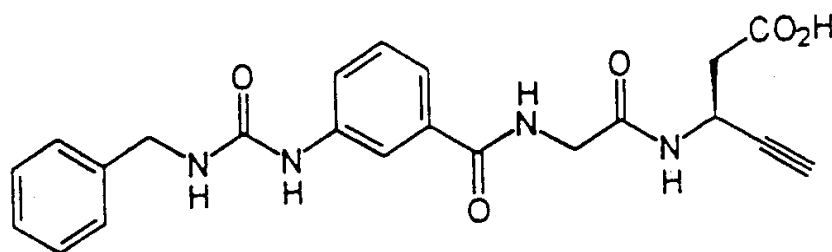
MS、 ^1H NMR 和 CHNCl 分析与所要产物一致。

20

实施例 44

3S - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基) 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - 戊炔酸的制备

25



步骤 A

30 在 CH_3CN (100ml) 中的 m - 氨基马尿酸盐酸盐 (20g) 用异氰酸苄酯 (16ml) 处理。反应物用 5 % HCl 水溶液 (400ml) 处理, 过滤, 水 (50ml) 洗, 得 21g m - (苄基尿) 马尿酸。MS 和 ^1H NMR 与所

要产物一致，不必进一步提纯。

步骤 B

3S - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基)氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯以实施例 40 的方法制备，不过，用等当量的 m - (苄基尿) 马尿酸代替 m - 尿马尿酸。经 HPLC (RP-CH₃CN/H₂O) 提纯所要的酯，得 1.2g 产物，为白色固体。

MS 和 ¹H NMR 与所要的酯一致。

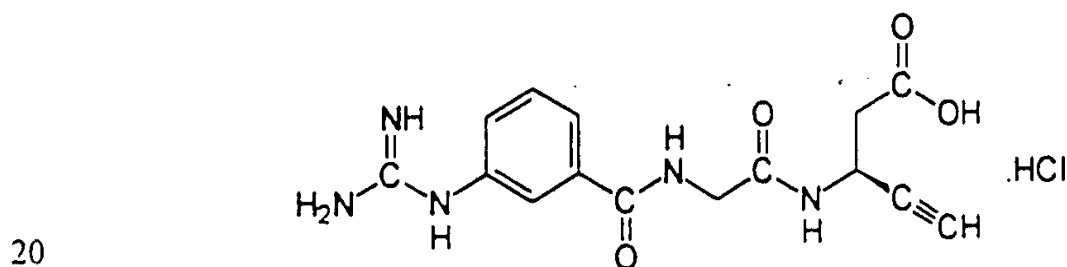
步骤 C

步骤 B 产物 (1.0g) 的 1: 1 CH₃CN/H₂O (20ml) 溶液用 KOH (pH>12) 处理。4 小时后，用 TFA 酸化并经 HPLC (RP-CH₃CN/H₂O) 提纯两次，得到白色固体 (300mg) 。

MS、¹H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 45

3S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸盐酸盐的制备

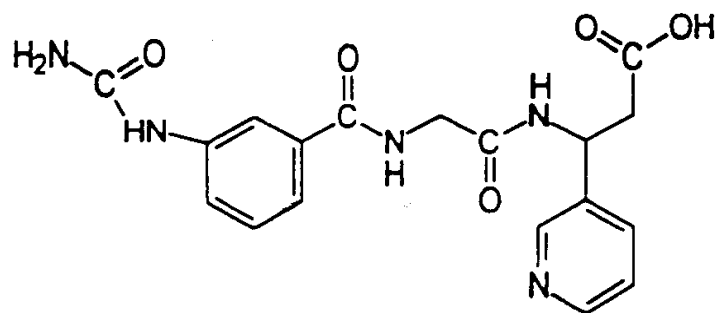


实施例 58 的产物 (6g) 溶于 121 的 CH₃CN: H₂O (75ml) 并用 KOH 处理。加 KOH 维持 pH 值大于 12。4 小时后，用 TFA 酸化反应混合物并经 HPLC (RP-CH₃CN/H₂O) 提纯。在适宜的流分被冷冻干燥后，得到 TFA 盐 (4.2g)。固体以 1: 1 CH₃CN: H₂O (100ml) 制浆并用离子交换树脂 AG2 - X8 氯型 (BioRad) (50g) 处理。过滤混合物并用 20 % HCl (5ml) 处理。冻干后，重复离子交换，得到所要产物 (3.5g)。

MS、¹H NMR 和 CHNCl 分析与所要产物一致。

实施例 46

β - [[2 - [[3 - (氨基羰基氨基)苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸盐酸盐的制备



5

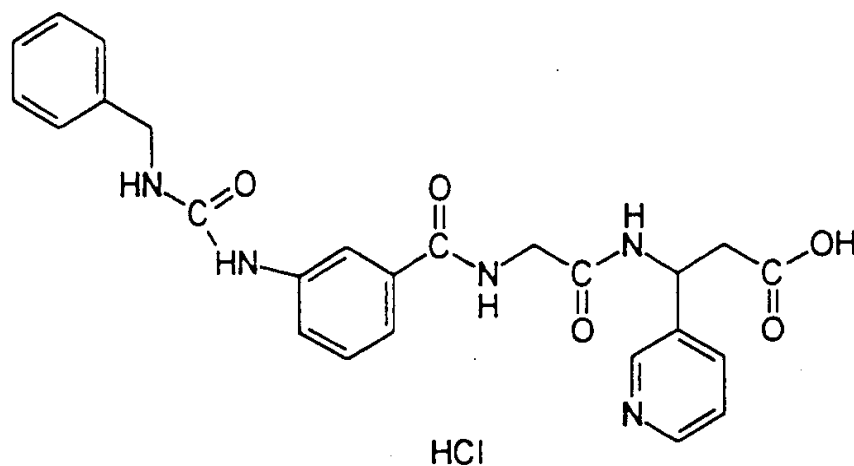
将尿素 (4g) 和 β - [[2 - [[(3 - 氨基苯基) 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯三氟乙酸盐 (4g) 溶于 20 % HCl 水溶液 (50ml) 并回流 6 小时。用 KOH (pH>12) 碱化反应物。4 小时后, 用 TFA 酸化反应物并经 HPLC (RP-CH₃CN/H₂O) 提纯。将所得白色固体溶于 1 : 1 的 CH₃CN : H₂O (100ml) 中并以实施例 43 步骤 C 所述进行离子交换处理。冻干后, 得所要产物 (3.2g) 。

MS, ¹H NMR 和 CHNCl 与所要产物一致。

15

实施例 47

($\pm$) β - [[2 - [[[3 - [[[(苯基甲基) 氨基] 羧基] 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸盐盐酸盐的制备



20

25

实施例 48 的产物 (5g) 溶于 1 : 1 的 CH₃CN : H₂O (75ml) 中并用 KOH 处理, 加 KOH 维持 pH>12。4 小时后, 用 TFA 酸化反应物并经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 提纯。冻干后, 将 TFA 盐 (4.5g)。该固体在 1 : 1 CH₃CN : H₂O (100ml) 中制浆并用离子交换树脂 AG 2 - X8 氯型 (BioRad) (50g) 处理, 过滤混合物并用 20 % HCl (5ml) 处

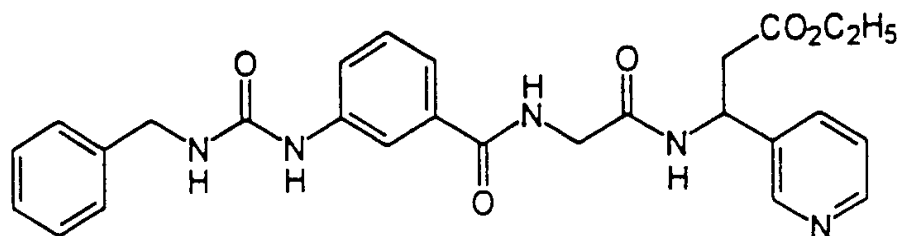
理。冻干后，重复离子交换过程，得到所要产物（4.1g），为白色固体。

MS，¹H NMR 和 CHNCl 与所要产物一致。

实施例 48

(±)β - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基)氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯盐酸盐的制备

10



步骤 A

m - 硝基马尿酸（5.6g）的 DMF（25ml）溶液用 DSC（9.6g）和催化量的 DMAP 处理。5 小时后，加 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基)丙酸乙酯二盐酸盐（8g）和 K₂CO₃（2g）的饱和 NaHCO₃ 水溶液（25ml）。室温搅拌反应混合物过夜。加水（25ml）并过滤混合物。用 H₂O（25ml）洗所得固体，用 CH₃CN（25ml）制浆并过滤，得到β - [[2 - [[(3 - 硝基苯基)羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯（6.5g），为白色固体。MS 与所要产物一致。

20 步骤 B

步骤 A 的产物（6.5g）和 5 % Pd/C（0.6g）的水（50ml）和乙醇（50ml）悬浮液，经受 50psi 氢压 3 小时。混合物经硅藻土板过滤，减压除去溶剂。用 CH₂Cl₂ 处理所得油，再减压除溶剂，得到β - [[2 - [[(3 - 氨基苯基)羰基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯（5.8g），为褐色泡沫状物。

MS 和 ¹H NMR 与所要产物一致。

步骤 C

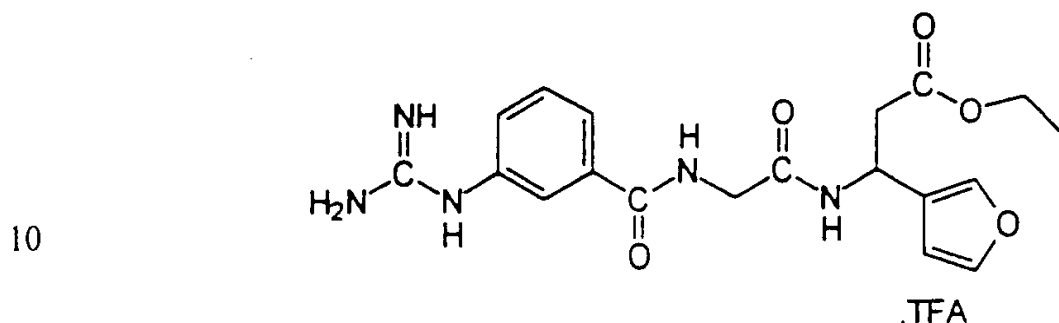
步骤 B 的产物（1.9g）的 CH₃CN（5ml）溶液用异氰酸苄酯（0.8ml）处理。1 小时后，再加异氰酸苄酯（0.1ml），完成反应。0.25 小时后，用水（50ml）处理反应混合物。将所得粘性油溶于 CH₃CN 并用 TFA 酸化。经 HPLC（RP - CH₃CN/H₂O）提纯该溶液，冻干。用 HPLC（RP - CH₃CN/H₂O）再提纯白色固体并用 20 % HCl（5ml）处

理, 得所要产物, 为白色固体 (1.3g)。

MS, ^1H NMR 和 CHNCl 与所要产物一致。

实施例 51

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]
5 氨基]呋喃 - 3 - 丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备



步骤 A

3 - 呋喃甲醛 (8.6ml)、丙二酸单乙酯 (15.8g)和乙酸铵 (9.6g)
15 的异丙醇 (200ml) 悬浮液, 在氮气下回流加热。5 小时后, 减压除去
溶剂, 用水 (250ml) 处理所得半固体并用 12N HCl 酸化至 pH 2。水层
用 CH_2Cl_2 (2 × 100ml) 洗后, 用 K_2CO_3 中和至 pH>9, 用 CH_2Cl_2 (2
× 100ml) 提取产物。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 减压除溶剂, 得到 β - 氨
基呋喃 - 3 - 丙酸乙酯 (5g), 为金色油。

20 MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

步骤 B

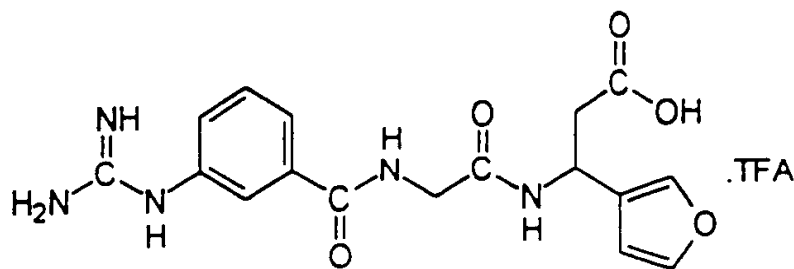
m - 胍基马尿酸盐 (1.4g) 的 DMF (5ml) 和吡啶 (5ml)
溶液, 用 DSC (1.9g) 和催化量的 DMAP 处理。5 小时后, 向步骤 A
的产物 (1.2g) 的 CH_3CN (1ml) 溶液中加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (1ml)。
25 室温搅拌混合物过夜并经 HPLC (RP - $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 提纯。冻干, 得
固体产物 (1.2g)

MS, ^1H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 52

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]
30 氨基]呋喃 - 3 - 丙酸三氟乙酸盐的制备

5



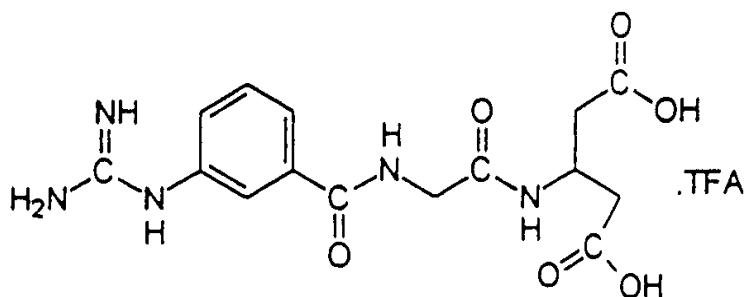
实施例 51 的产物 (0.6g) 溶于 1:1 的 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (15ml) 并用 NaOH ($\text{pH}>12$) 处理。4 小时后, 用 TFA 酸化反应混合物并经 HPLC (RP - $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 提纯。冻干后, 得固体产物 (0.3g)。

10 MS, ^1H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 53

3 - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]戊二酸三氟乙酸盐的制备

15



20

步骤 A

在甲醇 (50ml) 中的 3 - 酮戊二酸二甲酯 (13g) 用甲酸铵 (5g) 和 NaCNBH_3 (2g) 处理。加 10ml 水并减压除溶剂。将所得半固体溶于 5 % HCl 水溶液 (250ml), CH_2Cl_2 ($2 \times 50\text{ml}$) 洗。用 K_2CO_3 碱化水层 ($\text{pH}>9$) 并用 CH_2Cl_2 ($2 \times 75\text{ml}$) 提取产物。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂, 得到 2.5g ($\pm$) 3 - 氨基戊二酸二甲酯, 将其溶于甲醇 (50ml) 并用 4N HCl / 二噁烷 (10ml) 处理。减压除溶剂, 得到 2.7g ($\pm$) 3 - 氨基戊二酸二甲酯盐酸盐。

25 MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

30 步骤 B

m - 胍基马尿酸盐酸盐 (1.5g) 的 DMF (4.5ml) 和吡啶 (4.5ml) 溶液, 用 DSC (1.8g) 和催化量的 DMAP 处理。2 小时后, 向其中加

入 3-氨基戊二酸二甲酯盐酸盐 (1.1g) 和 NMM (350 μ l) 的水 (3ml) 溶液。于室温下搅拌反应混合物过夜并经 HPLC 分离产物, 得到 1.5g 3-[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]戊二酸二甲酯, 为白色固体。

5 MS 和 ^1H NMR 与所要产物的一致。

步骤 C

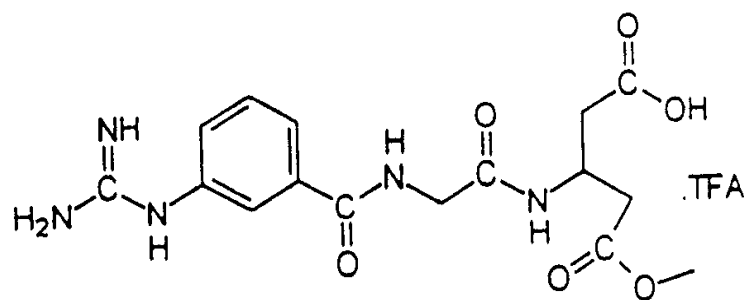
步骤 B 的产物 (750mg) 溶于 1:1 的 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (40ml) 并用 $\text{KOH}(\text{pH}>12)$ 水处理。4 小时后, 用 TFA 酸化反应物并经 HPLC (RP- $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 提纯。冻干后得固体 (400mg),

10 MS, ^1H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 54

($\pm$) 3-[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]戊二酸单甲酯三氟乙酸盐的制备

15



20 步骤 A

m-胍基马尿酸盐酸盐 (1.5g) 的 DMF (4.5ml) 和吡啶 (4.5ml) 溶液, 用 DSC (1.8g) 和催化量的 DMAP 处理。2 小时后, 向反应中加 3-氨基戊二酸二甲酯盐酸盐 (1.1g) 和 NMM (350 μ l) 的水 (3ml) 溶液。室温下搅拌反应物过滤并经 HPLC 分离产物, 得到 3-[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]戊二酸二甲酯 (1.5g), 为白色固体。

25

MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

步骤 B

750mg 步骤 A 的产物溶于 Na_2PO_4 缓冲液 (50ml, 50mM, pH8.5) 并用猪酯酶 (200 μ l) 处理。用 LiOH 调节 pH。48 小时后, 用 TFA 酸化溶液并经 HPLC (RP- $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 提纯。冻干后得固体产物 (175mg)。

30

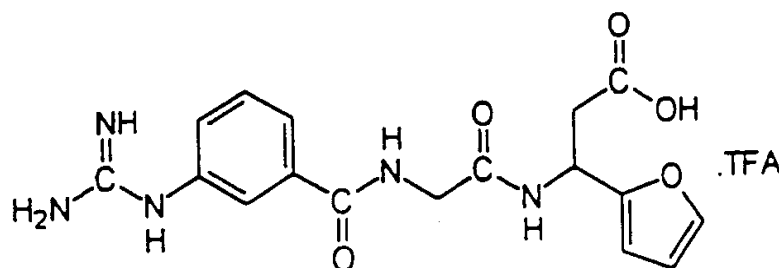
MS, ^1H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 55

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]咪喃 - 2 - 丙酸三氟乙酸盐的制备

5

10



步骤 A

2 - 咪喃甲醛 (4.8g)、乙酸铵 (9.6g) 和丙二酸单乙酯 (6.6g) 在异丙醇 (50ml) 中的悬浮液回流 6 小时。减压除溶剂并用乙酸乙酯 (100ml) 和 5 % HCl 水溶液 (400ml) 处理所得油。水层用乙酸乙酯 (100ml) 洗并用 K_2CO_3 (pH9) 碱化。用 CH_2Cl_2 提取产物 (2 × 100ml)。合并有机层, Na_2SO_4 干燥, 除溶剂, 得 β - 氨基咪喃 - 2 - 丙酸乙酯 (2.5g), 为浅黑色油。

MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

20 以实施例 53 步骤 A 所述方法处理此浅黑色油, 得到 2.7g β - 氨基咪喃 - 2 - 丙酸乙酯盐酸盐。

步骤 B

25 m - 胍基马尿酸盐 (272mg) 的 DMF (1ml) 和吡啶 (1ml) 溶液, 用 DSC (450mg) 和催化量的 DMAP 处理。2 小时后, 向其中加步骤 A 的产物 (221mg) 和 NMM (111μl) 的水 (1ml) 和 CH_3CN (1ml) 溶液。室温下搅拌反应物过夜。经 HPLC (RP - $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 提纯并冻干后, 得 (±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]咪喃 - 2 - 丙酸乙酯, 为白色固体 (200mg)

MS 与所要产物一致。

30 步骤 C

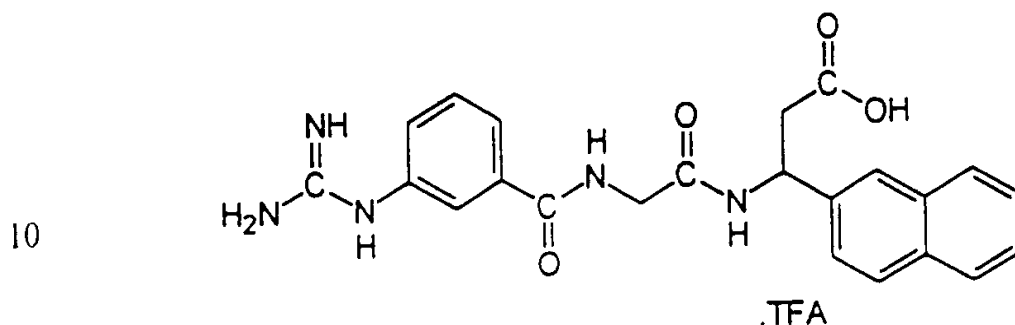
步骤 B 的产物 (200mg) 溶于 1:1 的 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (20ml) 并用 LiOH (pH>12) 处理。4 小时后, 用 TFA 酸化反应物并经 HPLC (RP

- CH₃CN/H₂O) 提纯。冻干, 得固体 (175mg) 。

MS、¹H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 56

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 萘 - 2 - 丙酸三氟乙酸盐的制备



步骤 A

15 2 - 萘甲醛 (7.8g) 和乙酸铵 (9.6g) 在异丙醇 (50ml) 中的悬浮液回流加热 1 小时。加丙二酸 (5.2g) 并继续回流 3 小时。趁热过滤反应液并用热异丙醇 (50ml) 洗固体, 接着, 用 CH₃CN (100ml) 洗。真空干燥所得白色固体过夜, 得到 9g β - 氨基萘 - 2 - 丙酸。

MS 和 ¹H NMR 与所要产物一致。

20 步骤 B

步骤 A 产物 (2.5g) 在甲醇 (100ml) 中的悬浮液用 4N HCl/二噁烷 (10ml) 处理。搅拌所得溶液过夜。减压除溶剂并经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 提纯所得半固体。将所得固体溶于 CH₃CN/H₂O, 用 20 % HCl 水溶液 (5ml) 处理, 冻干, 得 β - 氨基萘 - 2 - 丙酸甲酯盐酸盐 (1.1g) 。

MS 和 ¹H NMR 与所要产物一致。

步骤 C

30 m - 胍基马尿酸 (0.7g) 的 DMF (4ml) 和吡啶 (4ml) 溶液用 DSC (1.1g) 和催化量的 DMAP 处理。4 小时后, 向其中加步骤 B 的产物 (0.9g) 和 NMM (0.4ml) 在 DMF (2ml)、吡啶 (2ml) 和水 (1ml) 中的溶液。室温下搅拌反应液过夜并用 TFA 酸化。经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 分离产物, 冻干, 得固体 (0.7g) 。

MS、 ^1H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

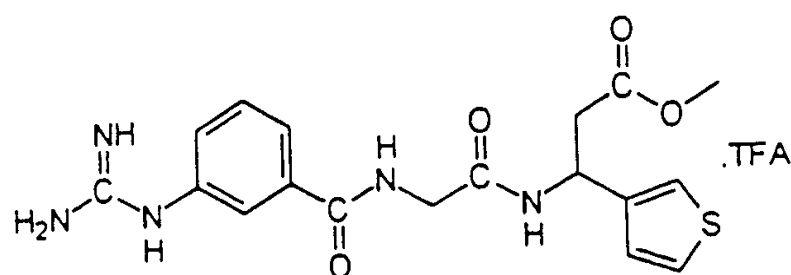
步骤 D

将步骤 C 的产物 (200mg) 溶于 1:1 的 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (20ml) 并用 KOH (pH>12) 处理。4 小时后, 用 TFA 酸化反应物并经 HPLC (RP- $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 提纯, 冻干, 得固体 (175mg)。

MS、 ^1H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 57

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]噻吩 - 3 - 丙酸甲酯三氟乙酸盐的制备



步骤 A

3 - 噻吩甲醛 (11.2g) 的异丙醇 (100ml) 溶液用乙酸铵 (20g) 处理。加热所得混合物并加丙二酸 (10.4g)。回流反应 4 小时后趁热过滤。固体用热异丙醇 (2 × 50ml) 洗, 于 40 °C 真空干燥过夜, 得 β - 氨基噻吩 - 3 - 丙酸 (8g)。

MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

步骤 B

步骤 A 的产物 (5g) 在甲醇 (100ml) 中的悬浮液用 4N HCl/二噁烷 (10ml) 处理。搅拌反应过夜。减压除溶剂, 得 β - 氨基噻吩 - 3 - 丙酸甲酯盐酸盐 (7.8g), 为黄色泡沫。

MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

步骤 C

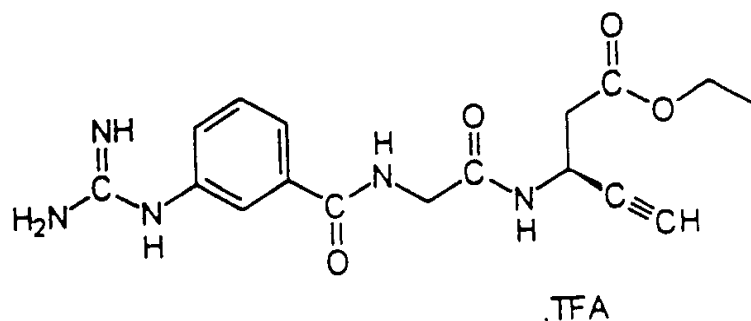
m - 胍基马尿酸盐酸盐 (2.7g) 的 DMF (10ml) 和吡啶 (10ml) 溶液, 用 DSC (4.5g) 和催化量的 DMAP 处理。4 小时后, 向其中加步骤 B 产物 (2.2g) 和 NMM (1.3ml) 的 DMF (5ml) 溶液并于室温下搅拌反应过夜。反应混合物用 1:1 的 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (50ml) 处理并

用 TFA 酸化。经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 分离, 冻干, 得固体 (2.2g)。

MS, ¹H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 58

3S - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯三氟乙酸盐的制备

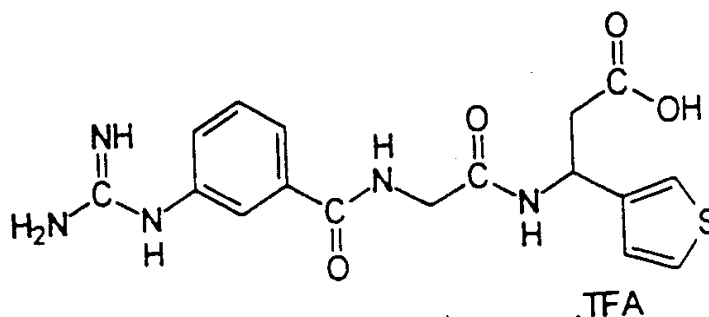


m - 胍基马尿酸盐 (2.7g) 的 DMF (10ml) 和吡啶 (10ml) 溶液, 用 DSC (4.5g) 和催化量的 DMAP 处理。4 小时后, 向其中加 3S - 氨基 - 4 - 戊炔酸乙酯三氟乙酸盐 (1.8g) 和 NMM (1.1ml) 的 DMF (5ml) 溶液并于室温下搅拌反应过夜。反应混合物以 1:1 的 CH₃CN: H₂O (50ml) 处理并以 TFA 酸化。经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 分离, 冻干, 得固体 (2.6g)。

MS, ¹H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 59

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]噻吩 - 3 - 丙酸三氟乙酸盐的制备



实施例 57 的产物 (750mg) 溶于 1:1 的 CH₃CN: H₂O (20ml) 并用 KOH (pH > 12) 处理。4 小时后, 反应混合物以 TFA 酸化并经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 提纯, 冻干, 得固体 (500mg)。

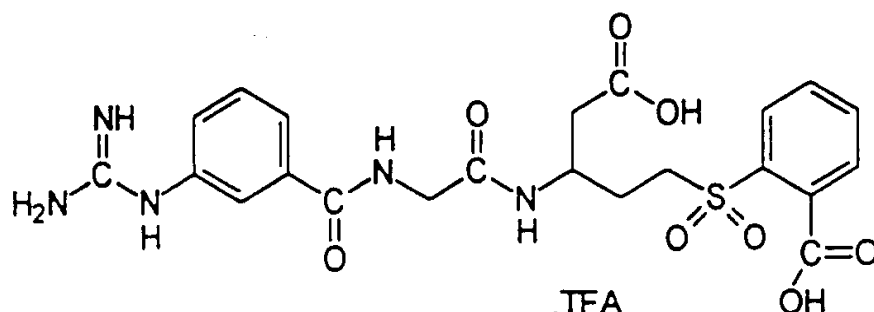
MS, ^1H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 60

(±) 2 - [3 - [2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 羧基丁基]磺酰基]苯甲酸三氟乙酸盐的制备

5

10



步骤 A

2 - [(3 - 氨基 - 4 - 羧基丁基)硫]苯甲酸 (1g) (按 U. S. 5409939 15 制备) 的甲醇 (50ml) 溶液用 4N HCl/二噁烷 (10ml) 处理过夜。减压除溶剂, 得所要产物 (0.9g), 为白色固体。MS 与预期产物 2 - [(3 - 氨基 - 4 - (甲氧基羧基)丁基)硫]苯甲酸甲酯一致。

步骤 B

m - 胍基马尿酸盐 (0.8g) 的 DMF (3ml) 和吡啶 (3ml) 20 溶液, 用 DSC (1.2g) 和催化量的 DMAP 处理。2 小时后, 向其中加步骤 A 产物 (1g)、NMM (0.3ml) 的 DMF (3ml) 溶液。室温下搅拌反应过夜。加 KOH 直至 pH 值大于 12。4 小时后, 反应混合物以 TFA 酸化并经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 提纯, 冻干, 得固体 (±) 2 - [3 - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基] 25 - 4 - 羧基丁基]硫]苯甲酸三氟乙酸盐 (750mg)

MS, ^1H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

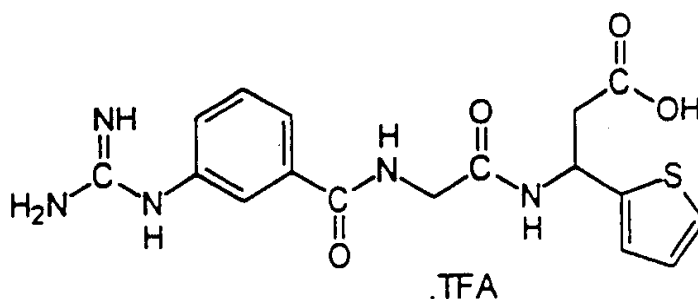
步骤 C

步骤 B 的产物 (320mg) 的 1:1 CH₃CN:H₂O (50ml) 溶液, 用 m - 氯过氧苯甲酸 (340mg) 处理。室温下搅拌反应过夜并经 HPLC (RP 30 - CH₃CN/H₂O) 提纯, 冻干, 得固体 (300mg)。

MS, ^1H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 61

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]噻吩 - 2 - 丙酸三氟乙酸盐的制备



10

步骤 A

3 - 氨基 - 3 - (2 - 噻吩基) 丙酸 (0.5g) [在实施 57 步骤 A 中用 1 摩尔量的 2 - 噻吩甲醛代替制得] 的甲醇 (50ml) 溶液, 用 4N HCl 二噁烷 (10ml) 处理。6 小时后, 减压除溶剂, 得到蜡状固体。用 Et₂O/CH₃CN 处理, 得到 β - 氨基噻吩 - 2 - 丙酸甲酯 (370mg), 为白色粉末。

MS 和 ¹H NMR 与所要产物一致。

步骤 B

m - 胍基马尿酸盐 (0.4g) 的 DMF (1.5ml) 和吡啶 (1.5ml) 溶液, 用 DSC (0.6g) 和催化量的 DMAP 处理。3 小时后, 向其中加步骤 A 的产物 (0.3g) 和 NMM (220μl) 的 DMF (1.5ml) 溶液。室温下搅拌反应过夜。经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 分离该酯并冻干。所得白色固体用在 1: 4 CH₃CN: H₂O 中的 KOH (pH>12) 处理 4 小时后, 反应混合物以 TFA 酸化并经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 提纯, 冻干, 得固体 (300mg)

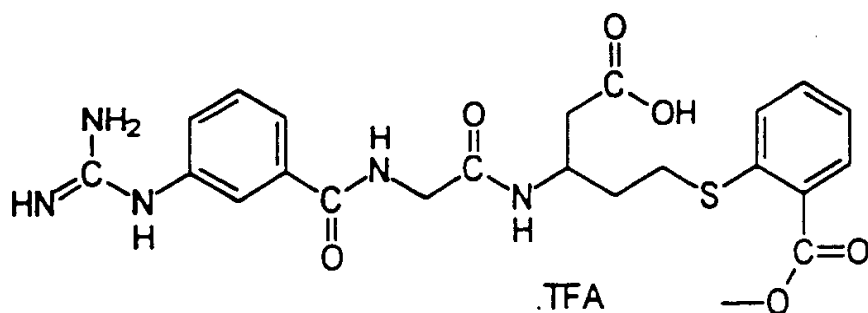
MS、¹H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 62

(±) 2 - [[3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 羧基丁基]硫]苯甲酸甲酯三氟乙酸盐的制备

30

5



m - 胍基马尿酸盐酸盐 (0.8g) 的 DMF (3ml) 和吡啶 (3ml) 溶液, 用 DSC (1.2g) 和催化量的 DMAP 处理。 2 小时后, 向其中加 2
10 - [[3 - 氨基 - 4 - (甲氧基羰基)丁基]硫]苯甲酸甲酯(1g)[按 U. S. 5409939 制备]、 NMM (0.3ml) 的 DMF (3ml) 溶液。室温下搅拌反应过夜。加 KOH 直至 pH 大于 12。 2 小时后, 酸化反应物并经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 提纯, 冻干, 得固体 (250mg)。

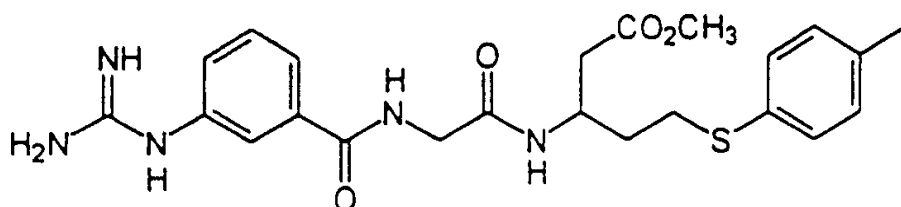
MS、¹H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

15

实施例 63

(±) 3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 5 - [(4 - 甲基苯基)硫]戊酸甲酯三氟乙酸盐的制备

20



步骤 A

25

3 - 氨基 - 5 - [(4 - 甲基苯基)硫]戊酸 (1.0g) [按 U. S.5409939 制备]的甲酯 (50ml) 溶液, 用 4N HCl/二噁烷 (10ml) 处理。室温下搅拌反应过夜。减压除溶剂, 得到 3 - 氨基 - 5 - [(4 - 甲基苯基)硫]戊酸甲酯 (1.1g), 为白色固体。

MS 和 ¹H NMR 与所要产物一致

30

步骤 B

m - 胍基马尿酸盐酸盐 (0.6g) 的 DMF (2ml) 和吡啶 (2ml) 溶液, 用 DSC (0.7g) 和催化量的 DMAP 处理。 1 小时后, 向其中加

步骤 A 的产物 (0.6g) 的饱和 NaHCO_3 水溶液 (1.5ml) 的水溶液和乙腈 (1.5ml) 。室温下搅拌反应 2 小时, 用 TFA 酸化反应物, 经 HPLC 分离得标题化合物 (0.6g) , 为白色固体。

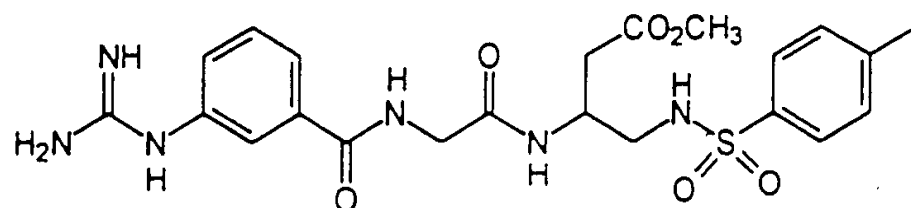
MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致

5

实施例 64

($\pm$) 3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - [[(4 - 甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 丁酸甲酯三氟乙酸盐的制备

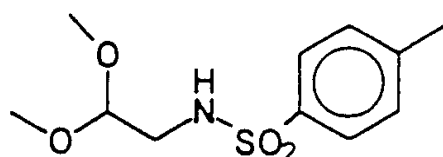
10



步骤 A

15 搅拌氨基乙醛二甲基乙缩醛 (15.8g) 、 P - 甲苯磺酰氯 (19.1g) 和三乙胺 (10.1g) 在 CH_2Cl_2 (200ml) 中的混合物 2 小时。用 5 % HCl 水溶液 (50ml) 和乙醚 (200ml) 处理反应物。分离水层和有机层。有机层用 5 % HCl 水溶液 (50ml) 和水 (50ml) 先后洗涤, Na_2SO_4 干燥, 减压除溶剂, 得 30g 所要的乙缩醛; MS 和 ^1H NMR 证实其结构如下式:

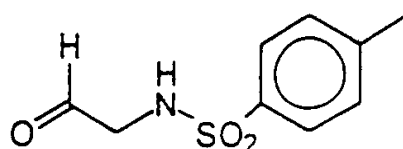
20



25 步骤 B

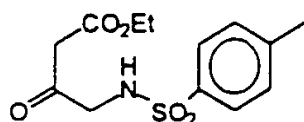
步骤 A 的乙缩醛 (10g) 、 CH_3CN (70ml) 和 HCl 水溶液 (15ml) 的混合物, 于 50 $^\circ\text{C}$ 下加热 10 分钟。加乙醚, 提取所要的醛。该醛不必进一步提纯用于下步。MS 证实该醛的结构为下式:

30



步骤 C

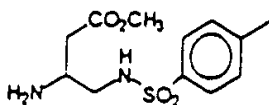
- 重氨基乙酸乙酯 (2.3g)、 SnCl_2 (2.5g) 在 CH_2Cl_2 (75ml) 中的混合物, 用步骤 B 的醛 (5g) 处理。2 小时后, 加 HCl 水溶液和乙醚。分出有机层并用 MgSO_4 干燥。减压除溶剂, 得 5g 粗剂 β - 酮基酯, 不必
5 提纯用于下步, MS 和 ^1H NMR 证实其结构如下式:



10 步骤 D

- 搅拌步骤 C 的 β - 酮基酯(12g)、甲醇 (100ml) $\text{H}_2\text{N}^+\text{HCO}_2^-$ (30g) 和 NaCNBH_3 (1.3g) 的混合物。24 小时后, 减压除溶剂。用 CH_2Cl_2 处理所得半固体并用 HCl 水溶液提取所要产物。除去溶剂, 得 6g 粗制的 β - 氨基酯。经 MS 和 ^1H NMR 证实其结构如下式:

15



步骤 E

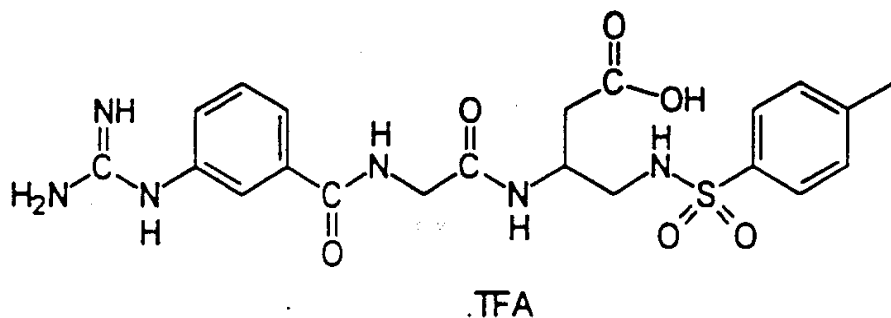
- 20 m - 胍基马尿酸盐酸盐 (337mg) 的 DMF (1ml) 和吡啶 (1ml) 溶液, 用 DSC (0.4g) 和催化量的 DMAP 处理。2 小时后, 向其中加步骤 D 的产物 (322mg) 和 NMM (200 μl) 的 DMF (1ml) 溶液。室温搅拌反应过夜。用 TFA 酸化反应物并经 HPLC (RP - $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 分离, 得标题化合物 (250mg), 为白色固体。
25 MS、 ^1H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 65

3 - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基) - 4 - [[(4 - 甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 丁酸三氟乙酸盐的制备

30

5



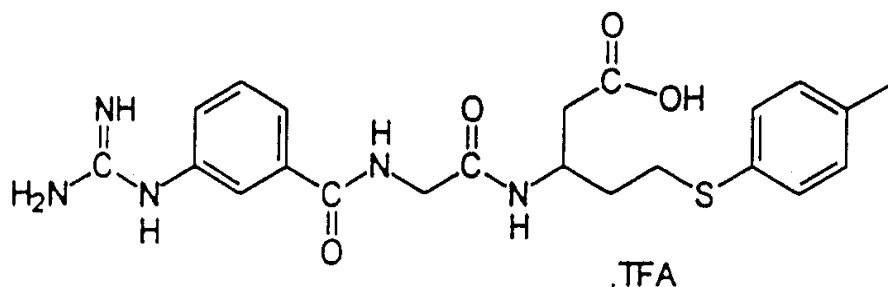
实施例 64 的产物 (180mg) 在 1:1 CH₃CN:H₂O (4ml) 中的溶液, 用 LiOH(100mg) 处理。2 小时后, 用 TFA 酸化反应物并经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 提纯, 得标题化合物 (100mg), 为白色固体。

10 MS、¹H NMR 和 CHN 分析与所要产物的一致。

实施例 66

(±)3 - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基) - 5 - [(4 - 甲基苯基) 硫] 戊酸三氟乙酸盐的制备

15



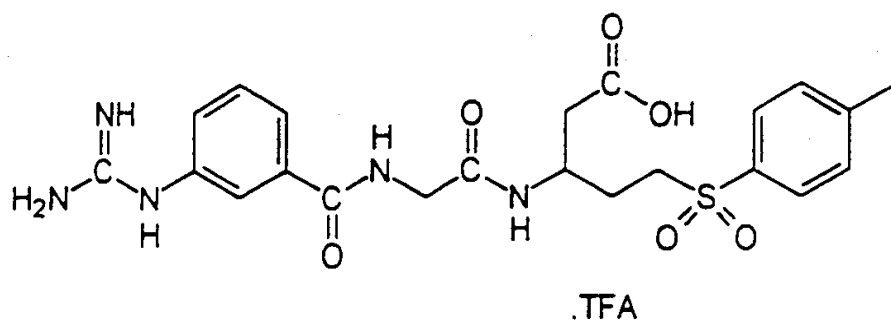
20 实施例 63 产物 (180mg) 的 1:1 CH₃CN:H₂O (4ml) 溶液, 用 LiOH (100mg) 处理。2 小时后, 反应物用 TFA 酸化并经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 提纯, 得标题化合物 (100mg), 为白色固体。

MS、¹H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 67

25 (±)3 - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基) - 5 - [(4 - 甲基苯基) 磺酰基] 戊酸三氟乙酸盐的制备

30



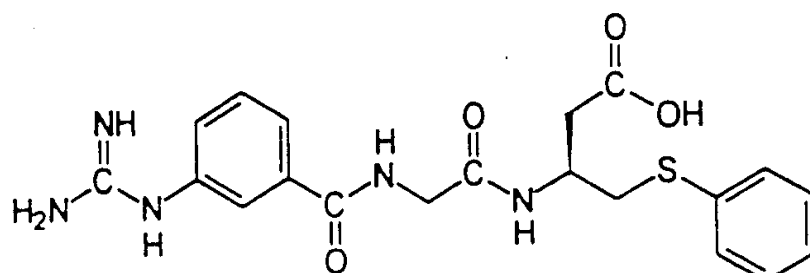
实施例 63 的产物 (200mg) 的 1:1 CH₃CN:H₂O (4ml) 溶液, 用 m - 氯过氧苯甲酸 (460mg) 处理。室温下搅拌反应过夜。用 LiOH (200mg) 处理反应物。2 小时后, 反应物用 TFA 酸化并经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 提纯, 得标题化合物 (180mg), 为白色固体。

5 MS、¹H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 68

3S - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基) - 4 - (苯硫基) 丁酸三氟乙酸盐的制备

10



.TFA

15

步骤 A

3S - [[(1,1 - 二甲基乙氧基) 羧基) 氨基) - 4 - [(甲磺酰基) 氧] 丁酸苯基甲酯 (3.9g) 的 [按 U. S. 5409939 制备]、苯硫酚 (1.1ml)
20 和 K₂CO₃ (1.4g) 在 DMF (20ml) 中的悬浮液, 于室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯处理反应物, 有机层用水 (2 × 25ml) 和饱和 NaCl (25ml) 先后洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机层后, 减压除溶剂, 得到金色油 (4.5g)。将该油溶于 CH₂Cl₂ (100ml) 并用 TFA (20ml) 处理。4 小时后, 减压除溶剂并以 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 提纯产物, 得到 3S - 氨基 -
25 4 - (苯硫基) 丁酸苯基甲酯三氟乙酸盐 (1.2g), 为白色固体。

MS 和 ¹H NMR 与分析所要产物一致。

步骤 B

m - 胍基马尿酸盐 (273mg) 和 NMM (110μl) 的 DMF (1ml) 溶液, 用新戊酰氯 (120μl) 处理。30 分钟后, 向其中加步骤
30 A 的产物 (208mg)、NMM (110μl) 和催化量 DMAP 的 DMF (1ml) 溶液。4 小时后, 经 HPLC (RP - CH₃CN/H₂O) 分离, 得 3S - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基) - 4

- (苯硫基) 丁酸苯甲酯 (200mg), 为白色固体。

MS 和 ^1H NMR 与分析所要产物一致。

步骤 C

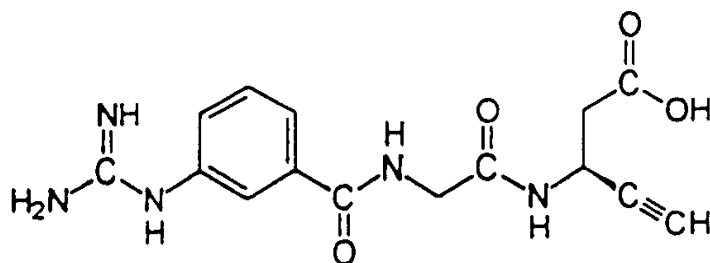
步骤 B 产物 (200mg) 的 1:1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (4ml) 溶液, 用 KOH (pH>12) 处理。2 小时后, 反应物用 TFA 酸化并经 HPLC (RP - $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 分离产物, 得标题化合物 (100mg), 为白色固体。

MS、 ^1H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 69

3S - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基) - 4 - 戊炔酸三氟乙酸盐的制备

15



步骤 A

m - 胍基马尿酸盐 (2.7g) 的 DMF (10ml) 的溶液, 用新戊酰氯 (1.3ml) 处理。30 分钟后, 向其中加 3S - 氨基 - 4 - 戊炔酸单盐酸盐 (1.8g), NMM (1.5ml) 和催化量的 DMAP 的 DMF (10ml) 溶液。室温下搅拌反应过夜。经 HPLC (RP - $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 分离, 得 3S - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基) - 4 - 戊炔酸乙酯 TFA 盐 (1.5g), 为白色固体。

MS 与所要产物一致。

25 步骤 B

步骤 A 的产物 (1.5g) 的 1:1 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (75ml) 溶液, 用 LiOH (pH>12) 处理。2 小时后, 反应液用 TFA 酸化并经 HPLC (RP - $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 提纯, 冻干, 得固体 (1.2g) 标题化合物。

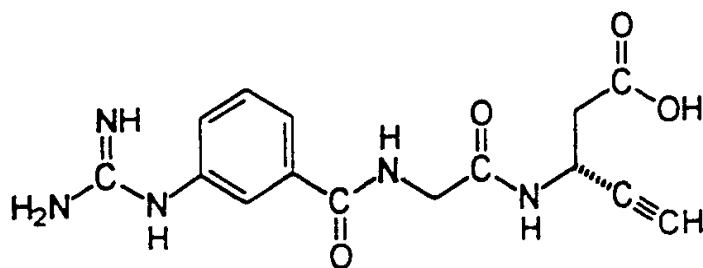
MS、 ^1H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

30

实施例 70

3R - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基) - 4 - 戊炔酸三氟乙酸盐的制备

5



步骤 A

m-胍基马尿酸盐羧酸盐 (0.8g) 和 NMM (0.3ml) 的 DMF (2.5ml) 悬浮液, 用新戊酰氯 (0.4ml) 处理。30 分钟后, 向其中加 3R-氨基-4-戊炔酸乙酯 (0.4g), NMM (0.3ml) 和催化量 DMAP 的 DMF (2.5ml) 溶液。室温下搅拌反应过夜。经 HPLC (RP-CH₃CN/H₂O) 分离, 得 3R-[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基)-4-戊炔酸乙酯三氟乙酸盐 (0.5g), 为白色固体。

MS 与所要产物一致

步骤 B

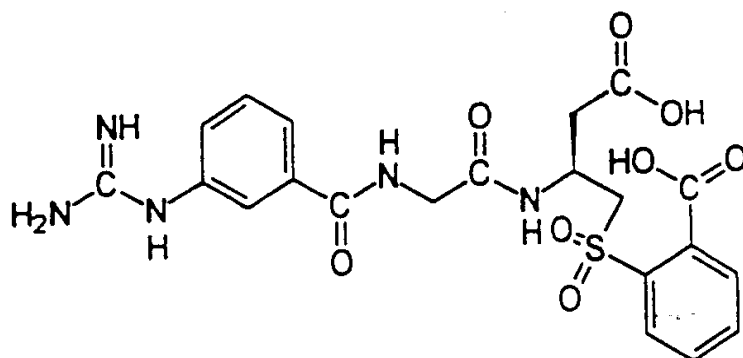
步骤 A 的产物 (0.5g) 的 1:1 CH₃CN:H₂O (75ml) 溶液, 用 LiOH (pH>12) 处理。2 小时后, 反应液用 TFA 酸化并经 HPLC (RP-CH₃CN:H₂O) 提纯, 冻干, 得固体 (250mg) 标题化合物。

MS、¹H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 71

2-[[[2S-[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基)-2-(羧基甲基)乙基]磺酰基]苯甲酸三氟乙酸盐的制备

25



30

实施例 72 产物 (120mg) 的甲醇 (10ml) 溶液, 用 m - 氯苯甲酸 (100mg) 处理. 室温下搅拌反应过夜. 产物经 HPLC (RP-CH₃CN/H₂O) 提纯. 得到标题化合物 (100mg), 为白色固体.

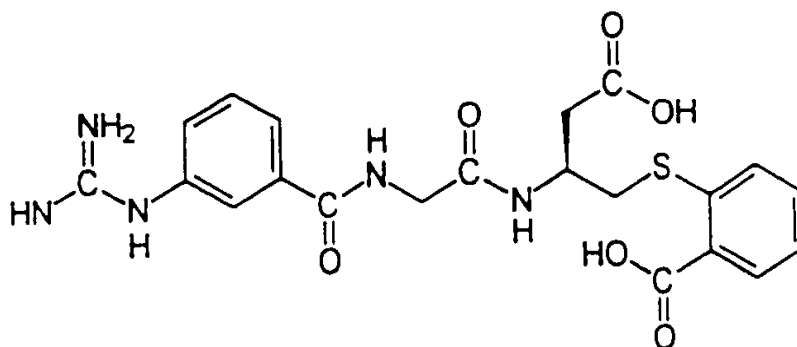
MS、¹H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致.

5

实施例 72

2 - [[2S - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基) - 2 - (羧基甲基) 乙基] 硫] 苯甲酸三氟乙酸盐的制备

10



15

步骤 A

实施例 A (6.2g) 的 CH₂Cl₂ (40ml) 溶液, 于 0 °C 下以三乙胺 (4.25ml) 和甲磺酰氯 (2.3ml) 处理. 3 小时后, 用乙酸乙酯/乙醚提取, 分离出 3S - [[(1,1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 4 - [(甲磺酰基) 氧] 丁酸苯甲酯. 有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 除去溶剂, 得 3S - [[(1,1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 4 - [(甲磺酰基) 氧] 丁酸苯甲酯 (8.8g). 所得产物、K₂CO₃ (3.0g) 和催化量的 18 - 冠 - 6、DMAP 和硫酸氢四丁铵在 DMF (10ml) 中的悬浮液, 用硫代水杨酸甲酯 (3.8ml) 处理. 2 小时后, 用乙酸乙酯提取产物. 有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 减压除溶剂. 将所得油 (10.2g) 溶于 CH₂Cl₂ (50ml) 并用 TFA (20ml) 处理. 室温下搅拌反应过夜. 减压除溶剂, 将该油溶于 1: 1 CH₃CN: H₂O 并用 NaOH (pH > 12) 碱化. 2 小时后, 用 TFA 酸化反应物并用 HPLC (RP-CH₃CN/H₂O) 分离产物. 加 20 % HCl (2ml) 并冻干产物, 得黄色固体 (0.9g).

30

MS 与 2 - [(2 - 氨基 - 3 - 羧基丙基) 硫] 苯甲酸盐一致.

步骤 B

3 - 氨基苯甲酸 (41.1g) 的二噁烷 (300ml) 溶液, 用 3,5 - 二甲基(吡唑 - 1 - 甲脒) HNO_3 (100g), DIEA (90ml) 和水 (100ml) 处理。回流反应物 3 小时并于室温下搅拌过夜。滤取固体, 用二噁烷 (150ml) 和 1: 1 二噁烷: 水 (250ml) 先后洗涤。将固体悬浮于乙醚 (400ml) 和 CH_3CN (100ml) 中, 用 4N HCl /二噁烷 (100ml) 和 20 % HCl (1ml) 处理。48 小时后, 过滤反应物, 干燥, 得 3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯甲酸 (34.1g), 为淡紫色固体。

MS 与所要产物一致。

10 步骤 C

2 - [(2S - 氨基 - 4 - 羧基丁基) 硫]苯甲酸 (0.9g) 和 DIEA (1.5ml) 的 DMF (5ml) 溶液, 用 N - [1,1 - 二甲基乙氧基] 羰基]甘氨酸的 2,5 - 二氧吡咯烷 - 1 - 基酯 (1.1g) 和催化量的 DMAP 处理。1 小时后, 加甲醇 (5ml) 和 4N HCl /二噁烷 (10ml)。18 小时后, 经 HPLC (RP - $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 分离, 得 2 - [[2S - [(2 - 氨基乙酰基) 氨基] - 3 - (甲氧基羰基) 丙基]苯甲酸甲酯 (1.0g), 为白色固体。

MS 与所要产物一致。

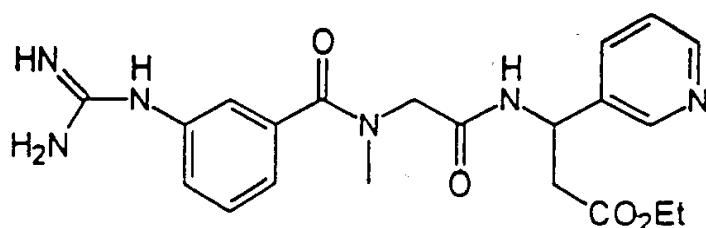
步骤 D

20 步骤 C 的产物 (200mg) 和 NMM (130 μl) 的 DMF (1ml) 溶液, 用 IBCF (152 μl) 处理。2 分钟后, 反应物以步骤 B 的产物 (330mg)、NMM (260 μl) 和催化量的 DMAP 的 DMF (1ml) 溶液处理。2 小时后, 反应物用水处理并用 NaOH (pH > 12) 碱化。4 小时后, 反应物用 TFA 酸化并经 HPLC (RP - $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 分离产物, 得标题化合物 (200mg) 为白色固体。

MS、 ^1H NMR 和 CHN 分析与所要产物一致。

实施例 79

($\pm$) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]甲氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯二 (三氟乙酸) 盐的制备



5

步骤 A

向装有涂聚四氟乙烯的搅拌棒的 200ml 烧瓶中，加 N - t - Boc - 肌氨酸 (3.80g, 0.019mol) 和无水 DMF (70ml)。向其中加 N - 甲基
 10 吗啉 (NMM) (2.1ml, 1.92g, 0.019mol)，在盐 - 冰水浴上将反应混合物冷至 0℃。几分钟后，加氯甲酸异丁酯 (IBCF) (95%，2.74g, 2.6ml, 0.019mol)。约 5 分钟后，再加 3 - 氨基 - 3 - 吡啶 - 3 - 基丙酸乙酯二盐酸盐 (5.0g, 0.019mol) 和 NMM (3.84g, 0.038mol) 的 DMF (40ml) 溶液并于 0 - 5℃ 搅拌反应混合物过夜。在施转蒸发器上 (60
 15℃) 除去挥发性物质，得半固体。将其溶于乙酸乙酯和稀盐酸 (pH2)，向水层中加乙酸乙酯 (200ml) 并加固体碳酸氢钠调节水层的 pH 值为约 7。加稀 NaOH 水溶液调节 pH 值至 8。分离水层和有机层。水层用乙酸乙酯洗。合并有机层，Na₂SO₄ 干燥，除去挥发性物质，得粘稠油，其 MS 与所要产物一致。

20 步骤 B

将步骤 A 产物溶于二噁烷 (20ml) 并转移至装有涂聚四氟乙烯的搅拌棒和连接矿物油打泡器的园底烧瓶中。加 4N HCl/二噁烷 (约 30ml)。约 1 小时后，真空除去 HCl 气并在旋转蒸发器上浓缩反应混合物。从二噁烷中第二次蒸发，赶走剩余的 HCl 气，得到白色泡沫体。MS 和 NMR
 25 与所要产物的二盐酸一致。

步骤 C

用大体与步骤 A 同样的条件和方法，由偶合 3 - 胍基苯甲酸与步骤 B 的产物，得标题化合物。于是，将 3 - 胍基苯甲酸盐酸盐 (1.5g, 7.0mmol, Aldrich) 溶于 DMF (70ml) 中，加等当量的 NMM (0.77ml, 7.0mmol)，并将混合物冷至 0℃。加等当量的 IBCF (0.91ml, 7mmol)，几分钟后，
 30 加由步骤 B 制备的 1.1 当量肌氨酸吡啶基氨基酸酯 (2.4g 二盐酸盐) 和 NMM (0.78ml) 的 DMF (约 50ml) 溶液，温热反应混合物至室温过

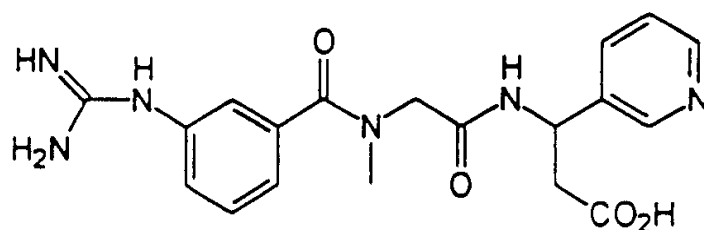
夜。除去挥发物，经 RPHPLC 分离产物，以 99:1 的含 0.05 % TFA 的水: 乙腈至 45:55 的含 0.05%TFA 的水: 乙腈梯度洗脱，80ml/分钟流速进行 60 分钟。合并所要产物的流分，冻干，得标题化合物 (0.96g)，为蓬松的固体。

5 MS 和 NMR 与所要产物一致。

实施例 80

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]甲氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸二(三氟乙酸)盐的制备

10



15 实施例 79 的产物 (0.33g) 溶于水 (20ml) 并加稀 LiOH 水溶液调至 pH 11. 1 小时后，以分析 C - 18 HPLC 表明，酯水解作用大体完成。用实施例 79 步骤 C 大体相同的条件，由制备 C - 18 HPLC 分离所要产物，冻干，得标题化合物 (0.19g)。

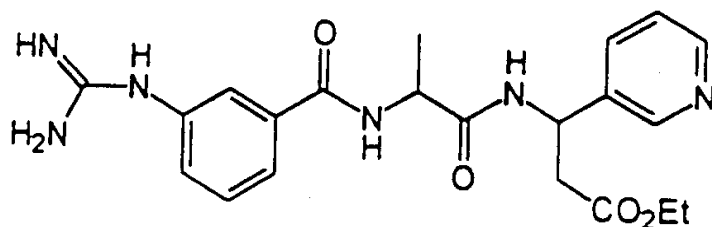
HNMR、FABMS 和 CHN 分析与所要产物一致。

20

实施例 81

β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基] - 1 - 氧丙基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯二(三氟乙酸)盐的制备

25



30 步骤 A

用实施例 79 步骤 A 的方法，将 R,S - N - t - Boc 丙氨酸 (2.0g, 0.0106mol) 偶合于 3 - 氨基 - 3 - 吡啶基丙酸乙酯二盐酸盐 (3.2g)，

得产物 (3.42g, 分离的产率 88 %)。

MS 和 NMR 与所要 N - Boc 产物一致。

步骤 B

用实施例 79 步骤 B 的方法, 从步骤 A 的产物除去 Boc 保护基, 得到它的二盐酸盐 (3.5g), 为白色固体。MS 和 NMR 与所要的氨基酸酯一致。

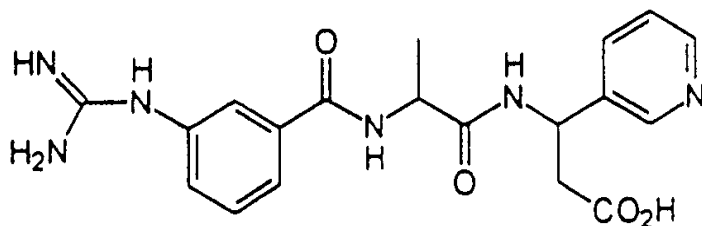
步骤 C

用实施例 79 步骤 C 的条件, 将步骤 B 所得氨基酸酯 (1.6g) 偶合于 3 - 胍基苯甲酸 (0.75g, 3.5mmol), 得标题化合物 (1.8g, 2.7mmol, 分离产率 79 %), 冻干后为白色固体。

MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

实施例 82

β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] - 1 - 氧丙基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸二 (三氟乙酸) 盐的制备

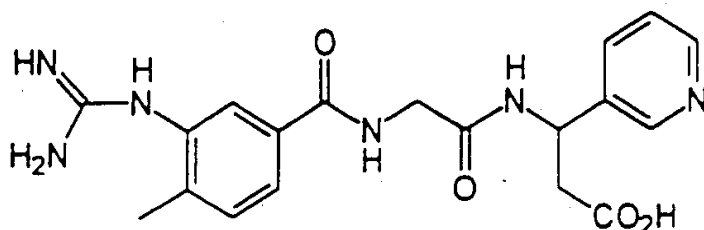


用实施例 80 的方法, 将实施例 81 的产物 (0.5g) 水解为酸。用与实施例 79 步骤 C 大体相同的条件, 经制备 C - 18 HPLC 分离所要产物, 冻干后为 0.45g。

HNMR 和 FAB MS 与所要产物一致。

实施例 83

($\pm$) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 4 - 甲基苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸二 (三氟乙酸) 盐的制备



步骤 A

用实施例 79 步骤 A 的方法, 将 N - t - Boc 甘氨酸偶合于 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸二盐酸盐 (5.0g, 0.019mol), 经后处理得黄色油 (6.0g, 90%)。

5 MS 与所要化合物一致。

步骤 B

溶解步骤 A 的产物 (5.9g) 在二噁烷 (约 20ml) 和 TFA 中, 除去 Boc 保护基。反应进行数分钟, 直至放气停止。在旋转蒸发器上除去挥发性物质, 得棕色油。

10 MS 和 NMR 与所要产物一致。

步骤 C

用实施例 79 步骤 C 的方法, 将步骤 B 制备的氨基酯偶合于 4 - 甲基 - 3 - 硝基苯甲酸, 得到一种油。经制备 RPHPLC (C - 18) 提纯, 得所要的偶合产物 (1.76g), 为非晶型固体。

15 NMR 和 MS 与所要产物一致。

步骤 D

用以下方法, 将步骤 C 产物中的硝基还原成苯胺。将步骤 C 的产物 (1.75g) 移至一个 6 盎司装有压力计和入口阀和出口阀的 Fischer - Porter 压力瓶中。将起始化合物溶于冰醋酸, 加 3 % 钨/碳催化剂 (约 1g) 并封闭容器。在三次真空氮循环后, 以氢气 (55psig) 给容器加压, 于室温下反应过夜。经硅藻土过滤除去催化剂, 浓缩无色溶液, 得黄色粘性油 (2.0g)。

MS 与所要产物一致。

步骤 E

25 用以下方法, 将步骤 D 的苯胺 (1.0g, 2.12mmol) 胍基他 (guanylated)。将苯胺溶于乙腈 (约 50ml), 加在水中的 1H - 吡唑 - 1 - 甲脒盐酸盐 (0.342g, 2.3mmol) 以及三乙胺 (0.64g, 0.92ml, 6.4mmol), 回流该溶液。加热过夜后, 在旋转蒸发器上除去挥发性物质, 经 RPHPLC 提纯半固体得所要的胍基化产物 (冻干后为 0.3g)。

30 NMR 和 MS 与所要产物一致。

步骤 F

溶解步骤 E 的胍基 - 酯 (0.3g) 于水 (20ml) 中并加稀 LiOH 至

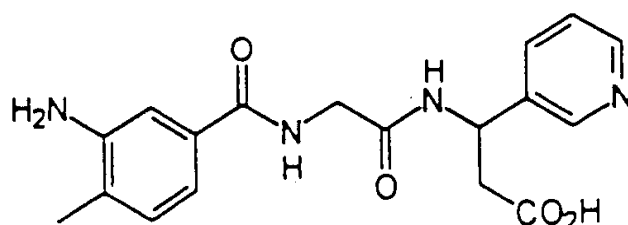
pH11, 水解该酯成酸。约 1 小时后, 由分析型 RPHPLC 观察酸转化已完成。经制备 HPLC 提纯和冻干, 得标题化合物, 为白色粉末 (0.19g)。

NMR 和 MS 与所要产物一致。

实施例 84

- 5 β - [[2 - [[(3 - 氨基 - 4 - 甲基苯基) 羧基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸二 (三氟乙酸) 盐的制备

10



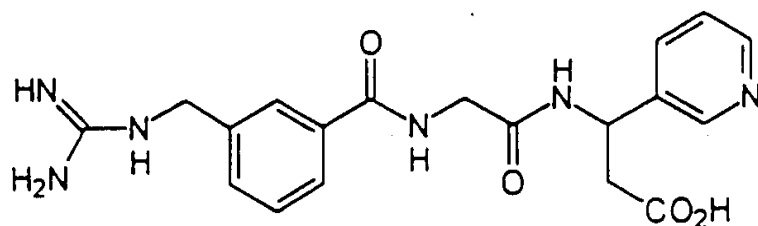
以实施例 83 步骤下类似的条件和提纯过程, 将实施例 83 步骤 D 所得的苯胺 - 酯水解为酸, 得到所要的苯胺 - 酸, 标题化合物。

- 15 NMR 和 MS 与所要的产物一致。

实施例 85

- $\pm$ β - [[2 - [[[3 - [[(氨基亚氨基甲基) 氨基]甲基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸二 (三氟乙酸) 盐的制备

20



25 步骤 A

- 将 3 - 氨基苯甲酸 (7.0g, 0.0476mol) 加到园底烧瓶中 (200ml) 并溶于 DMF: 吡啶 (50ml) 中。向该溶液加碳酸二丁酯 (DSC, 14.6g, 0.0571mol) 和催化量的 DMAP。放气一停止, 即加甘氨酸叔丁酯 (9.6g, 0.057mol) 并反应过夜。加三乙胺 (10ml) 并搅拌数分钟。在旋转蒸发器上除去挥发性物质, 将粗反应混合物溶于水和乙酸乙酯中。加稀盐酸酸化水层, 分层并弃去水层。用饱和 NaHCO_3 水溶液洗有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 得产物 (11.1g)。MS 与所要的偶合产物一致。

步骤 B

以实施例 82 步骤 D 类似的方式, 将步骤 A 所得的氰基 - 叔丁酯还原为相应的苺基胺化合物。这样, 将氰基 - 叔丁基酯 (10.0g, 0.0681mol) 溶解于乙酸 (约 70ml), 同时加热和冷却。加催化剂 (0.5g 3% 钨/碳)。将反应物转入一个 6 盎司的 Fischer - Porter 瓶并加氢压 (55psig)。连续地加氢直至氢吸收停止。由硅藻土滤出催化剂, 蒸除溶剂, 得粗制的苺基氨基 - 叔丁酯, MS 与所要化合物一致。

步骤 C

以类似于实施例 83 步骤 B 的方式, 从步骤 B 的产物除去 Boc 基, 得到苺基氨基酸。MS 与所要产物一致。

步骤 D

将步骤 C 所得氨基酸 (9.0g, 0.03mol) 溶于乙腈: 水 (约 1: 1) 中并加过量的三乙胺。几分钟后, 除去挥发性物质, 得粗制的三乙胺盐。将其再溶于乙腈: 水 (200ml) 中, 加 1H - 吡嗪 - 1 - 甲脒盐酸盐 (4.3g, 0.03mol) 并回流反应混合物。回流反应过夜后, 浓缩至半固体。将其溶于水 (20ml) 中并加固体 NaHCO_3 调至约 pH7。滤出生成的沉淀。MS 和 NMR 与两性离子一致。用水处理该两性离子并加盐酸直至 pH 值为约 2, 此产物转化为其盐酸盐。冻干, 得盐酸盐。

步骤 E

以实施例 83 步骤 F 的过程, 将步骤 D 的产物 (0.47g) 水解为胍基 - 酸。冻干, 得固体 (0.41g)。为二 (三氟乙酸) 盐。

NMR 和 MS 与所要产物一致。

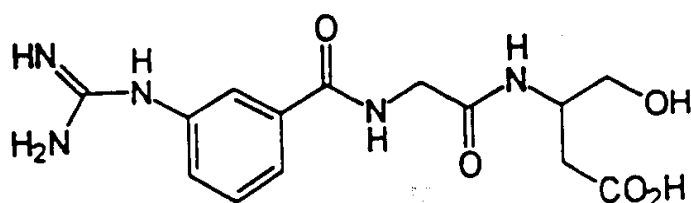
步骤 F

用步骤 A 的方法, 将步骤 E 的胍基 - 酸偶合于 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸。经制备 RPHPLC 提纯, 得固体 (1.66g)。

NMR 和 MS 与所要产物一致。

实施例 86

3S - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苺基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基) - 4 - 羟基丁酸的制备



5

步骤 A

3 - N - t - Boc - 氨基 - 4 - 羟基丁酸苄酯的制备

10 将 N - t - Boc 天冬氨酸的 α - 苄酯 (10.0mmol) 溶于 THF (10ml) 中, 在氮气氛下于 30 分钟内和 0 °C 下滴加 BH_3 - THF 溶液 (20ml, 20.0mmol), 于 0 °C 下再搅拌混合物 1 - 2 小时, 用 10 % AcOH 的甲醇 (10ml) 溶液急止反应, 蒸除溶剂。将残留物溶于乙酸乙酯并用 1N HCl、水、和 1M NH_4HCO_3 先后提取。 MgSO_4 干燥, 真空除溶剂后, 得产物。 MS 与所要产物一致。

15 步骤 B

N - t - Boc - 3 - 氨基 - 2,3 - 二氢 - 5 - 氧 - 3S - 咪喃的制备

20 在催化量的樟脑磺酸存在下和 25 °C, 搅拌 3 - N - t - Boc - 氨基 - 4 - 羟基丁酸苄酯 (20g, 64mmol) 的二氯甲烷 (200ml) 溶液 16 小时。真空除溶剂, 在硅胶床 (22cm $\times$ 6cm 的 Merck 60 硅胶) 上快速色谱提纯粗产物, 己烷/乙酸乙酯 (90/10 至 70/30 ; 200ml/分流速) 梯度洗脱。分离出纯的 N - t - Boc - 3 - 氨基内酯, 为白色固体 (5.4g)。 MS 与所要产物一致。

步骤 C

3 - 氨基 - 2,3 - 二氢 - 5 - 氧 - 3S - 咪喃盐酸盐的制备

25 将步骤 B 的 3 - N - t - Boc - 3 - 氨基内酯 (5.0g, 25mmol) 溶于 4N HCl/二噁烷 (20ml) 中。 25 °C 下搅拌 45 分钟后, 加 4N HCl/二噁烷溶液 (10ml), 25 °C 下搅拌 1 小时后, 真空除多余的 HCl。所得溶液一放置即沉淀出结晶。滤取白色结晶, 干燥, 得 2.9g 产物。 ^1H

30 NMR (DMSO - d_6) δ 2.55 (dd, 1H, $J_1 = 18.3$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz), 3.0 (dd, 1H, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz), 4.1 (m, 1H), 4.35 (dd, 1H, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz), 4.5 (dd, 1H, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz), MS (FAB) 102.1 (M+H+).

步骤 D

用以下方法, 将 3 - 氨基 - 2,3 - 二氢 - 5 - 氧 - 3S - 咪喃盐酸盐偶合于 m - 胍基马尿酸盐酸盐 (GIHA)。向 GIHA (1.6g, 5.9mmol) 的 DMF (约 30ml) 中, 加等当量的 NMM (0.59g, 0.64ml, 5.82mmol), 5 搅拌混合物几分钟直至形成沉淀。混合物冷至 0 °C, 加等当量的 DSC (1.49g, 5.82mmol) 和催化量的 DMAP, 反应再进行至少 0.5 小时。活化大体完成后, 向反应混合物中加 3 - 氨基 - 5 - 氧 - 3S - 咪喃盐酸盐 (0.8g, 5.82mmol), 接着加等当量的 NMM (0.59g, 0.64ml, 5.82mmol), 使反应至完成 (1 - 16 小时)。在旋转蒸发器上于 60 °C 除去挥发性物
10 质, 将残留物溶于少量水: 乙腈 (用少量乙腈使成溶液)。加纯净的 TFA 调节溶液的 pH 值至约 3, 经制备 RPHPLC 分离所得的偶合产物, 冻干后, 得单 TFA 盐, 为吸湿性固体 (0.54g)。

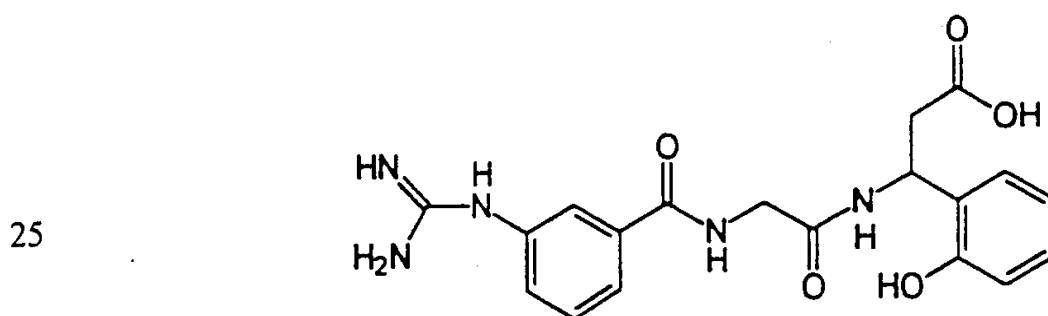
步骤 E

溶解步骤 D 的产物 (0.54g) 在水 (20ml) 中, 得标题化合物。加
15 稀 NaOH 水溶液, 将溶液的 pH 值调至约 11。经 RPHPLC 测定, 反应完成后, 冻干该溶液 (最终 pH 值为约 8)。

¹H NMR 和 MS 与所要产物一致。

实施例 87

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基]
20 乙酰基] 氨基] - 2 - 羟基苯丙酸钠三氟乙酸盐的制备



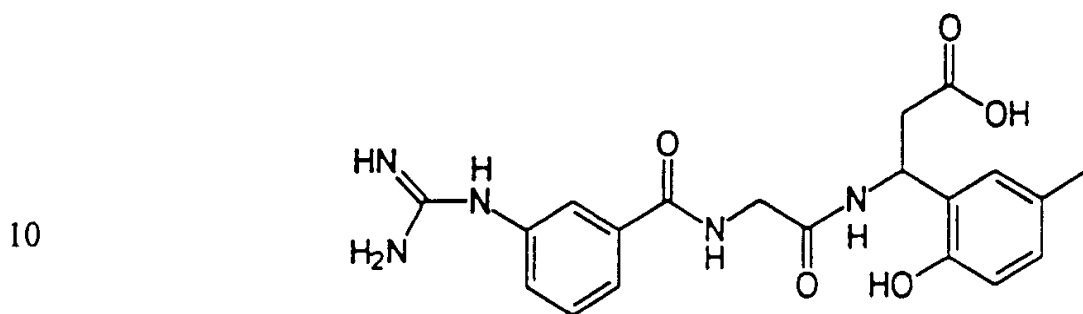
用大体实施例 86 步骤 D 的方法, 将 3 - 氨基氢化香豆素盐酸盐 (2.0g, 0.010mol) (按 J. Rico, Tett. Let., 1994, 35, 6599 - 6602 制
30 备) 偶合于 GIHA (1.50g, 0.004mol)。经制备 RPHPLC 提纯, 得到所要产物, 为香豆素和羧基酸 TFA 盐的混合物。冻干后, 得浅黄色粉末 (1.50g)。溶解提纯后的混合物于水中, 用稀 NaOH 水溶液调节至 pH 7

- 8, 冻干, 得所要的酚-酸。

MS 和 NMR 与所要产物一致。

实施例 88

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 2 - 羟基 - 5 - 甲基苯丙酸三氟乙酸盐的制备

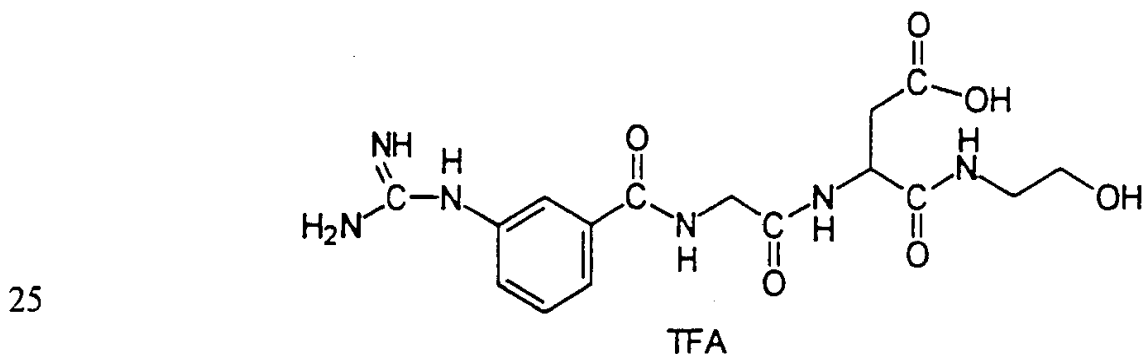


按实施例 87 所引文献制备的 3 - 氨基 - 6 - 甲基氢化香豆素, 以实施例 87 类似的量、条件和提纯法偶合于 GIHA 上, 得到褐色固体 (0.76g)。

NMR 和 MS 与所要产物一致。

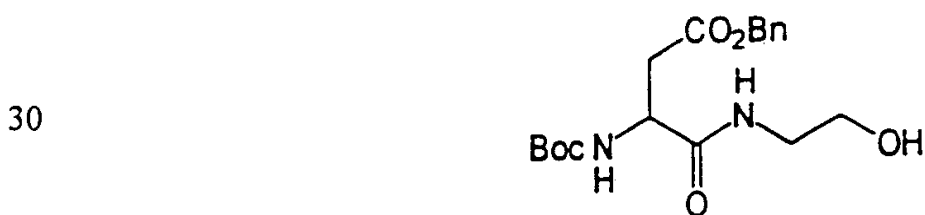
实施例 89

(±) 3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - [(2 - 羟基乙基)氨基] - 4 - 氧丁酸三氟乙酸盐的制备



TFA

步骤 A

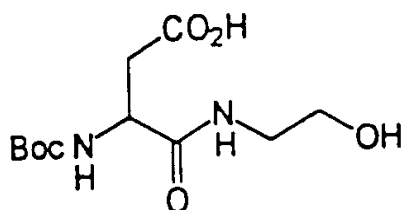


将 N-t-Boc 天冬氨酸的 α -苄酯 (7.7 mmol, 2.50g)溶于 DMF: 吡啶 (1:1, 70ml)并与催化量的 DMAP 一起加 DSC (8.5mmol, 2.2g)。放气停止后 (约 1 小时), 加乙醇胺 (0.52g, 8.3mmol)的吡啶 (20ml)溶液, 并于室温下反应过夜。除去挥发物, 得金色油。将所得产物在乙酸乙酯和 HCl 水溶液间分配。有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液和水先后洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 除去挥发物, 得金色油 (2.64g)。

^1H NMR 和 MS 与所要产物一致。

步骤 B

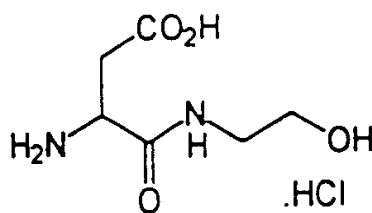
10



用标准方法, 使步骤 A 的粗产物 (2.3g)脱苄基。于是, 将步骤 A 的产物溶于乙酸 (约 70ml), 转移至 Fischer - Porter 压力瓶中, 并加 3% 钨/碳 (1g)和氢气 (54 psig)。激烈搅拌反应混合物并装满氢气。在无进一步的氢吸收后 (约 1 小时), 经硅藻土板滤除催化剂, 除去溶剂, 得无色油 (1.73g)。

NMR 和 MS 与所要产物一致。

20 步骤 C



25

将步骤 B 所得粗产物溶于二噁烷 (20ml), 在激烈搅拌下, 向其中加 4N HCl 的二噁烷 (40ml)溶液。反应一直进行至放气停止 (约 15 分钟)。除去挥发物并经乙醚研制后, 得金色油。

^1H NMR 和 MS 与所要产物一致。

30 步骤 D

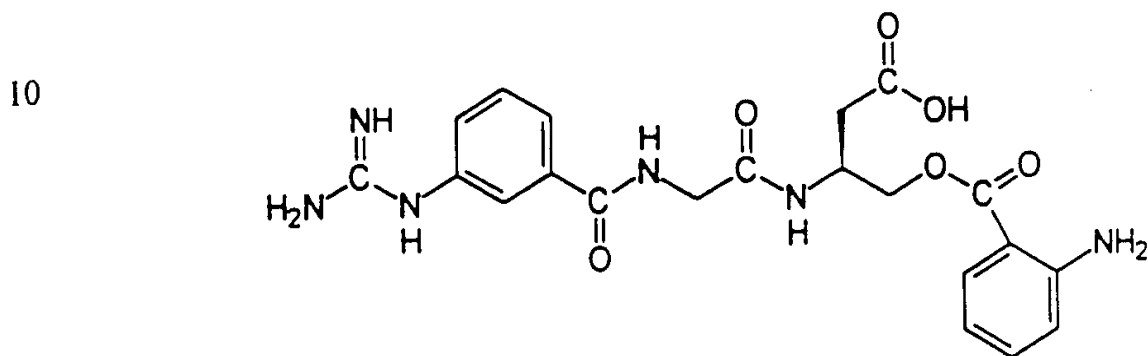
用类似于实施例 86 步骤 D 的方法, 将步骤 C 的产物 (1.0g, 4.7mmol)偶合于 GIHA (1.5g, 4.11mmol)。粗制偶合产物被浓缩成粘

稠油并在水：乙腈中再生，经制备 RPHPLC 提纯，得标题化合物，冻干后为 0.44g。

¹H NMR 和 MS 与所要产物一致。

实施例 94

- 5 2S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基] - 3 - 羧基丙基的 2 - 氨基苯甲酸酯二(三氟乙酸)盐单水合物的制备



步骤 A

- 3 - N - t - Boc - 氨基 - 4 - 羟基 - (3S) - 丁酸苄基酯的制备
- 将 N - t - Boc - L - 天冬氨酸的 β - 苄酯 (Sigma) (75g, 20mmol) 溶于 THF (30ml)，在氮气氛围和 0 °C 下于 30 分钟内，滴加到 BH_3 - THF (400ml, 40mmol) 中。于 0 °C 下搅拌该溶液 2.5 小时后，加 50ml 10% 乙酸的甲醇溶液使反应急停。蒸除溶剂，将残留物溶于乙醚 (200ml)，用 1N HCl、饱和 K_2CO_3 和水先后洗涤， MgSO_4 干燥。真空除溶剂后得产物。异丙醚/己烷重结晶后，mp 56-57 °C。¹H NMR (d_6 -DMSO) δ
- 20 1.4 (s, 9H), 2.68 (d, 2H, J = 6 Hz), 3.82 (d, 2H, J = 5 Hz), 4.01 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.21 (bs, 1H), 7.37 (bs, 5H).
- 25

步骤 B

- 3 - 氨基 - 4 - (氨基甲酸) - (3S) - 丁酸苄基酯的制备
- 30 将 3 - N - t - Boc - 氨基 - 4 - 羟基 - (3S) - 丁酸苄基酯 (10g, 32mmol) 溶于 50ml 二甲基甲酰胺，接着加三乙胺 (4.4g, 46mmol)，加靛红酸酐 (5.0g, 3mmol) 并于 25 °C 下搅拌溶液 24 小时。反应完成后

(反向 HPLC 监测), 加水, 用乙酸乙酯提取 (100ml) 和 Na_2SO_4 干燥。蒸发掉溶剂, 得 12g 黄色油。向该油中加二噁烷 (20ml), 接着加 4N HCl 的二噁烷溶液 (20ml)。放置 4 小时, 加乙醚, 从溶液中分出油状物。再向油状物中加乙醚并捞出, 重复两次。加乙醚到半固体中, 激烈搅拌 16 小时, 收集白色固体。

MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

步骤 C

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.4g, 0.5mmol) 加到 GIHA (1.0g, 0.5mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液中, 接着加二甲氨基吡啶 (100mg)。1 小时后, 一次加苄基 - 3 - 氨基 - 4 - 氨基 - (3S) - 丁酸酯 (0.7g, 0.5mmol) 的 DMF/NMM (1:1) (5.0ml) 溶液。经反相色谱提纯 (水/乙腈洗脱), 得白色固体 (1.0g)。

MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

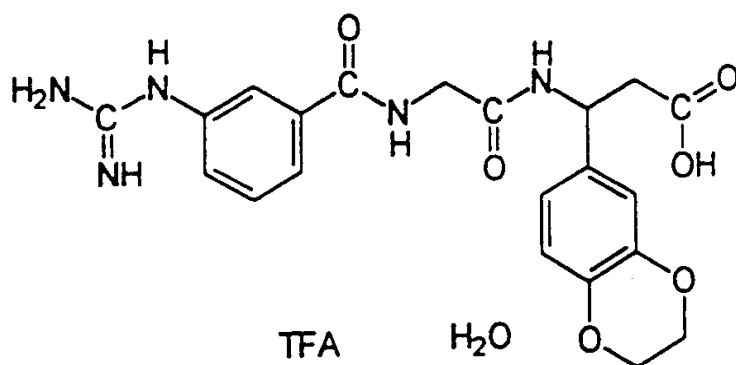
步骤 D

步骤 C 的苄基酯用 H_2 气和催化剂 Pd/C (500mg, 5%) 氢化 4 小时。完成反应后, 经反相色谱 (水/乙腈洗脱) 提纯产物, 得白色固体 (1.0g)。

MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

实施例 95

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 1,4 - 苯并二噁烷 - 6 - 丙酸三氟乙酸盐的制备



步骤 A

向 1,4 - 苯并二噁烷 - 6 - 甲醛 (Aldrich) (10g) 的异丙醇溶液 (205ml), 加乙酸铵 (12.5g), 接着加丙二酸 (6.0g), 回流搅拌反应混合物 5 小时。趁热过滤反应混合物, 用热异丙醇 (100ml) 洗。

得白色固体，干燥，得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (1,4 - 苯并二噁烷) 丙酸 (6.3g)，为白色固体。

MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

步骤 B

- 5 步骤 A 的产物 (6g) 在无水乙醇 (250ml) 和乙酰氯 (20ml) 中制成浆液，回流加热 4 小时。冷却反应混合物至 25 °C，减压蒸除溶剂，得固体，乙醚 (50ml) 洗，得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (1,4 - 苯并二噁烷) 丙酸乙酯 (6.5g)，为白色固体。

MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

10 步骤 C

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.4g, 0.5mmol) 加到 GIHA (1.0g, 0.5mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液中，接着加二甲基氨基吡啶 (100mg)。1 小时后，一次加入步骤 B 的产物 (0.7g, 0.5mmol) 的 DMF/NMM (1:1, 5.0ml) 溶液。反应完成后，经反相色

- 15 谱提纯产物 (水/乙腈洗脱)，得白色固体 (1.1g)。

MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

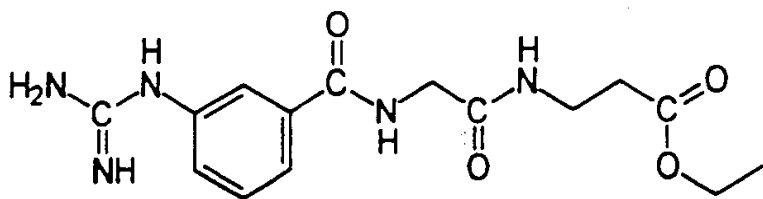
步骤 D

- 将 DL - 3 - 氨基 - 3 - (1,4 - 苯并二噁烷) 丙酸乙酯加合物 (步骤 C 产物) (500mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中，接着加 LiOH (100mg)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。完成水解后 (1 - 2 小时)，加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱)，得 255mg 白色固体。

MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

实施例 96

- 25 N - [2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] - β - 丙氨酸乙酯的制备



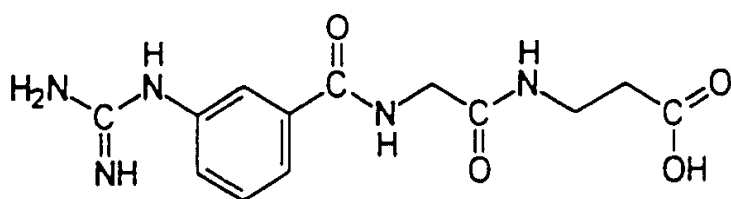
将N,N'-二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.4g, 0.5mmol) 加到 GIHA (1.0g, 0.5mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液中, 接着加二甲基氨基吡啶 (100mg)。1 小时后, 一次加 β -丙氨酸乙酯盐酸盐 (0.7g, 0.5mmol) 的 DMF/NMM (1:1, 5.0ml) 溶液。反应完成后, 经反相色
5 谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 得白色固体 (1.1g)。

MS 和 ^1H NMR 与所要产物一致。

实施例 97

N - [2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基
- β - 丙氨酸的制备

10



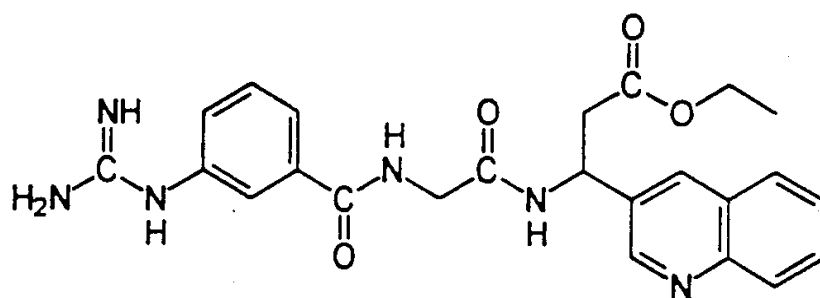
15

将实施例 96 的化合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (200mg)。于 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应混合物并经 HPLC 监测。完成水解作用后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 得到白色固体 375mg。MS 和 ^1H NMR 与预期的结
20 构一致。

实施例 98

($\pm$) β - [[2 - [[3 - [(aminomethyl) amino] phenyl] carbonyl] amino] acetyl] amino] - 喹啉 - 3 - 丙酸乙酯二 (三氟乙酸) 盐的制备

25



30

2TFA

H_2O

步骤 A

向 3 - 喹啉甲醛 (Aldrich) (10g) 的异丙醇 (205ml) 溶液中, 加乙酸铵 (12.5g), 接着加丙二酸 (6.0g)。回流搅拌反应混合物 5 小时。趁热过滤反应混合物并用热异丙醇 (100ml) 洗。干燥所得白色固体, 得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 喹啉) 丙酸 (6.3g)。

MS 和 ^1H NMR 与所预期的结构一致。

步骤 B

步骤 A 的产物 (6g) 在无水乙醇 (250ml) 和乙酰氯 (20ml) 中制成浆液, 并回流加热该浆液 4 小时。冷却反应混合物至 25 $^{\circ}\text{C}$, 减压蒸除溶剂, 得固体, 用乙醚 (50ml) 洗, 得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 喹啉) 丙酸乙酯 (6.5g), 为白色固体。

MS 和 ^1H NMR 与所预期的结构一致。

步骤 C

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.4g, 0.5mmol) 加到 GIHA (1.0g, 0.5mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液中, 接着加二甲基氨基吡啶 (100mg)。1 小时后, 一次加步骤 B 产物 (1.2g, 0.5mmol) 的 DMF/NMM (1:1) (5.0ml) 溶液。产物经反相色谱提纯 (水/乙腈) 洗脱, 得白色固体 (1.2g)。

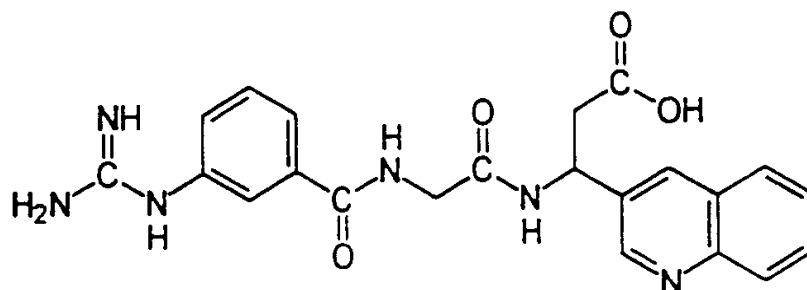
MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

20

实施例 99

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 喹啉 - 3 - 丙酸二 (三氟乙酸) 盐的制备

25



2TFA

H₂O

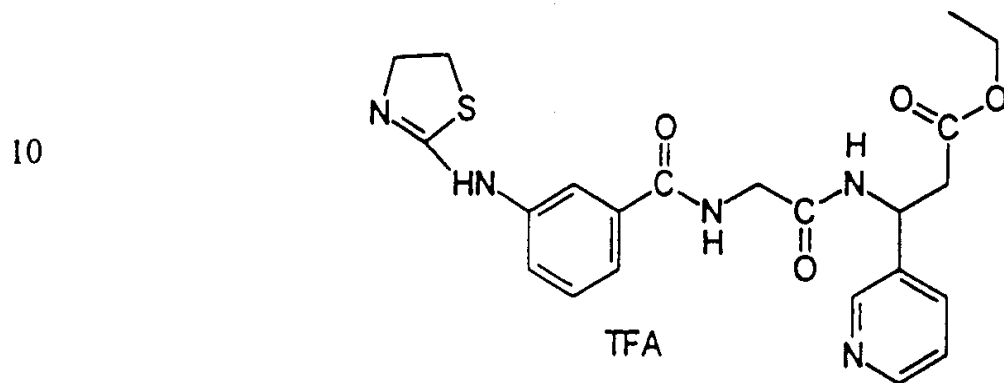
30

将实施例 98 的化合物 (600mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (100mg)。于 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应混合物并经 HPLC 监测。完成水

解作用后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2. 经反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 得到白色固体 470mg. MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致.

实施例 100

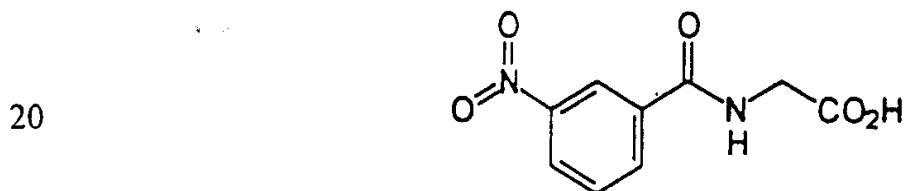
- 5 β - [[2 - [[3 - [(4,5 - 二氢噻唑 - 2 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备



15

步骤 A

3 - 硝基苯甲酰甘氨酸的制备



- 25 将甘氨酸 (20g, 266mmol) 加到水 (200ml) 中, 接着加 KOH (20g, 357mmol) 并在冰浴上冷至 0℃. 于 10 分钟内, 向此溶液中滴加 3 - 硝基苯甲酰氯 (Aldrich) (20g, 10.8mmol) 的乙腈 (20ml) 溶液. 反应完成后 (3 - 4 小时), 加浓 HCl 直至 pH = 1, 接着加饱和 NaCl 水溶液 (75ml). 滤取产物, 水洗, 空气干燥.

- 30 ^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ , 3.92 (d, 2H, J = 6.1), 7.9 (t, 1H, J = 7.9), 8.3 (t, 1H, J = 5.6), 8.35 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.25 (t, 1H, J = 7.2 Hz). MS (FAB) m/e 231.0 (M+Li+).

元素分析 (C₉H₈N₂O₅)

计算值: C, 45.89; H, 4.25; N, 9.92

测定值: C, 45.97; H, 4.44; N, 10.11.

步骤 B

- 5 将步骤 A 制得的 3 - 硝基苯甲酰甘氨酸 (4g) 溶于帕尔瓶中的乙醇 (60ml) 中, 加 5 % Pd/C (500mg)。在帕尔瓶中于 50 psi 氢化反应混合物 1.5 小时。完成反应后, 经硅藻土塞滤除催化剂, 减压除溶剂, 真空干燥产物。

步骤 C

- 10 将乙腈 (5ml) 加到步骤 B 粗制的苯胺中, 接着加 2 - (甲硫基) - 2 - 噻唑啉 (7g) 并回流加热 6 小时。减压除溶剂, 得固体。加乙醚, 过滤出固体, 得褐色固体 (4.6g)。

步骤 D

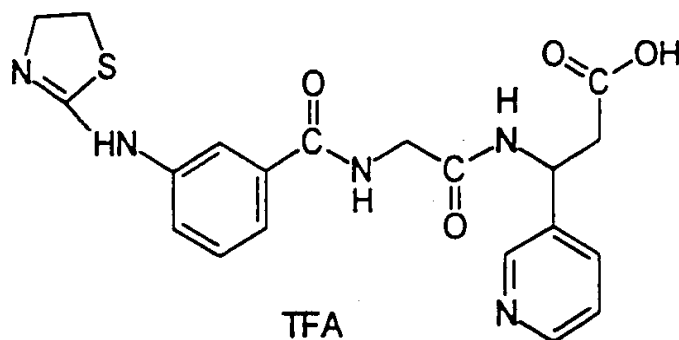
- 15 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.4g, 0.5mmol) 加到 2 - (甲硫基) - 2 - 噻唑啉 (1.0g, 0.5mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液中, 接着加二甲氨基吡啶 (100mg)。1 小时后, 一次加 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸乙酯 (1.2g, 0.5mmol) 的 DMF/NMM (1:1) (5.0ml) 溶液。产物经反相色谱 (水/乙腈) 提纯, 得白色固体 (520g)。

- 20 MS 和 ¹H NMR 与预期的结构一致。

实施例 101

β - [[2 - [[3 - [(4,5 - 二氢噻唑 - 2 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸三氟乙酸盐的制备

25



30

将实施例 100 的化合物 (600mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着

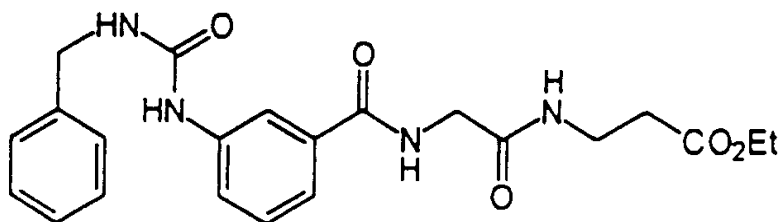
加 LiOH (100mg)。于 25 ℃ 下搅拌反应混合物并经 HPLC 监测。完成水解作用后 (1 - 2 小时)，加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱)，得到白色固体 470mg。MS 和 ¹H NMR 与预期的结构一致。

5

实施例 102

N - [2 - [[[3 - [[[(苯基甲基) 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] - β - 丙氨酸乙酯的制备

10



将 (3 - 硝基苯甲酰基甘氨酸) - 3 - 酰氨基丙氨酸乙酯 (2g, 15 0.62mmol) (实施例 100, 步骤 A) 加到帕尔瓶中的无水乙醇 (60ml) 中并加 5 % Pd/C (500mg)。在帕尔瓶中于 50 psi 压力下氢化反应混合物 1.5 小时。完成反应后, 经硅藻土塞滤除催化剂, 减压除溶剂, 真空干燥产物。将乙腈 (5ml) 加到粗制苯胺中, 接着加异氰酸苄酯 (700mg, 0.75mmol), 溶液变成固体。加乙醚, 滤取固体, 得苄基脒, 为橙色固体 (2.6g, 产率 99 %)。经反相色谱 (水/乙腈洗脱) 提纯产物 (1g 一 20 份), 得白色固体。 ¹H NMR (d₆ - DMSO) δ 1.17 (t,

3H, J = 7.3 Hz), 2.48 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.45 (q, 2H, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 13.2 Hz), 3.80 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 4.06 (q, 2H, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 13.4 Hz), 4.31 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.8 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 25 7.85 (bs, 1H), 8.1 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 8.35 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.78 (bs, 1H), 9.22 (bs, 1H)。

MS (FAB) m/e 427.3 (M+H⁺)。

元素分析 C₂₂H₂₆N₄O₅ · 1.5 H₂O

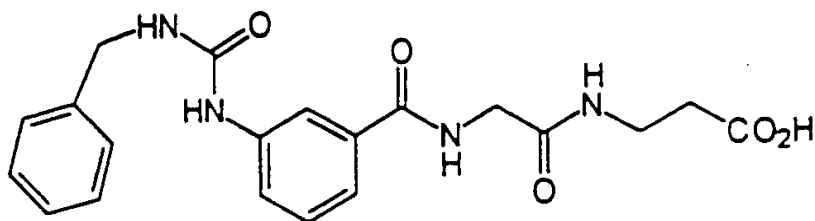
30 计算值: C, 58.28; H, 5.74; N, 12.36

测定值: C, 58.48; H, 5.57; N, 12.25。

实施例 103

N - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基) 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 丙酸的制备

5



10

将实施例 102 的化合物 (400mg, 0.094mmol) 溶于水/乙腈(1:1)中, 接着加 LiOH (100mg, 0.4mmol). 于 25 °C 下搅拌反应混合物并经 HPLC 监测。完成水解作用后 (1-2 小时), 加三氟乙酸直至 pH=2。经反相色谱提纯产物(水/乙腈洗脱), 得到白色固体 265mg。 ¹H NMR (d₆-DMSO)δ,

15

2.48 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.45 (q, 2H, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 13.2 Hz), 3.80 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 4.31 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.8 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.85 (bs, 1H), 8.1 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 8.35 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.78 (bs, 1H), 9.22 (bs, 1H).
MS (FAB) m/e 405.6 (M+Li+).

20 元素分析 C₂₀H₂₂N₄O₅ · 0.5 H₂O

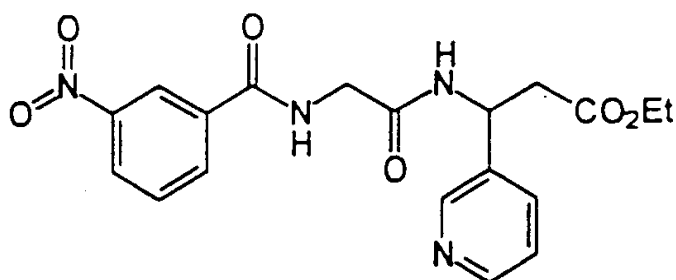
计算值: C, 59.00; H, 5.39; N, 13.75

测定值: C, 59.29; H, 5.11; N, 13.63。

实施例 104

β - [[2 - [[(3 - 硝基苯基) 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯的制备

30

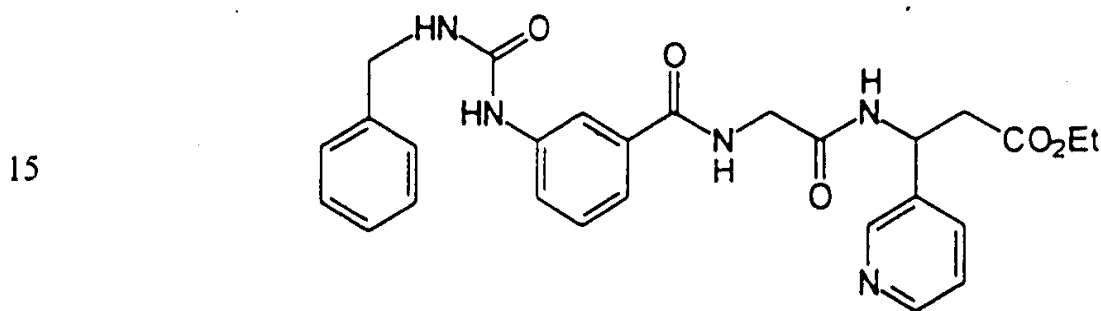


用实施例 C 中所用同样的方法，不过，用等当量的 DL - 3 - 氨基 - 3 - 吡啶基丙酸乙酯代替 β - 丙氨酸乙酯盐酸盐。将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (14g, 5.5mmol) 加到 3 - 硝基苯甲酰甘氨酸 (10g, 4.5mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (30ml) 溶液中，接着加二甲氨基吡啶 (200mg)。1 小时后一次加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸乙酯二盐酸盐 (13g, 4.6mmol) 在 20 % K_2CO_3 水溶液 (50ml) 中的溶液。反应完成后，过滤收集产物 (11.5g, 产率 80 %)。

MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

实施例 105

10 β - [[2 - [[[3 - [[[(苯基甲基) 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备



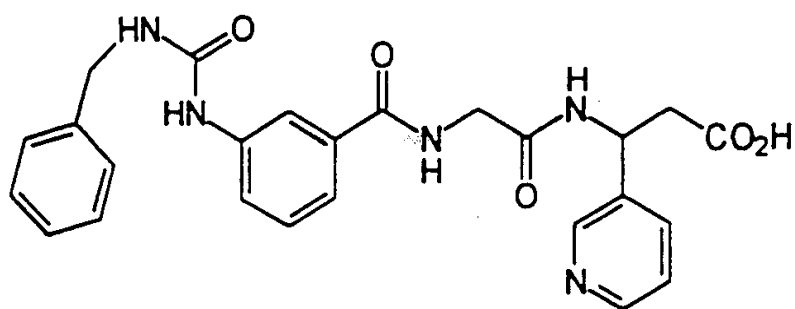
20 实施例 104 的 DL - (3 - 硝基苯甲酰基甘氨酸) - 3 - 酰氨基 - 3 - 吡啶基丙酸乙酯 (2g, 0.62mmol)，加到帕尔瓶中的无水乙醇 (60ml) 中，加 5 % Pd/C (500mg)，于 50 psi 下氢化帕尔瓶中的混合物 1.5 小时。反应完成后，经硅藻土塞过滤除去催化剂。减压除溶剂，真空干燥产物。加乙腈 (5ml) 于粗制苯胺中，接着加异氰酸苄酯 (700mg, 0.75mmol)。溶液变成固体，加乙醚，滤取产物。经反相色谱提纯 (水 / 乙腈洗脱) 产物，得白色固体 (1.5g)。

MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

实施例 106

30 ($\pm$) β - [[2 - [[[3 - [[[(苯基甲基) 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸的制备

5

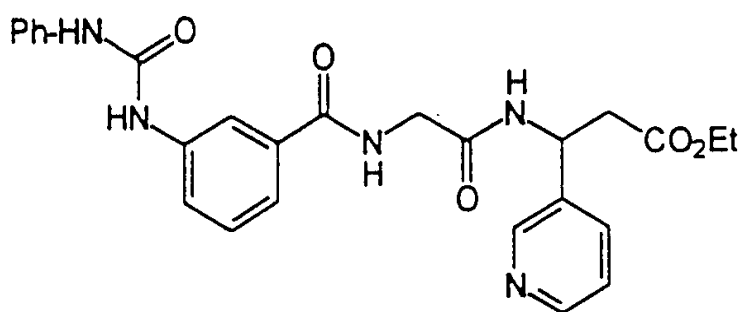


10 将实施例 105 的化合物 (400mg, 0.094mmol) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (100mg, 0.4mmol)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并经 HPLC 监测。完成水解作用后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 得到白色固体 200mg。MS 和 ¹H NMR 与预期的结构一致。

实施例 107

15 β - [[2 - [[[3 - [[(苯基氨基) 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯的制备

20



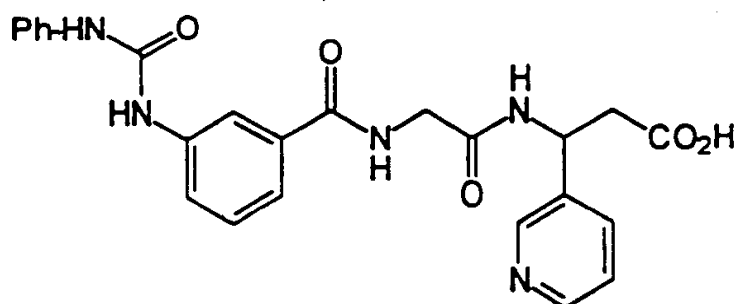
25 将 DL - (3 - 硝基苯甲酰基甘氨酸) - 3 - 酰氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸乙酯 (2g, 0.64mmol), 加到在帕尔瓶中的无水乙醇 (60ml) 中, 加 5 % Pd/C (500mg), 在帕尔瓶中与 50 psi 下, 氢化混合物 1.5 小时。完成反应后, 经硅藻土塞滤除催化剂, 减压除溶剂, 真空干燥产物。加乙腈 (5ml) 于粗制苯胺中, 接着加异氰酸苯酯 (600mg, 0.75mmol)。溶液变成固体, 加乙醚, 滤出产物。经反相色谱 (水/乙腈洗脱) 提纯, 得白色固体 (1.1g)。MS 和 ¹H NMR 与预期的结构一致。

实施例 108

β - [[2 - [[[3 - [[(苯基氨基) 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基]

氨基]吡啶-3-丙酸三氟乙酸盐的制备

5

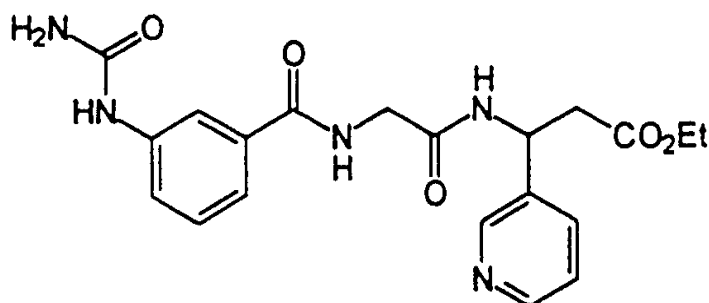


10 将实施例 107 的化合物 (500mg, 0.095mmol) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (100mg, 0.4mmol)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并经 HPLC 监测。完成水解作用后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 得到白色固体 350mg。MS 和 ¹H NMR 与预期的结构一致。

实施例 109

15 β - [[2 - [[[3 - (氨基羧基氨基) 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

20

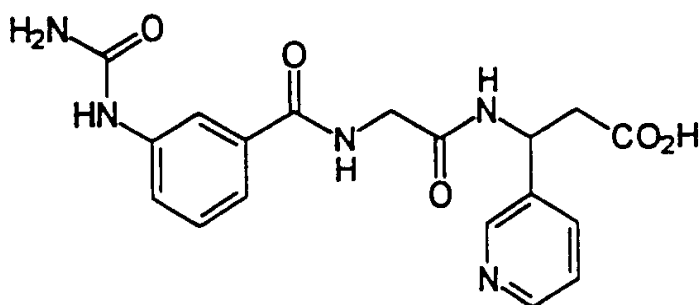


25 将 DL - (3 - 硝基苯甲酰基甘氨酸) - 3 - 酰氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸乙酯 (2g, 0.62mmol), 加到帕尔瓶中的无水乙醇 (60ml) 中, 加 5 % Pd/C (500mg), 并于 50 psi 下氢化混合物 1.5 小时。反应完成后, 通过硅藻土塞滤去催化剂。减压除去溶剂, 真空干燥产物。加 HCl (20 %, 75ml) 于粗制苯胺中, 接着加尿素 (2g)。加热回流该溶液 15 小时。完成反应后 (15 小时), 反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得白色固体 (1.2g)。MS 和 ¹H NMR 与预期的结构一致。

实施例 110

β - [[2 - [[3 - (氨基羧基氨基) 苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸三氟乙酸盐的制备

5



10

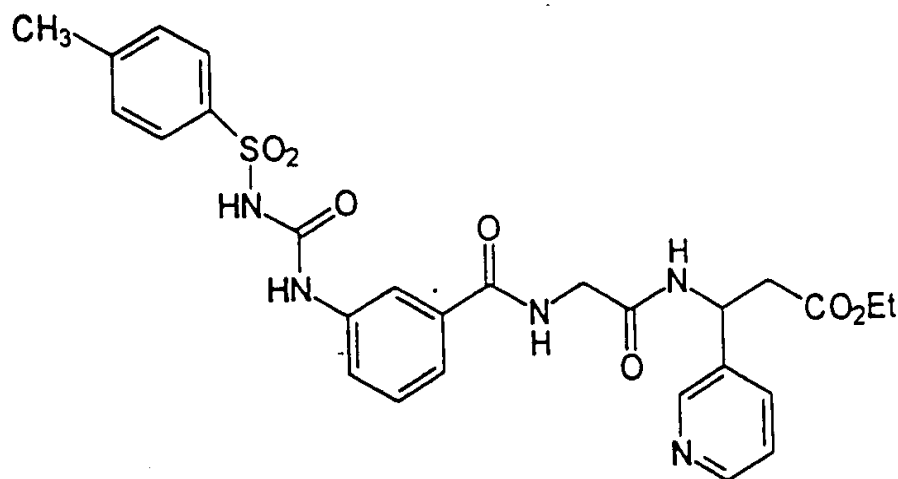
将实施例 109 的化合物 (500mg, 0.095mmol) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (100mg, 0.4mmol)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并经 HPLC 监测。完成水解作用后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干后得到白色固体 350mg。

15 MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

实施例 111

β - [[2 - [[3 - [[[[(4 - 甲基苯基) 磺酰基]氨基]羧基]氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

20



25

将 DL (3 - 硝基苯甲酰基甘氨酸) - 3 - 酰氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸乙酯 (2g, 0.64mmol), 加到帕尔瓶中的无水乙醇 (60ml) 中, 加 5 % Pd/C (500mg), 并于 50 psi 下氢化混合物 1.5 小时。反应完成后, 通过硅藻土塞滤去催化剂。减压除去溶剂, 真空干燥产物。加

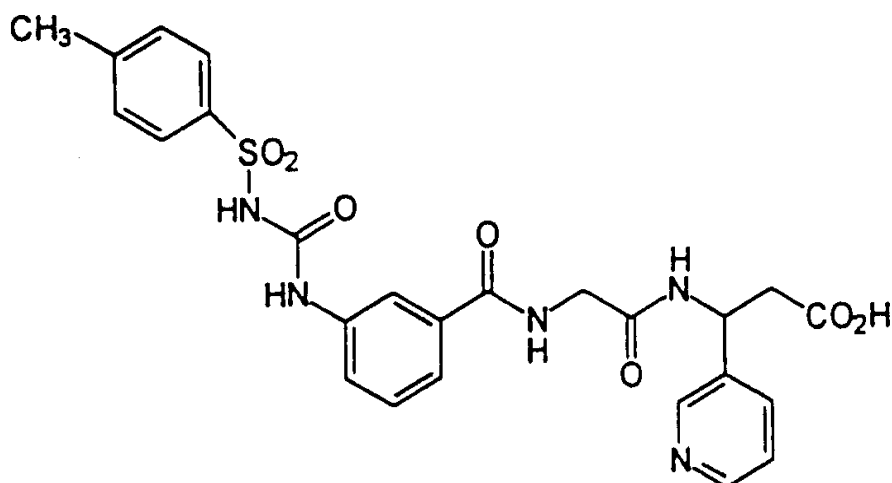
乙腈 (5ml) 于粗制苯胺中, 接着加 p - 甲苯磺酰基异氰酸酯 (600mg, 0.75mmol), 溶液变成固体, 加乙醚, 滤取产物。反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得白色固体 (1.1g)。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

5

实施例 112

β - [[2 - [[[3 - [[[(4 - 甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸三氟乙酸盐的制备

10



15

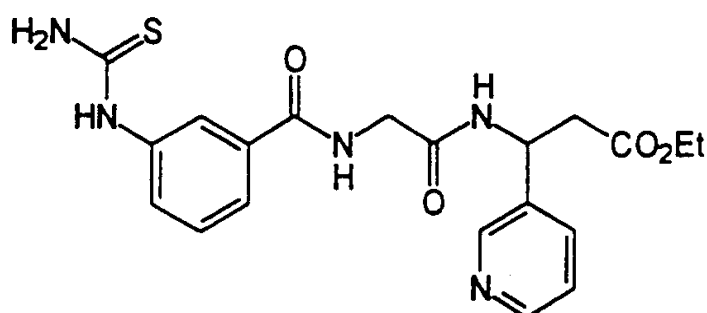
将实施例 111 的化合物 (500mg, 0.095mmol) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (100mg, 0.4mmol)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并经 HPLC 监测。完成水解作用后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干后得到白色固体 350mg。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

20

实施例 113

β - [[2 - [[[3 - [(氨基硫代甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

25



30

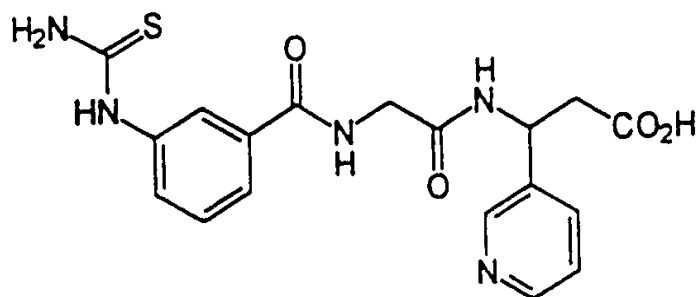
将 DL (3 - 硝基苯甲酰基甘氨酸基) - 3 - 酰氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸乙酯 (2g, 0.64mmol), 加到帕尔瓶中的无水乙醇 (60ml) 中, 加 5 % Pd/C (500mg), 并于 50 psi 下氢化混合物 1.5 小时。反应完成后, 通过硅藻土塞滤去催化剂。减压除去溶剂, 真空干燥产物。加乙腈 (5ml) 于粗制苯胺中, 接着加苯甲酰基异硫氰酸酯 (600mg, 0.75mmol)。完成反应后, 减压除去溶剂。向所得油状物中加甲醇 (50ml), 接着加 K₂CO₃ (2g)。搅拌反应物直至水解完成。反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得白色固体 980mg。MS 和 ¹H NMR 与预期的结构一致。

10

实施例 114

β - [[2 - [[3 - [(氨基硫代甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸三氟乙酸盐的制备

15



20

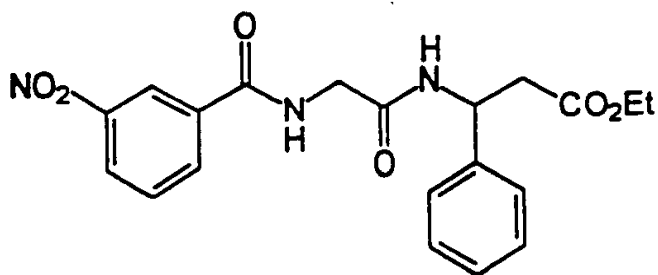
将实施例 113 的化合物 (500mg, 0.095mmol) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (100mg, 0.4mmol)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并经 HPLC 监测。完成水解作用后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干后得到白色固体 350mg。MS 和 ¹H NMR 与预期的结构一致。

25

实施例 115

DL - (3 - 硝基苯甲酰基甘氨酸基) - 3 - 氨基 - 3 - 苯基丙酸乙酯的制备

30



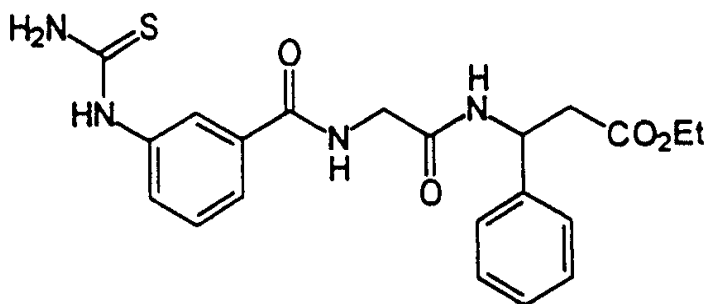
5

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (14g, 5.5mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (30ml) 中的 3 - 硝基苯甲酰基甘氨酸 (10g, 4.5mmol) 中, 接着, 加二甲氨基吡啶 (200mg)。1 小时后, 向其中一次加入, 在 20% K₂CO₃ 水溶液 (50ml) 中的 DL - 3 - 氨基 - 3 - 苯基丙酸乙酯盐酸盐 (12g, 4.6mmol)。反应完成后, 过滤收集产物 (12g, 产率 87 %)。

MS 和 ¹H NMR 与预期的结构一致。

实施例 116

15 β - [[2 - [[3 - [(氨基硫代甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 苯丙酸乙酯的制备



20

将实施例 115 的化合物 (2g, 0.64mmol) 加到帕尔瓶中的无水乙醇 (60ml) 中。加 5 % Pd/C (500mg), 在帕尔瓶中于 50 psi 下氢化混合物 1.5 小时。反应完成后, 经硅藻土塞滤除催化剂, 减压除溶剂, 真空干燥产物。加乙腈 (5ml) 于粗制苯胺中, 接着加异硫氰酸苯甲酰酯 (600mg, 0.75mmol)。反应完成后, 减压除去溶剂。向所得油中加甲醇 (50ml), 接着加 K₂CO₃ (2g)。搅拌反应混合物直至水解完成。反相色谱 (水/乙腈洗脱) 提纯产物, 冻干, 得白色固体 (980mg)。

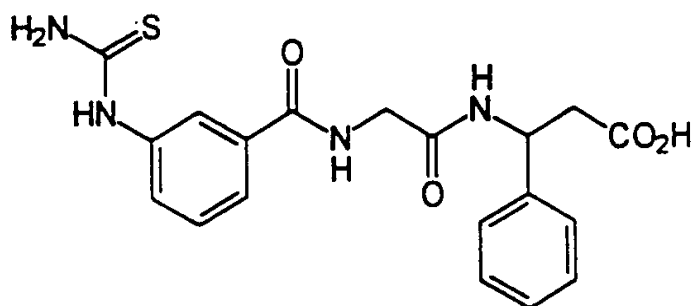
30

MS 和 ¹H NMR 与预期的结构一致。

实施例 117

β - [[2 - [[3 - [(氨基硫代甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的制备

5



10

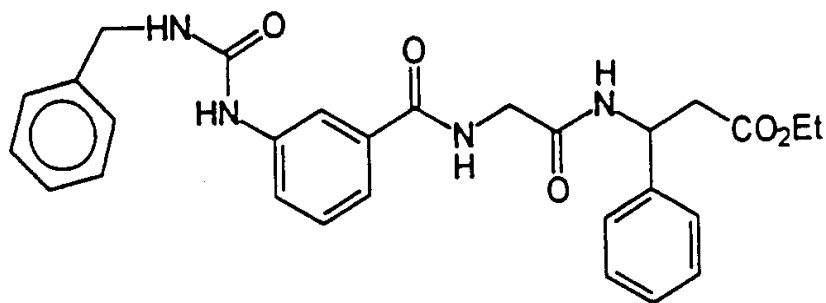
将实施例 116 的化合物 (500mg, 0.095mmol) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (100mg, 0.4mmol)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并经 HPLC 监测。完成水解作用后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干后得到白色固体 350mg。

15 MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

实施例 118

β - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基) 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸乙酯的制备

20

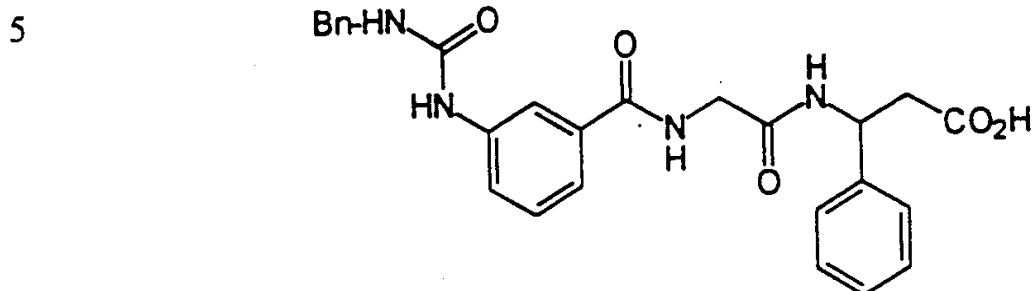


25

将 DL (3 - 硝基苯甲酰基甘氨酸) - 3 - 酰氨基 - 3 - 苯基丙酸乙酯 (2g, 0.62mmol), 加到帕尔瓶中的无水乙醇 (60ml) 中, 加 5 % Pd/C (500mg), 并于 50 psi 下氢化混合物 1.5 小时。反应完成后, 通过硅藻土塞滤去催化剂。减压除去溶剂, 真空干燥产物。加乙腈 (5ml) 于粗制苯胺中, 接着加异氰酸苄酯 (700mg, 0.75mmol)。溶液变成固体。加乙醚, 滤取产物。反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得白色固体 (1.5g)。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

实施例 119

β - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基) 氨基] 羧基] 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的制备



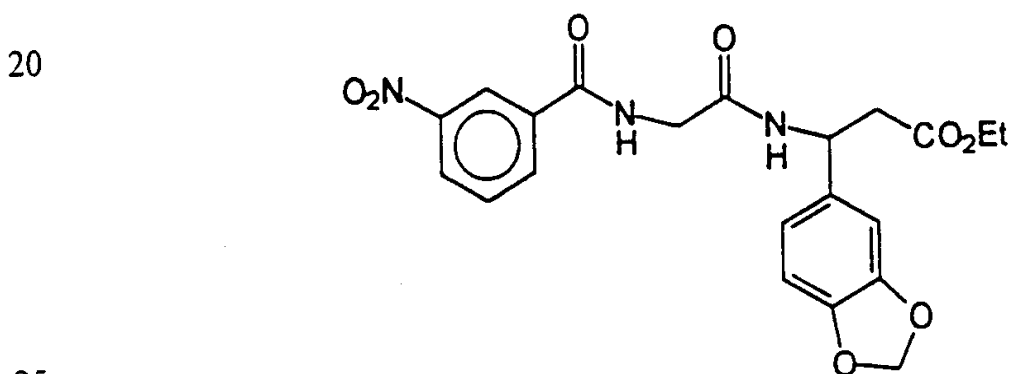
10

将实施例 118 的化合物 (400mg, 0.094mmol) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (100mg, 0.4mmol)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并经 HPLC 监测。完成水解作用后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干后得到白色固体 200mg。

15 MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

实施例 120

β - [[2 - [[(3 - 硝基苯基) 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 1,3 - 苯并二氧杂环戊烯 - 5 - 丙酸乙酯的制备



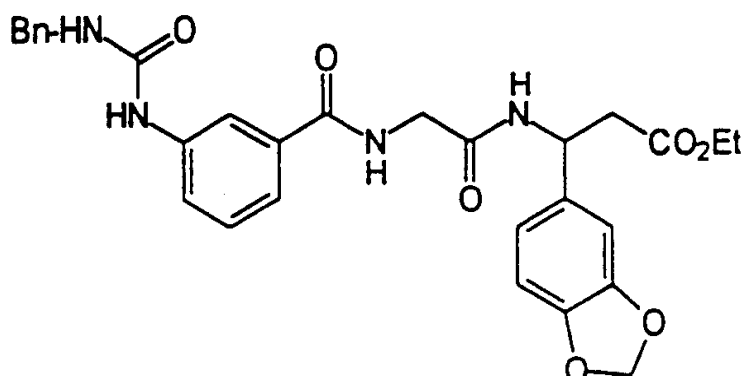
将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (14g, 5.5mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (30ml) 中的 3 - 硝基苯甲酰基甘氨酸 (10g, 4.5mmol) 中, 接着加二甲氨基吡啶 (200mg)。1 小时后, 一次加入在 20% K_2CO_3 水溶液 (50ml) 中的 DL - 3 - 氨基 - 3 - 苯并二噁茂基 (piperinal) 丙酸乙酯盐酸盐 (7g, 4.6mmol)。反应完成后, 过滤收集产物 (14g, 产率 97 %)。

30

MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

实施例 121

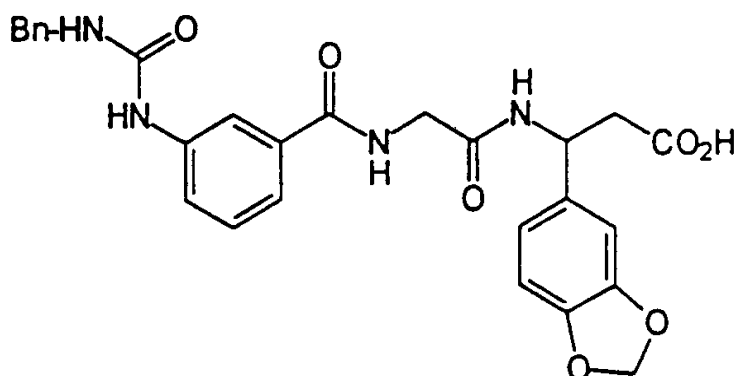
β - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基) 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 1,3 - 苯并二氧杂环戊烯 - 5 - 丙酸乙酯的制备



将实施例 120 的化合物 (2g, 0.62mmol), 加到帕尔瓶中的无水乙醇 (60ml) 中, 加 5 % Pd/C (500mg), 并于 50 psi 下氢化混合物 1.5 小时。反应完成后, 通过硅藻土塞滤去催化剂。减压除去溶剂, 真空干燥产物。加乙腈 (5ml) 于粗制苯胺中, 接着加异氰酸苄酯 (700mg, 0.75mmol)。溶液变固体。加乙醚, 滤取产物。反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得白色固体 (1.5g)。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

实施例 122

β - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基) 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 1,3 - 苯并二氧杂环戊烯 - 5 - 丙酸的制备

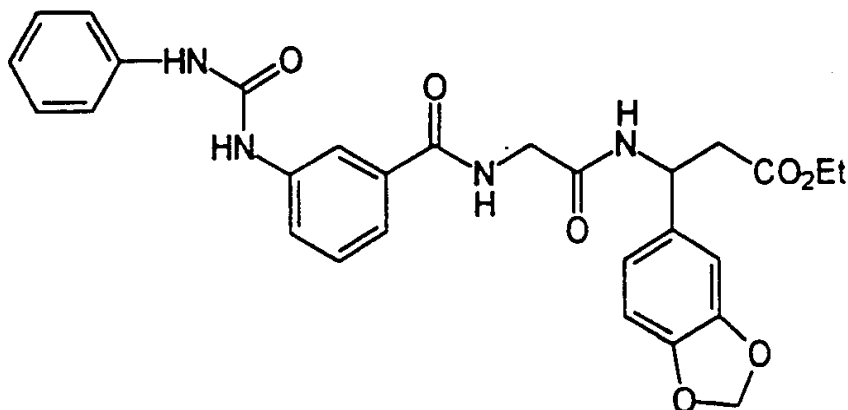


将实施例 121 的化合物 (400mg, 0.094mmol) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (100mg, 0.4mmol)。于 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应混合物并经 HPLC 监测。完成水解作用后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干后得到白色固体 200mg。

MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

实施例 123

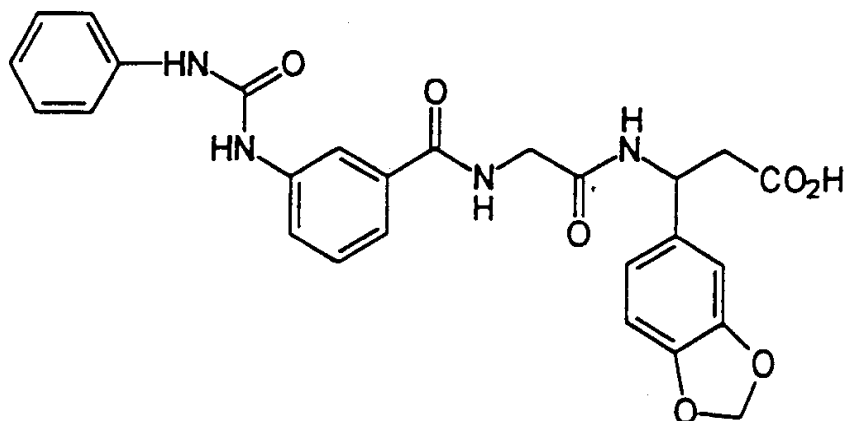
β - [[2 - [[3 - [[(苯基氨基) 羧基] 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 1,3 - 苯并二氧杂环戊烯 - 5 - 丙酸乙酯的制备



将 DL - (3 - 硝基苯甲酰基甘氨酸) - 3 - 酰氨基 - 3 - 哌啶丙
酸乙酯 (2g, 0.62mmol) 加到帕尔瓶中的无水乙醇 (60ml) 中, 加 5 %
Pd/C (500mg), 并于 50 psi 下氢化混合物 1.5 小时。反应完成后, 通
过硅藻土塞滤去催化剂。减压除去溶剂, 真空干燥产物。加乙腈 (5ml)
于粗制苯胺中, 接着加异氰酸苯酯 (700mg, 0.75mmol)。溶液变成固
体。加乙醚, 滤取产物。反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得
白色固体 (1.5g)。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

实施例 124

β - [[2 - [[3-3-[[(苯基氨基) 羧基] 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 1,3 - 苯并二氧杂环戊烯 - 5 - 丙酸的制备

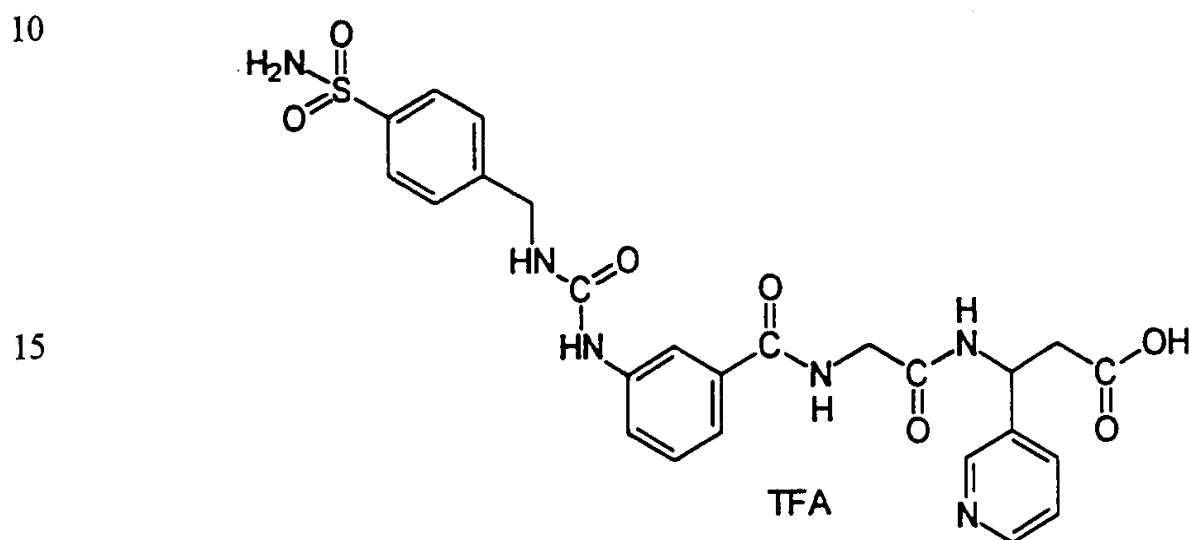


将实施例 123 的化合物 (400mg, 0.094mmol) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (100mg, 0.4mmol)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并经 HPLC 监测。完成水解作用后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干后得到白色固体 200mg。

5 MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

实施例 126

β - [[2 - [[[3 - [[[[4 - (氨基磺酰基) 苯基甲基] 氨基] 羧基] 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸三氟乙酸盐的制备



20 步骤 A

向 4 - (氨基甲基) 苯磺酰胺盐酸盐合物 (Aldrich) (6g) 的乙腈溶液中, 加 3 - 乙氧基羧基的苯基异氰酸酯 (Lancaster) (5g) 和三乙胺 (5ml)。搅拌反应 1 小时。减压除溶剂, 得固体物。加水并滤取固体 (10.2g)。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

25 步骤 B

步骤 A 的化合物 (10g) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (4g)。于 25 °C 下, 搅拌反应混合物, 并以 HPLC 监测。水解反应完成后 (4 - 6 小时), 加 10 % HCl 水溶液直至 pH = 2。产物经过滤提纯, 得白色固体 (7g)。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

30 步骤 C

N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.4g, 0.5mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (20ml) 中的 4 - (氨基甲基) 苯磺酰胺和 3 - 乙氧羧

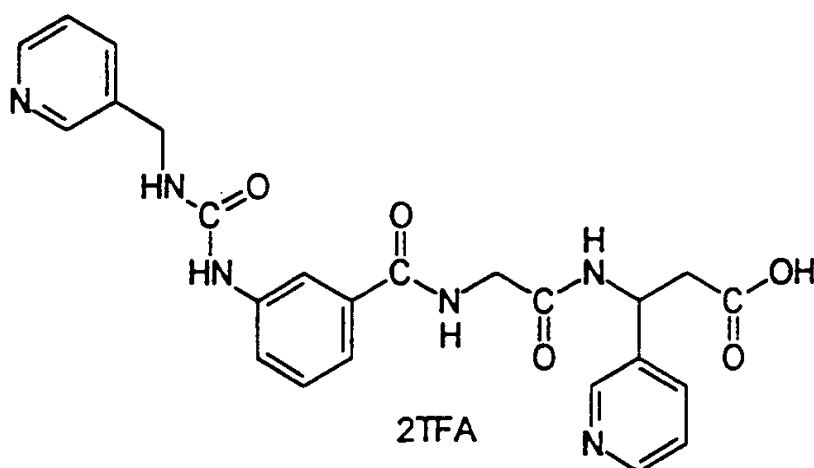
基的苯基异氰酸酯的羧酸一脲 (1g, 0.5mmol) [参见方案 V (A13)] 中, 接着加二甲氨基吡啶 (100mg)。1 小时后, 一次加入在 DMF/NMM (1:1) (5.0ml) 中的实施例 1 步骤 C 的化合物 (2.2g, 0.5mmol)。反应完成后, 反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得白色固体 (1.2g)。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

步骤 D

将步骤 C 的化合物 (600mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (100mg,)。于 25 °C 搅拌反应混合物, 并以 HPLC 监测。水解反应完成后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸至 pH = 2。反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得 500mg 白色固体。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

实施例 127

β - [[2 - [[[3 - [[(3 - 吡啶基甲基) 氨基] 羧基] 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸二 (三氟乙酸盐) 的制备



步骤 A

向 3 - 吡啶甲胺 (Aldrich) (6g) 的乙腈溶液中, 加 3 - 乙氧基羧基的苯基异氰酸酯 (Lancaster) (5g) 和三乙胺 (5ml)。搅拌反应 1 小时。减压除溶剂, 得固体物。加水并滤取固体 (12g)。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

步骤 B

步骤 A 的化合物 (10g) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH

(4g)。于 25 °C 下, 搅拌反应混合物, 并以 HPLC 监测。水解反应完成后 (4 - 6 小时), 加 10 % HCl 水溶液直至 pH = 2。产物经过滤提纯, 得白色固体 (5.6g)。MS 和 ¹H NMR 与预期的结构一致。

步骤 C

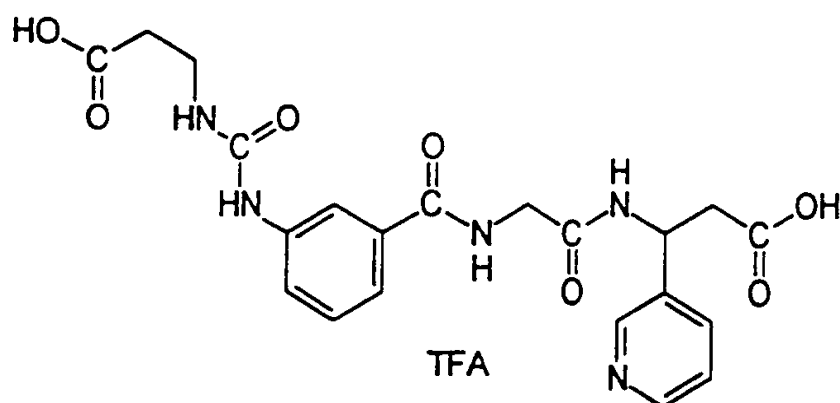
- 5 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.4g, 0.5mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (20ml) 中的 3 - 吡啶甲胺和 3 - 乙氧羰基苯基异氰酸酯的羧酸一脒 (1g, 0.5mmol) [参见方案 V (A13)] 中, 接着加二甲氨基吡啶 (100mg)。1 小时后, 一次加入在 DMF/NMM (1 : 1) (5.0ml) 中的实施例 1 步骤 C 的化合物 (2.2g, 0.5mmol)。反应完成后, 反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得白色固体 (1.1g)。MS 和 ¹H NMR 与预期的结构一致。
- 10

步骤 D

- 将步骤 C 的化合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 接着加 LiOH (100mg,)。于 25 °C 搅拌反应混合物, 并以 HPLC 监测。水解反应完成后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸至 pH = 2。反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得 430mg 白色固体。MS 和 ¹H NMR 与预期的结构一致。
- 15

实施例 129

- β - [[2 - [[[3 - [[(2 - 羧基乙基) 氨基] 羧基] 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸三氟乙酸盐的制备
- 20



步骤 A

实施例 104 的化合物 (1.5g) 溶于帕尔瓶中的乙醇 (60ml) 中。加 5 % Pd/C (500mg), 并于 50 psi 下氢化混合物 1.5 小时。经硅藻土塞滤除催化剂, 减压除溶剂, 并真空干燥产物。

5 步骤 B

乙腈 (5ml) 加到步骤 A 的粗制苯胺中, 接着加异氰酸根合丙酸乙酯 (Aldrich) (800mg) 并搅拌 1 小时。减压除溶剂, 得固体。加乙醚, 滤取固体, 得褐色固体。反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得 500mg 白色固体。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

10 步骤 C

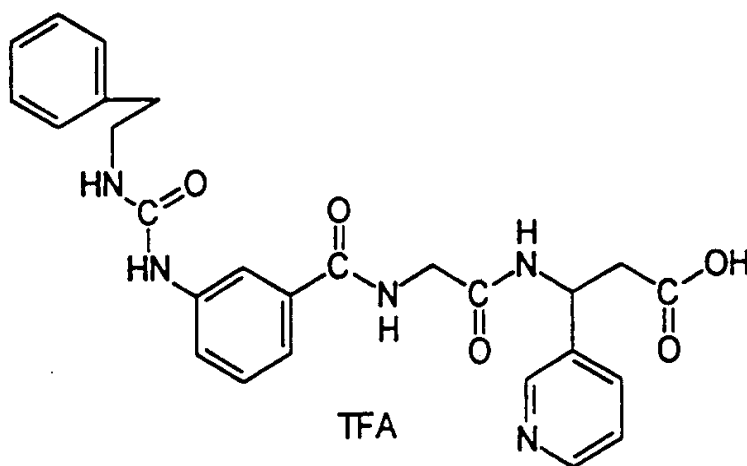
步骤 B 的化合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (100mg)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。水解反应完成后 (1 - 2 小时), 和三氟乙酸直至 pH = 2。反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得 220mg 白色固体。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

实施例 130

β - [[2 - [[3 - [[(2 - 苯基乙基) 氨基] 羧基] 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸三氟乙酸盐的制备

20

25



步骤 A

向苯基乙基胺盐酸盐 (Aldrich) (6g) 的乙腈溶液中, 加 3 - 乙氧基羧基的苯基异氰酸酯 (Lancaster) (5g) 和三乙胺 (5ml)。搅拌反应 1 小时。减压除溶剂, 得固体物。加水并滤取固体 (11g)。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

步骤 B

步骤 A 的化合物 (10g) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 接着加 LiOH (4g)。于 25 °C 下, 搅拌反应混合物, 并以 HPLC 监测。水解反应完成后 (4 - 6 小时), 加 10 % HCl 水溶液直至 pH = 2。产物经过滤提
5 纯, 得白色固体 (5.6g)。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

步骤 C

N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.4g, 0.5mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (20ml) 中的苯基乙胺和 3 - 乙氧羰基的苯基异氰酸酯的羧酸一脲 (1g, 0.5mmol) [参见方案 V (A13)] 中, 接着加二甲
10 氨基吡啶 (100mg)。1 小时后, 一次加入在 DMF/NMM (1 : 1) (5.0ml) 中的实施例 1 步骤 C 的化合物 (2.2g, 0.5mmol)。反应完成后, 反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得白色固体 (1.0g)。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

步骤 D

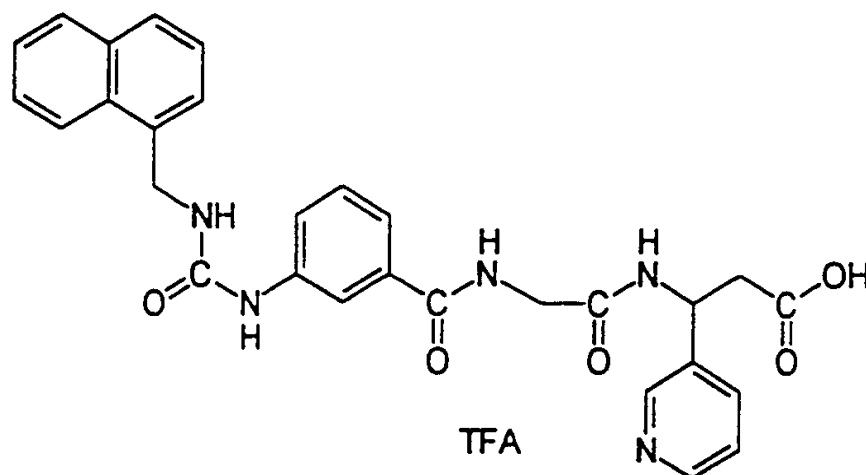
15 将步骤 C 的化合物 (800mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 接着加 LiOH (100mg,)。于 25 °C 搅拌反应混合物, 并以 HPLC 监测。水解反应完成后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸至 pH = 2。反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得 633mg 白色固体。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

20

实施例 131

β - [[2 - [[[3 - [[(1 - 萘基乙基) 氨基] 羧基] 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸三氟乙酸盐的制备

25



步骤 A

向 1 - 萘基甲胺 (Aldrich) (5g) 的乙腈溶液中, 加 3 - 乙氧基羰基的苯基异氰酸酯 (Lancaster) (5g) 和三乙胺 (5ml)。搅拌反应 1 小时。减压除溶剂, 得固体物。加水并滤取固体 (9g)。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

步骤 B

步骤 A 的化合物 (8g) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (3g)。于 25 °C 下, 搅拌反应混合物, 并以 HPLC 监测。水解反应完成后 (4 - 6 小时), 加 10 % HCl 水溶液直至 pH = 2。产物经过滤提纯, 得白色固体 (5.6g)。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

步骤 C

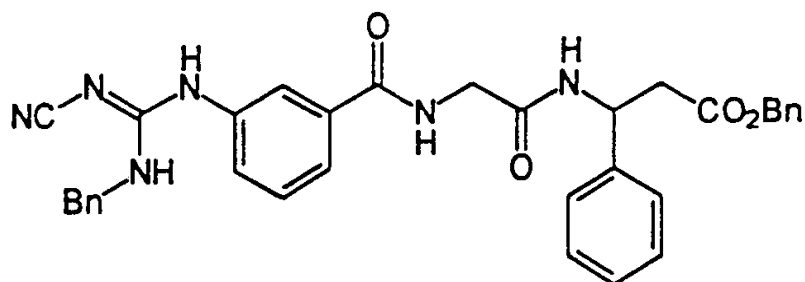
N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.4g, 0.5mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (20ml) 中的 1 - 萘基甲胺和 3 - 乙氧基羰基的苯基异氰酸酯的羧酸一脒 (1g, 0.5mmol) [参见方案 V (A13)] 中, 接着加二甲氨基吡啶 (100mg)。1 小时后, 一次加入在 DMF/NMM (1:1) (5.0ml) 中的实施例 1 步骤 C 的化合物 (2.2g, 0.5mmol)。反应完成后, 反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得白色固体 (1.0g)。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

步骤 D

将步骤 C 的化合物 (600mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加 LiOH (100mg)。于 25 °C 搅拌反应混合物, 并以 HPLC 监测。水解反应完成后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸至 pH = 2。反相色谱提纯产物 (水/乙腈洗脱), 冻干, 得 410mg 白色固体。MS 和 ^1H NMR 与预期的结构一致。

实施例 132

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基) 苯基甲基氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸苯甲酯的制备

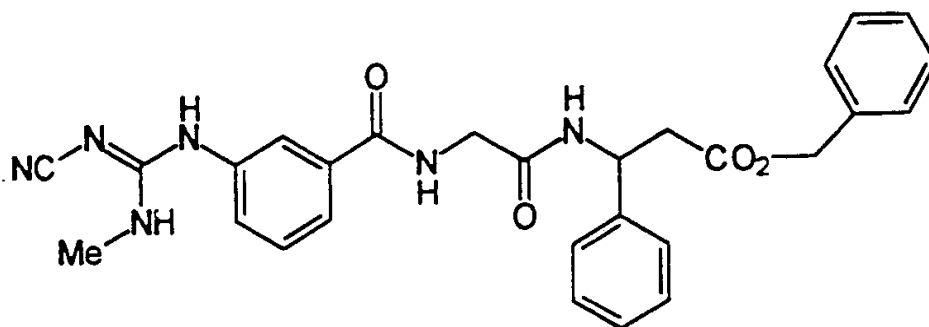


于 0℃，向搅拌的实施例 1 的产物（140mg, 0.52mM）的二氯甲烷（25ml）溶液中，加三乙胺（0.5ml）、DMAP（10mg）、DECL（95mg）和实施例 V 的化合物（215mg, 0.52mM）。于 0℃，搅拌反应混合物 15 分钟，温热至室温并再搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物，得油样胶。将其溶于乙酸乙酯，用水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和水先后洗涤。分出有机层，Na₂SO₄ 干燥，蒸发，得到粗产物。以硅胶色谱进一步提纯该粗产物（乙酸乙酯洗脱），除去溶剂，得到标题化合物（88mg），为透明油状物。

NMR 与预期的结构一致。

实施例 133

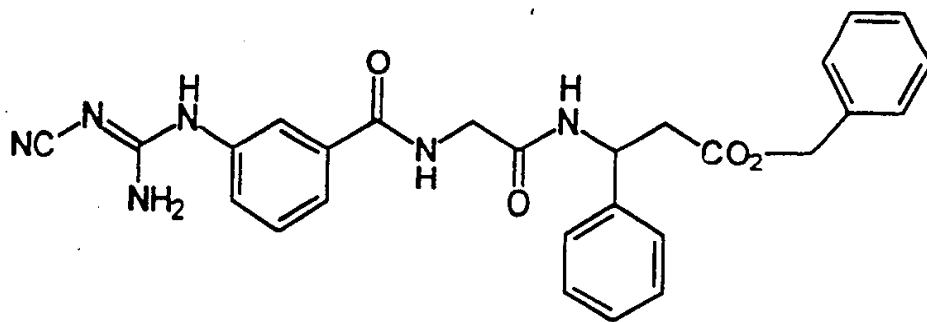
β - [[2 - [[3 - [[(氰基亚氨基) 甲基氨基] 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸苯甲酯的制备



于 0℃下，向搅拌的实施例 J 的产物（90mg, 0.41mM）的二氯甲烷（25ml）溶液中，加三乙胺（0.5ml）、DMAP（10mg）、EDCI（95mg）和实施例 V 的化合物（215mg, 0.52mM）。于 0℃下，搅拌反应混合物 15 分钟，温热至室温后再搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物，得油状胶体。将其溶于乙酸乙酯，所得溶液用水、饱和 NaHCO₃ 和水先后洗涤。分出有机层，Na₂SO₄ 干燥并蒸发，得粗产物。粗产物经硅胶色谱提纯（乙酸乙酯洗脱），除溶剂，得标题化合物（80mg），为透明油状物。NMR 与预期的结构一致。

实施例 134

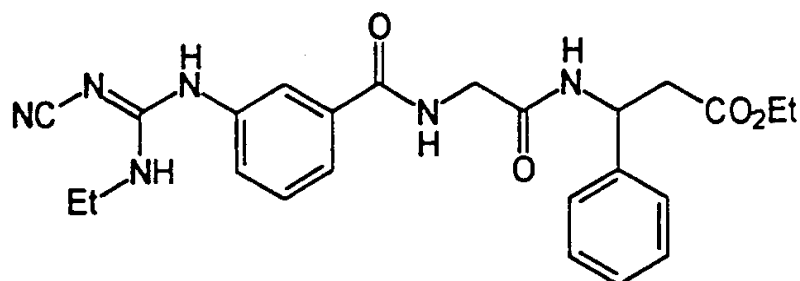
β - [[2 - [[3 - [[(氰基亚氨基) 氨基] 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸苯甲酯的制备



5
10
15
于 0℃下，向搅拌的实施例 K 的产物（212mg, 1.0mM）的二氯甲烷（25ml）溶液中，加三乙胺（0.5ml）、DMAP（10mg）、EDCI（95mg）和实施例 V 的化合物（215mg, 0.52mM）。于 0℃下，搅拌反应混合物 15 分钟，温热至室温后再搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物，得油状胶体。将其溶于乙酸乙酯，所得溶液用水、饱和 NaHCO₃ 和水先后洗涤。分出有机层，Na₂SO₄ 干燥并蒸发，得粗产物。粗产物经硅胶色谱提纯（乙酸乙酯洗脱），除溶剂，得标题化合物（285mg），为透明油状物。NMR 与预期的结构一致。

实施例 135

β-[[[2-[[[3-[[（氨基亚氨基）乙氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯的制备



20
25
30
于 0℃下，向搅拌的实施例 L 的产物（464mg, 2.0mM）、DL-β-[[（2-氨基-1-氧乙基）氨基]苯基-3-丙酸乙酯（728mg, 2.0mM）〔按实施例 1（步骤 B、C 和 D）制备，不过，用等当量的 DL-3-氨基-3-（3-苯基）丙酸代替 DL-3-氨基-3-（3-吡啶基）丙酸〕、三乙胺（2.0ml）和 DMAP（20mg）的二氯甲烷（15ml）溶液中，加 EDCI（191mg）。于 0℃下搅拌反应混合物 15 分钟，然后，于室温下再搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物，得油样胶体。将其溶于乙酸乙酯。用水、饱和 NaHCO₃ 和水先后洗涤所得溶液。

分出有机层, Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 得粗产物。该粗产物经反相 HPLC C_{18} 柱进一步提纯 (0.5 % TFA - 水/乙腈洗脱), 得标题化合物 (280mg), 为白色固体。

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$:

5 计算值: C, 61.34; H, 6.13; N, 17.88.

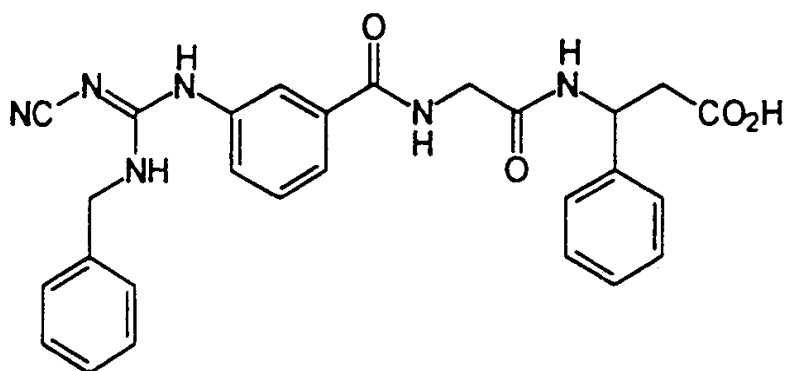
测定值: C, 61.17; H, 6.26; N, 17.85 .

NMR 与预期的结构一致。

实施例 136

10 β - [[2 - [[3 - [[(氰基亚氨基) - [(苯基甲基) 氨基] 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的制备

15



20 向搅拌的实施例 132 的化合物 (88mg) 的甲醇 (2ml) 和 THF (2ml) 溶液中, 加 1N NaOH (2ml) 。室温下搅拌反应混合物 2 小时, 蒸发, 并将残留物溶于水。用 1N HCl 调节所得溶液至 pH 4, 过滤出所得固体, 用水和乙醚先后洗涤滤液。

得到标题化合物 (62mg), 为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

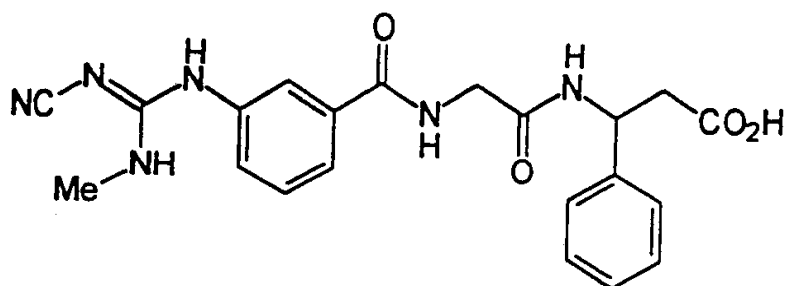
25 元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.25 \text{Et}_2\text{O}$:

计算值: C, 63.93; H, 5.65; N, 15.97.

测定值: C, 63.96; H, 5.73; N, 15.81 .

实施例 137

30 β - [[2 - [[3 - [[(氰基亚氨基) (甲基氨基) - 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的制备



5

向搅拌的实施例 133 的化合物 (240mg) 的甲醇 (3ml) 和 THF (3ml) 溶液中, 加 1N NaOH (3ml)。室温下搅拌反应混合物 2 小时, 蒸发, 并将残留物溶于水中。用 1N HCl 调节所得溶液至 pH 4, 并用乙酸乙酯/甲醇提取。有机提取液用水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 蒸发, 得透明胶体。用反相 HPLC 在 C₁₈ 柱上进一步提纯粗产物 (0.5 % TFA - 水/乙腈洗脱), 冻干, 得标题化合物 (88mg), 为白色固体。NMR 与预期的结构一致。

元素分析 C₂₁H₂₂N₆O₄ 0.55 TFA :

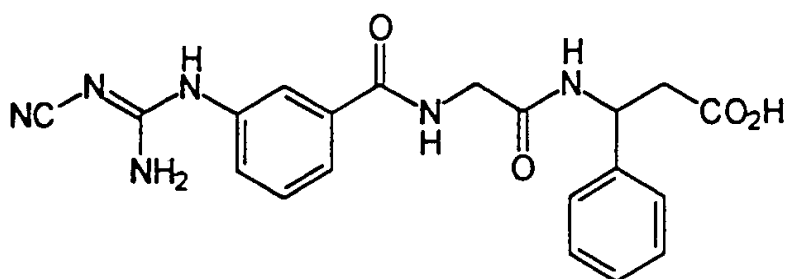
15 计算值: C, 54.71; H, 4.68; N, 17.32.

测定值: C, 54.92; H, 4.70; N, 16.93。

实施例 138

β - [[2 - [[[3 - [[氨基 (氰基亚氨基) 甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸的制备

20



25

向搅拌的实施例 134 的化合物 (285mg) 的甲醇 (3ml) 和 THF (3ml) 溶液中, 加 1N NaOH (3ml)。室温下搅拌反应混合物 2 小时, 蒸发, 并将残留物溶于水中。用 1N HCl 调节所得溶液至 pH 4, 并用乙酸乙酯/甲醇提取。有机提取液用水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 蒸发, 得米色固体。用反相 HPLC 在 C₁₈ 柱上进一步提纯粗产物 (0.5 % TFA - 水/乙腈洗脱), 冻干, 得标题化合物 (65mg), 为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

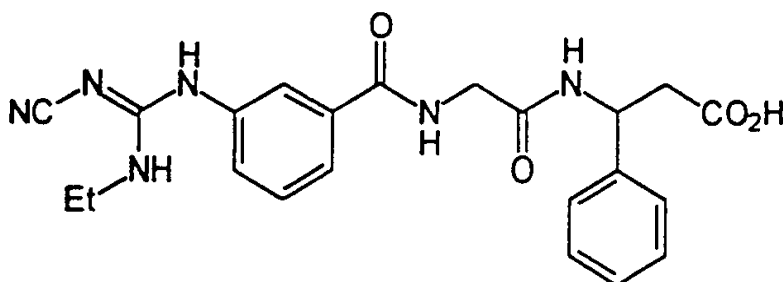
元素分析 $C_{20}H_{20}N_6O_4 \cdot 1.25 H_2O, 0.3 MeOH$:

计算值: C, 55.35; H, 5.42; N, 19.08.

測定値: C, 55.70; H, 5.01; N, 18.69.

实施例 139

5 β -[[2-[[[3-[[（氨基亚氨基）（乙氨基）甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸的制备



向搅拌的实施例 135 的化合物 (285mg) 的甲醇 (3ml) 和 THF (3ml) 溶液中, 加 1N NaOH (3ml)。室温下搅拌反应混合物 2 小时, 蒸发, 并将残留物溶于水中。用 1N HCl 调节所得溶液至 pH 4, 并用乙酸乙酯/甲醇提取。有机提取液用水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 蒸发, 得米色固体。用反相 HPLC 在 C₁₈ 柱上进一步提纯粗产物 (0.5 % TFA - 水/乙腈洗脱), 冻干, 得标题化合物 (180mg), 为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

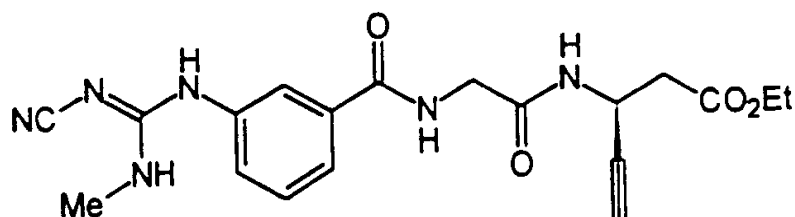
20 元素分析 $C_{22}H_{24}N_6O_4 \cdot 0.35 H_2O$:

计算值: C, 59.68; H, 5.62; N, 18.98.

測定値: C, 59.80; H, 5.61; N, 18.59.

实施例 140

3S - [[2 - [[3 - [[(氟基亚氨基)(甲氨基)甲基]氨基]苯基]羰基]
25 氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯的制备



在 0 °C 下, 向搅拌的实施例 J 的产物 (436mg, 2.0mM)、 DL - β

-[(2-氨基-1-氧乙基)氨基]-4-戊炔酸乙酯 (624mg, 2.0mM)
 [按实施例 1 (步骤 B、C 和 D) 制备, 不过, 用等当量的 3S-氨基-4-戊炔酸乙酯 (J. Med. Chem., 1995, 38, 3378) 代替 DL-3-氨基-3-(吡啶基)丙酸]、三乙胺 (2.0ml) 和 DMAP (20mg)
 5 的二氯甲烷 (20ml) 溶液中, 加 EDCI (382mg, 2.0mM)。于 0℃ 下, 搅拌反应混合物 15 分钟, 然后, 于室温下, 再搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物, 得油样胶体。将其溶于乙酸乙酯, 用水、饱和 NaHCO₃ 和水先后洗所得溶液。分出有机层, Na₂SO₄ 干燥, 蒸发, 得粗产物。该粗产物经 RPHPLC 在 C₁₈ 柱上进一步提纯 (0.5% TFA-水/乙腈洗脱),
 10 冻干, 得标题化合物 (280mg), 为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

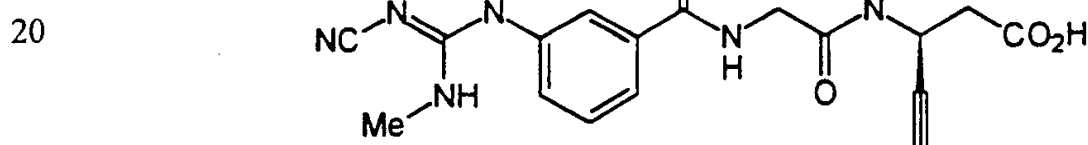
元素分析 C₁₇H₁₈N₆O₄ 0.45 TFA:

计算值: C, 50.99; H, 4.41; N, 19.93.

测定值: C, 51.28; H, 4.70; N, 19.72.

15 实施例 141

3S-[[2-[[[3-[[(氰基亚氨基)(甲氨基)甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-4-戊炔酸的制备



向搅拌的实施例 140 的化合物 (280mg) 的甲醇 (3ml) 和 THF
 25 (3ml) 溶液中, 加 1N NaOH (3ml)。室温下搅拌反应混合物 2 小时, 蒸发, 并将残留物溶于水中。用 1N HCl 调节所得溶液至 pH 4, 并用乙酸乙酯/甲醇提取。有机提取液用水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 蒸发, 得米色固体。用反相 HPLC 在 C₁₈ 柱上进一步提纯粗产物 (0.5% TFA-水/乙腈洗脱), 冻干, 得标题化合物 (122mg), 为白色固体。

30 NMR 与预期的结构一致。

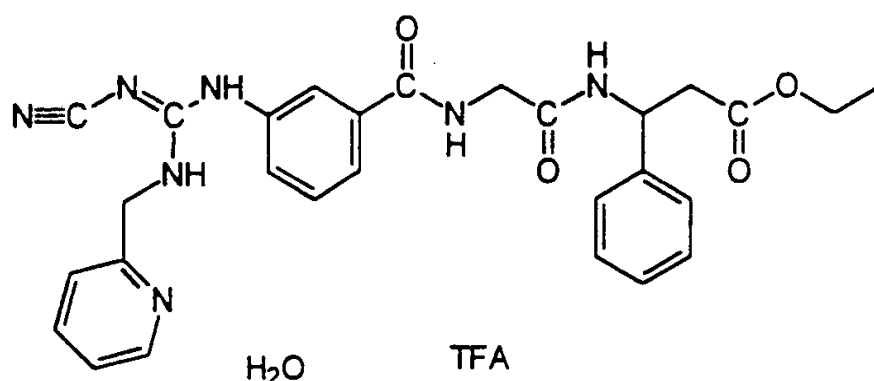
元素分析 C₁₇H₁₈N₆O₄ 0.45 TFA:

计算值: C, 50.99; H, 4.41; N, 19.93.

测定值: C, 51.28; H, 4.70; N, 19.72.

实施例 143

β - [[2 - [[3 - [[(氰基亚氨基)(2 - 吡啶甲基)氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备



按实施例 135 所述方法合成标题化合物, 不过, 以等当量的实施例 O 的化合物代替实施例 L 的化合物。得标题化合物。NMR 与预期化合物一致。

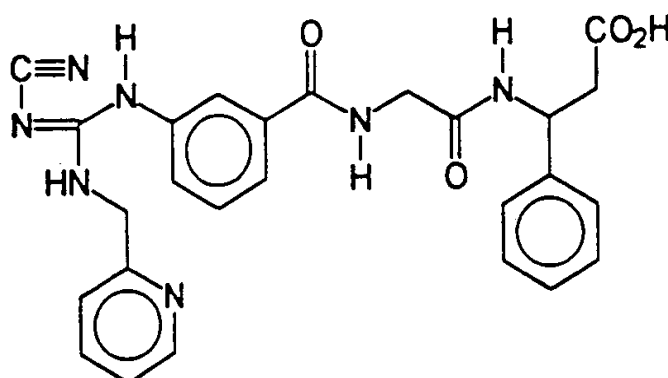
元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_4$, 1TFA, 1H₂O:

计算值: C, 54.63; H, 4.89; N, 14.86

测定值: C, 54.28; H, 4.58; N, 14.63

实施例 144

β - [[2 - [[3 - [[(氰基亚氨基)(2 - 吡啶甲基)氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸二(三氟乙酸盐)的制备



按实施例 136 所述方法合成标题化合物, 不过, 以等当量的实施例 143 的化合物代替实施例 132 的化合物。得白色固体产物。NMR 与预期化合物一致。

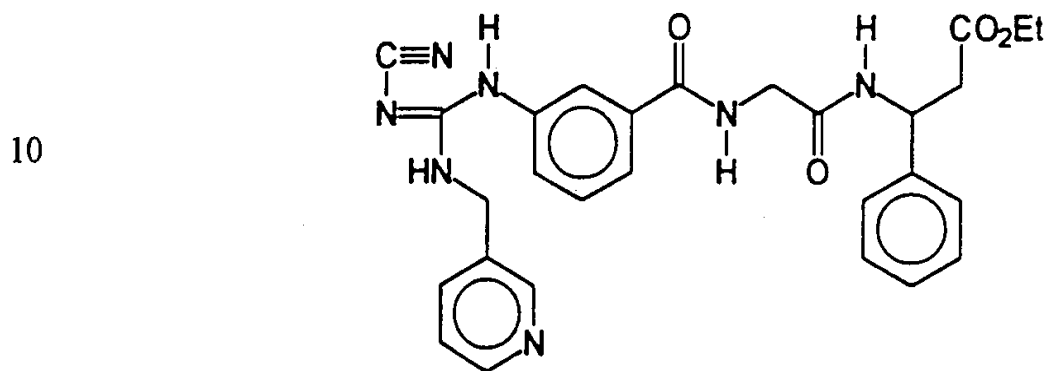
元素分析 $C_{26}H_{25}N_7O_4 \cdot 2TFA, 1H_2O$:

计算值: C, 48.33; H, 3.92; N, 13.15

测定值: C, 48.21; H, 3.59; N, 13.19

实施例 145

- 5 β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基)(3 - 吡啶甲基)氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备



- 15 按实施例 135 所述方法合成标题化合物, 不过, 以等当量的实施例 Q 的化合物代替实施例 L 的化合物。得白色固体。NMR 与预期化合物一致。

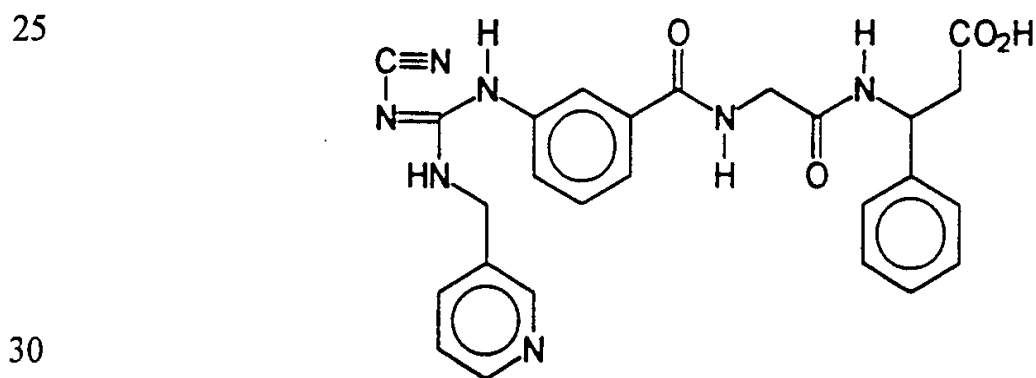
元素分析 $C_{28}H_{29}N_7O_4 \cdot 1TFA, 1H_2O$:

计算值: C, 54.63; H, 4.89; N, 14.86

20 测定值: C, 54.24; H, 4.85; N, 14.41

实施例 146

- β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基)(3 - 吡啶甲基)氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸二(三氟乙酸盐)的制备



按实施例 136 所述方法合成标题化合物，不过，以等当量的实施例 145 的化合物代替实施例 132 的化合物。得白色固体。NMR 与预期化合物一致。

元素分析 $C_{26}H_{25}N_7O_4 \cdot 2TFA, 0.25H_2O$:

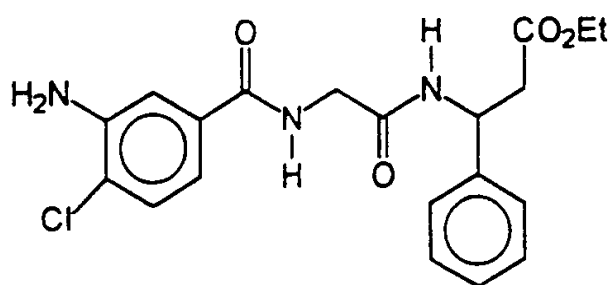
5 计算值: C, 49.22; H, 3.79; N, 13.39

测定值: C, 49.50; H, 4.05; N, 13.64

实施例 147

β - [[2 - [[(3 - 氨基 - 4 - 氯苯基) 羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯的制备

10



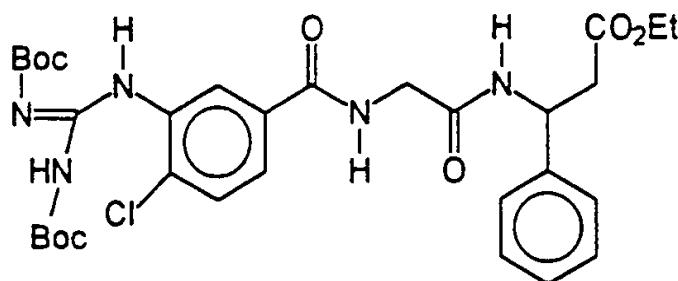
15

按实施例 135 所述方法合成标题化合物，不过，以等当量的 3 - 氨基 - 4 - 氯苯甲酸代替实施例 L 的化合物。得棕色固体(产率 93.5 %)。NMR 与预期化合物一致。

实施例 148

20 β - [[2 - [[[4 - 氯 - 3 - [[[[[(1,1 - 二甲基乙氧基) 羰基]氨基] [[(1,1 - 二甲基乙氧基) 羰基]亚氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯的制备

25



于 0 - 5 °C 下，向搅拌的实施例 147 的产物 (400mg, 1.13mM) 、
30 N, N' - 二 - Boc - 硫脲 (311mg, 1.13mM) [Edwin J. Iwanowicz et al., Synthetic Communications, 23 (10) (1993) 1443 - 1445] 、 DMF (6ml) 和三乙胺 (0.6ml) 溶液中，加 $HgCl_2$ (360mg) 。于 0-5 °C

下, 搅拌反应混合物 15 分钟, 温热至室温后, 再搅拌 2 小时。用乙酸乙酯 (50ml) 稀释混合物并经硅藻土真空过滤。真空浓缩滤液, 得到油样胶体。经快速硅胶柱提纯 (乙酸乙酯洗脱), 得标题化合物 (254mg), 为白色固体。NMR 与预期结构一致。

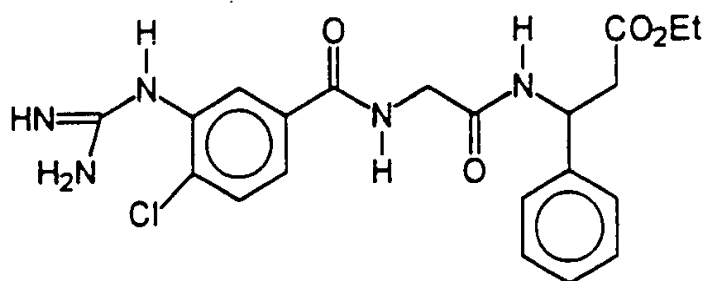
5 $C_{31}H_{40}N_5O_8 \quad 1.5 H_2O$:

计算值: C, 55.31; H, 6.44; N, 10.40

测定值: C, 55.17; H, 6.50; N, 10.56。

实施例 149

10 β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 4 - 氯苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备



15

于 0 °C 下, 向搅拌的实施例 148 的产物 (420mg) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液中, 加 TFA (9ml)。温热混合物至室温并于室温下搅拌 1.5 小时。真空浓缩反应混合物, 得粗产物。经反相 HPLC 在 C_{18} 柱上进一步提纯粗产物 (0.5 % TFA - 水/乙腈洗脱), 冻干, 得标题化合物 (68mg), 为白色固体。

20

$C_{21}H_{24}N_5O_4Cl \quad 1.0 TFA \quad 0.45 H_2O$:

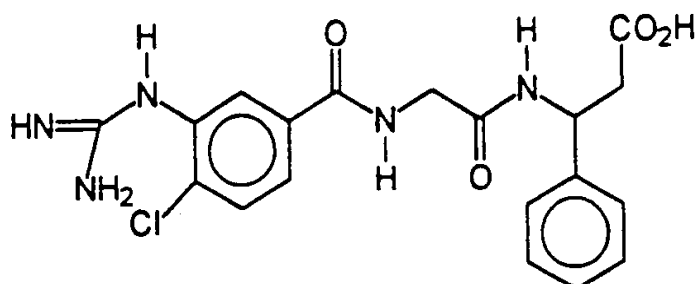
计算值: C, 48.63; H, 4.60; N, 12.33

测定值: C, 48.28; H, 4.16; N, 12.13。

25

实施例 150

β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 4 - 氯苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的制备



30

按实施例 135 所述方法合成标题化合物, 不过, 以等当量的实施例 149 的化合物代替实施例 132 的化合物。得白色固体。NMR 与预期化合物一致。

$C_{19}H_{20}N_5O_4Cl$ 1.5 TFA:

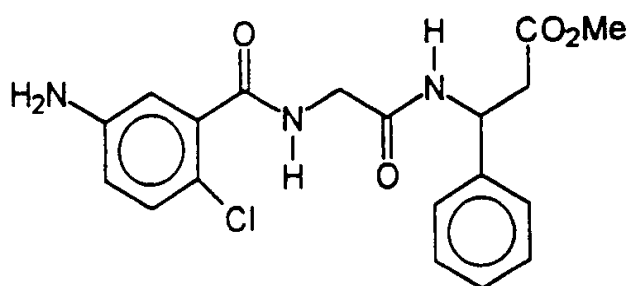
5 计算值: C, 44.87; H, 3.68; N, 11.89

测定值: C, 44.54; H, 3.80; N, 11.43.

实施例 152

β - [[2 - [[(5 - 氨基 - 2 - 氯苯基) 羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸甲酯的制备

10



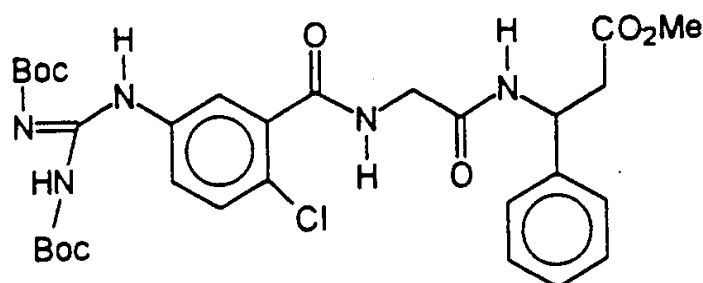
15

按实施例 135 所述方法合成标题化合物, 不过, 以等当量的 3 - 氨基 - 6 - 氯苯甲酸代替实施例 L 的化合物。得淡棕色固体。NMR 与预期化合物一致。

实施例 153

20 β - [[2 - [[2 - 氯 - 5 - [[[(1,1 - 二甲基乙氧基) 羰基]氨基] [[[(1,1 - 二甲基乙氧基) 羰基]亚氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸甲酯的制备

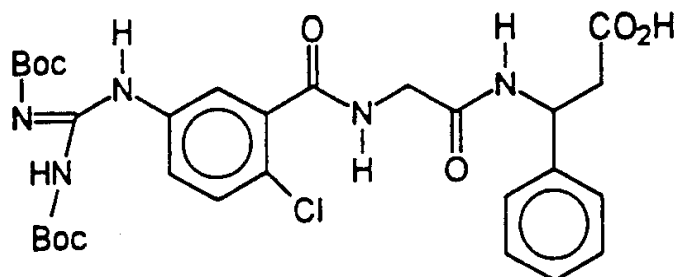
25



30 按实施例 148 所述方法合成标题化合物, 不过, 以等当量的实施例 152 的化合物代替实施例 146 的化合物。得白色固体。NMR 与预期化合物一致。

实施例 154

β - [[2 - [[2 - 氯 - 5 - [[[(1,1 - 二甲基乙氧基) 羰基]氨基] [[(1,1 - 二甲基乙氧基) 羰基]亚氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸的制备

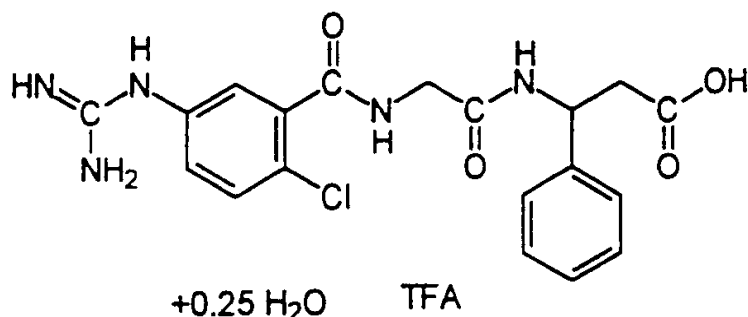


按实施例 136 所述方法制备标题化合物, 不过, 用等当量的实施例 153 的化合物代替实施例 132 的化合物。得白色固体。

NMR 与预期化合物一致。

实施例 155

β - [[2 - [[5 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 2 - 氯苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸三氟乙酸盐的制备



按实施例 150 所述方法制备标题化合物, 不过, 用等当量的实施例 154 的化合物代替实施例 149 的化合物。得白色固体。

NMR 与预期化合物一致。

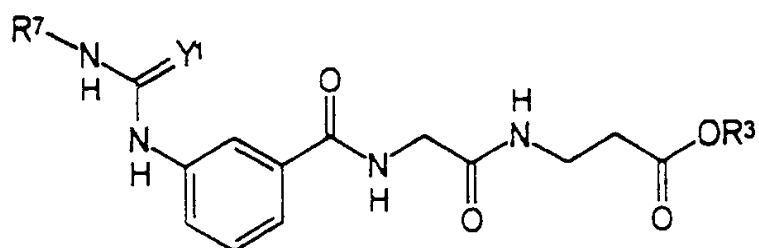
C₁₉H₂₀N₅O₄Cl 1 TFA 0.25 H₂O :

计算值: C, 47.02; H, 4.04; N, 10.06

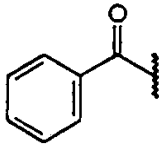
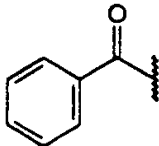
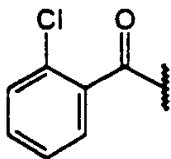
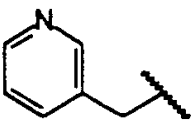
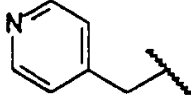
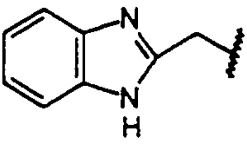
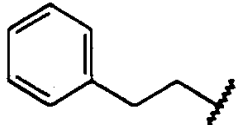
测定值: C, 47.17; H, 3.85; N, 12.72。

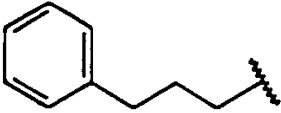
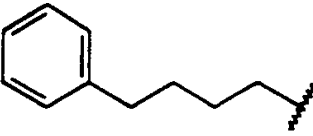
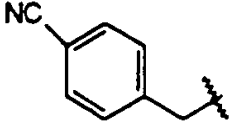
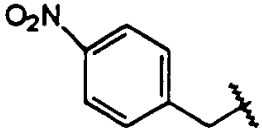
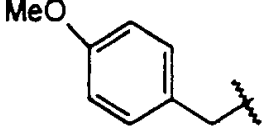
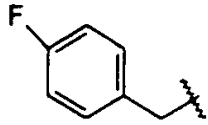
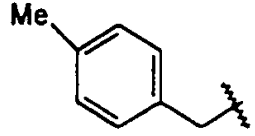
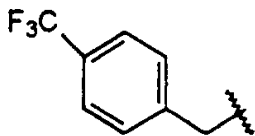
实施例 156

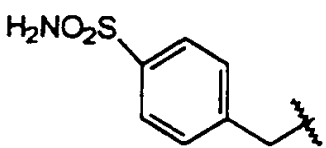
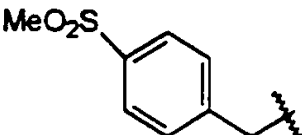
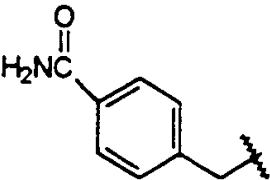
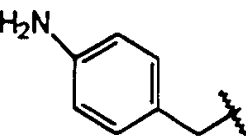
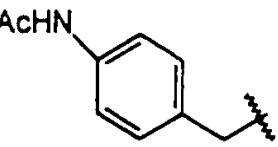
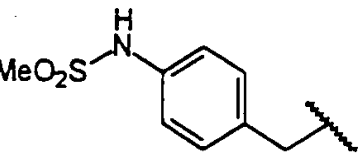
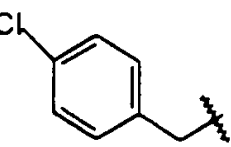
使用本发明公开的方法和以所需的试剂起始，制备下列化合物：

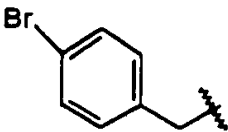
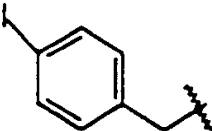
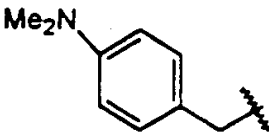
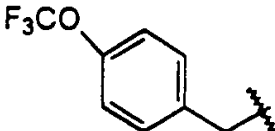
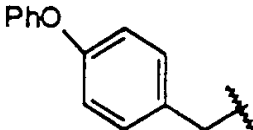
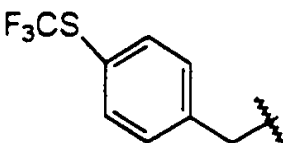
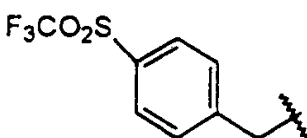


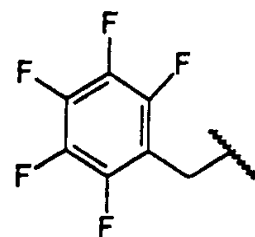
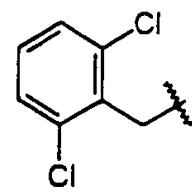
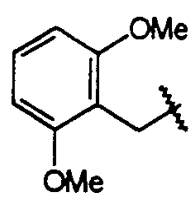
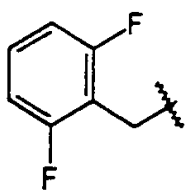
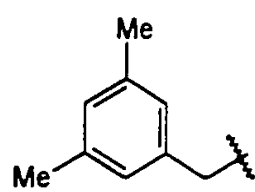
<u>R³</u>	<u>y¹</u>	<u>R⁷</u>
Et 或 H	O	n-Bu
Et 或 H	O	i-Pr
Et 或 H	O	t-Bu
Et 或 H	O	n-Pr
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	环己基
Et 或 H	O	环己基甲基
Et 或 H	O	
Et 或 H	S	
Et 或 H	S	环己基甲基
Et 或 H	S	3-吡啶基

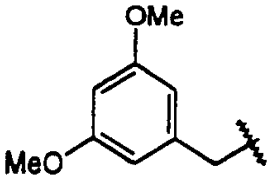
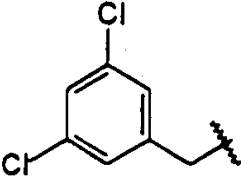
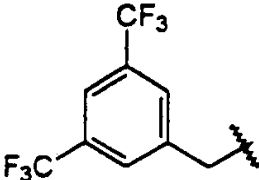
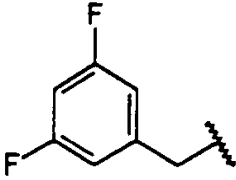
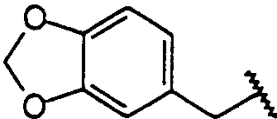
<u>R³</u>	<u>Y¹</u>	<u>R⁷</u>
Et 或 H	O	
Et 或 H	S	
Et 或 H	S	
5 Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	

<u>R³</u>	<u>Y¹</u>	<u>R⁷</u>
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
5 Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	

<u>R³</u>	<u>Y¹</u>	<u>R⁷</u>
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
5 Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	

<u>R³</u>	<u>Y¹</u>	<u>R⁷</u>
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
5 Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	

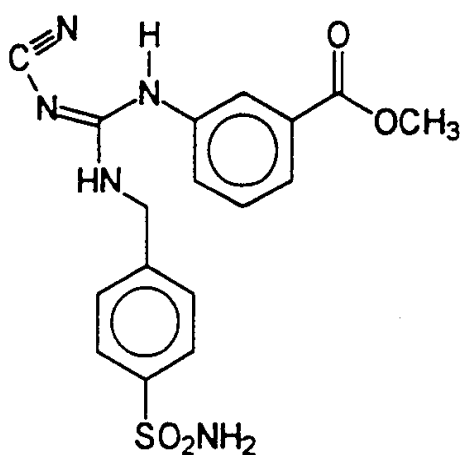
<u>R³</u>	<u>Y¹</u>	<u>R⁷</u>
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
5 Et 或 H	O	
Et 或 H	O	

<u>R³</u>	<u>Y¹</u>	<u>R⁷</u>
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
Et 或 H	O	
5 Et 或 H	O	
Et 或 H	O	

实施例 AA

下式化合物的制备

5



10

按实施例 E 所述方法，制备上式化合物，不过，用 p - 氨基甲基苯磺酰胺代替苄胺，所得化合物为白色固体。

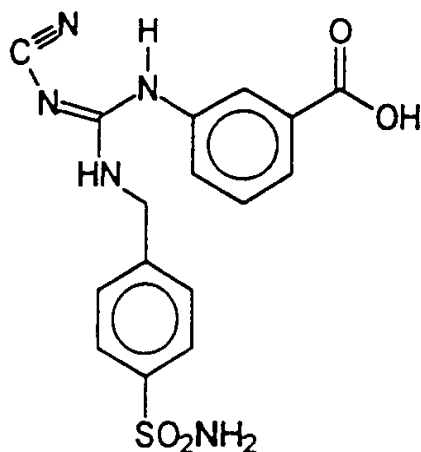
NMR 与预期的结构一致。

15

实施例 AB

下式化合物的制备

20



25

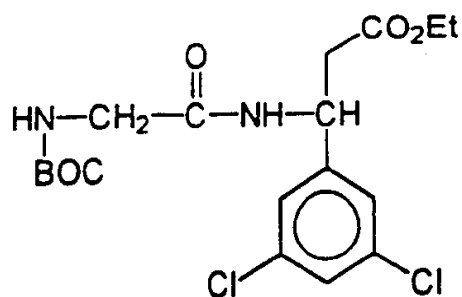
按实施例 I 所述方法，制备上式化合物，不过，用实施例 R 的化合物代替实施例 E 的化合物，所得化合物为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

实施例 AC

30

下式化合物的制备



5

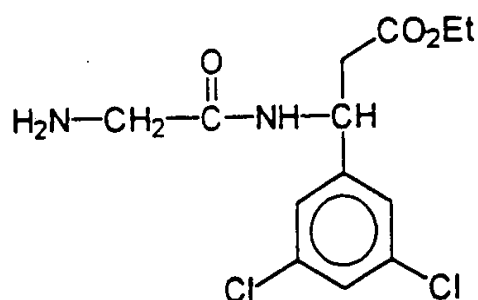
按实施例 140 所述方法制备上式化合物，不过，用 N - t - Boc 甘氨酸代替实施例 J 的化合物和用 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3, 5 - 二氯苯基) 丙酸乙酯代替 DL - β - [(2 - 氨基 - 1 - 氧乙基) 氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯。所得化合物为油样胶体。

NMR 与预期的结构一致。

实施例 AD

下式化合物的制备

15



20

按实施例 161 所述方法制备上式化合物，不过，用实施例 AC 的化合物代替实施例 159 的化合物。所得化合物为油样胶体。

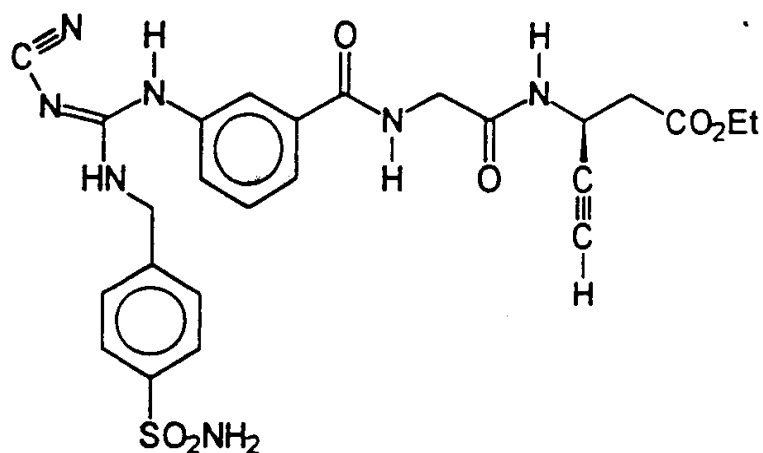
NMR 与预期的结构一致。

25

实施例 157

3S - [[2 - [[3 - [[[(4 - (氨基磺酰基) 苯基甲基] 氨基] (氨基亚氨基) 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基 - 4 - 戊炔酸乙酯的制备

30

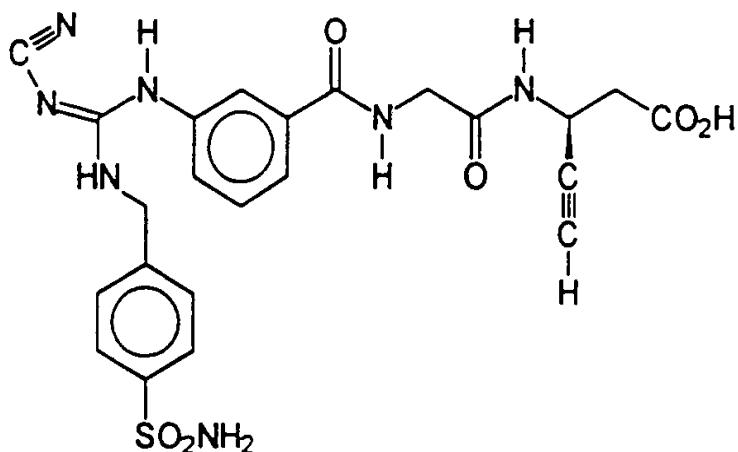


按实施例 140 所述方法制备标题化合物，不过，用实施例 AA 的化合物代替实施例 J 的化合物。所得化合物为油样胶体。

NMR 与预期的结构一致。

实施例 158

3S - [[2 - [[3 - [[[[4 - (氨基磺酰基) 苯基甲基]氨基] (氰基亚氨基) 甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸三氟乙酸盐单水合物的制备



按实施例 141 所述方法制备上述化合物，不过，用实施例 157 的化合物代替实施例 140 的化合物。粗产物经 RPHPLC 在 C_{18} 柱上提纯 (0.5 % TFA - 水/乙腈洗脱)，冻干，得标题化合物，为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

元素分析

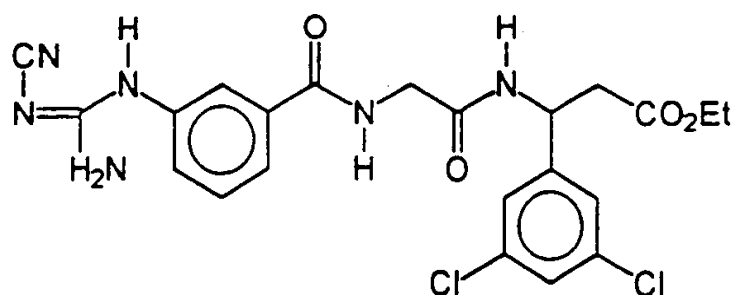
$C_{23}H_{23}N_7O_6S \cdot 1.25 \text{ TFA}$

计算值: C, 44.64; H, 3.86; N, 14.29.

测定值: C, 44.85; H, 4.00; N, 14.36.

实施例 159

β - [[2 - [[3 - [[氨基(氰基亚氨基)甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸乙酯的制备

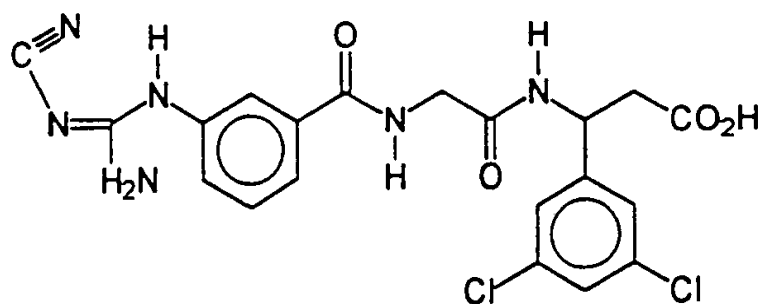


按实施例 140 所述方法制备标题化合物, 不过, 用实施例 K 的化合物代替实施例 J 的化合物和用实施例 AD 的化合物代替 DL - β - [(2 - 氨基 - 1 - 氧乙基)氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯。所得标题化合物为油样胶体。

NMR 与预期的结构一致。

实施例 160

β - [[2 - [[3 - [[氨基(氰基亚氨基)甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸的制备

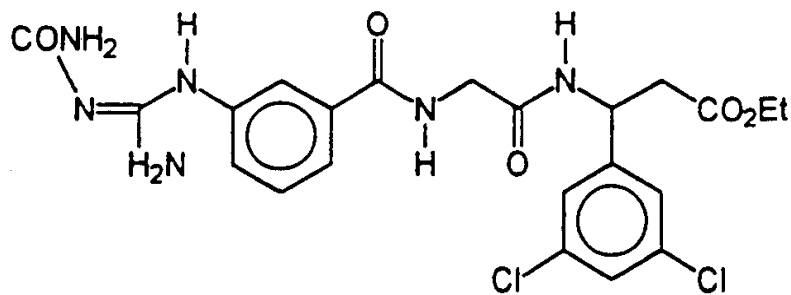


按实施例 141 所述方法制备标题化合物, 不过, 用实施例 159 的化合物代替实施例 140 的化合物。粗产物经 HPLC 在 C_{18} 柱上提纯 (0.5 % TFA - 水/乙腈洗脱), 冻干, 得标题化合物, 为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

实施例 161

β - [2 - [[3 - [[氨基(氨基羰基)亚氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备



5

向搅拌的实施例 159 的化合物 (2.65g) 的二氯甲烷 (120ml) 溶
液中, 加三氟乙酸 (60ml) 。于 25 °C 下, 搅拌反应混合物 1 小时。真
10 空浓缩反应混合物, 得粗产物。从乙醚中重结晶, 得标题化合物(2.02g),
为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

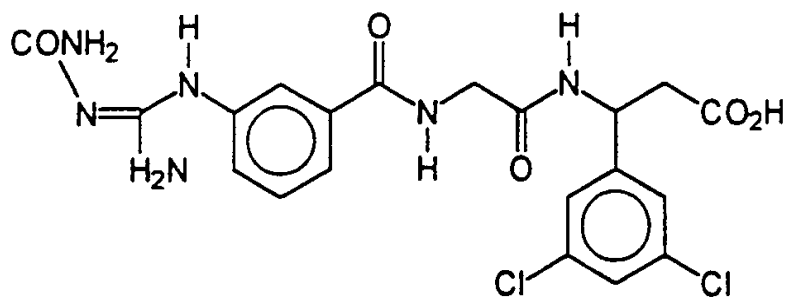
元素分析 $C_{21}H_{22}N_3O_4Cl_3$ 1.05 TFA.

计算值: C, 43.31; H, 3.79; N, 10.98.

15 测定值: C, 43.18; H, 3.81; N, 10.64.

实施例 162

β - [[2 - [[[3 - [[氨基 (氨基羰基) 亚氨基] 甲基] 氨基] 苯基] 羰基]
氨基] 乙酰基] 氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸三氟乙酸盐的制备



20

25

按实施例 141 所述方法制备标题化合物, 不过, 用实施例 161 的化
合物代替实施例 140 的化合物。所得标题化合物为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

元素分析 $C_{20}H_{20}N_6O_5Cl_2$ 1.25 TFA:

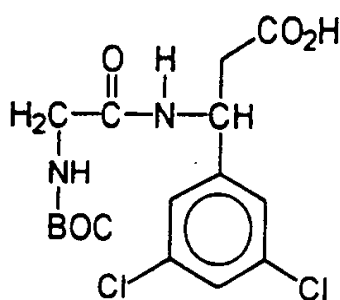
30 计算值: C, 42.37; H, 3.36; N, 13.18.

测定值: C, 42.48; H, 3.46; N, 12.96.

实施例 AE

下式化合物的制备

5



10

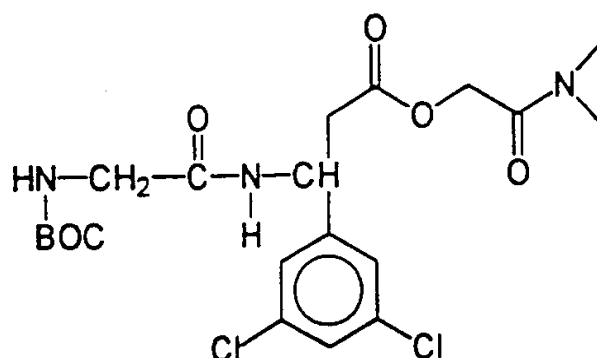
按实施例 141 所述方法制备上式化合物，不过，用实施例 AC 的化合物代替实施例 140 的化合物。所得标题化合物为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

实施例 AF

下式化合物的制备

15



20

向搅拌的实施例 AE 的化合物 (954mg, 33mmol)、DMF (10ml)、 K_2CO_3 (1g) 和 NaI (129mg) 的溶液中，加 2 - 氯 - N, N - 二甲基乙酰胺 (363mg, 3mmol)。于室温下，搅拌反应混合物 16 小时。真空浓缩反应混合物，得油样胶体。从乙醚中重结晶，得白色固体 (AF) (610mg)。

25

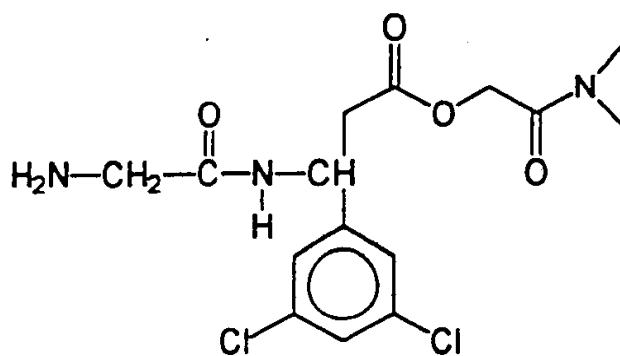
NMR 与预期的结构一致。

实施例 AG

30

下式化合物的制备

5



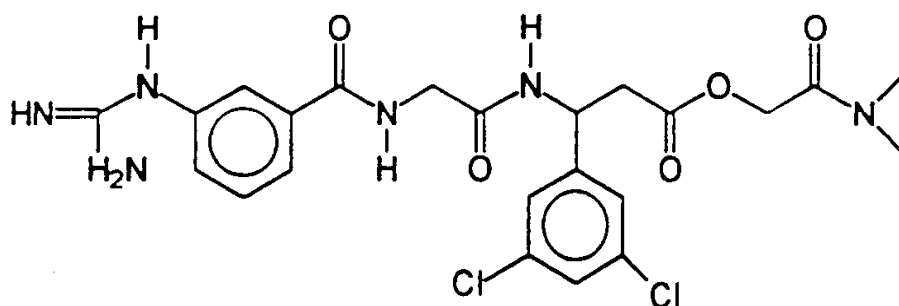
按实施例 161 所述方法制备标题化合物, 不过, 用实施例 AF 的化合物代替实施例 159 的化合物。所得标题化合物为油样胶体。

10 NMR 与预期的结构一致。

实施例 163

β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸 [(二甲氨基) 羧基] 甲酯的制备

15



20

按实施例 132 所述方法制备标题化合物, 不过, 用 m - 胍基苯甲酸代替实施例 I 的化合物和用实施例 AG 的化合物代替实施例 V 的化合物。所得标题化合物为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

25 元素分析 $C_{23}H_{26}N_6O_3Cl_2$ 1.3 TFA:

计算值: C, 44.85; H, 4.01; N, 12.28

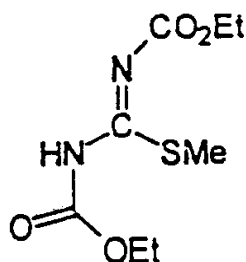
测定值: C, 44.51; H, 3.88; N, 12.38.

实施例 AH

下式化合物的制备

30

5



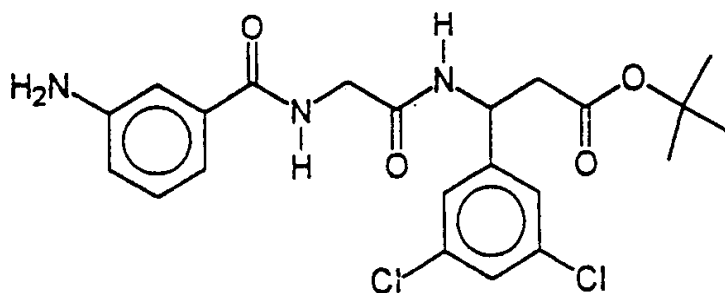
向搅拌的 2 - 甲基 - 2 - 硫异脲的硫酸盐 (11.1g) 二氯甲烷 (150ml) 中, 加氯甲酸乙酯 (8ml) 和饱和 NaHCO_3 溶液 (150ml)。室温下, 搅拌反应混合物 18 小时。用水洗反应混合物, Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得油样胶体粗产物。经快速柱色谱提纯, 得标题化合物 (9.8g), 为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

实施例 164

下式化合物的制备

15



20

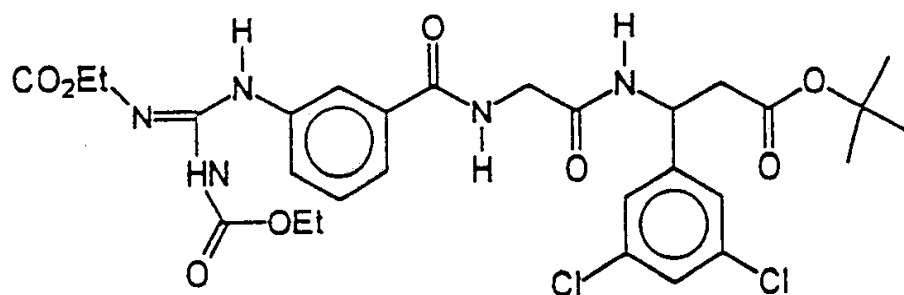
按实施例 140 所述方法制备标题化合物, 不过, 用 3 - 氨基苯甲酰基甘氨酸代替实施例 J 的化合物和用 3 - 氨基 - 3 - (3,5 - 二氯苯基) 丙酸叔丁酯代替 DL - β - [(2 - 氨基 - 1 - 氧乙基) 氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯。得标题化合物, 为油样胶体。

NMR 与预期的结构一致。

实施例 165

3,5 - 二氯 - β - [[2 - [[[3 - [[[(乙氧羰基) 氨基] [(乙氧羰基) 亚氨基] 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸 1,1 - 二甲基乙酯的制备

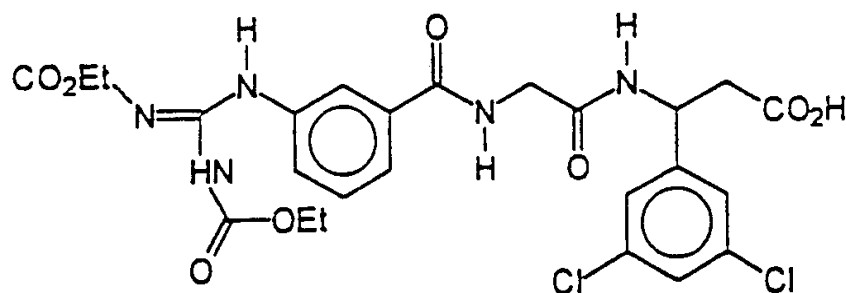
30



向搅拌的实施例 AH 的化合物 (250mg) 的 DMF (2ml) 和三乙胺 (150mg) 溶液中, 加实施例 164 的化合物 (150mg)。将反应混合物冷至 0 °C 并搅拌 5 分钟。用 HgCl₂ (50mg) 处理混合物并于室温下搅拌 1 小时。真空浓缩混合物, 得油样胶体。经快速柱色谱提纯, 得油样胶体。NMR 与预期的结构一致。

实施例 166

3,5 - 二氯 - β - [[2 - [[3 - [[[(乙氧羰基) 氨基] [(乙氧羰基) 亚氨基] 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的制备



按实施例 160 所述方法制备标题化合物, 不过, 用实施例 165 的化合物代替实施例 159 的化合物。所得标题化合物为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

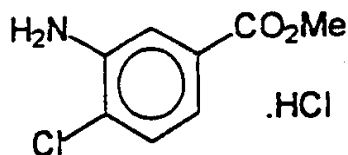
元素分析 C₂₅H₂₇N₅O₈Cl₂ 0.5 H₂O, 0.25 TFA:

计算值: C, 48.31; H, 4.49; N, 11.05.

测定值: C, 48.55; H, 4.21; N, 10.84.

实施例 AI

下式化合物的制备

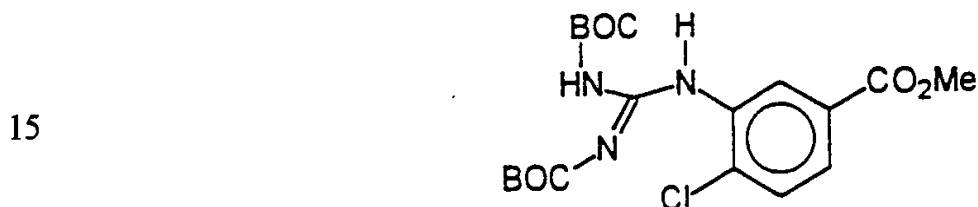


5 于 0℃下，向搅拌的 3-氨基-4-氯苯甲酸 (25.0g, 157mmol) 的甲醇 (300ml) 悬浮液中，加氯化氢直至甲醇溶液被饱和。于 0°-5℃下，搅拌反应混合物 30 分钟，温热至室温并再搅拌 4 天。真空浓缩反应混合物，用乙醚研制所得白色固体，得标题化合物 (26.2g)，为白色固体。

10 NMR 与预期的结构一致。

实施例 AJ

下式化合物的制备

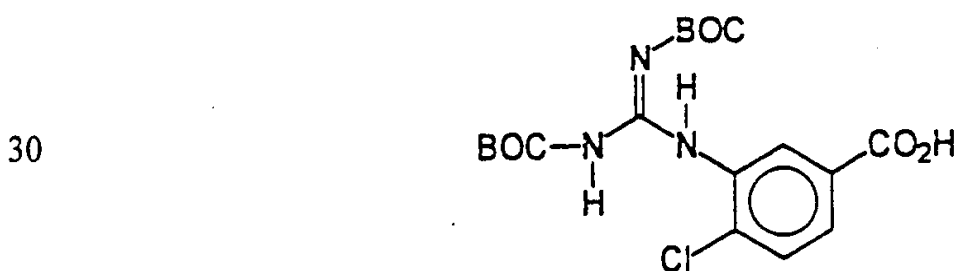


20 于 0℃下，向 Z-t-Boc-硫脲 (24.8g, 90mmol) 和 3-氨基-4-氯苯甲酸甲酯 (20g, 90mmol) 的二甲基甲酰胺 (120ml) 和三乙胺 (45ml) 溶液中，加 HgCl₂ (30.1g, 111mmol)。于 0℃下，搅拌反应混合物 15 分钟，温热至室温并再搅拌 2 小时。用乙酸乙酯 (600ml) 稀释反应混合物，减压过滤所得浆液。浓缩滤液，得油样胶体。经硅胶色谱提纯 (乙酸乙酯/庚烷 20:80 洗脱)，得上式化合物 (8.6g)，为白色固体。

25 NMR 与预期的结构一致。

实施例 AK

下式化合物的制备

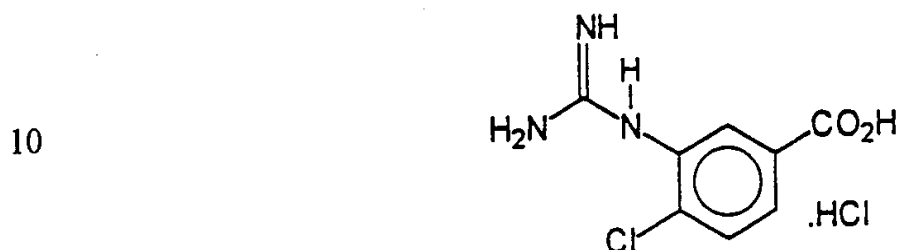


于室温下，将实施例 AI 的产物溶于甲醇（3ml）中并加 1M NaOH（14ml）。室温下搅拌反应混合物 2 小时。真空浓缩反应混合物，将残留物溶于水并用乙醚洗。用 1N HCl 酸化水层至 pH = 3。滤取生成的白色沉淀，用水和乙醚先后洗涤，干燥，得 1.2g 白色固体。

5 NMR 与预期的结构一致。

实施例 AL

下式化合物的制备

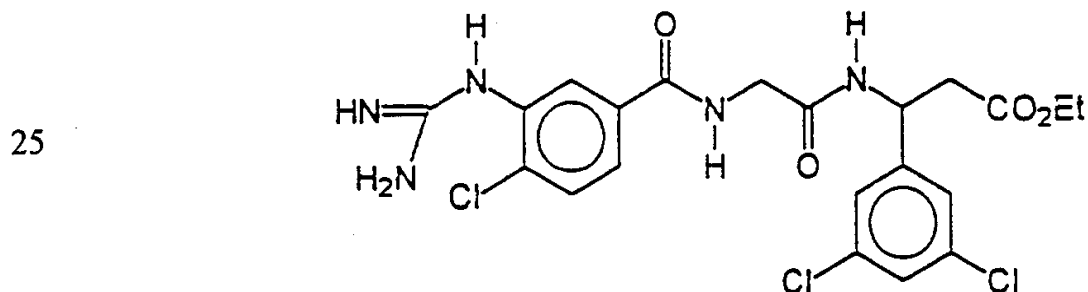


15 于 0 °C 下，向实施例 AJ 的产物（550mg, 1.33mmol）的 CH₂Cl₂（4ml）溶液中，加 TFA（1ml）。撤掉冰浴，在室温下搅拌反应混合物 2 小时。真空浓缩反应混合物，得无色油状物。向其中加 4N HCl/二噁烷溶液（2ml），生成白色沉淀。真空浓缩此溶液，得 280mg 所要产物，为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

20 实施例 167

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 4 - 氯苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯丙酸乙酯的制备



30 将实施例 AL 的化合物（500mg）和 1 - 甲基哌啶（400mg）的 DMF（20ml）溶液冷却至 0 °C，在氮气氛下，向其中加氯甲酸异丁酯（274mg）。搅拌反应混合物 5 分钟后，向其中加实施例 AD 化合物（866mg）的 DMF（2ml）溶液。慢慢温热反应混合物至室温并搅拌

16 小时。加水急冷并以乙酸乙酯提取。用水洗有机层, Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。残留物经 RPHPLC 提纯, 冻干, 得标题化合物 (329mg), 为油样胶体。

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4\text{Cl}_3 \cdot 1 \text{ TFA}, 0.5 \text{ H}_2\text{O}$:

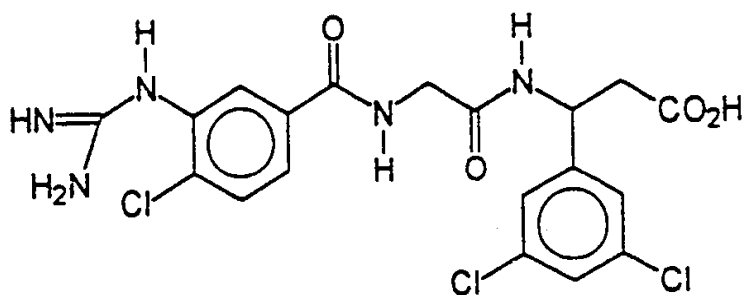
5 计算值: C, 43.31; H, 3.79; N, 10.98

测定值: C, 43.18; H, 3.81; N, 10.64.

实施例 168

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 4 - 氯苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯丙酸三氟乙酸盐的制备

10



15

按实施例 141 所述方法制备标题化合物, 不过, 用实施例 167 的化合物代替实施例 140 的化合物, 所得标题化合物为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4\text{Cl}_3 \cdot 1 \text{ TFA}$:

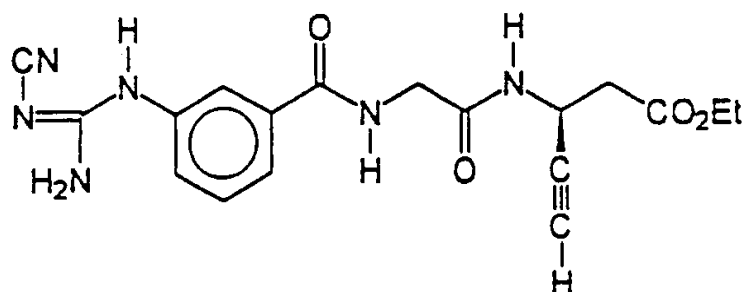
20 计算值: C, 41.98; H, 3.19; N, 11.66.

测定值: C, 42.14; H, 3.30; N, 11.18.

实施例 169

下式化合物的制备

25



30

按实施例 140 所述方法制备上式化合物, 不过, 用实施例 K 的化合物代替实施例 J 的化合物。所得标题化合物为油样胶体。

NMR 与预期的结构一致。

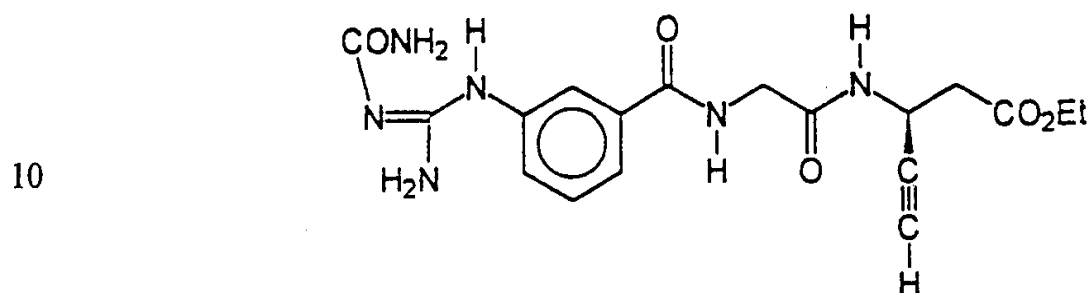
元素分析 $C_{18}H_{20}N_6O_4$ 0.6 TFA:

计算值: C, 50.93; H, 4.59; N, 18.56.

测定值: C, 50.69; H, 4.71; N, 18.32.

实施例 170

- 5 3S - [[2 - [[3 - [[氨基(氨基羰基)亚氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯的制备

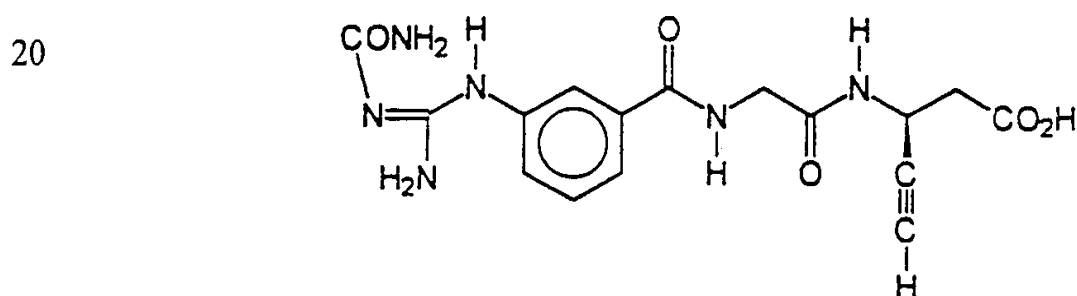


按实施例 161 所述方法制备上式化合物, 不过, 用实施例 169 的化合物代替实施例 159 的化合物。所得标题化合物为油样胶体。

- 15 NMR 与预期的结构一致。

实施例 171

- 3S - [[2 - [[3 - [[氨基(氨基羰基)亚氨基]甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸三氟乙酸盐水合物的制备

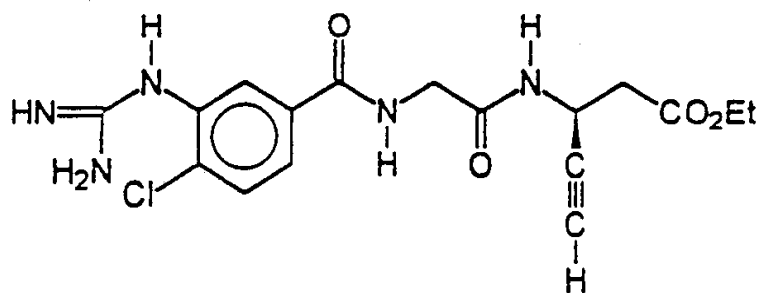


- 25 按实施例 141 所述方法制备上式化合物, 不过, 用实施例 170 的化合物代替实施例 140 的化合物。所得标题化合物为油样胶体。

NMR 与预期的结构一致。

实施例 172

- 30 3S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 4 - 氯苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯的制备



5

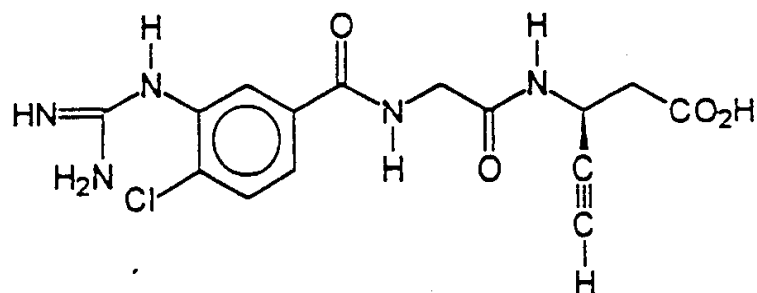
按实施例 167 所述的方法制备标题化合物, 不过, 用 DL - β - [(2 - 氨基 - 1 - 氧乙基) 氨基] - 4 - 戊炔酸乙酯代替实施例 AD 的化合物。所得标题化合物为油样胶体。

10 NMR 与预期的结构一致。

实施例 173

3S - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 4 - 氯苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 戊炔酸三氟乙酸盐的制备

15



20 按实施例 141 所述方法制备标题化合物, 不过, 用实施例 172 的化合物代替实施例 140 的化合物, 所得标题化合物为白色固体。

NMR 与预期的结构一致。

元素分析 $C_{15}H_{16}N_5O_4Cl$, 1 TFA, 0.5 H_2O :

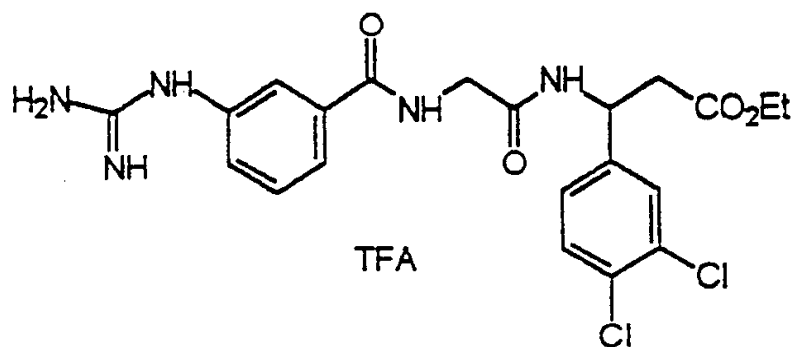
计算值: C, 41.77; H, 3.71; N, 14.33.

25 测定值: C, 41.84; H, 3.64; N, 13.94.

实施例 174

($\pm$) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,4 - 二氯苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

30



5

步骤 A

按实施例 1 步骤 A 和 B 制备 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) 丙酸乙酯盐酸盐, 不过, 以等当量的 3, 4 - 二氯苯甲醛 (Aldrich) 代替实施例 1 步骤 A 中的 3 - 吡啶甲醛。

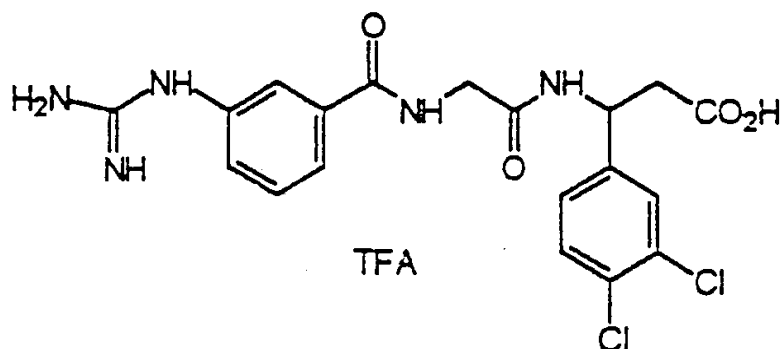
步骤 B

在冰浴温度下, 向 m - 胍基与尿酸盐酯盐 (实施例 M) (400mg, 0.0015mol) 和 N - 甲基吗啉 (150mg, 0.0015mol) 的无水 DMF (6ml) 溶液中, 加氯甲酸异丁酯 (200mg, 0.0015mol)。搅拌 5 分钟后, 在冰浴温度下, 一次加入上面步骤 A 的产物 (440mg, 0.0015mol) 和 N - 甲基吗啉 (150mg, 0.0015mol) 在无水 DMF (6ml) 中的浆液。室温下搅拌反应混合物过夜。于 78 °C 的水浴上, 减压除溶剂, 经 RPHPLC 分离产物, 得标题化合物 (520mg), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 175

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3, 4 - 二氯苯丙酸三氟乙酸盐的制备



25

30

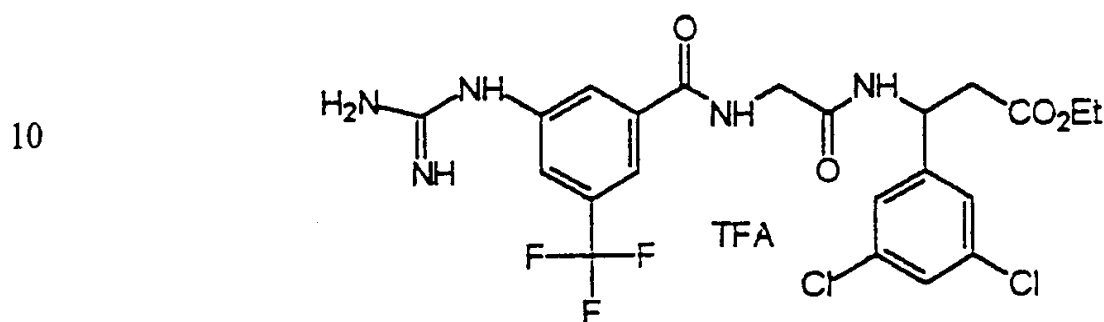
向实施例 174 的产物 (420mg, 0.0007mol) 的水 (8ml) 和 CH₃CN (8ml) 溶液中, 加 LiOH (118mg, 0.003mol)。室温下搅拌反应混合

物 1.5 小时。用 TFA 降低混合物的 pH 值至 ≈ 3 ，并经 RPHPLC 分离产物，冻干，得标题化合物（390mg），为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 176

5 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 5 - (三氟甲基)苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

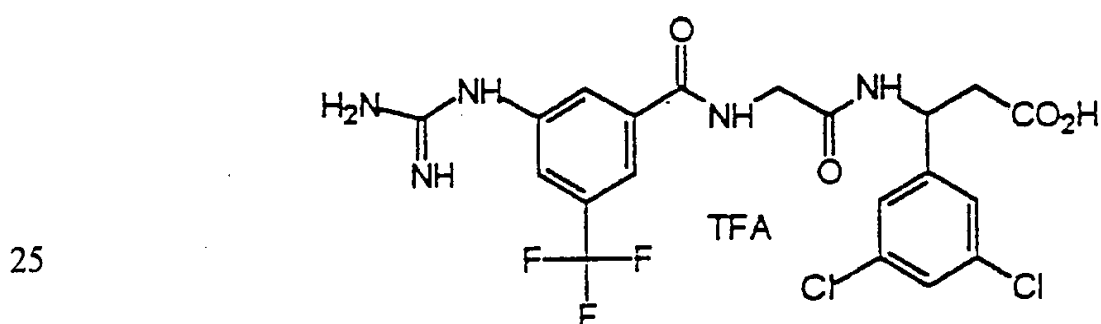


15 按实施例 38 的方法制备标题化合物，不过，用等当量的 3,5 - 二氯苯甲醛（Aldrich）代替 3,5 - 二（三氟甲基）苯甲醛。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 177

20 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 5 - (三氟甲基)苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸三氟乙酸盐的制备

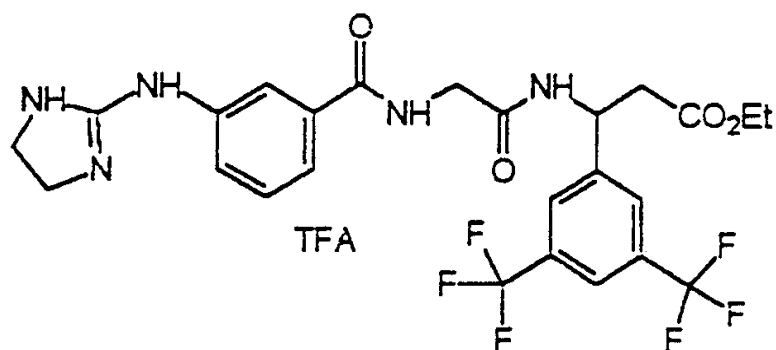


30 向实施例 176 的产物（620mg, 0.00094mol）的水（10ml）和乙腈（10ml）溶液中，加 LiOH（157mg, 0.037mol）。室温下搅拌反应混合物 2 小时。用 TFA 降低混合物的 pH 值至 ≈ 3 ，并经 RPHPLC 分离产物，冻干，得标题化合物（560mg），为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 178

β - [[2 - [[3 - [(4,5 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 2 - 基)氨基]苄基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二(三氟甲基)苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

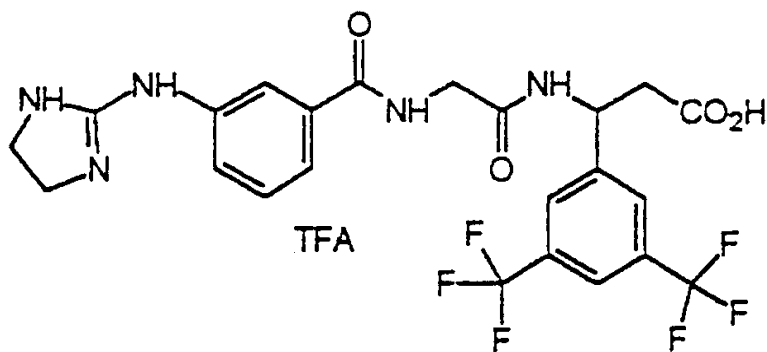


按实施例 9 的方法制备标题化合物, 不过, 用等当量的 3,5 - 二(三氟甲基)苯甲醛 (Aldrich) 代替实施例 9 步骤 B 中实施例 1 步骤 A 的 3 - 吡啶甲醛。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 179

(±) β - [[2 - [[3 - [(4,5 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 2 - 基)氨基]苄基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二(三氟甲基)苯丙酸三氟乙酸盐的制备

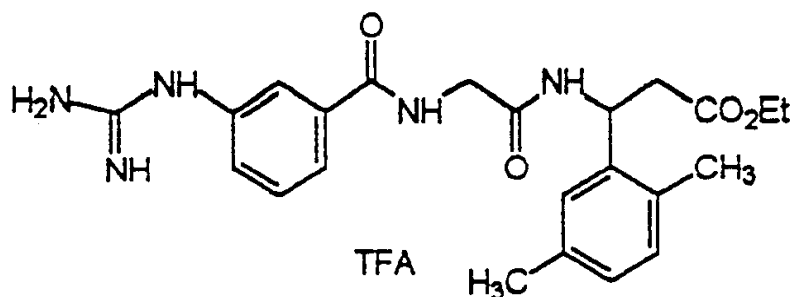


向实施例 178 的产物 (360mg, 0.0005mol) 的水 (8ml) 和乙腈 (8ml) 溶液中, 加 LiOH (88mg, 0.0021mol)。室温搅拌反应混合物 3 小时。用 TFA 降低混合物的 pH 值至 ≈ 3 , 并经 RPHPLC 分离产物, 冻干, 得标题化合物 (300mg), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 180

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基] - 2,5 - 二甲基苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

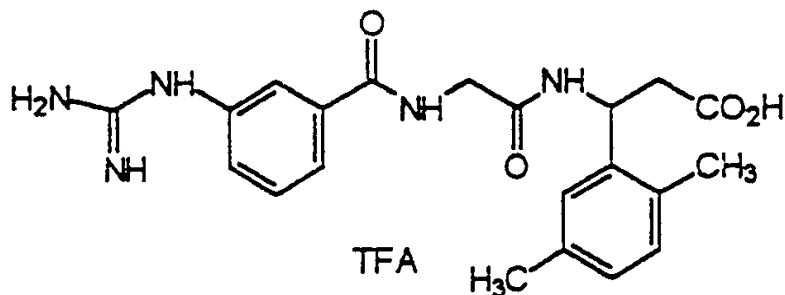


按实施例 174 的方法制备标题化合物, 不过, 用等当量的 2,5 - 二甲基苯甲醛 (Aldrich) 代替实施例 174 步骤 A 的 3,4 - 二氯苯甲醛。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 181

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基] - 2,5 - 二甲基苯丙酸三氟乙酸盐的制备

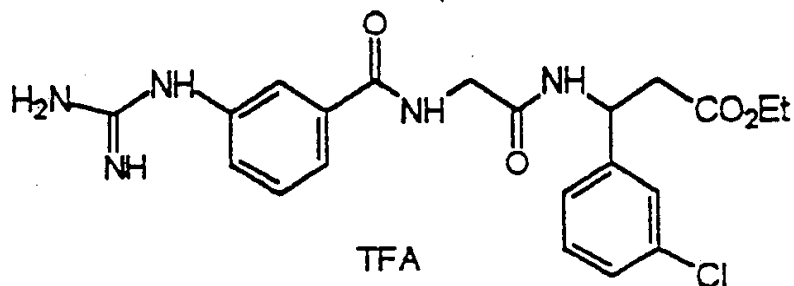


向实施例 180 的产物 (710mg, 0.0013mol) 的水 (10ml) 和乙腈 (10ml) 溶液中, 加 LiOH (215mg, 0.005mol)。室温下搅拌反应混合物 2.5 小时。用 TFA 降低混合物的 pH 值至 ≈ 3 , 并经 RPHPLC 分离产物, 冻干, 得标题化合物 (600mg), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 182

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基] - 3 - 氯苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

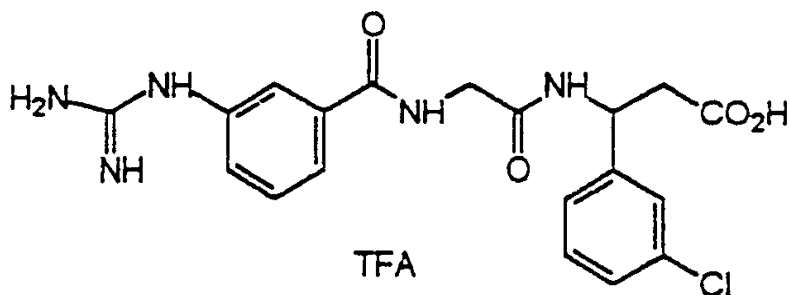


按实施例 174 的方法制备标题化合物，不过，用等当量的 3 - 氯苯甲醛（Aldrich）代替实施例 174 步骤 A 中的 3,4 - 二氯苯甲醛。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 183

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基] - 3 - 氯苯丙酸三氟乙酸盐的制备

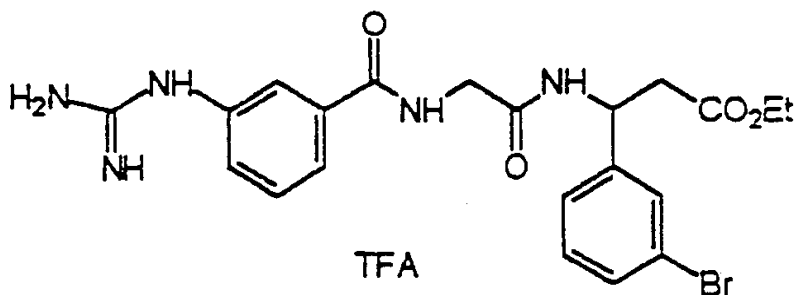


向实施例 182 的产物（720mg, 0.0013mol）的水（15ml）和乙腈（10ml）溶液中，加 LiOH（880mg, 0.02mol）。室温下搅拌反应混合物 1 小时。用 TFA 降低混合物的 pH 值至 ≈ 2，并经 RPHPLC 分离产物，冻干，得标题化合物（550mg），为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 184

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基] - 3 - 溴苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

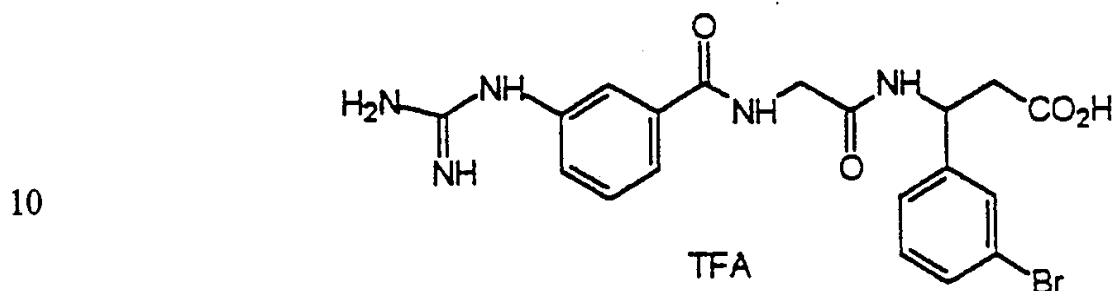


按实施例 174 的方法制备标题化合物, 不过, 用等当量的 3 - 溴苯甲醛 (Aldrich) 代替实施例 174 步骤 A 的 3, 4 - 二氯苯甲醛。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 185

- 5 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3 - 溴苯丙酸三氟乙酸盐的制备

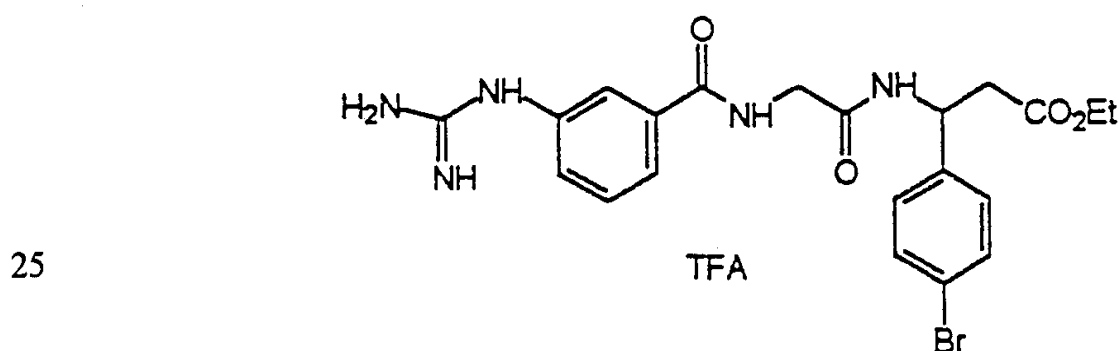


向实施例 184 的产物 (1.0mg, 0.00165mol) 的水 (15ml) 和乙腈 (10ml) 溶液中, 加 LiOH (210mg, 0.005mol)。室温下搅拌反应混合物 1.5 小时。用 TFA 降低混合物的 pH 值至 ≈ 2.5 , 并经 RPHPLC 分离产物, 冻干, 得标题化合物 (460mg), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 186

- 20 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - 溴苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备



按实施例 174 的方法制备标题化合物, 不过, 用等当量的 4 - 溴苯甲醛 (Aldrich) 代替实施例 174 步骤 A 中的 3, 4 - 二氯苯甲醛。

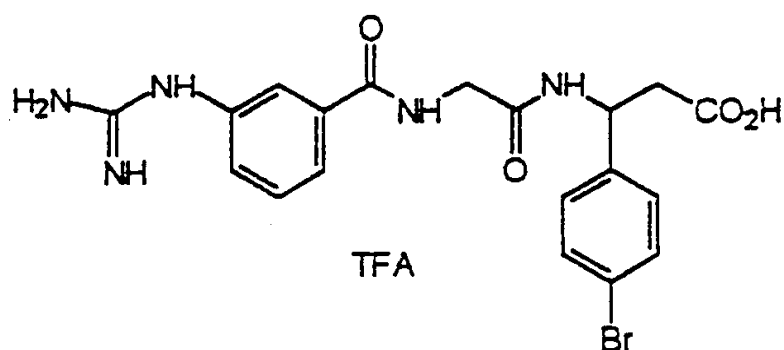
30 MS 和 NMR 与预期的结构一致:

实施例 187

- (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - 溴苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

乙酰基]氨基]-4-溴苯丙酸三氟乙酸盐的制备

5



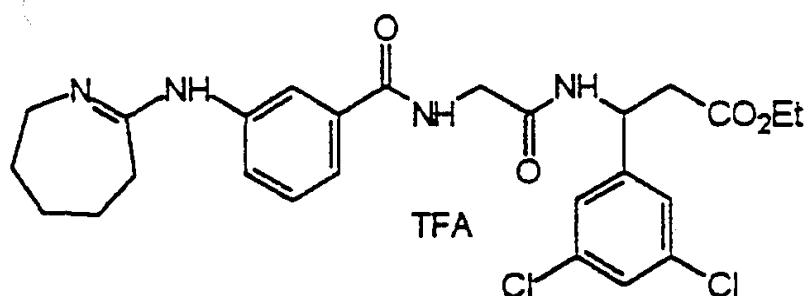
10 向实施例 186 的产物 (1.3mg, 0.0023mol) 的水 (15ml) 和乙腈 (15ml) 溶液中, 加 LiOH (290mg, 0.0069mol)。室温下搅拌反应混合物 1 小时。用 TFA 降低混合物的 pH 值至 ≈ 2.5 , 并经 RPHPLC 分离产物, 冻干, 得标题化合物 (1.1g), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 188

15 (±)β-[[[2-[[[3-[(3,4,5,6-四氢-2H-氮杂革-7-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

20

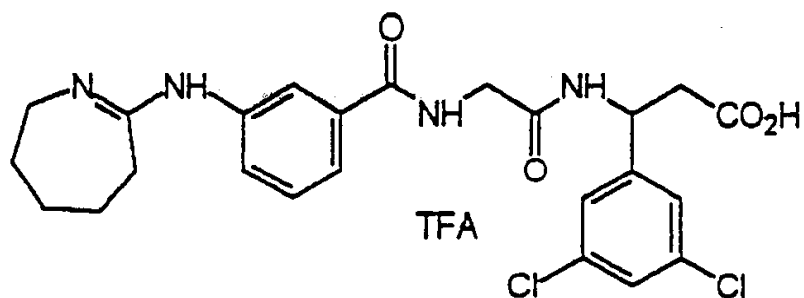


25 按实施例 11 的方法制备标题化合物, 不过, 用等当量的 3,5-二氯苯甲醛 (Aldrich) 代替实施例 11 步骤 B 中实施例 1 步骤 A 的 3-吡啶甲醛。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 189

30 (±)β-[[[2-[[[3-[(3,4,5,6-四氢-2H-氮杂革-7-基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸三氟乙酸盐的制备



5

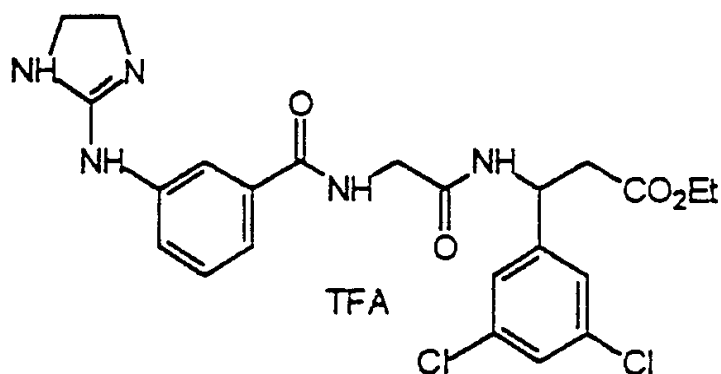
向实施例 188 的产物 (370mg, 0.00057mol) 的水 (20ml) 和乙腈 (15ml) 溶液中, 加 LiOH (192mg, 0.0046mol)。室温下搅拌反应混合物 3 小时。用 TFA 降低混合物的 pH 值至 ≈ 2.5 , 并经 RPHPLC 分离产物, 冻干, 得标题化合物 (280mg), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 190

($\pm$) β - [[2 - [[3 - [(4, 5 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 2 - 基) 氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基] - 3, 5 - 二氯苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

15



20

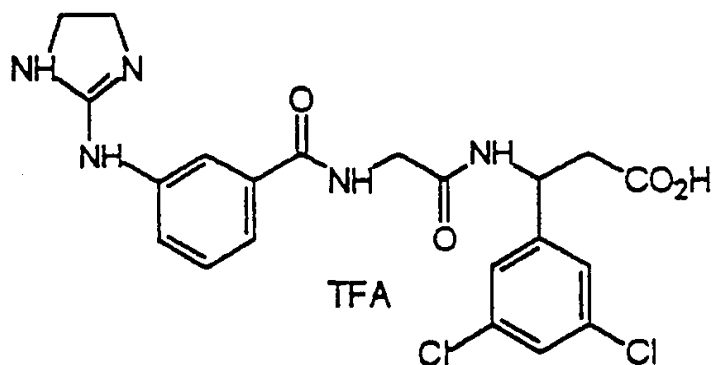
按实施例 9 的方法制备标题化合物, 不过, 用等当量的 3, 5 - 二氯苯甲醛 (Aldrich) 代替实施例 9 步骤 B 中实施例 1 步骤 A 的 3 - 吡啶甲醛。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 191

($\pm$) β - [[2 - [[3 - [(4, 5 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 2 - 基) 氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基] - 3, 5 - 二氯苯丙酸三氟乙酸盐的制备

30

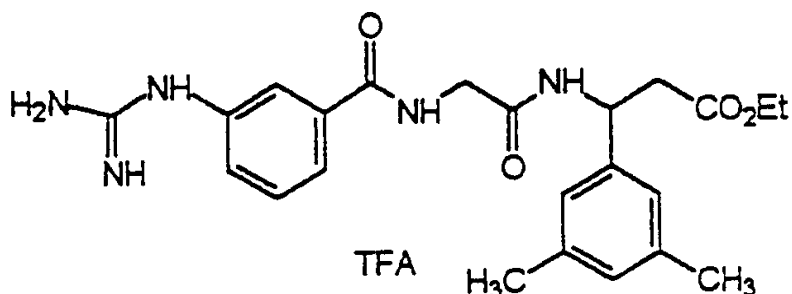


向实施例 190 的产物 (200mg, 0.00032mol) 的水 (10ml) 和乙腈 (10ml) 溶液中, 加 LiOH (54mg, 0.0013mol)。室温下搅拌反应混合物 1.5 小时。用 TFA 调低混合物的 pH 值至 ≈ 2.5 , 并经 RPHPLC 分离产物, 冻干, 得标题化合物 (190mg), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 192

($\pm$) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3, 5 - 二甲基苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

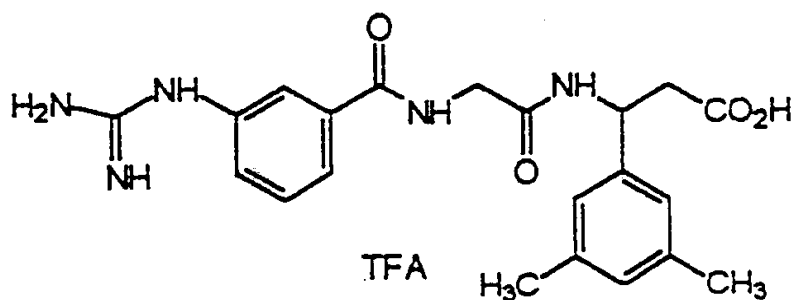


按实施例 174 的方法制备标题化合物, 不过, 用等当量的 3, 5 - 二甲基苯甲醛 (Lancaster) 代替实施例 174 步骤 A 的 3, 4 - 二氯苯甲醛。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 193

($\pm$) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3, 5 - 二甲基苯丙酸三氟乙酸盐的制备



5

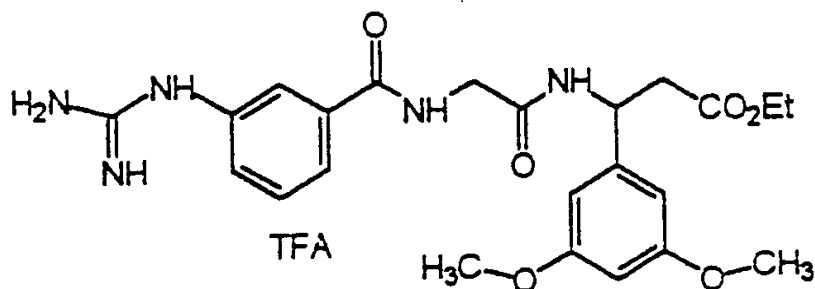
向实施例 192 的产物 (730mg, 0.0013mol) 的水 (10ml) 和乙腈 (10ml) 溶液中, 加 LiOH (221mg, 0.005mol)。室温下搅拌反应混合物 1 小时。用 TFA 调低混合物的 pH 值至 ≈ 2.5 , 并经 RPHPLC 分离产物, 冻干, 得标题化合物 (570mg), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 194

($\pm$) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二甲氧基苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备

15



20

按实施例 174 的方法制备标题化合物, 不过, 用等当量的 3,5 - 二甲氧基苯甲醛 (Aldrich) 代替实施例 174 步骤 A 中的 3,4 - 二氯苯甲醛。

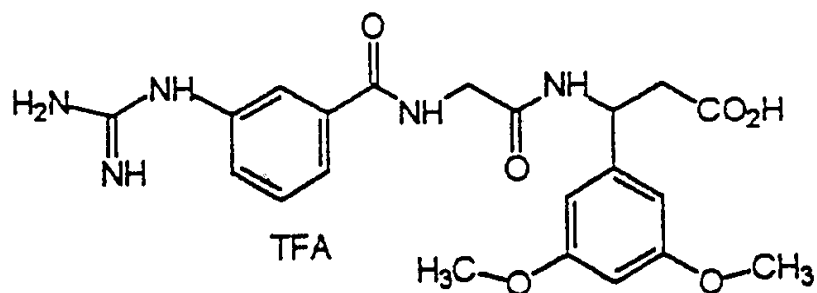
25

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 195

($\pm$) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二甲氧基苯丙酸三氟乙酸盐的制备

30



5

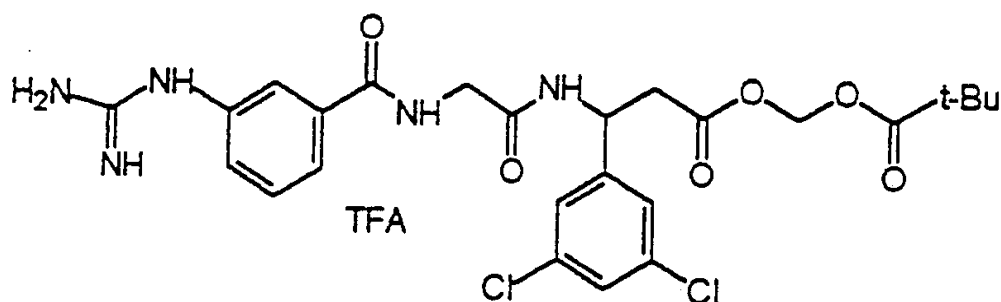
向实施例 194 的产物 (800mg, 0.00014mol) 的水 (20ml) 和乙腈 (8ml) 溶液中, 加 LiOH (230mg, 0.0055mol)。室温下搅拌反应混合物 1.5 小时。用 TFA 调低反应混合物的 pH 值至 ≈ 3 , 并经 RPHPLC 分离产物, 冻干, 得标题化合物 (670mg), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 196

($\pm$) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3, 5 - 二氯苯丙酸的 (2, 2 - 二甲基 - 1 - 氧代丙氧基) 甲酯三氟乙酸盐的制备

20



步骤 A

按实施例 1 步骤 A 的方法制备 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3, 5 - 二氯苯基) 丙酸, 不过, 用等当量的 3, 5 - 二氯苯甲醛 (Aldrich) 代替实施例 1 步骤 A 的 3 - 吡啶甲醛。MS 和 NMR 与预期的结构一致。

步骤 B

于冰浴温度下, 向步骤 A 的产物 (3.0g, 0.0128mol) 的二噁烷 (25ml) 和水 (13ml) 溶液中, 加 NaOH (0.52g, 0.013mol) 的水 (13ml) 溶液。于冰浴温度下, 搅拌 10 分钟后加 BOC 酐 (3.0g, 0.014mol)。于室温下, 搅拌反应混合物 2 小时。真空除去二噁烷后, 在冰浴中冷却该水溶液。在用乙酸乙酯复盖后, 用 KHSO₄ 调低 pH 值至 2.5。分出乙酸乙酯层, 用乙酸乙酯提取水层两次以上。合并乙酸乙酯层,

水洗三次， MgSO_4 干燥，减压除溶剂。残留物在5%乙酸乙酯/己烷中制浆并放置过夜，得白色固体。过滤固体，用10%乙酸乙酯/己烷洗，干燥，得N-BOC-DL-3-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙酸(2.9g)，为白色固体。

5 步骤C

向步骤B的产物(2.5g, 0.0075mol)的丙酮(30ml)和水(5ml)溶液中，加KOH(87%)(0.5g, 0.0075mol)。向其中加新戊酸氯甲酯(1.3g, 0.0084mol)(Aldrich)，接着加NaI(190mg)。回流搅拌反应混合物过夜。真空除溶剂，将残留物溶于乙醚。用饱和 NaHCO_3 洗两次，水洗三次， MgSO_4 干燥。真空除溶剂，得N-BOC-DL-3-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙酸的新戊酰基氧甲酯(2.92g)，为白色固体。MS和NMR与预期的结构一致。

步骤D

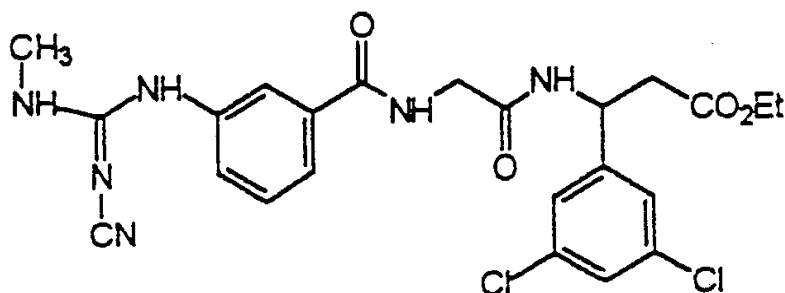
向步骤C的产物(2.92g, 0.0065mol)加过量4M HCl的二噁烷(Aldrich)溶液。室温下搅拌反应混合物过夜。真空除溶剂，残留物以石油醚/异丙醚(50:50)制浆两次，以石油醚制浆一次(每次均滗去溶剂)。真空干燥所得固体，得DL-3-氨基-(3,5-二氯苯基)丙酸新戊酰基氧甲酯盐酸盐(2.0g)，为白色固体。MS和NMR与预期的结构一致。

20 步骤E

按照实施例174步骤B的方法，制备标题化合物，不过，用等当量的上面步骤D的产物代替实施例174步骤B中所用实施例174步骤A的产物。分离出标题化合物，为白色固体。MS和NMR与预期的结构一致。

实施例197

25 (±) 3,5-二氯-β-[[2-[[[3-[(氰基亚氨基)(甲氨基)甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯的制备

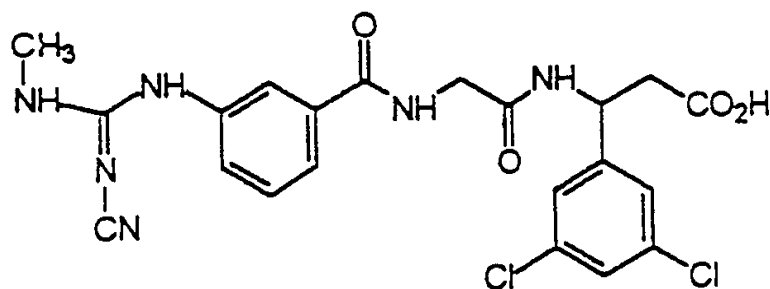


5

步骤 B

15

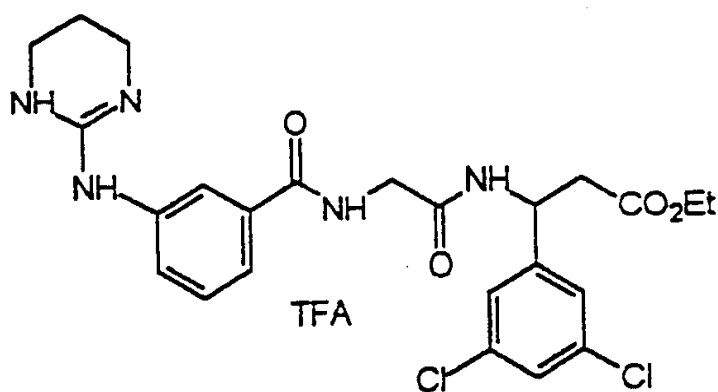
(±) 3,5 - 二氯 - β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基)(甲氨基) 甲基]氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸的制备



MS 和 NMR 与预期的结构一致。

30

(±) 3, 5 - 二氯 - β - [[2 - [[[3 - [(1, 4, 5, 6 - 四氢嘧啶 - 2 - 基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸乙酯三氟乙酸盐的制备



10 步骤 A

向实施例 23 步骤 A 的产物 (10.1g, 0.03mol) 的 DMF (15ml) 溶液中, 加 1,3 - 二氨基丙烷 (2.3g, 0.031mol)、三乙胺 (3.9g, 0.03mol) 和 DMAP (420mg)。于 140° - 150 °C 下, 搅拌反应混合物 4.5 小时 (为粘稠沉淀)。冷至室温后, 加水 (30ml) , 再搅拌 15 分钟后, 滤取沉淀并水洗。将此沉淀在水中制浆并用浓 HCl 调至酸性形成溶液。冻干, 除溶剂, 残留物用异丙醚成浆两次 (每次滤去溶剂)。真空干燥, 得 3 - (2 - 氨基 - 1,4,5,6 - 四氢嘧啶) 苯甲酸盐 (4.0g), 为白色固体。MS 和 NMR 与预期的结构一致。

步骤 B

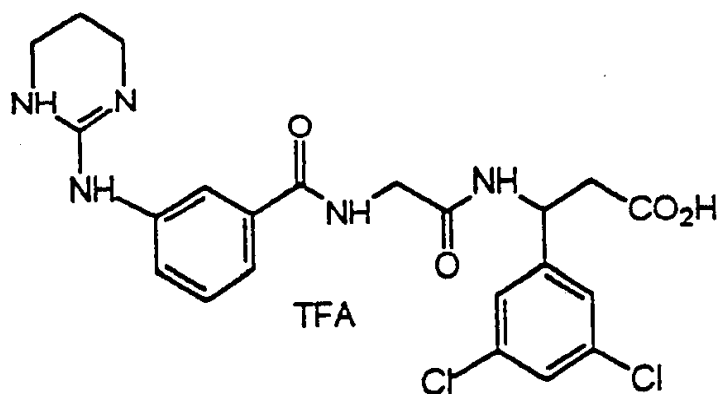
在冰浴温度下, 向上面步骤 A 的产物 (884mg, 0.0035mol) 和 NMM (350mg, 0.0035mol) 的无水 DMF (6ml) 溶液中, 加氯甲酸异丁酯 (470mg, 0.0035mol)。搅拌 5 分钟后, 在冰浴温度下, 向其中加实施例 197 步骤 A 的产物 (1.07g, 0.003mol) 和 NMM (300mg, 0.003mol) 在无水 DMF (6ml) 中的浆液。真空除溶剂, 产物经 RPHPLC 分离, 冻干, 得标题化合物 (820mg), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 200

(±) 3,5 - 二氯 - β - [[2 - [[3 - [(1,4,5,6 - 四氢嘧啶 - 2 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸三氟乙酸盐的制备

5



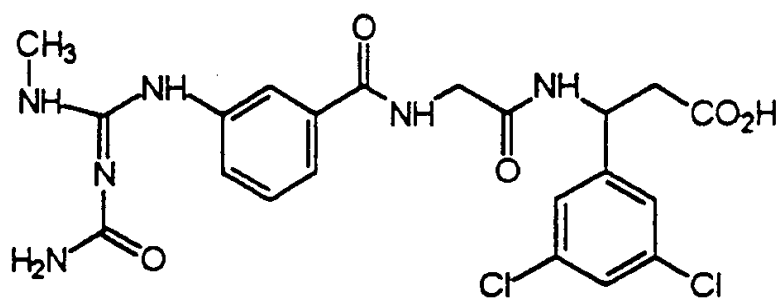
10 向实施例 199 步骤 B 的产物 (780mg, 0.0012mol) 的水 (10ml) 和乙腈 (10ml) 溶液中, 加 LiOH (830mg, 0.005mol)。室温搅拌反应混合物 1.5 小时。用 TFA 调低混合物的 pH 值至 ≈ 2.5 , 并经 RPHPLC 分离产物, 冻干, 得标题化合物 (560mg), 为白色固体。MS 和 NMR 与预期的结构一致。

15

实施例 201

($\pm$) β - [[2 - [[[3 - [[[(氨基羰基) - 亚氨基) 甲氨基] 甲基] 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3, 5 - 二氯苯丙酸的制备

20



25 向实施例 198 的产物 (300mg, 0.0006mol) 的 CH_2CN (10ml) 和 H_2O (25ml) 溶液中加入 TFA (6ml)。在室温下搅拌反应混合物两周。用 RPHPLC 分离产物得到标题化合物 (冷冻干燥后为 290mg), 为白色固体。

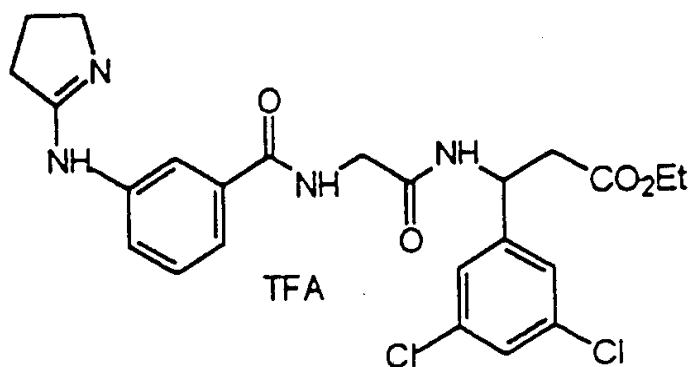
MS 和 NMR 与预期的结构一致。

30

实施例 202

($\pm$) β - [[2 - [[[3 - [(3, 4 - 二氢 - 2H - 吡咯 - 5 - 基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] - 氨基] - 3, 5 - 二氯苯丙酸乙酯的制备

5



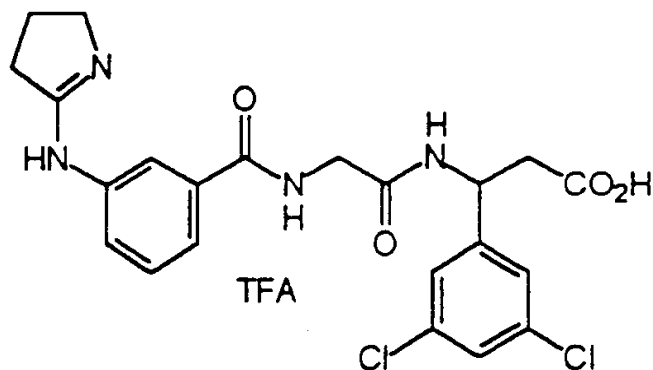
按照实施例 16 方法制备上述化合物, 用等当量的 3,5 - 二氯苯甲醛
10 (Aldrich) 代替实施例 1 步骤 A 中的 3 - 吡啶甲醛, 其用来合成实施例
11 步骤 B 中所用的实施例 1 步骤 D 的产物。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

实施例 203

(±) β - [[2 - [[3 - [(3,4 - 二氢 - 2H - 吡咯 - 5 - 基) 氨基]
15 苯基]羰基]氨基]乙酰基]-氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

20



25 向实施例 202 的产物 (1.27g, 0.002mol) 的 H₂O (15ml) 和 CH₂CN
(15ml) 溶液中加入 LiOH (345mg, 0.082mol)。在室温下搅拌反应
混合物 1.5 小时。用 TFA 调低 pH 至 2.7 并通过 RPHPLC 分离产物得到标
题化合物 (冷冻干燥后为 80mg), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

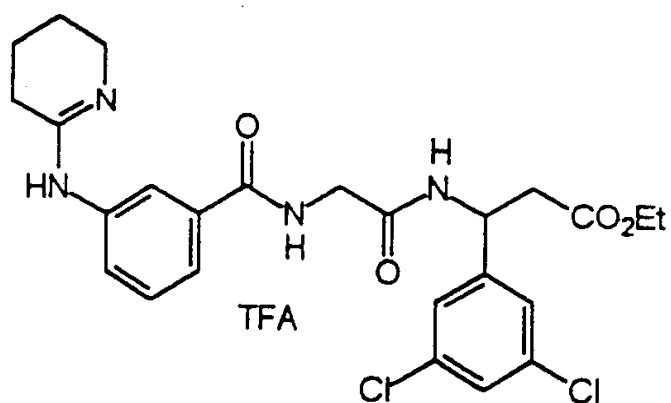
30

实施例 204

(±) 3,5 - 二氯 - β - [[2 - [[3 - [(2,3,4,5 - 四氢吡啶 - 6
- 基) 氨基]苯基]-羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸乙酯的三氟乙酸盐的制

备

5



10 步骤 A

向邻-甲基戊内酰亚胺 (valerolactim) (Oakwood) (6.9g, 0.061mol) 的 CH_2CN (75ml) 混合液中加入 3-氨基苯甲酸盐盐酸盐 (Aldrich) (10g, 0.0576mol)。简单加热形成溶液后, 在室温下搅拌反应混合物过夜。过滤所得沉淀物, 用 CH_3CN 洗涤并真空干燥得到 3-(1-氮杂-2-氨基-1-杂己烯)苯甲酸盐盐酸盐 (12.2g), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期的结构一致。

步骤 B

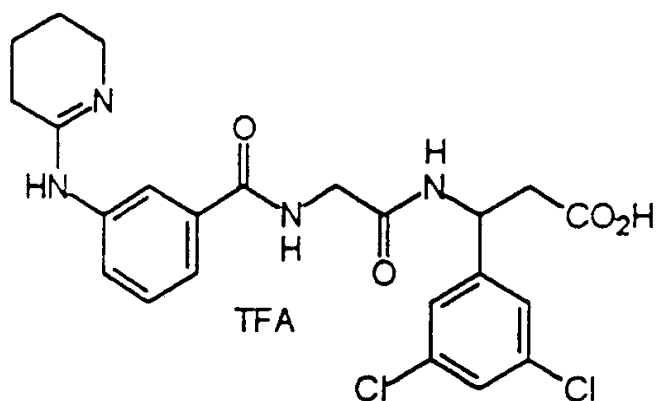
按照实施例 199 方法制备标题化合物，用等当量的上述步骤 A 产物
20 代替实施例 199 步骤 B 所用的步骤 A 的产物。

MS 和 NMR 与要求的结构一致。

实施例 205

(±) 3, 5 - 二氯 - β - [[2 - [[3 - [(2, 3, 4, 5 - 四氢吡啶 - 6 - 基) 氨基] 苯基] - 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

25



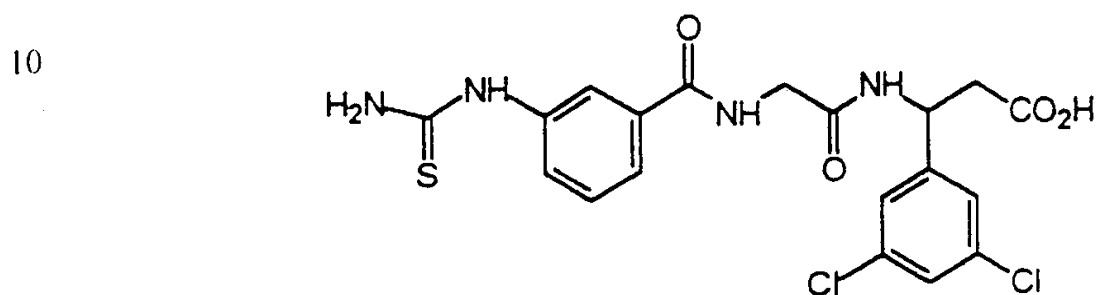
30

向实施例 204 步骤 B 产物 (890mg, 0.0014mol) 的 H₂O (20ml) 和 CH₃CN (20ml) 溶液中加入 LiOH (236mg, 0.0056mol)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。用 TFA 调低 pH 至约为 3 并用 RPHPLC 分离产物得到标题化合物 (冷冻干燥后 320mg), 为白色固体。

5 MS 和 NMR 与要求的结构一致。

实施例 206

(±) β - [[2 - [[[3 - [(3 - 氨基硫代甲基) - 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3, 5 - 二氯苯丙酸的制备



15

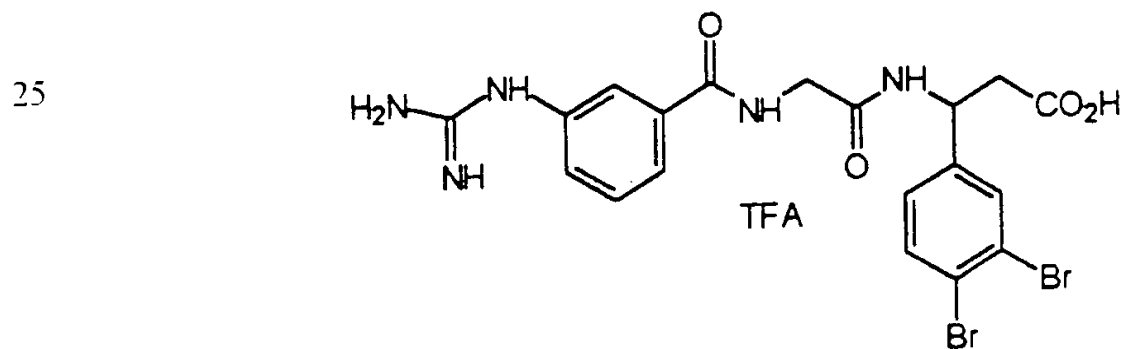
按照实施例 198 方法制备上述化合物, 以等当量的 1 - (3 - 羧苯基) - 2 - 硫脲 (Transworld) 代替实施例 197 步骤 B 中的实施例 J 产物。

MS 和 NMR 与要求的结构一致。

20

实施例 207

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) - 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3, 4 - 二溴苯丙酸的三氟乙酸盐的制备



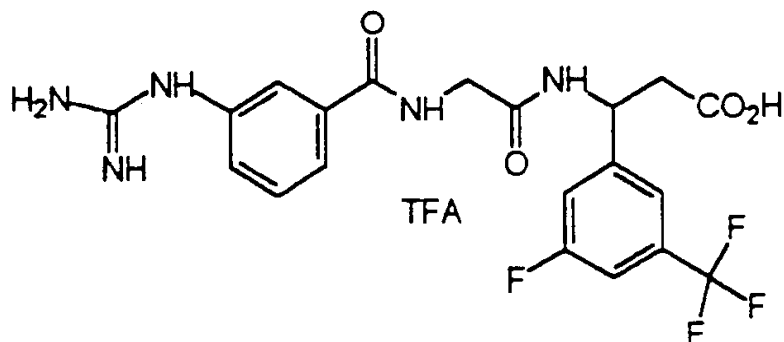
30

按照实施例 175 的方法制备上述化合物, 以等当量的 3, 4 - 二溴苯甲醛 (Lancaster) 代替实施例 174 步骤 A 的 3, 4 - 二氯苯甲醛。

MS 和 NMR 与要求的结构一致。

实施例 208

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)-氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3 - 氟 - 5 - (三氟甲基) 苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

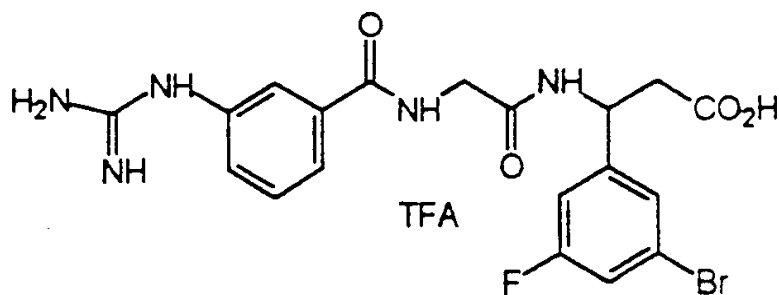


按照实施例 175 的方法制备上述化合物, 以等当量的 3 - 氟 - 5 - 三氟甲基苯甲醛 (Lancaster) 代替实施例 174 步骤 A 中的 3,4 - 二氯苯甲醛。

MS 和 NMR 与要求的结构一致。

实施例 209

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)-氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3 - 溴 - 5 - 氟苯丙酸的三氟乙酸盐的制备



步骤 A

在 - 78 °C 下 N₂ 气氛下, 在火焰干燥的烧瓶中盛有 1 - 氟 - 3, 5 - 二溴苯 (Lancaster) (10g, 0.0394mol) 的无水乙醚 (50ml) 溶液, 向其中滴加 1.6M 丁基锂 (Aldrich) 的己烷溶液, 在滴加过程中保持温度低于 - 78 °C。在滴加完成后, 再在 - 78 °C 搅拌反应 50 分钟。慢慢温热反应至 - 30 °C, 然后在保持 - 20 °C 以下的温度, 以相同速度滴加入无

水 DMF (3.6g, 0.049mol)。

在滴加完成后, 在 1 小时中慢慢升温至 0 °C, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物缓慢倒入冷的 10 % 的 HCl 水溶液 (80ml) 中。搅拌 15 分钟后, 分离醚层并用 H₂O (4X) 洗涤醚层, 用 MgSO₄ 干燥并真空
5 除去醚得到 3 - 溴 - 5 - 氟苯甲醛 (8.16g), 为琥珀色液体。

MS 和 NMR 与所要求的产物一致。

步骤 B

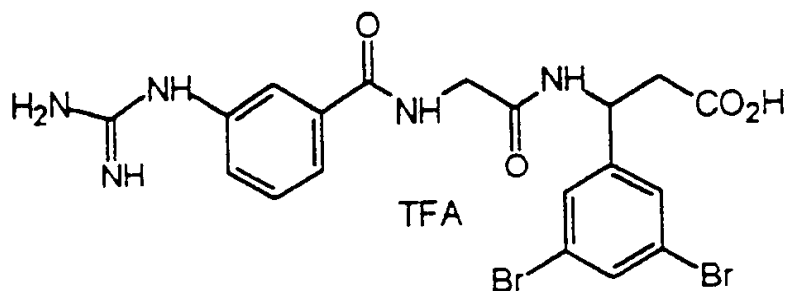
按照实施例 175 的方法制备标题化合物, 以等当量的 3 - 溴 - 5 - 氟苯甲醛 (上述步骤 A) 代替实施例 174 步骤 A 的 3, 4 - 二氯苯甲醛。

10 MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

实施例 210

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) - 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3, 5 - 二溴苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

15



20

步骤 A

向 3, 5 - 二溴苄基溴 (Lancaster) (20g, 0.061mol) 的水 (27ml) 和冰醋酸 (27ml) 溶液中加入六亚甲基四胺 (Aldrich)。反应混合物在回流下加热 2 小时。然后加入浓 HCl (22ml) 并继续回流 30 分钟。
25 冷却至室温后, 将反应混合物倾倒入 H₂O (230ml) 中, 搅拌 10 分钟。过滤得到的沉淀物, 用 H₂O 洗涤, 干燥得到 3, 5 - 二溴苯甲醛 (11.45g)。为白色固体。

MS 和 NMR 与所要求的产物一致。

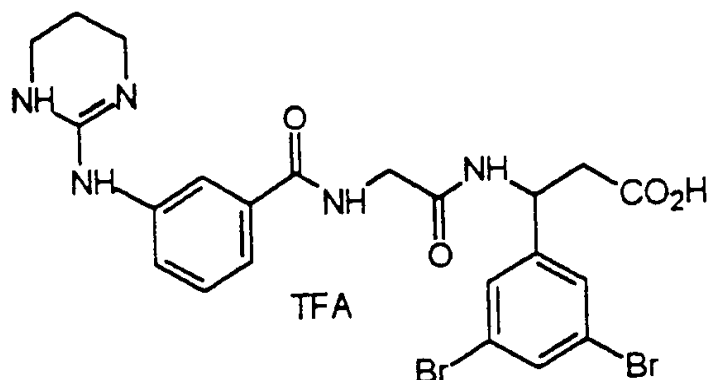
步骤 B

30 按照实施例 175 的方法制备标题化合物, 以等当量的 3, 5 - 二溴苯甲醛 (上述步骤 A) 代替实施例 174 步骤 A 的 3, 4 - 二溴苯甲醛。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

实施例 211

(±) 3, 5 - 二溴 - β - [[2 - [[[3 - [(1, 4, 5, 6 - 四氢嘧啶 - 2 - 基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的三氟乙酸盐的制备



步骤 A

按照实施例 1, 步骤 A - D 的方法制备 β - [(2 - 氨基乙酰基) 氨基] (3, 5 - 二溴苯基) - 3 - 丙酸乙酯的盐酸盐, 以等当量的 3, 5 - 二溴苯甲醛 (实施例 210, 步骤 A) 代替实施例 1 步骤 A 中的 3 - 吡啶甲醛。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

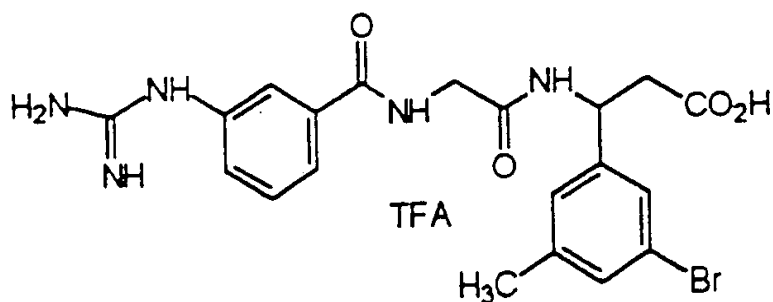
步骤 B

按照实施例 200 的方法制备标题化合物, 以等当量的实施例 211 步骤 A (上述) 的产物代替实施例 199 步骤 B 中所用实施例 197 步骤 A 的产物。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

实施例 212

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3 - 溴 - 5 - 甲基苯丙酸的三氟乙酸盐的制备



步骤 A

向 5 - 溴 - 间 - 二甲苯 (24.03g, 0.13mol) 的苯 (125ml) 溶液中加入过氧化苯甲酰 (3.04g, 0.013mol)。在回流下加热在 250ml 圆底烧瓶中的反应混合物。在 15 分钟过程中加入 N - 溴丁二酰亚胺 (18.15g, 0.10mol)。2 小时后, 中止加热并将反应混合物冷却至室温。过滤除去沉淀物并浓缩滤液。将残余物溶于己烷并过滤除去另外的固体。将滤液通过小的硅胶板并浓缩滤液。在冰上用甲醇研制所得黄色油状体得到 3 - 溴 - 5 - 甲基苄基溴 (7.34g), 为白色固体。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

10 步骤 B

向 3 - 溴 - 5 - 甲基苄基溴 (上述步骤 A) (5.49g, 20mmol) 的冰醋酸 (9.0ml) 和 H_2O (9ml) 溶液中加入六亚甲基四胺 (4.50g, 32mmol), 在回流下搅拌反应 2 小时。加入浓 HCl (7.0ml) 并在回流下再搅拌混合物 15 分钟。冷却至室温后, 用 H_2O (75ml) 稀释反应混合物并用乙醚 (150ml) 萃取。用 H_2O ($3 \times 25ml$), 10 % $NaHCO_3$ ($2 \times 50ml$) 洗涤乙醚层, 然后用 $MgSO_4$ 干燥。真空下除去乙醚, 然后将残余物用己烷和 10 % Et_2O /己烷从硅胶色谱柱上洗脱下来, 得到 3 - 溴 - 5 - 甲基苯甲醛 (2.80g), 为浅黄色油状物, 一旦放置会固化。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

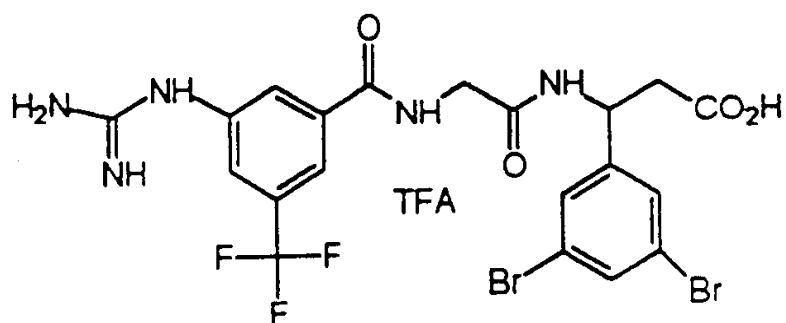
20 步骤 C

按照实施例 175 的方法制备上述化合物, 以等当量的 3 - 溴 - 5 - 甲基苯甲醛 (上述步骤 B) 代替实施例 174 步骤 A 的 3,4 - 二氯苯甲醛。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

实施例 213

25 ($\pm$) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 5 - (三氟甲基) 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3,5 - 二溴苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

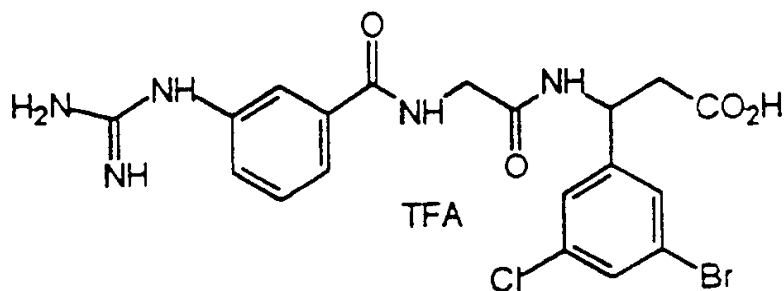


按照实施例 39 的方法制备上述化合物，但是，以等当量的 3,5 - 二
 溴苯甲醛（实施例 210 步骤 A）代替实施例 38 的 3,5 - 二 - 三氟甲基苯
 10 甲醛。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

实施例 214

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]
 乙酰基]氨基] - 3 - 溴 - 5 - 氯苯丙酸的三氟乙酸盐的制备



步骤 A

在 - 78 °C 下，向 N₂ 气氛下的火焰干燥的烧瓶中的 1 - 氯 - 3,5 -
 二溴苯（Esprit）（20g, 0.074mol）的无水乙醚（150ml）溶液中滴加
 25 入 1.6m 丁基锂的己烷溶液，保持温度低于 - 78 °C，然后温热至 - 30 °C。
 在保持温度低于 - 20 °C 的情况下，滴加入无水 DMF（6.8g, 0.092mol）。
 滴加完成后，将反应缓慢温热至 0 °C，然后在室温下搅拌过夜。将反应
 混合物缓慢倾倒入冷的 10 % 的 HCl 水溶液（160ml）中。搅拌 15 分钟
 后，分离乙醚层，用水（4X）洗涤，用 MgSO₄ 干燥并真空下除去溶剂，
 30 得到 3 - 溴 - 5 - 氯苯甲醛（13g），为白色固体。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

步骤 B

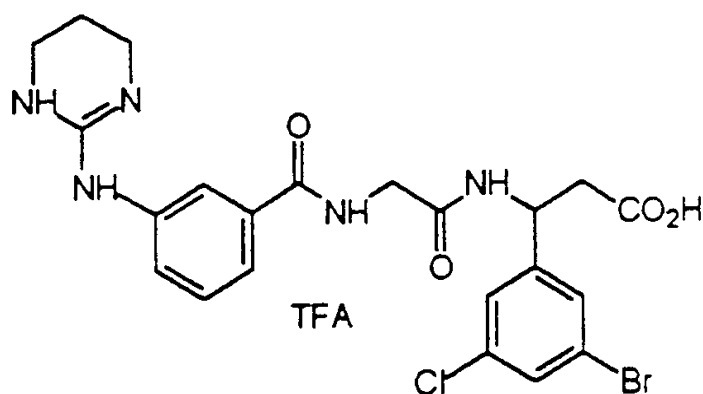
按照实施例 175 的方法制备标题化合物, 但是, 以等当量的 3 - 溴 - 5 - 氯苯甲醛 (上述步骤 A) 代替实施例 174 步骤 A 的 3, 4 - 二氯苯甲醛。

5 MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

实施例 215

(±) 3 - 溴 - 5 - 氯 - β - [[2 - [[3 - [(1, 4, 5, 6 - 四氢嘧啶 - 2 - 基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

10



步骤 A

20 按照实施例 1, 步骤 A - D 的方法制备 β - [(2 - 氨基乙酰基) 氨基] (3 - 溴 - 5 - 氯苯基) - 3 - 丙酸乙酯的盐酸盐, 但是, 以等当量的 3 - 溴 - 5 - 氯苯甲醛 (实施例 214, 步骤 A) 代替实施例 1 步骤 A 中的 3 - 吡啶甲醛。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

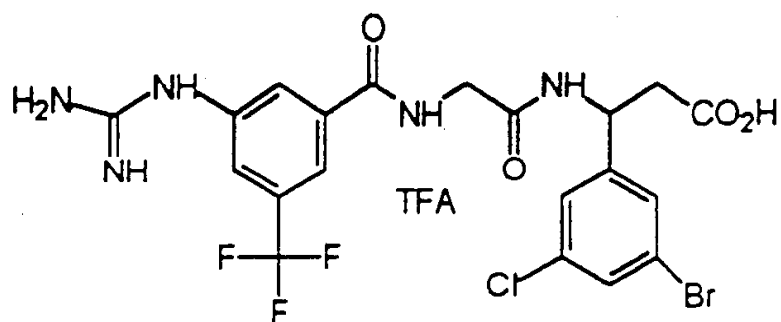
25 步骤 B

按照实施例 200 的方法制备标题化合物, 但是, 以等当量的上述步骤 A 的产物代替实施例 199 步骤 B 中的实施例 197 步骤 A 的产物。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

实施例 216

30 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 5 - (三氟甲基) 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3 - 溴 - 5 - 氯苯丙酸的三氟乙酸盐的制备



5

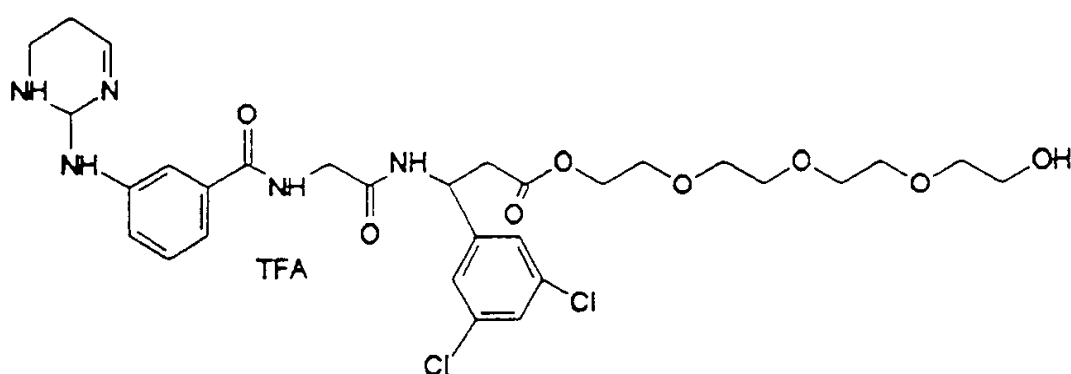
按照实施例 39 的方法制备上述化合物，但是，以等当量的 3 - 溴 - 5 - 氯苯甲醛（实施例 214，步骤 A）代替实施例 38 中的 3,5 - 二 - 三氟甲基苯甲醛。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

实施例 217

(±) 2 - [2 - [2 - (2 - 羟基乙氧基) 乙氧基] 乙氧基] 乙基的 3,5 - 二氯 - β - [[2 - [[3 - [(1,4,5,6 - 四氢嘧啶 - 2 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸酯的三氟乙酸盐的制备

15



20

向实施例 200 的产物 (200mg, 0.00033mol) 的 DMA (1.5ml) 溶液中加入羰基二咪唑 (carbonyldiimidazole) (67mg, 0.00041mol)。在室温下搅拌反应 1 小时。加入四甘醇 (214mg, 0.0011mol) 并在 60 °C 搅拌反应混合物过夜。将反应物冷却至室温并通过 RPHPLC 分离产物，得到标题化合物 (冷冻干燥后 120mg)，为吸湿性白色固体。

30

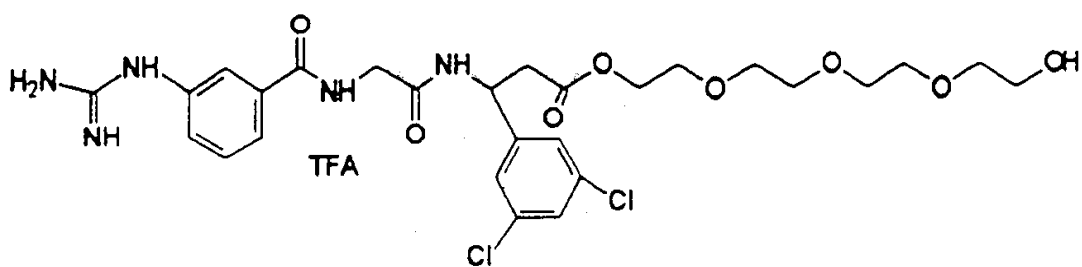
MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

实施例 218

(±) 2 - [2 - [2 - (2 - 羟基乙氧基) 乙氧基] 乙氧基] 乙基的 β -

[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基]-3,5-二氯苯丙酸酯的三氟乙酸盐的制备

5



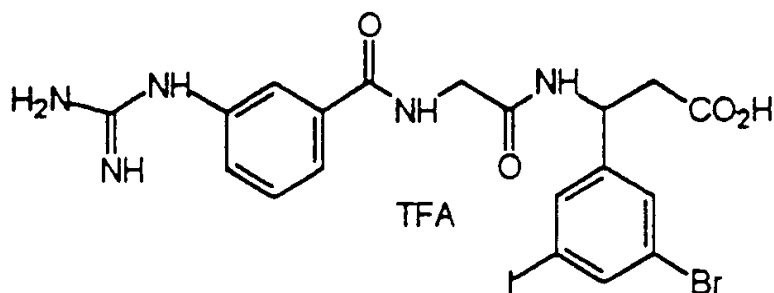
按照实施例 217 的方法制备上述化合物，但是，以等当量的实施例 27 的产物代替实施例 200 的产物。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

实施例 219

(±) β - [[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羧基]氨基]乙酰基]氨基]-3-溴-5-碘苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

15



20

步骤 A

先向一个 250ml 圆底烧瓶中加入甲醇 (40ml)，然后加入无水盐酸饱和溶液 60ml。然后加入 3-溴-5-碘苯甲酸 (Aldrich) (5.02g, 0.015mol) 并在室温下搅拌反应混合物 6 小时。反应混合物被倾倒入冷的饱和的 NaHCO₃ 溶液 (700ml) 中。用二氯甲烷 (100ml) 萃取混合物 3 次。合并有机层，用 MgSO₄ 干燥并真空下浓缩，得到 5-溴-3-碘苯甲酸甲酯 (5.08g)，为粉红色固体。MP = 55 - 57 °C。

MS 和 NMR 与要求的结构一致。

30 步骤 B

在 -78 °C，两分钟内，向 5-溴-3-碘苯甲酸甲酯 (上述步骤 A) (5.01g, 0.015mol) 的无水二氯甲烷 (100ml) 溶液中滴加入二异丁基

氯化铝 (5.50ml, 0.03mol)。搅拌混合物 1 小时然后温热至 0 °C。将反应液倾倒入 600ml 冷的 3N HCl 中, 并用二氯甲烷 (150ml) 萃取 3 次。合并有机层, 用 MgSO₄ 干燥并真空下浓缩, 得到 5 - 溴 - 3 - 碘苯甲醇 (4.54g), 为白色固体。MP = 110 - 112 °C。

5 MS 和 NMR 与要求的结构一致。

步骤 C

磁力搅拌在 50ml 圆底烧瓶中的 5 - 溴 - 3 - 碘苯甲醛 (3.01g, 9.6mmol) 并用 15ml 无水二氯甲烷稀释, 得到一混浊溶液。然后将反应烧瓶塞紧, 并用金属丝扣紧瓶塞。

10 向另一个装有冷凝管的 100ml 圆底烧瓶中加入无水二氯甲烷 (15ml)。在 - 20 °C, 加二氧化氮 (1.72g, 18.7mmol) 于二氯甲烷溶液中。

将苯甲醇溶液急冷至 0 °C, 并在稳定态氮气氛下, 将二氧化氮/二氯甲烷溶液通过套管转移至反应烧瓶。在二氧化氮溶液转移完成后, 在 0
15 °C 磁力搅拌反应溶液 15 分钟。再在室温下搅拌反应溶液 18 小时。

将反应烧瓶置通风柜中排气, 多余的二氧化氮随氮蒸汽排出。然后通过旋转蒸发浓缩反应溶液, 并将其再悬浮于 30ml 乙醚中。在 500ml 的分液漏斗中, 用 200ml 10 % 的碳酸氢钠洗涤乙醚溶液。用 150ml 乙醚萃取得到的水溶液 3 次。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空下
20 浓缩, 得到 2.89g 黄色固体。

产物用闪蒸色谱分离, 得到 5 - 溴 - 3 - 碘苯甲醛, 为白色固体。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

步骤 D

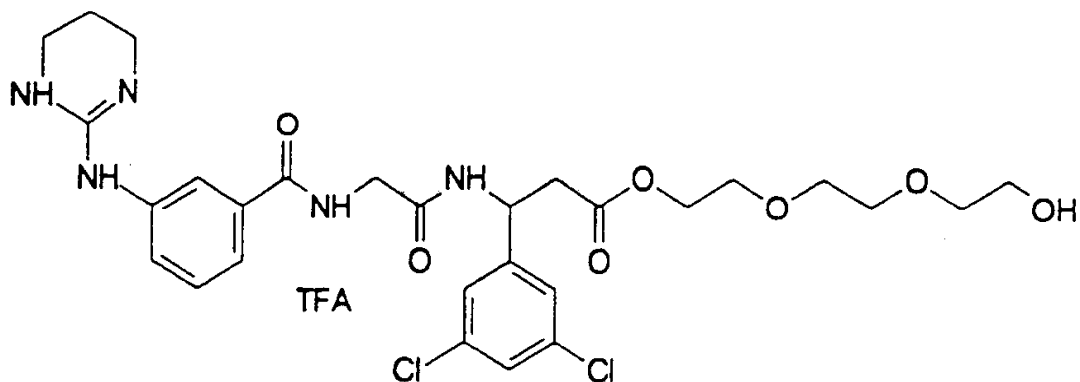
按照实施例 175 的方法制备标题化合物, 但是, 以等当量的 5 - 溴
25 - 3 - 碘苯甲醛 (上述步骤 C) 代替实施例 174 步骤 A 的 3,4 - 二氯苯甲醛。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

实施例 220

(±) 2 - [[2 - (2 - 羟基乙氧基) 乙氧基]乙氧基]乙基的 3,5 - 二
30 氯 - β - [[2 - [[3 - [(1,4,5,6 - 四氢嘧啶 - 2 - 基) 氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸酯的三氟乙酸盐的制备

5



10 按照实施例 217 的方法制备上述化合物，但是，以等当量的三甘醇

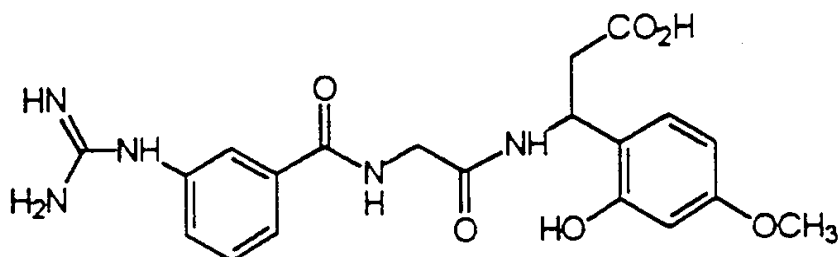
代替四甘醇。

MS 和 NMR 与所要求的结构一致。

实施例 222

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 2 - 羟基 - 4 - 甲氧基苯丙酸的制备

15



20

按照 J. Rico, *Tett. Lett.*, 1994, 35, 6599 - 6602 的方法，由 7 - 甲氧基香豆素 (Aldrich) 制备的 (RS) - 4 - 氨基 - 7 - 甲氧基氢化香豆素盐酸盐，基本上用实施例 86 步骤 D 的方法和比例，使其与 GIHA (1.50g, 5.5mmol) 偶合。通过制备性 RPHPLC (纯化得到所需产物，
25 为氢化香豆素 (Lactone) 和苯氧基一酸的三氟乙酸盐的混合物，冷冻干燥后为浅黄色粉末 (1.25g)。将提纯后的混合物溶于水中，用稀的 NaOH 水溶液调节至 pH 7 - 8，经 HPLC 分析至反应完成，得到所要的苯酚一酸，经冷冻干燥 (0.5g)。MS 和 NMR 与所要求的苯酚一羧酸的结构一致。

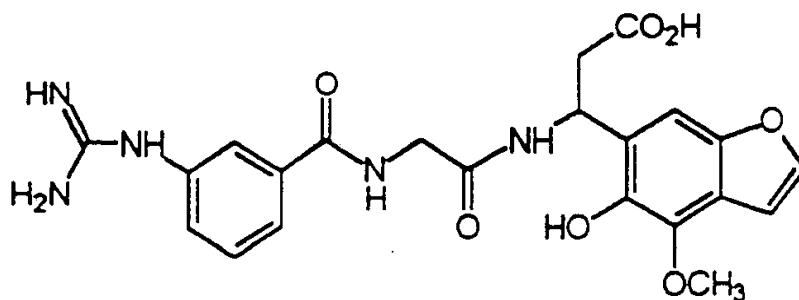
30

实施例 223

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 5 - 羟基 - 4 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 丙酸的三氟乙酸盐

的制备

5



10

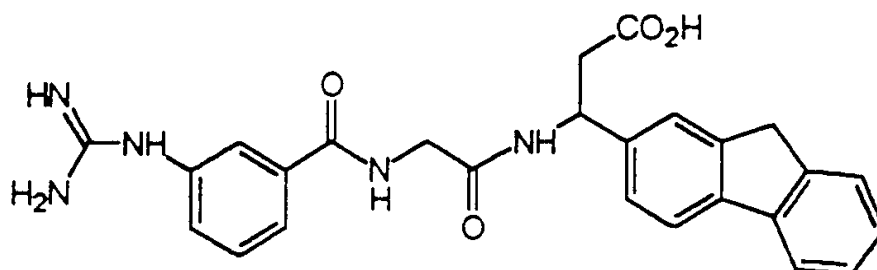
按照 J. Rico, *Tett. Lett.*, 1994, 35, 6599 - 6602 的方法, 由 8 - 甲氧基补骨脂灵 (8 - methoxypsoralen) 制备的 (RS) - 4 - 氨基 - 8 - 甲氧基 - 氢化补骨脂灵盐酸盐 (2.2g, 8.1mmol), 基本上用实施例 86 步骤 D 的方法和比例使其与 GIHA (2.0g, 7.3mmol) 偶合。通过制备性 RPHPLC 分离产物, 得到所需的苯酚一酸, NMR 和 MS 与所要求的结构一致。

实施例 224

15

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 9H - 芴 - 2 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备

20

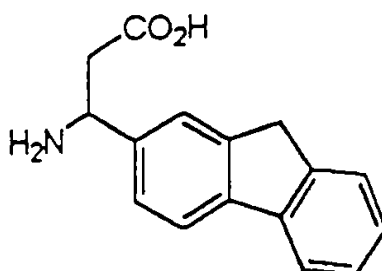


步骤 A

25

(±) β - 氨基 - 9H - 芴 - 2 - 丙酸

30



2 - 茛 - 甲醛 (5.0g, 26mmol, Aldrich) 与 丙二酸 (3.25g, 31mmol)、乙酸铵 (2.4g, 31mmol) 和 异丙醇 (70ml) 合并, 并在回流下过夜。冷却后, 过滤收集沉淀物并干燥。NMR 和 MS 与所预期结构一致。

5 步骤 B

(±) β - 氨基 - 9H - 茛 - 2 - 丙酸乙酯

将步骤 A 产物溶于无水乙醇中, 通干燥的氯化氢气体使之饱和, 并将混合物回流过夜。除去挥发物并将所得半固体在乙酸乙酯和水中分配。加入 2.5N NaOH 碱化水层并用 EtOAc (2 × 200ml) 萃取。用无
10 水 NaSO₄ 干燥有机层并通干燥氯化氢气体直到沉淀作用停止。除去挥发物, 直至留下半固体残余物。在乙醚中研磨并过滤收集固体。NMR 和 MS 与所预期结构一致。

步骤 C

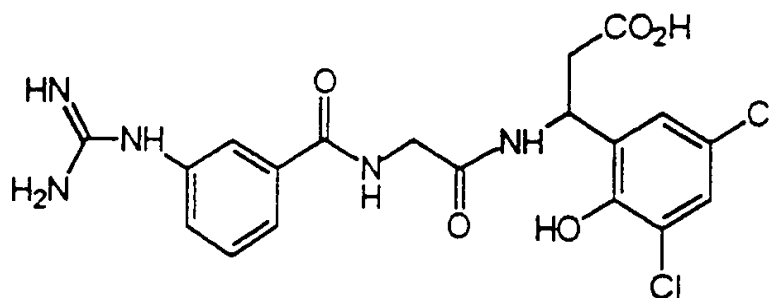
标题化合物以下面方法制备。基本上使用实施例 86 步骤 D 的方法,
15 使 GIHA (0.41g, 1.5mmol) 与步骤 B 的产物 (0.42g, 1.5mmol) 偶合。用制备性的 RPHPLC 分离标题化合物的乙酯。产物 (280mg) 用二噁烷水溶液 (1:1) 与过量的 LiOH 水解成酸, 用 TFA 酸化并通过 RPHPLC 纯化。冷冻干燥后得到白色非晶型固体 (250mg)。NMR 和 MS 与预期结构一致。

20

实施例 225

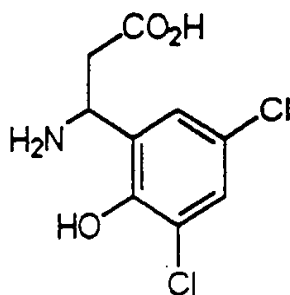
(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3,5 - 二氯 - 2 - 羟基苯丙酸的三氟乙酸盐一水合物的制备

25



30

步骤 A



5

上述化合物基本上使用实施例 224 步骤 A 的同样方法和比例，通过 3,5 - 二氯水杨醛 (10.0g, 52.4mmol, Aldrich)，丙二酸和乙酸铵在异丙醇中反应制得。NMR 和 MS 与所要求中间体一致。

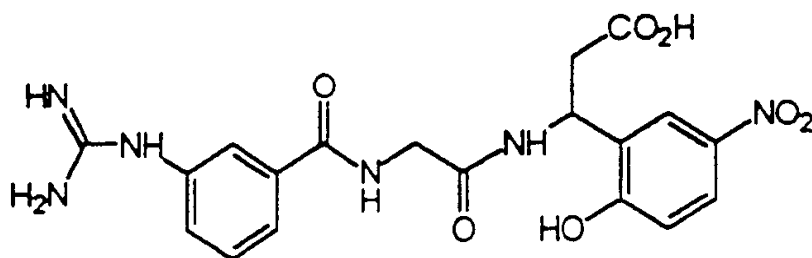
步骤 B

基本上使用实施例 86 步骤 D 相同的方法和比例，使 GHIA (1.0g, 3.7mmol) 与步骤 A 产物 (1.1g, 4.4mmol) 偶合。通过 C₁₈-RPHPLC 分离所需产物，合并合适的流份并冷冻干燥，得到标题化合物 (0.42g)。NMR 和 MS 与预期结构一致。

实施例 226

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 2 - 羟基 - 5 - 硝基苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

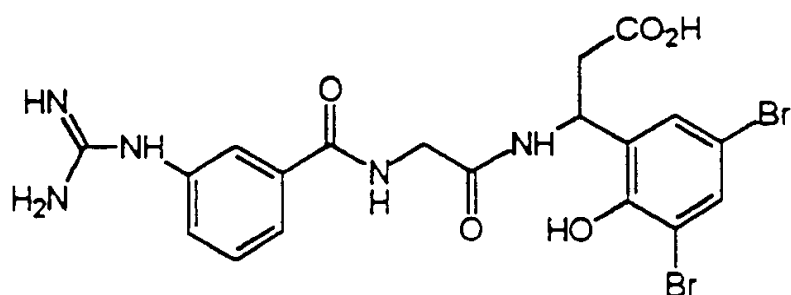
20



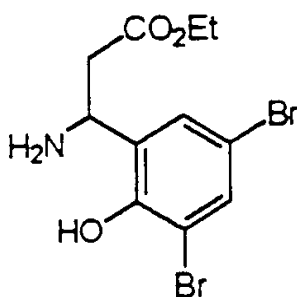
基本上使用实施例 86 步骤 D 的方法和比例，将按照 J. Rico, *Tett. Let.* 1994, 35, 6599 - 6602 的方法，由 6 - 硝基香豆素 (Aldrich) 制备的 (RS) - 4 - 氨基 - 6 - 硝基 - 氢化香豆素盐酸盐 (1.1g, 4.4mmol) 与 GIHA (1.0g, 3.7mmol) 偶合。通过制备性的 RPHPLC 纯化，得到所需产物，为氢化香豆素 (Lactone) 和苯氧基一酸的三氟乙酸的混合物，冷冻干燥后为粉末。将纯化后的混合物溶于水中，用稀的 NaOH 水溶液调至 pH 7 - 8，直到通过 HPLC 监测反应完成，冷冻干燥，基本上完全转变成所要的苯酚一酸。MS 和 NMR 与所要的苯酚一羧酸一致。

实施例 227

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二溴 - 2 - 羟基苯丙酸的三氟乙酸盐的一水合物的制备



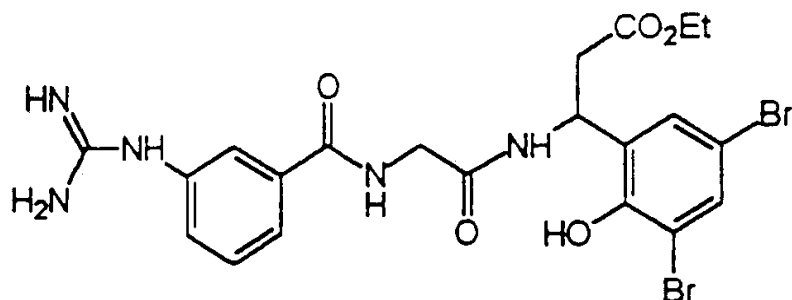
步骤 A



基本上按照实施例 1 步骤 A 和 B 的方法，制备上述 β - 氨基酸酯的盐酸盐，但是，以 3,5 - 二溴水杨醛 (20.0g, 0.0715mol, Aldrich) 代替步骤 A 的 3 - 吡啶甲醛，并保持比例不变。NMR 和 MS 与预期结构一致。

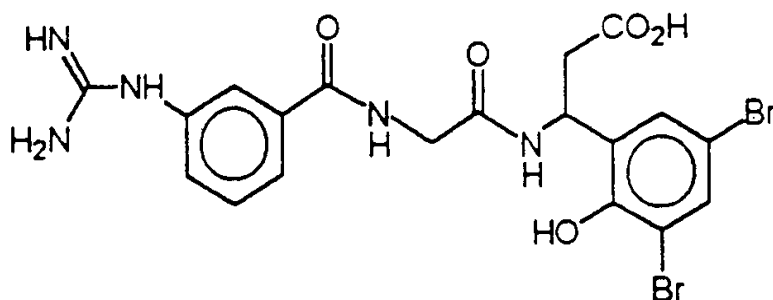
步骤 B

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二溴 - 2 - 羟基苯丙酸乙酯的三氟乙酸盐的一水合物



基本上使用实施例 86 步骤 D 相同的方法和比例。将 GHIA (1.0g, 3.7mmol)和步骤 A 的产物 (1.78g, 4.4mmol)偶合。通过 C - 18RPHPLC 分离所要产物并合并合适的流份并冷冻干燥, 得到步骤 B 的标题化合物 (0.52g)。 NMR 和 MS 与预期结构一致。

5 步骤 C



10

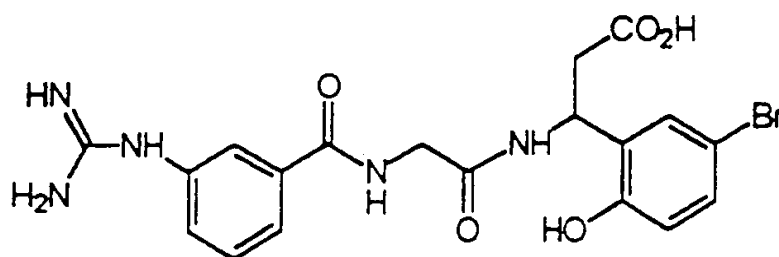
基本上使用实施例 6 的方法和条件, 将步骤 B 所得产物转化为酸, 但是, 水解溶剂为二噁烷水。通过制备性 C - 18RPHPLC 纯化, 得到 TFA 盐 (300mg)。 NMR 和 MS 与预期结构一致。

15

实施例 228

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 5 - 溴 - 2 - 羟基苯丙酸的三氟乙酸盐的一水合物的制备

20



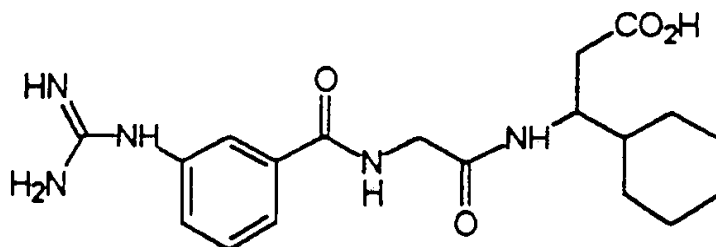
25

基本上使用实施例 224 的方法和比例来制备标题化合物, 但是, 用 5 - 溴水杨酸醛代替 3, 5 - 二氯水杨醛, 得到标题化合物的乙酯。酯水解后得到酸 - 苯酚 (冷却干燥后 0.3g)。 NMR 和 MS 与预期结构一致。

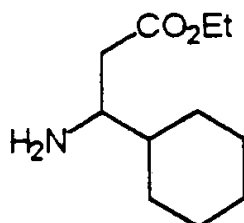
实施例 229

30

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]环己烷丙酸的三氟乙酸盐的一水合物的制备



步骤 A



向 (R, S) - 3 - 氨基 - 3 - 苯丙酸乙酯盐酸盐的无水乙醇 (70ml) 溶液中加入 5 % 钨/碳, 并将混合物转移至一加压瓶。清洗后, 用氢气 (54 psig) 加压反应容器, 并使反应进行完全。除去挥发物并且无需进一步纯化产物。 NMR 和 MS 与预期结构一致。

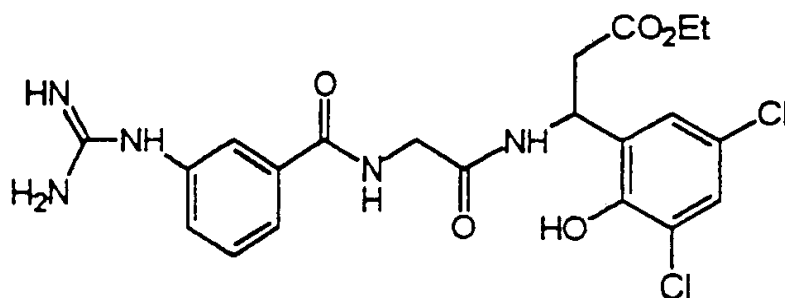
步骤 B

基本上使用实施例 86 步骤 D 的方法和比例, 将 (R, S) 3 - 氨基 - 3 - 环己烷丙酸乙酯与 GIHA 偶合。用 C - 18RPHPLC 分离并冷冻干燥得到 (±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 环己烷丙酸乙酯的三氟乙酸盐的一水合物, 为白色非晶型粉末。再用实施例 224 步骤 C 的方法将其水解得到标题化合物 (0.5g)。 NMR 和 MS 与预期结构一致。

实施例 230

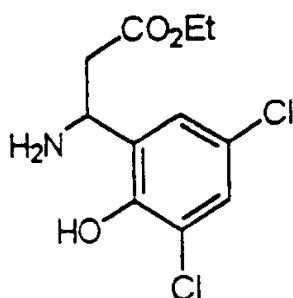
(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3,5 - 二氯 - 2 - 羟基苯丙酸乙酯的三氟乙酸盐一水合物的制备

5



步骤 A

10



15 按照实施例 233 步骤 A 和 B 的方法，制备 (RS) - 4 - 氨基 - 6, 8 - 二氯氢化香豆素的盐酸盐，但是，以 3, 5 - 二氯水杨醛代替实施例 233 步骤 A 中的 3 - 溴 - 5 - 氯水杨醛。

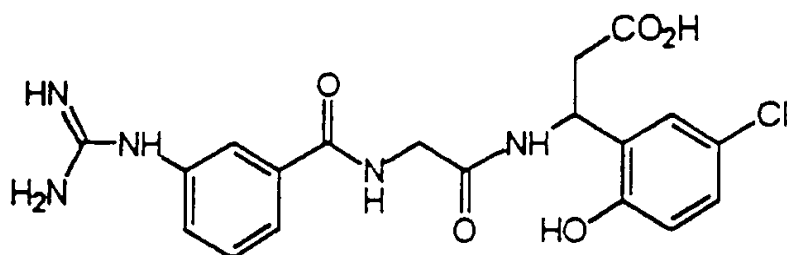
向 (RS) - 4 - 氨基 - 6, 8 - 二氯氢化香豆素的盐酸盐 (8.0g, 0.0207mol) 的无水 EtOH (30ml) 溶液中加入 4N HCl 的二噁烷 (10ml) 溶液，并在室温下搅拌反应混合物 2.5 小时。旋转蒸发 (冷) 除去过量 HCl 并浓缩反应混合物得到一固体 (50 °C)。用 EtOAc (25ml) 和 Et₂O (10ml) 处理该固体并搅拌，过滤分离，得到白色固体 (5.84g)。MS 和 NMR 与所要的 β - 氨基酸乙酯的盐酸盐一致。

步骤 B

25 向 GIHA HCl (3.4g, 0.0124mol) 的二甲基乙酰胺 (40ml) 溶液中加入 N - 甲基吗啉 NMM (1.36ml, 0.0124mol)，并于轻微搅拌下冷却至 0 - 5 °C。加入氯甲酸异丁酯 (1.61ml, 0.0124mol) 并反应约 10 分钟。于此时，将步骤 A 的产物 (3.90g, 0.0124mol) 和 NMM (1.36ml) 的 DMA (20ml) 溶液加入反应混合物中，并偶合反应过夜。除去挥发物并将反应混合物再溶于乙腈冰中并加入 TFA 调至 pH 约为 2。通过制备性 C - 18 RPHPLC 分离产物并冷冻干燥，得到 TFA 盐 (2.61g)。NMR 和 MS 与标题化合物结构一致。

实施例 231

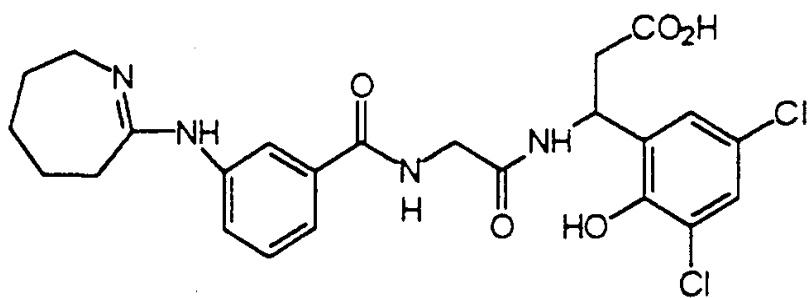
(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 5 - 氯 - 2 - 羟基苯丙酸的三氟乙酸盐的一水合物的制备



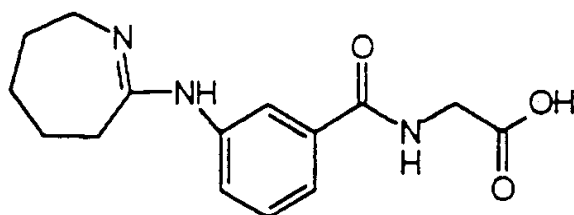
基本上使用实施例 224 的方法和比例,制备上述化合物,但是,用 5 - 氯水杨醛代替 3, 5 - 二氯水杨醛。在最后的酯水解后,得到酸 - 苯酚 (冷冻干燥后为 0.3g)。NMR 和 MS 与预期结构一致。

实施例 232

(±) 3, 5 - 二氯 - 2 - 羟基 - β - [[2 - [[3 - [(3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - 氮杂萘 - 7 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸的三氟乙酸盐的一水合物的制备



步骤 A



向 m - 氨基马尿酸 (2.0g, 8.7mmol) 的乙腈 (50ml) 溶液中加入 1 - 氮杂 - 2 - 甲氧基 - 1 - 环庚烷 (1.2g, 9.5mmol) (Aldrich)。在室温下让反应过周末。除去溶剂并将残余物与乙醚一起研磨得到一固体 (1.6g)，通过分析性的 RPHPLC 纯化为 3 - (1 - 氮杂 - 2 - 氨基 - 1 - 环庚烷) 马尿酸，MS 和 NMR 与预期结构一致。

步骤 B

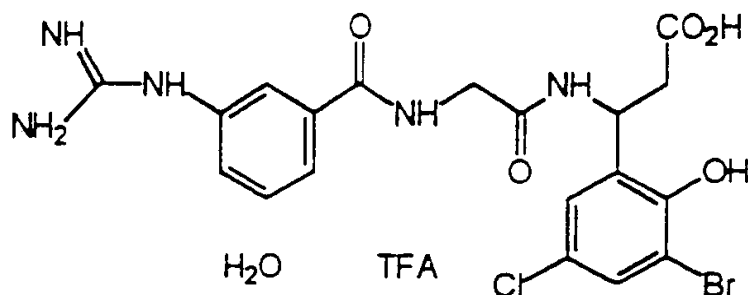
将步骤 A 所得产物 3 - (1 - 氮杂 - 2 - 氨基 - 1 - 环庚烷) 马尿酸 (1.0g, 3.2mmol) 与实施例 230 步骤 A 制得的化合物 (1.0g, 3.2mmol) 偶合，基本上使用实施例 230 步骤 B 的方法和条件进行，只是用 3 - (1 - 氮杂 - 2 - 氨基 - 1 - 环庚烷) 马尿酸代替 GIHA。通过 C - 18 RPHPLC 纯化，得到标题化合物的乙酯 (0.5g)。NMR 和 MS 结构一致。

步骤 C

将步骤 B 的产物 (0.35g) 溶于二噁烷 - 水 (1:1, 30ml) 中，并加 LiOH (NaOH 可任意取代 LiOH) 调节至 pH 约为 11。一经完全水解成酸 (由分析性 RPHPLC 测定)，就加入 TFA 将反应混合物酸化至 pH 约为 2 - 3，并经制备性的 C - 18 RPHPLC 分离所要化合物。NMR 和 MS 与标题化合物结构一致。

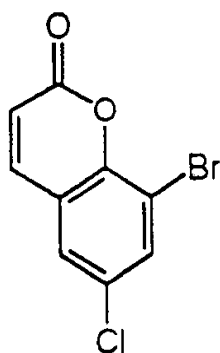
实施例 233

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3 - 溴 - 5 - 氯 - 2 - 羟基苯丙酸的三氟乙酸盐的一水合物的制备



步骤 A

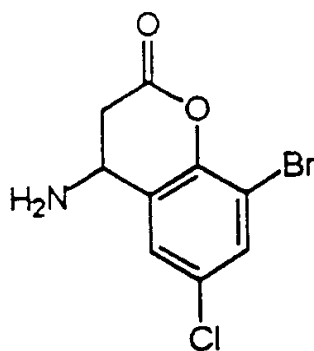
5



10 将 3 - 溴 - 5 - 氯水杨醛 (11.0g, 0.047mol) 和三乙胺 (5.6ml) 的乙醚 (14.0ml) 溶液在回流下加热 4 小时。将反应冷却至室温并在真空下除去挥发物。将所得固体在 EtOAc 和碳酸氢钠水溶液间分配, 并分离两层溶液。用 EtOAc 再萃取水层并合并有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空下除去挥发物, 得到一固体 (13.5g,)。NMR 和 MS 与预期结构一致。

步骤 B

15



20

按照 J. Rico, Tett. Let., 1994, 35, 6599 - 6602 的方法将步骤 A 所得产物 (10.0g, 0.039mol) 转变成 (RS) - 4 - 氨基 - 6 - 氯 - 8 - 溴 - 氢化香豆素的盐酸盐 (5.1g, 18.5mmol), 方法做以下改进: 通过加

25 双 - 三甲硅烷基氨基化锂到步骤 A 的香豆素中所得的产物, 在后处理前于 0 °C 加入一当量 HOAc, 使其骤冷。

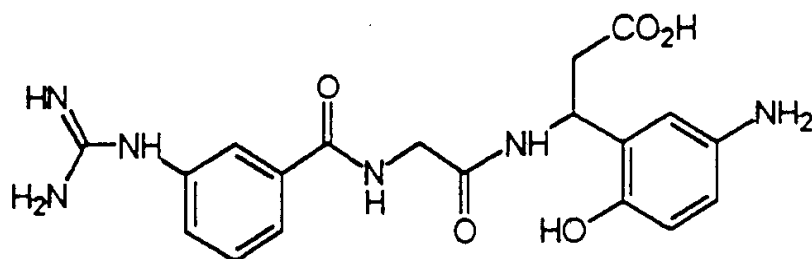
步骤 C

基本上使用实施例 230 的方法, 将步骤 B 产物 (4.0g, 0.013mol) 与 GHIA HCl (3.3g, 0.012mol) 偶合, 但是, 以步骤 B 所得化合物代替

30 实施例 30 步骤 A 化合物, 在经 C - 18 RPHPLC 纯化并按照实施例 232 步骤 C 方法水解合适的流份后, 得所要化合物 (TFA 盐), 冷冻干燥后为松软的白色粉末 (4.8g)。NMR 和 MS 与预期结构一致。

实施例 234

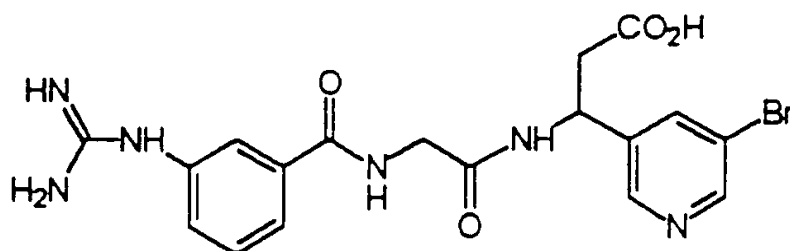
(±) 5 - 氨基 - β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 2 - 羟基苯丙酸的双(三氟乙酸)盐的一水合物的制备



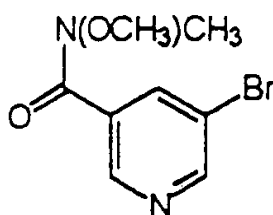
将实施例 226 的产物 (0.5g) 溶于 AcOH : H₂O (2 : 1, 60ml) 中, 并加入 3 % 的钨/碳 (0.5g, Aldrich)。用氢气 (20 psig) 给反应混合物加压, 并在剧烈搅拌下反应 2 小时。过滤除去催化剂并浓缩混合物得到一粘稠的油状物。将油状物溶于水中, 并通过 C - 18 RPHPLC 分离所要化合物。NMR 和 MS 与预期结构一致。

实施例 235

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 5 - 溴吡啶 - 3 - 丙酸的双(三氟乙酸)盐的一水合物的制备



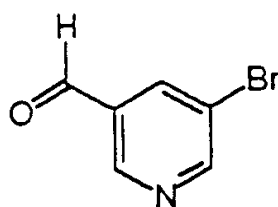
步骤 A



向 5 - 溴烟酸 (20.0g, 0.10mol), O, N - 二甲基羟基胺 (9.8g, 0.1mol) 和 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺的盐酸盐的 DMF (200ml) 溶液中加入 1 - 羟基三唑 (200ml, 0.5M 的 DMF 溶液, 0.10mol) 和三乙胺 (19.7ml, 0.14mol), 并将反应混合物剧烈
5 搅拌 18 小时。在 60 °C 下真空除去挥发物, 直到所剩为糊状物。将反应混合物分配到乙酸乙酯 (300ml) 和饱和的碳酸氢钠水溶液中, 分离两层溶液并用 EtOAc 再萃取水层。合并有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩得到一暗黄色油状物 (21.4g)。NMR 和 MS 与预期结构一致。

步骤 B

10

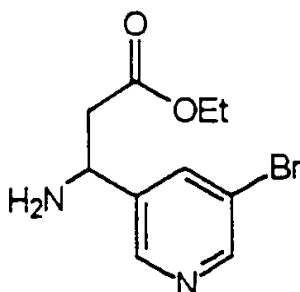


15

将在 THF (300ml) 中的步骤 A 产物 (12.9g, 0.053mol) 溶液冷却至 0 °C, 并通过注射器加入在 THF (53ml 的 1.0M 标准液, Aldrich) 的 LAH。0.5 小时后, 加入 KHSO₄ (19.6g, 0.13mol, 在 100ml 水中)。几分钟后, 加入稀的 HCl 水溶液 (50ml) 并分离有机层, 干燥 (Na₂SO₄)
20 并除去挥发物, 得到一黄色油状物, 放置后固化。通过升华纯化固体, 得到标题化合物, 为白色固体 (7.8g)。NMR 和 MS 与预期结构一致。

步骤 C

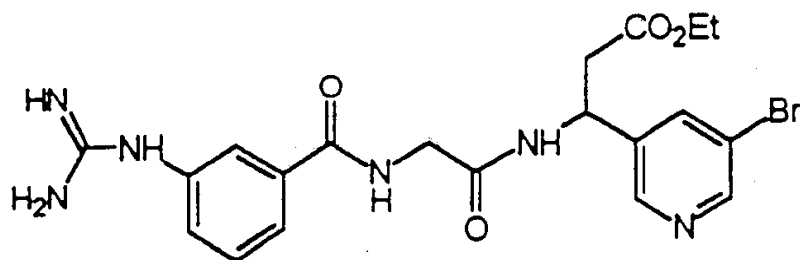
25



基本上按照实施例 1 步骤 A 和 B 的方法来制备上面 β - 氨基酸酯的
30 盐酸盐, 但是, 以步骤 B 的化合物 (6.24g, 0.034mol) 代替步骤 A 中的 3 - 吡啶甲醛, 并保持比例不变。通过 C - 18 RPHPLC 分离产物, 得到 di - TFA 盐。NMR 和 MS 与预期结构一致。

步骤 D

5



基本上使用实施例 230 步骤 B 的方法，将步骤 C 产物与 GIHA HCl (0.5g, 1.8mmol) 偶合，但是，以上面步骤 C 的产物 (和相应地两当量的 NMM) 代替实施例 230 步骤 A 的产物。通过 C-18 RPHPLC 将产物的乙酯作为其 di-TFA 盐分离。NMR 和 MS 与预期结构一致。

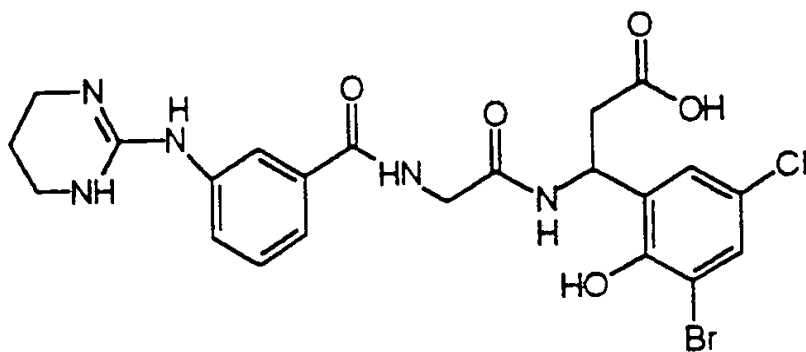
步骤 E

基本上使用实施例 232 步骤 C 的方法，将步骤 D 的产物 (200mg) 水解为相应的酸。通过 C-18 RPHPLC 分离产物得到其 di-TFA 盐，冷冻干燥得到标题化合物，为白色固体 (150mg)。NMR 和 MS 与预期结构一致。

实施例 236

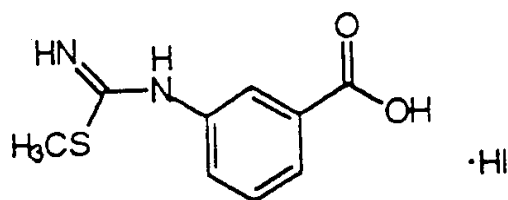
(±) 3-溴-5-氯-2-羟基-β-[[2-[[[3-[(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基)氨基]苯基]-羧基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸的三氟乙酸盐的一水合物的制备

25



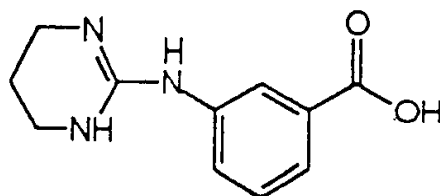
步骤 A

30



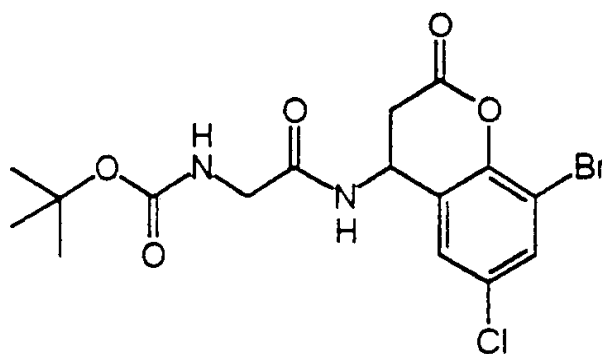
向在乙醇（无水，140ml）中的1-（3-羧基苯基）-2-硫脲（14.0g, 71.3mmol）溶液中加入碘甲烷（10.2g），并将溶液回流2.5小时。在60℃下，真空除去挥发物，得到一黄色油状物。用叔丁基甲基醚处理并除去挥发物，得到一黄色泡沫状物，冷却后变硬。NMR和MS与预期结构一致。

步骤 B



向溶解在DMA（50ml）中的步骤A的产物（5.0g, 0.015mol）中加入催化量的DMAP和1,3-丙二胺（1.2g, 0.016mol），在100℃下加热溶液48小时。除去挥发物直到剩下浓稠的油状物。用EtOAc、Et₂O和MeOH（50ml）顺序处理，通过过滤分离得到一固体。将产物悬浮于在二噁烷中的4N HCl中，并搅拌几小时。过滤所得固体，用Et₂O洗涤并干燥，得到固体（800mg）。NMR和MS与所预期的HCl盐酸结构一致。

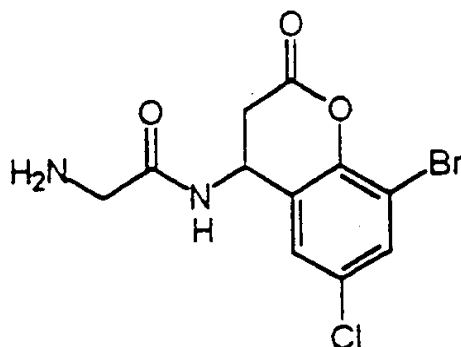
步骤 C



向溶在THF（50ml）中的实施例233步骤B制得的（RS）-4-氨基-6-氯-8-溴-氢化香豆素的盐酸盐（2.6g）的溶液中加入三乙胺（1.0ml）和N-t-Boc-甘氨酸-N-羟基琥珀酰亚胺酯（2.0g, Sigma），并让反应进行完全。除去挥发物并将残余物分配在EtOAc和水中。分离有机层，用稀释的HCl水溶液和饱和碳酸氢钠溶液

洗涤并干燥 (Na_2SO_4) 和浓缩得到一暗色泡沫体 (3.2g)。此产物可直接用于下一步而不需进一步纯化。

步骤 D



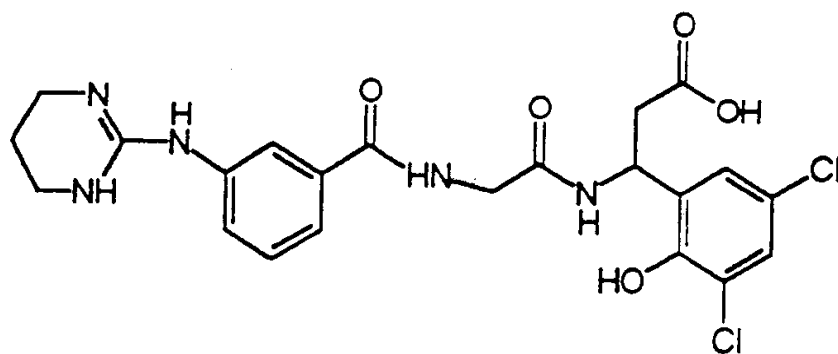
向充分搅拌的 HCl 溶液 (4N 二噁烷溶液) (Aldrich) 中加入溶于二噁烷 (20ml) 中的步骤 C 所得混合物, 使 BOC 保护基被去掉。放气中止反应 (大约 0.5 小时), 除去挥发物, 得到一深色残余物, 以乙醚一起研磨, 过滤, 得到一黄色固体 (2.46g)。NMR 和 MS 与所预期结构一致, 为盐酸盐。

步骤 E

基本上使用实施例 230 步骤 B 的方法, 使步骤 D 的产物 (1.4g) 和步骤 B 的产物 (1.0g) 偶合。当偶合反应完成时, 从粗反应混合物中除去挥发物。反应混合物再依次溶于二噁烷: 水中并通过加 NaOH 水溶液调至 pH 约为 11。保持 pH 在 10 以上直到通过分析性 RPHPLC 监测确认, 水解完成。这时加入 TFA 调节 pH 至 2 - 3, 通过制备性 C - 13 RPHPLC 分离得到所要产物 (冷冻干燥后为 0.35g)。NMR 和 MS 与预期结构一致, 为 TFA 盐。

实施例 237

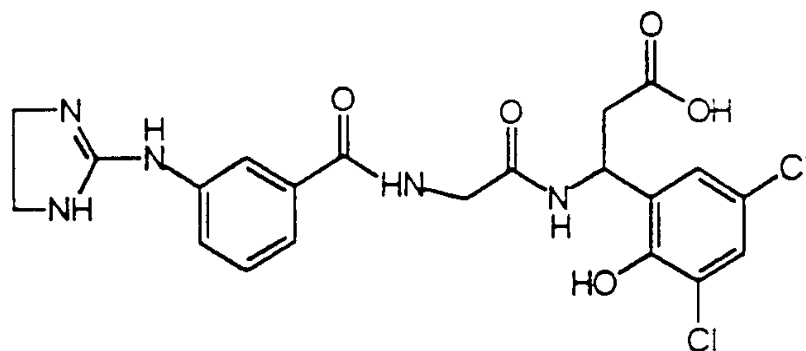
(±) 3, 5 - 二氯 - 2 - 羟基 - β - [[2 - [[3 - [(1, 4, 5, 6 - 四氢嘧啶 - 2 - 基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的三氟乙酸盐的一水合物的制备



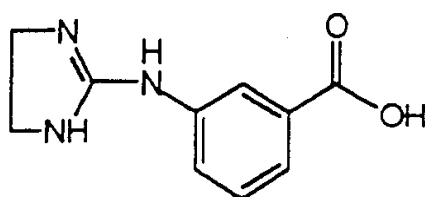
基本上使用实施例 236 方法和条件来制备上述化合物 (350mg), 但是, 按照实施例 233 步骤 A 和 B 的方法, 用由相应水杨醛配制的 (RS) - 4 - 氨基 - 6, 8 - 二氯 - 氢化香豆素的盐酸盐代替步骤 E 中的 (RS) - 4 - 氨基 - 6 - 溴 - 8 - 氯氢化香豆素的盐酸盐. NMR 和 MS 与预期结构一致, 为 TFA 盐。

实施例 238

(±) 3, 5 - 二氯 - β - [[2 - [[3 - [(4, 5 - 二氢 - 1H - 吡咯烷 - 2 - 基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 2 - 羟基苯丙酸的三氟乙酸盐的一水合物的制备

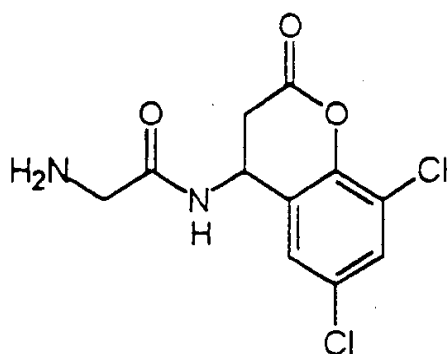


步骤 A



按照实施例 236 步骤 A 和 B 的方法制备上面化合物，但是，以 1, 2 - 乙二胺 (1, 2 - diaminoethane) 代替步骤 B 的 1, 3 - 丙二胺。

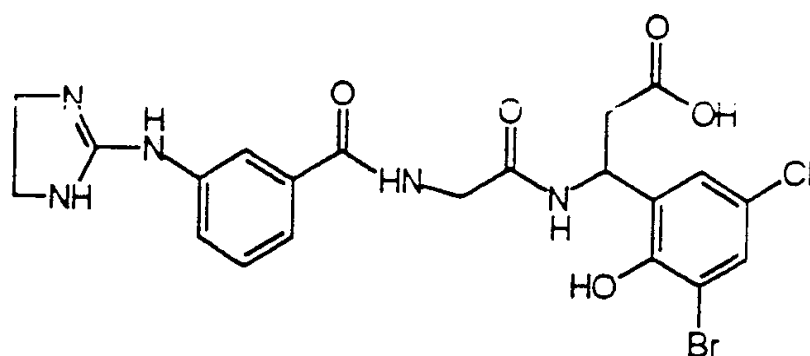
步骤 B



按照实施例 237 的偶合方法，将步骤 A 的产物与上述化合物的盐酸盐 (实施例 237 制备的) 偶合，制得所要的最终产物 (300mg)。NMR 和 MS 与预期结构一致，为 TFA 盐。

实施例 239

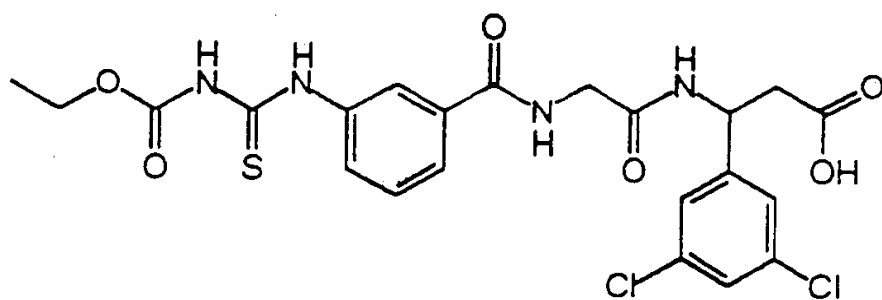
(±) 3 - 溴 - 5 - 氯 - β - [[2 - [[[3 - [(4, 5 - 二氢 - 1H - 吡咯烷 - 2 - 基) 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 2 - 羟基苯丙酸的三氟乙酸盐的一水合物的制备



按照实施例 238 的方法制备上面化合物，但是，以实施例 238 步骤 A 的产物代替实施例 237 步骤 B 的产物。NMR 和 MS 与预期结构一致。为 TFA 盐。

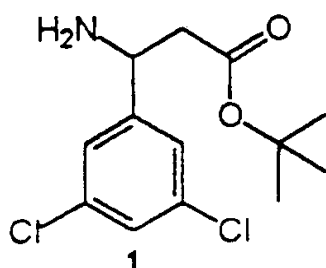
实施例 240

3, 5 - 二氯 - β - [[2 - [[[3 - [[(乙酯基) 氨基] 硫代甲基] 氨基] 苯基] - 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的制备



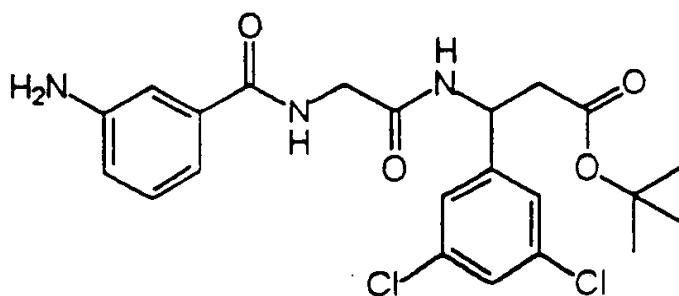
步骤 A

3 - 氨基 - 3 - (3,5 - 二氯苯基) 丙酸叔丁酯



在 N_2 气氛下，在一钢瓶中制备 13.5g 的 1 - 溴 - 3,5 - 二氯苯 (Aldrich, 13.5g)、丙烯酸叔丁酯 (Aldrich, 11.1ml)、三乙胺 (8.4ml)、 $Pd(OAc)_2$ (0.12g)、三 - p - 甲苯膦 (0.9g) 和乙腈 (20ml) 的混合物。将容器密封并在 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 下加热 16 小时。加入氯仿 (40ml) 到冷的反应混合物中，并用乙醚和水萃取混合物。用水洗涤有机相，用 $MgSO_4$ 干燥并在真空下浓缩。将残余物快速通过硅胶过滤，用在己烷中的 8 % 的乙酸乙酯洗脱，得到 13g 稠的液体。在钢瓶中，将此产物 (12.6g)、叔丁醇 (35ml) 和氨 (40ml) 的混合物，在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 加热 25 小时 (压力，温室是 130 psi；在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ ，500 psi)。冷却和排气后，真空下浓缩内容物。用乙酸乙酯 (100ml) 萃取残余物并冷却，加入稀盐酸 (1N，100ml)。用固体 K_2CO_3 碱化水相，并用乙醚和二氯甲烷萃取。用 K_2CO_3 干燥有机相并真空浓缩，得到上述化合物 (11g)，为浓稠的红棕色液体。

步骤 B



5

在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下，向在 CH_2Cl_2 中的搅拌着的 3 - 硝基苯甲酰氯 (7g, Aldrich) 中，加入甘氨酸甲酯的盐酸盐 (5g, Aldrich)，再加入三乙胺 (20ml)。在 16 小时中，将混合物温热至室温。除去挥发物并用乙酸乙酯和水萃取残余物。用水洗涤有机相，用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。在四氢呋喃 (50ml) 的氢氧化锂水溶液 (50ml, 1M) 中搅拌残余物 15 分钟。除去挥发物并用盐酸 (50ml, 3M) 处理残余物，用乙酸乙酯和水萃取。用水洗涤有机相，用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下，向在四氢呋喃 (15ml) 中的搅拌着的残余物 (2.24g) 溶液中依从加入 4 - 甲基吗啉 (1.1ml, Aldrich) 和氯甲酸异丁酯 (1.3ml, Aldrich)。30 分钟后，加入 3 - 氨基 - 3 - (3, 5 - 二氯苯基) 丙酸叔丁酯 (2.91g, 步骤 A 制备)。在 2 小时内，将混合物温热至室温。除去挥发物并用乙酸乙酯和水萃取残余物。用水洗涤有机相，用 MgSO_4 干燥并真空下浓缩。将在四氢呋喃和乙醚 (1 : 1, 30ml) 中的残余物溶液和 3 % Pd/C (0.5g) 在 5 psi 氢气压的帕尔氢化器中振摇 5 小时。过滤混合物并浓缩滤液，得到上述化合物，为浓稠的胶状物。该样品可直接使用，不需进一步纯化。

步骤 C

将在甲苯 (5ml) 中的步骤 B 化合物 (1.2g) 和乙酯基异硫氰酸酯 (Aldrich, 0.3 μL) 的混合物在回流下加热 30 分钟。浓缩混合物并用硅胶层析处理残余物，得到标题化合物的叔丁基酯 (0.78g)，为白色固体。在 $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下，将该叔丁基酯 (0.3g) 的三氟乙酸 (4ml) 溶液放置 16 小时。除去挥发物并通过 HPLC 纯化残余物，得到标题化合物，为白色固体。

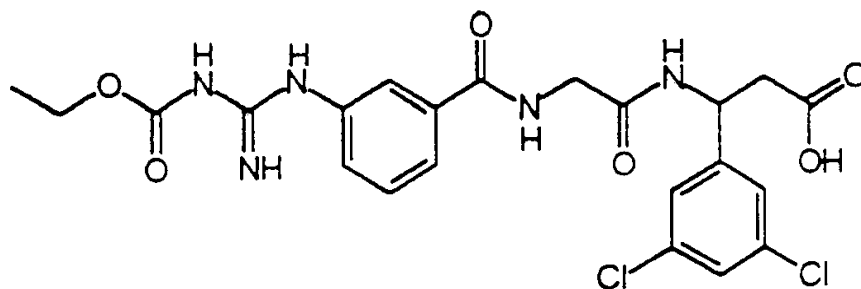
30 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 0.5\text{ H}_2\text{O}$

计算值: C, 48.01; H, 4.21; N, 10.18; S, 5.83

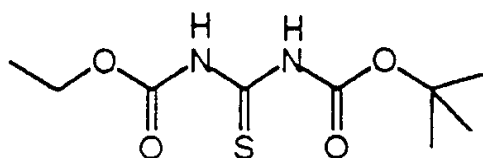
实测值: C, 47.61; H, 4.11; N, 9.94; S, 5.83。

实施例 241

3,5 - 二氯 - β - [[2 - [[3 - [[[(乙酯基) 氨基] 亚氨基甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的三氟乙酸盐的一水合物的制备

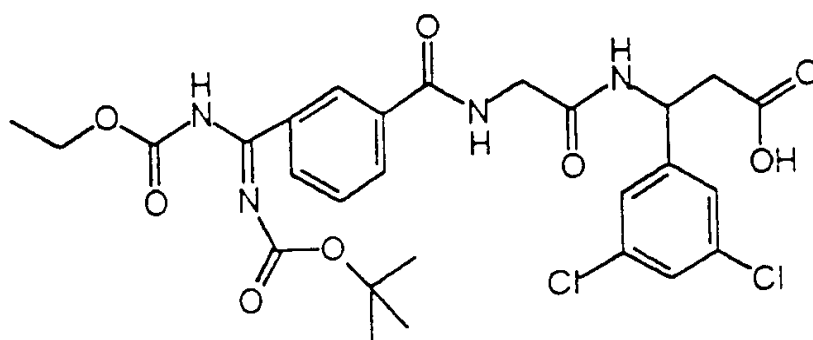


10 步骤 A



15 将在甲苯 (15ml) 中的氨基甲酸叔丁酯 (Lancaster, 5g) 和乙酯基异硫氰酸酯 (Aldrich, 5ml) 的混合物在回流下加热 2 小时。在 16 小时内, 将溶液冷却至室温。将沉淀物过滤并用己烷洗涤, 得到上述化合物 (5.5g), 为白色固体。

20 步骤 B

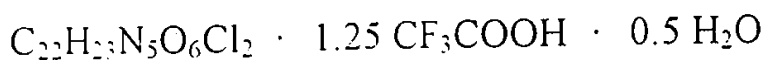


30 向搅拌着的实施例 240 步骤 B 制得的化合物 (1.3g) 和步骤 A 产物 (0.7g) 的 DMF (7ml) 溶液中, 依次加入氯化汞 (0.77g) 和三乙胺 (0.8ml)。将混合物在 1 小时中温热至室温并继续搅拌 1 小时以上。

用乙酸乙酯稀释混合物并通过硅藻土过滤。用水洗涤滤液， MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过色谱法纯化残余物，得到上述化合物，为白色固体。

步骤 C

5 在三氟乙酸（10ml）中的步骤 B 产物（0.5g）的溶液，在 23°C 下放置 2 小时。除去挥发物并通过 HPLC 纯化残余物，得到标题化合物。为白色固体。



计算值：C, 42.96; H, 3.86; N, 10.23; Cl, 10.35

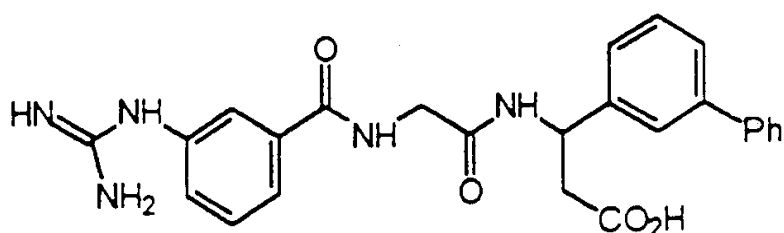
实测值：C, 43.21; H, 3.49; N, 10.20; Cl, 10.52。

10

实施例 242

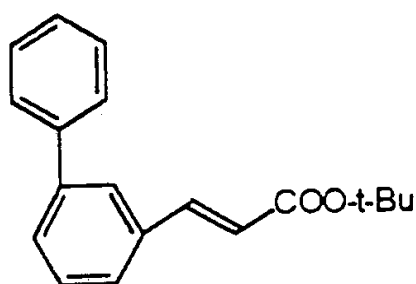
β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基][1,1'-联苯基] - 3 - 丙酸的制备

15



步骤 A

20



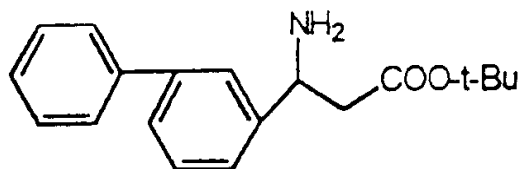
25

将在 15ml 二甲基甲酰胺中的 9.64g（41.4mmol）3 - 溴联苯、5.8ml（4.2g, 41mmol）的三乙胺、6.73g（52.6mmol）的丙烯酸叔丁酯、624mg（2.05mmol）的三 - p - 甲苯膦和 83mg 的乙酸钯的混合物在油浴中于 110°C 下搅拌过夜。冷却后，将混合物分配在乙酸乙酯和水中并用乙酸乙酯进一步萃取水层。用盐水洗涤合并的有机萃取物，用硫酸钠干燥，过滤并浓缩。硅胶色谱分离残余物，用二氯甲烷和己烷作洗

脱剂，得到上述化合物（10.5g），为淡黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.77-7.36 (m, 9H), 7.69 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 1.58 (s, 9H).

5 步骤 B



10

将 10.5g (37.5mmol) 步骤 A 产物、50ml 液氨、5.2g 乙酸和 80ml 叔丁醇的混合物在 100 °C 下加热 18 小时。冷却后，浓缩混合物并将其分配到乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液中。用乙酸乙酯进一步萃取水层，用盐水洗涤合并的有机萃取物，用硫酸钠干燥，过滤并蒸发。用硅胶色谱分离残余物，先用乙酸乙酯，然后用 10 % 甲醇 - 1 % 氢氧化铵 - 89 % 乙酸乙酯作为洗脱剂洗脱，得到上述化合物（4.75g），为无色油状物。

15

分析计算 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot 1/8 \text{H}_2\text{O}$ (MW 299.65):

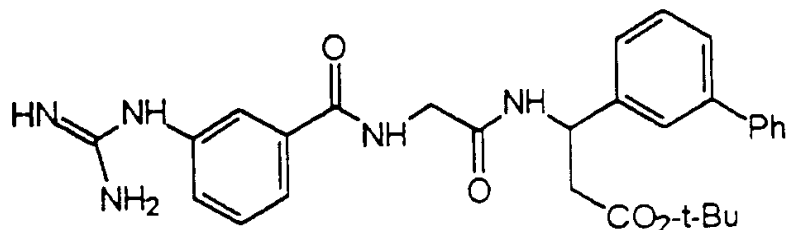
计算值: C, 76.16; H, 7.74; N, 4.67

实测值: C, 76.29; H, 7.57; N, 4.66。

20 步骤 C

β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基][1,1'-联苯基] - 3 - 丙酸 1,1 - 二甲基乙基酯

25



向搅拌着的 20ml 无水二甲基甲酰胺中的实施例 M 的化合物（1.00g, 3.66mmol）溶液中，在氩气和冰浴条件下，加入 476 μl （3.84mmol）的 N - 甲基哌啶，产生白色固体。搅拌 15 分钟后，滴加 500 μl 的氯甲酸异丁酯（3.84mmol），并继续搅拌约 20 分钟，得到均匀的溶液。加入

30

5ml 二甲基甲酰胺中的步骤 B 产物 (1.09g, 3.66mmol) 溶液, 并在室温下搅拌混合物过夜。浓缩混合物得到 2.88g 橙色油状物。用反相制备性 HPLC 处理 1.50g 粗混合物, 用 90 % 到 50 % 的三氟乙酸水溶液 - 乙腈梯度洗脱, 然后蒸干适合的流份, 得到上述化合物 (800mg), 为白色固体。

5 ^1H NMR (CDCl_3 -DMSO) 8.93 (br s, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.81-7.12 (m, 13H), 5.46 (dd, 1H), 4.12 (t, 2H), 2.88 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 1.31 (s, 9H).

步骤 D

10 将在 10ml 二氯甲烷中的 800mg 步骤 C 产物的溶液加到 10ml 三氟乙酸中, 并在室温下搅拌混合物过夜。浓缩后, 用反相制备性 HPLC 纯化, 以三氟乙酸水溶液 - 乙腈的混合物洗脱, 蒸发适合的流份后, 得到上述化合物 (250mg), 为纯白固体。

分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot \text{CF}_3\text{COOH} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (MW 581.53):

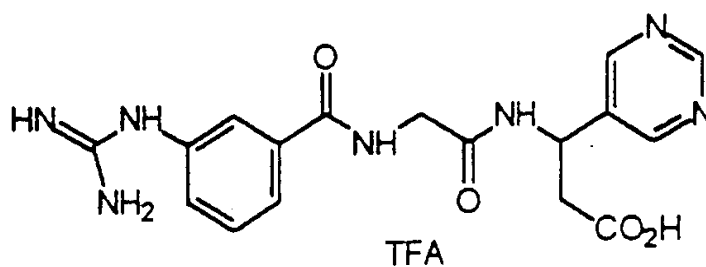
15 计算值: C, 55.77; H, 4.33; N, 12.04。

实测值: C, 55.81; H, 4.57; N, 11.68。

实施例 243

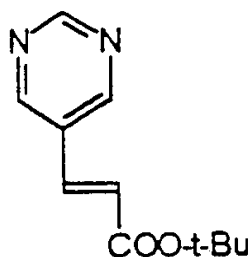
β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基][嘧啶 - 5 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备

20



25

步骤 A

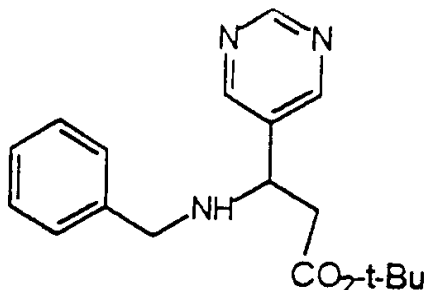


30

在 11ml 乙腈中的 5.00g (31.1mmol) 5 - 溴嘧啶、 3.14g (31.1mmol) 的三乙胺、 5.06g (39.5mmol) 的丙烯酸叔丁酯、 475mg 的三 - o - 甲苯膦和 63mg 的乙酸钯混合物, 在氩气中, 在回流下搅拌 8 小时。冷却后, 将混合物分配在乙酸乙酯和水中。用乙酸乙酯进一步萃取水层, 用盐水洗涤合并的有机萃取物, 用硫酸钠干燥、过滤并蒸发。硅胶色谱法纯化残余物, 用 30 - 50 % 乙酸乙酯 - 己烷梯度洗脱, 得到上述化合物 (0.99g), 为白色晶体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 9.19 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.53 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 1.55 (s, 9H).

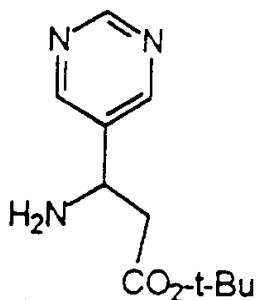
步骤 B



将在 70 - 80 °C 油浴中的 1.28g (6.21mmol) 的步骤 A 产物的苄胺 (12ml) 溶液搅拌过夜。冷却后, 蒸去过量的苄胺。用硅胶色谱法纯化残余物, 用 50 % 乙酸乙酯 - 己烷作为洗脱剂, 得到上述化合物 (1.33g), 为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 9.18 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 7.21 (m, 5H), 4.14 (t, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 1.41 (s, 9H).

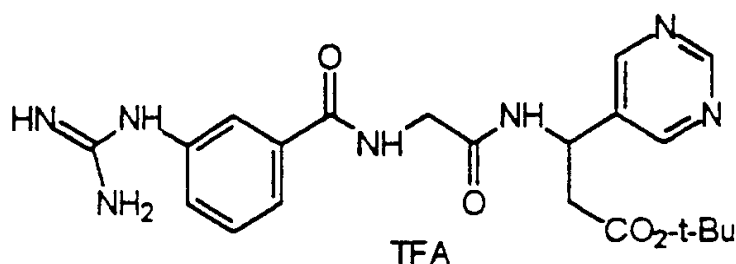
步骤 C



向 50ml 4 : 1 的乙醇 - 环己烯中的 1.33g (4.25mmol) 的步骤 B 产物溶液中加入 10 % Pd/C。在氩气和回流下搅拌混合物过夜, 加入 35mg 吡啶鎓的对甲苯磺酸盐, 继续回流 8 小时。冷却后, 过滤, 并浓缩滤液。残余物通过硅胶过滤, 10 % 甲基 - 乙酸乙酯洗脱, 得到上述化合物 5 (852mg), 为蜡状的固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 9.26 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 4.46 (dd, 1H), 2.64 (m, 2H), 1.81 (br s, 1H), 1.43 (s, 9H) .

步骤 D



15

在氩气下, 向在冰浴中搅拌着的 m - 胍基马尿酸 (1.04g, 3.82mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (8ml) 溶液中滴加入 398mg (4.01mmol) 的 N - 甲基吡啶, 产生白色固体。将混合物搅拌 10 分钟, 然后加入 1.03g (4.01mmol) 的固体二丁二酰亚胺碳酸酯。搅拌 1.5 小时后, 得到澄清均匀的溶液, 向其中加入 852mg (3.82mmol) 步骤 C 产物的溶液。室温下搅拌过夜后, 将混合物蒸干。用反相 HPLC 处理混合物, 三氟乙酸水溶液和乙腈的混合物为洗脱剂, 然后, 蒸发适合的流分, 得到上述化合物 (230g), 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 - DMSO) 10.58 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.57 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.79-7.11 (m, 4H), 5.36 (dd, 1H), 4.07 (t, 2H), 2.90 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 1.35 (s, 9H) .

步骤 E

将 230mg 步骤 D 产物溶于 20ml 1:1 的二氯甲烷 - 三氟乙酸中, 所得混合物在室温下搅拌过夜。蒸发后, 反相 HPLC 处理混合物, 用三氟乙酸水溶液 - 乙腈混合物洗脱, 然后蒸发适合的流分得到上述化合物

(183mg), 为白色固体。

分析 $C_{17}N_{19}N_7O_4$ CFCOOH $1/2H_2O$ (MW 508.41):

计算值: C, 44.89; H, 3.97。

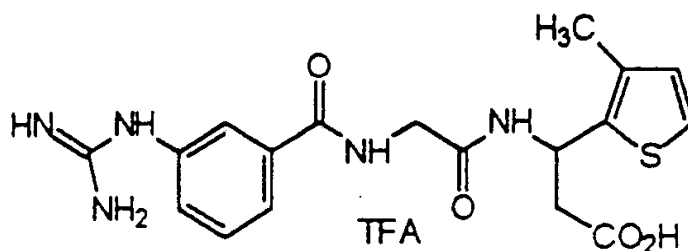
实测值: C, 44.75; H, 4.16。

5

实施例 244

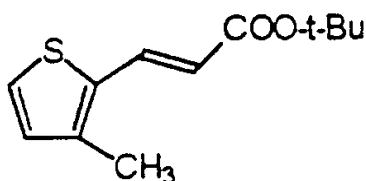
β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3 - 甲基噻吩 - 2 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备

10



步骤 A

15



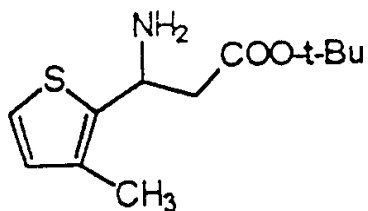
20

在氩气下, 在 20ml 乙腈中的 10.0g (56.5mmol) 2 - 溴 - 3 - 甲基噻吩、 10.5ml (9.18g, 71.8mmol) 的丙烯酸叔丁酯、 15.7ml (11.4g, 113mmol) 的三乙胺、 857mg 的三 - o - 甲苯膦和 113mg 的乙酸钯的混合物, 在回流下搅拌 8 小时。冷却后, 混合物在乙酸乙酯和水中分配, 用乙酸乙酯进一步萃取水层, 用硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 过滤并蒸发, 得到上述化合物 (12.7g), 为暗红色油状物。

25

^1H NMR ($CDCl_3$) 7.78 (d, $J=15Hz$, 1H), 7.24 (d, $J=6Hz$, 1H), 6.87 (d, $J=6Hz$, 1H), 6.13 (d, $J=15Hz$, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

30 步骤 B



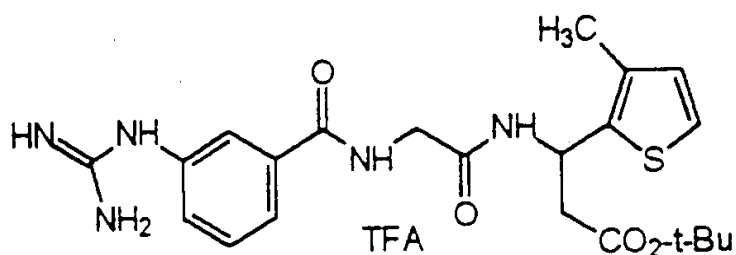
5

按实施例 242 步骤 B 方法, 将 8.00g (35.7mmol) 的步骤 A 产物与氨反应。50 % 乙酸乙酯 - 己烷为洗脱剂, 用硅胶色谱法处理粗产物, 得到上述产物 (1.78g), 为红色油状物, 放置析出结晶。

10 ¹H NMR (CDCl₃) 7.11 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 2.58 (m, 2H) , 2.23 (br s, 2H) , 2.21 (s, 3H) , 1.44 (s, 9H) .

步骤 C

15 β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3 - 甲基噻吩 - 2 - 丙酸的 1, 1 - 二甲基乙酯



20

在氩气下, 向在冰浴中搅拌着的 1.13g (4.15mmol) m - 胍基马尿酸的 20ml 无水二甲基甲酰胺溶液中, 滴加入 530μl (432mg, 4.36mmol) 的 N - 甲基哌啶, 产生白色固体。向该混合物中加入 1.12g (4.36mmol) 的固体二丁二酰亚胺碳酸酯 (disuccinimidyl carbonate), 并搅拌所得混合物 30 分钟, 得到澄清溶液。加入在 8ml 二甲基甲酰胺中的步骤 B 产物 (1.00g, 4.15mmol) 溶液, 在室温下搅拌过夜。蒸发除去挥发物, 得到 3.8g 残余物。反相 HPLC 处理 1.5g 该混合物, 用三氟乙酸水溶液 - 乙腈作洗脱剂, 然后蒸发适合的流分得到上述化合物 (171mg), 为灰白色固体。通过转化步骤 D 中描述的鉴别。

30

步骤 D

在室温下, 将在 15ml 1:1 的二氯甲烷 - 三氟乙酸中的 167mg 步骤 C 产物的溶液搅拌过夜。反相 HPLC 处理残余物, 用三氟乙酸水溶液 - 乙腈洗脱, 然后蒸发适合的流分, 得到上述化合物 (103mg), 为白色固体。

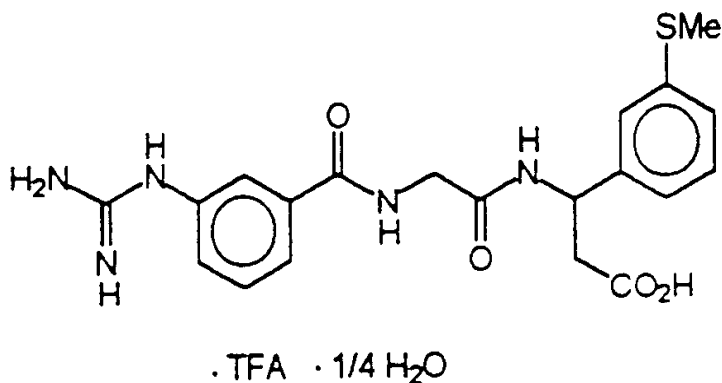
分析 $C_{18}N_{21}N_5O_4S CF_3COOH$ (MW 517.48):

计算值: C, 46.42; H, 4.29; N, 13.53

实测值: C, 46.88; H, 4.52; N, 13.24。

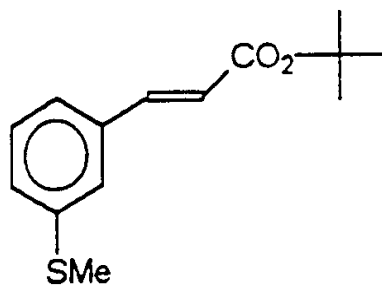
实施例 245

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3 - (甲硫基) 苯丙酸的三氟乙酸盐的制备



步骤 A

3 - [3 - (甲硫基) 苯基] - 2E - 丙酸的 1,1 - 二甲基乙基酯



将在 20ml DMF 中的乙酸钨 (110mg, 0.00049mol)、3 - 溴苯硫基甲烷 (10g, 0.05mol)、丙烯酸叔丁酯 (7.7g, 0.06mol) 三 - 对 - 甲
苯膦 (0.76g, 0.0025mol) 三乙胺 (5.1g, 0.05mol) 的溶液在 120 °C 下
加热 20 小时。过滤除去固体, 并用 CH_2Cl_2 洗涤。浓缩滤液得一油状固
体。加入乙酸乙酯并过滤除去固体。浓缩滤液得到油状物。通过硅胶色

1

实测值: C, 67.33; H, 7.24。

(±) β - 氨基 - 3 - [3 - (甲硫基) 苯基] 丙酸的 1,1 - 二甲基乙基酯的单盐酸盐



15

20

实测值: C, 54.89; H, 7.36; N, 4.41。

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3 - (甲硫基)苯丙酸的 1,1 - 二甲基乙基酯的三氟乙酸盐



在 0 °C, 将 N - 甲基哌啶 (0.6 9g, 0.007mol) 加到在 20ml DMF 中的实施例 M 的化合物 (0.91g, 0.00334mol) 中。形成白色沉淀。10 分钟后加入 IBCF (0.47g, 0.00351mol)。15 分钟后, 加入在 6ml DMF 中的步骤 B 产物 (1.01g, 0.00334mol) 的溶液。除去冰浴并在室温下搅拌溶液 20 小时。浓缩溶液得到橙色浆状物。用反相 HPLC 纯化产物、
5 [CH₃CN/H₂O (0.06 % TFA)]。NMR 证明了其结构。

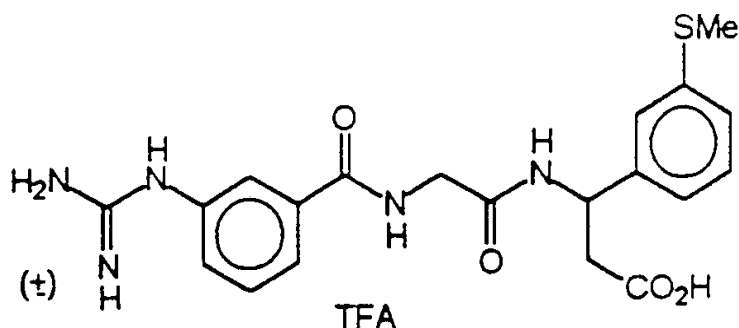
分析计算 C₂₄H₃₁N₅O₄S.TFA.1/2 H₂O (608.64)

计算值: C, 51.31; H, 5.47; N, 11.51

实测值: C, 51.46; H, 5.67; N, 11.51

10 步骤 D

15



将在 10ml CH₂Cl₂/ TFA (1:1) 中的步骤 C 产物 (0.50g), 在室温下搅拌 24 小时。浓缩后得到一浅黄色油状物。通过反相 HPLC (CH₃CN / H₂O. 0.06 % TFA) 纯化产物。NMR 证明了其结构。
20

分析计算 C₂₀H₂₃N₅O₄S.TFA.1/4 H₂O (548.03):

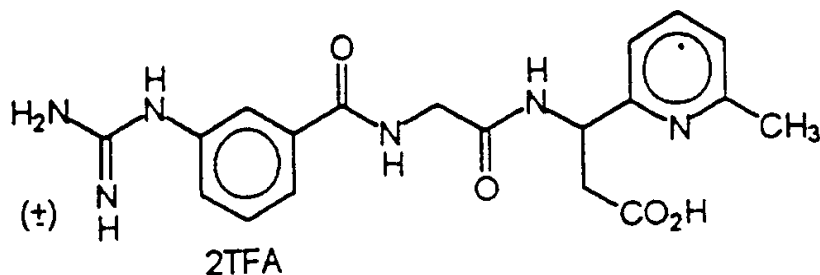
计算值: C, 48.22; H, 4.51; N, 12.78.

实测值: C, 48.19; H, 4.66; N, 12.80.

实施例 246

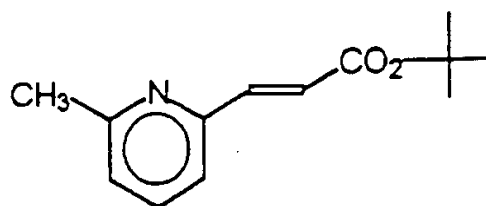
25 (±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 6 - 甲基吡啶 - 2 - 丙酸的双 (三氟乙酸) 盐的制备

30



步骤 A

3 - (6 - 甲基 - 2 - 吡啶基) - 2E - 丙酸的 1,1 - 二甲基乙基酯



5

10 将在 150ml 甲苯中的 6 - 甲基 - 2 - 吡啶甲醛 (9.0g, 0.074mol) 和 (叔丁基羰基亚甲基) 三苯膦 (28.0g, 0.074mol) 溶液在 85 - 90 °C 加热 5 小时, 然后在室温下搅拌 20 小时。过滤除去白色固体并浓缩滤液。加入 1:1 的甲苯/己烷 (100ml) 使产生更多的白色沉淀, 过滤除去。浓缩滤液得油状物。通过硅胶色谱法纯化产物。NMR 证明了其结构。

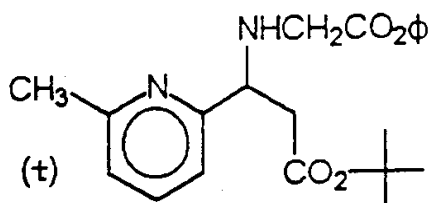
分析计算 $C_{13}H_{17}NO_2$ (219.29):

计算值: C, 71.21; H, 7.81; N, 6.39.

15 实测值: C, 70.84; H, 7.81; N, 6.32.

步骤 B

(±) 6 - 甲基 - β - [[(苯氧羰基) 甲基] 氨基] - 吡啶 - 2 - 丙酸的 1,1 - 二甲基乙基酯



20

25 将在苄胺 (48.9g, 0.456mol) 中的步骤 A 产物 (5.0g, 0.0228mol) 溶液在 80 °C 下加热 6 小时, 然后在 100 °C 加热 20 小时。在 115 °C 加热溶液 3 小时, 然后浓缩得到油状物。通过硅胶色谱法纯化产物。通过 NMR 证明其结构。

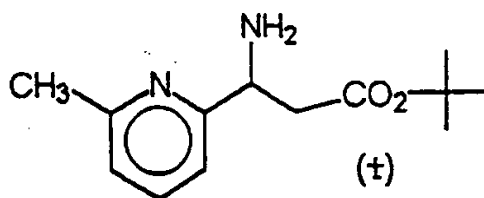
分析计算 $C_{20}H_{26}N_2O_2$ (326.44):

计算值: C, 73.59; H, 8.03; N, 8.58.

30 实测值: C, 73.12; H, 8.14; N, 8.41.

步骤 C

(±) β - 氨基 - 6 - 甲基吡啶 - 2 - 丙酸的 1,1 - 二甲基乙基酯



5

在 5 psi 和室温下，用催化量的 4 % 的 Pd/C 处理在 3A EtOH (100ml) 中的步骤 B 产物 (5.7g, 0.017mol) 48 小时。过滤后，浓缩滤液得到油状物。通过硅胶色谱法纯化产物。用 NMR 证明其结构。

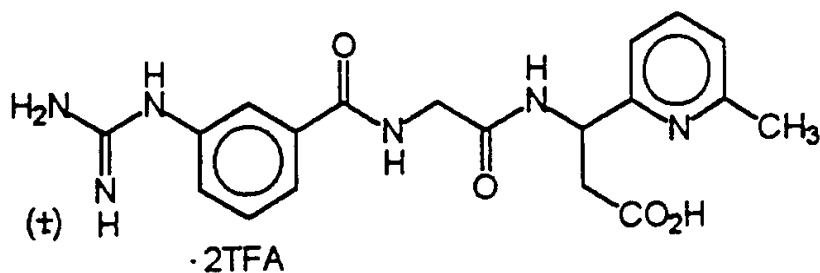
分析计算 $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot 0.3m H_2O$ (242.62):

10 计算值: C, 64.35; H, 8.60; N, 11.55.

实测值: C, 64.15; H, 8.38; N, 11.46.

步骤 D

15



20

按照实施例 245 步骤 C 和 D 所描述的方法依次反应，但是以 (±) β - 氨基 - 6 - 甲基吡啶 - 2 - 丙酸的 1,1 - 二甲基乙基酯代替 (±) β - 氨基 - 3 - (甲磺基) 苯丙酸的 1,1 - 二甲基乙基酯，制得标题化合物。用 NMR 证明其结构。

分析计算 $C_{23}H_{24}N_6O_8F_6$ (626.47):

计算值: C, 44.10; H, 3.86; N, 13.41.

25

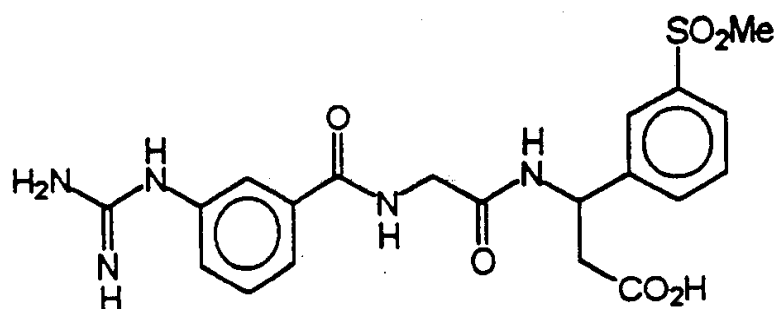
实测值: C, 44.12; H, 3.70; N, 13.36.

实施例 247

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3 - (甲磺酰基) 苯丙酸的双 (三氟乙酸) 盐的制备

30

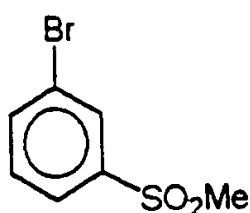
5



步骤 A

甲基 - 3 - 溴苯砜

10



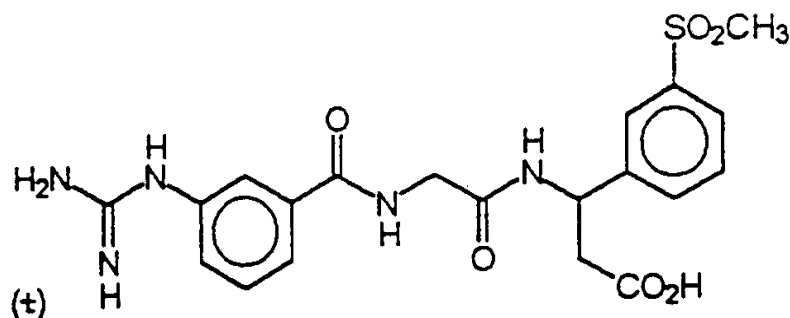
15

将在 250ml 水中的过硫酸氢钾制剂 (Oxone[®] 90.8g, 0.15mol) 溶液加到搅拌着的在 250ml MeOH 和 200ml 丙酮中的 3 - 溴苯硫基甲烷 (15g, 0.0739mol) 溶液中。在室温下搅拌混合物 20 小时。浓缩溶液除去 MeOH 和丙酮。加入水 (400ml) 并将产物萃取入 EtOAc。用 Na₂SO₄ 干燥 EtOAc, 过滤并浓缩得到一固体。用 NMR 证明其结构。

20

步骤 B

25



按照实施例 245 步骤 A - D 所描述的方法依次反应, 但是, 以甲基 - 3 - 溴苯砜代替 3 - 溴苯硫基甲烷, 制得标题化合物。

30 分析计算

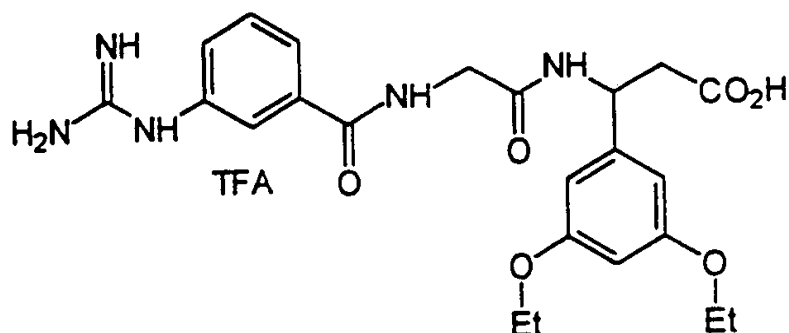
C₂₀H₂₃N₅O₆S · 2TFA (689.55):

计算值: C, 41.81; H, 3.65; N, 10.16; S, 4.65.

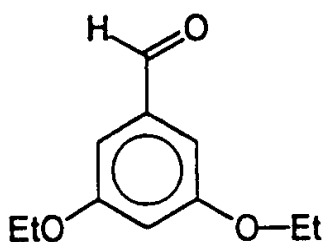
实测值: C, 41.91; H, 3.74; N, 10.45; S, 5.15.

实施例 249

(±) β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二乙氧基苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

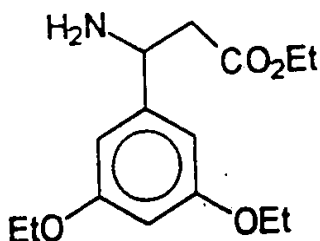


步骤 A



向在 DMF (100ml) 中的 3,5 - 二羟基苯甲醛 (10g) 中加入 K_2CO_3 (20g) 和乙基碘 (20g) 。在 25 °C , 搅拌 3 天。加入水 (250ml) 并将产物萃取到乙酸乙酯中。分离有机层, 用水、盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥, 得到 3,5 - 二乙氧基苯甲醛 (12g), 为深色油状物。该物质用作下一步反应的原料。MS 和 H - NMR 与预期一致。

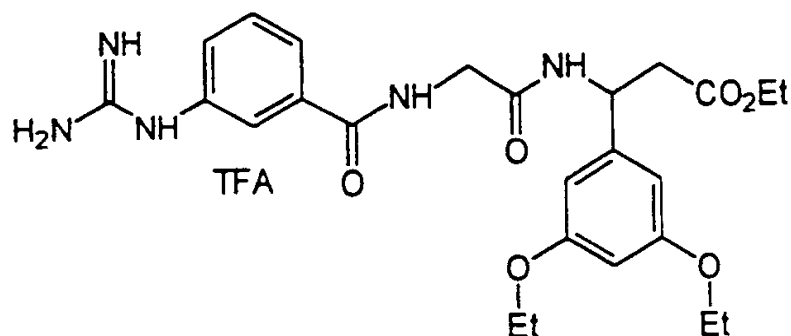
步骤 B



向在乙醇 (70ml) 中的 3,5 - 二乙氧基苯甲醛 (步骤 A) (10g) 中加入乙酸铵 (12.5g), 再加入丙二酸单乙酯 (6.0g) 。回流下搅拌

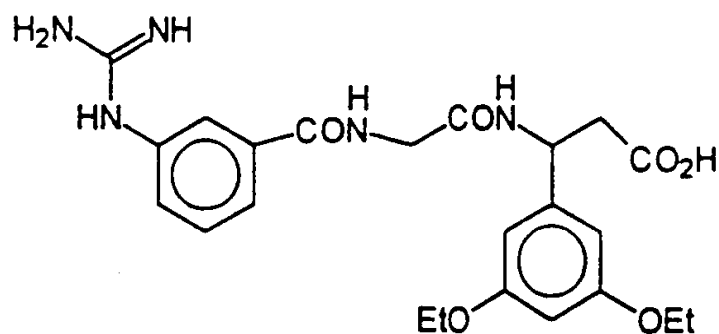
反应混合物 5 小时。冷却溶液，减压除去乙醇。将混合物分配到 HCl 水溶液（100ml）和乙酸乙酯中。去掉有机层并用固体 K_2CO_3 碱化酸层。将所得混合物分配到二氯甲烷（150ml）和水层中，分离并用 Na_2SO_4 干燥有机层。蒸发溶剂得到 DL - 3 - 氨基 - 3 - （3, 5 - 二乙氧基苯基）丙酸乙酯，为油状物。加入乙醚（100ml），然后加入在二噁烷中的 HCl（20ml, 4N）并强烈搅拌 1 小时。过滤收集 HCl 盐（6.3g）。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺基碳酸酯（DSC）（1.0g, 0.4mmol）加入在无水二甲基甲酰胺（6ml）中的实施例 M 化合物（1.0g, 0.4mmol）中，然后加入二甲基氨基吡啶（100mg）。20 分钟后，加入 3 - 氨基 - 3 - （3, 5 - 二乙氧基苯基）丙酸乙酯的盐酸盐（1.1g, 0.5mmol），然后加入 NMM（2.0ml）。完成反应后（1 - 16 小时），反相色谱法纯化产物（水/乙腈）得到白色固体（1.1g）。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

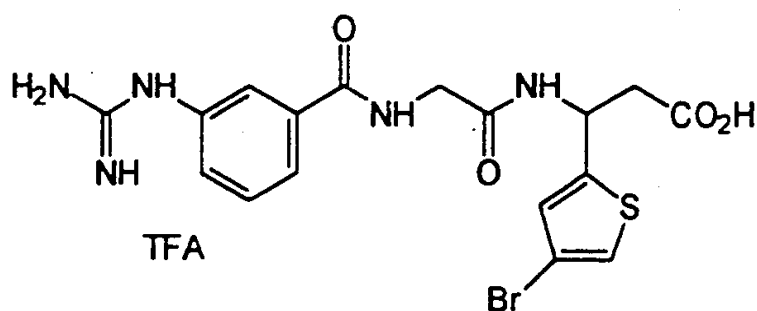
步骤 D



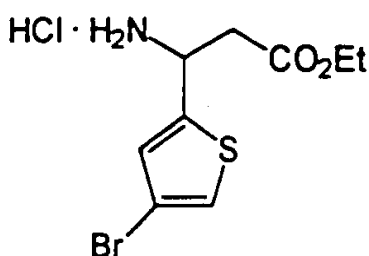
将步骤 C 制得的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3, 5 - 二乙氧基苯基) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶解于水/乙腈 (1 : 1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应, 并通过 HPLC 监测。在水解完成后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸直至 pH = 2。通过反相色谱法纯化产物 (水/乙腈) 得到 255mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 ¹H - NMR 与预期结构一致。

实施例 250

β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - 溴噻吩 - 2 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备

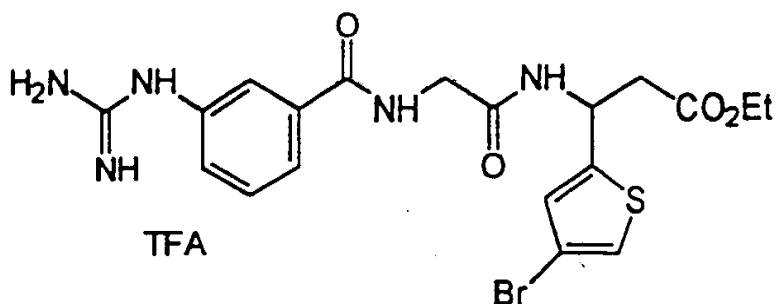


步骤 A



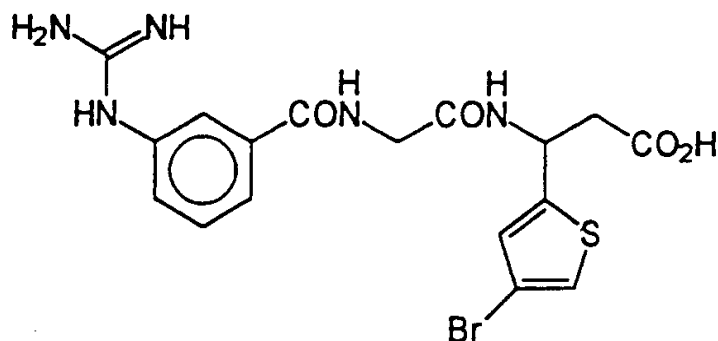
向乙醇 (70ml) 中的 3 - 溴噻吩 - 5 - 甲醛 (Aldrich) (10g) 中加入乙酸铵 (2.5 当量), 然后加入丙二酸单乙酯 (1.1 当量)。将反应混合物回流搅拌 5 小时。冷却溶液, 减压下除去乙醇。加入 HCl 水溶液 (100ml) 并以乙酸乙酯分配混合物。丢掉有机层并用固体 K₂CO₃ 碱化酸层。将所得混合物分配在二氯甲烷 (150ml) 中, 分离并用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发溶剂得到 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 溴噻吩) 丙酸乙酯, 为油状物。加入乙醚 (100ml), 然后加入在二噁烷中的 HCl (20ml, 4N) 并剧烈搅拌 1 小时。过滤收集 HCl 盐 (6.3g)。MS 和 ¹H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B



10 将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加入在无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的方案 VII 的化合物 H (1.0g, 0.4mmol) 中, 然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg), 20 分钟后, 加 DL - 氨基 - 3 - (3 - 溴噻吩) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 然后加入 NMM (2.0ml)。当反应完成后 (1 - 16 小时), 用反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物得到白色固体 (1.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

15 步骤 C

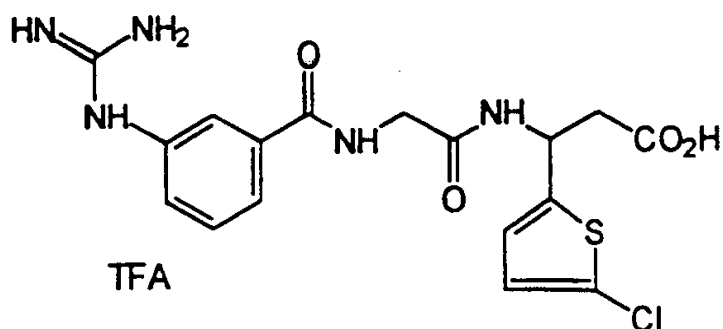


25 将步骤 B 制得的 DL 3 - 氨基 - 3 - (3 - 溴噻吩) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C, 搅拌反应, 并通过 HPLC 监测。完成水解反应 (1 - 2 小时) 后, 加入三氟乙酸至 pH = 2。通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到 255mg 标题化合物为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 251

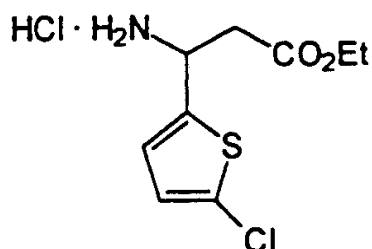
30 β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 5 - 氯噻吩 - 2 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备

5



步骤 A

10

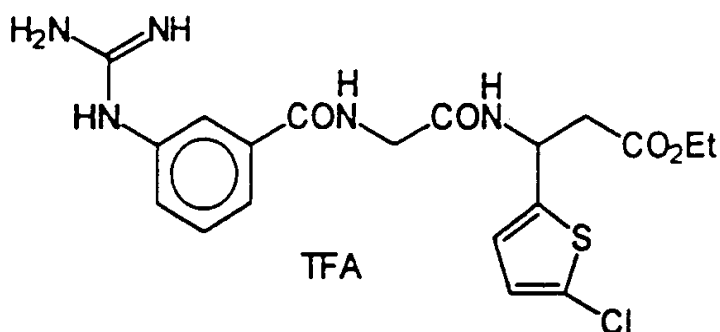


15

向在乙醇 (70ml) 中的 2 - 氯噻吩 - 5 - 甲醛 (Aldrich) (10g) 中加入乙酸铵 (2.5 当量) , 然后加入丙二酸单乙酯 (1.1 当量) 。在回流下搅拌反应混合物 5 小时。冷却溶液, 并减压下除去乙醇。加入 HCl 水溶液 (100ml) 并用乙酸乙酯分配混合物。弃去有机层并用固体 K₂CO₃ 碱化酸层。将所得混合物分配到二氯甲烷 (150ml) 中, 分离并用 Na₂SO₄ 干燥。蒸去溶剂得到 DL 3 - 氨基 - 3 - (2 - 氯噻吩) 丙酸乙酯, 为油状物。加入乙醚 (100ml) , 再加入在二噁烷中的 HCl (20ml, 4N) 并剧烈搅拌 1 小时。过滤收集其盐酸盐 (6.3g) 。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

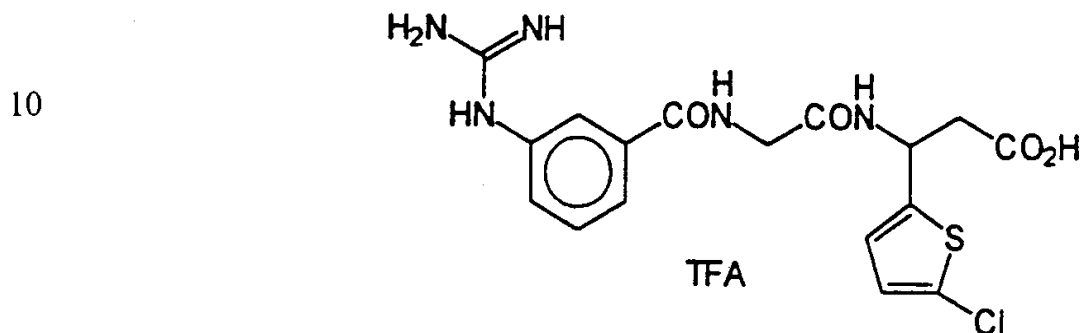
25 步骤 B

30



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的实施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 中, 然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入 DL - 氨基 - 3 - (2 - 氯噻吩) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 然后加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到白色固体 (1.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C



15

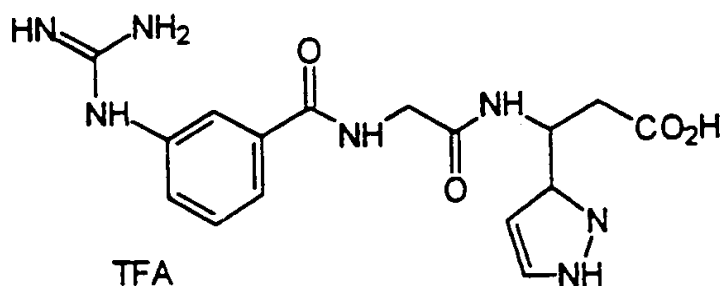
将步骤 B 制得的 DL 3 - 氨基 - 3 - (2 - 氯噻吩) 丙酸乙酯的加合物 (500mg) 溶解在水/乙腈 (1:1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应, 并通过 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸至 pH = 2。通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到 255mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

20

实施例 252

β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 1H - 吡唑 - 3 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备

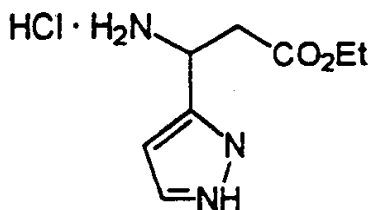
25



30

步骤 A

5

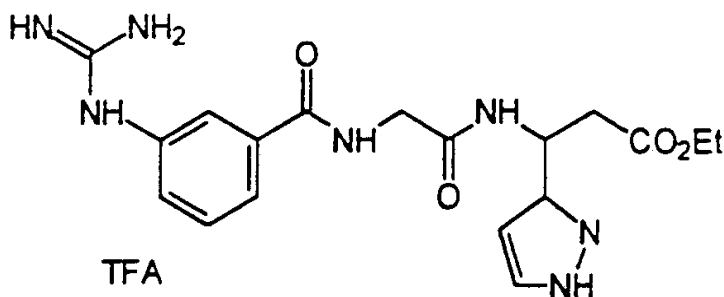


10

向 3 - 吡唑甲醛 (Maybridge) (10g) 的乙醇 (70ml) 溶液中加入乙酸铵 (2.5 当量), 接着, 加丙二酸单乙酯 (1.1 当量)。回流搅拌反应混合物 5 小时。冷却溶液, 减压除乙醇。加 HCl 水溶液 (100ml) 并以乙酸乙酯分配混合物。丢弃有机层和用固体 K_2CO_3 碱化酸层。所得混合物在二氯甲烷 (150ml) 间分配, 分离, Na_2SO_4 干燥。蒸除溶剂, 得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡唑) 丙酸乙酯, 为油状。加乙醚 (100ml), 接着, 加在二噁烷中的 HCl (20ml, 4N) 并激烈搅拌 1 小时。过滤, 收集 HCl 盐 (6.3g)。MS 和 H - NMR 与预期产物一致。

15 步骤 B

20

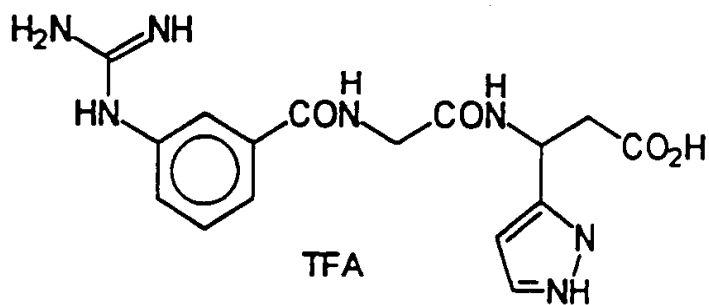


25 将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到方案 VII 中的化合物 H (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中, 接着, 加二甲氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加 DL 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡唑) 丙酸乙酯盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 接着, 加 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 产物经反相色谱 (水/乙腈) 提纯, 得白色固体 (1.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C

30

5



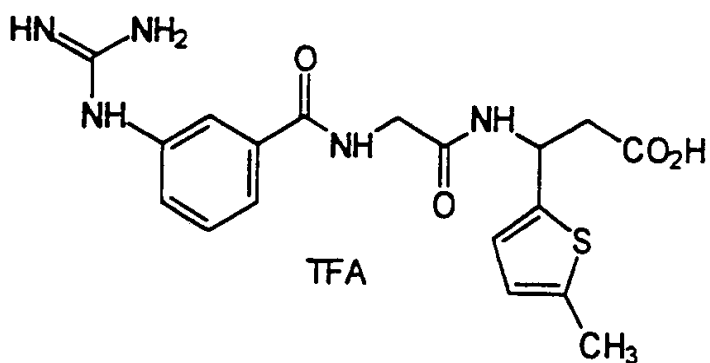
将步骤 B 所得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡唑) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 接着, 加氢氧化锂 (100mg)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。完成水解后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯 (水/乙腈), 得 255mg 标题化合物, 为白色固体。

MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

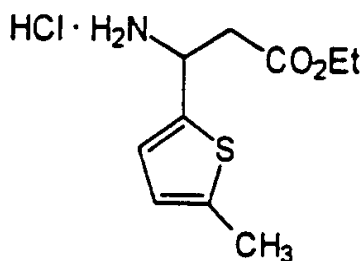
实施例 253

15 β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 5 - 甲基噻吩 - 2 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备

20



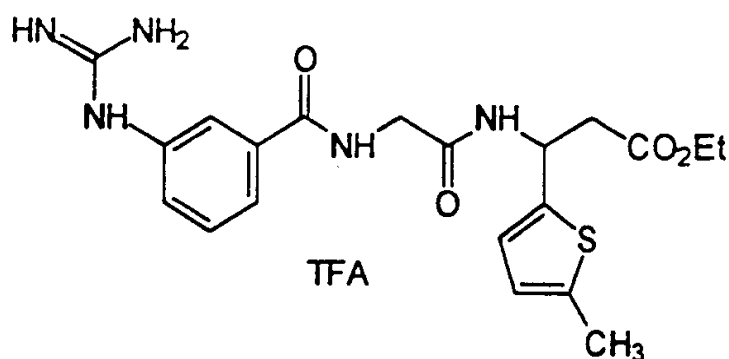
25 步骤 A



30

向 5 - 甲基噻吩 - 2 - 甲醛 (Lancaster) (10g) 的乙醇 (70ml) 溶液中加入乙酸铵 (2.5 当量), 接着, 加丙二酸单乙酯 (1.1 当量)。回流搅拌反应混合物 5 小时。冷却溶液, 减压除乙醇。加 HCl 水溶液 (100ml) 并以乙酸乙酯分配混合物。丢弃有机层和用固体 K_2CO_3 碱化酸层。所得混合物在二氯甲烷 (150ml) 间分配, 分离, Na_2SO_4 干燥。蒸除溶剂, 得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (5 - 甲基噻吩) 丙酸乙酯, 为油状。加乙醚 (100ml), 接着, 加在二噁烷中的 HCl (20ml, 4N) 并激烈搅拌 1 小时。过滤, 收集 HCl 盐 (6.3g)。MS 和 H - NMR 与预期产物一致。

10 步骤 B

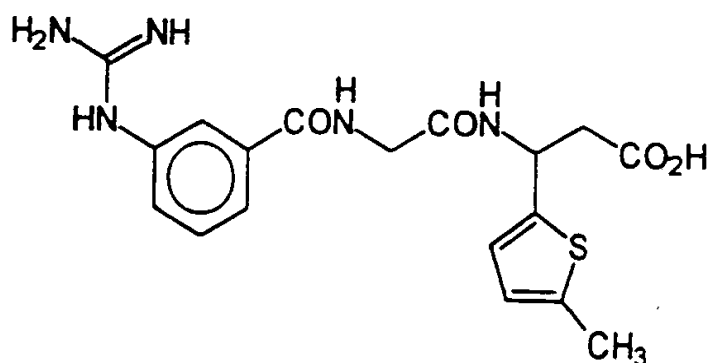


15

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到实施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中, 接着, 加二甲氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加 DL-3 - 氨基 - 3 - (5 - 甲基噻吩) 丙酸乙酯盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 接着, 加 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 产物经反相色谱 (水/乙腈) 提纯, 得白色固体 (1.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

20

步骤 C



25

30

将步骤 B 所得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (5 - 甲基噻吩) 丙酸乙酯加
合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着, 加氢氧化锂 (100mg)。
于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。完成水解后 (1 - 2 小时),
加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯 (水/乙腈), 得 255mg 标题
5 化合物, 为白色固体。

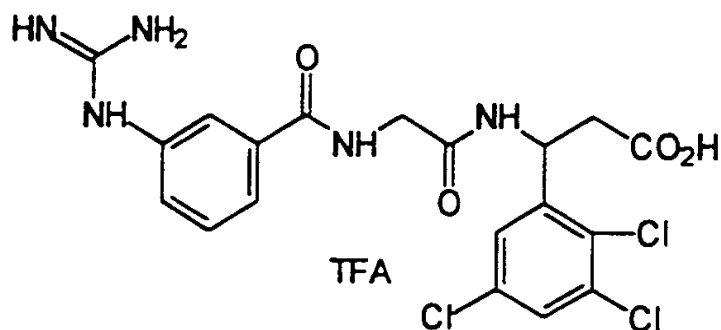
MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 254

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基]
氨基] - 2, 3, 5 - 三氯苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

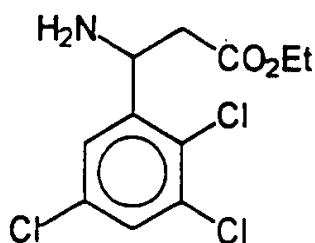
10

15



步骤 A

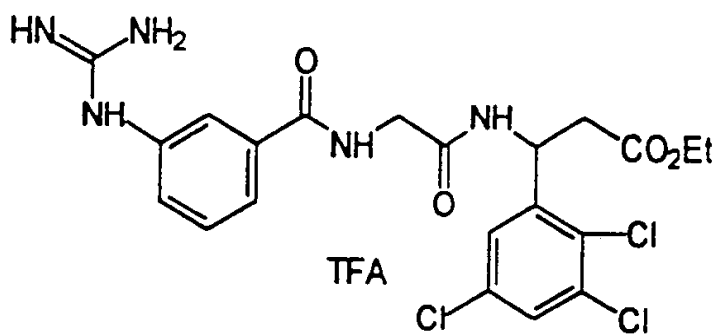
20



向 2, 3, 5 - 三氯苯甲醛 (Lancaster) (10g) 的乙醇 (70ml) 溶
25 液中加乙酸铵 (2.5 当量), 接着, 加丙二酸单乙酯 (1.1 当量)。回流
搅拌反应混合物 5 小时。冷却溶液, 减压除乙醇。加 HCl 水溶液 (100ml)
并以乙酸乙酯分配混合物。丢弃有机层和用固体 K_2CO_3 碱化酸层。所得
混合物在二氯甲烷 (150ml) 间分配, 分离, Na_2SO_4 干燥。蒸除溶剂,
得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (2, 3, 5 - 三氯苯基) 丙酸乙酯, 为油状
30 (6.3g)。MS 和 H - NMR 与预期产物一致。

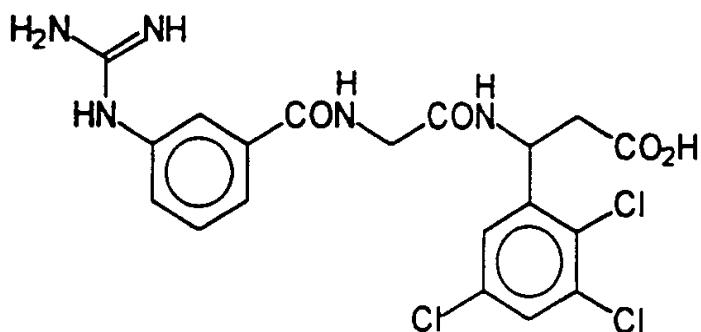
步骤 B

5



10 将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到实
施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中,
接着, 加二甲氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加 DL-3 - 氨基 - 3 -
(2, 3, 5 - 三氯苯基) 丙酸乙酯盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 接着, 加
NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 产物经反相色谱 (水/
乙腈) 提纯, 得白色固体 (1.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。
步骤 C

15



20

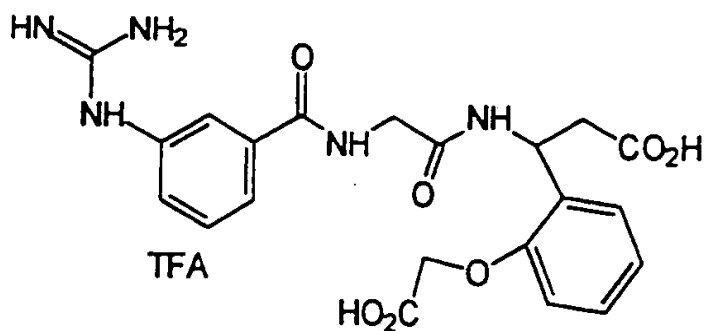
将步骤 B 所得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (2, 3, 5 - 三氯苯基) 丙酸乙
酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 接着, 加氢氧化锂
(100mg)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。完成水解后 (1
25 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯 (水/乙腈),
得 255mg 标题化合物, 为白色固体。

MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 255

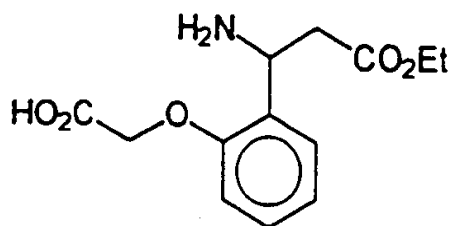
β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基]
30 氨基] - 2 (羧基甲氧基) 苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

5



步骤 A

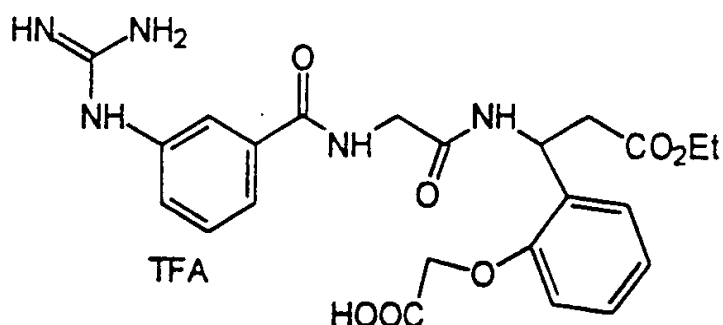
10



15 向 2 - 甲酰基苯氧基乙酸 (Fisher) (10g) 的乙醇 (70ml) 溶液
 中加乙酸铵 (2.5 当量) , 接着, 加丙二酸单乙酯 (1.1 当量) 。回流搅
 拌反应混合物 5 小时。过滤溶剂, 得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (2 - 甲酰基
 苯氧基乙酸) 丙酸乙酯, 为固体 (6.3g) 。 MS 和 H - NMR 与预期产
 物一致。

20 步骤 B

25

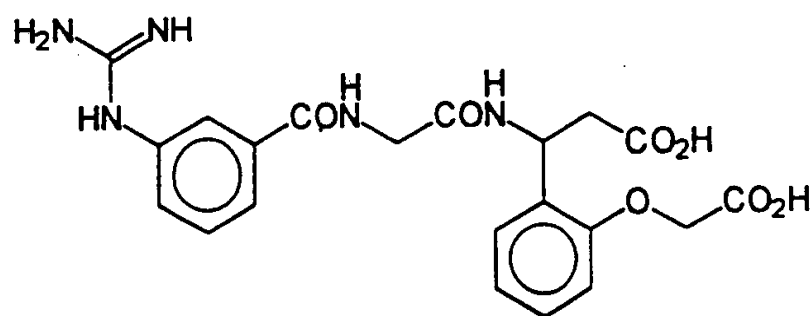


30 将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到实
 施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中,
 接着, 加二甲氨基吡啶 (100mg) 。 20 分钟后, 加 DL-3 - 氨基 - 3 -
 (2 - 甲酰基苯氧基乙酸) 丙酸乙酯盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol) , 接着,
 加 NMM (2.0ml) 。反应完成后 (1 - 16 小时) , 产物经反相色谱 (水

/乙腈)提纯,得白色固体(1.1g)。MS和H-NMR与预期结构一致。

步骤C

5



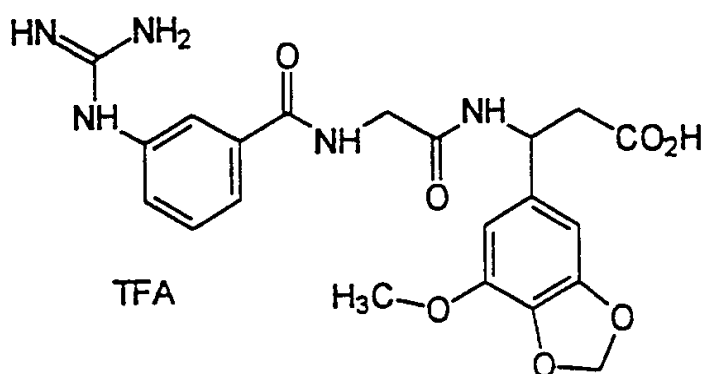
10 将步骤B所得DL-3-氨基-3-(2-甲酰基苯氧基乙酸)丙酸乙酯加合物(500mg)溶于水/乙腈(1:1)中,接着,加氢氧化锂(100mg)。于25℃下搅拌反应混合物并以HPLC监测。完成水解后(1-2小时),加三氟乙酸直至pH=2。经反相色谱提纯(水/乙腈),得255mg标题化合物,为白色固体。

15 MS和H-NMR与预期结构一致。

实施例256

β -[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-4-甲氧基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-6-丙酸的三氟乙酸盐的制备

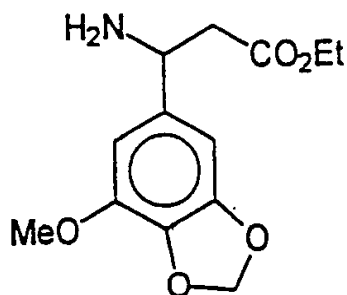
20



25

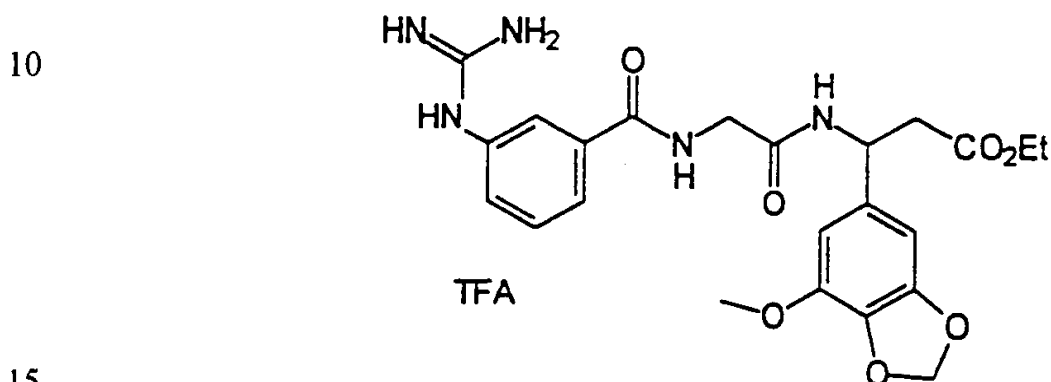
步骤A

30



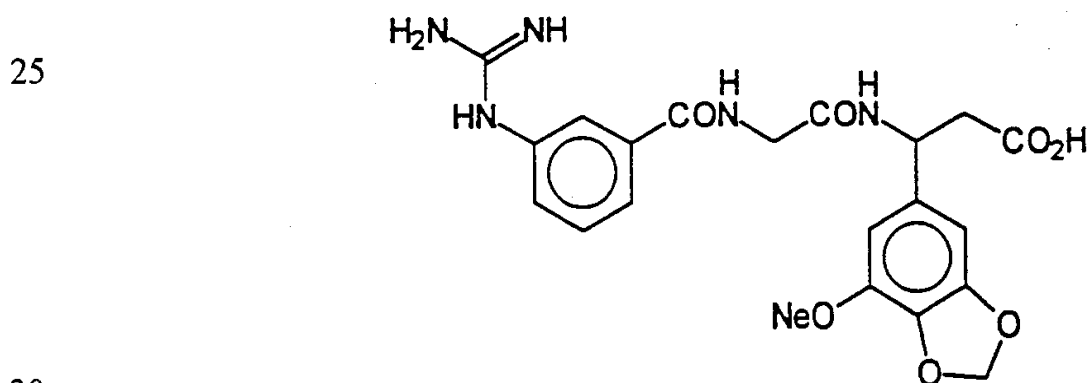
向 2 - 甲氧基 (Fisher) (10g) 的乙醇 (70ml) 溶液中加入乙酸铵 (2.5 当量) , 接着, 加丙二酸单乙酯 (1.1 当量) 。回流搅拌反应混合物 5 小时。冷却溶液, 减压除乙醇。加 HCl 水溶液 (100ml) 并以乙酸乙酯分配混合物。丢弃有机层和用固体 K_2CO_3 碱化酸层。所得混合物在二氯甲烷 (150ml) 间分配, 分离, Na_2SO_4 干燥。蒸除溶剂, 得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (2 - 甲氧基) 丙酸乙酯, 为油状 (6.3g) 。 MS 和 H - NMR 与预期产物一致。

步骤 B



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到实施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中, 接着, 加二甲氨基吡啶 (100mg) 。 20 分钟后, 加 DL-3 - 氨基 - 3 - (2-甲氧基胡椒基) 丙酸乙酯盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol) , 接着, 加 NMM (2.0ml) 。反应完成后 (1 - 16 小时) , 产物经反相色谱 (水/乙腈) 提纯, 得白色固体 (1.1g) 。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C

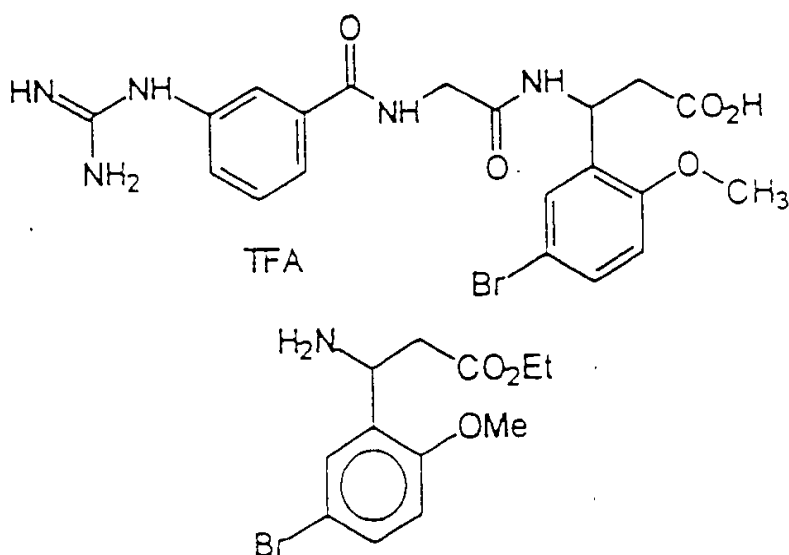


将步骤 B 所得 DL-3-氨基-3-(2-甲氧基胡椒醛)丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着, 加氢氧化锂 (100mg)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。完成水解后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯 (水/乙腈), 得 255mg 标题化合物, 为白色固体。

MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 257

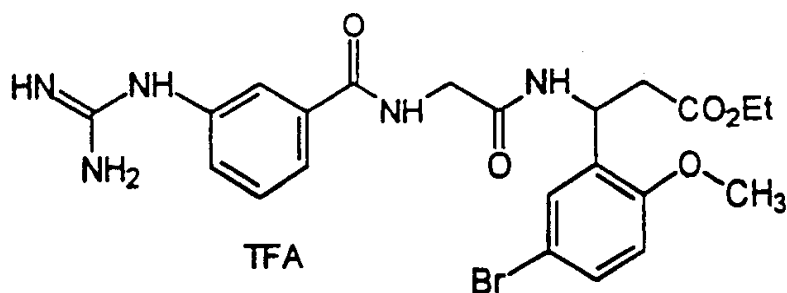
β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 5 - 溴 - 2 - 甲氧基 - 苯丙酸的三氟乙酸盐的制备



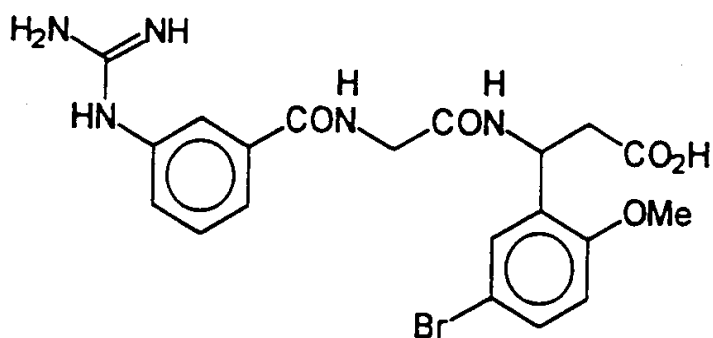
步骤 A

向 3 - 溴 - 6 - 甲氧基苯甲醛 (Aldrich) (10g) 的乙醇 (70ml) 溶液中加入乙酸铵 (2.5 当量), 接着, 加丙二酸单乙酯 (1.1 当量)。回流搅拌反应混合物 5 小时。冷却溶液, 减压除乙醇。加 HCl 水溶液 (100ml) 并以乙酸乙酯分配混合物。丢弃有机层和用固体 K_2CO_3 碱化酸层。所得混合物在二氯甲烷 (150ml) 间分配, 分离, Na_2SO_4 干燥。蒸除溶剂, 得 DL-3-氨基-3-(3-溴-6-甲氧基苯基)丙酸乙酯, 为油状 (6.3g)。MS 和 H - NMR 与预期产物一致。

步骤 B



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到实
 施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中,
 接着, 加二甲氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加 DL-3 - 氨基 - 3 -
 (3 - 溴 - 6 - 甲氧基苯基) 丙酸乙酯盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 接着,
 加 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 产物经反相色谱 (水
 /乙腈) 提纯, 得白色固体 (1.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。
 步骤 C

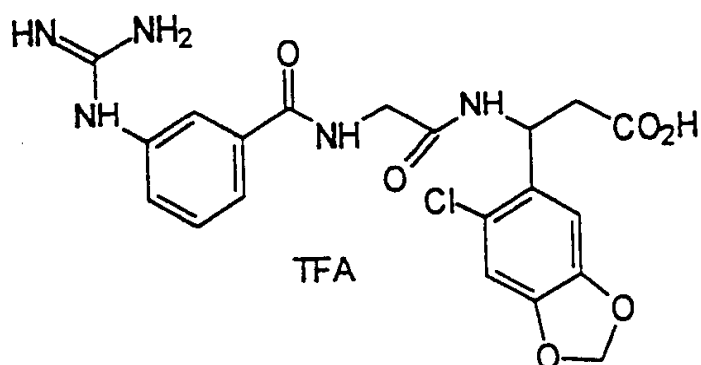


将步骤 B 所得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 溴 - 6 - 甲氧基苯基)
 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 接着, 加氢氧化
 锂 (100mg)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。完成水解后
 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯 (水/乙腈),
 得 255mg 标题化合物, 为白色固体。

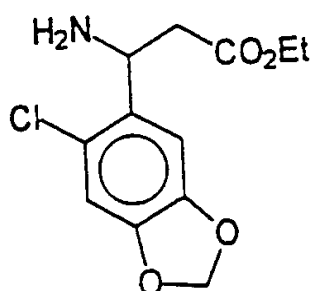
MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 258

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基]
 氨基] - 6 - 氯 - 1, 3 - 苯并二氧杂环戊烯 - 5 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备

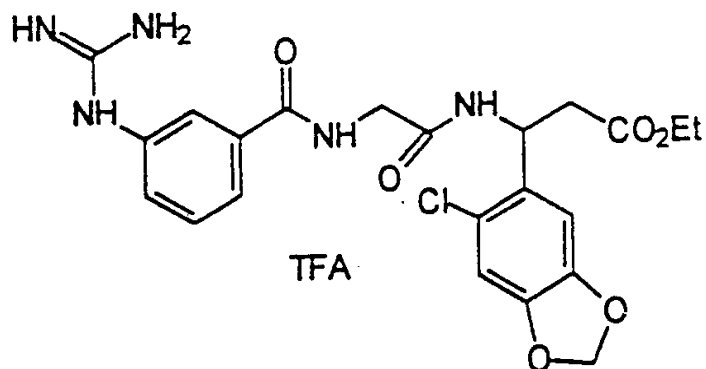


步骤 A



向 6 - 氯胡椒碱(Lancaster) (10g) 的乙醇 (70ml) 溶液中加乙酸铵 (2.5 当量), 接着, 加丙二酸单乙酯 (1.1 当量)。回流搅拌反应混合物 5 小时。冷却溶液, 减压除乙醇。加 HCl 水溶液 (100ml) 并以乙酸乙酯分配混合物。丢弃有机层和用固体 K_2CO_3 碱化酸层。所得混合物在二氯甲烷 (150ml) 间分配, 分离, Na_2SO_4 干燥。蒸除溶剂, 得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (6-氯胡椒基) 丙酸乙酯, 为油状 (6.3g)。MS 和 H - NMR 与预期产物一致。

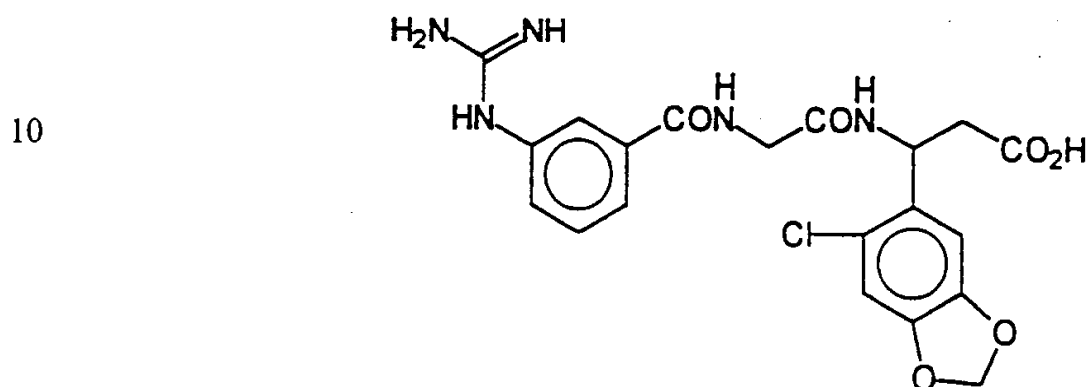
步骤 B



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到实施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中, 接着, 加二甲氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加 DL-3 - 氨基 - 3 - (3-氯胡椒基)丙酸乙酯盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 接着, 加 NMM (2.0ml)。

5 反应完成后 (1 - 16 小时), 产物经反相色谱 (水/乙腈) 提纯, 得白色固体 (1.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C



15

将步骤 B 所得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (6-氯胡椒基) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 接着, 加氢氧化锂 (100mg)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。完成水解后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯 (水/乙腈), 得 255mg 标题

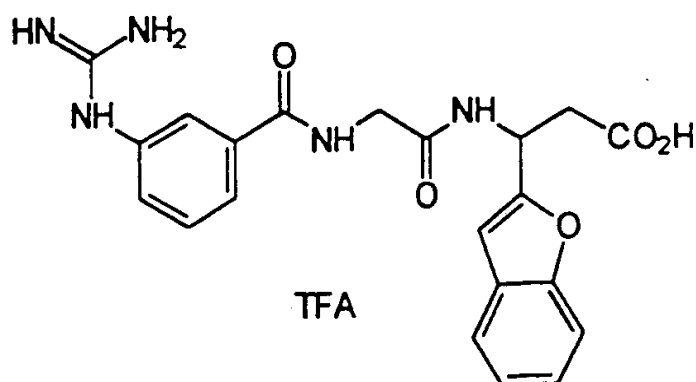
20 化合物, 为白色固体。

MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 259

β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 苯并呋喃 - 2 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备

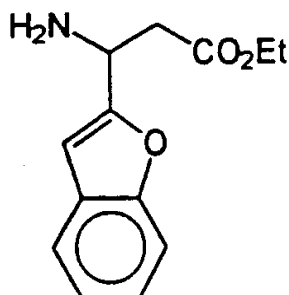
25



30

步骤 A

5

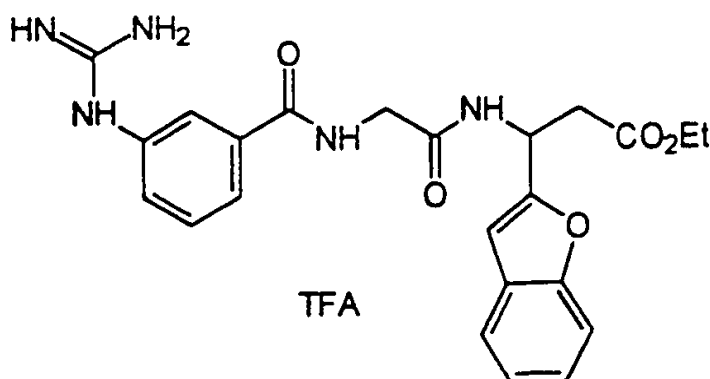


10

向 2 - 苯并呋喃甲醛 (Lancaster) (10g) 的乙醇 (70ml) 溶液
中加乙酸铵 (2.5 当量), 接着, 加丙二酸单乙酯 (1.1 当量)。回流搅
拌反应混合物 5 小时。冷却溶液, 减压除乙醇。加 HCl 水溶液 (100ml)
并以乙酸乙酯分配混合物。丢弃有机层和用固体 K_2CO_3 碱化酸层。所得
混合物在二氯甲烷 (150ml) 间分配, 分离, Na_2SO_4 干燥。蒸除溶剂,
得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (2 - 苯并呋喃基) 丙酸乙酯, 为油状 (6.3g)。
MS 和 H - NMR 与预期产物一致。

15 步骤 B

20

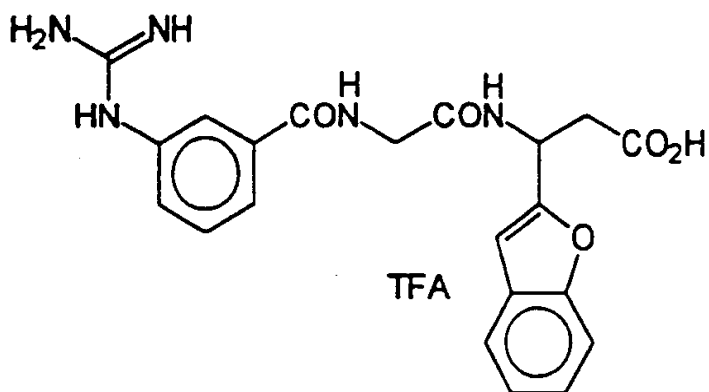


25

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到实
施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中,
接着, 加二甲氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加 DL-3 - 氨基 - 3 -
(2 - 苯并呋喃基) 丙酸乙酯盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 接着, 加 NMM
(2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 产物经反相色谱 (水/乙腈)
提纯, 得白色固体 (1.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

30 步骤 C

5



10 将步骤 B 所得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (2 - 苯并呋喃基) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 接着, 加氢氧化锂 (100mg)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。完成水解后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯 (水/乙腈), 得 255mg 标题化合物, 为白色固体。

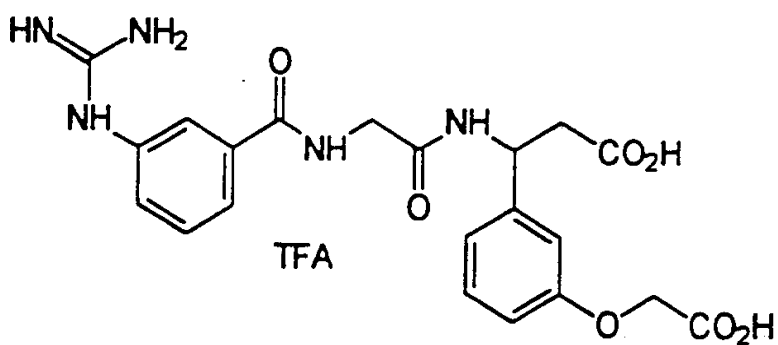
MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

15

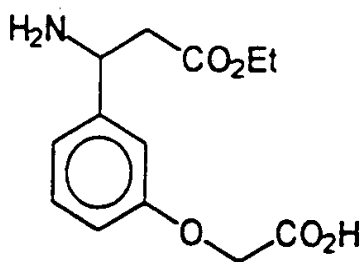
实施例 260

β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3 - (羧基甲氧基) 苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

20



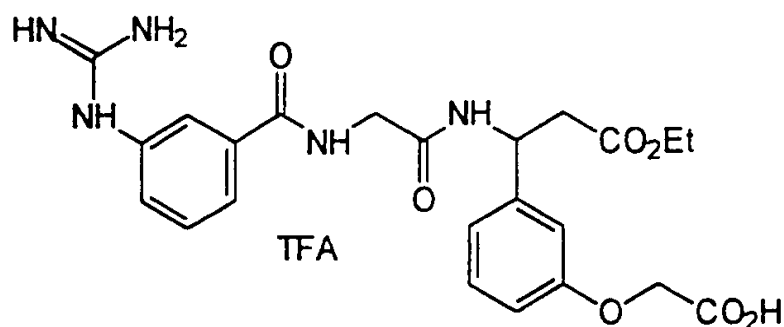
25 步骤 A



30

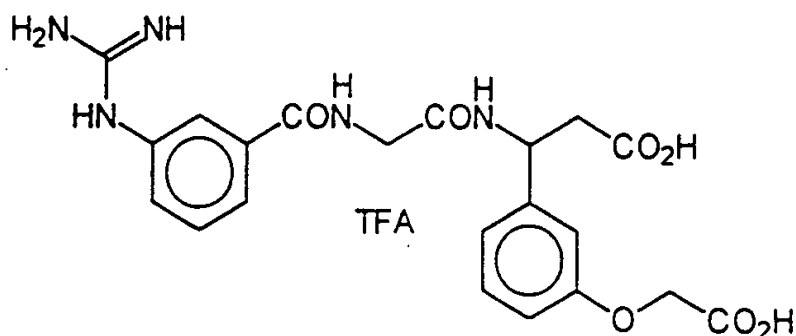
向 3 - 甲酰基苯氧基乙酸 (Fisher) (10g) 的乙醇 (70ml) 溶液中加乙酸铵 (2.5 当量) , 接着, 加丙二酸单乙酯 (1.1 当量) 。回流搅拌反应混合物 5 小时。过滤溶液, 得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 甲酰基苯氧基乙酸) 丙酸乙酯, 为油状 (6.3g) 。 MS 和 H - NMR 与预期产物一致。

步骤 B



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到实施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中, 接着, 加二甲氨基吡啶 (100mg) 。 20 分钟后, 加 DL-3 - 氨基 - 3 - (3 - 甲酰基苯氧基乙酸) 丙酸乙酯盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol) , 接着, 加 NMM (2.0ml) 。反应完成后 (1 - 16 小时) , 产物经反相色谱 (水 / 乙腈) 提纯, 得白色固体 (1.1g) 。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C

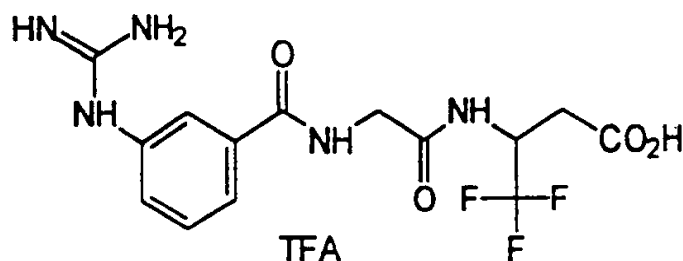


将步骤 B 所得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 甲酰基苯氧基乙酸) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水 / 乙腈 (1 : 1) 中, 接着, 加氢氧化锂 (100mg) 。于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。完成水解后 (1 - 2 小时) , 加三氟乙酸直至 pH = 2 。经反相色谱提纯 (水 / 乙腈) , 得 255mg 标题化合物, 为白色固体。

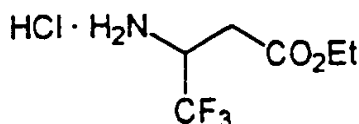
MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 261

3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4, 4, 4 - 三氟丁酸的三氟乙酸盐的制备

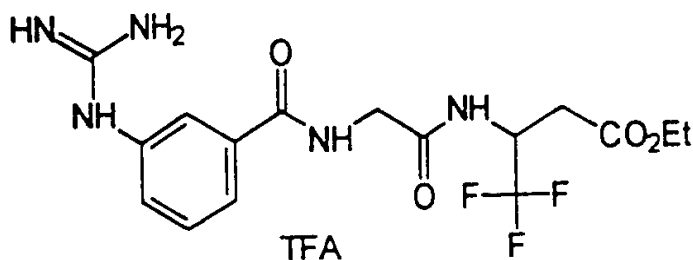


步骤 A



向 3 - 氨基 - 4, 4, 4 - 三氟丁酸 (Lancaster) (2g) 的乙醇 (70ml) 溶液中加入在二噁烷中的 HCl (20ml, 4N) 并激烈搅拌 16 小时。减压下除去溶剂。收集 HCl 盐 (2.3g)。MS 和 H - NMR 与预期产物一致。

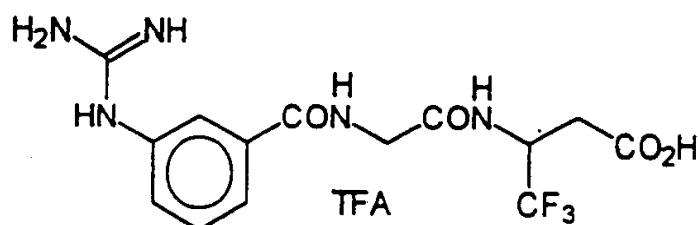
步骤 B



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到实施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中, 接着, 加二甲氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加 DL-3 - 氨基 - 3 - (4, 4, 4 - 三氟) 丙酸乙酯盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 接着, 加 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 产物经反相色谱 (水/乙腈) 提纯, 得白色固体 (1.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C

5



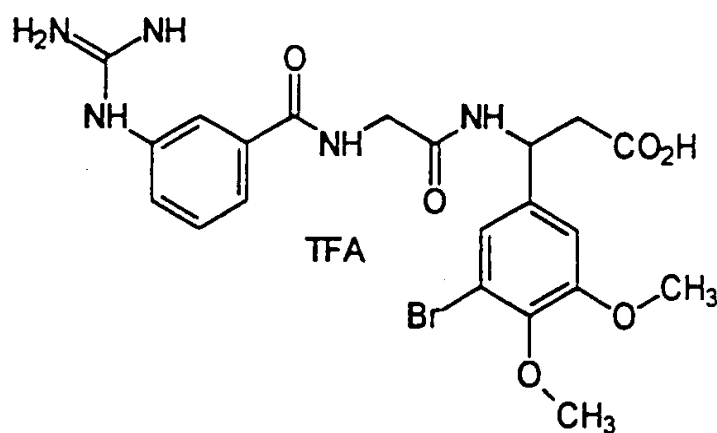
将步骤 B 所得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (4, ,4 4 - 三氟) 丙酸乙酯加
合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着, 加氢氧化锂 (100mg)。
于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。完成水解后 (1 - 2 小时),
10 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯 (水/乙腈), 得 255mg 标题
化合物, 为白色固体。

MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 262

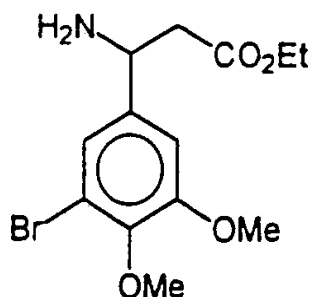
(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基]
15 乙酰基] 氨基] - 3 - 溴 - 4, 5 - 二甲氧基苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

20



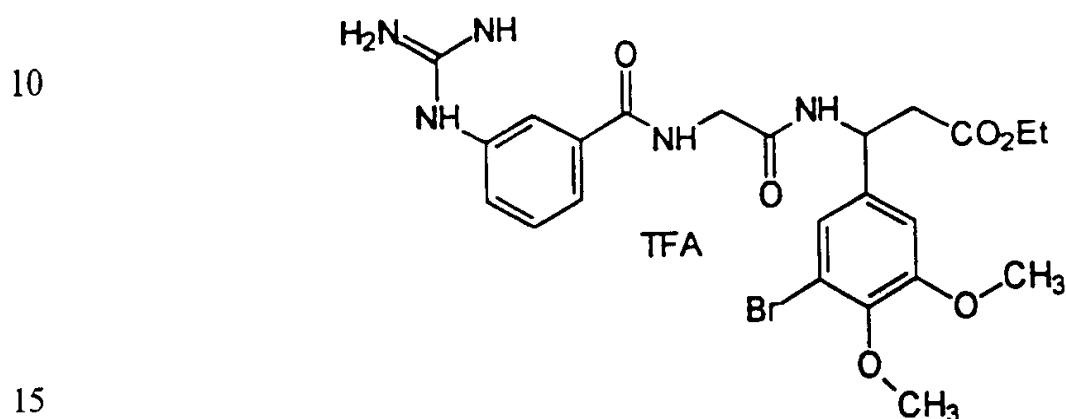
25 步骤 A

30



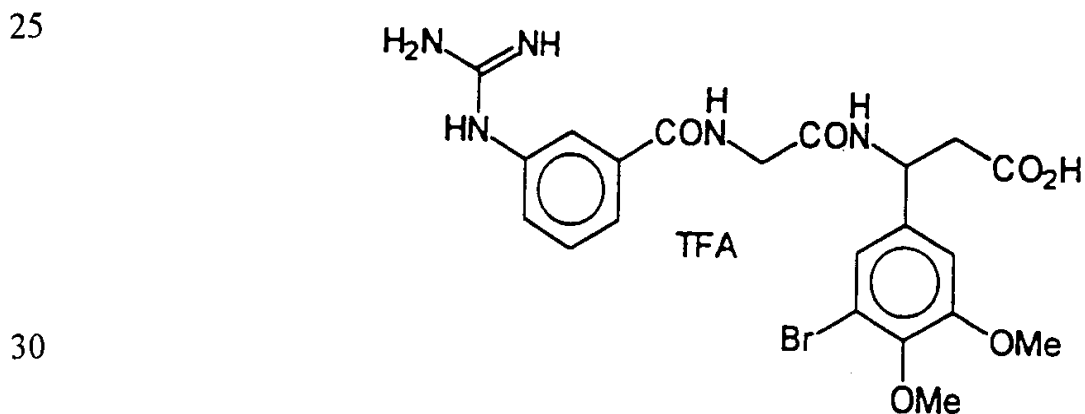
向 3 - 溴 - 4, 5 - 二甲氧基苯甲醛 (Aldrich) (10g) 的乙醇 (70ml) 溶液中加乙酸铵 (2.5 当量) , 接着, 加丙二酸单乙酯 (1. 1 当量) 。回流搅拌反应混合物 5 小时。冷却溶液, 减压除乙醇。加 HCl 水溶液 (100ml) 并以乙酸乙酯分配混合物。丢弃有机层和用固体 K_2CO_3 碱化酸层。所得混合物在二氯甲烷 (150ml) 间分配, 分离, Na_2SO_4 干燥。蒸除溶剂, 得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 溴 - 4, 5 - 二甲氧基苯基) 丙酸乙酯, 为油状 (6.3g) 。 MS 和 H - NMR 与预期产物一致。

步骤 B



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到实施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中, 接着, 加二甲氨基吡啶 (100mg) 。 20 分钟后, 加 DL-3 - 氨基 - 3 - (2 - 溴 - 4, 5 - 二甲氧基苯基) 丙酸乙酯盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol) , 接着, 加 NMM (2.0ml) 。反应完成后 (1 - 16 小时) , 产物经反相色谱 (水/乙腈) 提纯, 得白色固体 (1.1g) 。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C

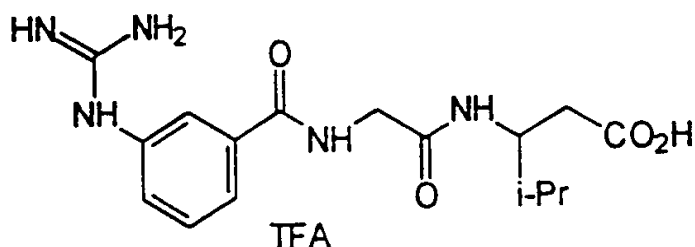


将步骤 B 所得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 溴 - 4, 5 - 二甲氧基苯基) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 接着, 加氢氧化锂 (100mg)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。完成水解后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯 (水/乙腈), 得 255mg 标题化合物, 为白色固体。

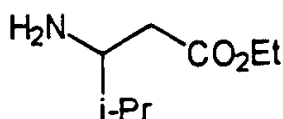
MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 263

3 - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 4 - 甲基戊酸的三氟乙酸盐的制备

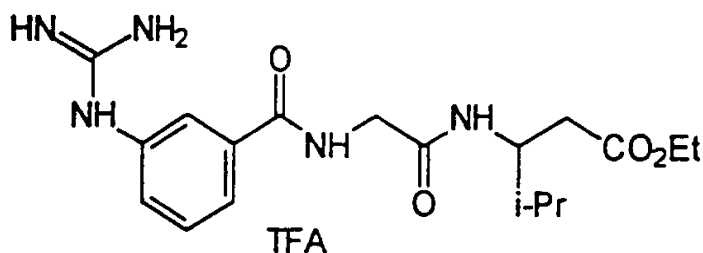


步骤 A



用实施例 53 步骤 A 的方法制备 DL - 3 - 氨基 - 3 - (异丙基) 丙酸乙酯, 但是, 用乙酰乙酸异丙酯 (10g) 代替 3 - 酮戊二酸二甲酯。MS 和 H - NMR 与预期产物一致。

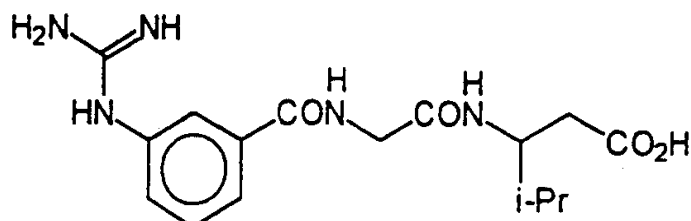
步骤 B



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到实施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中,

接着，加二甲氨基吡啶（100mg）。20 分钟后，加 DL-3 - 氨基 - 3 - （异丙基）丙酸乙酯（1.1g, 0.5mmol），接着，加 NMM（2.0ml）。反应完成后（1 - 16 小时），产物经反相色谱（水/乙腈）提纯，得白色固体（1.1g）。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

5 步骤 C



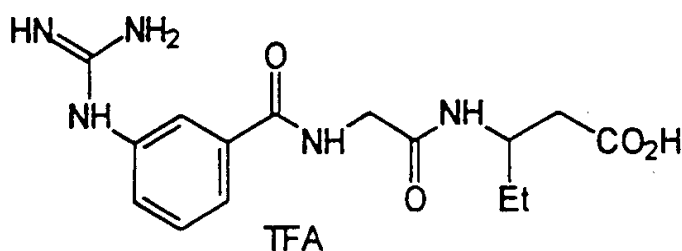
10

将步骤 B 所得 DL - 3 - 氨基 - 3 - （异丙基）丙酸乙酯加合物（500mg）溶于水/乙腈（1 : 1）中，接着，加氢氧化锂（100mg）。于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。完成水解后（1 - 2 小时），
15 加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯（水/乙腈），得 255mg 标题化合物，为白色固体。

MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

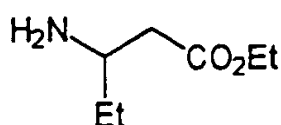
实施例 264

3 - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]
20 氨基]戊酸的三氟乙酸盐的制备



25

步骤 A



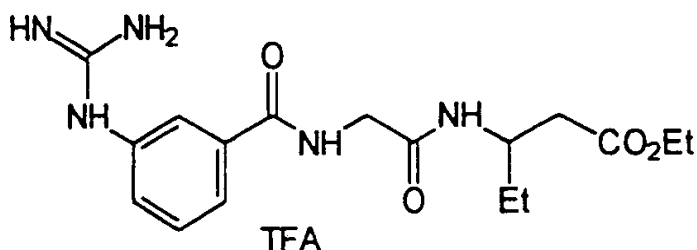
30

用实施例 53 步骤 A 的方法制备 DL - 3 - 氨基 - 3 - （3 - 乙基）

丙酸乙酯, 但是, 用乙酰乙酸乙酯 (10g) 代替 3 - 酮戊二酸二甲酯。
MS 和 H - NMR 与预期产物一致。

步骤 B

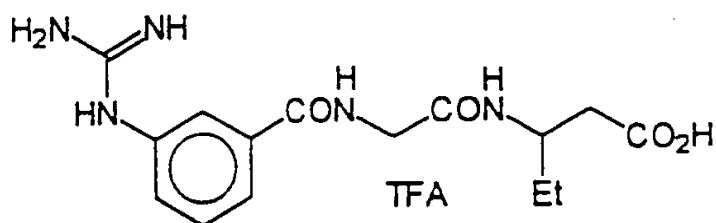
5



- 10 将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到实
施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中,
接着, 加二甲氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加 DL-3 - 氨基 - 3 -
(乙基) 丙酸乙酯盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 接着, 加 NMM (2.0ml)。
反应完成后 (1 - 16 小时), 产物经反相色谱 (水/乙腈) 提纯, 得白色
15 固体 (1.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C

20

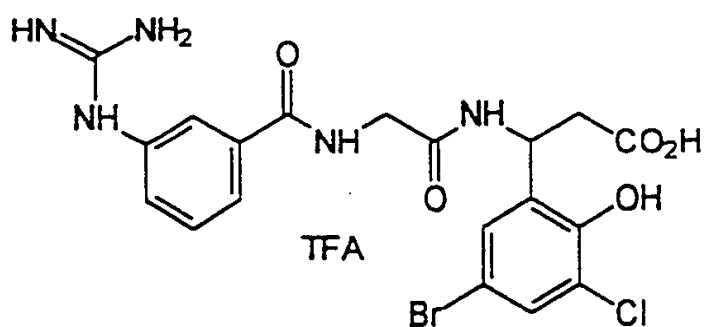


- 将步骤 B 所得 DL - 3 - 氨基 - 3 - (乙基) 丙酸乙酯加合物
(500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 接着, 加氢氧化锂 (100mg)。
25 于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。完成水解后 (1 - 2 小时),
加三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯 (水/乙腈), 得 255mg 标题
化合物, 为白色固体。

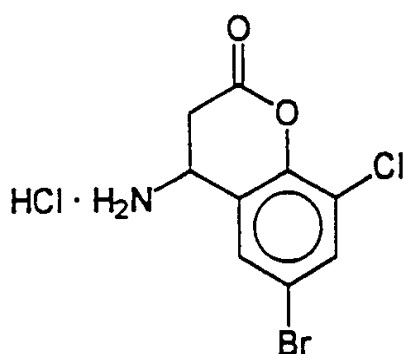
MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 265

- 30 β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基]
氨基] - 5 - 溴 - 3 - 氯 - 2 - 羟基苯丙酸的三氟乙酸盐的制备



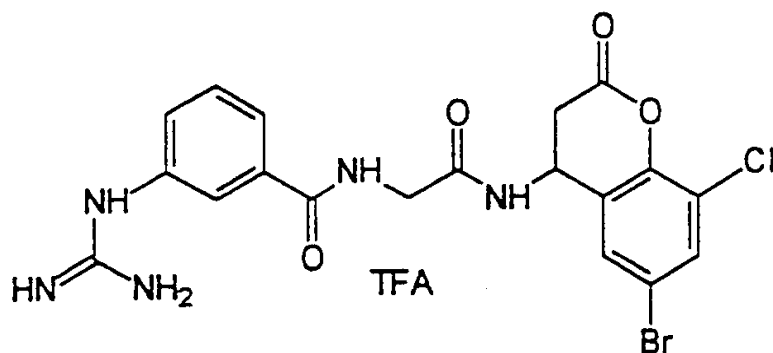
步骤 A



15

按照方案 XIV 制备 DL - 3 - 溴 - 5 - 氯 - 2 - 羟基氨基香豆素。
使用 G. Casiraghi, et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 p. 318, 1978, 的方法, 制备 4 - 溴 - 2 - 氯水杨醛, 并使用 Vogel's The Textbook of
20 Practical Organic Chemistry, fifth edition p. 1040 的方法, 制备 6 -
溴 - 8 - 氯香豆素。使用 7 - 氯 - 5 - 溴香豆素 (7g) 用实施例 87 方法, 制备氨基香豆素。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B

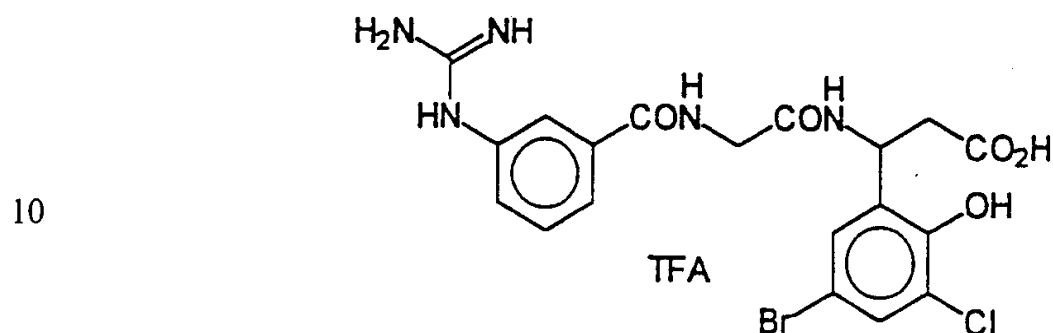


30

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到在
无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的实施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 中,

然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 溴 - 5 - 氯 - 2 - 羟基氨基香豆素的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 然后加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 用反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到白色固体 (1.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

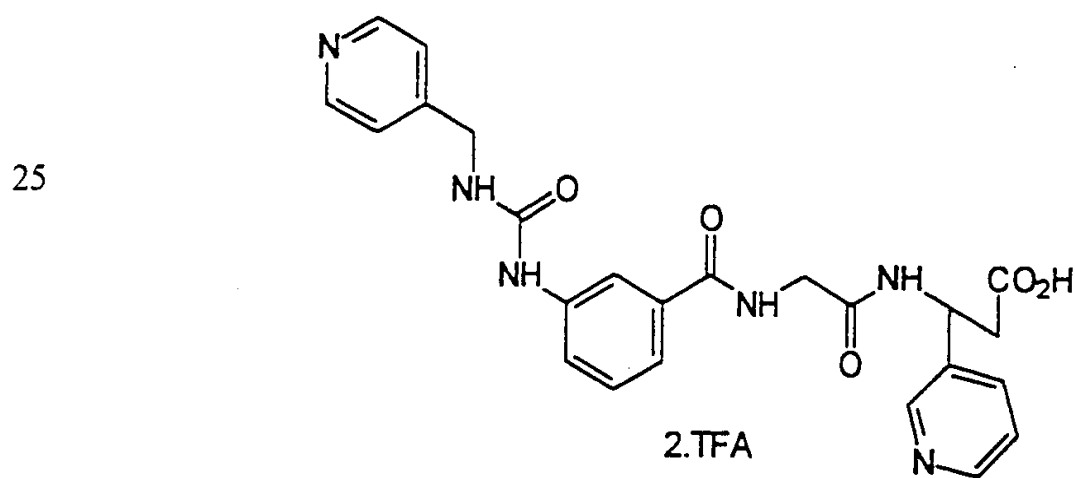
5 步骤 C



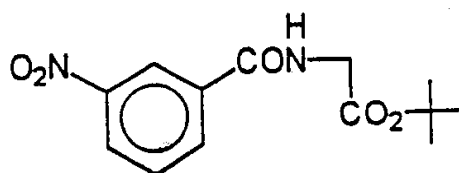
15 将步骤 B 制得的 DL - 3 - 溴 - 5 - 氯 - 2 - 羟基氨基内酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈中, 缓慢开环形成标题化合物 (2 - 羟基酸) 255mg, 为白色固体。通过反相色谱法纯化并冷冻干燥, 得到其 TFA 盐。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 266

20 β - [[2 - [[[3 - [[[(4 - 吡啶基甲基) 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸的 (双) 三氟乙酸盐的制备



步骤 A

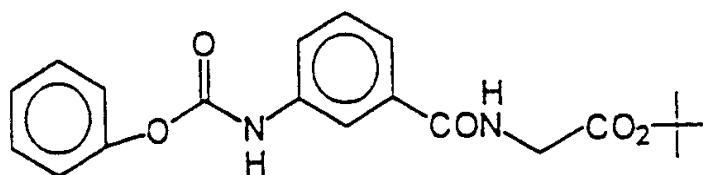


5

将甘氨酸叔丁酯 (20g, 119mmol) 加到水 (200ml) 中, 然后加入碳酸钾 (20g, 180mmol) 并在冰浴中冷却至 0 °C。在 10 分钟内, 向该溶液中滴加 3 - 硝基苯甲酰氯 (20g, 108mmol) 的乙腈 (20ml) 溶液。反应完成后 (3 - 4 小时), 加入浓盐酸至 pH = 3, 然后加入饱和的 NaCl 水溶液 (75ml)。过滤产物, 用水洗涤并空气中干燥, 得产物 (22g, 产率 90 %)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B

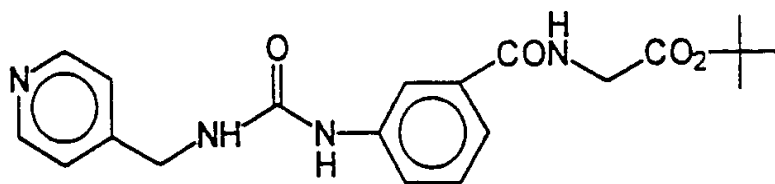
15



将 (3 - 硝基苯甲酰基) 甘氨酸叔丁酯 (10g) 加到在帕尔瓶 (Parr jar) 中的无水乙醇 (60ml) 中。加入 5 % Pd/C (1mg) 并将混合物在帕尔装置中于 50 psi 压力下氢化 2.5 小时。反应完成后用硅藻土板过滤除去钯催化剂。减压下除去溶剂并真空干燥样品。将二甲基甲酰胺 (25ml) 加到粗苯胺叔丁基酯中, 然后加入三乙胺 (1.5 当量) 并冷却至 0 °C。加入氯甲酸苯酯 (6.5g, 1.1 当量) 并搅拌 2 小时。加入水并过滤, 得到苯基氨基甲酸叔丁酯, 为白色固体 (12.5g, 产率 99 %)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C

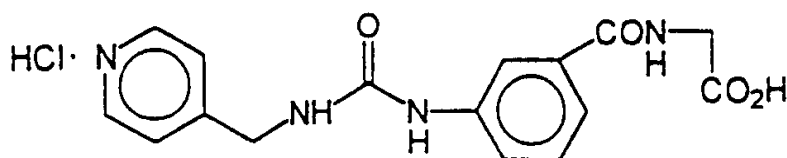
30



将二甲基甲酰胺 (25ml) 加到步骤 B 的苯基氨基甲酸叔丁酯中, 然

后加入 4 - 吡啶基甲胺 (1.1 当量)。将反应在 70 °C 下搅拌 2 小时, 再在 25 °C 搅拌 12 小时。加入水, 并将混合物分配到乙酸乙酯中, 分离并用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 得到油状物 (6g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

5 步骤 D

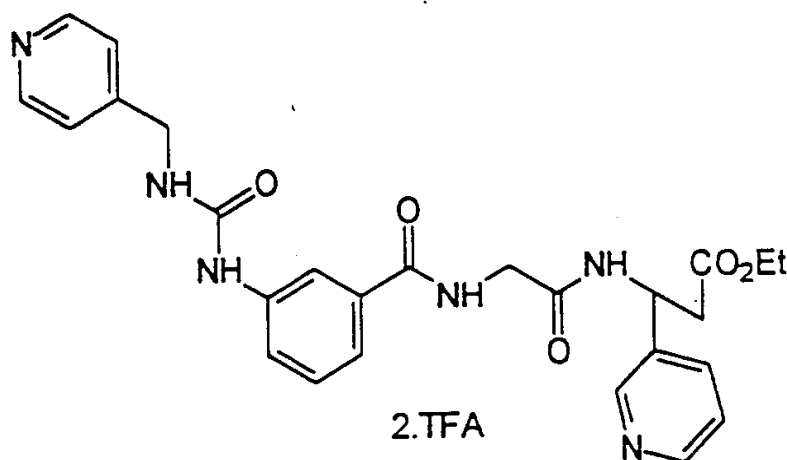


10

将步骤 C 化合物 (6g) 溶于二噁烷 (25ml) 中。加入在二噁烷中的 HCl (20ml, 4N)。搅拌溶液 12 小时并在减压下除去溶剂, 然后加入乙醚。过滤固体并在真空干燥箱中干燥 12 小时。

步骤 E

15



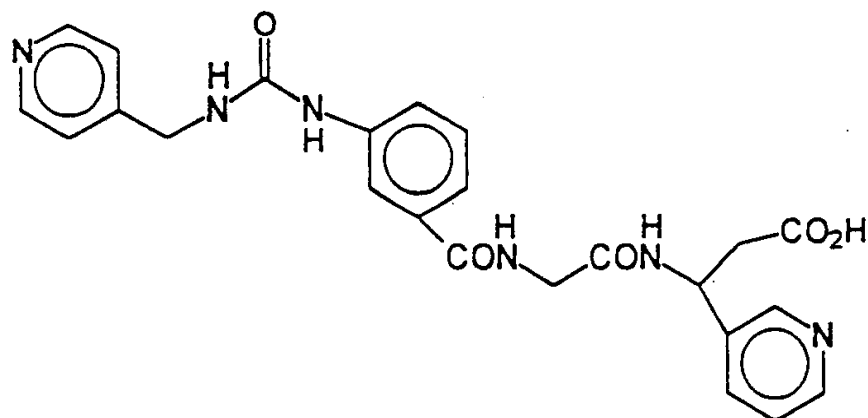
20

25

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的步骤 D 制得的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 中, 然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - 吡啶基丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 然后加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 用反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到白色固体 (1.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

30

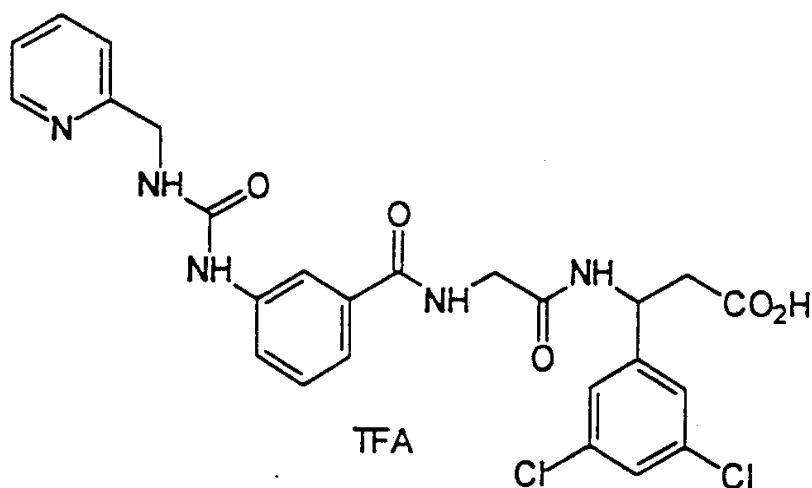
步骤 F



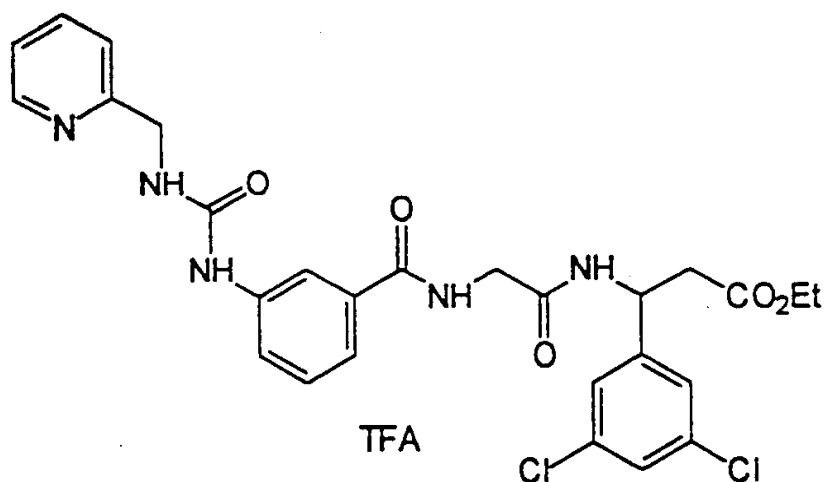
将步骤 E 制得的 DL - 3 - 氨基 - 3 - 吡啶基丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应并通过 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时) 加入三氟乙酸至 pH = 2。通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到 255mg 的标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 267

3, 5 - 二氯 - β - [[2 - [[3 - [[(4 - 吡啶甲基) 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

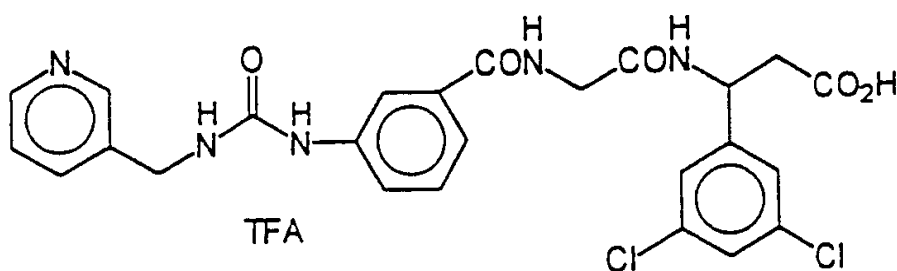


步骤 A



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的实施例 268 步骤 B 制得的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 中, 然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (1, 3 - 二氯苯基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 然后加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到白色固体 (1.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B



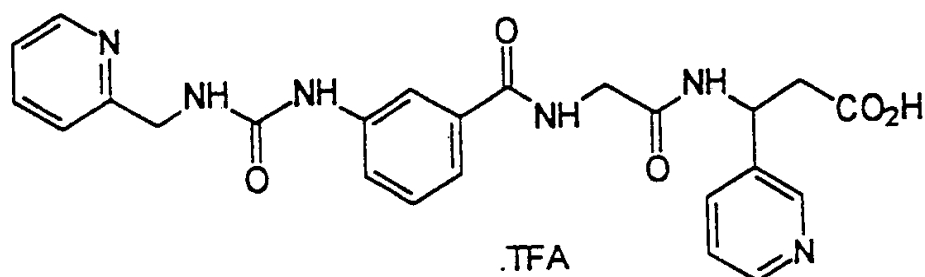
将步骤 A 制得的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (1, 3 - 二氯苯基) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 然后加氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸至 pH = 2。通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到 315mg 的标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 268

β - [[2 - [[3 - [[(2 - 吡啶基甲基) 氨基] 羧基] 氨基] 苯基] 羧基]

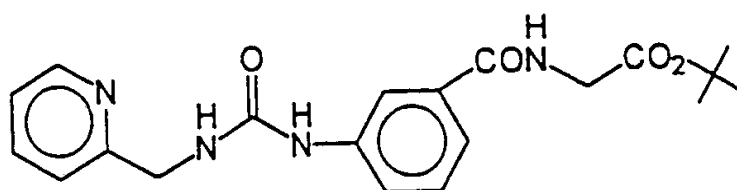
基]氨基]乙酰基]氨基]吡啶 - 3 - 丙酸的 (双) 三氟乙酸盐的制备

5



步骤 A

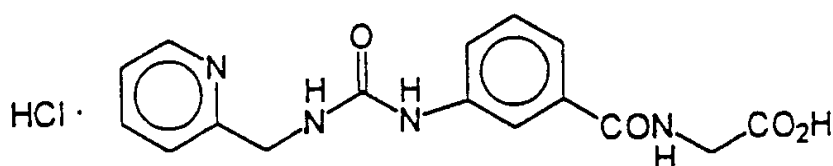
10



15

将二甲基甲酰胺 (25ml) 加到实施例 266 步骤B的苯基氨基甲酸叔丁酯中, 然后加入 2 - 吡啶甲胺 (1.1 当量)。在 70 °C 搅拌反应 2 小时并在 25 °C 搅拌 1 - 2 小时。加入水并将混合物分配到乙酸乙酯中, 分离, 用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥, 得到油状物 (6g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

20 步骤 B

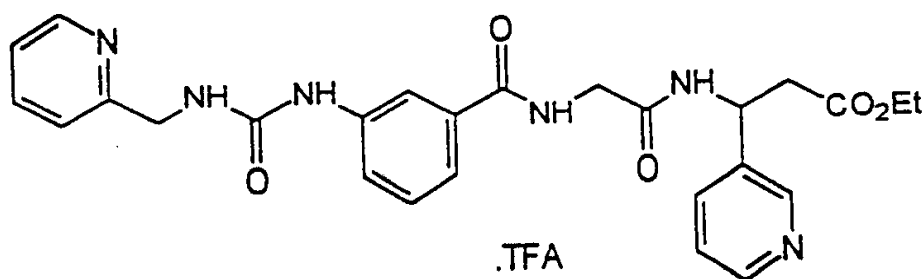


25

将步骤 A 制得的化合物 (6g) 溶于二噁烷 (25ml) 中。向该溶液中加入在二噁烷中的 HCl (20ml, 4N)。搅拌 1 - 2 小时。在减压下除去溶剂, 然后加入乙醚。过滤固体并在真空干燥箱中干燥 12 小时。

步骤 C

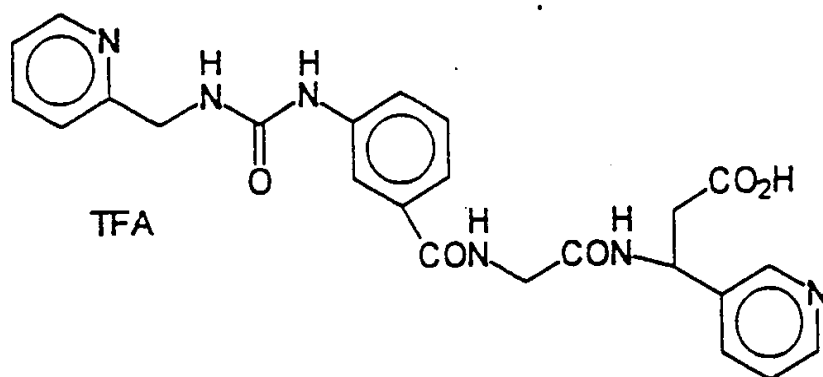
30



5

10 将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的步骤 B 制得的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 中, 然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。 20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - 吡啶基丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 然后加入 NMM (2.0ml)。 反应完成后 (1 - 16 小时), 通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到白色固体 (1.1g)。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。 步骤 D

15



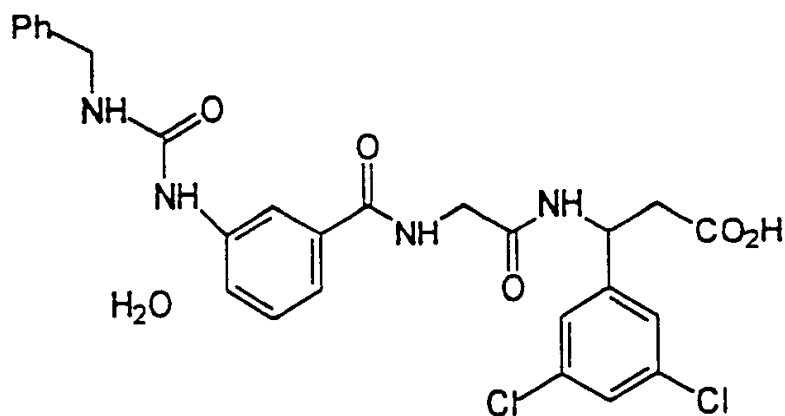
20

25 将步骤 C 制得的 DL - 3 - 氨基 - 3 - 吡啶基丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。 在 25 °C 下搅拌反应, 并通过 HPLC 监测。水解反应完成后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸至 pH = 2。 通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到 550mg 的标题化合物, 为白色固体。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

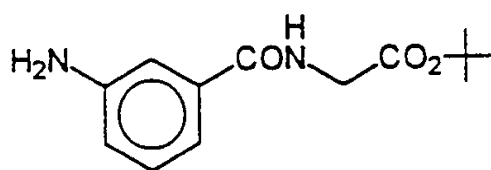
实施例 269

30 3, 5 - 二氯 - β - [[2 - [[3 - [[[(苯基甲基) 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的一水合物的制备

5



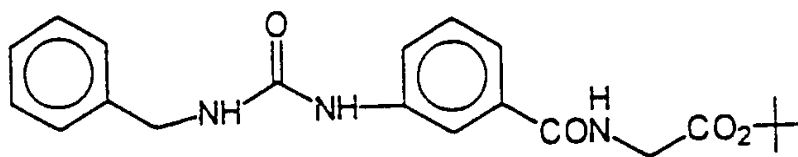
10 步骤 A



15

将 (3 - 硝基苯甲酰基) 甘氨酸叔丁酯 (10g) 加到在帕尔瓶中的无水乙醇 (60ml) 中。加入 5 % Pd/C (1mg) 并将混合物在 50 psi 压力下的帕尔装置中氢化 2.5 小时。反应完成后, 通过硅藻土过滤除去催化剂钯。减压下除去溶剂并真空干燥样品。

20 步骤 B



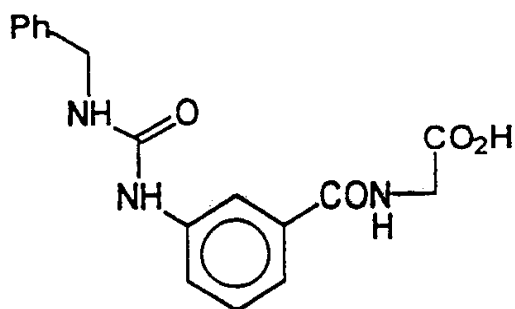
25

将乙腈 (50ml) 加到步骤 A 制得的粗苯胺 (10g) 中, 然后加入异氰酸苄基酯 (7.0g)。将溶液温热至 70 °C 2 小时, 并除去溶剂。加入乙醚并过滤固体, 得到苄基脲叔丁酯, 为橙红色固体 (12.6g)。

步骤 C

30

5

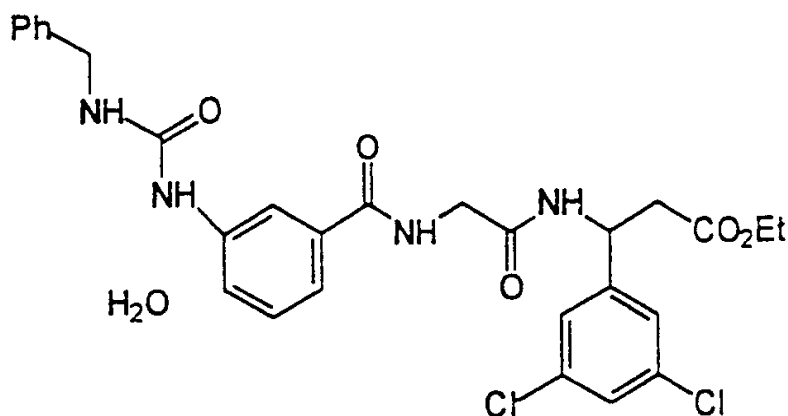


10

将步骤 B 制得的化合物 (6g) 溶于二噁烷 (25ml) 中。向其中加在二噁烷中的 HCl (20ml, 4N)。搅拌溶液 12 小时并减压下除去溶剂，

步骤 D

15



20

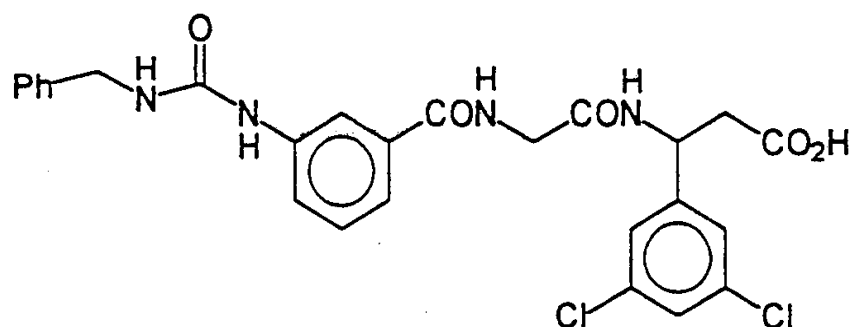
25

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加入在无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的步骤 C 制得的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 中，然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后，加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (1, 3 - 二氯苯基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol)，

然后加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时)，通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物，得到白色固体 (1.2g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 E

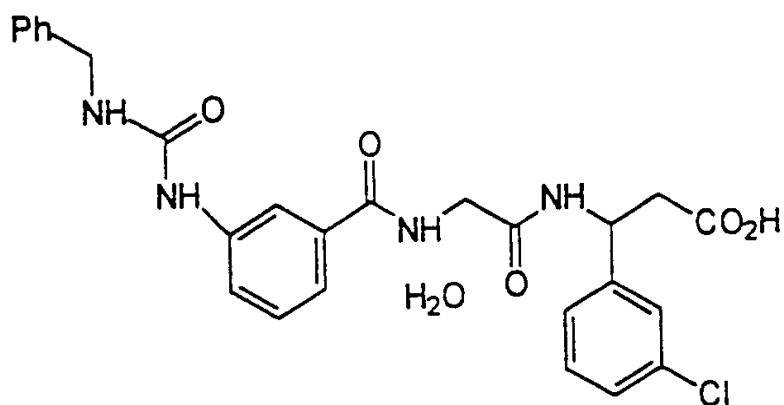
30



将步骤 D 制得的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (1, 3 - 二氯苯基) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应, 并通过 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸至 pH = 2。通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到 250mg 的标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

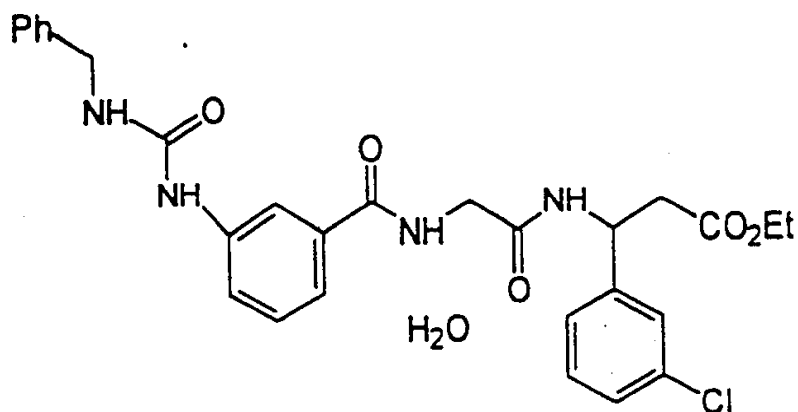
实施例 270

3 - 氯 - β - [[2 - [[[3 - [[[(苯基甲基) 氨基] 羧基] 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的一水合物的制备



步骤 A

5



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到在
 10 无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的实施例 269 步骤 C 制得的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 中, 然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。 20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 氯苯基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 然后加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到白色固体 (0.9g)。MS 和
 15 H - NMR 与预期结构一致。

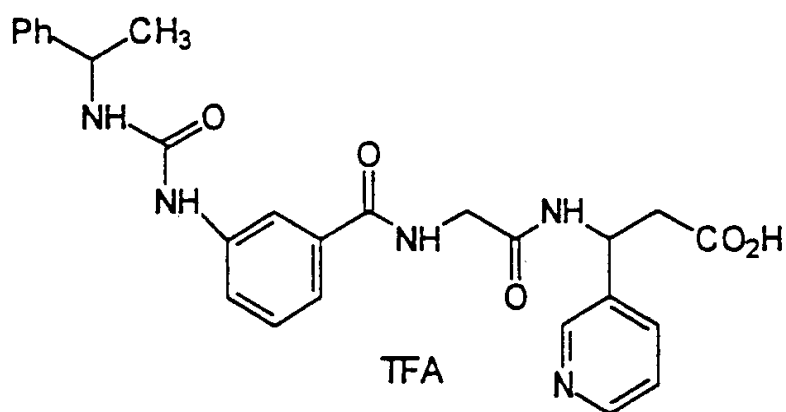
步骤 B

将步骤 A 制得的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 氯苯基) 丙酸乙酯加
 合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。
 在 25 °C 搅拌反应, 并通过 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加
 20 入三氟乙酸至 pH = 2。通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到 350mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 271

β - [[2 - [[[3 - [[(1 - 苯基乙基) 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备

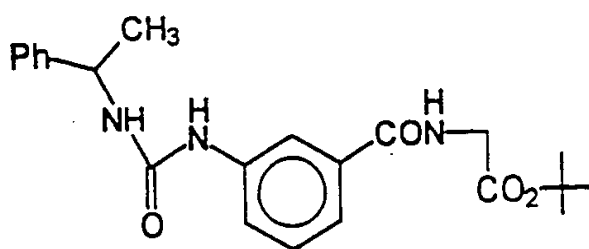
25



30

步骤 A

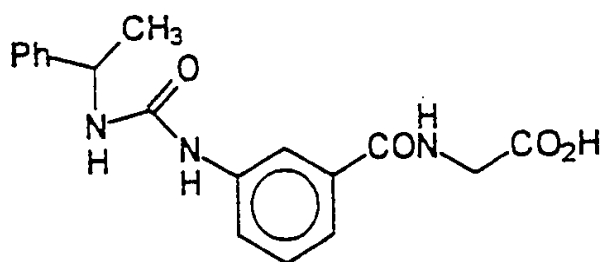
5



10 将二甲基甲酰胺 (25ml) 加到实施例 266 步骤 B 的苯基氨基甲酸叔丁酯, 然后加入 α - 甲基苄胺 (1.1 当量)。在 70 °C 搅拌反应 2 小时并在 25 °C 搅拌 1 - 2 小时。加入水, 将混合物在乙酸乙酯间分配, 分离, 用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥, 得到油状物 (6g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B

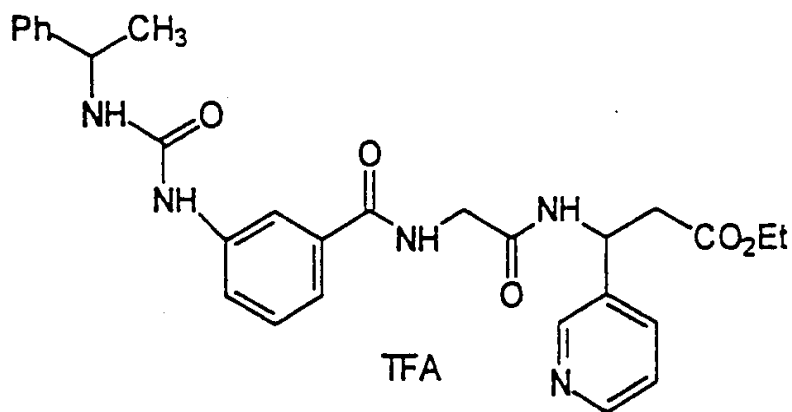
15



20 将步骤 A 制得的化合物 (6g) 溶于二氯甲烷 (50ml) 中。向溶液中加入 TFA (20ml)。搅拌溶液 12 小时。减压下除去溶剂, 然后加入乙醚。过滤并在真空干燥箱中干燥 1 - 2 小时。

步骤 C

25



30

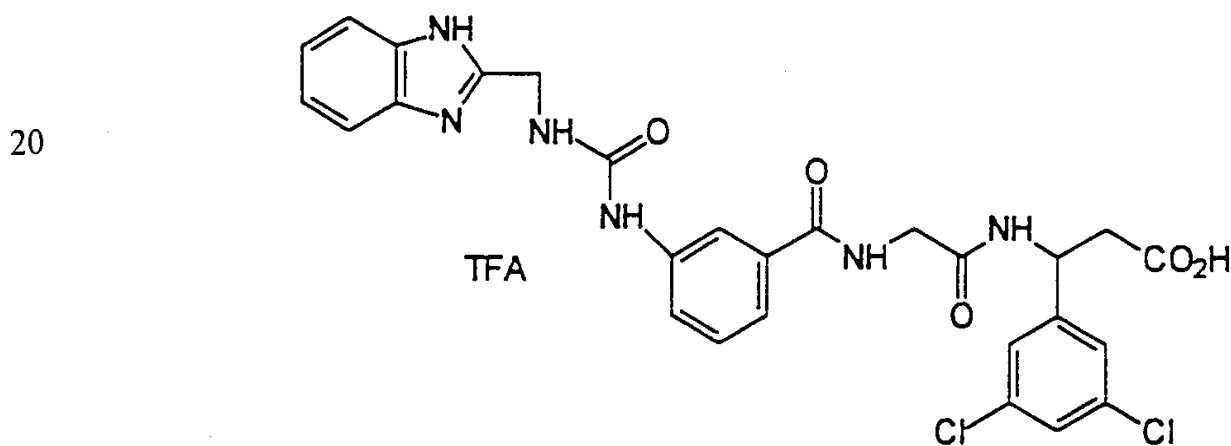
将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的步骤 B 制得的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 中。然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - 吡啶丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 然后加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到白色固体 (1.0g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 D

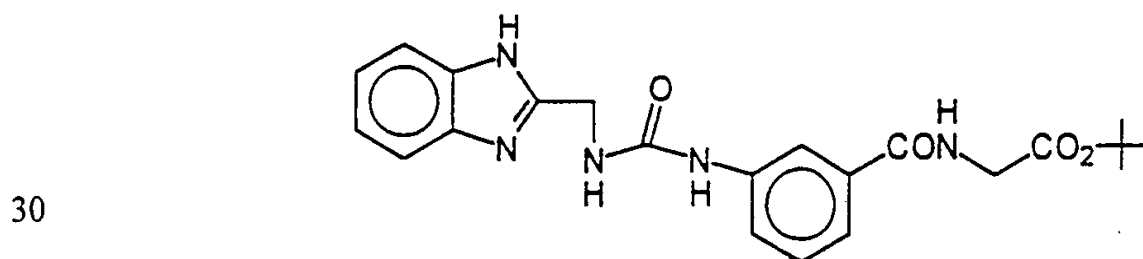
将步骤 C 制得的 DL - 3 - 氨基 - 3 - 吡啶基丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。反应在 25 °C 下搅拌, 并通过 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸至 pH = 2。通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到 150mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 272

β - [[2 - [[3 - [[[(1H - 苯并咪唑 - 2 - 基) 甲基]氨基]羰基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3, 5 - 二氯苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

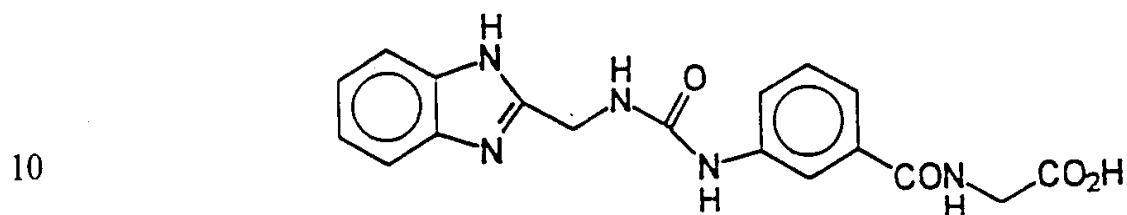


步骤 A



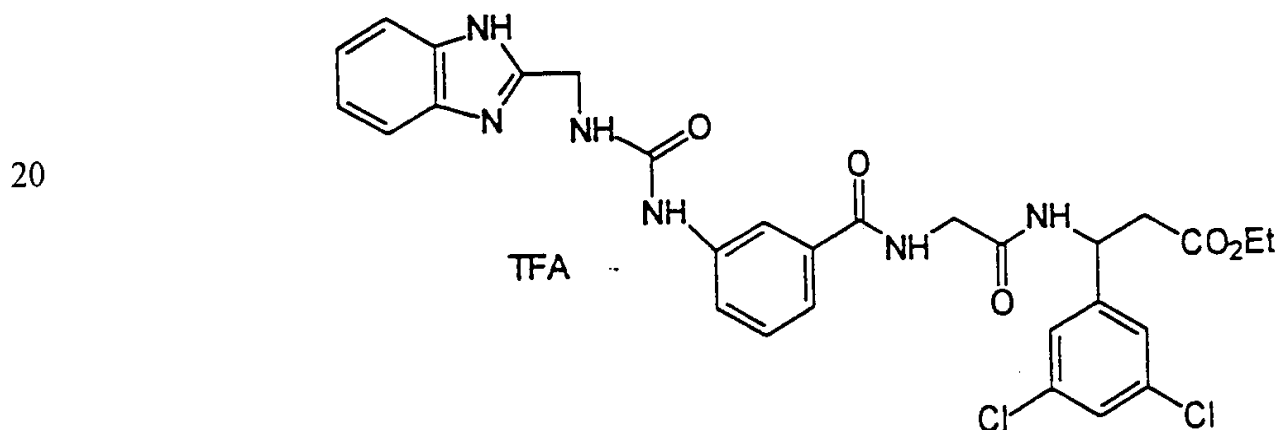
将二甲基甲酰胺 (25ml) 加到实施例 266 步骤 B 的苯基氨基甲酸叔丁酯中, 然后加入 2 - 氨基甲基苯并咪唑 (Aldrich) (1.1 当量)。将反应物加热至 70 °C 并搅拌 2 小时, 在 25 °C 搅拌 1 - 2 小时。加入水并将混合物分配到乙酸乙酯中, 分离, 用盐水洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥, 得到油状物 (6g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B



将步骤 A 制得的化合物 (6g) 溶于二氯甲烷 (50ml) 中。向此混合物中加入 TFA (20ml)。搅拌混合物 1 - 2 小时。减压下除去溶剂, 然后加入乙醚。过滤并在真空干燥箱中干燥 1 - 2 小时。

步骤 C



25

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的步骤 B 制得的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 中。然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (1, 3 - 二氯苯基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 然后加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到白色固体 (0.8g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

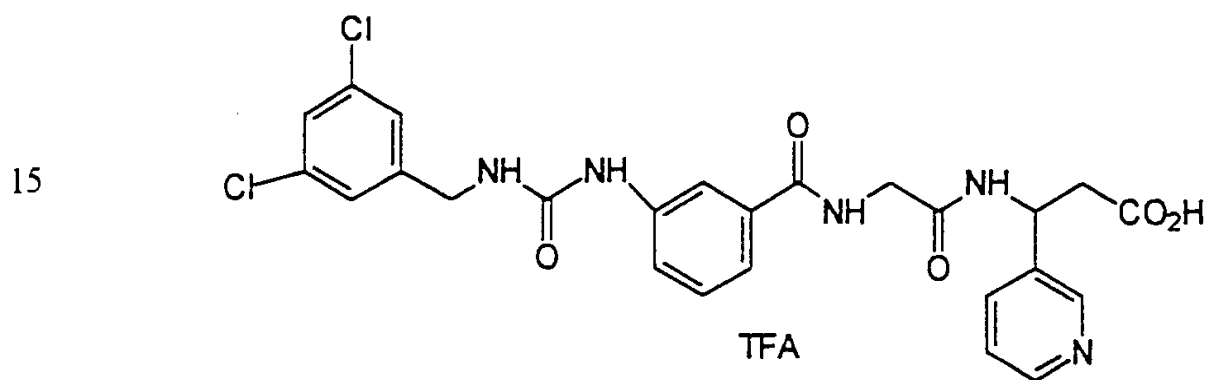
30

步骤 D

将步骤 C 制得的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (1, 3 - 二氯苯基) 丙酸乙酯的加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 下搅拌反应, 并通过 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸至 pH = 2。通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到 125mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

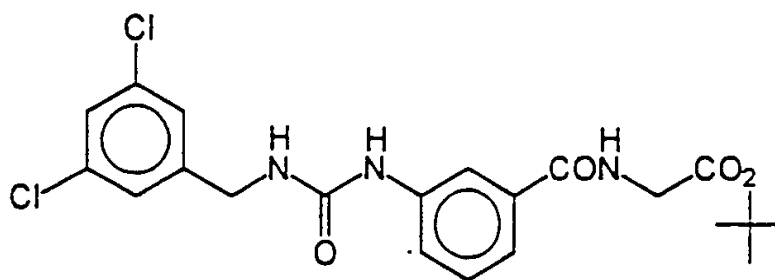
实施例 273

β - [[2 - [[[3 - [[[[(3, 5 - 二氯苯基) 甲基] 氨基] 羧基] 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备



步骤 A

20

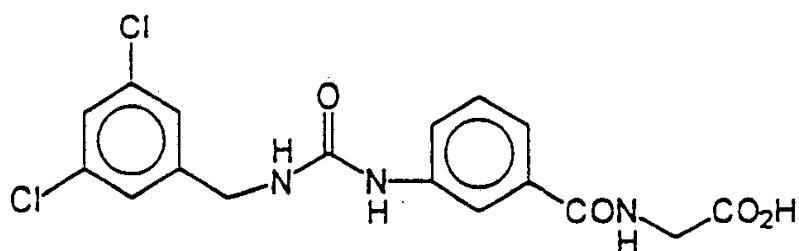


25

将二甲基甲酰胺 (25ml) 加到实施例 266 步骤 B 中的苯基氨基甲酸叔丁酯中, 接着, 加入 3, 5 - 二氯苄胺 (Lancaster) (1.1 当量)。在 70 °C, 加热搅拌反应 2 小时, 然后在 25 °C 搅拌 1 - 2 小时。加入水并将混合物分配至乙酸乙酯中, 分离, 盐水洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。得油状物 (6g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B

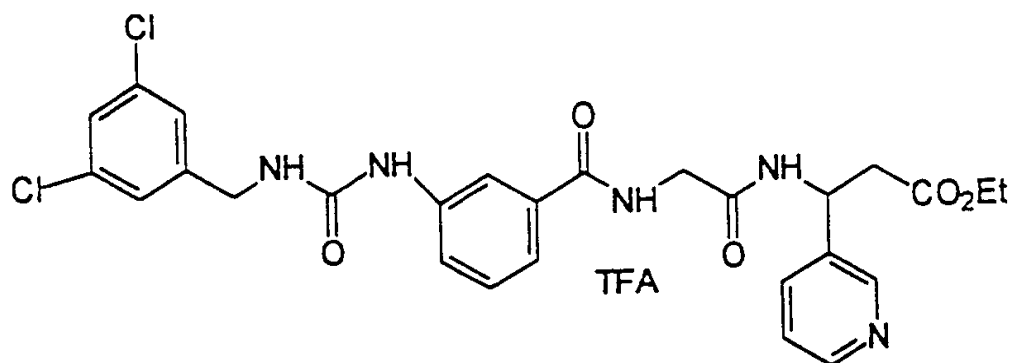
5



将步骤 A 制得的化合物 (6g) 溶于二氯甲烷 (50ml) 中。加 TFA (20ml, 4N), 搅拌混合物 1 - 2 小时。减压下除去溶剂, 然后加入乙醚。过滤并在真空干燥箱内干燥 1 - 2 小时。

步骤 C

15



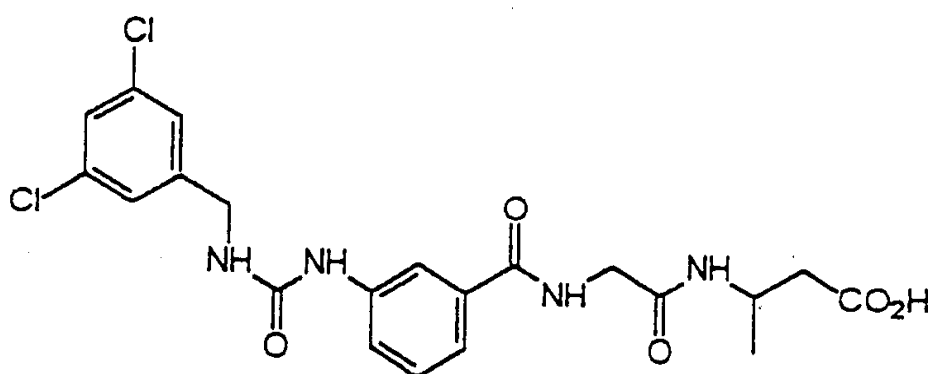
20 将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到步骤 B 制得的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中, 然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (吡啶基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 然后加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 通过反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得白色固体 (0.8g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 D

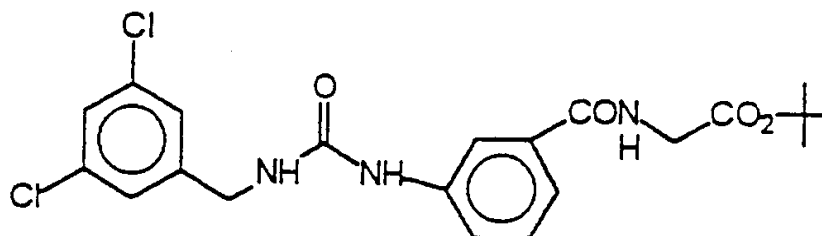
30 将步骤 C 制得的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (吡啶基) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着, 加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 下搅拌反应, 并通过 HPLC 监测。完成水解后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱法 (水/乙腈) 纯化, 得到 125mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 274

3 - [[2 - [[[3 - [[[[(3, 5 - 二氯苯基) 甲基] 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 丁酸的制备

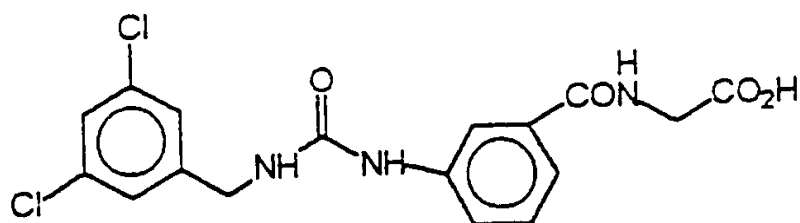


步骤 A



将二甲基甲酰胺 (25ml) 加到实施例 266 步骤 B 的苯基氨基甲酸叔丁酯中, 然后加入 3, 5 - 二氯苄胺 (Lancaster) (1.1 当量)。反应在 70 °C 加热搅拌 2 小时, 并在 25 °C 搅拌 1 - 2 小时。加入水, 并将混合物分配至乙酸乙酯中, 分离, 盐水洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。得油状物 (6g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B

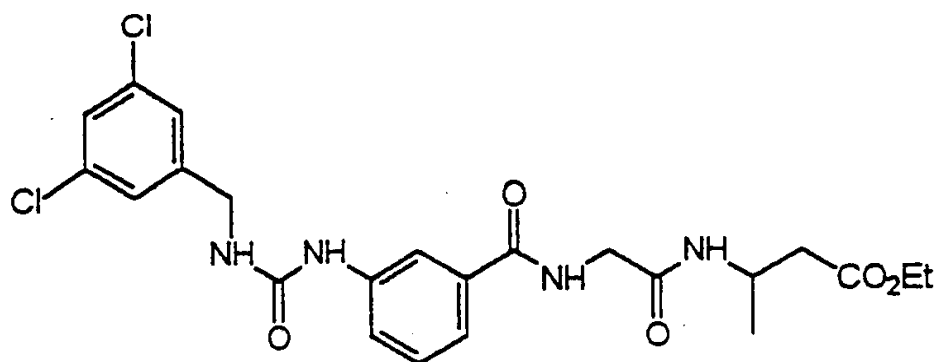


将步骤 A 制得的化合物 (6g) 溶于二氯甲烷 (50ml) 中。向混合物中加入 TFA (20ml)。搅拌混合物 1 - 2 小时。减压下除去溶剂, 然后加入乙醚。过滤固体并在真空干燥箱中干燥 1 - 2 小时。MS 和 H

- NMR 与预期结构一致。

步骤 C

5



10 将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到步骤 B 制得的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中, 然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (甲基) 丙酸乙酯 (Aldrich) (1.1g, 0.5mmol), 然后加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 产物用反相色谱 (水 / 乙腈) 纯化, 得到白色固体 (0.8g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

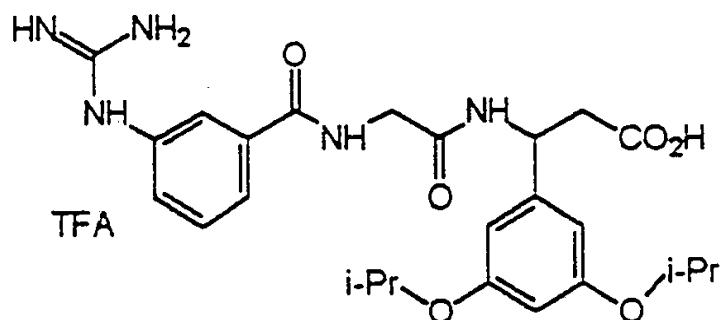
步骤 D

20 将步骤 C 制得的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (甲基) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水 / 乙腈 (1 : 1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应, 并用 HPLC 监测。完成水解后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱 (水 / 乙腈) 纯化, 得到 125mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 275

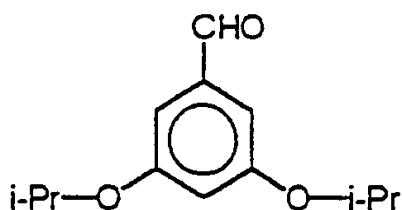
25 β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3, 5 - 双 (1 - 甲基 - 乙氧基) 苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

30



步骤 A

5

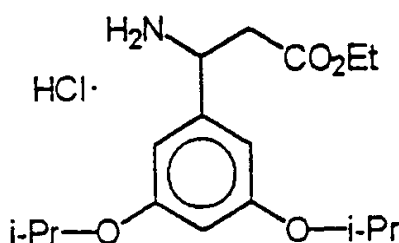


10

向在丙酮 (100ml) 中的 3,5 - 二羟基苯甲醛中加入 K_2CO_3 (20g) 和 2 - 碘丙烷 (20g)。将混合物回流加热并搅拌 2 天。加水 (250ml) 并用乙酸乙酯萃取产物。分离有机层, 水洗涤, 再用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥, 得 3,5 - 二异丙氧基苯甲醛 (12g), 为深色油状物。该油被用于下一步骤。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B

15



20

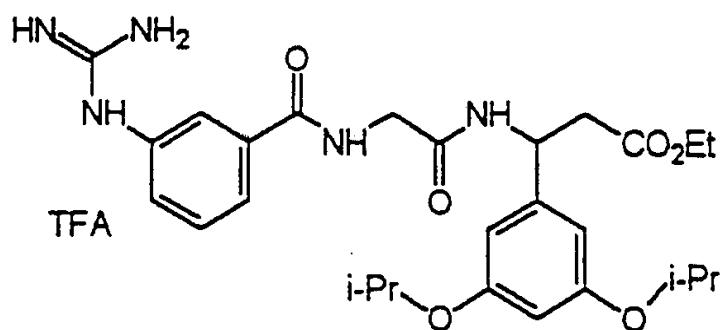
向 3,5 - 二异丙氧基苯甲醛 (步骤 A) (10g) 的乙醇 (70ml) 溶液中加入乙酸铵 (12.5g), 然后加入丙二酸单乙酯 (6.0g)。将反应混合物回流搅拌 5 小时。冷却混合物, 减压除去乙醇。加入 HCl 水溶液 (100ml) 并用乙酸乙酯分配混合物。弃去有机层并用固体 K_2CO_3 碱化酸层。将反应混合物分配到二氯甲烷 (150ml) 中, 分离并用 Na_2SO_4 干燥。蒸去溶剂, 得到 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3,5 - 二异丙基苯基) 丙酸乙酯, 为油状。加入乙醚 (100ml), 然后加入在二噁烷中的 HCl (20ml, 4N) 并激烈搅拌 1 小时。过滤收集盐酸盐 (4.3g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

25

步骤 C

30

5



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的实施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 中。然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3, 5 - 二异丙氧基苯基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 再加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 经反相色谱法 (水/乙腈) 纯化产物, 得到白色固体 (0.8g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

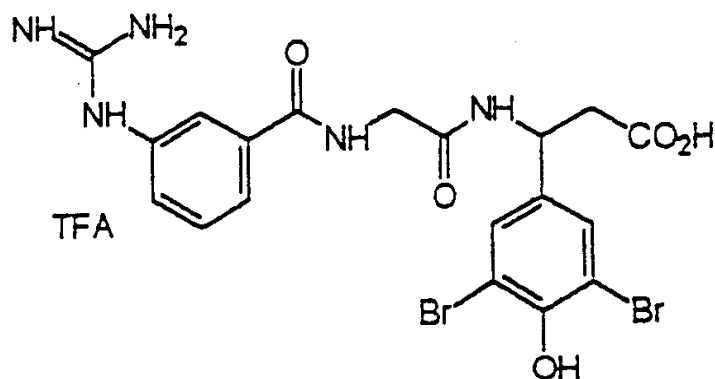
15 步骤 D

将步骤 C 制得的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3, 5 - 二异丙氧基苯基) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶解在水/乙腈 (1 : 1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应, 并通过 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化得到 625mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 276

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3, 5 - 二溴 - 4 - 羟基苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

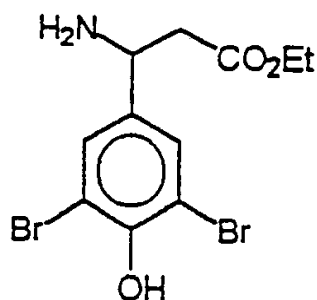
25



30

步骤 A

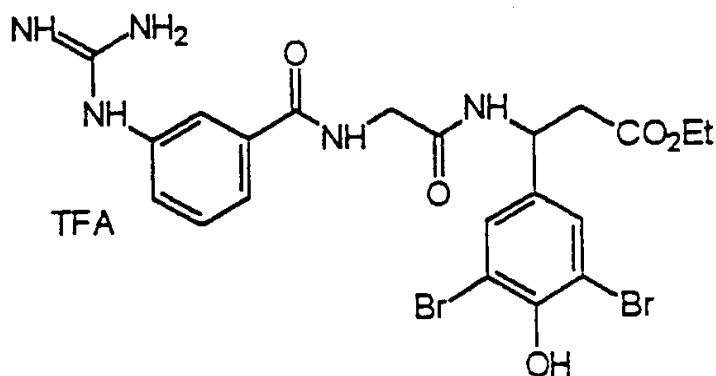
5



10 向 4 - 羟基 - 3,5 - 二溴苯甲醛 (Aldrich) (10g) 的乙醇 (70ml) 溶液中加入乙酸铵 (2.5 当量) , 然后加入丙二酸单乙酯 (1.1 当量) 。将反应混合物回流搅拌 5 小时。冷却混合物, 并减压下除去乙醇。加入 HCl 水溶液 (100ml) 并将混合物分配到乙酸乙酯中。丢弃有机层并用固体 K_2CO_3 碱化酸层。将所得混合物分配到二氯甲烷 (150ml) 中, 分离并用 Na_2SO_4 干燥。蒸去溶剂得到 DL - 3 - 氨基 - 3 - (4 - 羟基 - 3,5 - 二溴苯基) 丙酸乙酯, 过滤收集固体 (1.3g) 。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B

20



25

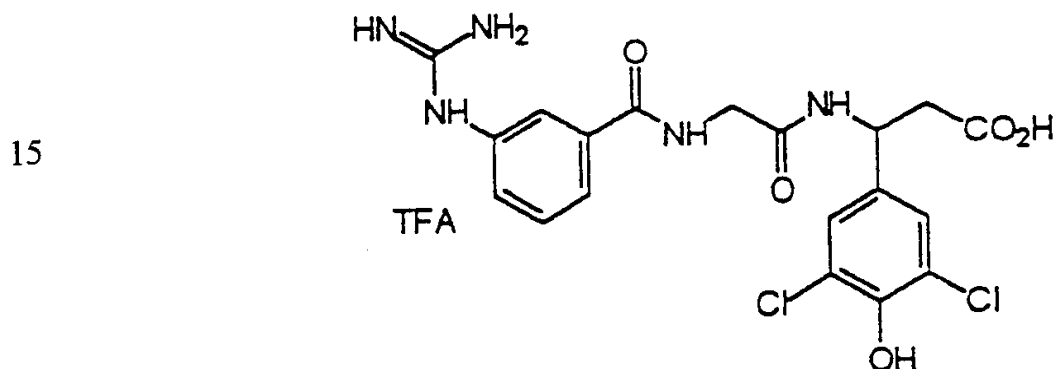
30 将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的实施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 中。然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg) 。 20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (4 - 羟基 - 3,5 - 二溴苯基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol) , 接着加入 NMM (2.0ml) 。反应完成后 (1 - 16 小时) , 产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得到白色固体 (0.89g) 。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C

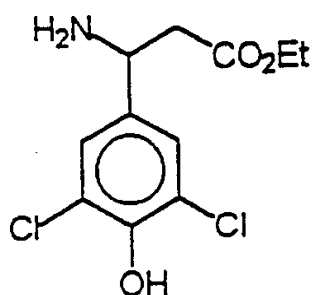
将步骤 B 制得的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (4 - 羟基 - 3, 5 - 二溴苯基) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 接着加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应, 并通过 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得到 425mg 的标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 277

β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3, 5 - 二氯 - 4 - 羟基苯丙酸的三氟乙酸盐的制备



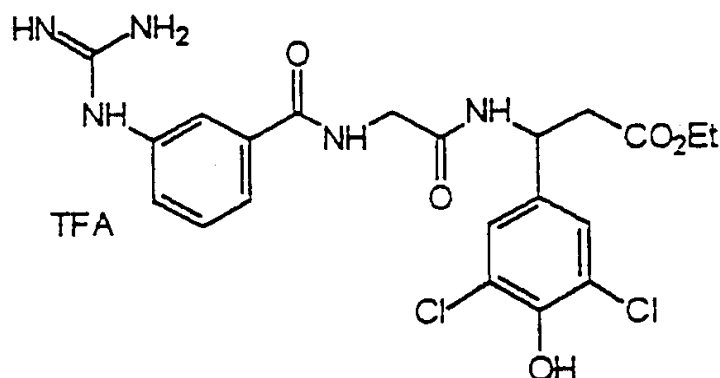
步骤 A



向 4 - 羟基 - 3, 5 - 二氯苯甲醛 (Aldrich) (10g) 的乙醇 (70ml) 溶液中加入乙酸铵 (2.5 当量), 然后加入丙二酸单乙酯 (1.1 当量)。将反应混合物回流搅拌 5 小时。冷却混合物, 减压下除去乙醇。加入 HCl 水溶液 (100ml) 用乙酸乙酯分配混合物。丢弃有机层并用固体 K_2CO_3 碱化酸层。将所得混合物分配到二氯甲烷 (150ml) 中, 分离并用 Na_2SO_4 干燥。蒸发去溶剂得到 DL - 3 - 氨基 - 3 - (4 - 羟基 - 3, 5 - 二氯苯

基)丙酸乙酯, 为固体 (2.5g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B



10

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到实施例 M 的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中。接着加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入 DL - 氨基 - 3 - (4 - 羟基 - 3, 5 - 二氯苯基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 15 然后加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 用反相色谱 (水/乙腈) 纯化产物, 得到白色固体 (0.9g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C

20 将步骤 B 制得的 DL - 氨基 - 3 - (4 - 羟基 - 3, 5 - 二氯苯基) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 接着, 加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得到 325mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

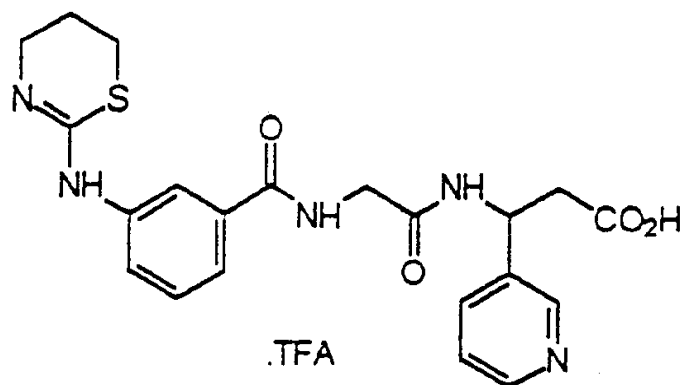
25

实施例 278

β - [[2 - [[[3 - [(5, 6 - 二氢 - 4H - 噻嗪 - 2 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸的双 (三氟乙酸) 盐的制备

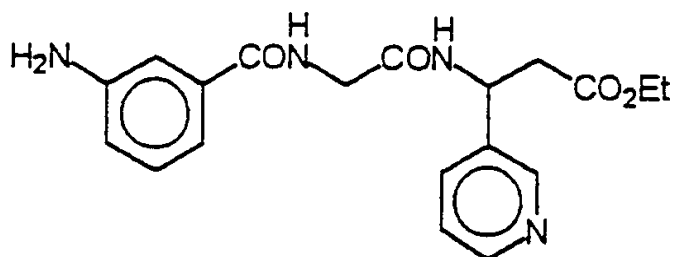
30

5



步骤 A

10

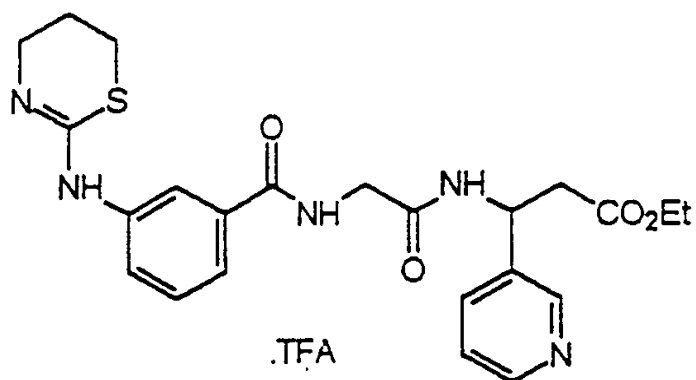


15

将实施例 104 制备化合物 (2.0g) 加到在帕尔瓶中的无水乙醇 (60ml) 中。加入 5 % 的 Pd/C (500mg) 并将混合物在帕尔装置中, 在 50 psi 压力下氢化 2.5 小时。反应完成后, 用硅藻土过滤除去催化剂钯。减压下除去溶剂并将样品真空干燥。

20 步骤 B

25



30

将步骤 A 制得的化合物加到乙腈 (20ml) 中, 接着加入 2 - 甲基硫二氢 - 1,3 - 噻嗪 (2.0g) 中, [按照 J. Chem. Soc. Perkin Transaction, 1943, p. 243 - 245 的方法制得] 并加热 4 小时。反应完成后加水并将

产物用反相色谱（水/乙腈）纯化得到白色固体（1.3g）。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

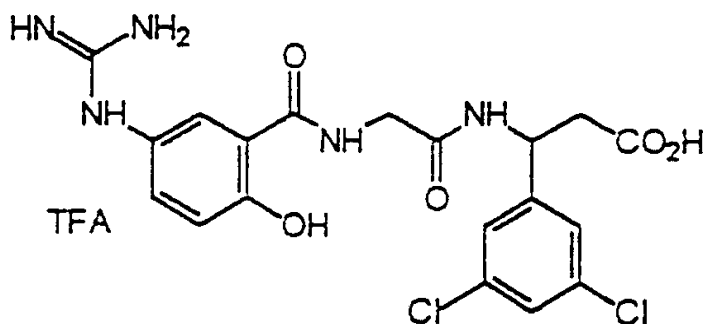
步骤 C

将步骤 B 制得的 DL - 3 - 氨基 - 3（吡啶基）丙酸乙酯噻嗪加合物（700mg）溶于水/乙腈（1:1）中，接着加入氢氧化锂（100mg）。在 25℃ 搅拌反应，并用 HPLC 监测。水解完成后（1 - 2 小时），加三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱（水/乙腈）纯化，得到 520mg 标题化合物，为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

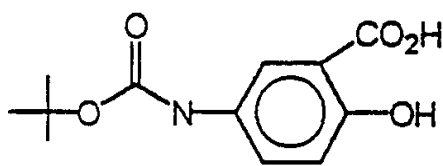
实施例 279

10 β - [[2 - [[5 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 2 - 羟基苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

15



20 步骤 A

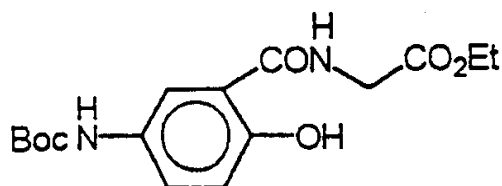


25

将氨基水杨酸（10g）、K₂CO₃（10g）和碳酸二叔丁酯（12g）置于盛有水/乙腈（100ml, (1:1)）的烧瓶中。用 RPHPLC 监测反应过程。反应完成后，加入稀 HCl 水溶液（pH = 4），从混合物中分离出产物，过滤，得棕红色固体（15g）。将该化合物在 70℃ 的干燥箱中干燥 16 小时。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

30

步骤 B

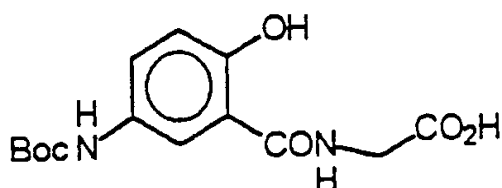


5

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (2.0g, 0.8mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (4ml) 中的步骤 A 制得的 N - Boc 化合物 (2.0g, 0.4mmol) 中。接着, 加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入甘氨酸乙酯的盐酸盐 (2.1g, 0.9mmol), 然后加入 DIEA (2.0ml)。反应完成后 (2 小时), 用乙酸乙酯 (100ml) 萃取产物, 用 HCl 水溶液洗涤, 再用盐水洗并用 Na₂SO₄ 干燥, 得到深色油状物 (2.5g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

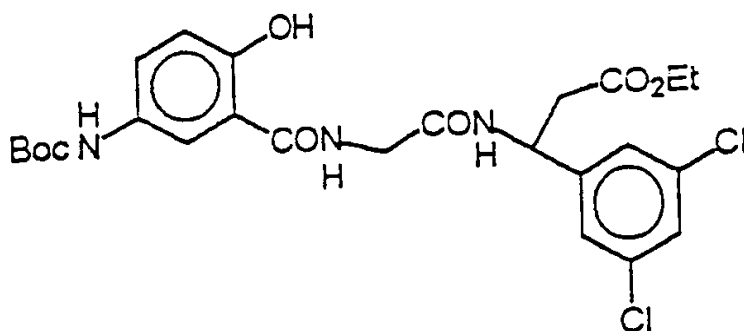
步骤 C

15



将步骤 B 制得的甘氨酸乙酯 N - Boc 苯甲酰胺加合物 (2g) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着, 加入氢氧化锂 (200mg)。在 25 °C 搅拌反应, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加盐酸至 pH = 4。用乙酸乙酯 (100ml) 萃取产物, 并用 HCl 水溶液、盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 得到深色油状物。将油状物和乙醚激烈搅拌, 过滤并在干燥箱中干燥 16 小时, 得固体 (1.9g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

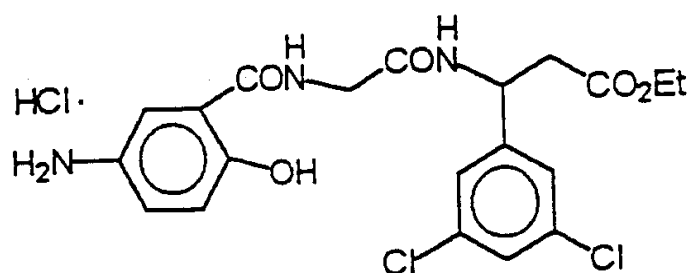
25 步骤 D



30

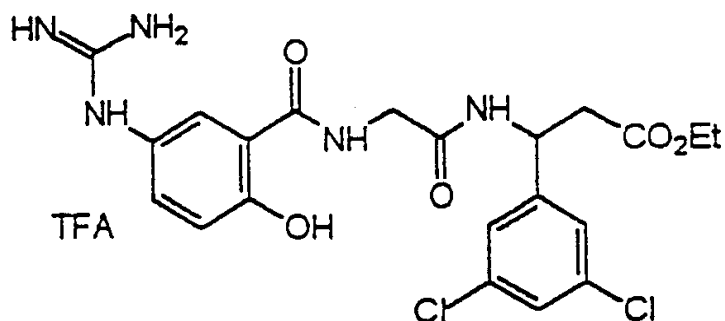
将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.0g, 0.4mmol) 加到步骤 C 制得的甘氨酸化合物 (1.0g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (6ml) 溶液中。接着加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3, 5 - 二氯苯基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 接着加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得到白色固体 (0.9g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 E



将步骤 D 制得的化合物 (6g) 溶于二氯甲烷 (50ml) 中。向该混合物中加入 HCl / 二噁烷 (20ml, 4N)。将该混合物搅拌 1 - 2 小时。减压下除去溶剂, 接着加入乙醚。再减压下除溶剂。用反相色谱 (水/乙腈) 纯化固体, 得白色固体 (0.8g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 F



将步骤 E 的苯胺溶于乙腈 (20ml) 中。向该混合物中加入吡唑甲咪的盐酸盐 (2g), 然后加入 DIEA, 将混合物回流搅拌 4 小时。反应完成后 (1 - 16 小时), 用反相色谱 (水/乙腈) 纯化产物, 得白色固体

(0.9g)。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 G

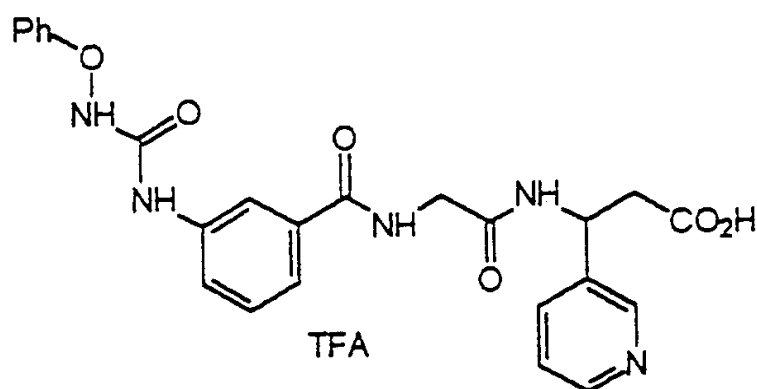
将步骤 F 制得的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3,5 - 二氯苯基) 丙酸乙酯加合物 (500mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。

- 5 在 25 °C 搅拌反应, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得 125mg 标题化合物, 为白色固体。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

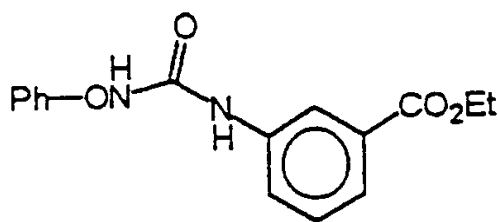
实施例 280

- 10 β - [[2 - [[[3 - [[(苯氧基氨基) 羧基] 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备

15



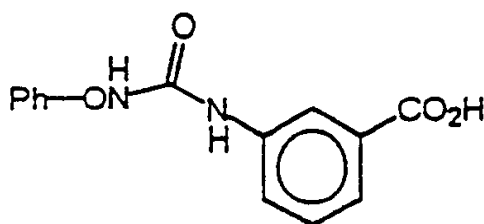
20 步骤 A



25

- 向在乙腈中的 O - 苯基羟基胺盐酸盐 (Fluka) (4g) 的乙腈溶液中, 加入 3 - 乙氧基羧基苯基异氰酸酯 (Lancaster) (5g) 和 NMM (1 当量)。在 70 °C 搅拌反应 1 小时。反应完成后, 减压下除去溶剂, 得到
30 固体。加入水并过滤得褐色固体 (7.5g)。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B

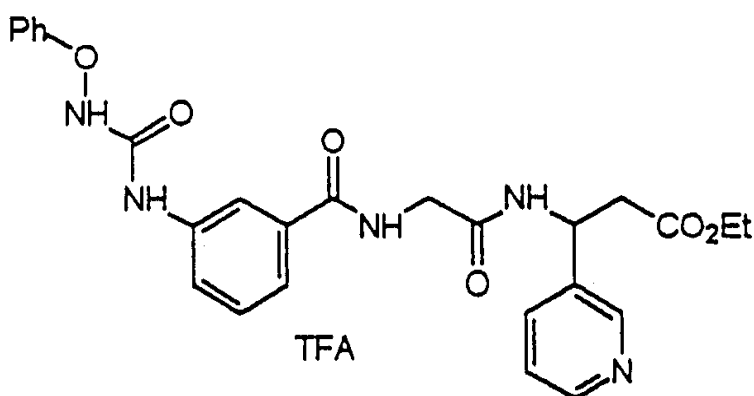


5

将步骤 A 制得的化合物 (7g) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着, 加入氢氧化锂 (4g)。在 25 °C 搅拌反应, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (4 - 6 小时), 加入 10 % 的 HCl 水溶液至 pH = 2。过滤, 在 70 °C 的真空干燥箱中干燥 16 小时得白色固体 (7g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

10

步骤 C



15

20

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.4g, 0.5mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (20ml) 中的 O - 苯基羟基胺的羧酸脲和 3 - 乙氧基羰基苯基异氰酸酯 [方案 V 中的 (A13)] (1.0g, 0.5mmol), 然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。1 小时后, 一次加入在 DMF/NMM (1:1) (5.0ml) 中的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (吡啶基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (2.2g, 0.7mmol), 反应完成后, 用反相色谱 (水/乙腈) 纯化产物, 得白色固体 (0.8g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

25

步骤 D

将步骤 C 制得的化合物 (300mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱 (水/

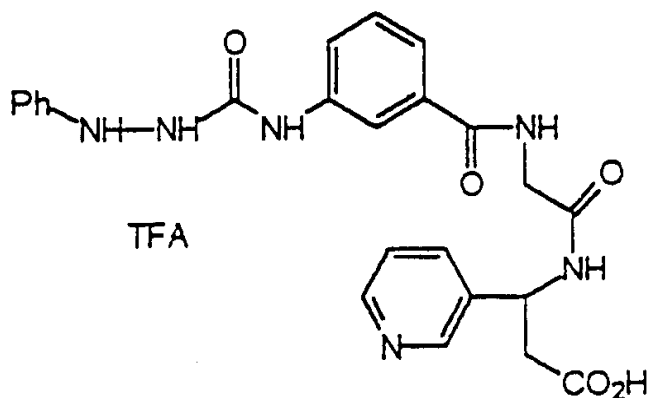
30

乙腈) 纯化, 得 500mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

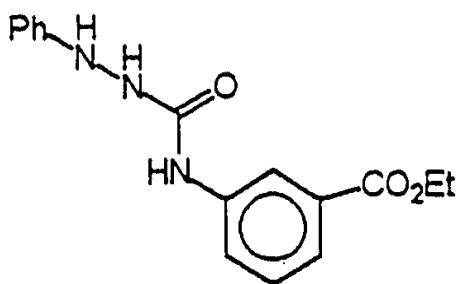
实施例 281

β - [[2 - [[3 - [[[(苯基氨基) 氨基] 羰基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备

10



15 步骤 A

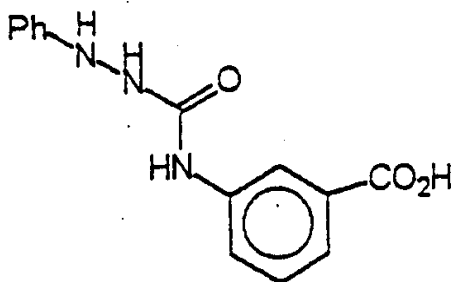


20

向在乙腈中的苯肼的盐酸盐 (Aldrich) (3.5g) 中, 加入 3 - 乙氧基羰基苯基异氰酸酯 (Lancaster) (5g) 和 NMM (1 当量)。在 70 °C 搅拌反应 1 小时。反应完成后, 减压除去溶剂, 得固体块状物。加水并过滤得褐色固体 (8.7g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

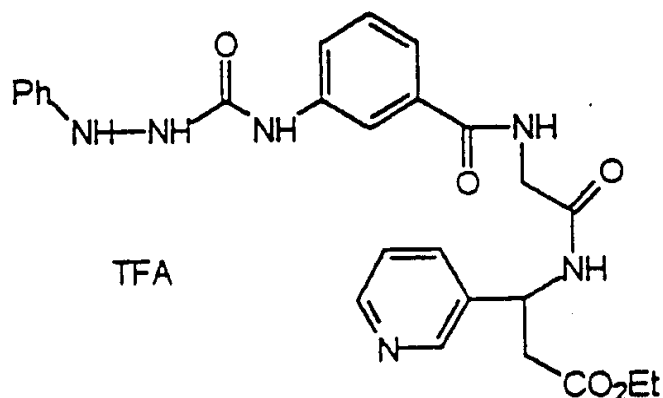
步骤 B

30



将步骤 A 制得的化合物 (5g) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 然后加入氢氧化钠 (3g)。在 25 ℃ 搅拌反应, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (4 - 6 小时), 加入 10 % 的 HCl 水溶液调至 pH = 4。过滤产物并在 70 ℃ 的真空干燥箱中干燥 16 小时, 得黄色固体 (3.2g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C



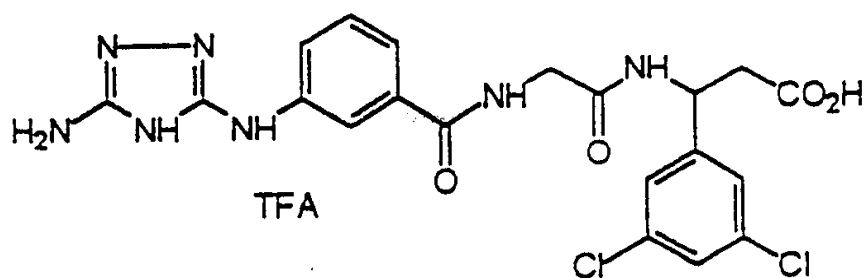
将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (500mg, 0.5mmol) 加到无水二甲基甲酰胺 (20ml) 中的步骤 B 制得的化合物和 3 - 乙氧基羰基苯基异氰酸酯 (1.0g, 0.5mmol) 中, 然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。1 小时后, 一次加入在 DMF/NMM (1:1) (5.0ml) 中的甘氨酸 DL - 3 - 氨基 - 3 - (吡啶基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.0g, 0.7mmol)。反应完成后, 产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得到白色固体 (0.8g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 D

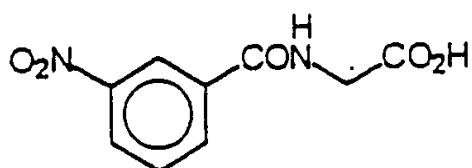
将步骤 C 制得的化合物 (300mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 ℃ 搅拌反应, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得 500mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 282

β - [[2 - [[[3 - [(5 - 氨基 - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 3, 5 - 二氯苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

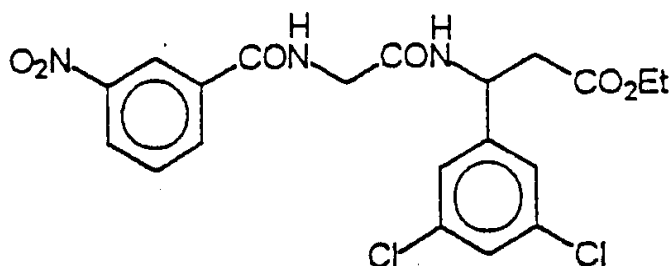


步骤 A



15 将甘氨酸 (20g, 266mmol) 加入水 (20ml) 中, 然后加入氢氧化钾 (20g, 357mmol), 并将混合物在冰浴中冷却至 0℃。向该混合物中, 在 10 分钟内滴加入 3-硝基苯甲酰氯 (Aldrich) (20g, 108mmol) 的乙腈 (20ml) 溶液。反应完成后 (3-4 小时), 加入浓盐酸至 pH = 1, 然后加入饱和 NaCl 水溶液 (75ml)。过滤产物, 用水洗涤并空气干燥 (22g, 产率 90%)。

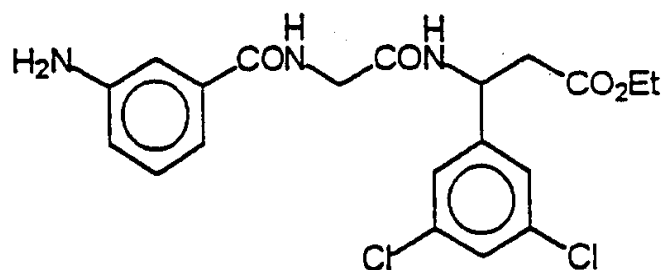
步骤 B



25

30 将 N, N'-二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.5g, 0.7mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的步骤 A 制得的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 中, 然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入 DL-3-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 然后加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1-16 小时), 加水/HCl 水溶液 (5ml), 分离产物并过滤产物, 得白色固体 (0.9g)。MS 和 H-NMR 与预期结构一致。

步骤 C

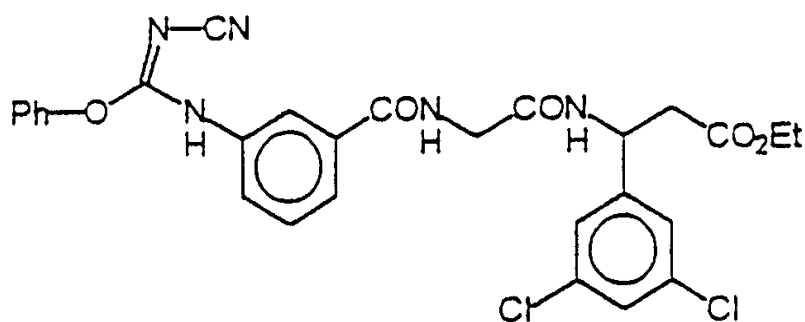


5

步骤 B 制得的化合物的硝基还原，按 Tetrahedron Letters, Vol. 25 1984, 839 - 842 中描述的方法进行。还原反应最好使用 2g 硝基化合物。

10

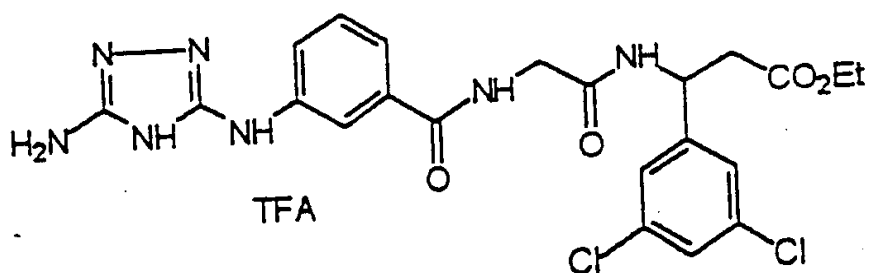
步骤 D



15

20 向步骤 C 制得的化合物 (2g) 中加入异丙醇 (20ml)，然后加入二苯氧基氰基胺 (1g) (Aldrich)。在 70 °C 搅拌反应 1 小时。反应完成后，减压除去溶剂，得块状固体。加入乙醚并过滤得褐色固体 (3.2g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 E



30

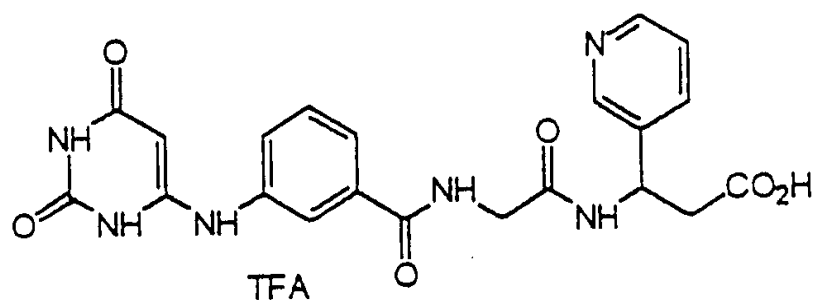
向步骤 D 制得的化合物 (1g) 中加入乙醇 (10ml) , 然后加入胍 (1.5ml) (Aldrich) 。在 25 °C 搅拌反应 1 小时。反应完成后, 减压除去溶剂, 得块状固体。反应完成后 (1 小时) 。产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化得白色固体 (0.7g) 。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

5 步骤 F

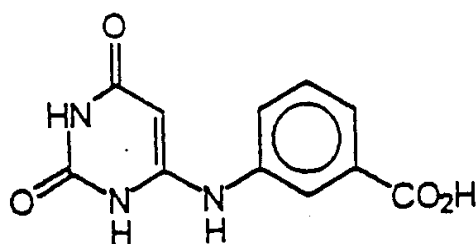
将步骤 E 制得的化合物 (300mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg) 。在 25 °C 搅拌反应, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时) , 加入三氟乙酸至 pH = 2 。产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化得 430mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 283

β - [[2 - [[[3 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2, 4 - 二氧嘧啶 - 6 - 基) 氨基] 苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备



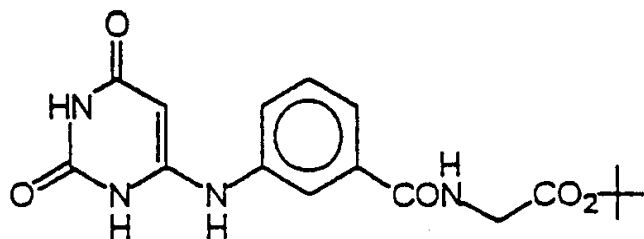
步骤 A



将 3 - 氨基苯甲酸 (4g) 加到乙氧基乙醇 (4ml) 中, 然后加入 6 - 氯尿嘧啶 (4g) , 并在 125 °C 加热 3 - 4 小时。过滤产物, 用乙醚洗涤并空气干燥, 得褐色固体 (4.5g) 。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B

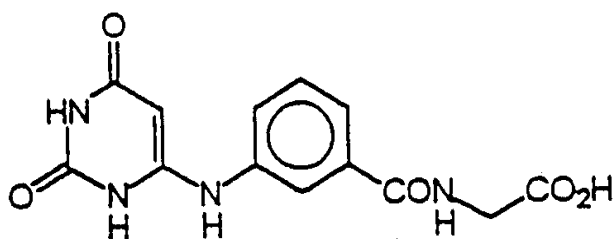
5



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (2g, 0.7mmol) 加到在无
水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的步骤 A 制得的化合物 (2.0g, 0.4mmol) 中,
10 然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入甘氨酸叔丁酯的
盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 然后加入 DIEA (2.0ml)。反应完成后 (2
- 3 小时), 用乙酸乙酯萃取来分离产物, 用 HCl 水溶液, 饱和的 K_2CO_3
和盐水先后洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥, 得黄色油状物 (3g)。MS 和 H
- NMR 与预期结构一致。

15 步骤 C

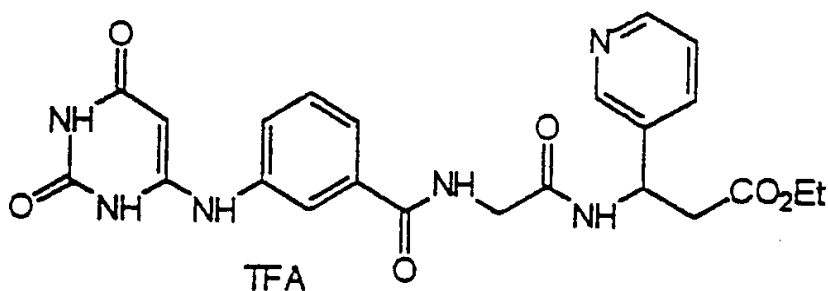
20



将步骤 B 制得的化合物 (2g) 溶于二氯甲烷 (50ml) 中。向该混
合物中加入 TFA (20ml)。将混合物搅拌 12 小时。减压下除去溶剂,
然后乙醚。过滤并真空干燥 1 - 2 小时。得固体 (1.8g)。MS 和 H -
25 NMR 与预期结构一致。

步骤 D

30



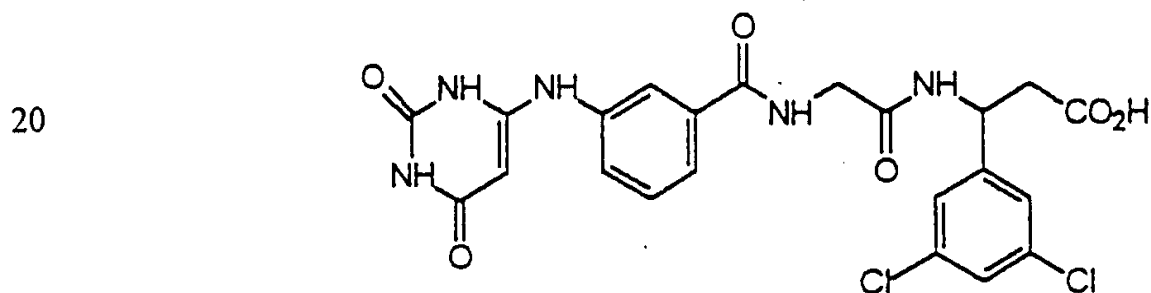
将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.5g, 0.7mmol) 加到在无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的实施例 283 步骤 C 制得的化合物 (1.0g, 0.4mmol) 中, 然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 然后加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得白色固体 (0.9g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 E

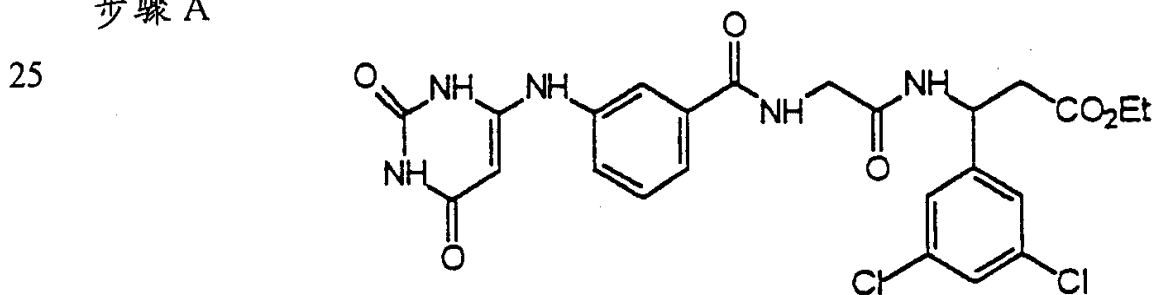
将步骤 D 制得的化合物 (300mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 接着加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化得 430mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 284

3, 5 - 二氯 - β - [[2 - [[[3 - [[1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2, 4 - 二氧嘧啶 - 6 - 基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的制备



步骤 A



30

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (0.6g) 加到在无水二甲基

甲酰胺 (6ml) 中的实施例 283 步骤 C 制得的化合物 (0.6g) 中, 然后加入二甲基氨基吡啶 (100mg) 。 20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3,5 - 二氯苯基) 乙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol) , 然后加入 NMM (2.0ml) 。 反应完成后 (1 - 16 小时) , 产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得白色固体 (0.9g) 。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

5 步骤 B

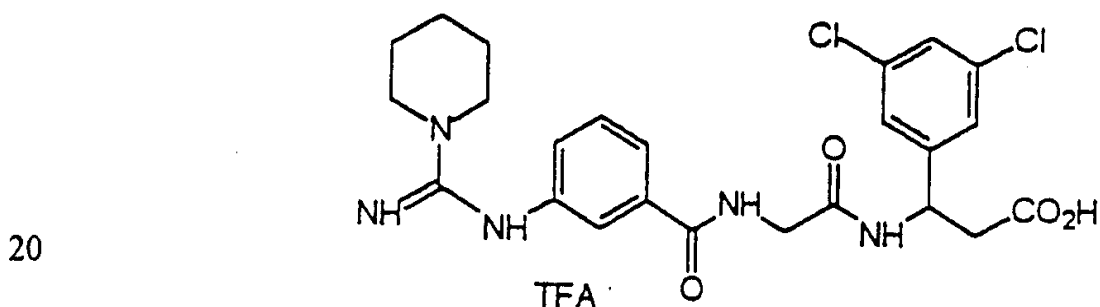
将步骤 A 制得的化合物 (200mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg) 。 在 25 °C 搅拌反应, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时) , 加入三氟乙酸至 pH = 2 。 产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得 105mg 标题化合物, 为白色固体。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

10

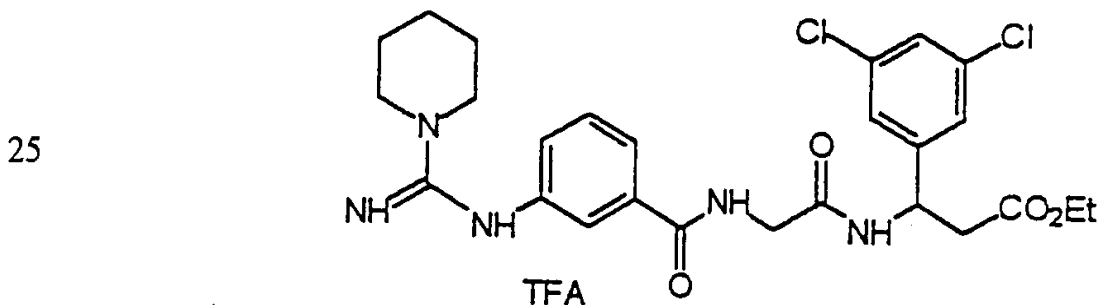
实施例 285

3,5 - 二氯 - β - [[2 - [[3 - [[亚氨基 (1 - 哌啶基) 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

15



步骤 A



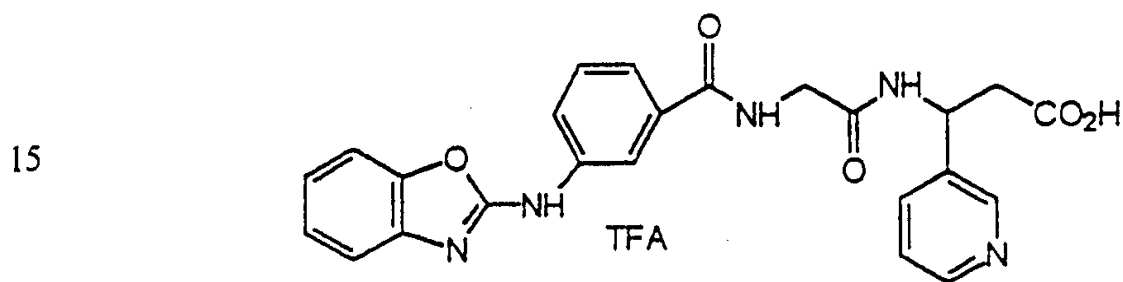
30 按照实施例 24 的方法制备上述化合物, 但是, 以等当量的哌啶代替实施例 23 步骤 B 的苄胺, 并用等当量的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3,5 - 二氯苯基) 丙酸乙酯的盐酸盐代替实施例 1 步骤 C 的 DL - 3 - 氨基 - 3

- (3-吡啶基)丙酸乙酯的二盐酸盐, 并进一步使用在实施例 23 步骤 C 中描述的实施例 1 步骤 D 的方法。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。
步骤 B

将步骤 A 制得的化合物 (200mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 然后加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸至 pH = 2。用反相色谱 (水/乙腈) 纯化产物, 得 105mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 286

10 β - [[2 - [[3 - [[苯并噁唑 - 2 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备

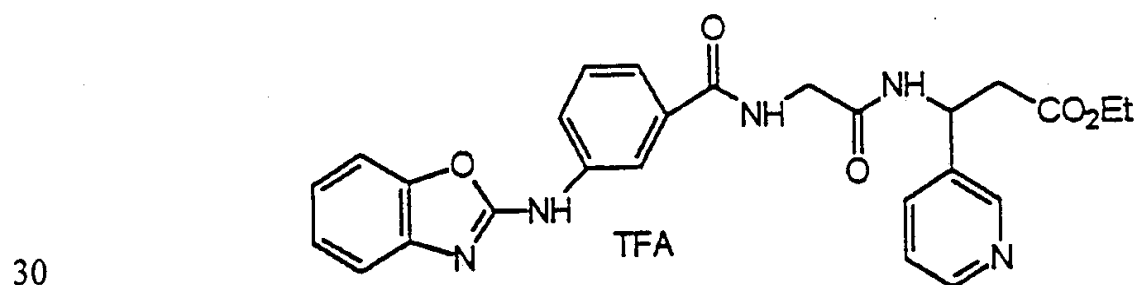


步骤 A

20 将实施例 104 制得的化合物 (2.0g) 加到在帕尔瓶中的无水乙醇 (60ml) 中。加入 5 % Pd/C (500mg) 并将混合物在 50 psi 压力下的帕尔装置中氢化 2.5 小时。反应完成后, 用硅藻土过滤除去催化剂钯。减压下除去溶剂并将样品真空干燥。

步骤 B

25



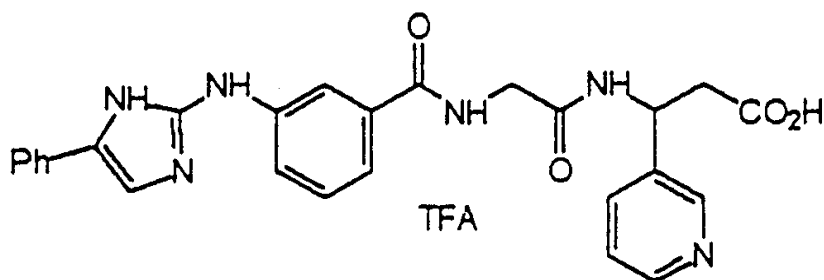
将步骤 A 所得化合物溶于 DMF (20ml) 中。向该混合物中加入 2-氯苯并噁唑 (Aldrich) (2g) 和 K_2CO_3 (4g)。70 °C 加热混合物至苯胺耗尽。反应完成后, 产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得到 215mg 标题化合物。为白色固体。MS 和 ^1H -NMR 与预期结构一致。

5 步骤 C

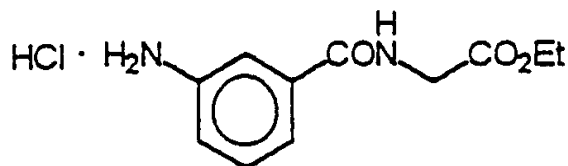
将步骤 B 所得的化合物 (200mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着, 加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应混合物, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得 185mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 ^1H -NMR 与预期结构一致。

实施例 287

β - [[2 - [[[3 - [[5 - 苯基 - 1H - 咪唑 - 2 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸的三氟乙酸盐的制备

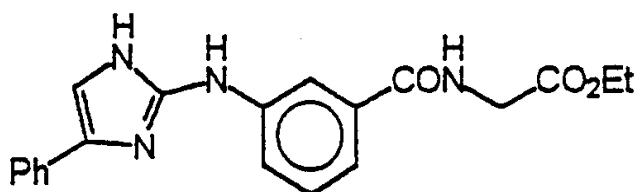


步骤 A



将实施例 M 步骤 B 制得的化合物 (5g) 加到乙醇 (100ml) 中, 接着, 加入二噁烷中的无水 HCl (10ml)。将混合物回流加热 2 小时。减压下除去溶剂, 得其乙酯 (5.6g)。MS 和 ^1H -NMR 与预期结构一致。

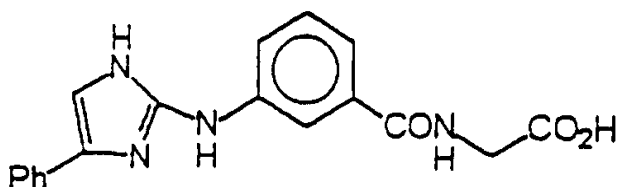
步骤 B



5

向步骤 A 的产物 (3g) 中加入乙腈 (50ml), 接着, 加入溴代乙酰苯 (2.7g) 和 DIEA (2ml)。将混合物加热 2 小时并减压下除去溶剂。产物用乙酸乙酯萃取分离并用 Na_2SO_4 干燥, 得深红色固体 (5g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

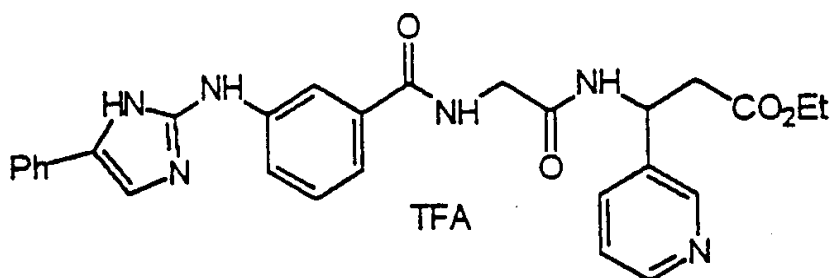
10 步骤 C



15

将步骤 B 所得的化合物 (2g) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应混合物, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加 HCl 水溶液至 pH = 7。产物经过滤和真空干燥得 2.6g 褐色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

20 步骤 D



25

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (0.3g, 0.7mmol) 加到步骤 C 所得的化合物 (0.5g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (5ml) 溶液中。接着, 加二甲氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加入 DL 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.1g, 0.5mmol), 接着, 加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 产物经反相色谱 (水

/乙腈)提纯,得白色固体(0.9g)。MS和H-NMR与预期结构一致。

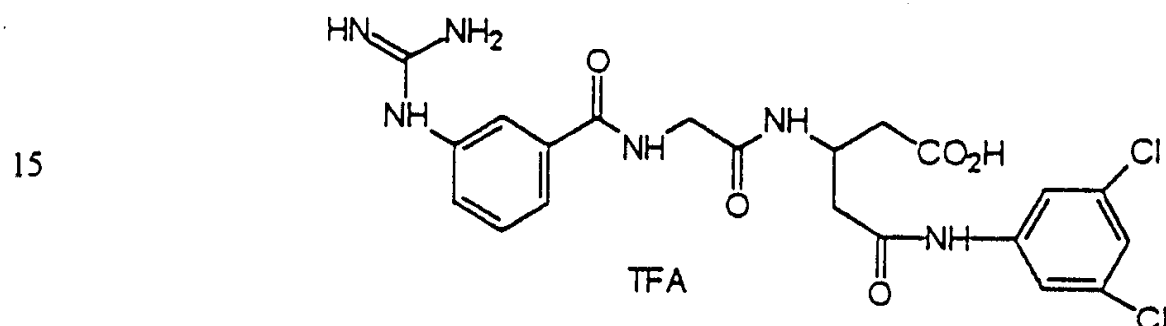
步骤 E

将步骤 D 所得的产物(250mg)溶于水/乙腈(1:1)中,接着,加氢氧化锂(100mg)。于25℃下搅拌反应混合物并以HPLC监测。完成水解后(1-2小时),加入三氟乙酸直至pH=2。经反相色谱提纯(水/乙腈),得110mg标题化合物,为白色固体。

MS和H-NMR与预期结构一致。

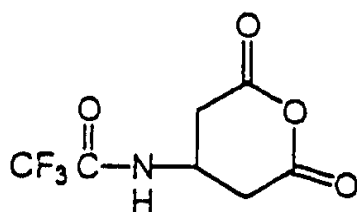
实施例 288

3-[[[2-[[[3-[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]-5-[(3,5-二氯苯基)氨基]-5-氧代戊酸的三氟乙酸盐的制备



步骤 A

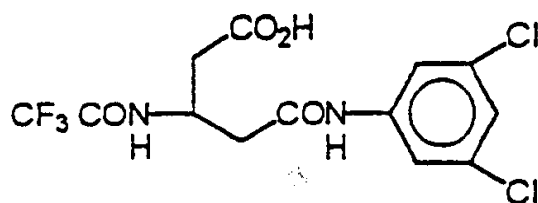
20



25 将β-氨基戊二酸(Sigma)(5g)和三氟乙酸酐(Sigma)(20ml)的混合物在25℃搅拌1-2小时。减压除去溶剂,剩油状物。加入乙醚(50ml)并过滤得产物(5g)。MS和H-NMR与预期结构一致。

步骤 B

30

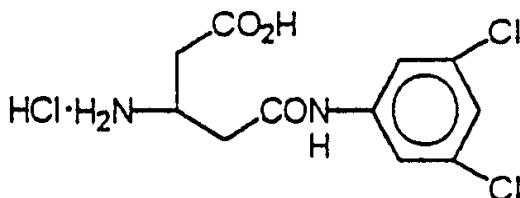


5

将 DMF (20ml) 中的步骤 A 产物和 3, 5 - 二氯苯胺 (6g) 的混合物搅拌 16 小时。反应完成后, 加入 HCl 水溶液 (100ml) 和乙酸乙酯 (100ml), 并将混合物振摇和分离。用盐水洗涤有机层, Na_2SO_4 干燥得酰胺 (4g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

10

步骤 C

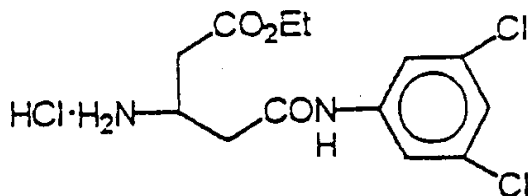


15

用稀氢氧化铵 (10ml 在 50ml 水中) 和步骤 B 制得的化合物一起加热来除去步骤 B 产物的三氟乙酰基。反应完成后, 用 10 % HCl 酸化混合物并过滤得产物 (2.5g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

20

步骤 D



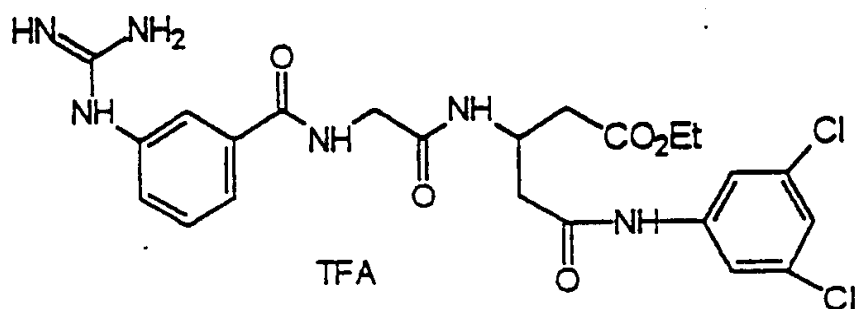
25

将步骤 C 制得的化合物 (2g) 加到乙醇 (100ml) 中, 接着, 加入二噁烷中的无水 HCl (10ml)。将混合物回流加热 2 小时。减压下除去溶剂, 得其乙酯 (1.9g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

30

步骤 E

5



10 将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (0.6g, 0.7mmol) 加到实施例 M 步骤 A 制得的化合物 (0.6g, 0.4mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (5ml) 溶液中。接着, 加二甲氨基吡啶 (100mg)。20 分钟后, 加实施例 288 步骤 D 制得的化合物 (0.7g, 0.5mmol), 接着, 加 NMM (2.0ml)。反应完成后 (1 - 16 小时), 产物经反相色谱 (水/乙腈) 提纯, 得白色固体 (0.51g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 F

15 将步骤 E 制得的产物 (250mg) 溶于水/乙腈 (1 : 1) 中, 接着, 加氢氧化锂 (100mg)。于 25 °C 下搅拌反应混合物并以 HPLC 监测。完成水解后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸直至 pH = 2。经反相色谱提纯 (水/乙腈), 得 110mg 标题化合物, 为白色固体。

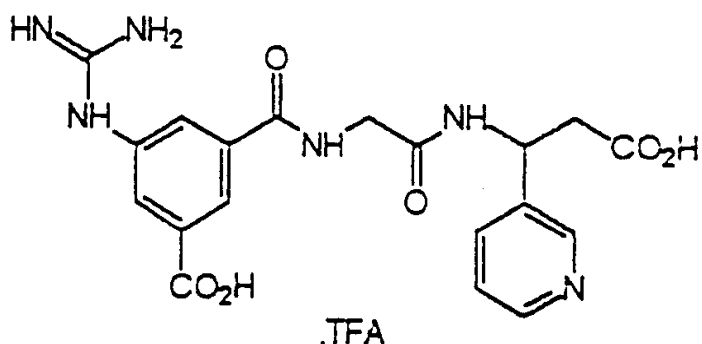
MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

20

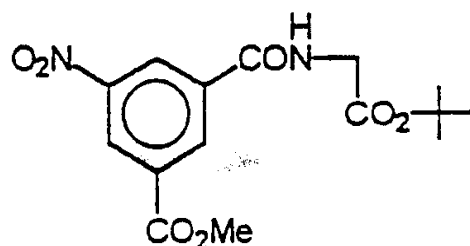
实施例 289

β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 5 - 羧苯基] 羧基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 吡啶 - 3 - 丙酸的双 (三氟乙酸) 盐的制备

25



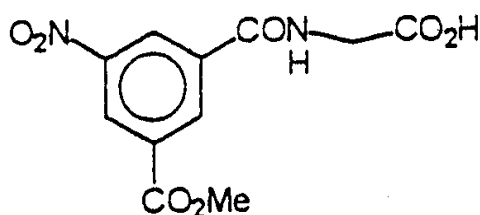
30 步骤 A



5

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (6.5g) 加到在无水二甲基甲酰胺 (10ml) 中的 5 - 硝基间苯二甲酸的单甲酯 (5g) 中, 接着, 加入二甲氨基吡啶 (200mg)。 20 分钟后, 加入 β - 甘氨酸叔丁酯 (2.6g), 接着, 加入 NMM (2.0ml)。 反应完成后 (4 小时), 产物用乙酸乙酯萃取分离, 并用 Na_2SO_4 干燥, 得白色固体 (5.1g)。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

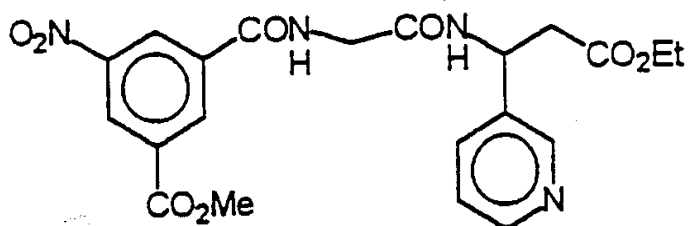
步骤 B



15

将步骤 A 制得的化合物 (5g) 溶于二噁烷 (50ml) 中。向混合物中加入 HCl (20ml, 4N)。将混合物搅拌 1 - 2 小时。减压除去溶剂, 接着, 加入乙醚并减压除去溶剂。过滤固体并真空干燥得白色固体 (4g)。 MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C



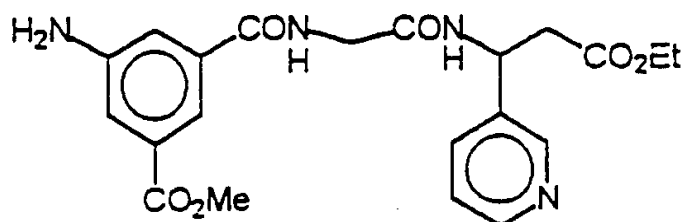
25

30

将 N, N - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (2g) 加到无水二甲基甲酰胺 (10ml) 中的步骤 B 制得的化合物 (2g) 中, 然后加入二甲氨基

吡啶 (200mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3 - 吡啶基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.6g), 接着, 加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (4 小时), 产物用乙酸乙酯萃取分离并用 Na₂SO₄ 干燥, 得油状物 (3g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

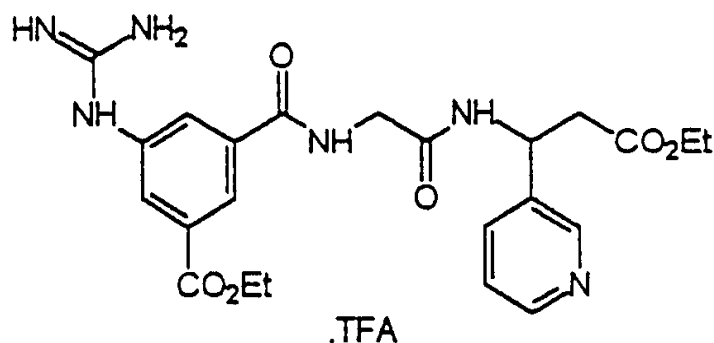
5 步骤 D



10

步骤 C 制得的化合物的硝基还原反应, 按 Tetrahedron Letters, Vol. 25, 1984, 839 - 842 中所描述的方法。还原反应使 2g 硝基化合物还原得到 1g 产物。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

15 步骤 E



20

按照实施例 M 的方法将步骤 D 所得化合物 (1g) 胍基化并用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得 110mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

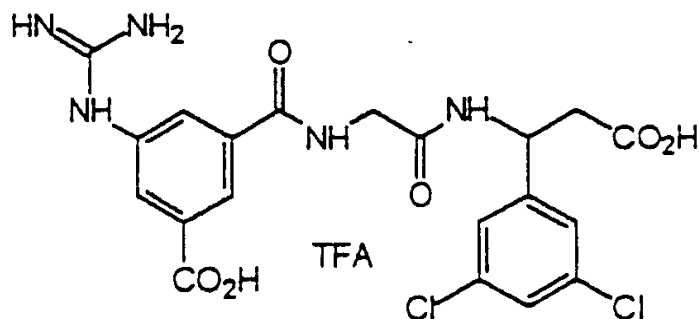
步骤 F

将步骤 E 制得的化合物 (100mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着, 加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 下搅拌反应混合物, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加入三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得 110mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

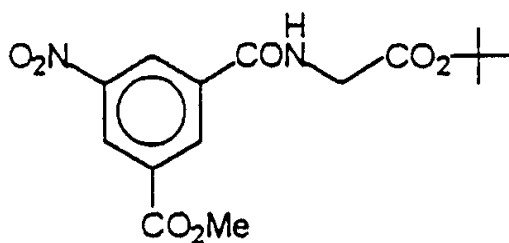
30

实施例 290

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 5 - 羧基苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

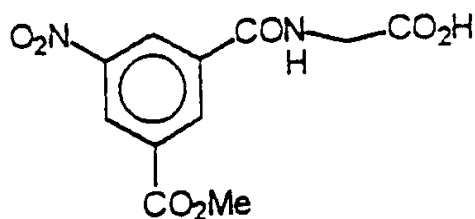


步骤 A



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (65g) 加到无水二甲基甲酰胺 (10ml) 中的 5 - 硝基间苯二甲酸单甲酯 (5g) 中, 接着, 加入二甲氨基吡啶 (200mg)。 20 分钟后, 加入 β - 甘氨酸叔丁酯 (2.6g), 接着, 加入 NMM (2.0ml)。 反应完成后 (4 小时), 产物用乙酸乙酯萃取分离并用 Na_2SO_4 干燥, 得白色固体 (5.1g)。 MS 和 ^1H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B

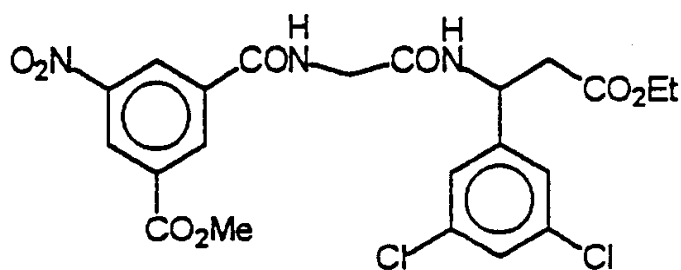


将步骤 A 制得的化合物 (5g) 溶于二噁烷 (50ml) 中。向混合物中加入无水 HCl (20ml, 4N)。 将混合物搅拌 12 小时。减压除去溶剂, 接

着, 加入乙醚并减压除去溶剂。过滤并真空干燥, 得白色固体 (4g)。
MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 C

5



10

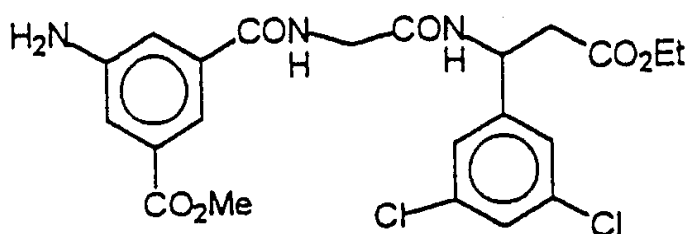
将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (2g) 加到在无水二甲基甲酰胺 (10ml) 中的步骤 B 制得的化合物 (2g) 中, 接着, 加入二甲氨基吡啶 (200mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3, 5 - 二氯苯基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.6g), 接着, 加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (4 小时), 产物用乙酸乙酯萃取分离并用 Na₂SO₄ 干燥, 得

15

油状物 (3g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 D

20

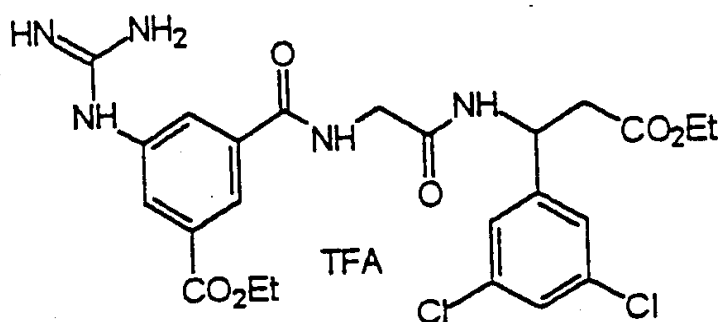


步骤 C 制得的化合物的硝基还原反应, 按 Tetrahedron Letters, Vol. 25, 1984, 839 - 842 所描述的方法。还原 2g 硝基化合物, 得 1g 产物。

25

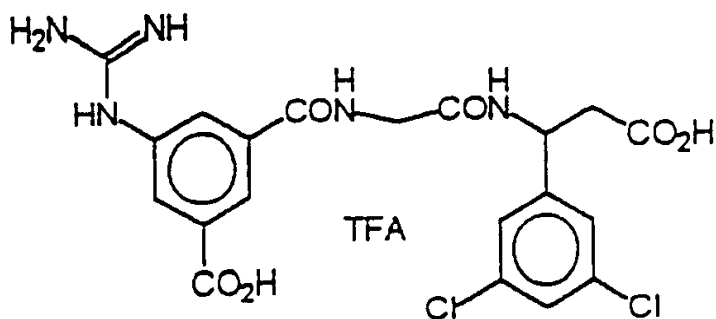
步骤 E

30



按照实施例 M 的方法，使 1g 步骤 D 制得的化合物胍基化，用反相色谱（水/乙腈）纯化，得 110mg 标题化合物，为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

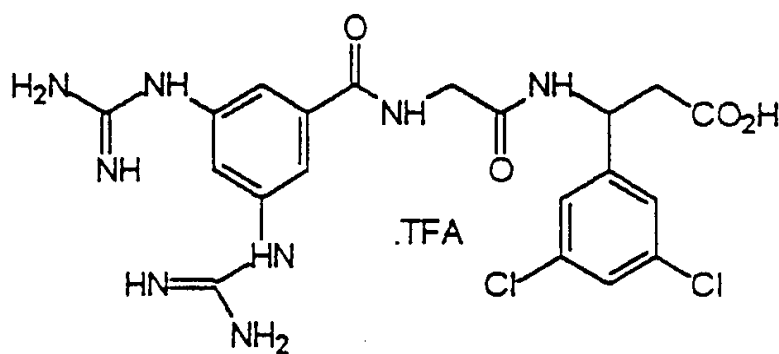
步骤 F



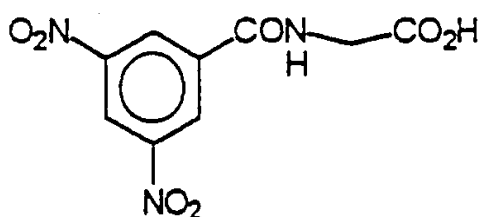
将步骤 E 制得的化合物（100mg）溶于水/乙腈（1:1）中，接着，加入氢氧化锂（100mg）。于 25 °C 下搅拌反应混合物，并用 HPLC 监测。水解完成后（1 - 2 小时），加入三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱（水/乙腈）纯化，得 25mg 标题化合物，为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 291

β - [[2 - [[3, 5 - 双[(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3, 5 - 二氯苯丙酸的双（三氟乙酸）盐的制备

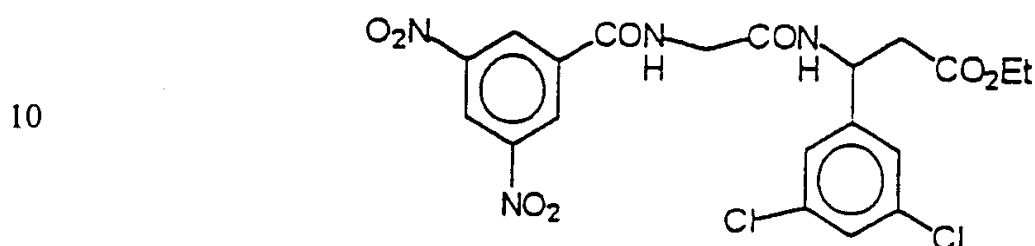


步骤 A



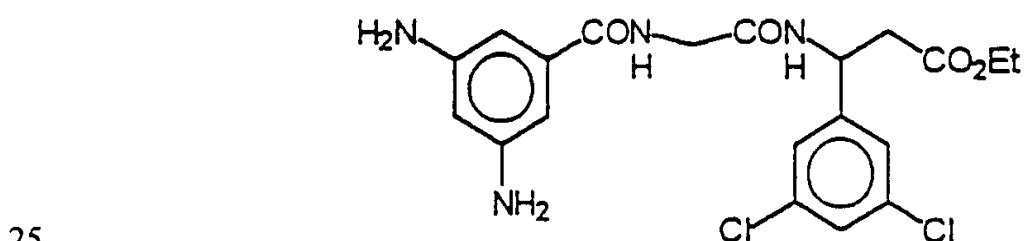
将甘氨酸 (20g, 266mmol) 加到水 (200ml) 中, 接着, 加入氢氧化钾 (20g, 357mmol) 并在冰浴中冷却至 0 °C。在 10 分钟内向此混合物中滴加入在乙腈 (20ml) 中的 3, 5 - 二硝基苯甲酰氯 (20g, 108mmol)。反应完成后 (3 - 4 小时), 加入浓盐酸至 pH = 1。过滤, 用水洗涤并空气干燥, 得产物 (20g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B



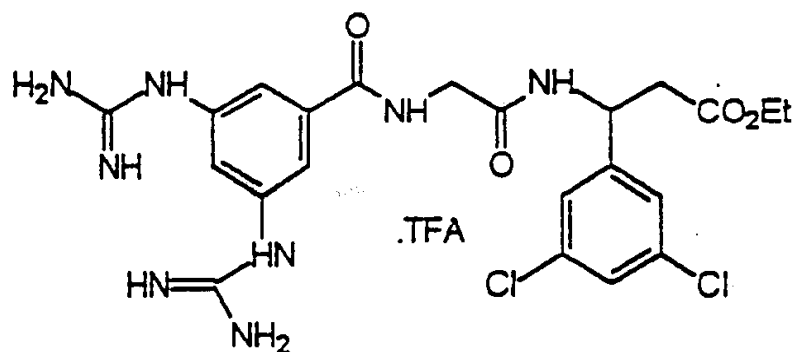
15 将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (1.2g) 加到在无水二甲基甲酰胺 (10ml) 中的步骤 A 所得化合物 (2g) 中, 接着, 加入二甲氨基吡啶 (200mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3, 5 - 二氯苯基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.2g), 接着, 加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (4 小时), 产物用乙酸乙酯萃取分离, 并用 Na₂SO₄ 干燥, 得黄色油状物 (2.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

20 步骤 C



步骤 B 制得的化合物的硝基还原反应的条件符合 Tetrahedron Letters, Vol. 25, 1984, 839 - 842 中所描述的。使用 2.5g 硝基化合物, 得 2.1g 3, 5 - 二苯胺基衍生物。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

30 步骤 D



5

用实施例 M 的方法，将 2g 步骤 C 所得化合物脲基化（使用 4g 脲基化试剂），并用反相色谱（水/乙腈）纯化，得 800mg 白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

10

步骤 E

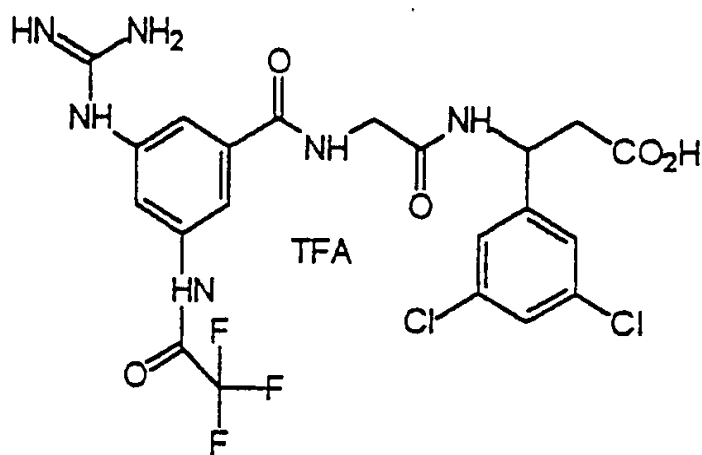
将步骤 D 所得化合物（500mg）溶于水/乙腈（1:1）中，接着，加入氢氧化锂（100mg）。在 25 °C 搅拌反应混合物，并用 HPLC 监测。水解完成后（1 - 2 小时），加入三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱（水/乙腈）纯化，得 450mg 标题化合物，为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

15

实施例 292

β - [[2 - [[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基] - 5 - (三氟乙酰基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3, 5 - 二氯苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

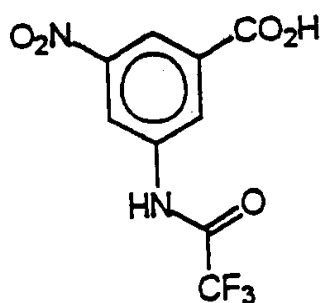
20



25

30 步骤 A

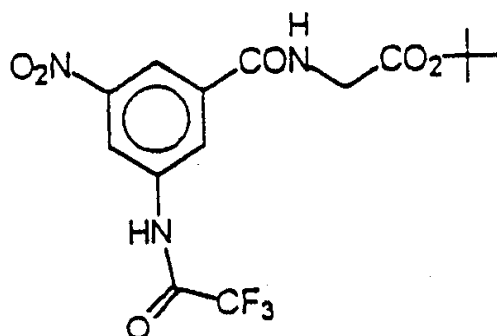
5



将在二氯甲烷中的 5 - 氨基 - 3 - 硝基苯甲酸 (Lancaster) (3g) 和三氟乙酸酐 (Sigma) (20ml) 的混合物, 在 25 °C 搅拌 2 天。减压
10 除去溶剂, 剩油状物。加入水 (50ml) 并过滤, 得产物 (4.5g)。在 70 °C, 真空干燥产物 16 小时。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B

15



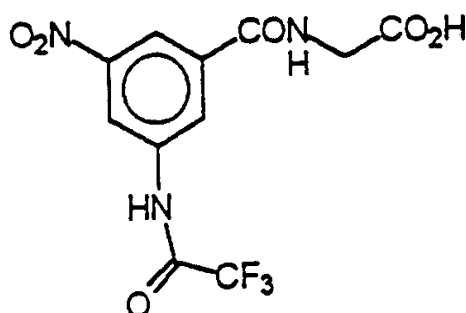
20

将 N, N' - 二琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) (3g) 加到在无水二甲基甲酰胺 (4ml) 中的步骤 A 所得化合物 (2.7g) 中, 接着, 加入二甲氨基吡啶 (200mg)。20 分钟后, 加入甘氨酸叔丁酯的盐酸盐 (2.7g), 接着, 加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (4 小时), 产物用乙酸乙酯
25 提取分离并用 Na₂SO₄ 干燥, 得黄色油状物 (3.3g)。MS 和 H - NMR

与预期结构一致。

步骤 C

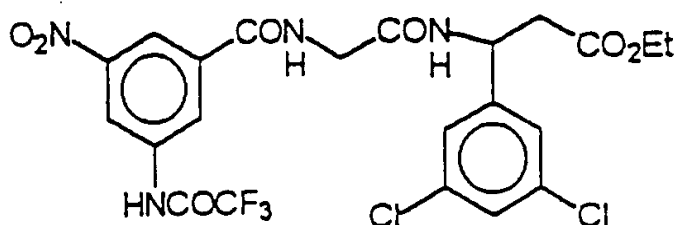
30



将步骤 B 所得化合物 (3g) 溶于二氯甲烷 (50ml) 中。向混合物中加 TFA (20ml)。搅拌混合物 12 小时。减压除去溶剂, 接着, 加入乙醚。过滤并在真空干燥箱中干燥 1 - 2 小时, 得固体 (2.7g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

5 步骤 D

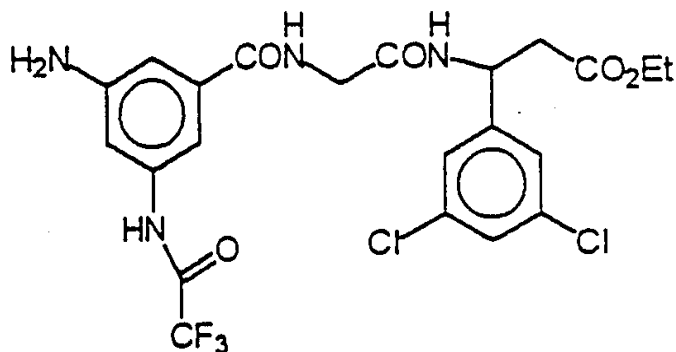
10



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺硫酸酯 (DSC) (1.5g) 加到在无水二甲基甲酰胺 (10ml) 中的步骤 C 的产物 (1.2g) 中, 接着, 加二甲氨基吡啶 (200mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3, 5 - 二氯苯基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.7g), 接着, 加 NMM (2.0ml)。反应完成后 (4 小时), 产物用乙酸乙酯萃取分离并用 Na₂SO₄ 干燥, 得黄色油状物 (2.1g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 E

20

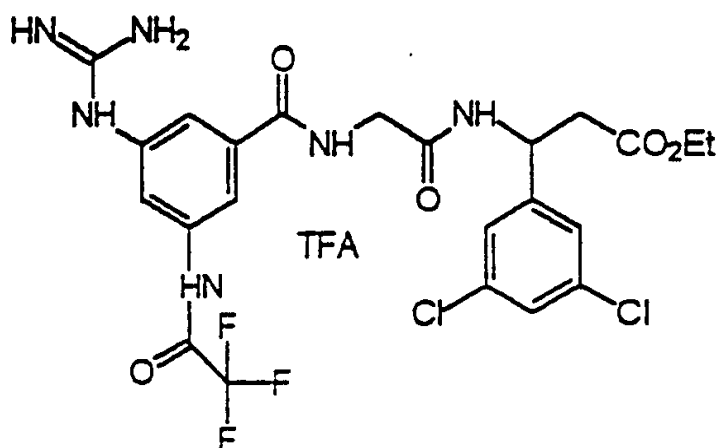


25

步骤 D 制得的化合物硝基还原的条件符合 Tetrahedron Letters, Vol, 25, 1984, 839 - 842 的方法中所描述的。使 1.8g 硝基化合物还原成 1.8g 3 - 苯胺衍生物。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

30 步骤 F

5



- 10 按照实施例 M 的方法，使 1.5g 步骤 E 所得化合物脲基化（使用 3g 的脲基化剂），并用反相色谱（水/乙腈）纯化，得 750mg 上述化合物，为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

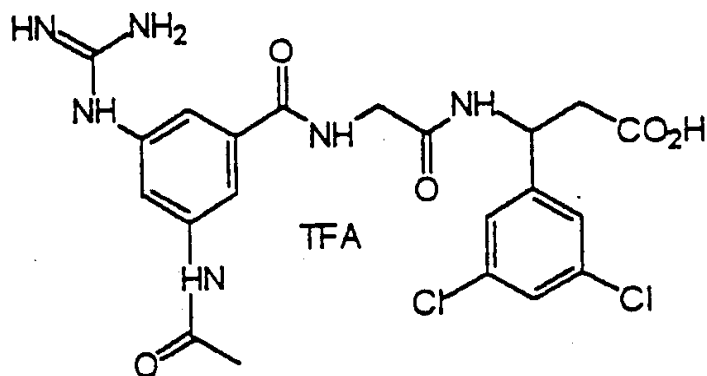
步骤 G

- 15 将步骤 F 所得化合物（500mg）溶于水/乙腈（1 : 1）中，接着，加入氢氧化锂（100mg）。在 25 °C 搅拌反应混合物，并用 HPLC 监测。水解完成后（1 - 2 小时），加三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱（水/乙腈）纯化，得 300mg 标题化合物，为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 293

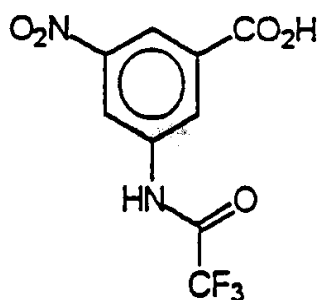
- 20 β - [[2 - [[[3 - (乙酰氨基) - 5 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 3,5 - 二氯苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

25



30 步骤 A

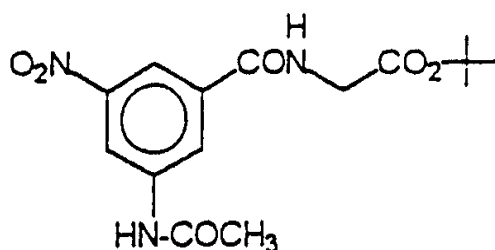
5



将在二氯甲烷中的 5 - 氨基 - 3 - 硝基苯甲酸 (Lancaster) (5g) 和乙酸酐 (Sigma) (10ml) 的混合物在 25 °C 搅拌 2 天。减压除去溶
剂, 剩下油状物。向油状物中加水 (50ml) 并过滤, 得产物 (4.5g)。产物在 70 °C 下真空干燥箱中干燥 16 小时。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 B

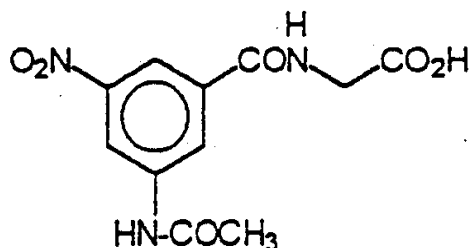
15



20 将 N, N' - 二琥珀酰亚胺硫酸酯 (DSC) (3g) 加到在无水二甲基甲酰胺 (6ml) 中的步骤 A 所得化合物 (3g) 中, 接着, 加入二甲氨基吡啶 (200mg)。20 分钟后, 加入甘氨酸叔丁酯的盐酸盐 (2.1g), 接着, 加入 NMM (2.0ml)。反应完成后 (4 小时), 产物用乙酸乙酯萃取分离并用 Na₂SO₄ 干燥, 得黄色油状物 (3.3g)。MS 和 H - NMR
25 与预期结构一致。

步骤 C

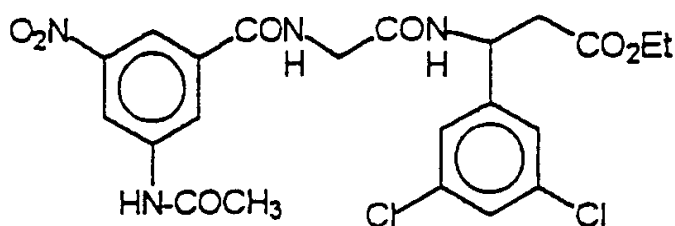
30



将步骤 B 所得化合物 (3g) 溶于二氯甲烷 (10ml) 中。向混合物中加 TFA (10ml)。搅拌混合物 12 小时。减压除去溶剂, 接着, 加入乙醚。过滤并在真空干燥箱中干燥 1 - 2 小时, 得固体 (3g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

5 步骤 D

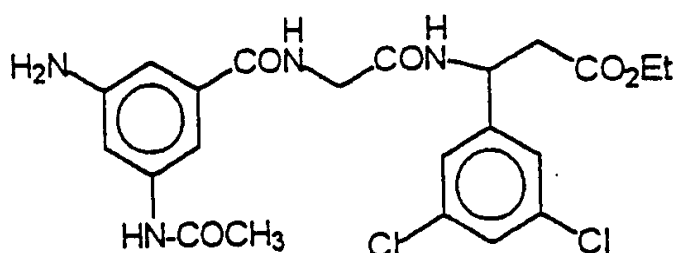
10



将 N, N' - 二琥珀酰亚胺硫酸酯 (DSC) (1.5g) 加到在无水二甲基甲酰胺 (10ml) 中的步骤 C 所得产物 (1.2g) 中, 接着, 加入二氨基吡啶 (200mg)。20 分钟后, 加入 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3, 5 - 二氯苯基) 丙酸乙酯的盐酸盐 (1.7g), 接着, 加 NMM (2.0ml)。反应完成后 (4 小时), 产物用乙酸乙酯萃取分离并用 Na₂SO₄ 干燥, 得褐色固体 (2g)。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 E

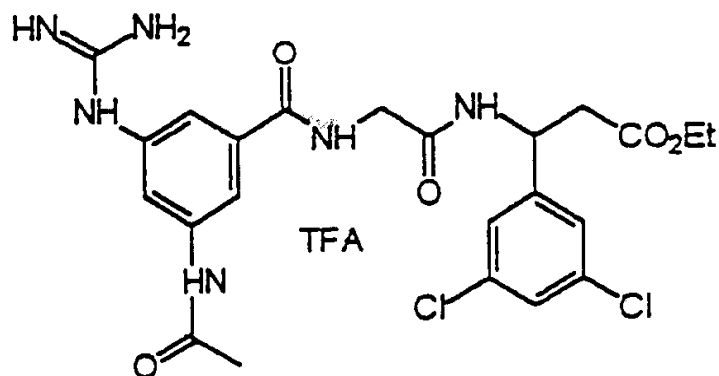
20



25

步骤 D 制得的化合物硝基还原的条件符合 Tetrahedron Letters, Vol, 25, 1984, 839 - 842 中所描述的。1.5g 硝基化合物经还原得到 1.5g 3-苯胺衍生物。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

30 步骤 F



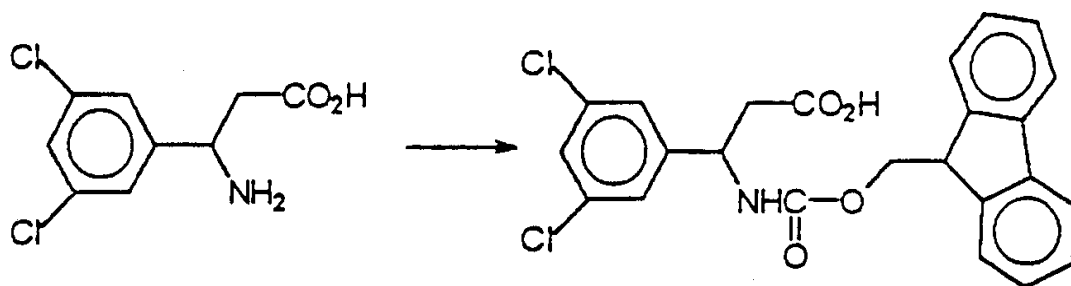
按照实施例 M 的方法使 1.4g 步骤 E 所得的化合物脒基化 (使用 2g 脒基化剂), 并用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得 750mg 上述化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

步骤 G

将步骤 F 制得的化合物 (300mg) 溶于水/乙腈 (1:1) 中, 接着, 加入氢氧化锂 (100mg)。在 25 °C 搅拌反应混合物, 并用 HPLC 监测。水解完成后 (1 - 2 小时), 加三氟乙酸至 pH = 2。产物用反相色谱 (水/乙腈) 纯化, 得 200mg 标题化合物, 为白色固体。MS 和 H - NMR 与预期结构一致。

实施例 294 - 296

步骤 A

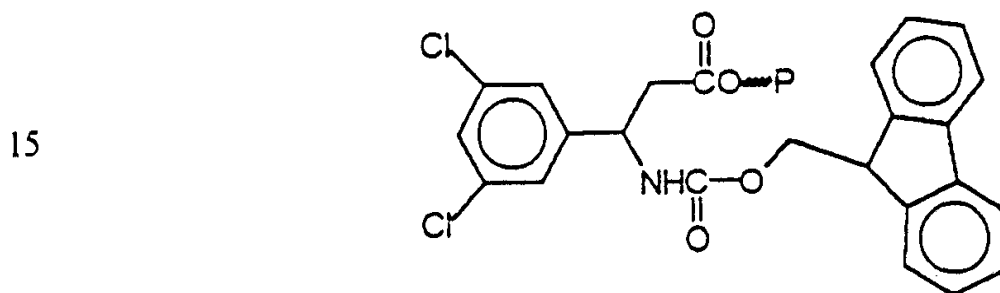


向备有机械搅拌器的 2L 圆底三颈瓶中加入 β - 氨基 - 3,5 - 二氯苯丙酸 (52.78g, 0.2255mol)。将 β - 氨基 - 3,5 - 二氯苯丙酸溶于 900ml 丙酮中, 并加入 300ml 水和碳酸钠 (3.0 当量, 71.70g, 0.6765mol), pH = 10。将溶解于 600ml 丙酮中的 FMOC 琥珀酰亚胺碳酸酯 (Sigma Chemical Co., 1.0 当量, 76.06g, 0.2255mol), 在 45 分钟内, 经加液漏斗缓慢加入该碱性水溶液中。在室温下搅拌反应 16 小时。HPLC 分析

(水, C18, 反相, 25cm 柱, 50 - 90 % 乙腈水溶液 30 分钟内) 显示 β -氨基-3,5-二氯苯丙酸耗尽。真空下从反应混合物中除去丙酮。用 3.0N 盐酸将碱性水相酸化至 pH = 3。在 2L 的分液漏斗中用 1L 乙酸乙酯洗涤酸层, 除去水层并洗涤有机层 (2 × 250ml 水, 2 × 250ml 饱和氯化钠)。干燥有机层 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩, 得 300ml。加入石油醚 (300ml), 产生白色絮状固体沉淀。空气干燥 24 小时后, 第一次分离得 38.49g (产率 38%)。保存母液以便进一步使用。

NMR (DMSO): 2.62 - 2.72 (m, 2H), 4.15 - 4.32 (m, 1H), 7.21 - 7.40 (m, 5H), 7.45 (s, 1H), 7.60 - 7.70 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 7$ Hz, 1H), MS (FAB) m/e (相对密度): 456.2 (20), 179 (100)。

步骤 B



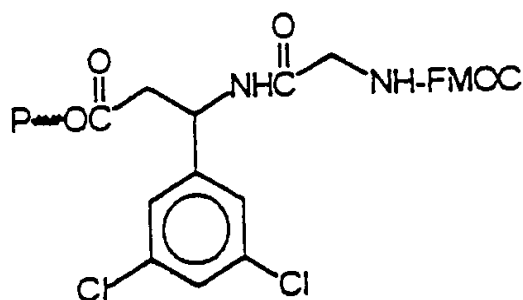
将王树脂 (Wang resin) (25.0g, 28.0mmol) 置于装有搅拌器和氮气导入管的 1L 圆底三颈瓶中。用 250ml 二氯甲烷溶胀树脂 15 分钟, 然后排去。将步骤 A 制得的 Fmoc 保护的氨基酸 (25.66g, 56.0mmol) 溶解到一装有二氯甲烷/二甲基甲酰胺 (4:1, 125ml) 的 500ml 圆底烧瓶中, 通过注射器加入二异丙基碳化二亚胺 (DIC, 8.77ml, 56.0mmol), 接着, 加入二甲氨基吡啶 (DMAP, 0.342g, 2.8mmol), 使其活化。在 25 °C 搅拌溶液 15 分钟, 然后加入预溶胀的王树脂。在 25 °C 搅拌淤浆 2 小时。排液并用甲醇 (3 × 250ml)、二氯甲烷 (3 × 250ml) 和乙醚 (3 × 250ml) 洗涤。在 250ml 二氯甲烷中溶胀树脂并排液。将活化后的步骤 A 产物 (12.83g, 28.0mmol, DIC, 4.36ml, 28.0mmol, DMAP, 0.170g, 1.4mmol 在 100ml 二氯甲烷/二甲基甲酰胺 4:1) 加到溶胀后的树脂中。在 25 °C 搅拌淤浆 1 小时。树脂被排液并洗涤。树脂结合物的元素分析如下:

计算值: C, 81.31; H, 6.30; N, 1.05; Cl, 5.33.

实测值: C, 79.03; H, 6.37; N, 1.16; Cl, 5.74.

步骤 C

5



10

用 250ml 二氯甲烷将装有搅拌器和氮气导入管的 1L 圆底三颈瓶中的步骤 B 产物 (28.0mmol) 预溶胀 15 分钟。排去溶剂并加入 20 % 哌啶/二甲基甲酰胺溶液 (125ml), 在 25 °C 搅拌淤浆 2 小时。用二甲基甲酰胺 (3 × 100ml)、甲醇 (3 × 100ml)、二氯甲烷 (3 × 100ml) 和乙醚 (3 × 100ml) 洗涤树脂。将树脂真空干燥 1 小时。将 FMOC - 甘氨酸 (20.81g, 70.0mmol, DIC, 10.95ml, 70.0mmol, DMAP, 0.85g, 7.0mmol. 在 150ml 4 : 1 的二氯甲烷/二甲基甲酰胺中) 活化溶液通过注射器加到预溶胀的树脂中, 并在 25 °C 搅拌 2 小时。树脂被排液并洗涤 (二氯甲烷、甲醇和乙醚, 每种 3 × 100ml)。用 250ml 二氯甲烷预溶胀树脂 15 分钟, 排液并将活化后的 FMOC - 甘氨酸 (10.45g, 35.0mmol, DIC, 5.42ml, 35.0mmol, DMAP, 0.42g, 3.5mmol 在 100ml 4 : 1 的二氯甲烷/二甲基甲酰胺中) 溶液经注射器加到溶胀后的树脂中。将淤浆在 25 °C 搅拌 1 小时。树脂排液并洗涤 (二氯甲烷、甲醇、乙醚, 每种 3 × 100ml)。真空干燥树脂 1 小时。Kaiser 试验 (Kaiser, E., 用来检查固相合成肽的无末端游离氨基的颜色反应。Anal. Biochem. 1970, 34, 595 - 598) 显示偶合完成。

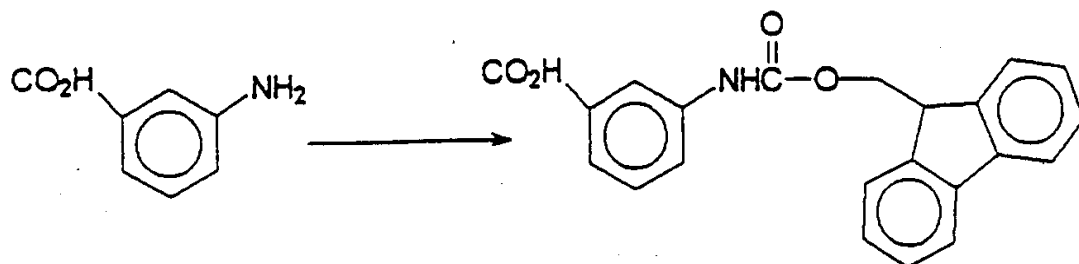
15

20

25

步骤 D

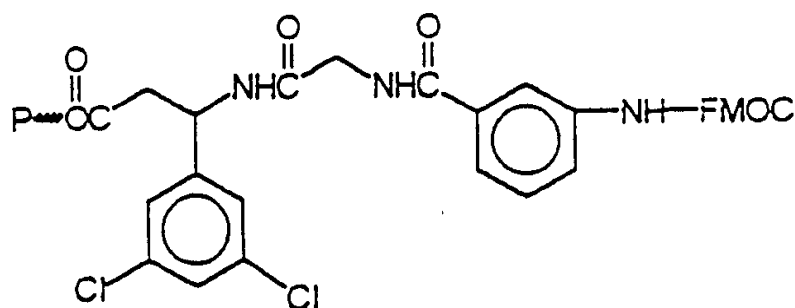
30



在一个 500ml 备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中，将 3 - 氨基 - 苯甲酸 (Aldrich, 10.0g, 50.8mmol) 溶于 50ml 二噁烷和 137ml 10 % 碳酸钠中。将搅拌后的溶液冷却至 0 °C (冰/水)，并在 15 分钟内滴加入氯甲酸苄酯溶液 (13.78g, 53.3mmol, 在 50ml 二噁烷中)。将反应温热至 25 °C 过夜。HPLC 分析 (如前所述) 显示起始物耗尽。向反应混合物中加入 500ml 水，立刻产生白色沉淀。收集固体。用 10 % 的柠檬酸洗涤并真空干燥。分离得白色絮状固体 15.23g (产率 83.4 %)。

NMR (DMSO): 4.18 - 4.25 (m, 3H), 7.25 - 7.41 (m, 6H), 7.62 - 7.72 (m, 3H), 7.89 - 7.90 (m, 3H)。MS (FAB): 产物的 M + H 离子, 在 m/z 360。

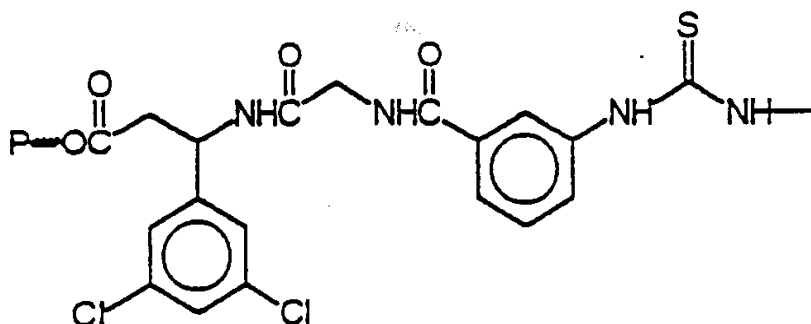
10 步骤 E



将 20.0g 步骤 C 产物 (22.4mmol) 在 500ml 二氯甲烷中预溶胀 30 分钟。排去溶剂，并加入 250ml 20 % 哌啶/二甲基甲酰胺，在 25 °C 搅拌 40 分钟。树脂被排液并用二甲基甲酰胺、甲醇、二氯甲烷和乙醚 (每种溶剂, 3 × 150ml) 洗涤，Kaiser 试验显示去保护反应完成。将树脂真空干燥 45 分钟。然后用 250ml 二氯甲烷预溶胀树脂，排去溶剂并将活化后的步骤 D 产物 (13.54g, 35.5mmol, DIC, 5.55mmol, DMAP, 0.88g, 7.2mmol, 在 100ml 4 : 1 二氯甲烷/二甲基甲酰胺中) 加到预溶胀后的树脂中。在 25 °C 搅拌反应 16 小时。树脂被排液并如上述洗涤。Kaiser 试验显示反应未完全。重复进行偶合反应，树脂被排液并洗涤。重复 Kaiser 试验显示偶合反应完成。小部分树脂被 Fmoc 去保护 (30 分钟用 20 % 哌啶/二甲基甲酰胺)，并以 NMR 分析树脂 (1 小时用 95 % 三氟乙酸/水)。

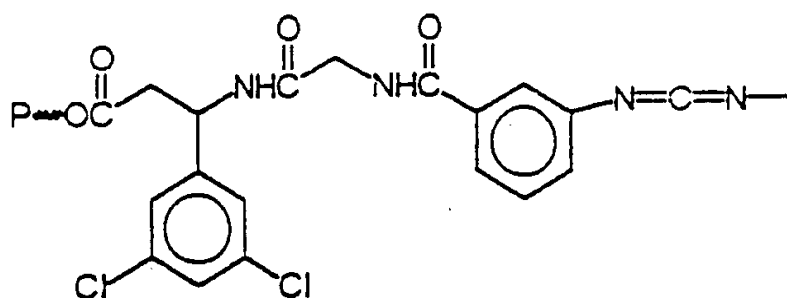
NMR (DMSO): 2.68 - 2.78 (m, 2H), 3.88 (d, J = 7Hz, 2H), 5.06 - 5.20 (m, 1H), 7.32 - 7.69 (m, 4H), 7.54 (t, J = 8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8Hz, 1H), 8.57 (d, J = 9Hz, 1H), 8.87 (t, J = 9Hz, 1H)。

步骤 F



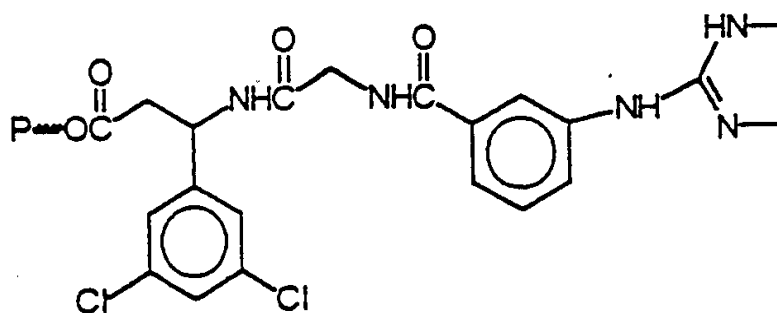
10 用 20ml 二甲基甲酰胺预溶胀在 100ml 圆底烧瓶中的步骤 E 的树脂 (2.0g, 2.0mmol), 排液, 然后在 25 °C, 用 20ml 20 % 哌啶/二甲基甲酰胺处理 40 分钟。过滤树脂, 并用二甲基甲酰胺、甲醇、二氯甲烷和乙醚 (每种溶剂 3 × 10ml) 洗涤。Kaiser 试验无确定结果, 重复进行去保护和洗涤。重复 Kaiser 试验仍无确定结果, 与所用物质一样。将 2.0g 树脂分成 1.0g 的两部分并置于 2 打兰的玻璃瓶中。加入二甲基甲酰胺 (4.0ml/每瓶), 接着, 加入异硫氰酸甲酯 (1.4622g, 20mmol)。将小瓶盖紧并在 80 °C 加热 4 小时。过滤树脂并用二甲基甲酰胺、甲醇、二氯甲烷和乙醚 (每种溶剂 3 × 10ml) 洗涤, 真空干燥树脂。

步骤 G



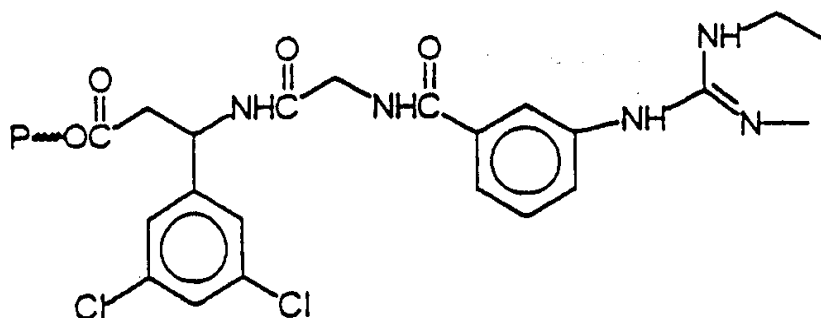
将步骤 F 制得的树脂转移至一个 100ml 反应器中。用二氯甲烷 (3 × 10ml) 溶胀树脂并在排液。在另一小瓶中, 将 2 - 氯 - 1 - 甲基吡啶鎓碘化物 (Aldrich, 0.405g, 1.58mmol) 溶于 5ml 4 : 1 二甲基甲酰胺/二氯甲烷中, 并加到预溶胀后的树脂中, 接着, 加入三乙胺 (0.441ml, 3.17mmol)。在 25 °C 搅拌反应淤浆 8 小时。树脂被排液, 并用二甲基甲酰胺和二氯甲烷 (每种溶剂 3 × 10ml) 洗涤。真空干燥树脂。

步骤 H



10 将步骤 G 制得的树脂 (0.666g, 0.7mmol) 转移至一个 15ml 反应器中, 并将其悬浮于 3.5ml 二甲基甲酰胺/二氯甲烷 (1:1) 中。向树脂淤浆中加入甲胺 (2.0M 在四氢呋喃中, 4.4ml, 8.8mmol) 并在 25 ℃ 搅拌 16 小时。树脂被排液, 用二甲基甲酰胺、甲醇、二氯甲烷和乙醚 (每种溶剂 3 × 10ml) 洗涤。真空干燥树脂 1 小时。

步骤 I

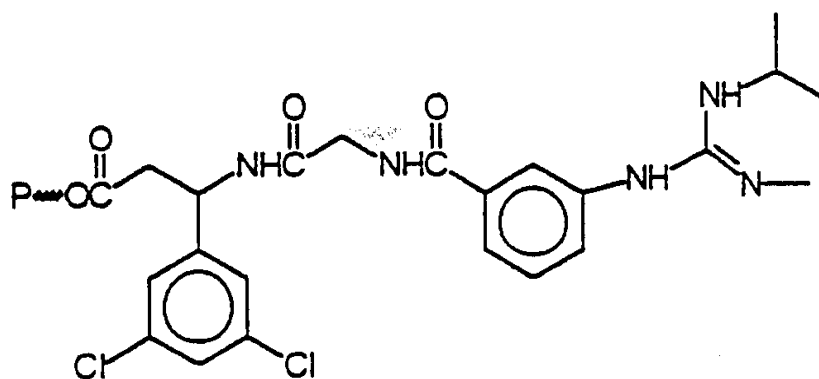


25 将步骤 G 的树脂产品 (0.666g, 0.7mmol) 转移至一个 15ml 反应器中, 并将其悬浮于 3.5ml 二甲基甲酰胺/二氯甲烷 (1:1) 中。向树脂淤浆中加入乙胺 (2.0M 在四氢呋喃中, 4.4ml, 8.8mmol), 并在 25 ℃ 搅拌 16 小时。树脂被排液, 用二甲基甲酰胺、甲醇、二氯甲烷和乙醚 (每种溶剂 3 × 10ml) 洗涤。真空干燥树脂 1 小时。

步骤 J

30

5

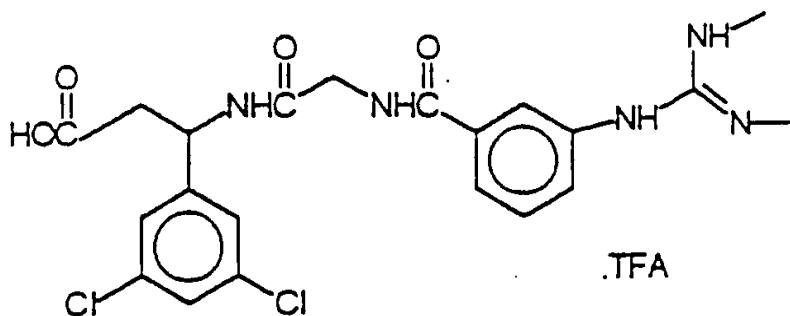


10 将步骤 G 的树脂产品 (0.666g, 0.7mmol) 转移至一个 15ml 反应器中, 并将其悬浮于 3.5ml 二甲基甲酰胺/二氯甲烷 (1:1) 中。向树脂淤浆中加入异丙胺 (0.749ml, 8.8mmol), 并在 25 °C 搅拌 16 小时。树脂被排液, 用二甲基甲酰胺、甲醇、二氯甲烷和乙醚 (每种溶剂 3 × 10ml) 洗涤。真空干燥树脂 1 小时。

实施例 294

15 (±) 3,5 - 二氯 - β - [[2 - [[[3 - [[(甲氨基) (甲基亚氨基) 甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

20



25

在 25 °C, 用 2.5ml 95 % 的三氟乙酸/水处理步骤 H 的树脂产品 1 小时。过滤, 收集滤液, 用 2 × 1ml 的 50 % 三氟乙酸/二氯甲烷洗涤树脂, 并收集滤液。再用 1ml 二氯甲烷洗涤树脂。将全部滤液合并入一个衡重 2 打兰的小瓶中, 并在氮气下浓缩。加入甲苯 (1ml) 以除去过量的三氟乙酸, 并将样品在氮气下再次浓缩。最后加入二氯甲烷 (1ml) 并将样品再浓缩, 得 198.3mg 金黄色油状物。 HPLC (如前所述, 220nm) 显示 91 % 纯度的主峰。 NMR (DMSO) : 2.72

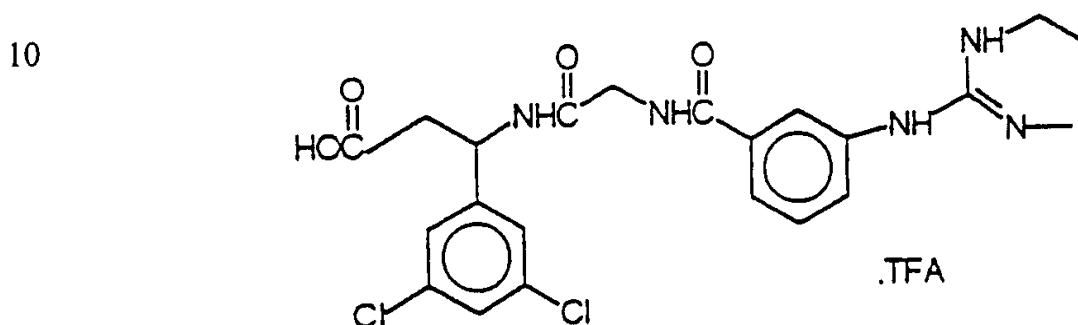
30

(d, j=7Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 3.87 (d, j=7 Hz, 2H), 5.11-5.20 (m, 1H), 7.30-7.58 (m, 5H), 7.70-7.80 (m, 4H), 8.55 (d, j=8 Hz, 1H), 8.76 (t, j=3Hz, 1H), 9.39 (s, 1H).

5 MS (ES): 产物离子, m/z 480.

实施例 295

(±) 3,5 - 二氯 - β - [[2 - [[[3 - [[(乙基氨基)(甲基亚氨基)甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸的三氟乙酸盐的制备



在 25 °C, 用 2.5ml 95 % 的三氟乙酸/水处理步骤 I 的树脂产品 1 小时。收集滤液, 用 2 × 1ml 的 50 % 三氟乙酸/二氯甲烷洗涤树脂, 并收集滤液。再用 1ml 二氯甲烷洗涤树脂。将全部滤液合并入一个衡重 2 打兰的小瓶中, 在氮气流下浓缩滤液。加入甲苯 (1ml) 以除去过量的三氟乙酸, 并在氮气流下再次浓缩样品。最后加入二氯甲烷 (1ml) 并将样品再浓缩, 得 261.2mg 金黄色油状物。HPLC (如前所述, 220nm) 显示 94 % 纯度的主峰。NMR (DMSO): 1.11

20

(t, j=7Hz, 3H), 2.72 (d, J=7 hZ, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.25-3.60 (m, 2H), 3.87 (d, j=7 Hz, 2H), 5.02-5.20 (m, 1H), 7.30-7.58 (m, 5H), 7.70-7.85 (m, 4H), 8.55 (d, j=8 Hz, 1H), 8.76 (t, j=3Hz, 1H), 9.40 (s, 1H).

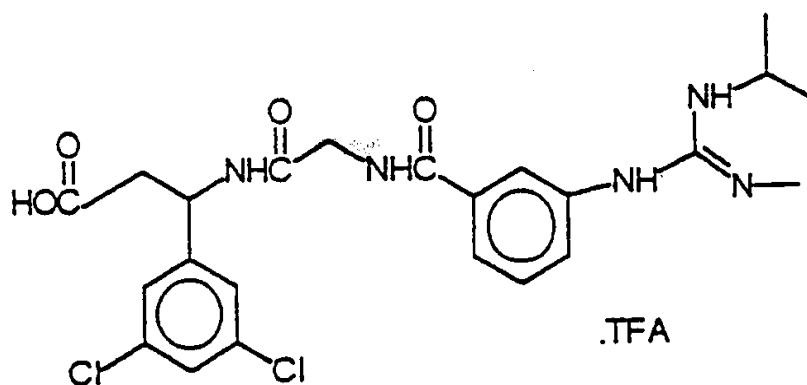
25

MS (ES): 产物离子, m/z 494.

实施例 296

30 (±) 3,5 - 二氯 - β - [[2 - [[[3 - [[[(1 - 甲基乙基)氨基](甲基亚氨基)甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

5



在 25 °C，用 2.5ml 95 % 的三氟乙酸/水处理步骤 J 的树脂产品 1 小时。收集滤液，用 2 × 1ml 的 50 % 三氟乙酸/二氯甲烷洗涤树脂，并收集滤液。再用 1ml 二氯甲烷洗涤树脂。将全部滤液合并入一个衡重 2 打兰的小瓶，并在氮气下浓缩滤液。加入甲苯 (1ml) 以除去过量的三氟乙酸，并在氮气下再次浓缩样品。最后加入二氯甲烷 (1ml)，并再浓缩样品，得 330.3mg 金黄色油状物。HPLC (如前所述，220nm) 显示 89 % 纯度主峰。

20

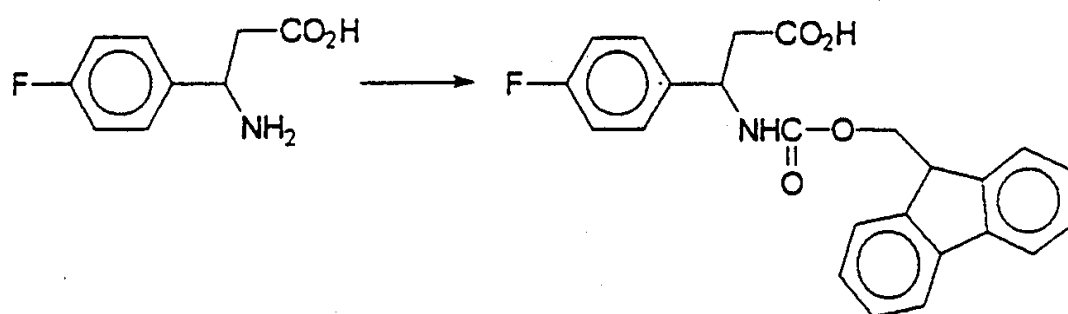
NMR (DMSO): 1.15 (d, $j=7\text{Hz}$, 6H), 2.72 (d, $j=7\text{Hz}$, 2H), 2.79 (d, $j=7\text{ Hz}$, 3H), 3.79-3.92 (m, 3H), 5.05-5.20 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.60-7.78 (m, 4H), 8.55 (d, $j=8\text{ Hz}$, 1H), 8.76 (t, $j=3\text{Hz}$, 1H), 9.40 (s, 1H).

MS (ES): 产物离子, m/z 508.

实施例 297 - 299

步骤 A

25



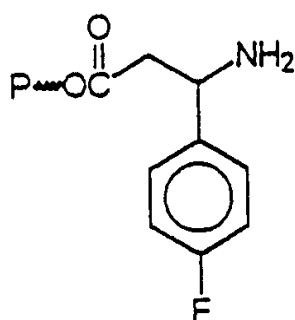
30

向一配备有磁力搅拌器的 50ml 圆底烧瓶中加入 3 - 氨基 - 3 - (4 - 氟 - 苯基) - 丙酸 (0.300g, 1.64mmol)。将其溶于 1ml 丙酮和 6ml

水中，并加碳酸钠（0.53g, 4.92mmol），pH = 10。在 20 分钟内，将溶解在 6ml 丙酮中的 Fmoc 琥珀酰亚胺碳酸酯（Sigma, Chemical, Co., 0.553g, 1.64mmol）通过加液漏斗缓慢加到此碱性水溶液中。在室温下搅拌反应 16 小时。HPLC 分析（水，C₁₈，反相，25cm 柱，50 - 90 % 乙腈水溶液 30 分钟内）显示起始物耗尽。真空从反应混合物中除去丙酮。用 3.0N 盐酸酸化碱性水相至 pH = 3。在 50ml 分液漏斗中，用 15ml 乙酸乙酯洗涤酸层，丢弃水层并洗涤有机层（2 × 30ml 水，2 × 30ml 饱和氯化钠）。干燥有机层（MgSO₄），过滤并真空浓缩。加入石油醚（10ml），得到白色絮状固体沉淀，空气干燥 24 小时，一次分离得 0.582g（产率 87.5 %）。保存母液以便进一步使用。

NMR（DMSO）：2.55 - 2.75 (m, 2H), 4.10 - 4.30 (m, 3H), 4.85 - 4.95 (m, 1H), 4.85 - 4.95 (m, 1H), 7.12 (t, J=8Hz, 2H), 7.24 - 7.42 (m, 5H), 7.64 (d, J=8Hz, 2H), 7.82 - 7.94 (m, 3H)。MS (FAB): 产物的 M + Li 离子，m/z 412。

15 步骤 B



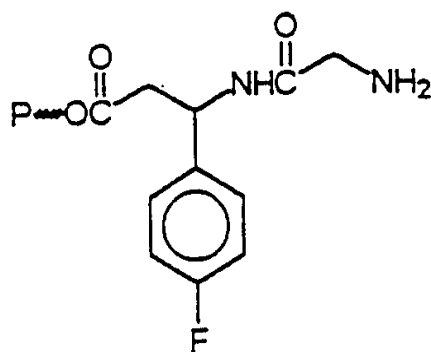
将王树脂（Wong resin）（0.60g, 0.36mmol）置于一个 100ml 的圆底烧瓶中。用 8ml 二氯甲烷溶胀树脂 15 分钟，然后排液。在另一个 25ml 的圆底烧瓶中，通过将 Fmoc 保护的步骤 A 的氨基酸（0.365g, 0.9mmol）溶于二氯甲烷/二甲基甲酰胺（4:1）中，并通过注射器加入二异丙基碳化二亚胺（DIC, 0.141ml, 0.90mmol）而使其活化，接着，加入二甲氨基吡啶（DMAP, 22mg, 0.18mmol）。在 25 °C 搅拌溶液 15 分钟，然后加到预溶胀的王树脂中。在 25 °C 搅拌淤浆 2 小时。反应混合物被排液并用甲醇（3 × 10ml）、二氯甲烷（3 × 10ml）和乙醚（3 × 10ml）洗涤。为了确保反应完全，偶合反应程序再重复一遍。真空干燥后，用 8ml 二氯甲烷溶胀树脂，排液，并加入 8ml 20 % 的哌啶/二甲基甲酰胺，

并搅拌淤浆 30 分钟。树脂被排液并如上述进行洗涤。真空干燥树脂 1 小时。树脂结合物的元素分析如下:

计算值: C, 88.23; H, 7.36; N, 0.76; F, 1.03。

实测值: C, 87.13; H, 7.31; N, 0.79; F, 1.06。

5 步骤 C

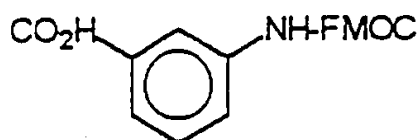


10

用 8ml 二氯甲烷溶胀步骤 B 所得树脂, 然后排液。将活化后的 Fmoc
15 - 甘氨酸溶液 (0.267g, 0.90mmol, DIC, 0.140ml, 0.90mmol, DMAP, 22mg,
0.18mmol。在 10ml 二氯甲烷/二甲基甲酰胺中, 4:1) 通过注射器加到
预溶胀后的树脂中, 并在 25 °C 搅拌 2 小时。树脂被排液并洗涤 (二氯甲
烷、甲醇和乙醚, 每种溶剂 3 × 10ml)。用 20ml 二氯甲烷预溶胀树脂
15 分钟, 排液并重复偶合反应以确保反应完全。Kaiser 试验 (Kaiser, E.,
20 用来检查固相合成肽中末端游离氨基的颜色反应。Anal. Biochem. 1970,
34, 595 - 598) 显示偶合完成。将树脂悬浮于 8ml 20 % 的哌啶/二甲
基甲酰胺中 30 分钟, 排液并用二甲基甲酰胺、甲醇、二氯甲烷和乙醚 (每
种溶剂 3 × 10ml) 洗涤。真空干燥树脂 1 小时。

步骤 D

25

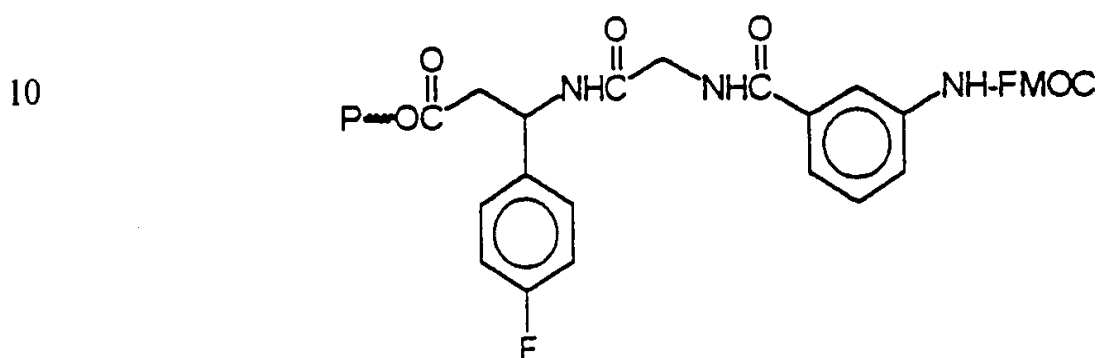


30

在备有磁力搅拌器的一个 500ml 的圆底烧瓶中, 将 3 - 氨基 - 苯甲
酸 (Aldrich, 10.0g, 50.8mmol) 溶于 50ml 二噁烷和 133ml 10 % 的碳酸
钠中。将搅拌的溶液冷却至 0 °C (冰/水) 并在 15 分钟内, 滴加入氯甲酸

芴甲酯的溶液 (13.78g, 53.3mmol, 在 50ml 二噁烷中)。反应温热至 25 °C 过夜。HPLC 分析 (如前所述) 显示起始物耗尽。向反应混合物加入 500ml 水, 立刻产生白色沉淀。收集固体。用 10 % 的柠檬酸洗涤, 并真空干燥。分离得白色絮状固体 15.23g (产率 83.4 %)。

- 5 NMR (DMSO): 4.18 - 4.25 (m, 3H), 7.25 - 7.41 (m, 6H), 7.62 - 7.72 (m, 3H), 7.80 - 7.90 (m, 3H)。MS (FAB): 产物的 M + H 离子, 在 m/z 360。
步骤 E

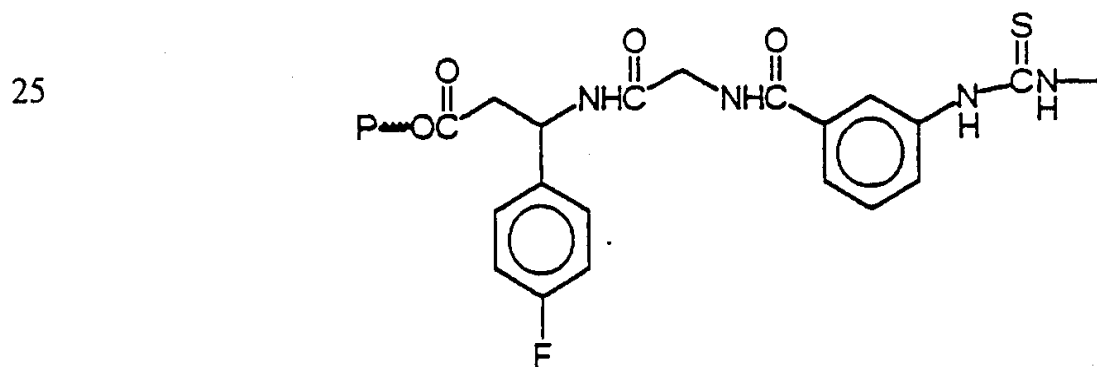


15

用 10ml 二氯甲烷预溶胀步骤 C 的树脂, 排液并将步骤 D 的活化产物 (0.343g, 0.90mmol, DIC, 0.141ml, 0.90mmol, DMAP, 22mg, 0.18mmol。在 5ml 二氯甲烷/二甲基甲酰胺 4 : 1 中) 加到预溶胀后的树脂中。在 25 °C 搅拌反应混合物 16 小时。树脂被排液并如前所述洗涤。

- 20 Kaiser 试验显示反应未完成。重复偶合反应, 树脂被排液并洗涤。重复 Kaiser 试验显示偶合反应完成。真空干燥树脂 1 小时。

步骤 F



30

将步骤 E 的树脂置于一个 100ml 圆底烧瓶中, 用 10ml 二甲基甲酰胺预溶胀, 排液, 然后在 25 °C, 用 20ml 20 % 吡啶/二甲基甲酰胺处理

10 分钟。树脂被排液并重复上面操作。过滤树脂并用二甲基甲酰胺、甲醇、二氯甲烷和乙醚（每种溶剂 $3 \times 10\text{ml}$ ）洗涤。Kaiser 试验显示去保护完成。用二甲基甲酰胺（ 8.0ml ）将树脂转置于 2 打兰的玻璃瓶中，然后加入异硫氰酸甲酯（ 0.526g , 7.2mmol ）。将小瓶盖紧并在 80°C 加
5 热 4 小时，过滤树脂并用二甲基甲酰胺、甲醇、二氯甲烷和乙醚（每种溶剂 $3 \times 10\text{ml}$ ）洗涤。真空干燥树脂。树脂结合物的元素分析如下：

计算值：C, 83.56; H, 6.46; N, 2.19; F, 1.03; S, 1.35。

实测值：C, 82.32; H, 6.67; N, 2.53; F, 1.02; S, 1.44。

步骤 G

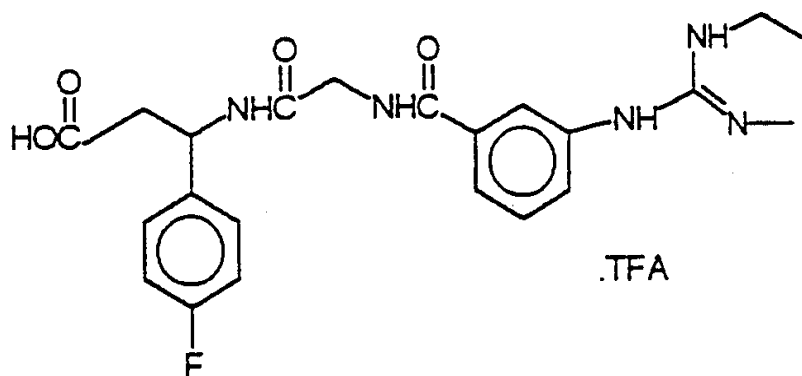
10 将步骤 F 的树脂（ 100mg , 0.06mmol ）移至一个 2 打兰玻璃瓶中。用二氯甲烷（ $3 \times 1\text{ml}$ ）溶胀树脂，排液。在另一小瓶中，将 2 - 氯 - 1 - 甲基吡啶鎓碘化物（Aldrich, 18.4mg , 0.072mmol ）溶于 3ml 的二甲基甲酰胺/二氯甲烷 4:1 中，并将其加入预溶胀后的树脂中，接着，加入三乙胺（ $20.1\mu\text{l}$, 0.144mmol ）。在 25°C 搅拌反应淤浆 16 小时。树脂被排
15 液，用二甲基甲酰胺、甲醇、二氯甲烷和乙醚（每种溶剂 $3 \times 4\text{ml}$ ）洗涤。真空干燥树脂 3 小时。用 95 % 的三氟乙酸（ 1.5ml ）处理树脂 1 小时。过滤树脂并用 50 % 三氟乙酸/二氯甲烷（ $2 \times 1.0\text{ml}$ ），接着用二氯甲烷（ $1 \times 1.0\text{ml}$ ）洗涤。将滤液合并入一个衡重的 2 打兰小瓶，并真空干燥。

20

实施例 297

(±) β - [[2 - [[3 - [(乙基氨基) (甲基亚氨基) 甲基]氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 氟苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

25



30

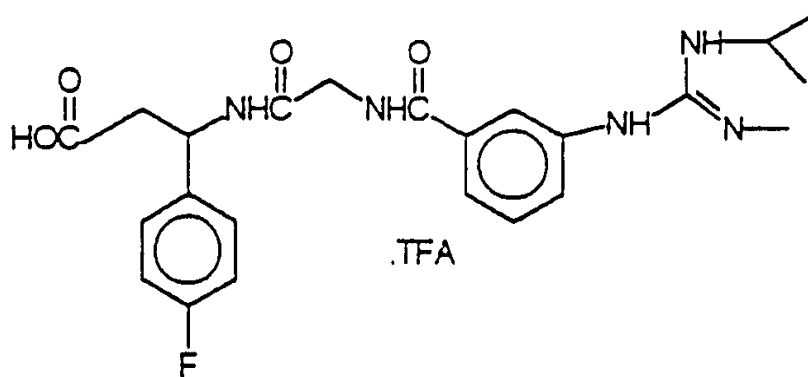
分离得金黄色油状物 28.1mg 。NMR (DMSO) : 1.13

(t, j=7 Hz, 3H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.76-2.85 (m, 3H),
3.25 (t, j=3Hz, 2H), 3.80-3.95 (m, 2H), 5.10-5.21 (m, 1H),
7.13 (t, j=8 Hz, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.52 (t, j=8 Hz,
1H), 7.65-7.85 (m, 3H), 8.49 (d, j=8 Hz, 1H), 8.71 (t, j=8

5 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H). HPLC (如前所述, 220nm) 90.15 % 纯度. MS
(ES): 产物离子 m/z 444.

实施例 298

(±) 4 - 氟 - β - [[2 - [[[3 - [[[(1 - 甲基乙基) 氨基] (甲
基亚氨基) 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的三氟乙酸盐
10 的制备



分离得金黄色油状物 44.9mg. NMR (DMSO): 1.16

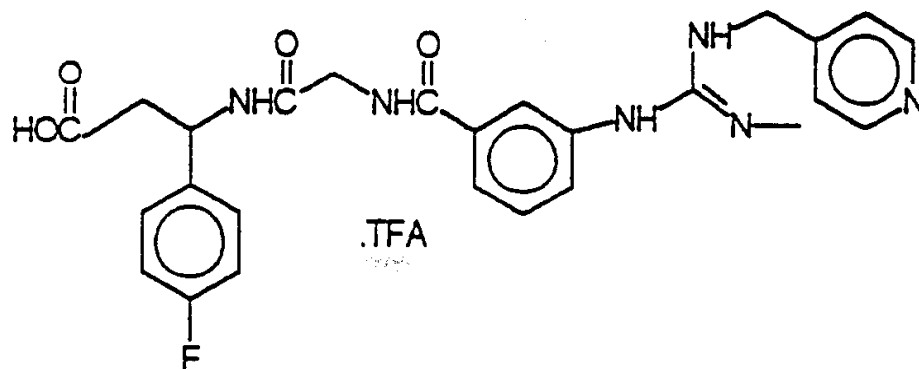
20 (d, j=7 Hz, 6H), 2.61-2.70 (m, 2H), 2.73-2.80 (m, 3H),
3.75-3.90 (m, 3H), 5.10-5.21 (m, 1H), 7.11 (t, j=8 Hz,
2H), 7.25-7.37 (m, 3H), 7.49 (t, j=8 Hz, 1H), 7.59-7.82
(m, 3H), 8.49 (d, j=8 Hz, 1H), 8.70 (t, j=3 Hz, 1H) 9.40

(s, 1H). HPLC (如前所述, 220nm) 98 % 纯度. MS (ES): 产物
25 离子 m/z 458.

实施例 299

(±) 4 - 氟 - β - [[2 - [[[3 - [[[(4 - 吡啶基甲基) 氨基] (甲
基亚氨基) 甲基] 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的三氟乙酸盐
的制备

30

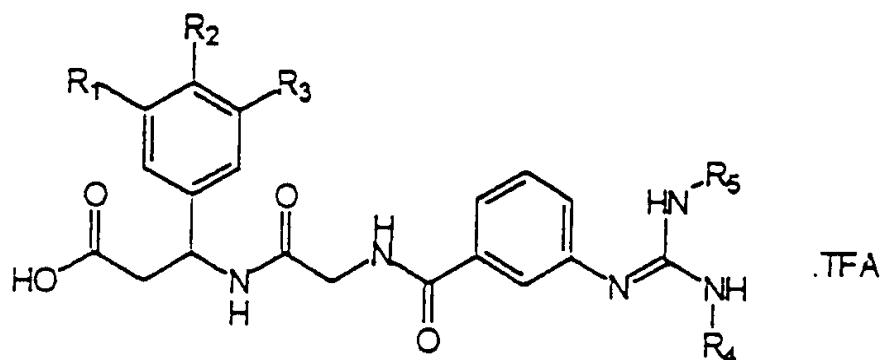


分离得金黄色油状物 31.6mg. NMR (DMSO) : 2.60 -

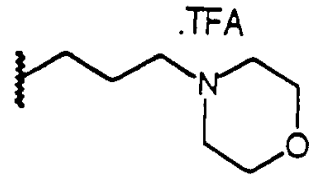
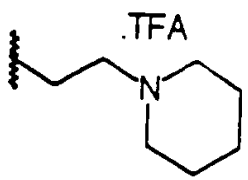
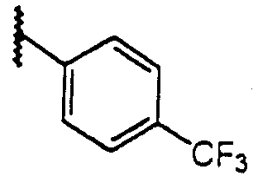
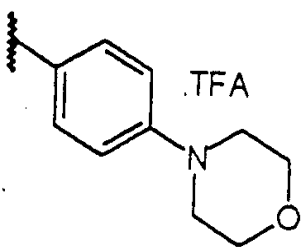
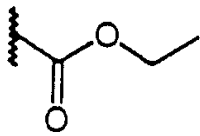
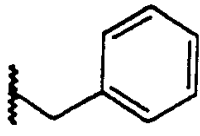
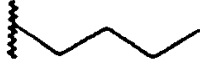
2.72 (m, 2H), 2.81-2.89 (d, $j=7$ Hz, 3H), 3.80-3.95 (m, 2H), 4.61-4.80 (bs, 2H), 5.10-5.21 (m, 1H), 7.01-7.22 (m, 4H), 7.29-7.44 (m, 3H), 7.50 (t, $j=8$ Hz, 1H), 7.65-7.85 (m, 3H), 8.40-8.50 (d, $j=8$ Hz, 1H), 8.70-8.85 (m, 3H),

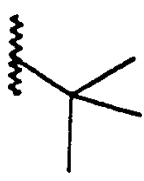
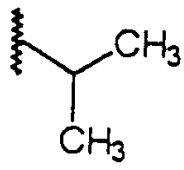
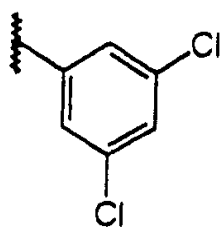
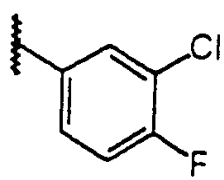
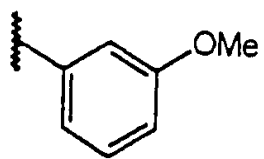
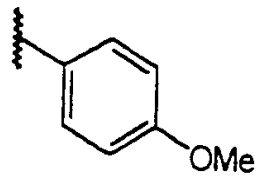
9.73 (s, 1H). HPLC (如前所述, 220nm) 98 % 纯度. MS (ES) : 产物离子 m/z 507.

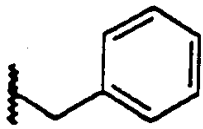
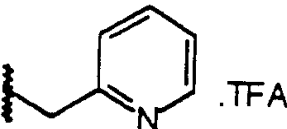
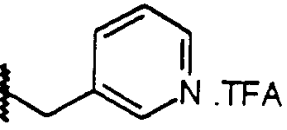
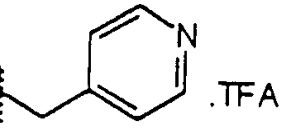
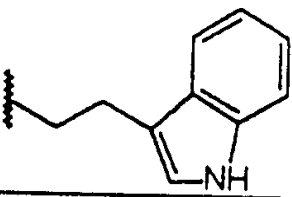
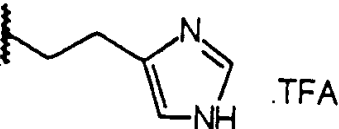
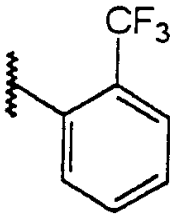
按照实施例 294 - 299 中所述相类似的固相合成法制备下列化合物。

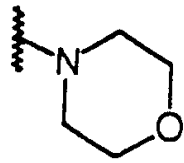
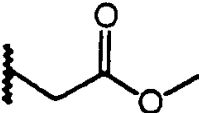
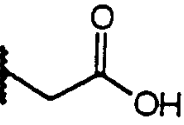
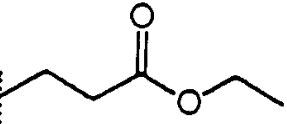
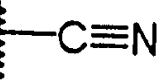
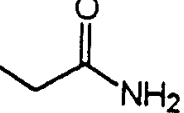
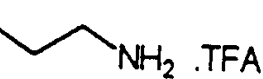
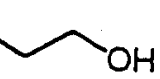
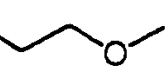
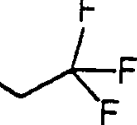


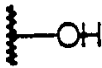
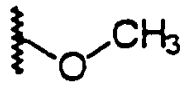
实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
300	Cl	H	Cl	-H	
301	Cl	H	Cl	-H	
302	Cl	H	Cl	-H	
303	Cl	H	Cl	-H	

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
304	Cl	H	Cl	-H	
305	Cl	H	Cl	-H	
306	Cl	H	Cl	-H	-CH ₂ CH ₃
307	Cl	H	Cl	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
308	Cl	H	Cl	-H	
309	Cl	H	Cl	-H	
310	Cl	H	Cl	-H	
311	Cl	H	Cl	-H	
312	Cl	H	Cl	-H	

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
313	Cl	H	Cl	-H	
314	Cl	H	Cl	-H	
315	Cl	H	Cl	-H	
316	Cl	H	Cl	-H	
317	Cl	H	Cl	-H	
318	Cl	H	Cl	-H	
319	Cl	H	Cl	-H	

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
320	Cl	H	Cl	-CH ₃	
321	Cl	H	Cl	-CH ₃	 .TFA
322	Cl	H	Cl	-CH ₃	 .TFA
323	Cl	H	Cl	-CH ₃	 .TFA
324	Cl	H	Cl	-CH ₃	
325	Cl	H	Cl	-CH ₃	 .TFA
326	Cl	H	Cl	-CH ₃	-CH ₂ (CF ₂) ₂ CF ₃
327	Cl	H	Cl	-CH ₃	

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
328	Cl	H	Cl	-CH ₃	
329	Cl	H	Cl	-CH ₃	
330	Cl	H	Cl	-CH ₃	
331	Cl	H	Cl	-CH ₃	
332	Cl	H	Cl	-CH ₃	
333	Cl	H	Cl	-CH ₃	
334	Cl	H	Cl	-CH ₃	 .TFA
335	Cl	H	Cl	-CH ₃	
336	Cl	H	Cl	-CH ₃	
337	Cl	H	Cl	-CH ₃	

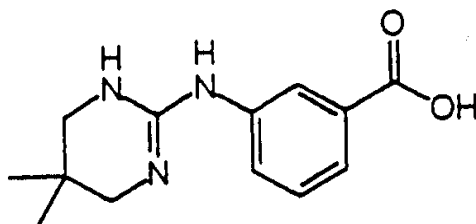
实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
338	Cl	H	Cl	-CH ₃	
339	Cl	H	Cl	-CH ₃	

实施例 361

10 (±) 3,5 - 二氯 - β - [[2 - [[[3 - [(1,4,5,6 - 四氢 - 5,5 - 二甲基嘧啶 - 2 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸乙酯的三氟乙酸盐的制备

步骤 A

15



20

向在乙醇 (100ml) 中的 1 - (3 - 羧基苯基) - 2 - 硫脲 (实施例 236 步骤 A 制得) (10.00g, 0.051mol) 的悬浮液中加入碘代甲烷 (3.5ml), 并在氮气下, 在 70 °C 加热 2.5 小时。减压浓缩反应混合物, 将残余物与含 10 % EtOAc 的乙醚液 (2 × 100ml) 一起研制, 并离心析出上清液。将所得固体真空干燥 2 小时, 将其溶于 DMF (75ml) 中,

25

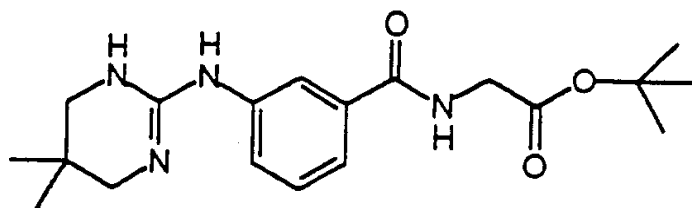
并在 1 小时内滴加入在 DMF (20ml) 中的 2,2 - 二甲基 - 1,3 - 丙二胺 (42g, 0.41mol) 溶液。在氮气下, 80 °C, 将反应混合物加热 16 小时并同时用在 5 %^{*} 次氯酸钠溶液中的甲硫醇捕集, 真空蒸馏 DMF, 将残余物溶于水 (50ml) 中, 用乙醚 (3 × 25ml) 洗涤。用 2N HCl 酸化水相至 pH 4.0, 得到白色沉淀。过滤, 用水和乙醚洗涤, 干燥, 得所要

30

产物 80g (63 %), 为白色粉末。¹H - NMR 和 MS 与预期结构一致。

步骤 B

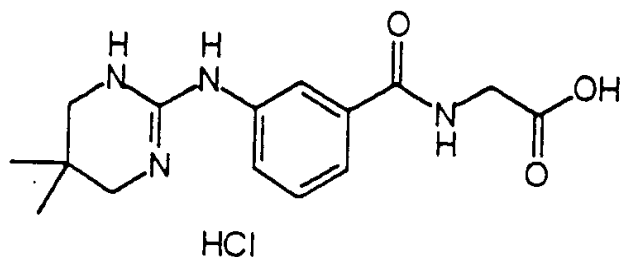
5



向在 DMF (15ml) 中的步骤 A 的 HCl 盐 (1.0g, 0.0035mol) 的悬浮液中加入 N - 甲基吗啉 (0.46ml) , 并在冰盐浴中冷却至 - 10 ℃。然后用氯甲酸异丁酯 (0.45ml) 处理反应混合物, 在 - 10 ℃搅拌 30 分钟, 在 0 ℃通过向在 DMF (5ml) 中的甘氨酸叔丁酯盐酸盐 (0.6g) 溶液中加入 N - 甲基吗啉 (0.46ml) 来形成胺。在 - 10 ℃搅拌反应混合物 1 小时, 再在氩气下, 室温下搅拌 16 小时。真空蒸馏 DMF, 用 5 % 碳酸氢钠 (25ml) 和 EtOAc (25ml) 处理残余物, 并在室温下搅拌 30 分钟。得白色沉淀。过滤沉淀, 用水 (2 × 20ml) 和 EtOAc (2 × 20ml) 洗涤, 干燥, 得所要化合物, 0.58g (46 %)。 ¹H - NMR 和 MS 与预期结构一致。

步骤 C

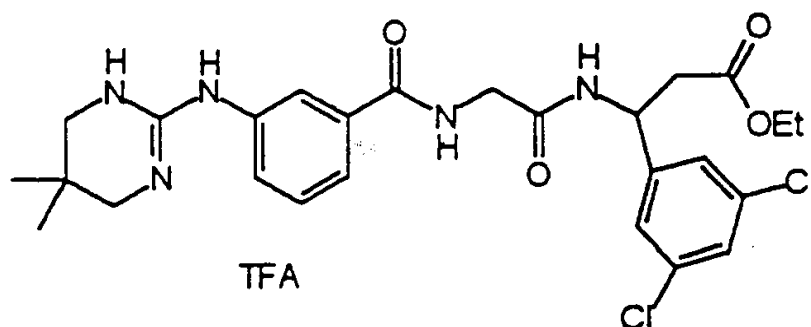
20



25 将步骤 B 的产物 (0.6g, 0.0017mol) 悬浮于二噁烷 (2.0ml) 中, 并用 4N HCl 的二噁烷溶液 (0.9ml) 处理悬浮液并在室温下搅拌过夜。用乙醚稀释反应混合物, 过滤, 用乙醚 (3 × 20ml) 洗涤残余物。将所得的浅黄色固体在底部铺有粒状 NaOH 的干燥器中干燥, 并无需纯化, 直接用于以下步骤。

30 步骤 D

5



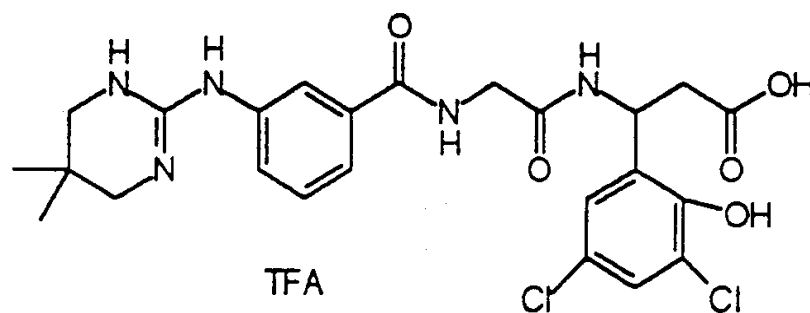
向在 DMF (10ml) 中的步骤 C 制得的 HCl 盐悬浮液中, 加入 N - 甲基吗啉 (0.21ml), 并在冰 - 盐浴中冷却至 - 10 °C。用氯甲酸异丁酯 (0.24ml) 处理反应混合物, 在 - 10 °C 搅拌 30 分钟, 在 0 °C, 向在 DMF (5ml) 中的 DL - 3 - 氨基 - 3 - (3, 5 - 二氯苯基) 丙酸乙酯 (按实施例 1 步骤 A 和 B 的方法制得, 但是, 以 3, 5 - 二氯苯甲醛代替 3 - 吡啶甲醛) (0.6g, 0.002mol) 的溶液中加入 N - 甲基吗啉 (0.46ml) 产生胺。将得到的反应混合物在 - 10 °C 搅拌 1 小时, 并在氩气中, 室温下搅拌 16 小时。真空蒸馏 DMF, 将残余物与乙醚 (2 × 25ml) 一起研磨, 并离心析上清液。用反相 HPLC 纯化不溶性残余物, 用 5 - 70 % CH₃CN 水溶液 30 分钟内梯度洗脱, 流速为 70ml/min。合并合适用流份并冷冻干燥, 得所要的 TFA 盐, 为浅黄色粉末。¹H - NMR 和 MS 与预期结构一致。

20

实施例 362

(±) 3, 5 - 二氯 - 2 - 羟基 - β - [[2 - [[[3 - [(1, 4, 5, 6 - 四氢 - 5, 5 - 二甲基嘧啶 - 2 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] 苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

25



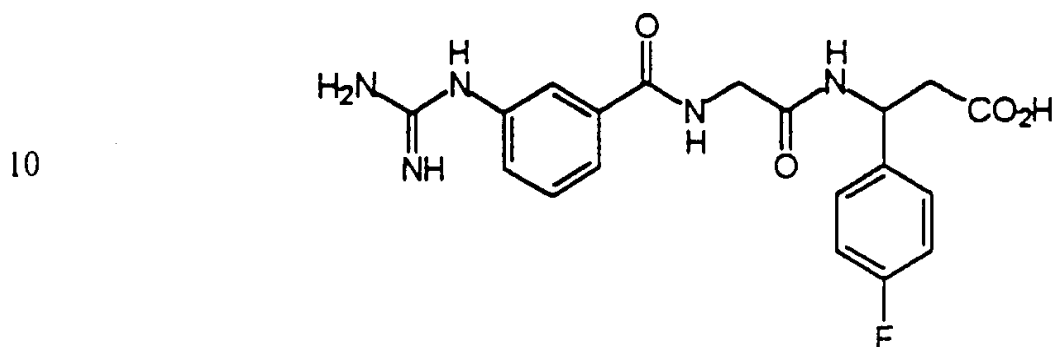
30

上述化合物由实施例 361 步骤 C 的产物与实施例 440 步骤 A 的产物

偶合制得。所要产物用反相 HPLC 分离，30 分钟内，用 5 - 70 % CH₃CN 水溶液梯度洗脱，流速 70ml/min。合并适合的流份并冷冻干燥，得所要的 TFA 盐。¹H - NMR 和 MS 与预期结构一致。

实施例 363

- 5 β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 4 - 氟苯丙酸的三氟乙酸盐的制备



15 步骤 A

将在 30ml DMF 中的 4 - 氟苯基溴 (10.0g, 0.057mol)、丙烯酸叔丁酯 (9.52g, 0.074mol)、乙酸钨 (0.13g, 0.00057mol)、三 - 对甲苯磷 (0.87g, 0.0029mol) 和三乙胺 (5.78g, 0.057mol) 的混合物在 120 °C 加热 16 小时。冷却混合物并用 500ml 水处理。用乙酸乙酯 (3 × 200ml) 萃取水相，并用盐水洗涤有机层，用 MgSO₄ 干燥，过滤。浓缩滤液并将残余物用硅胶色谱 (乙酸乙酯/己烷, 1 : 9) 纯化，得 10.13g 产物，为黄色油状物 (80 %)。NMR 与预期结构一致。

分析计算 C₁₃H₁₅FO₂: C, 70.25; H, 6.80

实测值: C, 69.77; H, 7.08。

25 步骤 B

在一帕尔瓶中，在 110 °C 和 900 psi 压力下，将步骤 A 的产物 (8.7g, 0.039mol)、饱和的叔丁醇、氨和 3ml 乙酸一起振摇 48 小时。过滤并浓缩混合物。用 200ml 冷的 1N HCl 溶解残余物，并用乙酸乙酯萃取。然后用碳酸钾碱化水相并用二氯甲烷 (2 × 200ml) 萃取。用盐水洗涤合并的萃取液，用硫酸镁干燥，过滤，浓缩滤液得 4.23g 黄色油状物 (41 %) 用 NMR 谱来证明其结构。

步骤 C

向在 10ml DMF 中的实施例 M 的化合物 (1.0g, 0.0037mol) 溶液中, 快速加入 N - 甲基哌啶 (0.42g, 0.0037mol)。在室温下搅拌混合物 20 分钟, 然后在 0 °C 用氯甲酸异丁酯处理混合物。15 分钟后, 加入

5 在 3ml DMF 中的步骤 B 的产物溶液。将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。真空除去二甲基甲酰胺并将残余物用反相 HPLC [乙腈/水 (含 0.5 % 的 TFA)] 纯化, 得 0.97g 浅黄色固体 (44 %):

分析计算 $C_{23}H_{27}N_5O_4F \cdot 1.0 H_2O \cdot 1.0 TFA$:

C, 50.93; H, 5.30; N, 11.88.

10 实测值: C, 50.61; H, 4.92; N, 11.74.

步骤 D

在 0 °C, 向 10ml 二氯甲烷中的步骤 C 产物的悬浮液中加入 6ml TFA。在室温下搅拌混合物 4 小时。除去溶剂并将残余物用反相 HPLC [乙腈/水 (含 0.5 % 的 TFA)] 纯化, 得 0.75g 标题化合物, 为白色固

15 体 (75 %)。

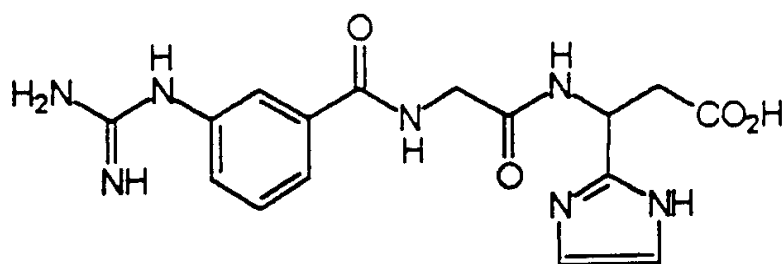
分析计算 $C_{19}H_{20}N_5O_4F \cdot 1.5 TFA$:

C, 46.16; H, 3.79; N, 12.23.

实测值: C, 45.86; H, 3.68; N, 12.23.

实施例 364

20 (±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 1H - 咪唑 - 2 - 丙酸的三 (三氟乙酸) 盐的制备



步骤 A

30 将在 150ml 的四氢呋喃中的 2 - 咪唑甲醛 (6.0g, 0.063mol) 和 (叔丁基羰基亚甲基) 三苯膦 (29.4g, 0.078mol) 的溶液在 55 °C 加热过夜。冷却该澄清溶液并真空浓缩。残余物用硅胶色谱 (乙酸乙酯/己烷, 8:2)

纯化，得 9.7g 产物（1:1 的 E/Z 混合物），为白色固体（79 %）：

分析计算 $C_{10}H_{14}N_2O_2$ ：

C, 61.84; H, 7.27; N, 14.42.

实测值：C, 61.52; H, 7.39; N, 14.21.

5 步骤 B

向在 40ml 无水二甲基甲酰胺中的预洗过的氢化钠（0.62g, 0.026mol）悬浮液中缓慢加入步骤 A 产物。30 分钟后，加入 2 - （三甲基甲硅烷基）乙氧基甲基氯，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。加入水并用乙酸乙酯萃取水相。用盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥并过滤。

- 10 浓缩滤液并将残余物用硅胶色谱（乙酸乙酯/己烷，1:1）纯化，得 3.54g E 异构体，为无色油状物，和 2.66g Z 异构体，为白色固体（73 %）。
分析计算 $C_{16}H_{28}N_2O_3Si$ ：

C, 59.22; H, 8.70; N, 8.63.

实测值：C, 58.94; H, 9.12; N, 8.53.

15 步骤 C

在 - 78 °C，向在 30ml 无水四氢呋喃中的 N - 苄基（三甲基甲硅烷基）胺（2.16g, 0.012mol）的溶液中缓慢加入 n - 丁基锂（0.012mol）。30 分钟后，加入在 15ml 四氢呋喃中的步骤 B 产物（2.6g, 0.008mol）溶液，并于此温度下搅拌反应混合物 2.5 小时。然后用四氢呋喃中的乙酸溶液骤冷反应，然后加入饱和碳酸氢钠至 pH 9。用乙酸乙酯萃取水相并用盐水洗涤有机层。硫酸镁干燥，过滤，浓缩滤液并用硅胶色谱（乙酸乙酯/己烷，6:4）纯化，得 1.96g 产物，为透明油状物（60 %）。

- 20 分析计算 $C_{23}H_{37}N_3O_3Si$ ：

C, 64.00; H, 8.64; N, 9.73.

- 25 实测值：C, 63.72; H, 8.85; N, 9.73.

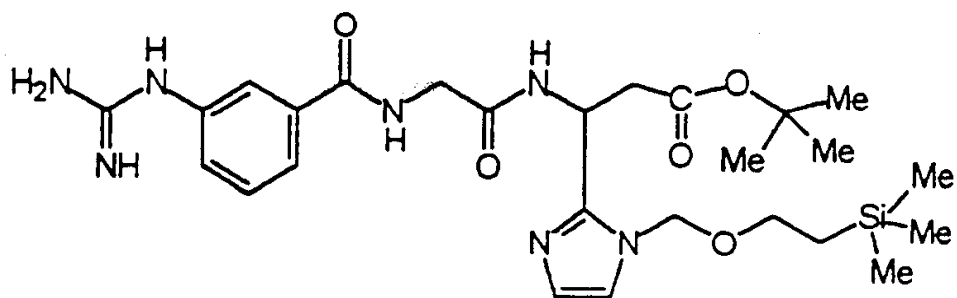
步骤 D

向在 150ml 甲醇中的步骤 C 产物（5.4g, 0.0125mol）和甲酰胺铵盐（7.89g, 0.125mol）溶液中加入 Pd/C（170mg）。将混合物回流搅拌 3 小时。通过硅藻土过滤除去催化剂并浓缩滤液。将残余物溶于 400ml 水中，用碳酸钾饱和，用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液，得 3.9g 产物，为无色油状物（91 %）。NMR 谱显示该化合物有足够纯度用于下一步骤。

- 30

步骤 E

5



10 用实施例 363 步骤 C 中描述的同样条件合成上述化合物。粗产物用反相 HPLC [乙腈/水 (含 0.5 % 的 TFA)] 纯化, 得 1.5g 产物, 为黄色固体 (60 %):

分析计算 $C_{26}H_{41}N_7O_5Si \cdot 2.5 \text{ TFA}$:

C, 44.07; H, 5.19; N, 11.61.

实测值: C, 44.24; H, 5.14; N, 11.91.

15 步骤 F

按照实施例 363 步骤 D 所描述的方法, 由步骤 E 产物得到标题化合物。粗产物用反相 HPLC [乙腈/水 (含 0.5 % 的 TFA)] 纯化, 得 0.35g 标题化合物, 为黄色固体 (24 %).

分析计算 $C_{16}H_{19}N_7O_4 \cdot 3.0 \text{ TFA}$:

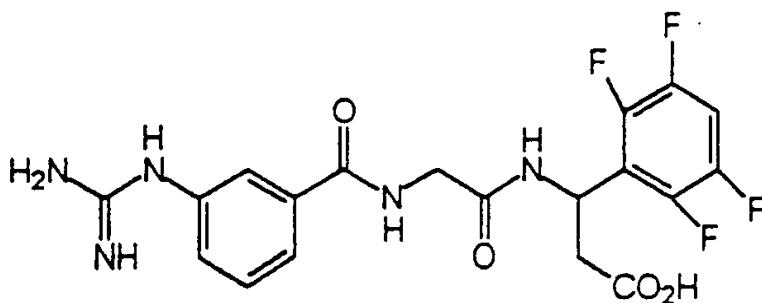
20 C, 36.93; H, 3.10; N, 13.70.

实测值: C, 37.76; H, 2.95; N, 14.22.

实施例 365

(±) β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 2, 3, 5, 6 - 四氟苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

25



30

按照实施例 364 步骤 A 和步骤 C 到步骤 F 所描述的方法顺序反应,

制得上述化合物。 NMR 谱确认其结构。

分析计算 $C_{19}H_{17}N_5O_4F_4 \cdot 1.5 \text{ TFA}$:

C, 42.18; H, 2.98; N, 11.18.

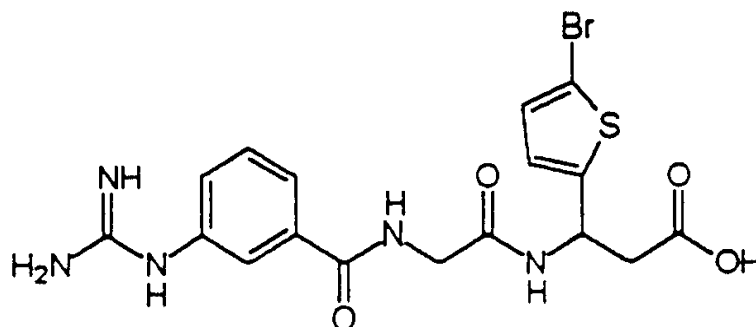
实测值: C, 42.24; H, 3.07; N, 11.12.

5

实施例 366

β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基] - 5 - 溴噻吩 - 2 - 丙酸的三氟乙酸盐的一水合物的制备

10



15

将在二氯甲烷 (25ml) 中的上述化合物的叔丁酯 (用此文中相类似的方法制得) (1.0g, 1.91mmol) 和三氟乙酸 (14.8g, 10.0ml, 13.0mmol) 溶液在 0℃ 搅拌 30 分钟。将反应混合物温热至室温并搅拌 6 小时。减压下除去溶剂。粗产物用 HPLC (乙腈、水、三氟乙酸) 纯化, 得纯标题化合物 (0.43g, 38%), 为白色固体。

20

分析计算 $C_{17}H_{18}N_5O_4SBr \cdot CF_3COOH \cdot H_2O$:

C, 38.01; H, 3.53; N, 11.67; S, 5.34

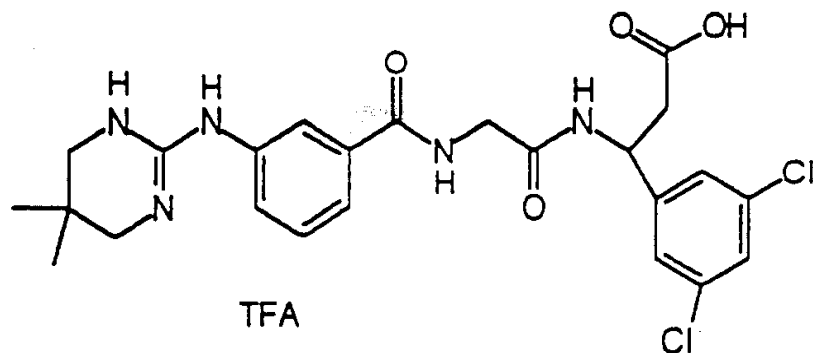
实测值: C, 38.07; H, 3.23; N, 11.48; S, 4.99

实施例 367

(±) 3,5 - 二氯 - β - [[2 - [[[3 - [(1,4,5,6 - 四氢 - 5,5 - 二甲基嘧啶 - 2 - 基)氨基]苯基]羰基]氨基]乙酰基]氨基]苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

30

5

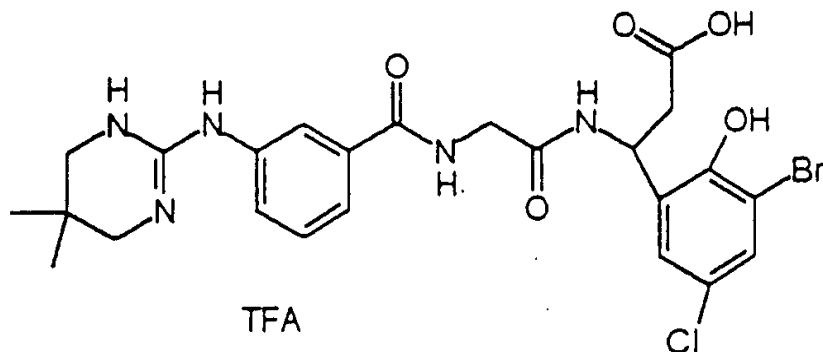


用在乙腈 (0.2ml) 中的 1M LiOH (1.8ml), 将实施例 361 步骤
10 D 制得的乙酯 (0.22g) 水解成酸, 然后酸化并用反相 HPLC 纯化, 得
0.18g 酸, 为浅黄色粉末。¹H NMR 和 MS 与预期结构一致。

实施例 368

(±) 3 - 溴 - 5 - 氯 - 2 - 羟基 - β - [[2 - [[[3 - [(1,4,5,6
- 四氢 - 5,5 - 二甲基嘧啶 - 2 - 基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基]
15 苯丙酸的三氟乙酸盐的制备

20

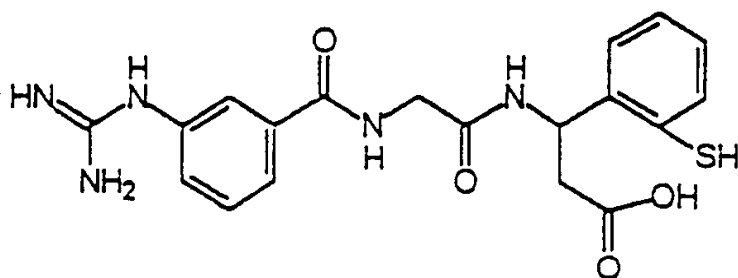


按照实施例 361 描述的方法, 用实施例 361 步骤 C 的酸 (0.6g) 与
25 实施例 233 步骤 B 的产物 (0.5g) 偶合制备上述化合物。用反相 HPLC
分离所要产物, 得 0.38g 上述化合物, 为浅黄色粉末。¹H NMR 和 MS
与预期结构一致。

实施例 370

β - [[2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰
30 基] 氨基] - 2 - 巯基苯丙酸锂盐的合成

5



步骤 A

10 硫代肉桂酸 S-苯酯的合成：将在二氯甲烷（100ml）中的肉桂酰氯（14.6g, 87.68mmol）溶液加到在冰 - 水浴中的苯硫酚（9.55g, 86.68mmol）和吡啶（7ml）的二氯甲烷（150ml）溶液中。室温下 18 小时后，用稀盐酸（100ml, 1N）、盐水（100ml）洗涤反应混合物，干燥（ MgSO_4 ）并浓缩，得 19.0g 所要的硫酯（91%），为结晶体。

步骤 B

15 硫代香豆素的合成：将硫代肉桂酸 S - 苯酯（14.0g, 58.25mmol）和氯化铝（39g）的混合物在 85℃ 加热 3 小时。将热的反应混合物小心倾倒在冰上，然后用乙酸乙酯（3 × 300ml）萃取，用盐水（200ml）洗涤，干燥（ MgSO_4 ）并浓缩。将残余物从己烷 - 乙酸乙酯中重结晶，得 5.2g（52%）所要产物，为淡黄色晶体。

20 步骤 C

4 - 氨基 - 3,4 - 二氢硫代香豆素盐酸盐的合成：在 - 78℃，向在四氢呋喃（20ml）中的硫代香豆素（1.41g, 8.52mmol）溶液中，缓慢加入六甲基二硅氮烷锂（10.22ml, 1N, 10.22mmol）。45 分钟后，将反应混合物温热至 0℃，然后用冰醋酸（0.511g）骤冷反应。10 分钟后，25 将反应混合物分配到乙酸乙酯（100ml）和碳酸氢钠（100ml）中。干燥（ MgSO_4 ）并浓缩有机层。将所得残余物溶于乙醚（100ml）中，并加入二噁烷/HCl（20ml, 4N）。将形成的沉淀物过滤并真空干燥固体，得所要产物（0.50g, 27%），为黄色粉末。

步骤 D

30 将 m - 胍基马尿酸（0.506g, 1.855mmol）的二甲基甲酰胺（5ml）溶液和 N - 甲基吗啉（0.187g, 1.855mmol）冷却至 0℃，并搅拌 15 分钟。分三次加入氯甲酸异丁酯（0.253g, 1.855mmol）。10 分钟后，一

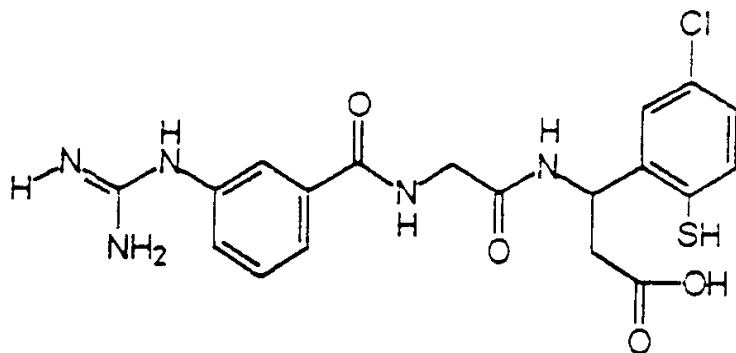
次加入 4 - 氨基 - 3,4 - 二氢硫代香豆素盐酸盐 (0.404g, 1.855mmol), 接着, 加入 N - 甲基吗啉 (0.187g, 1.855mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。浓缩反应混合物并将残余物溶于四氢呋喃/水 (1 : 1, 5ml), 然后用色谱提纯 (反相, 95 : 5 水 : 乙腈至含 0.1 % TFA 的 30 : 70 水 : 乙腈) 梯度洗脱 60 分钟。将洗脱液冷却干燥, 得 0.300g 标题化合物, 为浅黄色粉末。

^1H - NMR 和 MS 与预期结构一致。

实施例 371

($\pm$) β - [2 - [[[3 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] 苯基] 羰基] 氨基] 乙酰基] 氨基] - 5 - 氯 - 2 - 巯基苯丙酸二锂盐的制备

15



步骤 A

20 S - (4 - 氯苯基) 的硫代肉桂酸酯的合成: 将在二氯甲烷 (100ml) 中的肉桂酰氯 (26.0g, 156.3mmol) 溶液加到在冰 - 水浴中的苯硫酚 (22.6g, 156.3mmol) 和吡啶 (12.6ml) 的二氯甲烷 (200ml) 溶液中。室温下 18 小时后, 用稀 HCl (100ml, 1N)、盐水 (100ml) 洗涤反应混合物, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩, 得 41.0g (96 %) 所要硫酯, 为晶状固体。

步骤 B

30 6 - 氯硫代香豆素的合成: 将 S - (4 - 氯苯基) 的硫代肉桂酸酯 (19.4g) 和氯化铝 (52g) 的混合物在 125 $^{\circ}\text{C}$ 加热搅拌 3 小时。将热的反应混合物小心倾倒在冰/水上, 然后用乙酸乙酯 (3 $\times$ 300ml) 萃取, 用盐水 (200ml) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩。将残余物与己烷/乙酸乙酯研磨, 得 2.0g (14 %) 所要化合物, 为浅黄色晶体。

步骤 C

4 - 氨基 - 6 - 氯 - 3,4 - 二氢硫代香豆素盐酸盐的合成: 在 -78°C , 将六甲基二硅氮烷锂 (6.4ml, 1N, 6.4mmol) 缓慢加到在四氢呋喃 (20ml) 中的 6 - 氯硫代香豆素 (1.05g, 5.345mmol) 溶液中。 45 分钟后, 将反应混合物温热至 0°C , 然后用冰醋酸 (0.321g) 骤冷。 10 分钟后, 将反应混合物分配到乙酸乙酯 (100ml) 和碳酸氢钠 (100ml) 中。干燥 (MgSO_4) 并浓缩有机层。将所得残余物溶于乙醚 (100ml) 中。并加入二噁烷/ HCl (20ml, 4N)。过滤形成的沉淀物, 并真空干燥固体, 得 (0.80g, 60 %) 所要产物, 为黄色粉末。

10 步骤 D

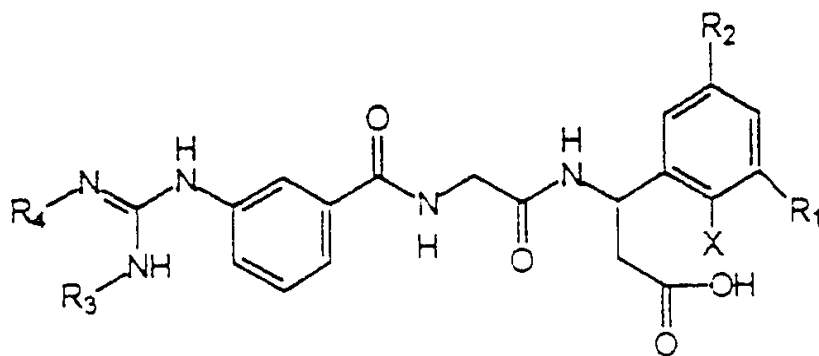
将 m - 胍基马尿酸 (0.548g, 2.0mmol) 的二甲基甲酰胺 (5ml) 溶液和 N - 甲基吗啉 (0.220ml, 2.0mmol) 冷却至 0°C , 并搅拌 15 分钟。分三次加入氯甲酸异丁酯 (0.260ml, 2.0mmol)。 10 分钟后, 一次加入 4 - 氨基 - 6 - 氯 - 3,4 - 二氢硫代香豆素盐酸盐 (0.50g, 2.0mmol), 接着, 加入 N - 甲基吗啉 (0.220ml, 2.0mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 小时。浓缩反应混合物并将残余物溶于四氢呋喃: 水 (1: 1, 5ml) 中, 然后色谱提纯 (反相, 从 95: 5 水: 乙腈至含 0.1 % TFA 30: 70 水: 乙腈, 60 分钟) 处理。洗脱液用氢氧化锂水溶液碱化, 然后冷冻干燥, 得 0.300g 标题化合物, 为浅黄色粉末。

20 MS 和 NMR 与预期结构一致。

实施例 372

以下化合物按照实施例 370 - 371 描述的方法制备。

25



30

$X=SH; R_1, R_2=Cl; R_3, R_4=H$

$X=SH; R_1, R_2=F; R_3, R_4=H$

$X=SH; R_1, R_2=Me; R_3, R_4=H$

$X=SH; R_1, R_2=CF_3; R_3, R_4=H$

$X=SH; R_1, R_2=Br; R_3, R_4=H$

$X=SH; R_1=H, R_2=F; R_3, R_4=H$

$X=SH; R_1=H, R_2=Br; R_3, R_4=H$

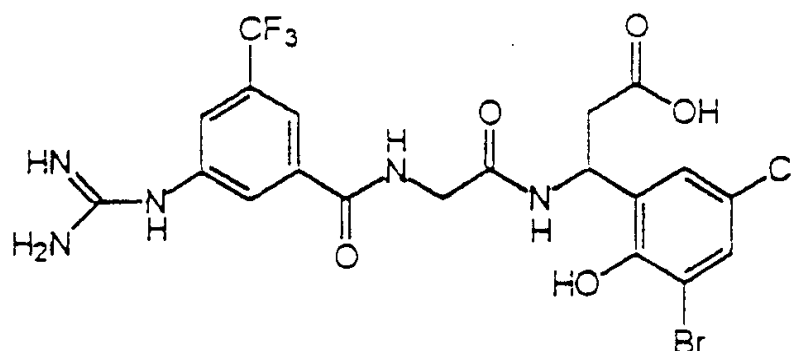
$X=SH; R_1=H, R_2=CF_3; R_3, R_4=H$

$X=SH; R_1=H, R_2=CH_3; R_3, R_4=H$

10 上述化合物中, R_3 和 R_4 一起代表 $(CH_2)_3$ 或 $(CH_2)_2$ 。

实施例 374

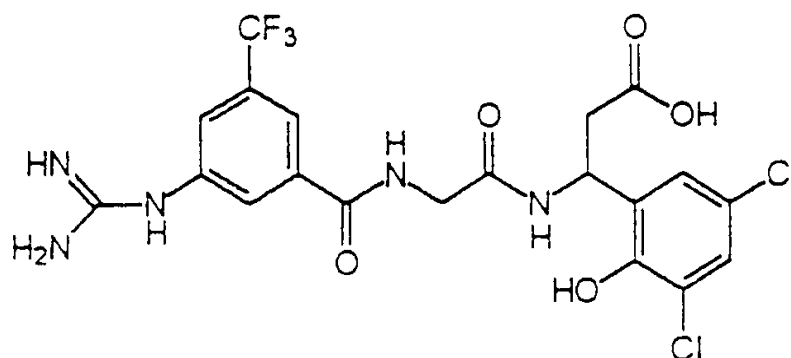
15



20 用实施例 233 步骤 B 制得的化合物与 3 - 胍基 - 5 - 三氟甲基马尿酸 (按照实施例 38 方法制备) 反应制备上述化合物, 基本上用实施例 N 步骤 3 的比例和方法, 但用 3 - 胍基 - 5 - 三氟甲基马尿酸盐酸盐代替 GIHA · HCl。用 C - 18 RPHPLC 分离所要产物。

实施例 375

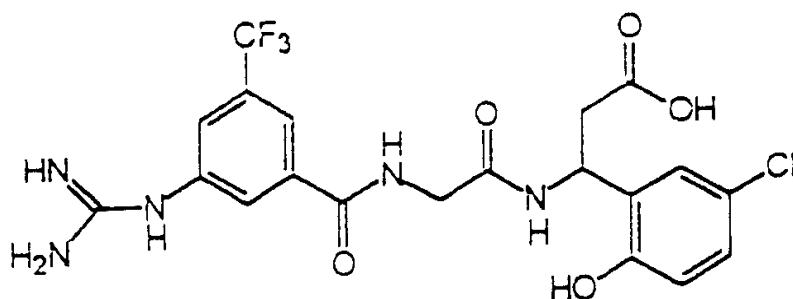
25



30

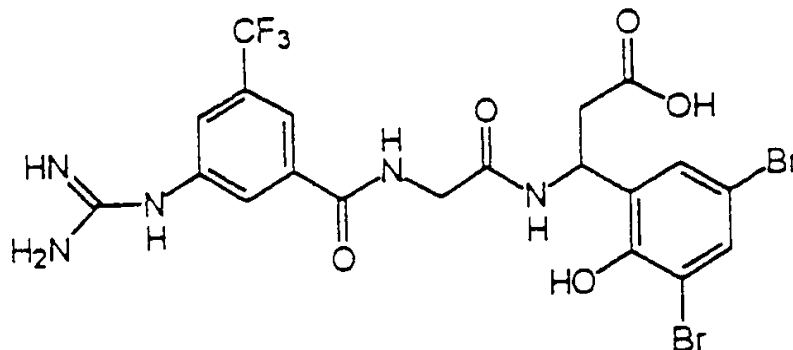
用实施例 374 的方法制备上述化合物，但是，用实施例 237 制得的 (RS) - 4 - 氨基 - 6,8 - 二氯 - 氢化香豆素盐酸盐代替实施例 233 步骤 B 的化合物。用 C - 18 RPHPLC 分离所要产物。

实施例 376



使用实施例 374 的方法制备上述化合物，但是，用实施例 231 制得的 (RS) - 4 - 氨基 - 6 - 氯 - 氢化香豆素盐酸盐代替实施例 233 步骤 B 的化合物。用 C - 18 RPHPLC 分离所要产物。

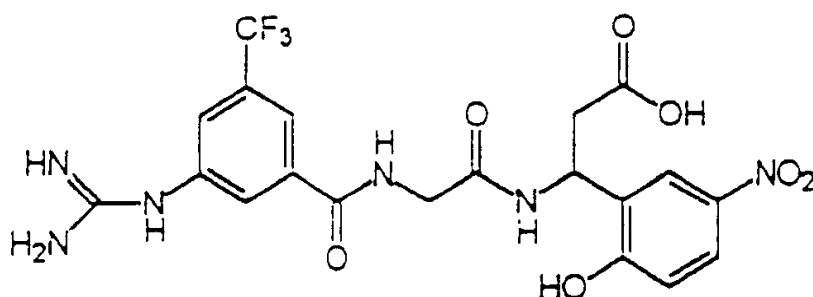
实施例 377



使用实施例 374 的方法制备上述化合物，但是，用实施例 227 制得的化合物代替实施例 233 步骤 B 的化合物。用 C-18 RPHPLC 分离所要产物。

实施例 378

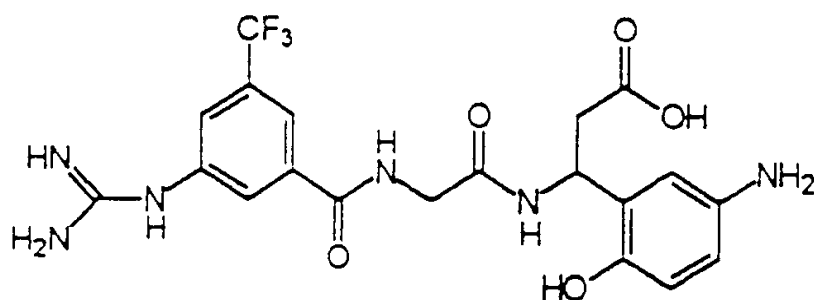
5



用实施例 374 的方法制备上述化合物，但是，用实施例 226 制得的
10 (RS)-4-氨基-6-硝基-氢化香豆素盐酸盐代替实施例 233 步骤
B 制得的化合物。用 C-18 RPHPLC 分离所要的产物。

实施例 379

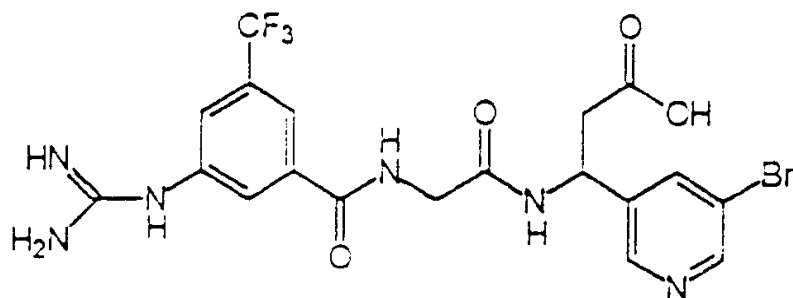
15



20 用实施例 234 的条件，由实施例 378 的产物制备上述化合物。用 C-
18 RPHPLC 分离所要产物。

实施例 380

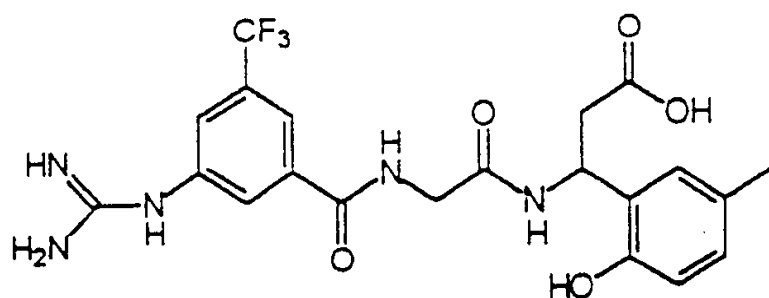
25



30 用实施例 374 的方法制备上述化合物，但是，用实施例 235 步骤 A
- C 制得的化合物和偶合反应中以 2 当量的 NMM 代替实施例 233 步骤
B 制得的化合物和 1 当量的 NMM。用 C-18 RPHPLC 分离所要产物。

实施例 381

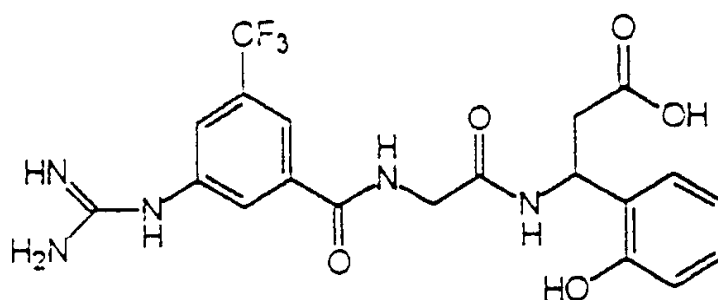
5



用实施例 374 的方法制备上述化合物，但是，以 (RS) - 4 - 氨基
10 - 6 - 甲基 - 氢化香豆素盐酸盐 (实施例 88 制得) 代替实施例 233 步骤
B 制得的化合物。用 C - 18 RPHPLC 分离所要产物。

实施例 382

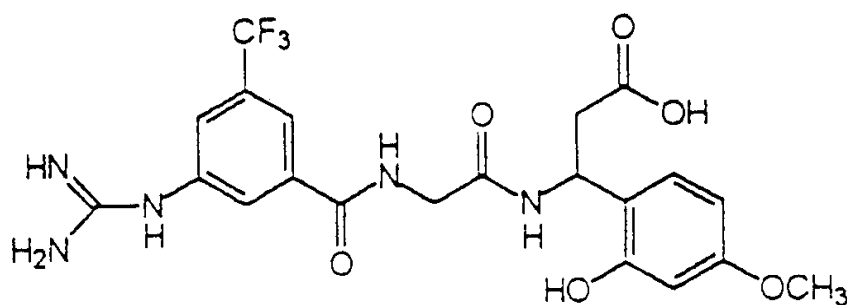
15



20 用实施例 374 的方法制备上述化合物，但是，用 (RS) - 4 - 氨基
- 氢化香豆素盐酸盐 (实施例 87 制得) 代替实施例 233 步骤 B 制得的化
合物。用 C - 18 RPHPLC 分离所要产物。

实施例 383

25

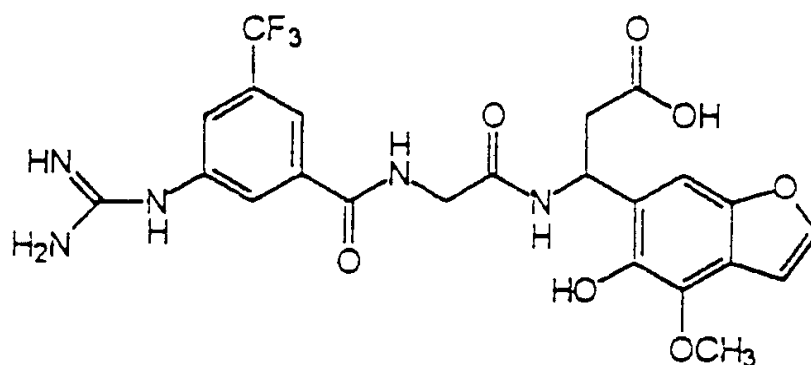


30

用实施例 374 的方法制备上述化合物，但是，以 (RS) - 4 - 氨基
7 - 甲氧基 - 氢化香豆素盐酸盐 (实施例 222 制得) 代替实施例 233

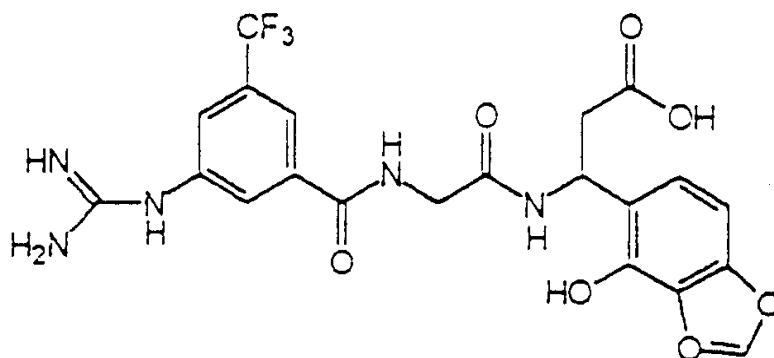
步骤 B 制得的化合物。用 C - 18 RPHPLC 分离所要产物。

实施例 384



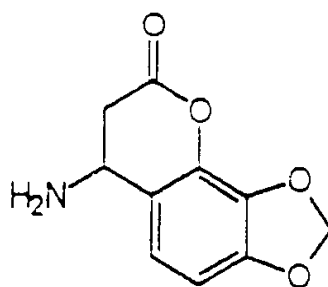
用实施例 374 的方法制备上述化合物，但是，以 (RS) - 4 - 氨基 - 8 - 甲氧基 - 氢化补骨脂素盐酸盐 (实施例 223 制得) 代替实施例 233 步骤 B 制得的化合物。用 C - 18 RPHPLC 分离所要产物。

实施例 385



步骤 A

下式化合物的制备



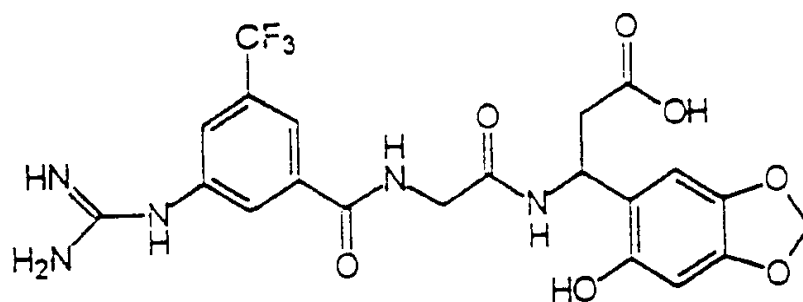
用 7,8 - 亚甲二氧基 - 香豆素 (按照 P. Castillo, J. C. Rodriguez-Ubis

和 F. Rodriguez, Synthesis, 10, 839 - 840 (1986) 的方法, 从 7,8 - 二羟基 - 苯并吡喃 - 2 - 酮制得), 按照实施例 233 步骤 A 和 B 的方法制备上述化合物。

步骤 B

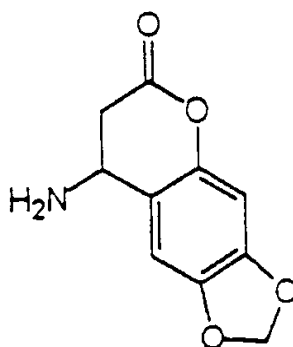
- 5 用实施例 374 的方法制备上述化合物, 但是, 以步骤 A 产物的盐酸盐代替实施例 233 步骤 B 制得的化合物。用 C - 18 RPHPLC 分离所要产物。

实施例 386



步骤 A

下式化合物的制备



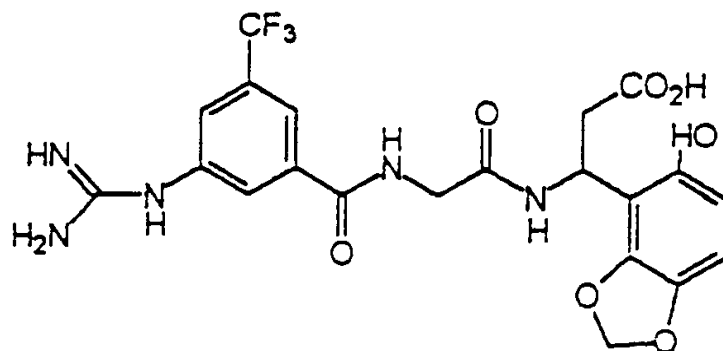
用 6,7 - 亚甲二氧基 - 香豆素[按照 Spaeth,等., Chem, Ber., 70, 702 (1937) 的方法, 从 6,7 - 二羟基 - 苯并吡喃 - 2 - 酮制得], 按照实施例 233 步骤 A 和 B 制备上述化合物。

步骤 B

- 30 用实施例 374 的方法制备上述化合物, 但是, 用步骤 A 产物的盐酸盐代替实施例 233 步骤 B 制得的化合物。用 C - 18 RPHPLC 分离所要产物。

实施例 387

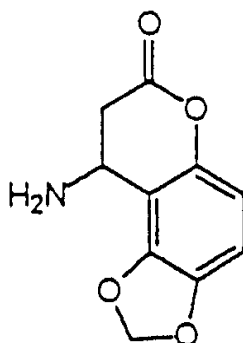
5



10 步骤 A

下式化合物的制备

15



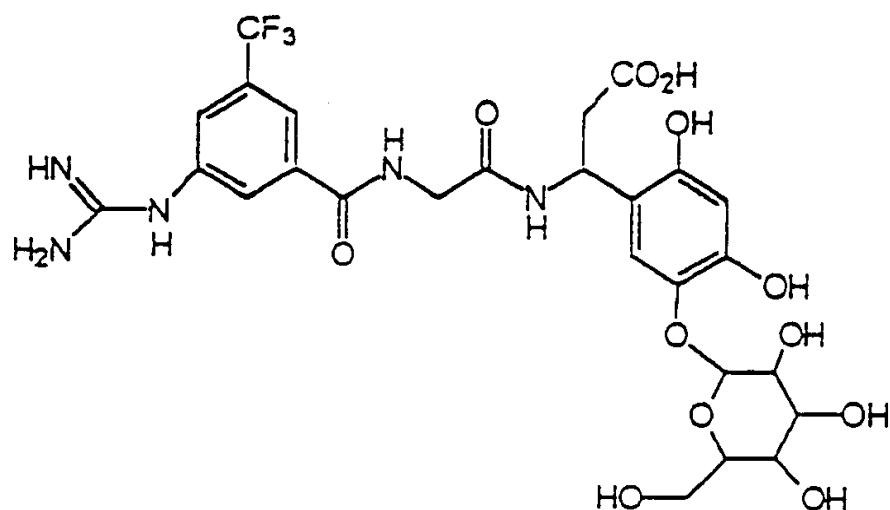
20 用实施例 233 步骤 A 和 B 的方法；由 5,6 - 亚甲二氧基香豆素（按照 P. Castillo, J. C. Rodriguez Ubis 和 F. Rodriguez, Synthesis, 10, 839 - 840 (1986) 的方法, 由 5,6 - 二羟基 - 苯并吡喃 - 2 - 酮制得), 制备上述化合物。

步骤 B

25 用实施例 374 的方法制备上述化合物, 但是, 以步骤 A 产物的盐酸盐代替实施例 233 步骤 B 制得的化合物。用 C - 18 RPHPLC 分离所要产物。

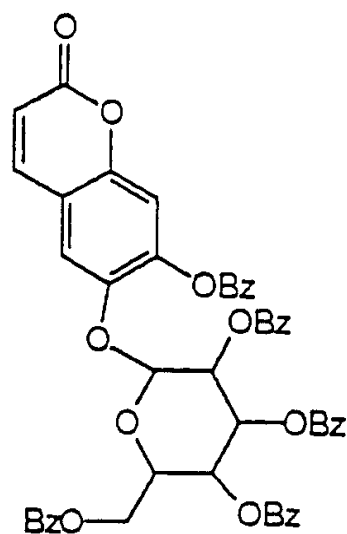
30

实施例 388



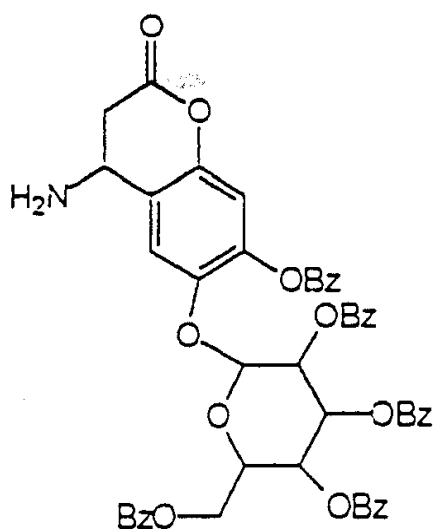
步骤 A

下式化合物的制备



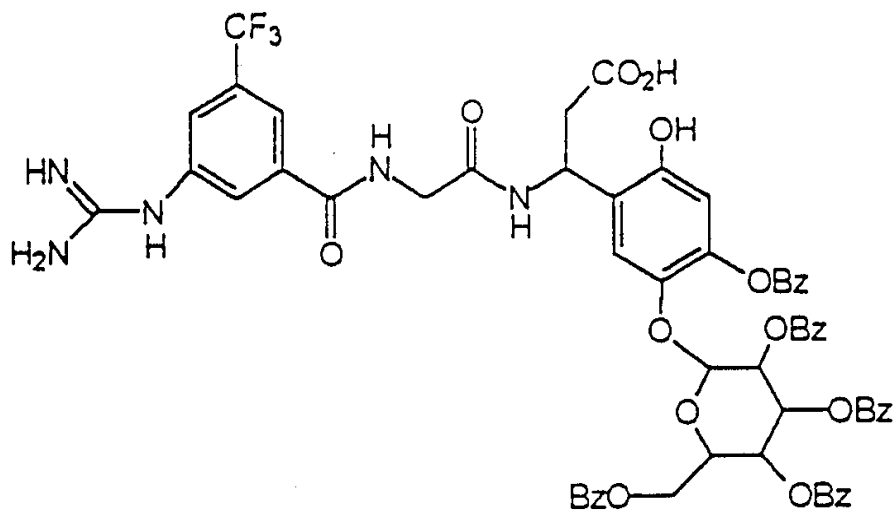
基本上按照 S. Kato, et al., Bull. Chem. Soc. Jap., 54, 6, 1981, 1895 - 1896 的方法, 由七叶苷 (Aldrich, 用放有 P_2O_5 的真空干燥器脱水) 制备上述化合物。将苯基 - α - D - 吡喃葡萄糖苷 (glucoparanoside) 转变成苯基 - 2,3,4,6 - 四 - O - 苄基 - α - D - 吡喃葡萄糖苷并以适当的摩尔量试剂完成七叶苷的转变。所要产物用标准硅胶色谱法或制备性 C - 18 RPHPLC 分离。

步骤 B



用实施例 233 步骤 B 的方法制备上述化合物，但是，以上面步骤 A 的产物代替实施例 233 步骤 A 的产物。

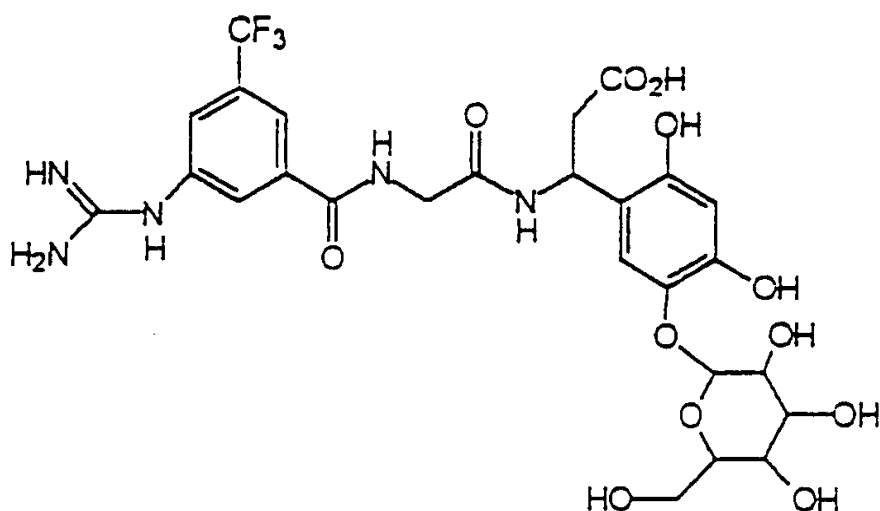
步骤 C



用实施例 374 的方法制备上述化合物, 但是, 以上面步骤 B 产物的盐酸盐代替实施例 233 步骤 B 制得的化合物。所要产物用 C - 18 RPHPLC 分离。

步骤 D

5

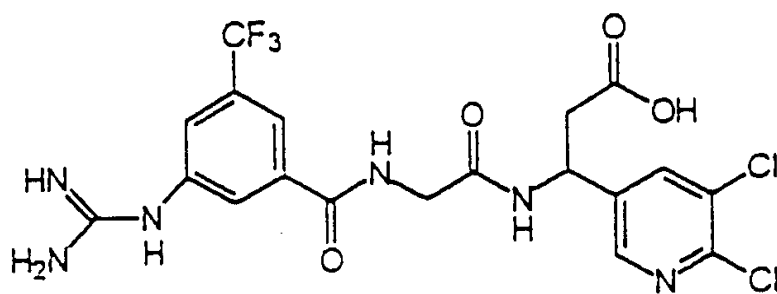


10

将步骤 C 产物溶于适宜的溶剂中（例如，乙醇水溶液），将其转移至具有内外阀门，压力表和减压阀的 Fischer-Porter 压力瓶中，并按照标准的催化氢解方法除去苄基，使用 5 % pd/c 催化剂，在氢气下，直至去苄基反应基本完成，制得上述化合物。所要产物用 C - 18 RPHPLC 分离，

实施例 389

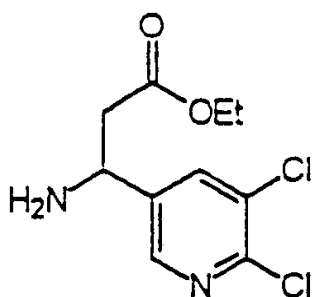
20



25 步骤 A

下式化合物的制备

30



基本上用实施例 235 步骤 A - C 的方法制备上述化合物。

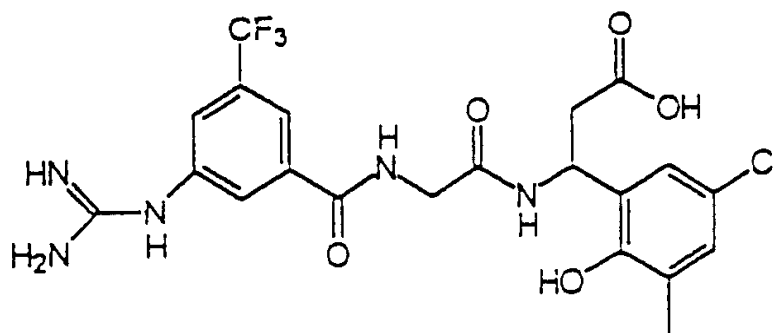
步骤 B

基本上用实施例 235 步骤 D 和 E 的方法制备本实施例的标题化合物，并用制备性 C - 18 RPHPLC 分离。

5

实施例 390

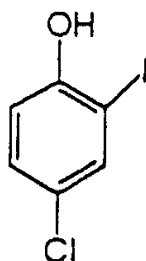
10



步骤 A

4 - 氯 - 2 - 碘苯酚的制备

15



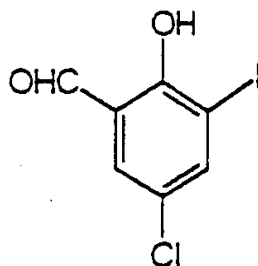
20

按照 K. J. Edgar 和 S. N. Falling, J. Org. Chem., 55, 16, 1990, 5287 - 5291 的方法制备上述化合物。

步骤 B

5 - 氯 - 3 - 碘水杨醛的制备

25



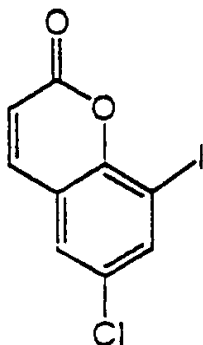
30

用 G. Casiraghi, et al., J. C. S. Perkin I, 1978, 318 - 321 的方法，将步骤 A 的 4 - 氯 - 2 - 碘苯酚转变成其水杨醛。

步骤 C

6 - 氯 - 8 - 碘香豆素的制备

5



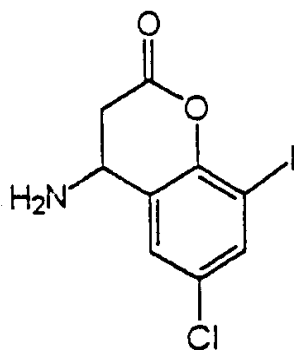
10

基本上使用实施例 233 步骤 A 的方法, 将 5 - 氯 - 3 - 碘水杨醛转变成相应的香豆素, 6 - 氯 - 8 - 碘香豆素, 但是, 用 5 - 氯 - 3 - 碘水杨醛代替 3 - 溴 - 5 - 氯水杨醛。所要产物用标准硅胶色谱法或蒸馏分离。

15 步骤 D

(R,S) - 4 - 氨基 - 6 - 氯 - 8 - 碘 - 氢化香豆素的制备

20



25

基本上使用实施例 233 步骤 B 的方法制备上述化合物, 但是, 用步骤 C 的产物代替 3 - 溴 - 5 - 氯水杨醛, 所得产物基本为纯的盐酸盐。

步骤 E

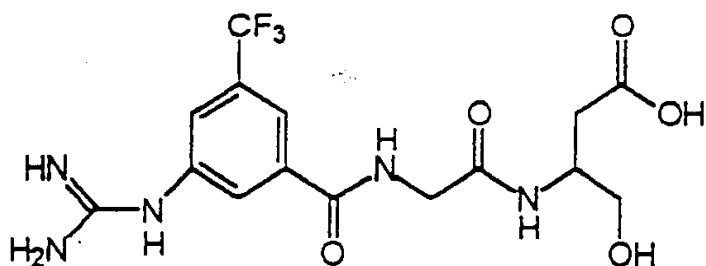
使用实施例 274 的方法制备本实施例的化合物, 但是, 以步骤 D 的产物代替实施例 233 步骤 B 制得的化合物。用 C - 18 RPHPLC 分离所要

30

产物。

实施例 391

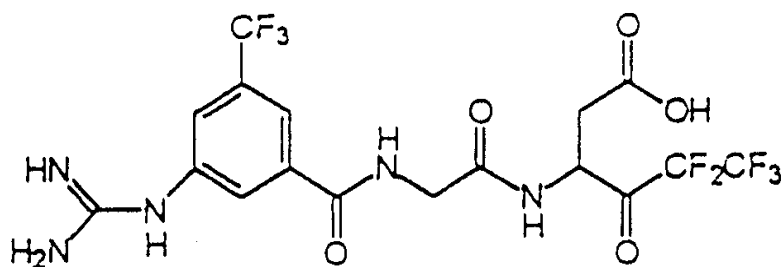
5



基本上使用实施例 86 步骤 D 的方法制备上述化合物，但是，以 3-胍基-5-三氟甲基马尿酸的盐酸盐代替 GIHA HCl。所要产物用 C-18 RPHPLC 分离。

实施例 392

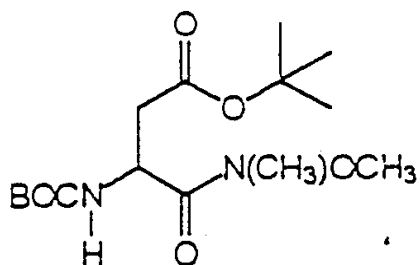
15



20 步骤 A

下式化合物的制备

25

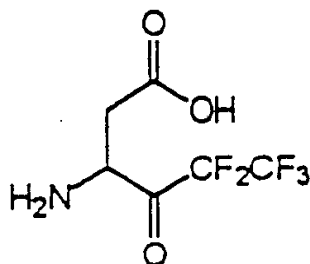


基本上使用实施例 235 步骤 A 的方法制备上述化合物，但是，以 BOC-L-天冬氨酸-4-叔丁基酯 (Fluka) 代替 5-溴烟酸。

步骤 B

下式化合物的制备

5



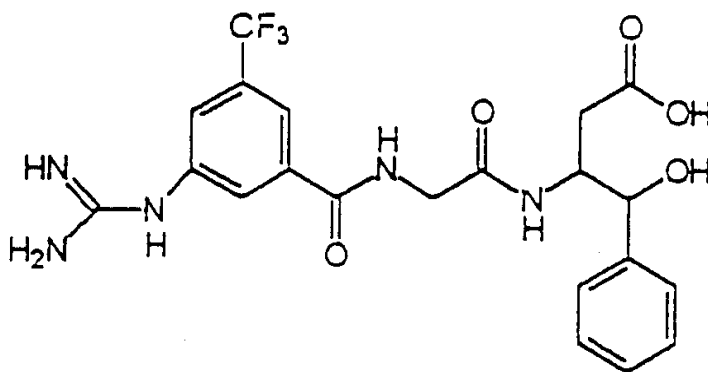
基本上按照 M.R. Angelastro, et al., J. Med. Chem., 1994, 37, 4538 - 4554 的方法制备上述化合物, 但是, 以步骤 A 的产物代替参考化合物 2, (S)-[1-[甲氧基甲基氨基)羰基]-2-甲基丙基]氨基甲酸的 1,1-二甲基乙基酯并基本上按照获得参考化合物 3 的方法来去保护, 得上述化合物的 HCl 盐。

步骤 C

基本上使用实施例 85 步骤 A 的方法制备上述化合物, 但是, 以步骤 B 的产物代替甘氨酸叔丁酯并用 3-胍基-5-三氟甲基马尿酸的盐酸盐代替 GIHA HCl。所要产物用 C-18 RPHPLC 分离。

实施例 393

20



25

步骤 A

3-N-t-BOC-氨基-4-羟基-(3S)-丁酸苄基酯的制备

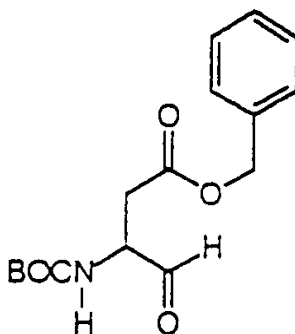
将 N-t-BOC-L-天冬氨酸的β-苄基酯 (10.0mmol) 溶于 10ml THF 中, 并在氩气下, 在 30 分钟内, 滴加到 0℃ 的 BH₃-THF (20ml, 20.0mmol) 溶液中。在 0℃, 将反应混合物另搅拌 1-2 小时后, 滴加入 10% 乙酸的甲醇液骤冷反应并蒸发溶剂。将油状残余物溶于乙酸乙酯中, 并用 1N HCl 水溶液和 1M NH₄HCO₃ 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 乙

酸乙酯层并蒸发挥发物，得油状物，用异丙醇/己烷结晶(mp 56-57 °C)：
 ^1H NMR, CDCl_3 , δ , 1.45 (s, 9H), 2.65 (d, 2H), 3.68 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.35 (m, 5H).

步骤 B

5 下式化合物的制备

10



用如下的 Swern 氧化反应条件将步骤 A 制得的 3 - N - t - BOC -
15 氨基 - 4 - 羟基 - 丁酸苄基酯氧化成相应的醛：在氩气下，将草酰氯
(6.40g, 20.72mmol) 溶于无水 CH_2Cl_2 (25ml) 中，并用干冰/氯仿浴
冷却至 -63 °C。用 15 分钟，滴加入溶解在 CH_2Cl_2 (12ml) 中的无水 DMSO
(g, 41.4mmol)。然后，10 分钟内，加入溶解在二氯甲烷 (50ml)
中的乙醇 (6.40g, 20.7mmol)。再搅拌反应混合物 10 分钟后，15 分
20 钟内加入在 CH_2Cl_2 (25ml) 中的 Et_3N (11.6ml, 82.9mmol, 4.0 当
量)。将所得混合物搅拌 15 分钟并加水 (31ml) 骤冷。将所得淤浆倾
倒在己烷 (250ml) 中，并用 KHSO_4 水溶液洗涤有机层。用乙醚萃取水
层，并用饱和的 NaHCO_3 洗涤合并的有机萃取液，干燥 (NaSO_4) 并蒸
发，得 5.8g 浅黄色油状物，基本上为所要的醛。用闪蒸色谱 (己烷 : 乙
25 酸乙酯, Merk 60 硅胶) 纯化小部分： ^1H NMR (300 MHz), CDCl_3 , δ ,
1.46 (s, 9H), 2.95 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.62 (m, 1H), 7.38 (m,
5H), 9.65 (s, 1H), MS (FAB+) 314.3 (M+Li).

步骤 C

30 3 - N - t - BOC - 基 - 4 - 羟基 - 4 - 苯基 - (3S) - 丁酸苄基酯的制备

在 -40 °C 乙腈/干冰浴中，向步骤 B 制得的醛 (5.0g, 15mmol) 的
乙醚 (150ml) 溶液中滴加入 3.0M 的苯基溴化镁的乙醚 (10.8ml ,

32.6mmol, 2 当量) 溶液。将所得混合物搅拌 15 分钟并温热至室温。几分钟后, 将混合物倾倒入 1M K_2HPO_4 。用乙醚取水层, 用 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤合并的醚层, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发, 得油状物 (5.66g), 不需进一步纯化, 直接用于下一步骤。 ^1H NMR (300 MHz), $CDCl_3$, δ , 1.4 (多重单峰, 9H), 2.65 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.15 (m, 2H), 7.4 (m, 10H), MS (FAB+) 392.4 (M+Li+).

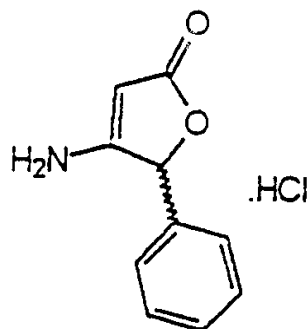
步骤 D

2 - 苯基 - 3 - N - t - BOC - 氨基 - 5 - 氧代 - 3S - 呋喃的制备

将步骤 C 的羟基酯 (5.31g, 13.8mmol) 溶于苯 (100ml) 中, 加入催化量的樟脑磺酸并将溶液回流 (Dean-Stark) 5 小时, 除去溶剂。只有 50 % 转化为内酯, 所以再继续回流 6 小时。除去溶剂并将所得油状物溶于乙酸乙酯。用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发, 得到粘稠油, 是比例为 2:1 的所要的非对映的内酯和苄醇的混合物: ^1H NMR (300 MHz), $CDCl_3$, δ , 1.35, 1.45 (s, 2:1, 9H), 2.75 (m, 2H), 4.5, 4.75 (m, 2:1, 1H), 4.7 (s, 2H), 5.1 (m, 1H), 5.7 (d, 1H), 7.35 (m, 10H); MS (FAB+) 284.6 (M+Li+).

步骤 E

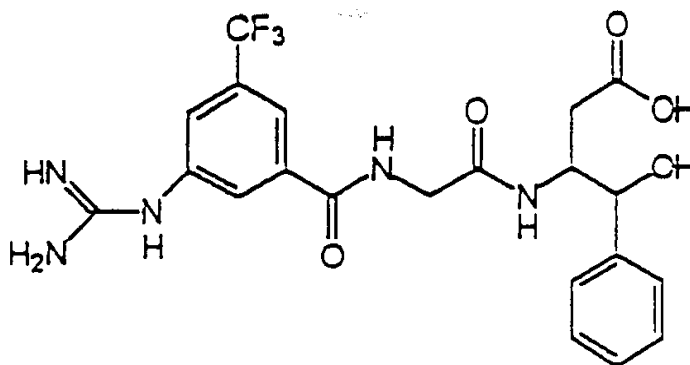
2 - 苯基 - 3 - 氨基 - 5 - 氧代 - 3S - 呋喃盐酸盐的制备



在室温下用在二噁烷 (20ml) 中的 4N HCl 处理步骤 D 制得内酯 (0.94g, 3.4mmol), 直至停止排气。蒸发除去过量的 HCl 并分离所要的氨基内酯, 干燥后得白色晶体 (0.48g, 66 %): ^1H NMR (300 MHz), d_6 DMSO, δ , 3.05 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 5.85 (d, 1H), 7.4 (s, 5H), 8.2 (bs, 3H); MS (FAB+) 178 (M+H+).

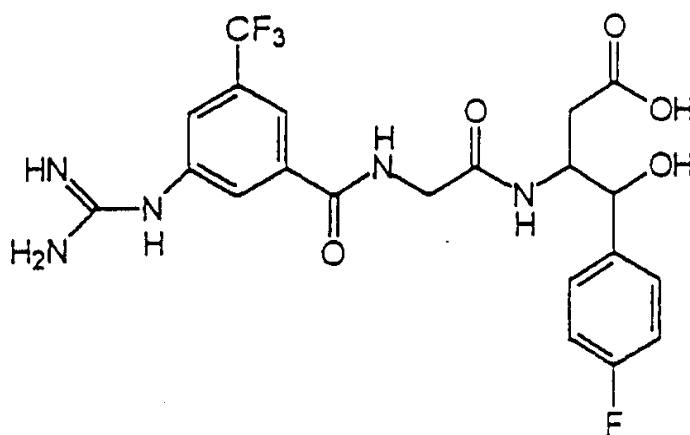
步骤 F

下式化合物的制备



10 基本上用实施例 374 的方法制备上述化合物，但是，用上面步骤 E 产物代替实施例 233 步骤 B 制得的化合物。用 C - 18 RPHPLC 分离所要产物。

实施例 394

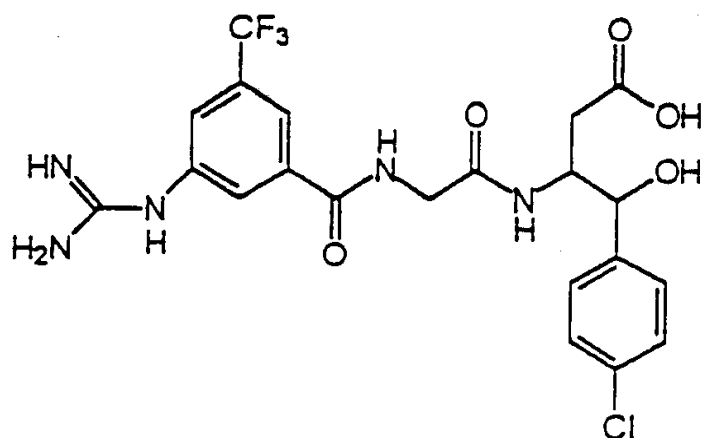


基本上按照实施例 393 的方法制备上述化合物，但是，以 4 - 氟苯基溴化镁代替步骤 C 中的苯基溴化镁。

25

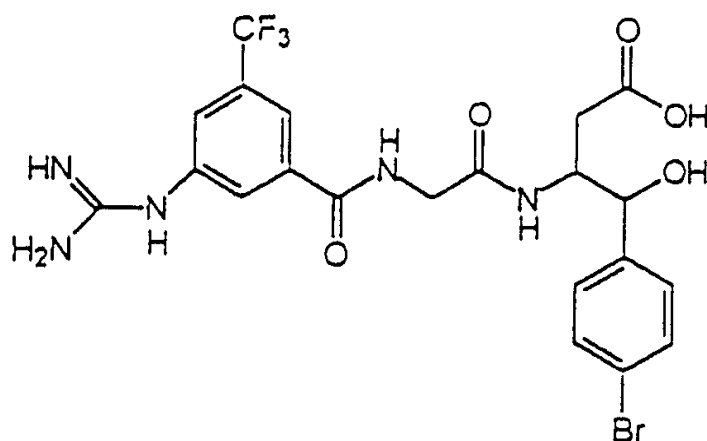
30

实施例 395



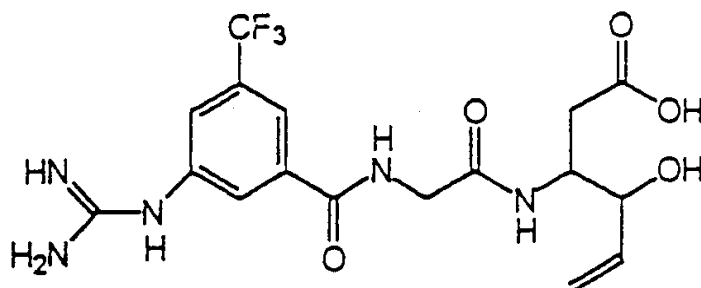
基本上按照实施例 393 的方法制备上述化合物，但是，以 4 - 氯苯基溴化镁代替步骤 C 中的苯基溴化镁。

实施例 396



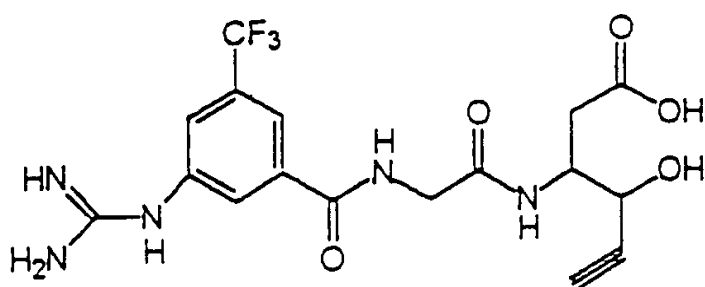
基本上按照实施例 393 的方法制备上述化合物，但是，以 4 - 溴苯基溴化镁代替步骤 C 中的苯基溴化镁。

实施例 397



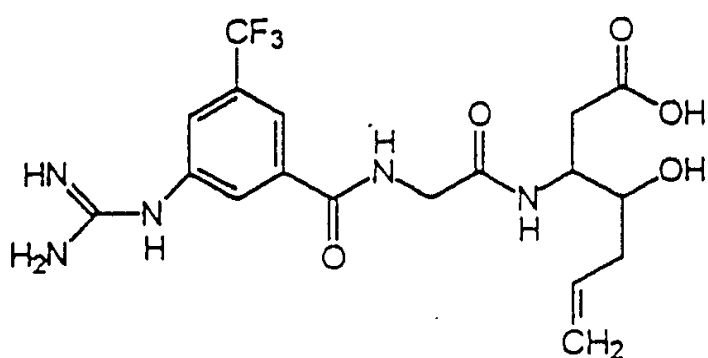
基本上按照实施例 393 的方法制备上述化合物, 但是, 以乙烯基溴化镁代替步骤 C 中的苯基溴化镁。

实施例 398



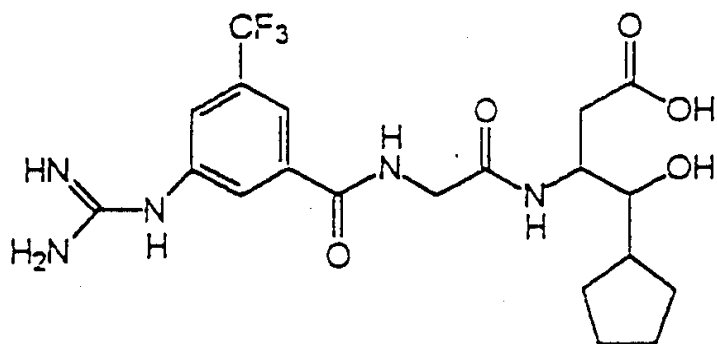
按大体实施例 393 的方法制备上式化合物, 不过, 用乙炔基溴化镁代替步骤 C 中的苯基溴化镁。

实施例 399



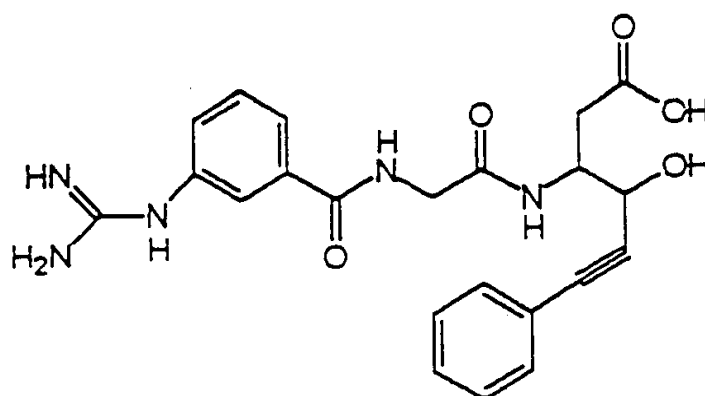
按大体实施例 393 的方法制备上式化合物, 不过, 用烯丙基溴化镁代替步骤 C 中的苯基溴化镁。

实施例 400



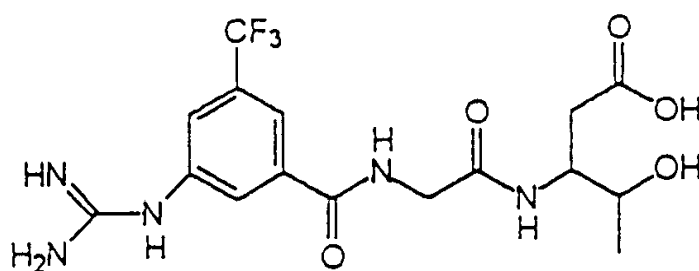
按大体实施例 393 的方法制备上式化合物，不过，用环戊基溴化镁代替步骤 C 中的苯基溴化镁。

实施例 401



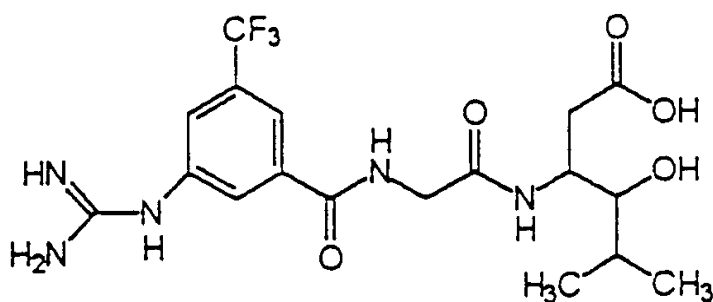
按大体实施例 393 的方法制备上式化合物，不过，用苯基乙炔基溴化镁代替步骤 C 中的苯基溴化镁。

实施例 402



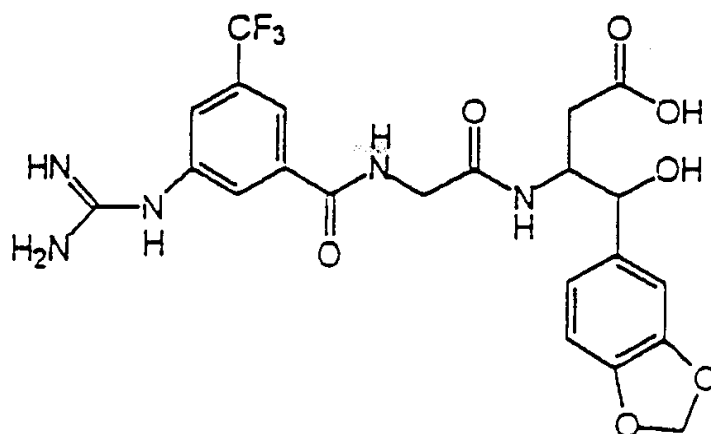
按大体实施例 393 的方法制备上式化合物，不过，用甲基溴化镁代替步骤 C 中的苯基溴化镁。

实施例 403



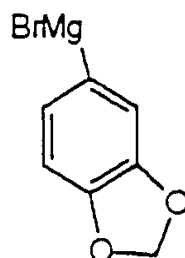
按大体实施例 393 的方法制备上式化合物，不过，用异丙基溴化镁代替步骤 C 中的苯基溴化镁。

实施例 404



10 步骤 A

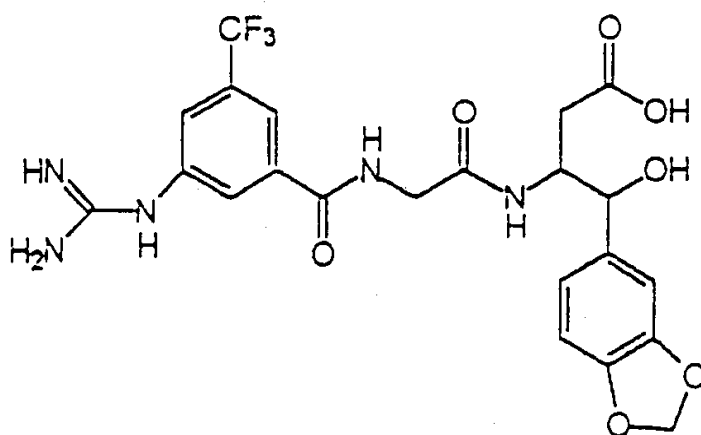
4 - 溴镁 - 1,2 - (亚甲基二氧) 苯的制备



250ml 园底烧瓶中装有在 100ml 无水 THF 中的 1.74g (0.072mol) 新磨碎的镁, 向其中滴加 13.1g (0.062mol) 4 - 溴 - 1,2 - (亚甲基二氧) 苯的无水 THF (50ml) 溶液。滴加期间, 混合物被声动 (sonicated) 并用水浴维持反应温度于 50 ℃ 以下。反应完成后, 过滤混合物并用于下步反应。

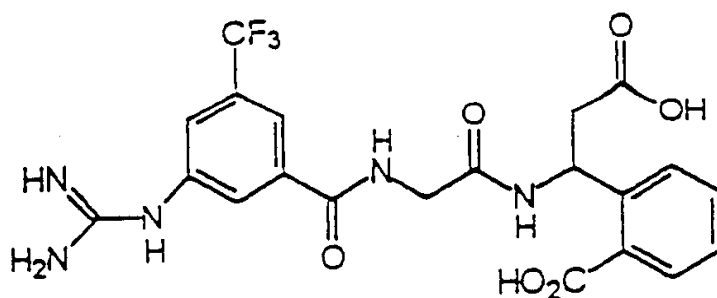
步骤 B

下式化合物的制备



按实施例 393 的方法制备上式化合物, 不过, 以步骤 A 的格利雅试剂代替实施例 393 步骤 C 的苯基溴化镁。

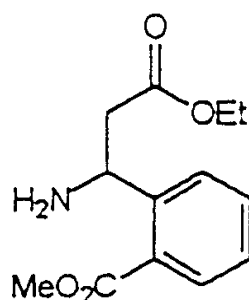
实施例 405



10

步骤 A

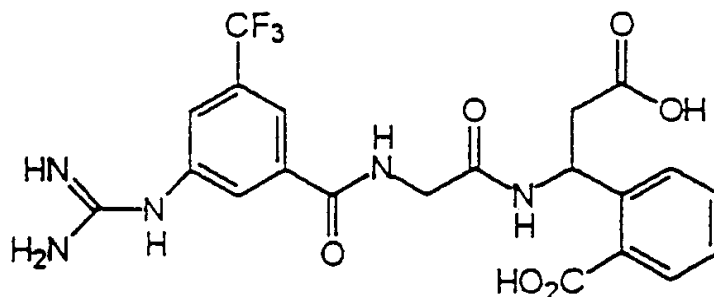
下式化合物的制备



20 按实施例 55 步骤 A 的方法制备上式化合物, 不过, 用 2 - 甲酰基苯甲酸甲酯代替 2 - 氟甲醛。

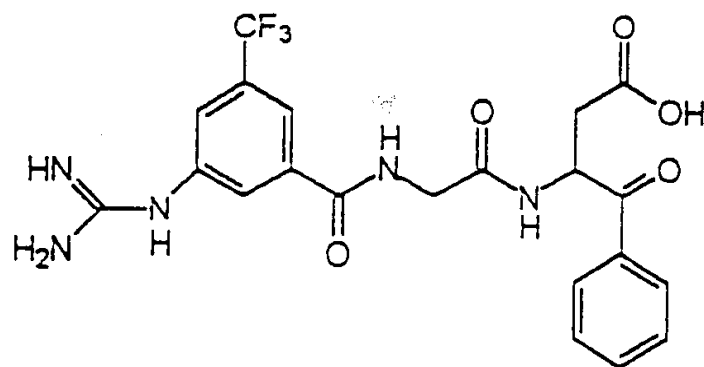
步骤 B

下式化合物的制备



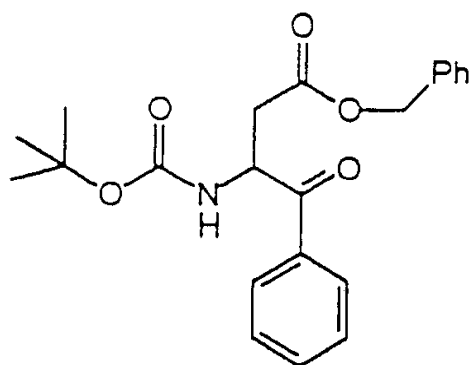
30 按实施例 55 步骤 B 和 C 的方法制备上式化合物, 不过, 用步骤 A 的产物代替实施例 55 步骤 A 的产物。

实施例 406



10 步骤 A

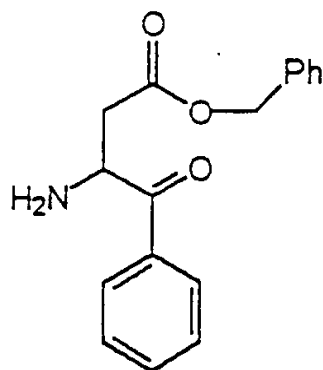
下式化合物的制备



20 用实施例 393 步骤 B 的方法，将实施例 393 步骤 C 的产物氧化成上面的酮。

步骤 B

下式化合物的制备

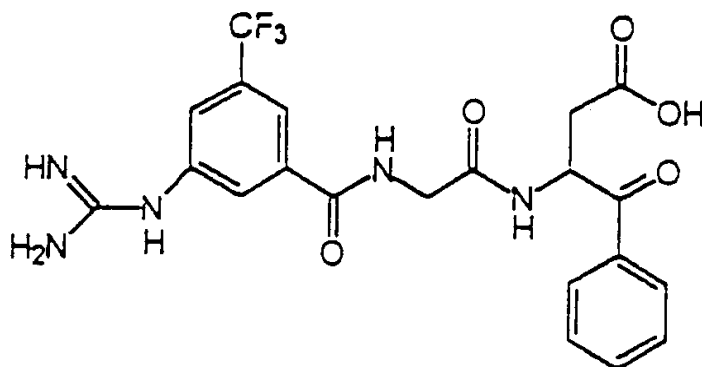


使用步骤 A 的产物，以实施例 393 步骤 E 的方法，制备上式化合物。

步骤 C

下式化合物的制备

5



10

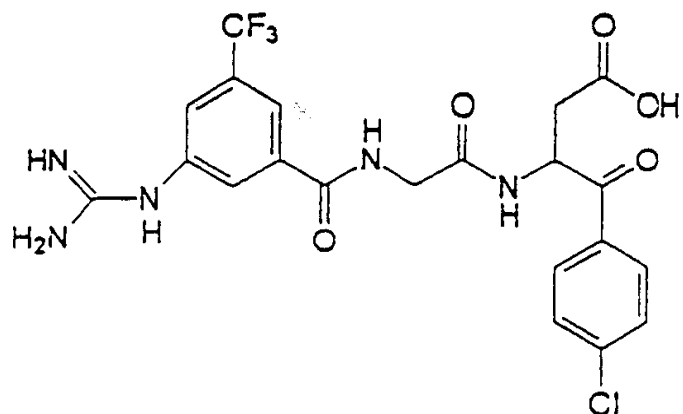
按大体实施例 374 的方法制备上式化合物，不过，用步骤 B 的产物代替实施例 233 步骤 B 的化合物。通过大体实施例 4 的方法进行水解，将苄基酯转变为相应的羧酸，并经 C - 18 RPHPLC 分离，得到所要的产物。

15

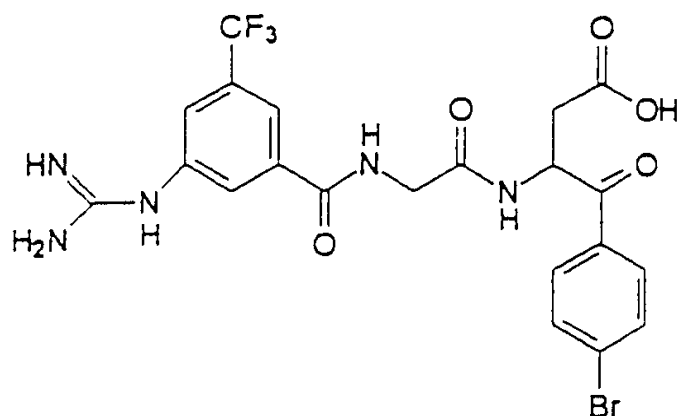
实施例 407 - 414

利用实施例 406 的方法，不过，用实施例 394 - 403 制得的适当保护的天冬氨酸酐基醇代替实施例 406 步骤 A 的天冬氨酸酐基醇，制得以下代表性的化合物：

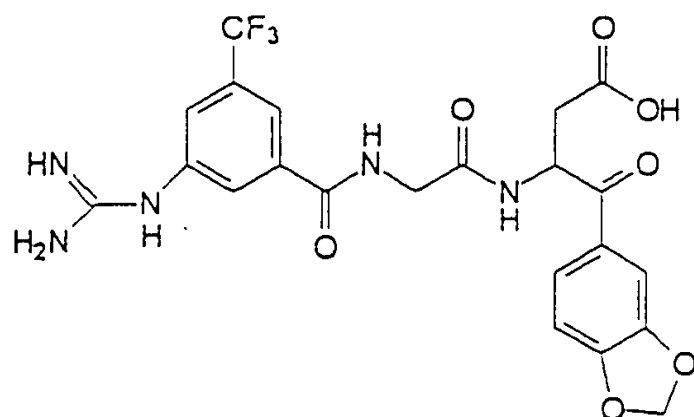
实施例 407



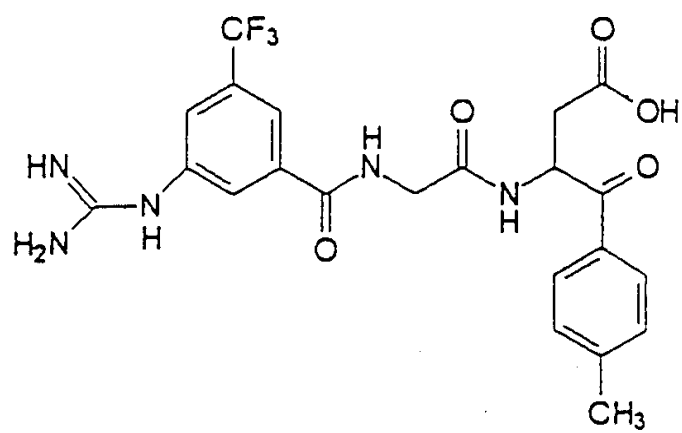
实施例 408



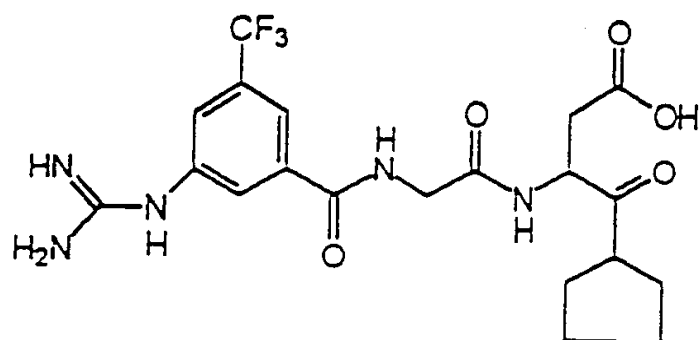
实施例 409



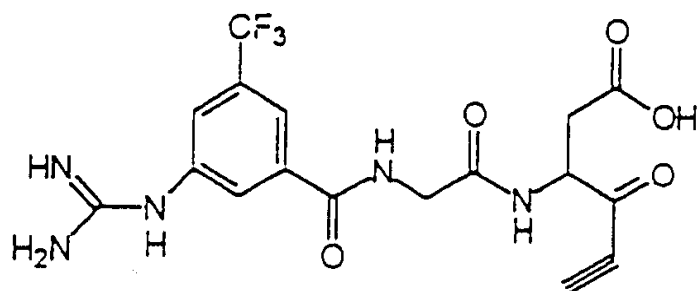
实施例 410



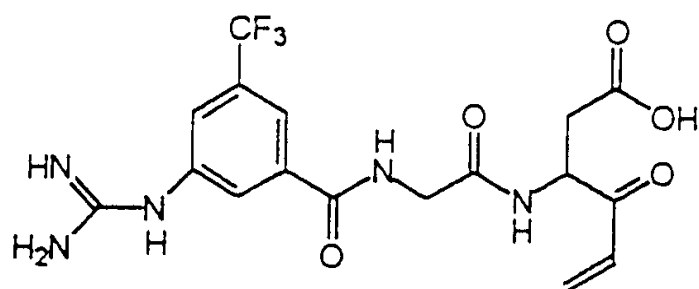
实施例 411



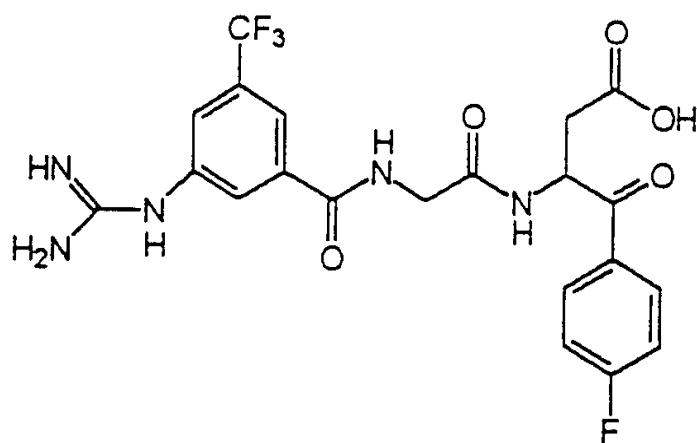
实施例 412



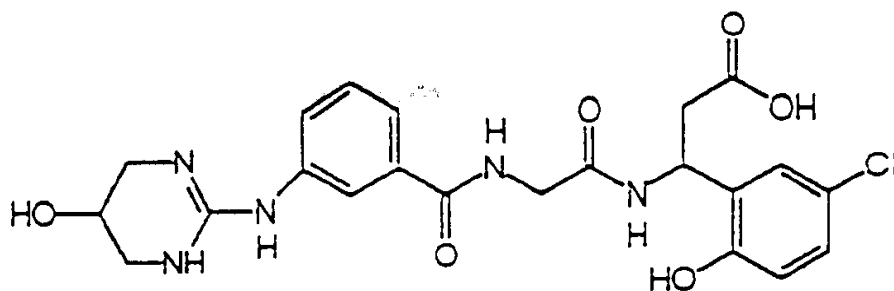
实施例 413



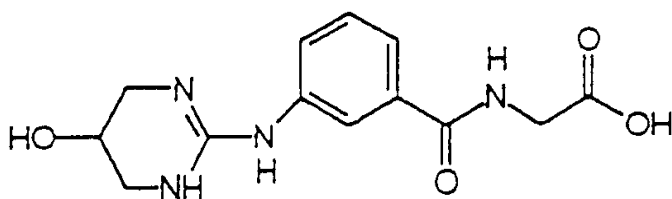
实施例 414



实施例 415



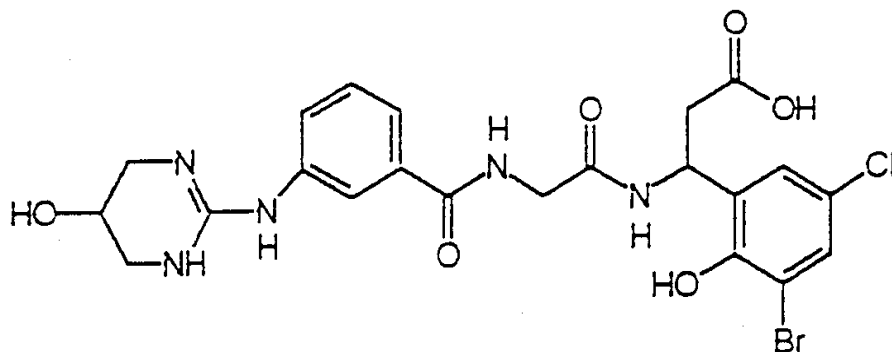
下式化合物的制备



步骤 A

向在 DMF 中的实施例 23 步骤 A 的产物中，加过量的 1,3 - 二氨基 - 2 - 羟基丙烷和催化量的 DMAP。加热该溶液直至大体完成转化，得到起始的 S - 甲基异硅脲鎓盐 (uronium)。通过该两性离子的沉淀或制备 C - 18 RPHPLC (相关方法参见 U.S.2899426) 分离所要产物。干燥后，在过量 4N HCl/二噁烷 (Aldrich) 中搅拌该两性离子，生成其盐酸盐，并经过滤分出该 HCl 盐。

步骤 B



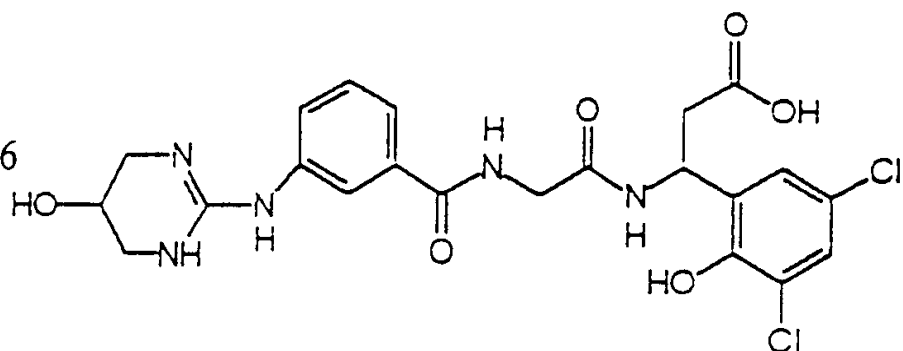
用大体实施例 233 的方法制备上式化合物，不过，用步骤 A 的产物代替实施例 233 步骤 C 的 GHIA 盐酸盐。

实施例 416 - 439

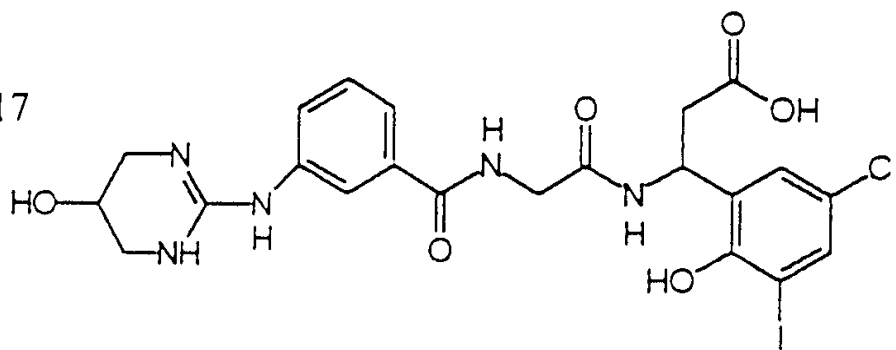
用大体实施例 415 的方法，不过，用适当的胺代替 (RS) - 4 - 氨基 - 6 - 氯 - 8 - 溴氢化香豆素盐酸盐，制得以下代表性化合物：

5

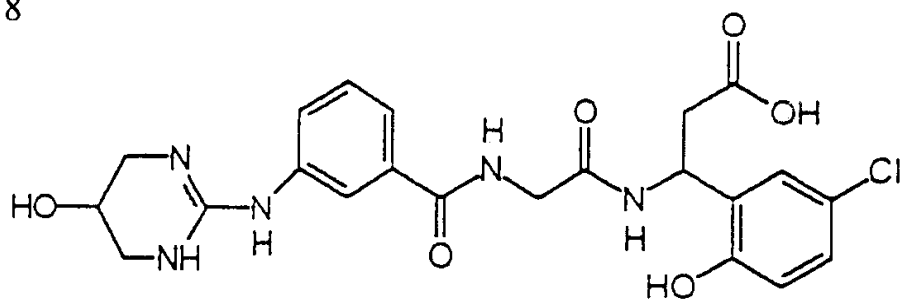
实施例 416



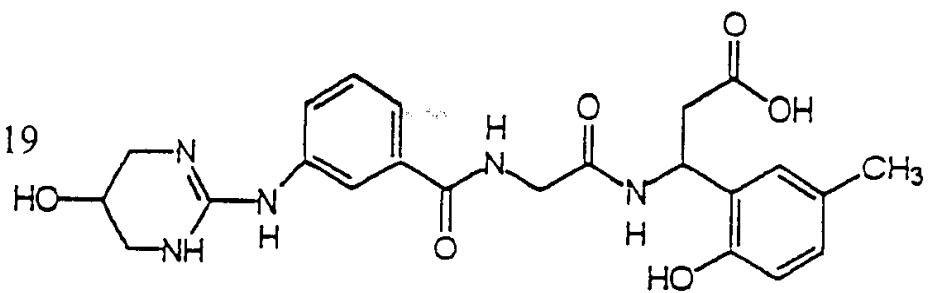
实施例 417



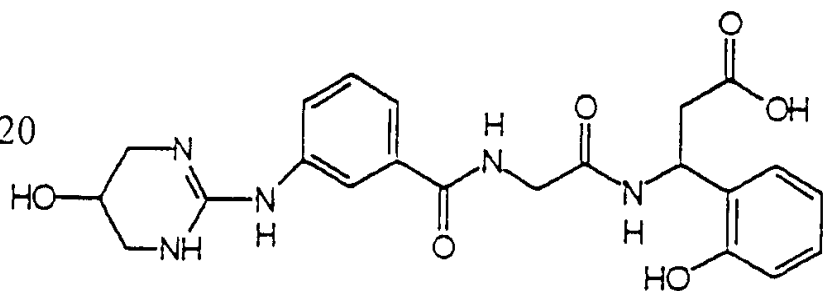
实施例 418



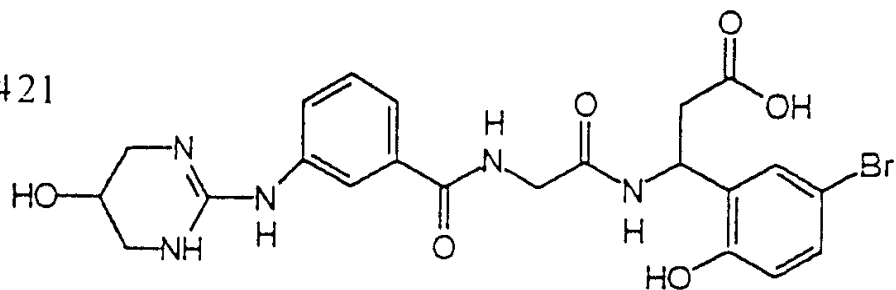
实施例 419



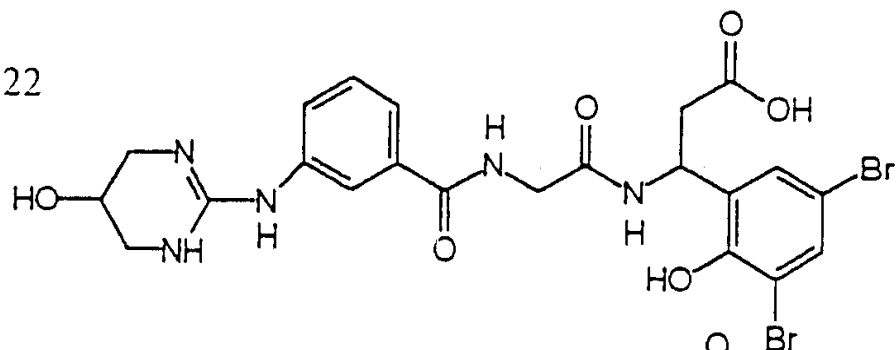
实施例 420



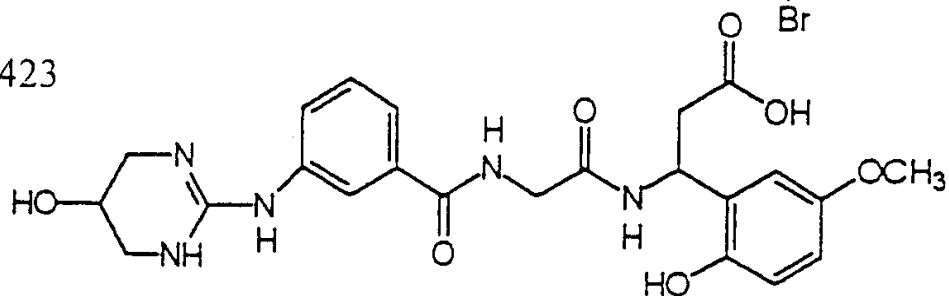
实施例 421



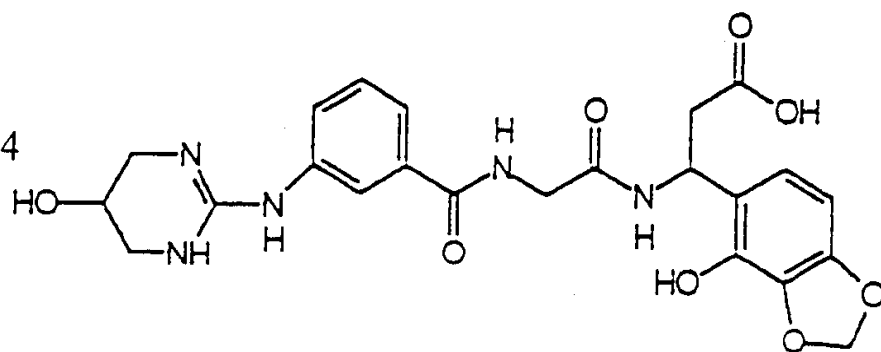
实施例 422



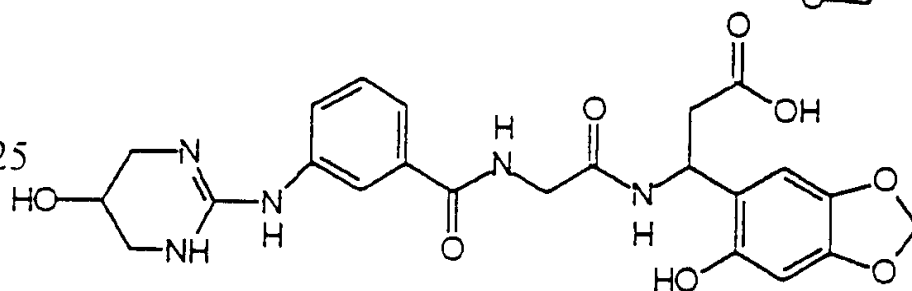
实施例 423



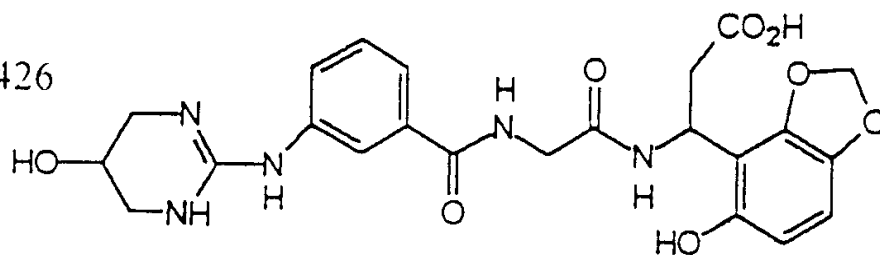
实施例 424



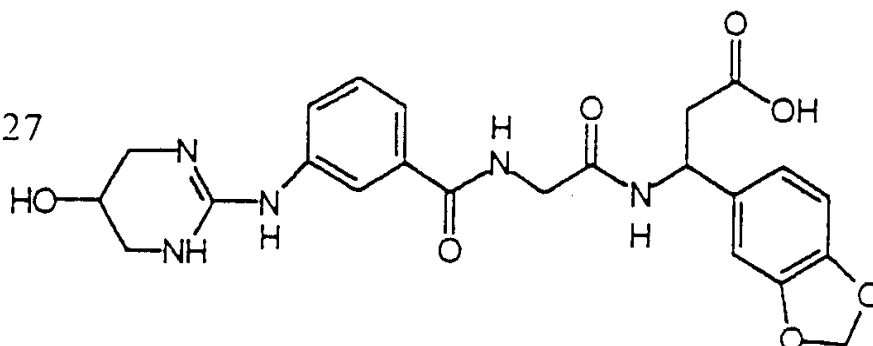
实施例 425



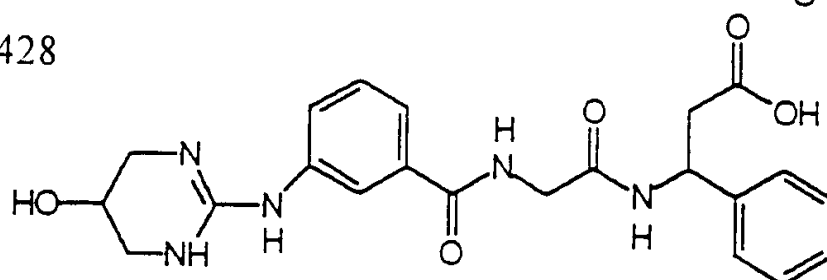
实施例 426



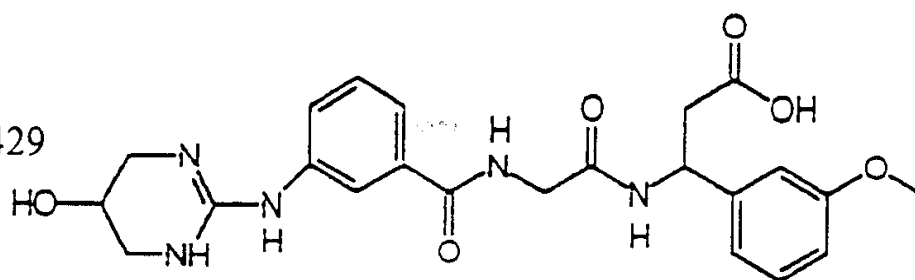
实施例 427



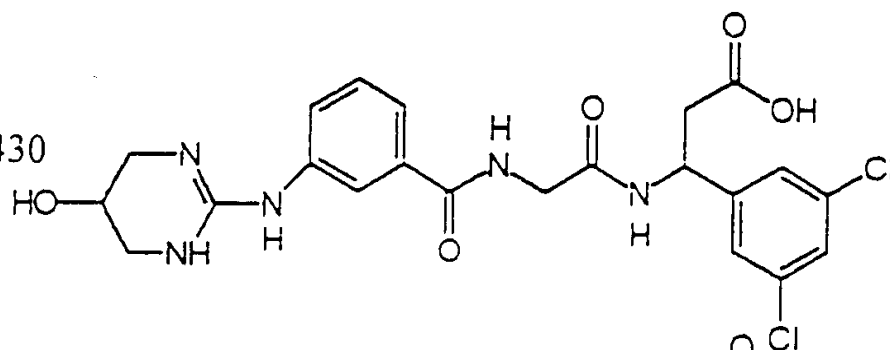
实施例 428



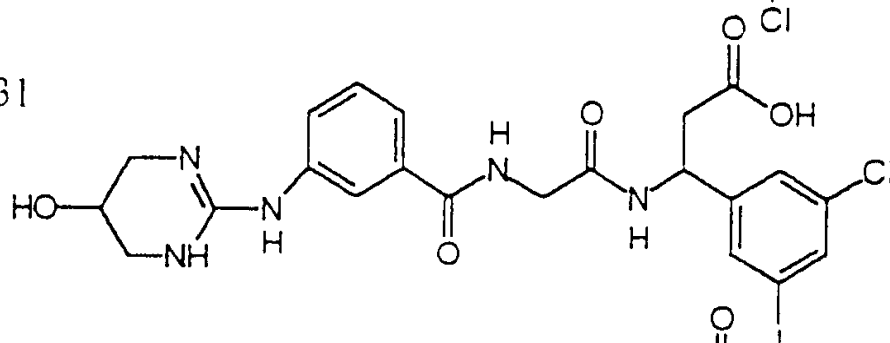
实施例 429



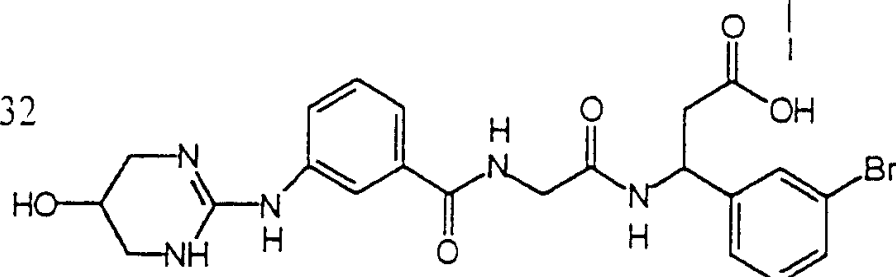
实施例 430



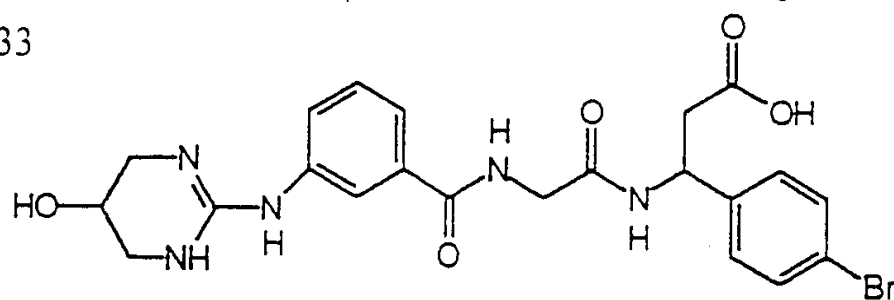
实施例 431



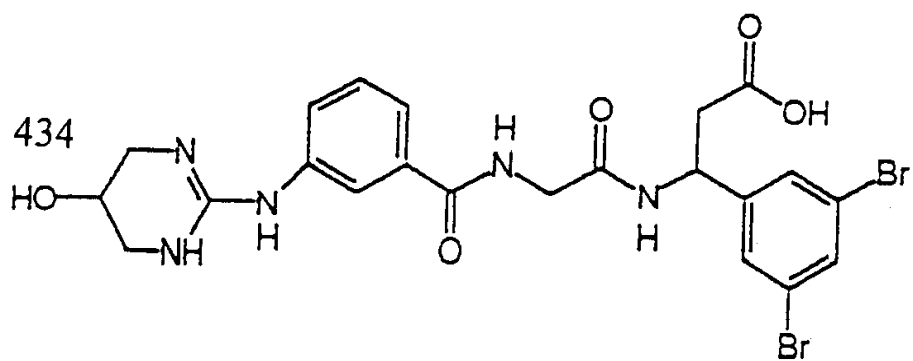
实施例 432



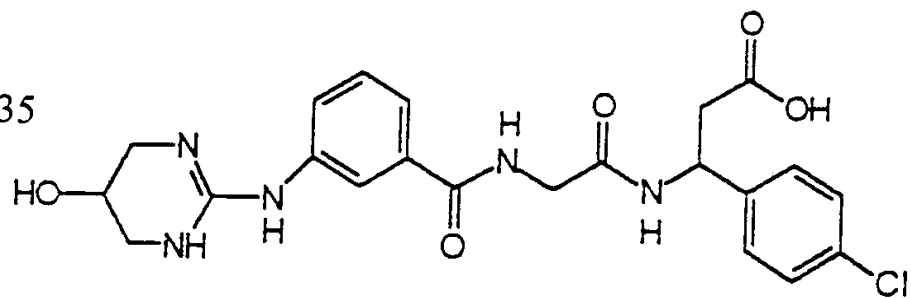
实施例 433



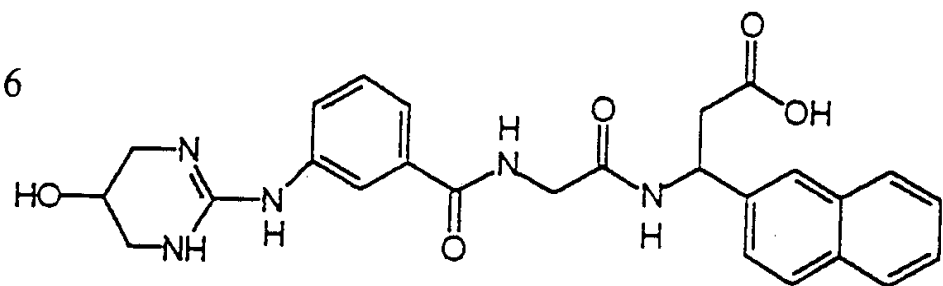
实施例 434



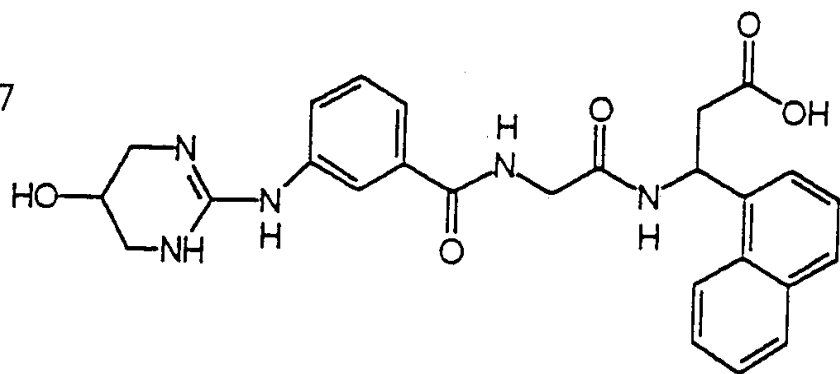
实施例 435



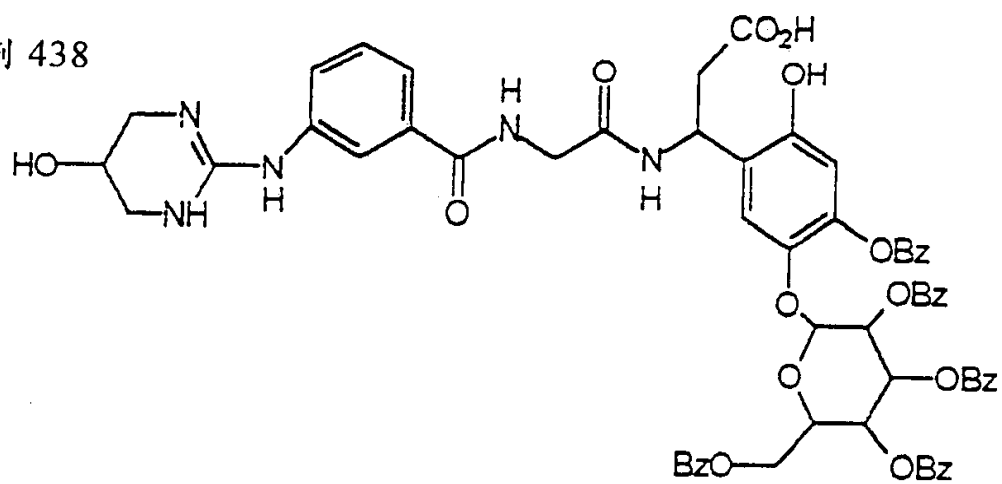
实施例 436



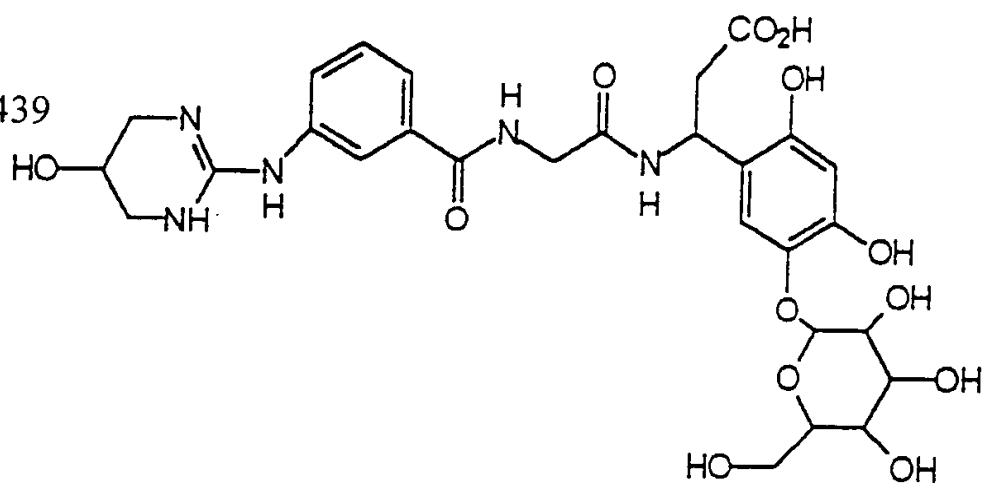
实施例 437



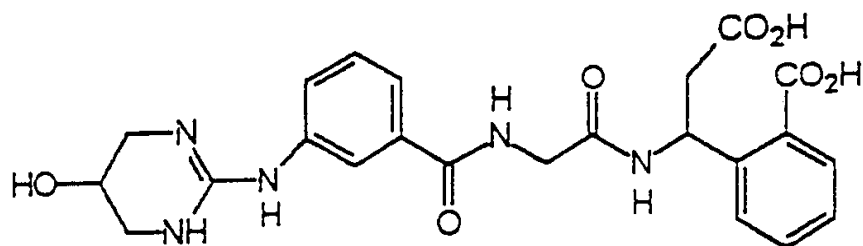
实施例 438



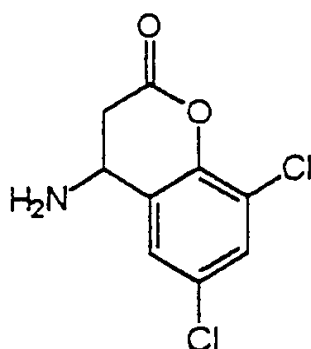
实施例 439



实施例 440



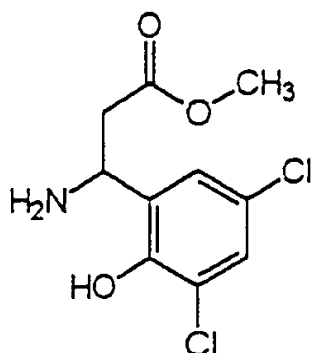
步骤 A



以实施例 233 步骤 A 和 B 的方法制备上式化合物，不过，用 3,5 - 二氯水杨醛代替实施例 233 步骤 A 中的 3 - 溴 - 5 - 氯水杨醛。

NMR 和 MS 与预期结构 (HCl 盐) 一致。

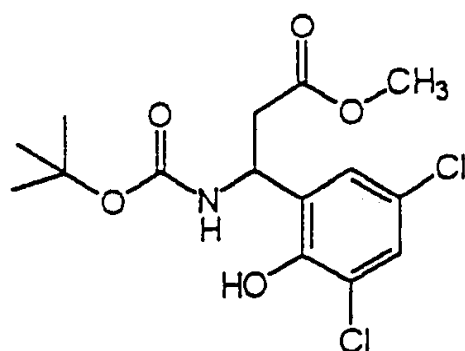
步骤 B



在适当反应器中的甲醇中的步骤 A 的产物以干燥 HCl 气处理，同时维持激烈的搅拌。反应完成后，真空除去过量的 HCl 并浓缩溶液至干。粗产物在下步中使用。也可以，经 C - 18 RPHPLC 分离产物、冻干，得大体纯的物质。

步骤 C

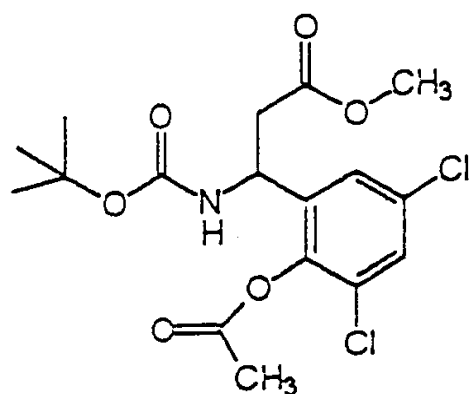
5



10 将步骤 B 的产物溶于 DMF 中, 向搅拌的该溶液中加入等摩尔量的碳酸二叔丁酯和三乙胺以及催化量的 DMAP。反应完成后, 真空除去挥发性物质, 产物在稀盐酸水溶液和乙酸乙酯间分配。用水洗有机层, Na_2SO_4 干燥, 浓缩得上式化合物, 不经提纯可用于下步。也可以, 经 C - 18 RPHPLC 分离产物、冻干, 得大体纯的物质。

15 步骤 D

20

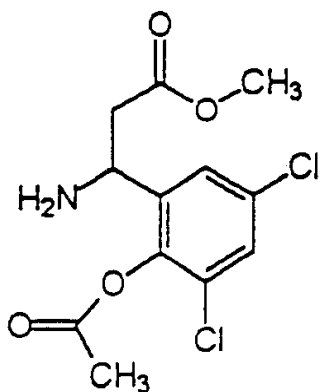


25 在惰性气氛下, 向搅拌的步骤 C 产物的 DMF 溶液中, 加等当量的乙酸酐或乙酰氯和等当量的三乙胺。反应完成后, 真空除去挥发性物质。残留物在稀盐酸水溶液和乙酸乙酯间分配。有机层用 NaHCO_3 水溶液洗, Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得上式化合物, 不必进一步提纯即可用于下一步。也可以, 经 C - 18 RPHPLC 分离产物、冻干, 得基本纯的物质。

步骤 E

30

5

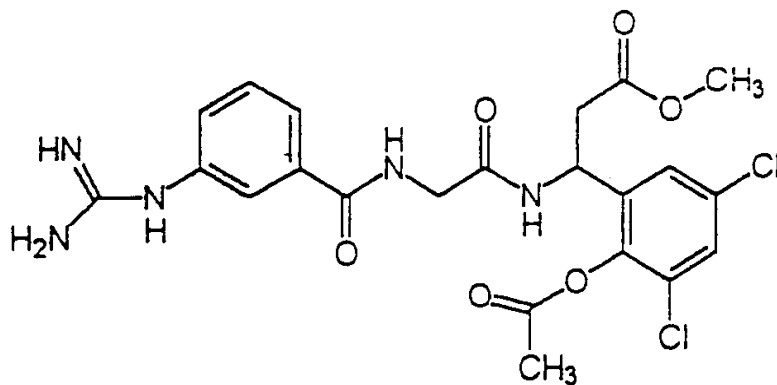


10

在激烈搅拌下，用 4N HCl/二噁烷处理步骤 D 的产物。在气体排放停止后不久，真空除去过量的 HCl 气。在低于约 40 °C 下，浓缩反应混合物。用乙醚研制产物，得到所要的产物。该产物也可以经 C - 18 RPHPLC 分离、冻干，得到大体纯的物质。

步骤 F

15

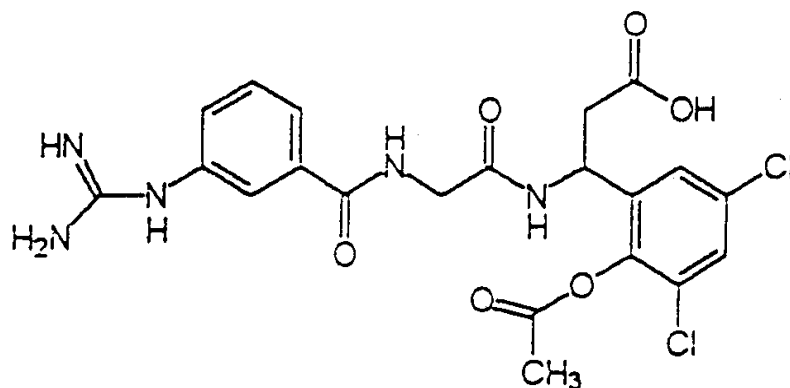


20

按实施例 230 步骤 B 的方法制备上式化合物，不过，用步骤 E 的产物代替实施例 230 步骤 A 的产物。

实施例 441

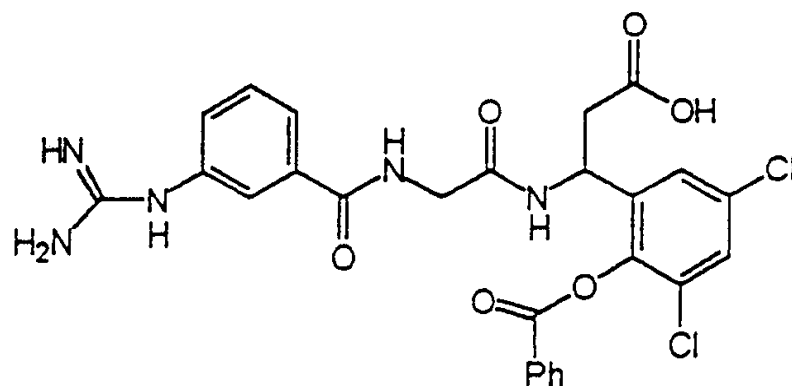
25



30

用两当量的 N - 甲基吗啉和一当量的乙酸酐或乙酰氯处理实施例 225 的化合物和 DMF 的混合物，制备上式化合物。反应完成后，经 C - 18 RPHPLC 分离、冻干，得所要产物。

实施例 442

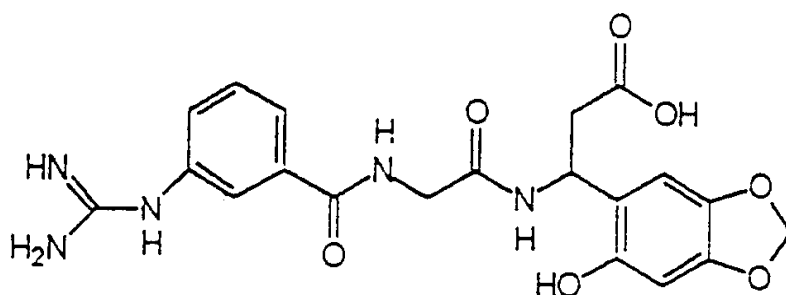


用两当量的 N - 甲基吗啉和一当量的苯甲酸酐或苯甲酰氯处理实施例 225 的化合物和 DMF 的混合物，制备上式化合物。反应完成后，经 C - 18 RPHPLC 分离、冻干，得所要产物。

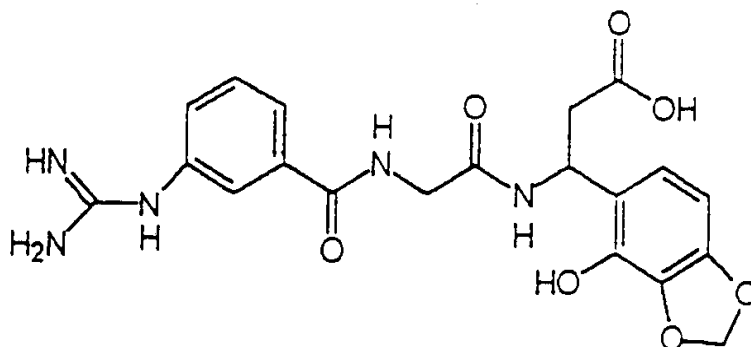
实施例 443 - 452

利用大体实施例 230 步骤 B 的方法，不过，用合适的胺代替实施例 230 步骤 A 的产物，可以制备以下代表性的化合物：

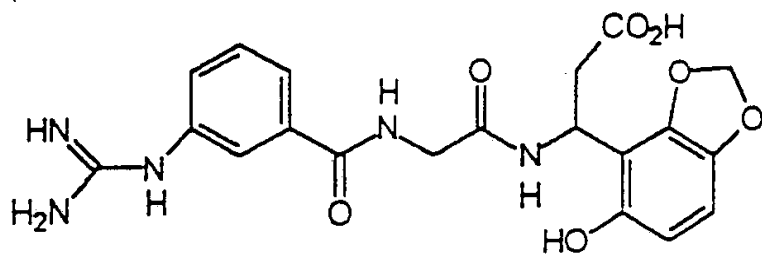
实施例 443



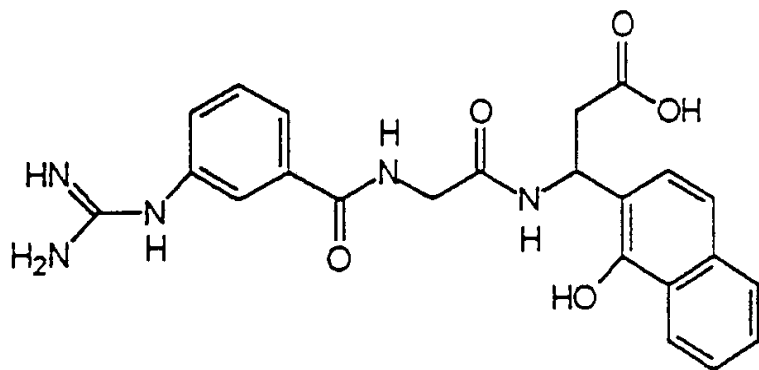
实施例 444



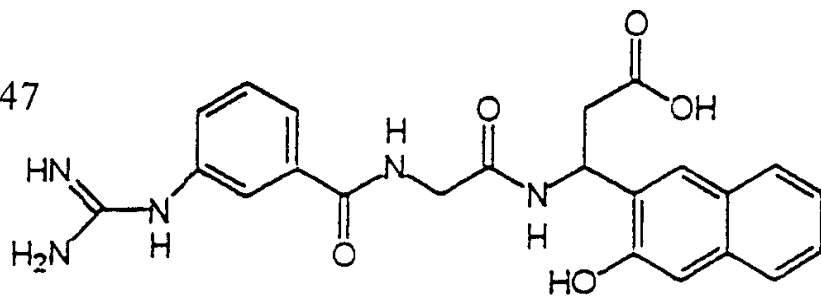
实施例 445



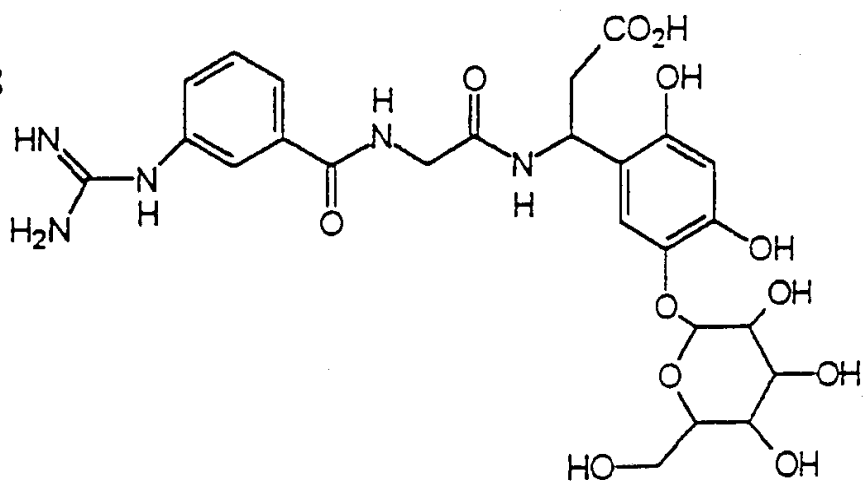
实施例 446



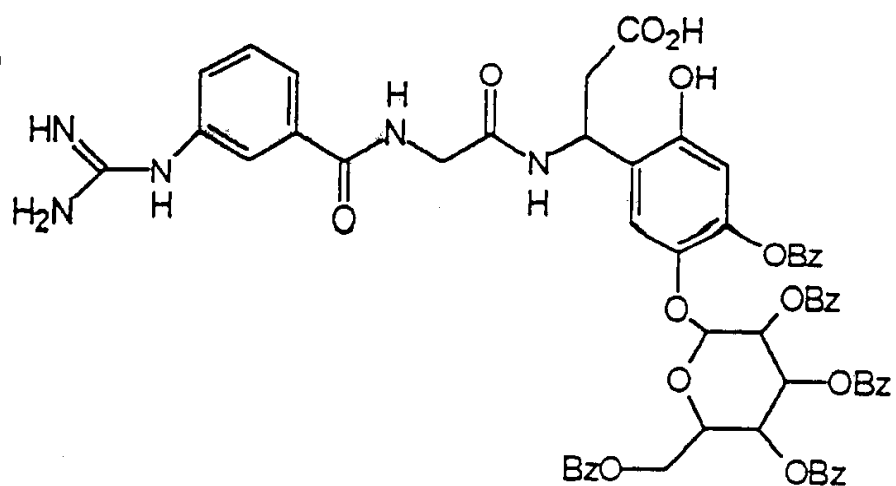
实施例 447



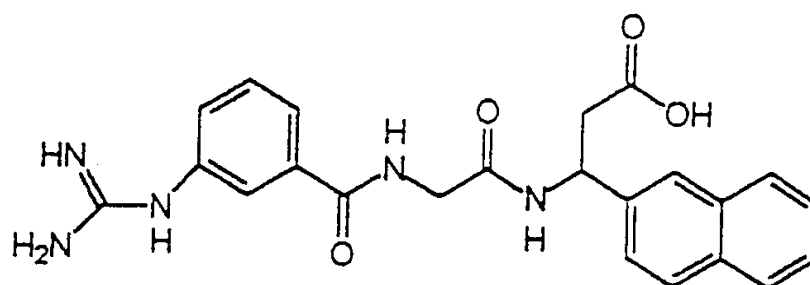
实施例 448



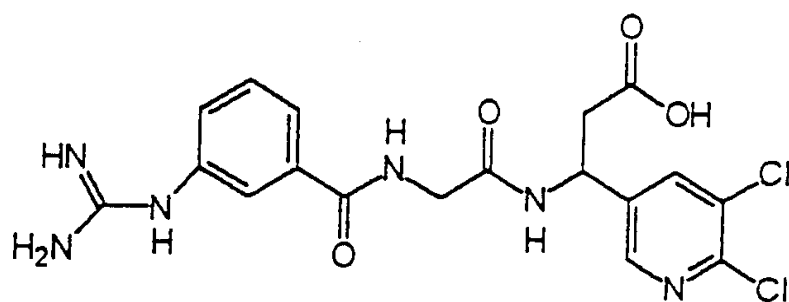
实施例 449



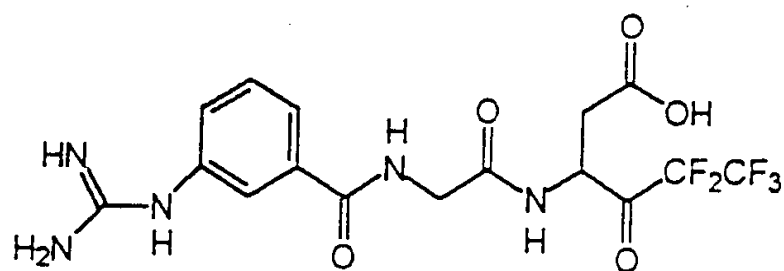
实施例 450



实施例 451



实施例 452

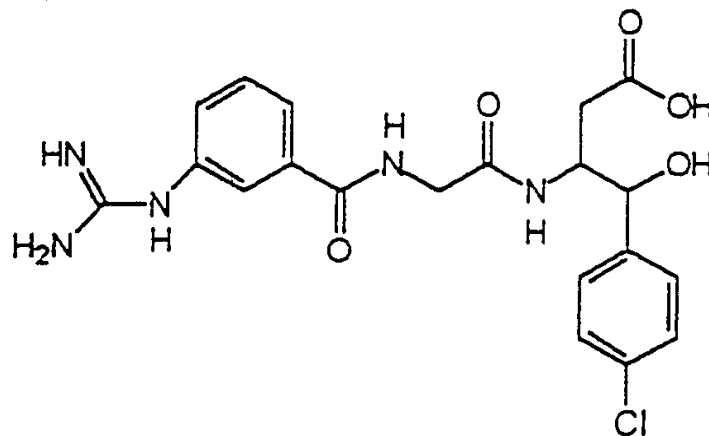


实施例 453 - 460

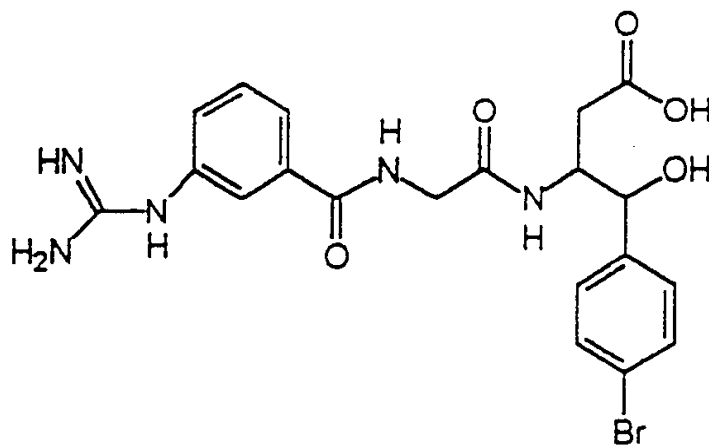
利用实施例 393 的方法, 不过, 用合适的胺盐酸盐代替实施例 393 步骤 F 中步骤 E 的产物和用 GIHA HCl 代替步骤 F 中的 3 - 胍基 - 5 - 三氟甲基马尿酸, 制备以下代表性化合物:

5

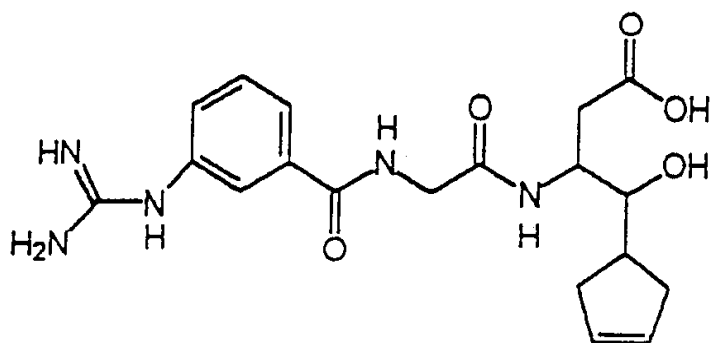
实施例 453



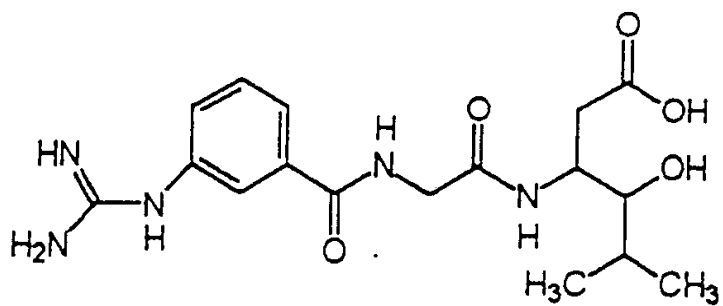
实施例 454



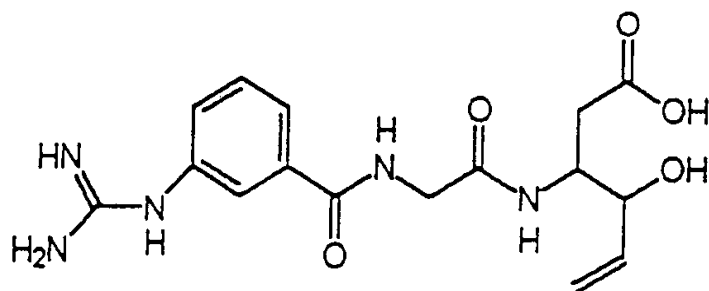
实施例 455



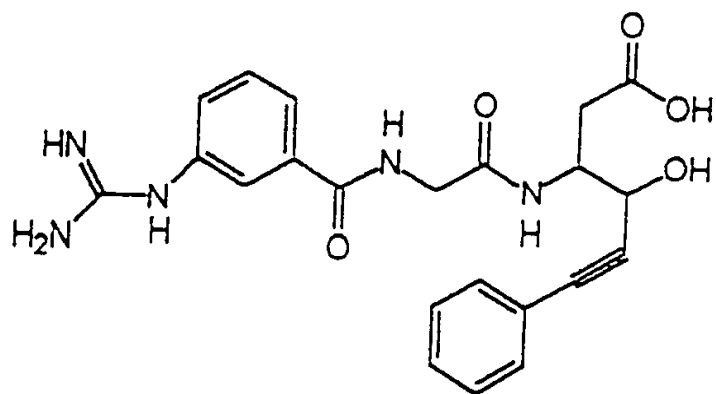
实施例 456



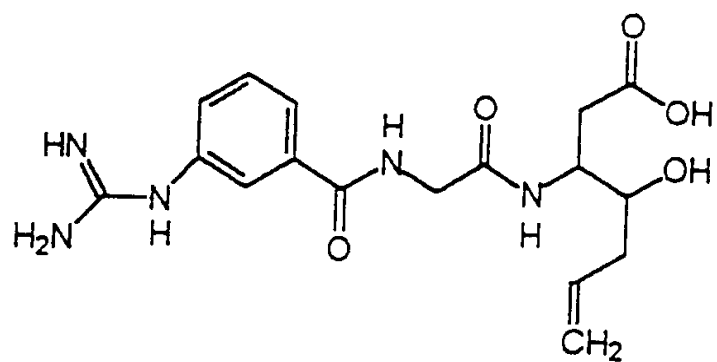
实施例 457



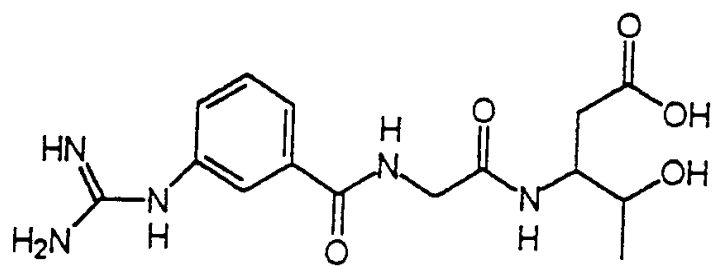
实施例 458



实施例 459



实施例 460

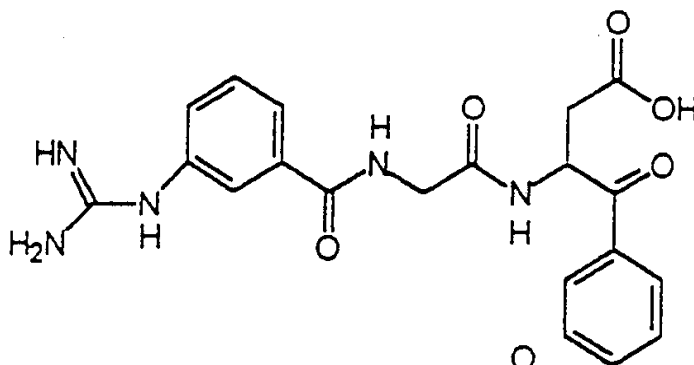


实施例 461

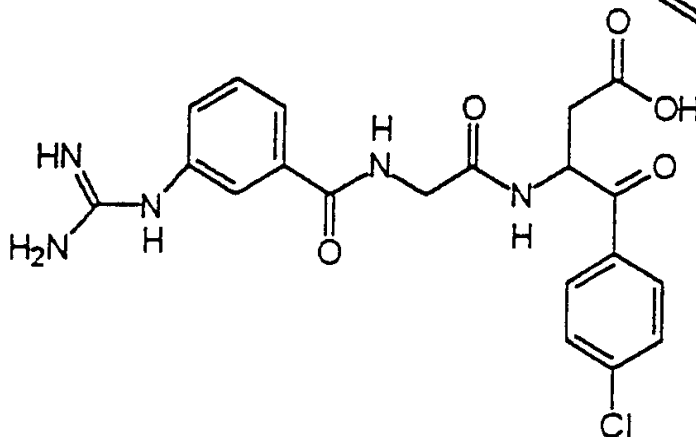
用实施例 406 的方法, 不过, 用实施例 394 - 403 制备的适当保护的天冬氨酸醇代替实施例 406 步骤 A 的天冬氨酸醇, 和用 GIHA HCl 代替实施例 393 步骤 F 的 3 - 胍基 - 5 - 三氟甲基马尿酸, 制备以下代

5 表性的化合物:

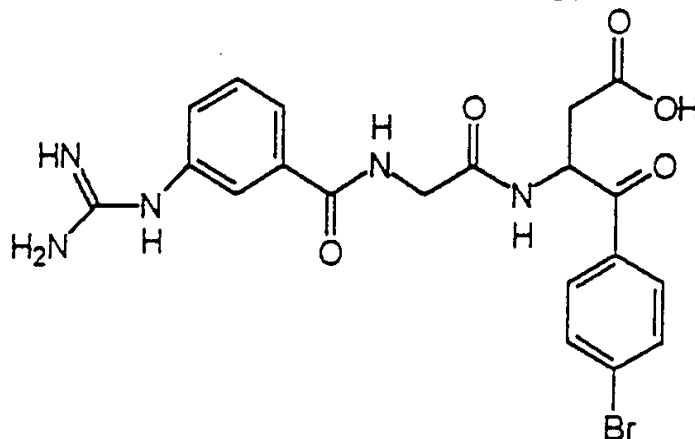
实施例 461



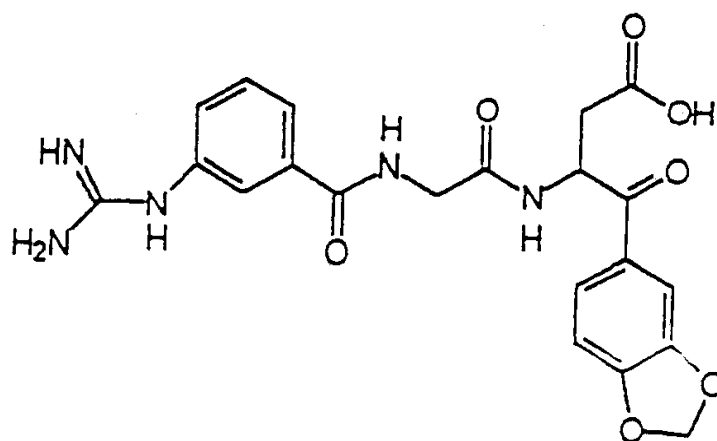
实施例 462



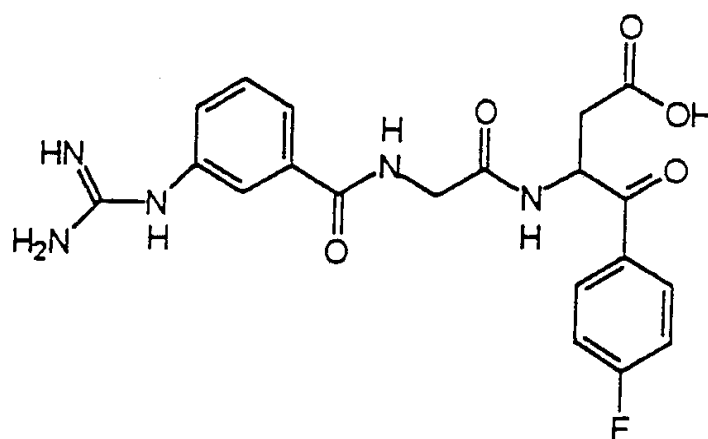
实施例 463



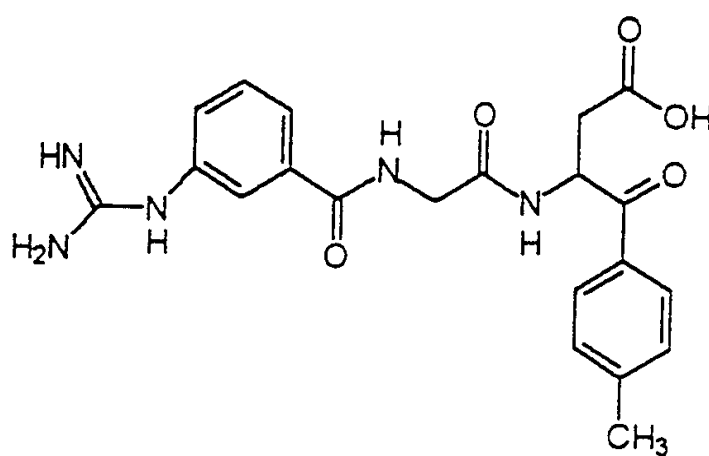
实施例 464



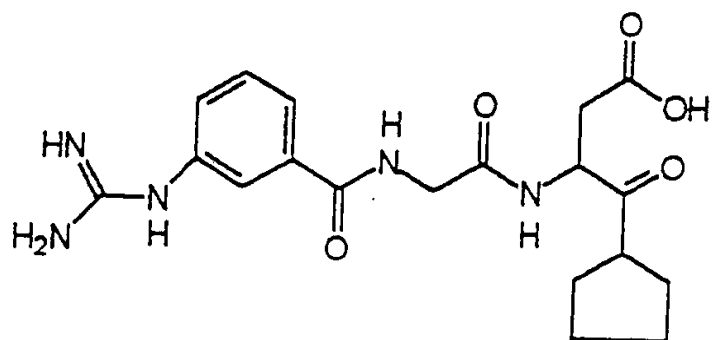
实施例 465



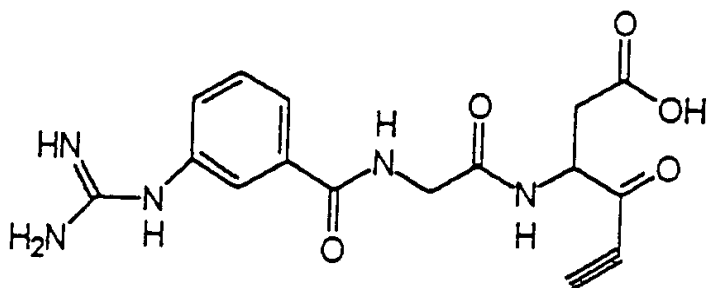
实施例 466



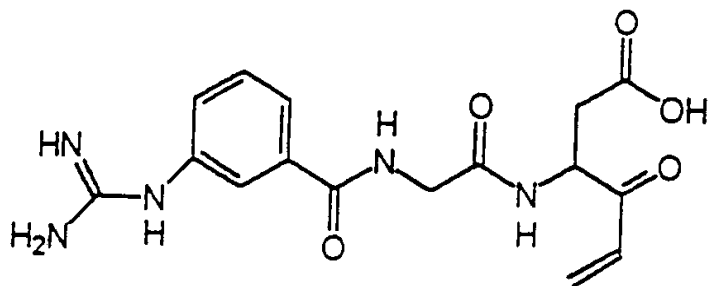
实施例 467



实施例 468

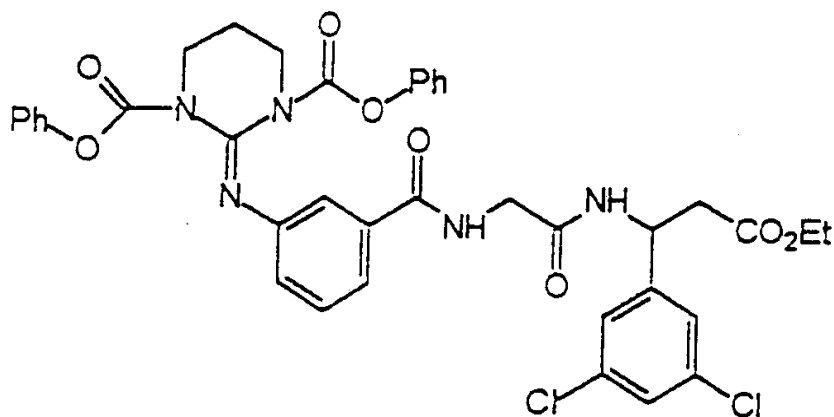


实施例 469



实施例 470

下式化合物的制备



步骤 A

在冰浴温度下, 向 3,4,5,6 - 四氢 - 2 - 噻啉硫醇 (Aldrich) (5.0g, 0.043mol) 和三乙胺 (8.7g, 0.086mol) 的 CH_2Cl_2 (50ml) 溶液中, 滴加氯甲酸苯酯 [(Aldrich) 13.5g, 0.086mol]。然后, 于室温下搅拌过夜。滤取沉淀, CH_2Cl_2 洗。 CH_2Cl_2 滤液用水 (3X) 洗, MgSO_4 干燥, 真空除溶剂。残留物以 50 % 乙酸乙酯/己烷重结晶, 得 9.03g 3,4,5,6 - 四氢 - 2 - 噻啉硫酮 - N, N' - 二苯基氨基甲酸酯, 为黄色固体。

MS 和 NMR 与预期结构 (HCl 盐) 一致。

20 步骤 B

在冰浴温度下, 向实施例 282 步骤 C 的产物 (200mg, 0.00042mol)、上面步骤 A 的产物 (150mg, 0.00042mol) 和三乙胺 (142mg, 0.0014mol) 的 DMF (3ml) 溶液中, 加 HgCl_2 (250mg, 0.00046mol)。反应混合物在冰浴温度下搅拌半小时和在温度下搅拌 2 小时。再加 100mg HgCl_2 并于 60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应混合物过夜。加过量的乙酸乙酯, 并经硅藻土过滤所得浆液。滤液用水 (3X) 洗, 经硅胶板过滤, 产物经硅胶色谱分离, 得上述化合物 (110mg), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期结构 (HCl 盐) 一致。



向 3,4,5,6 - 四氢 - 2 - 嘧啶硫醇 (Aldrich) (10g, 0.086mol) 的无水乙醇 (75ml) 溶液中, 加碘甲烷 (12.2g, 0.086mol)。回流加热反应混合物 2.5 小时。真空除去溶剂, 残留物干燥后, 得 3,4,5,6 - 四氢 - 2 - 甲硫基嘧啶 · HI (22g), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期结构 (HCl 盐) 一致。

步骤 B

在冰浴温度下，向上面步骤 A 的产物 (5.16g, 0.02mol) 和三乙胺 (4.1g, 0.04mol) 的 CH_2Cl_2 (25ml) 溶液中，滴加氯甲酸苯酯 (Aldrich) (3.13g, 0.02mol)。于室温下搅拌反应混合物过夜。滤出沉淀， CH_2Cl_2 洗涤。该 CH_2Cl_2 液用水 (3X) 洗， MgSO_4 干燥，真空除溶剂，得 3,4,5,6 - 四氢 - 2 - 甲硫基嘧啶 - N - 苯基氨基甲酸酯 (4.8g)，为白色固体。

MS 和 NMR 与预期结构 (HCl 盐) 一致。

步骤 C

向上面步骤 B 的产物 (2g, 0.008mol) 的乙腈 (12ml) 溶液中, 加实施例 M 步骤 B 的产物 (1.84g, 0.008mol)。回流搅拌反应混合物过夜。经 RPHPLC 分离产物, 得 3,4,5,6 - 四氢 - N - 苯基氨基甲酰基 - 2 - 嘧啶 - m - 氨基马尿酸 · TFA (1g), 为白色固体。

步骤 D

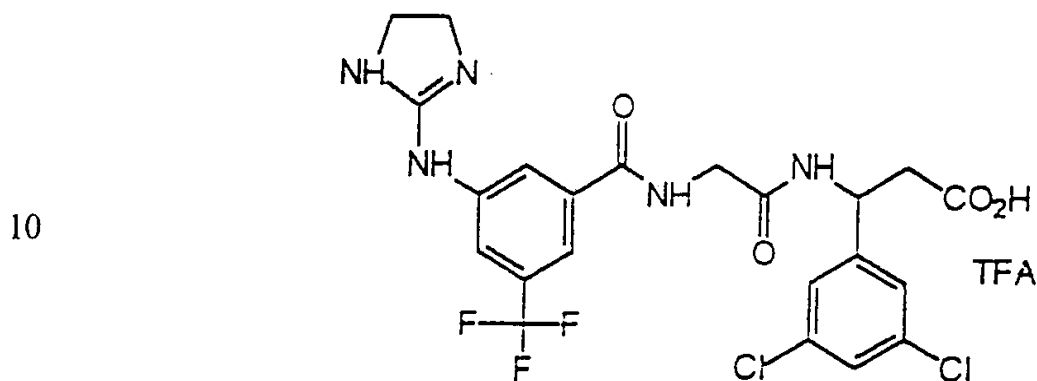
按实施例 174 的方法制备上面的化合物, 不过, 用等当量的 3,5 - 二

氯苯甲醛代替实施例 174 步骤 A 的 3,4 - 二氯苯甲醛和用等当量的上面步骤 C 的产物代替实施例 174 步骤 B 中的 m - 胍基马尿酸盐酸盐。

MS 和 NMR 与预期结构 (HCl 盐) 一致。

实施例 472

5 下式化合物的制备



步骤 A

15 在冰浴温度下, 向 2 - 甲硫基 - 2 - 咪唑啉 · HI (Aldrich) (10g, 0.041mol) 和三乙胺 (4.14g, 0.041mol) 的 CH₂Cl₂ (50ml) 溶液中, 加 BOC 酐 (Aldrich) (8.94g, 0.041mol)。室温下搅拌反应混合物过夜。用水 (3X) 洗 CH₂Cl₂ 液, MgSO₄ 干燥, 水 (3X) 洗, MgSO₄ 干燥, 真空除溶剂, 得到 N - BOC - 2 - 甲硫基 - 2 - 咪唑啉 (8.1g),
20 为透明液体, 一放置就转变成白色固体。

MS 和 NMR 与预期结构 (HCl 盐) 一致。

步骤 B

向上面步骤 A 的产物 (2.7g, 0.0124mol) 的乙腈 (6ml) 溶液中, 加 3 - 氨基 - 5 - 三氟甲基苯甲酸 (3g, 0.0124mol) [由 3 - 硝基 - 5 - 三氟甲基苯甲酸 (Lnacaster) 催化氢化 (pd/c), 接着, 用 HCl 处理而合成]。于 35 - 40 °C 下搅拌反应混合物 10 天。冷至室温后, 滤取沉淀, 乙腈洗, 干燥, 得 3 - (N - BOC - 4,5 - 二氢咪唑 - 2 - 基) - 氨基 - 5 - 三氟甲基苯甲酸盐盐酸盐 (3.2g), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期结构 (HCl 盐) 一致。

30 步骤 C

按实施例 200 的方法制备上式化合物, 不过, 用等当量的上面步骤 B 的产物代替实施例 199 步骤 B 中所用步骤 A 的产物和用 TFA 处理中间

体 (N - BOC 乙酯衍生物) 1 小时, 以便除去 BOC 保护基。

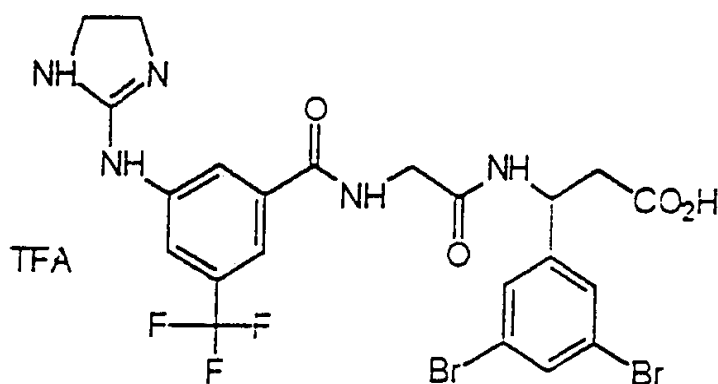
MS 和 NMR 与预期结构 (HCl 盐) 一致。

实施例 473

下式化合物的制备

5

10



步骤 A

15 向 3 - 氨基 - 5 - 三氟甲基马尿酸盐酸盐 (3g, 0.01mol) [按实
施例 M 步骤 A 和 B 的方法制备, 不过, 用 3 - 硝基 - 5 - 三氟甲基苯甲
酰氯 [由 3 - 硝基 - 5 - 三氟甲基苯甲酸 (Lansaster) 和亚硫酸酐制备]
代替实施例 M 步骤 A 的 M - 硝基苯甲酰氯] 的乙腈 (5ml) 溶液中,
加实施例 472 步骤 A 的产物 (2.2g, 0.01mol)。于 35 °C 搅拌反应混合
物 3 天, 然后, 回流 4 小时。冷却后, 滗出乙腈, 残留物在乙醚中成浆
20 数次 (滗出乙醚), 干燥, 得 3 - (4,5 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 2 - 基)
- 氨基 - 5 - 三氟甲基马尿酸 · HCl (2.5g), 为白色固体。

MS 和 NMR 与预期结构 (HCl 盐) 一致。

步骤 B

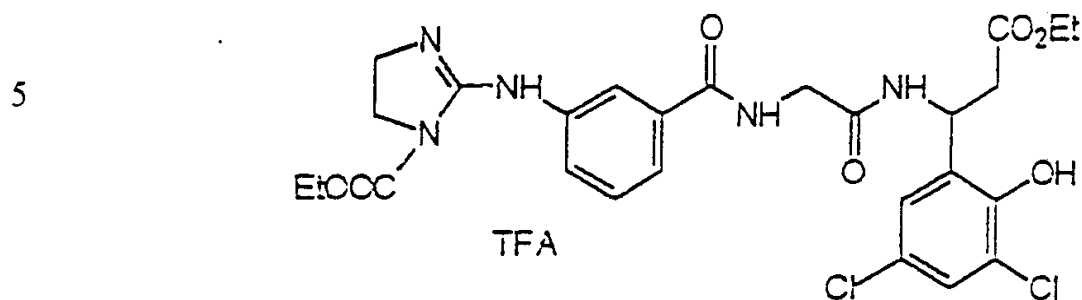
25 按实施例 210 的方法制备上式化合物, 不过, 用等当量的上面步骤
A 的产物代替实施例 174 步骤 B 的 m - 胍基马尿酸 HCl。

MS 和 NMR 与预期结构 (HCl 盐) 一致。

30

实施例 474

下式化合物的制备



10 步骤 A

在冰浴温度下,向 2 - 甲硫基 - 2 - 咪唑啉 · HI (Aldrich) (10g, 0.041mol) 和三乙胺 (8.3g, 0.0082mol) 的 CH₂Cl₂ (50ml) 溶液中,滴加氯甲酸乙酯 (Aldrich) (4.5g, 0.041mol)。于室温下,搅拌反应混合物过夜。滤出沉淀,用 CH₂Cl₂ 洗。用水 (3X) 洗 CH₂Cl₂ 液, 15 MgSO₄ 干燥,真空除溶剂,得 2 - 甲硫基 - 2 - 咪唑啉 - N - 乙基氨基甲酸酯 (7.1g), 为透明黄色油。

MS 和 NMR 与预期结构 (HCl 盐) 一致。

步骤 B

向上面步骤 A 的产物 (5.73g, 0.0305mol) 的乙腈 (12ml) 溶液 20 中,加 m - 氨基马尿酸 · HCl (实施例 M 步骤 B) (7.02g, 0.0305mol)。于室温下,搅拌反应混合物过夜,然后,在 50 °C 和 80 °C 下分别搅拌 6 小时和 2 小时。冷却至室温后,搅拌过夜。滤取沉淀,乙腈洗,干燥,得 3 - (4,5 - 二氢 - N - 乙基氨基甲酸酯 - 咪唑 - 2 - 基) 氨基马尿酸 · HCl (9.6g), 为白色固体。

25 MS 和 NMR 与预期结构 (HCl 盐) 一致。

步骤 C

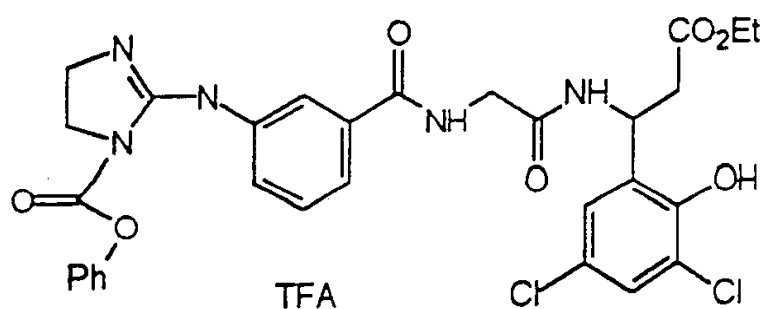
按实施例 174 的方法制备上式化合物,不过,用等当量的上面步骤 B 产物代替实施例 174 步骤 B 中的 m - 氨基马尿酸和用等当量的实施例 230 步骤 A 的产物代替实施例 174 步骤 B 中所用的实施例 174 步骤 A 的 30 产物。

MS 和 NMR 与预期结构 (HCl 盐) 一致。

实施例 475

下式化合物的制备

5



10

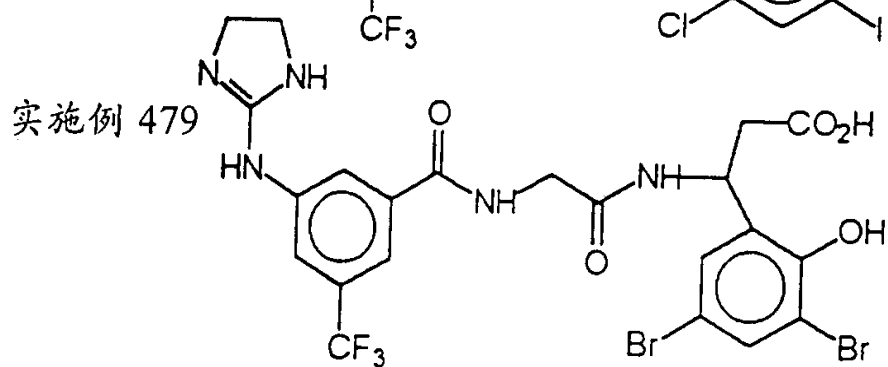
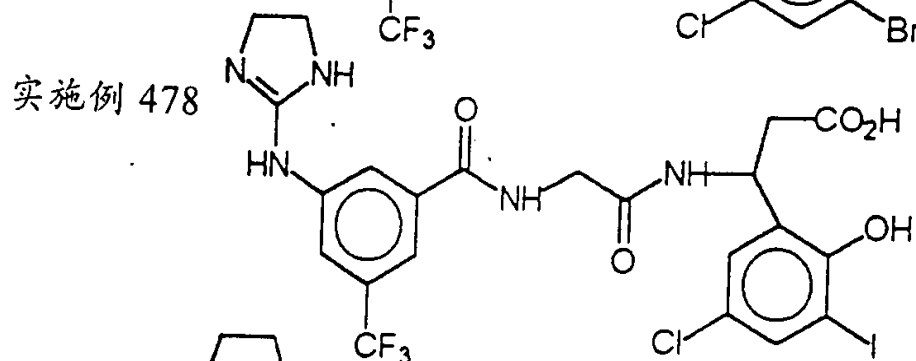
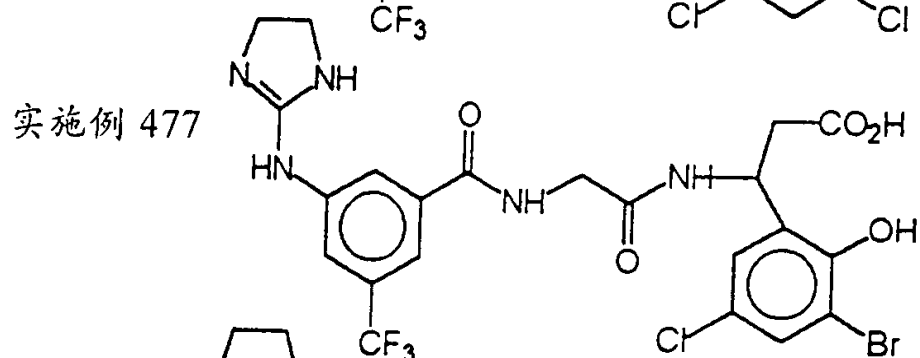
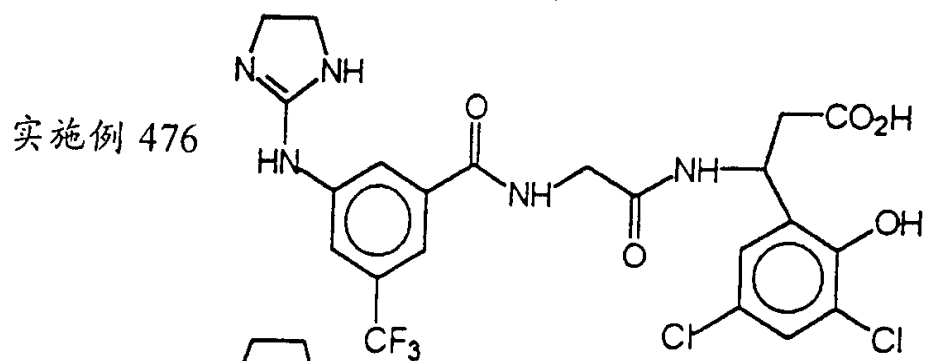
按实施例 474 的方法制备上式化合物，不过，用等当量的氯甲酸苯酯（Aldrich）代替实施例 474 步骤 A 的氯甲酸乙酯，并在 70 °C 下加热反应混合物 8 小时，然后，在室温下放置 2 天。

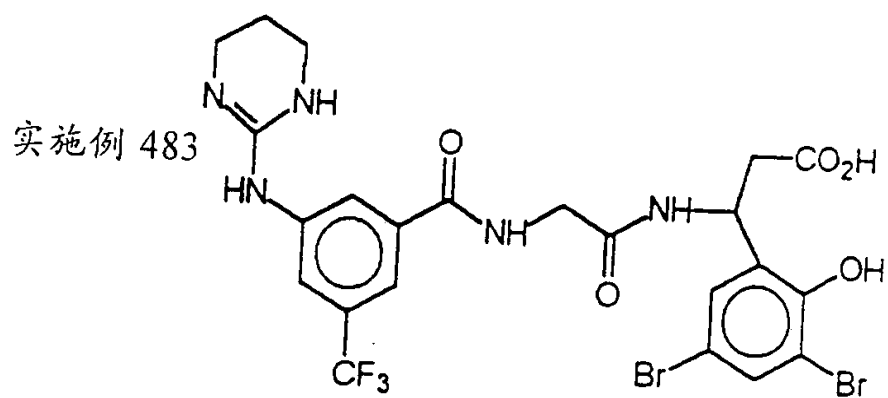
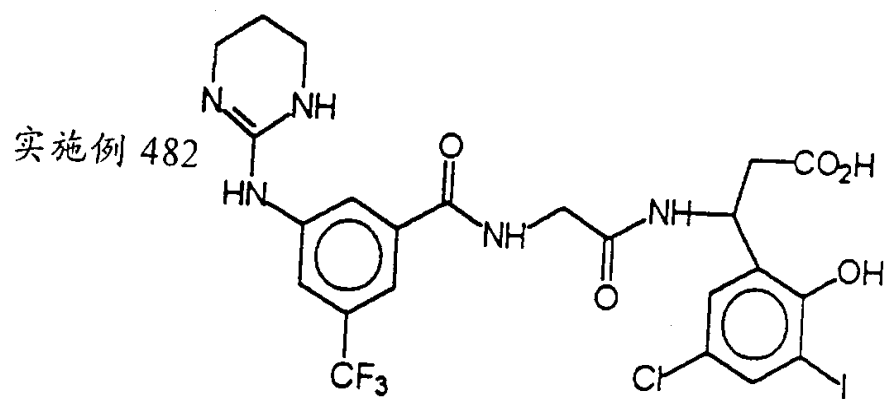
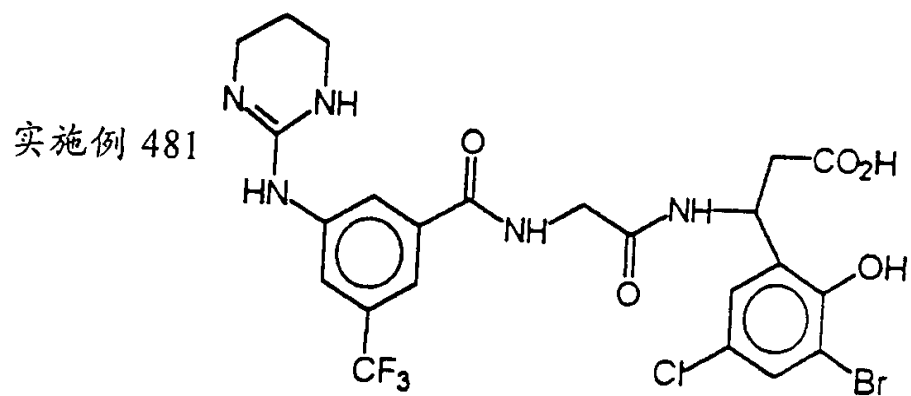
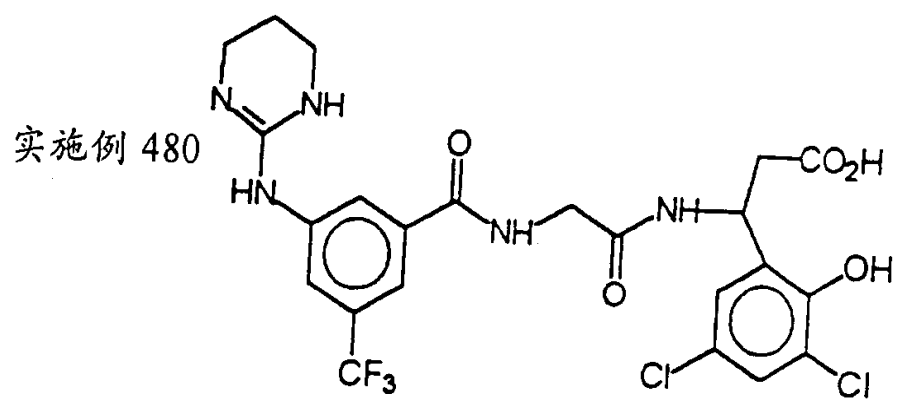
MS 和 NMR 与预期结构（HCl 盐）一致。

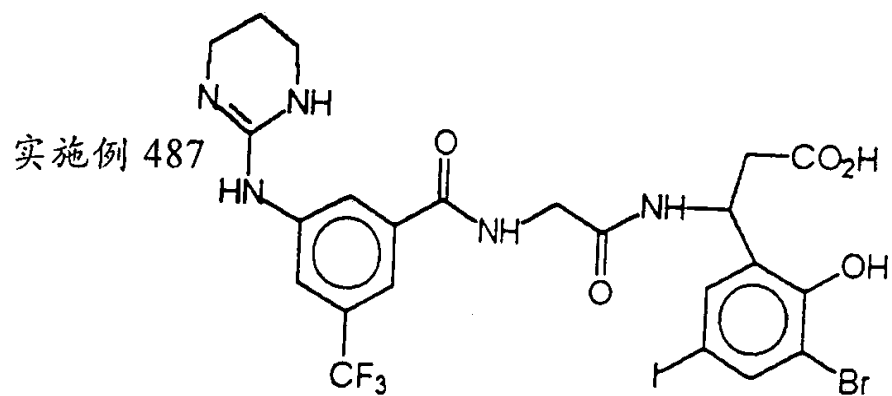
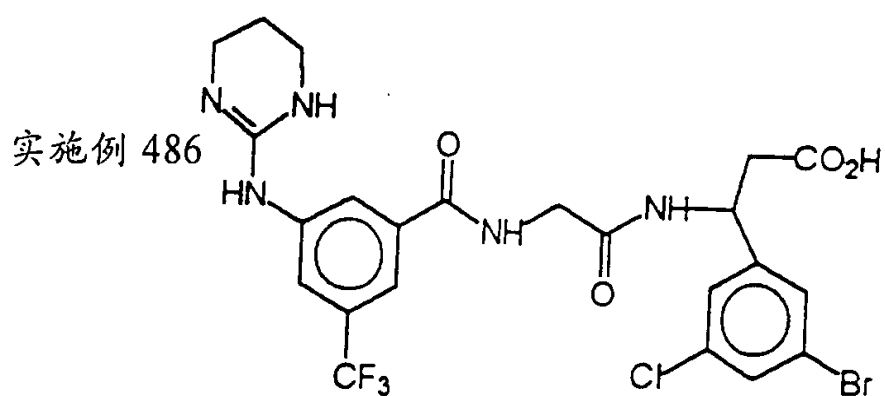
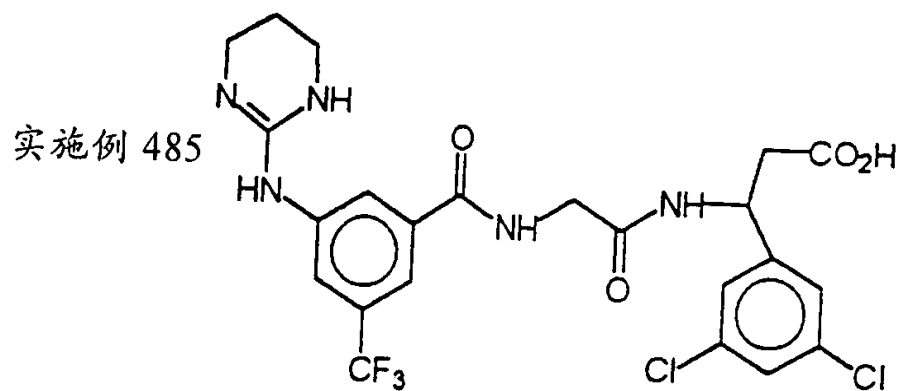
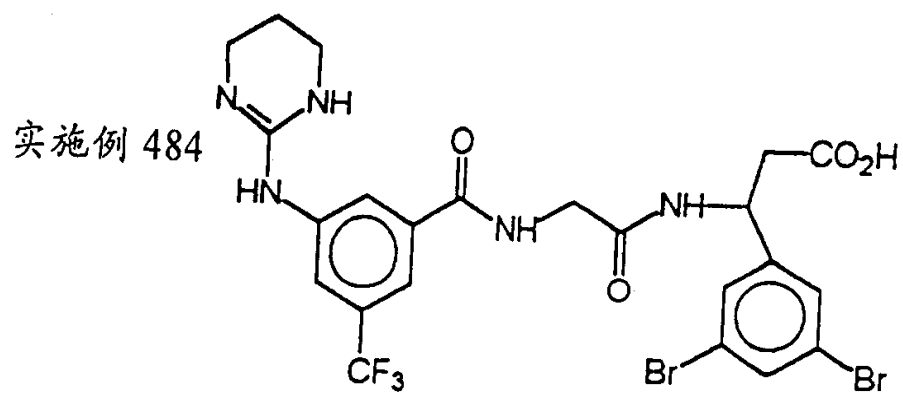
利用本申请公开的方案和实施例中例举的方法、试剂和条件（或者通过熟悉本技术领域的人已知的方法从易获得的原料合成试剂），可合成本发明的以下化合物：

实施例 476 - 517

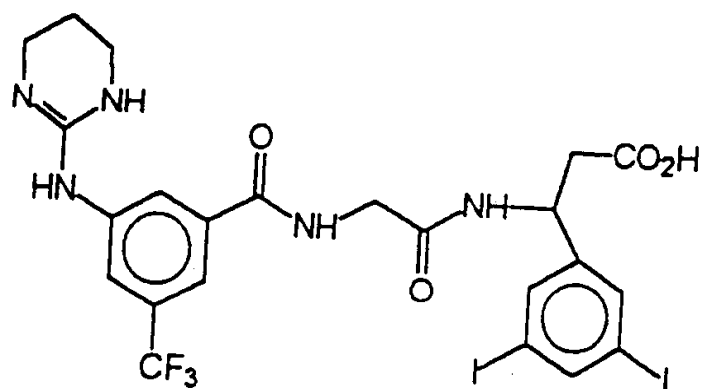
5



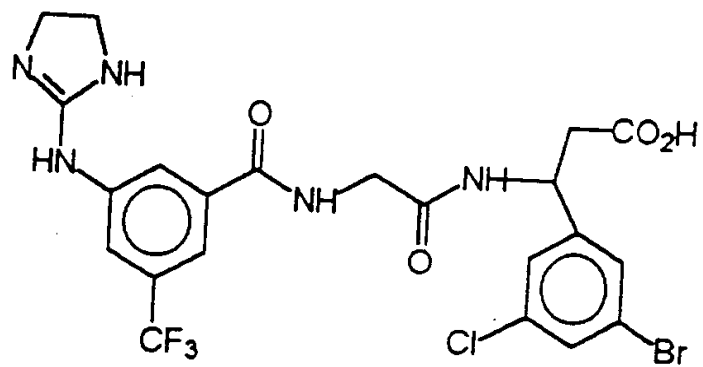




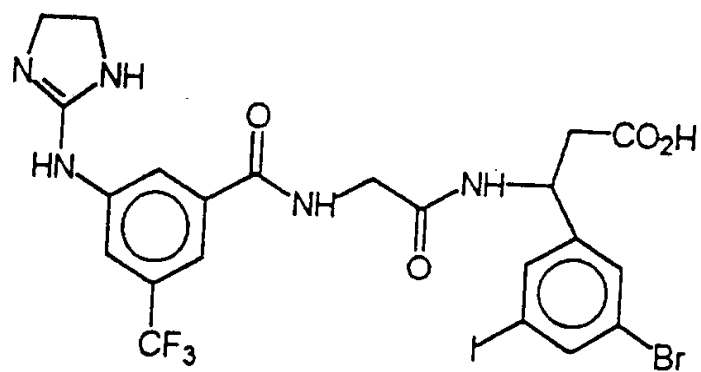
实施例 488



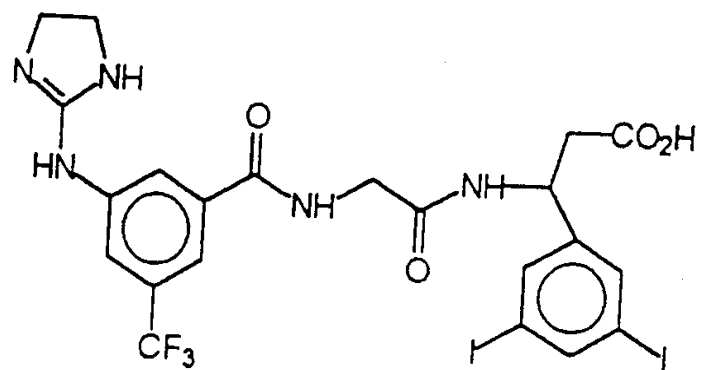
实施例 489



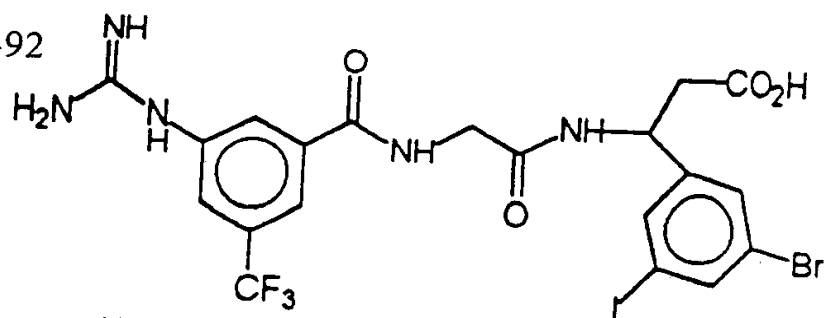
实施例 490



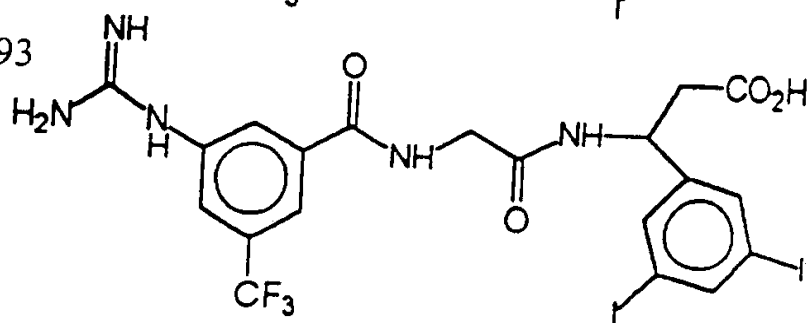
实施例 491



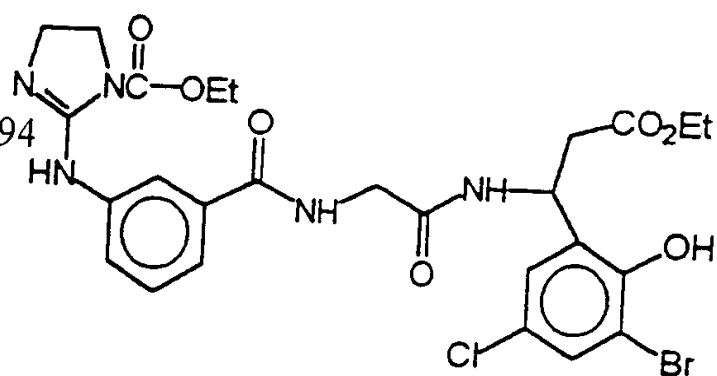
实施例 492



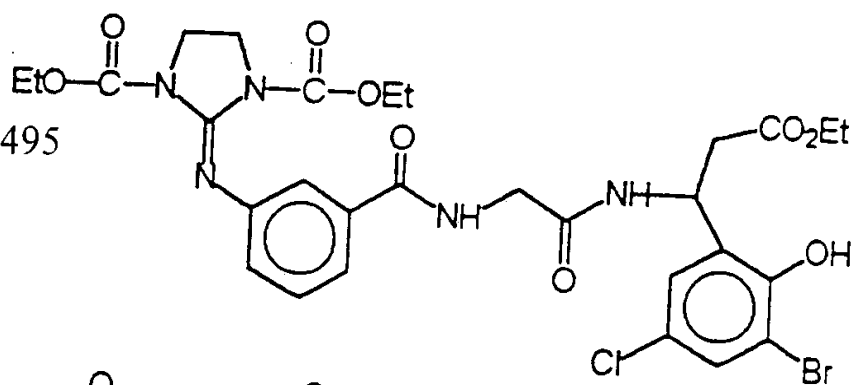
实施例 493



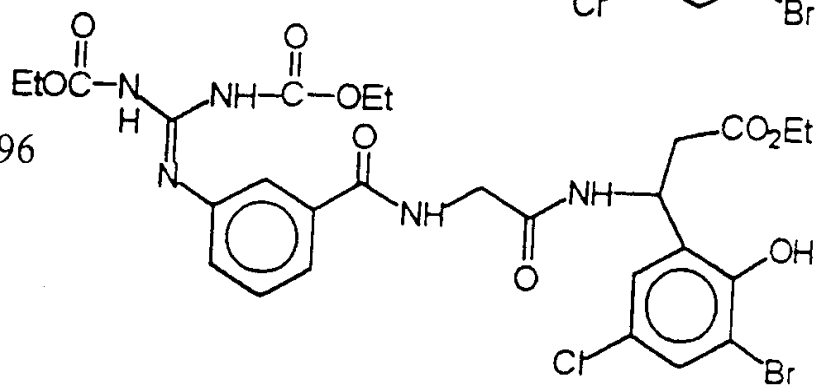
实施例 494

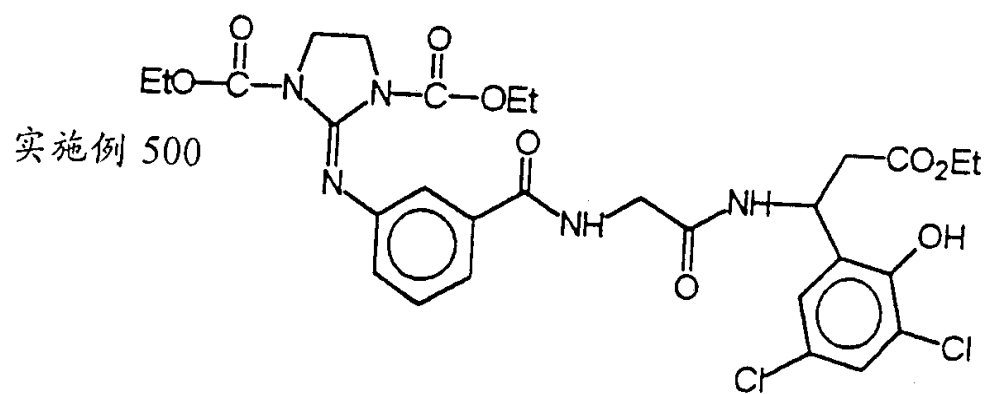
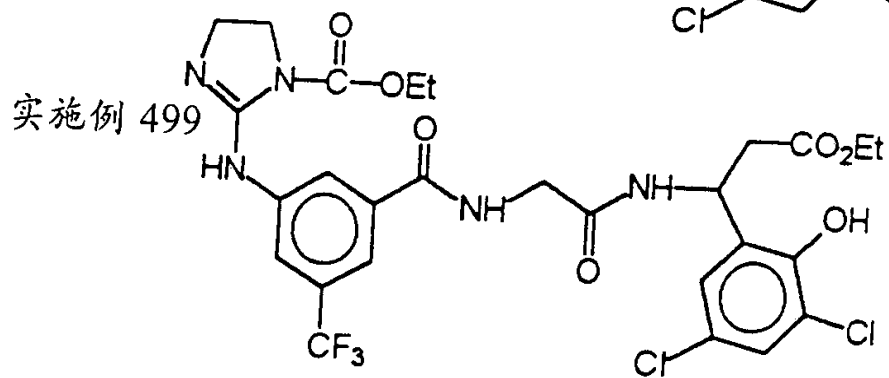
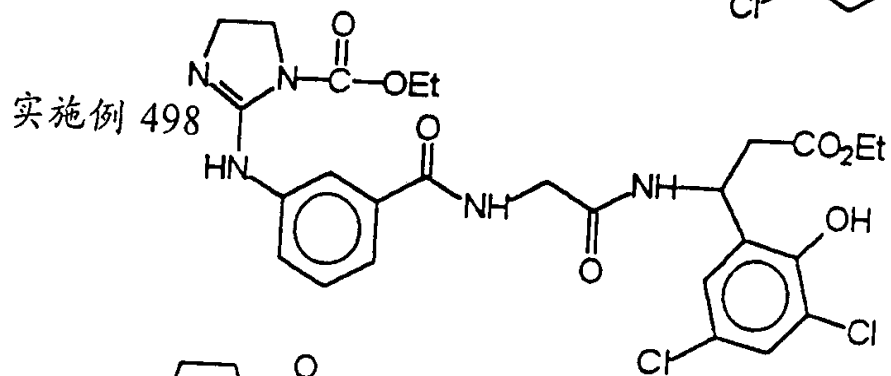
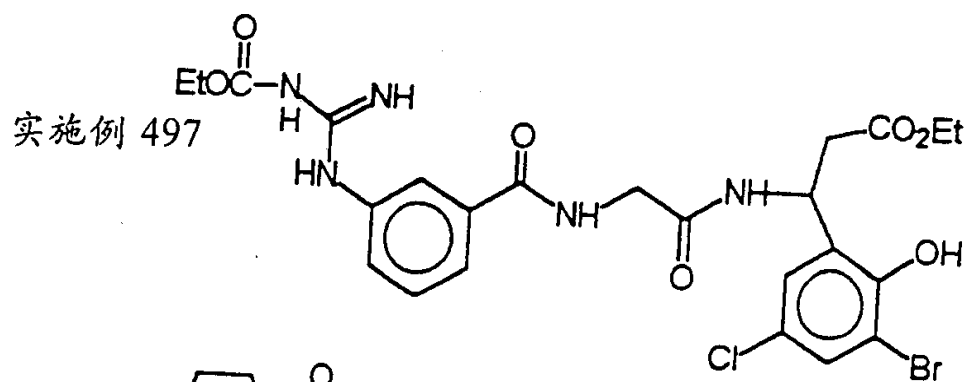


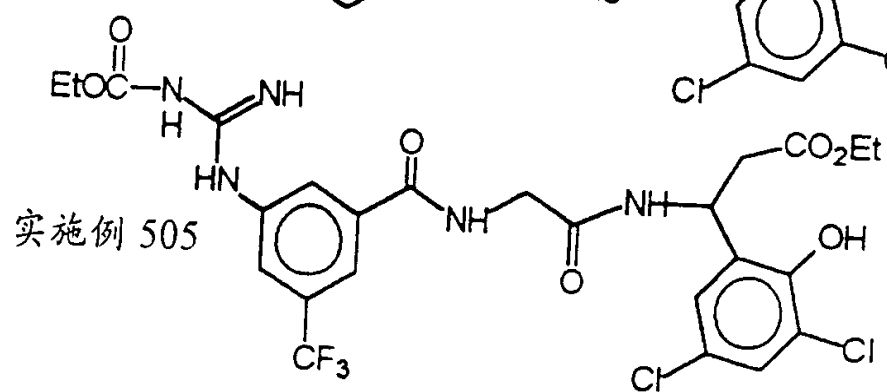
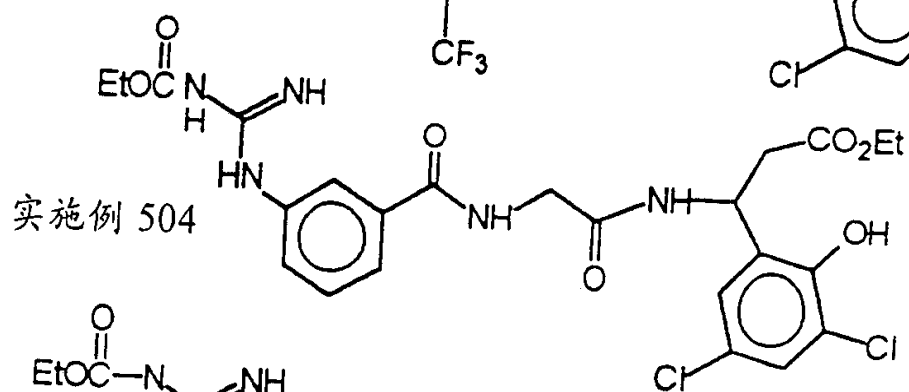
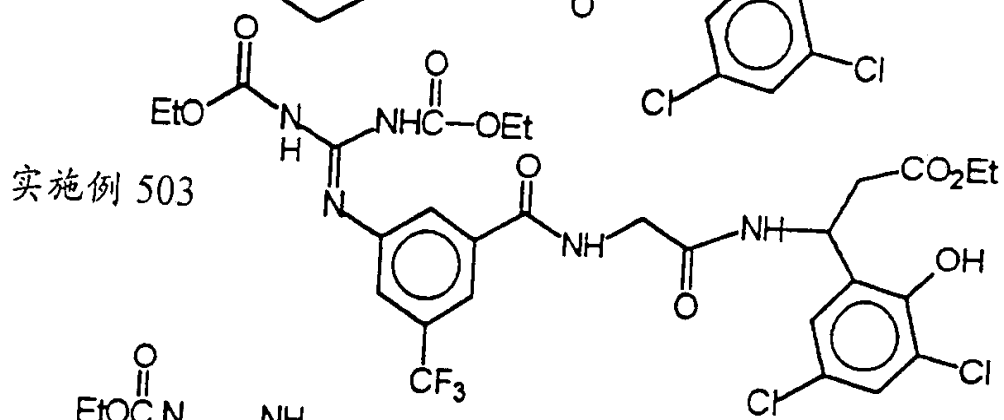
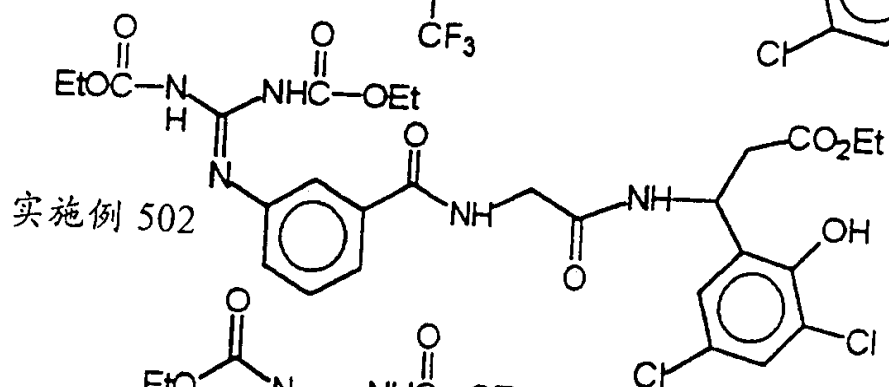
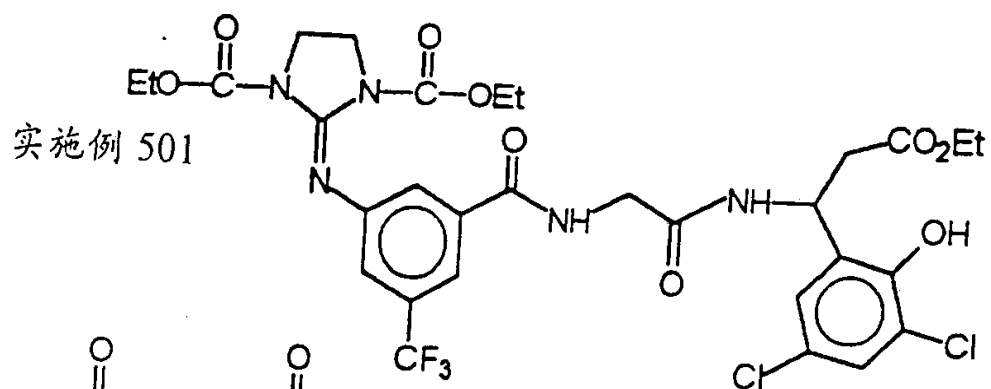
实施例 495

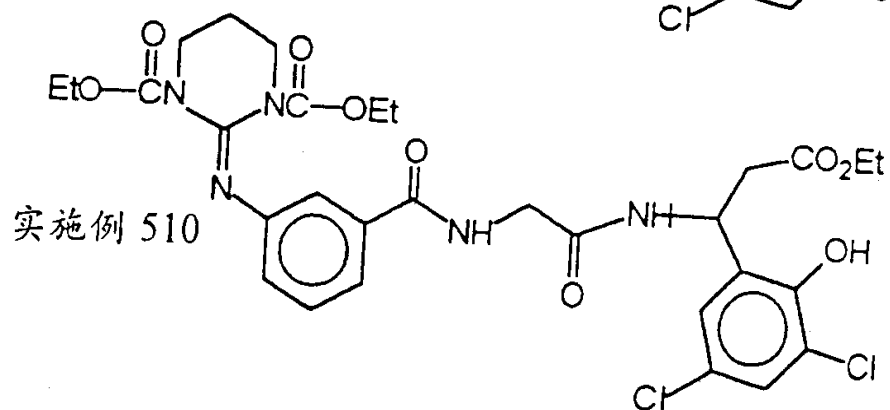
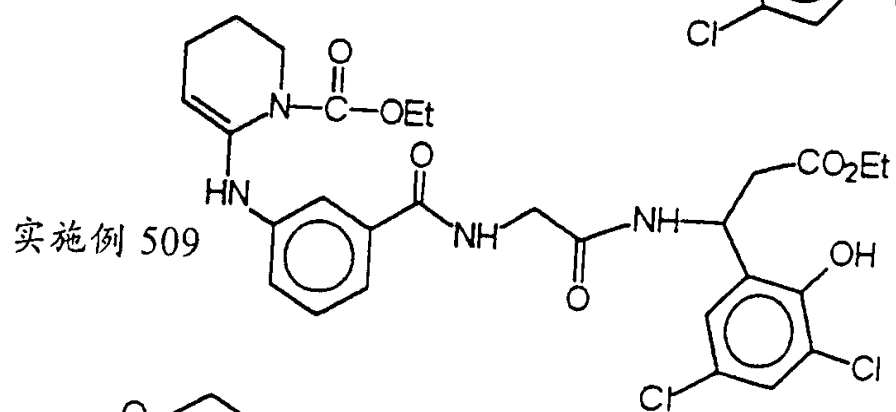
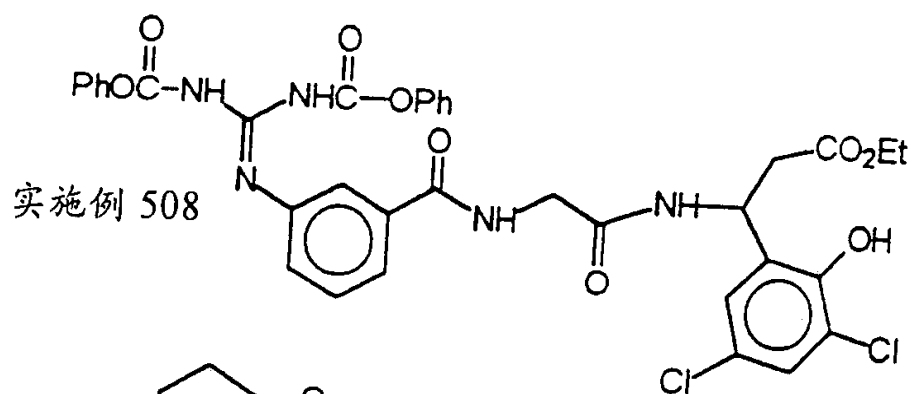
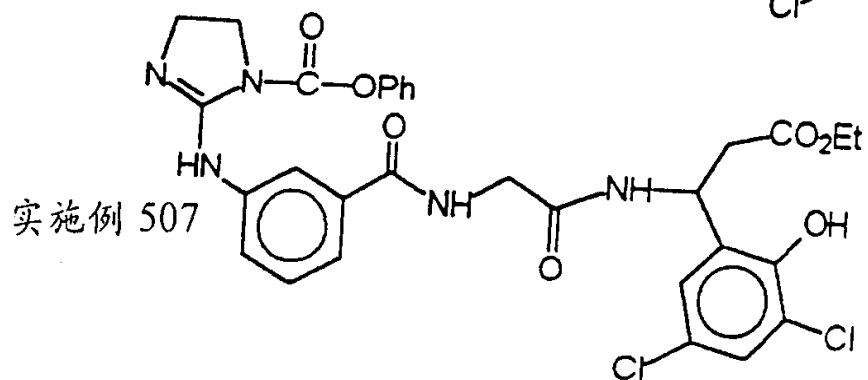
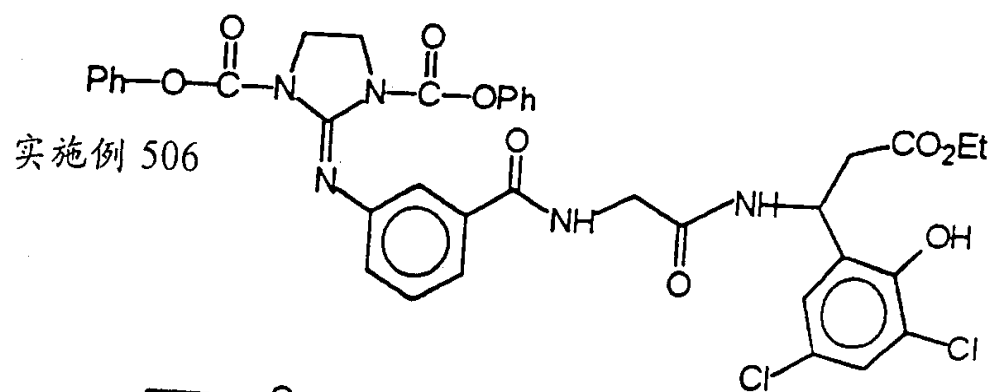


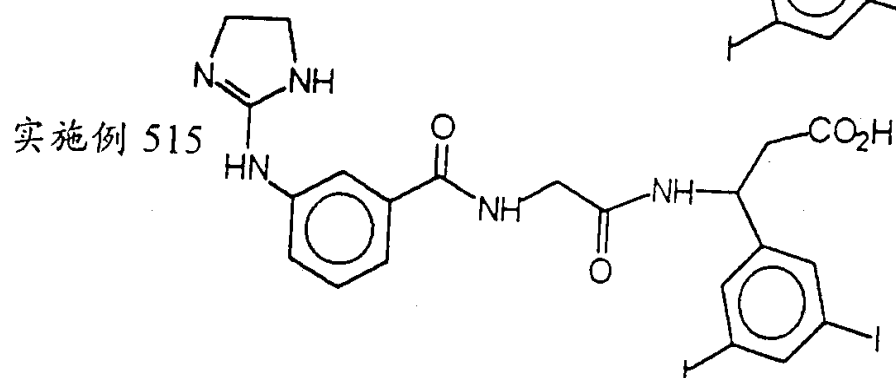
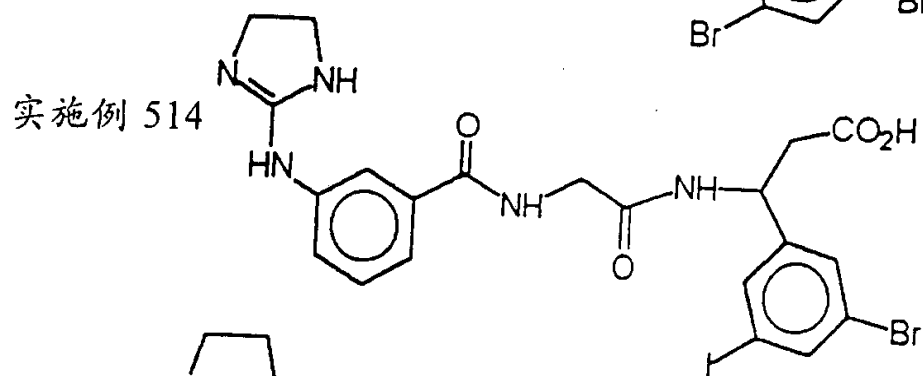
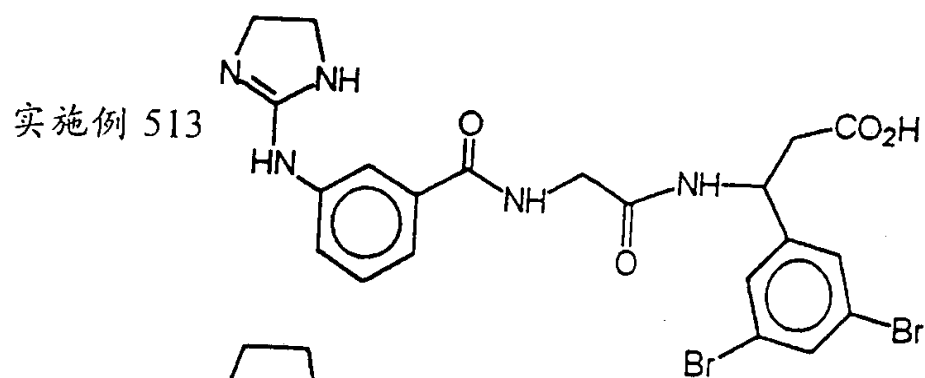
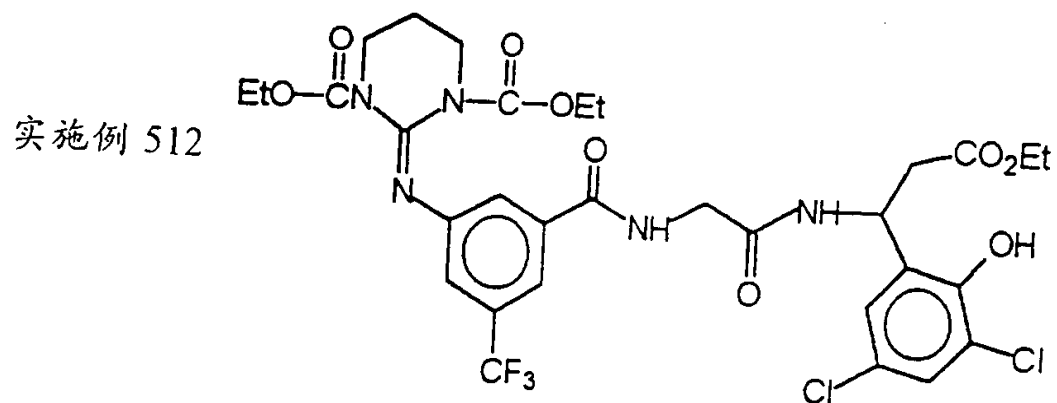
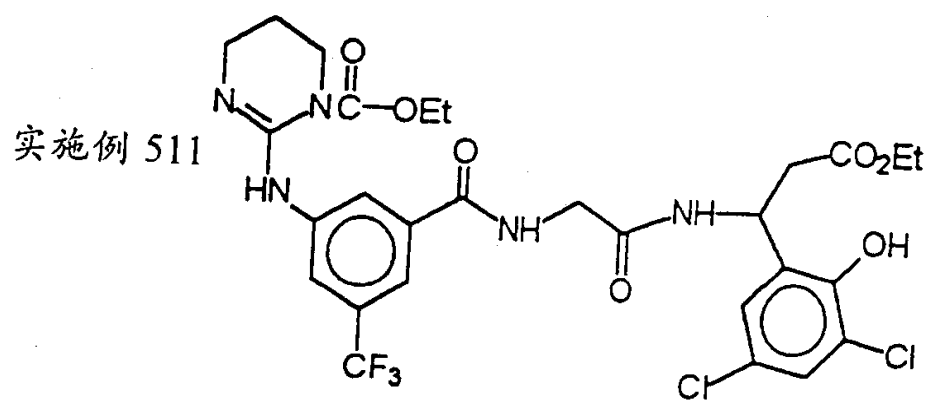
实施例 496

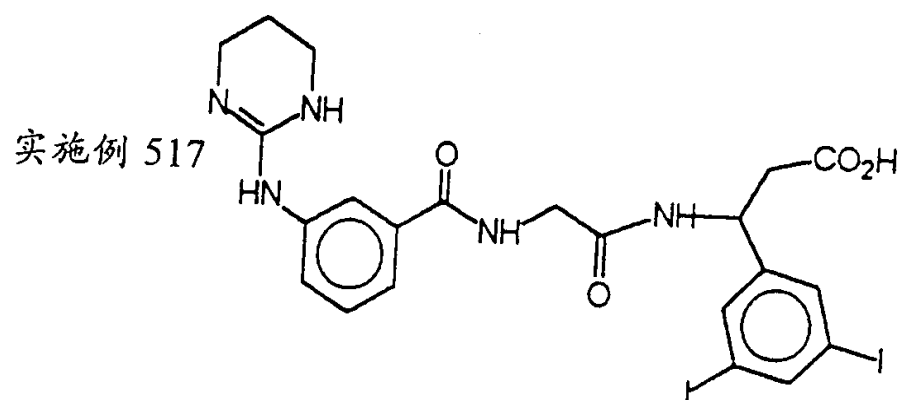
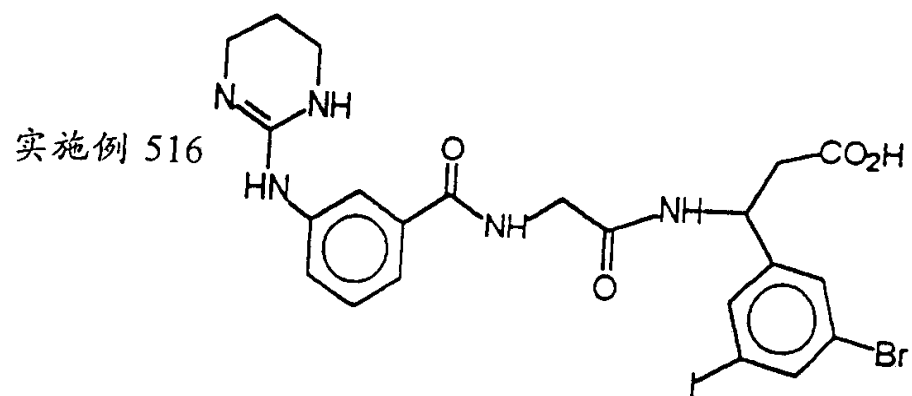




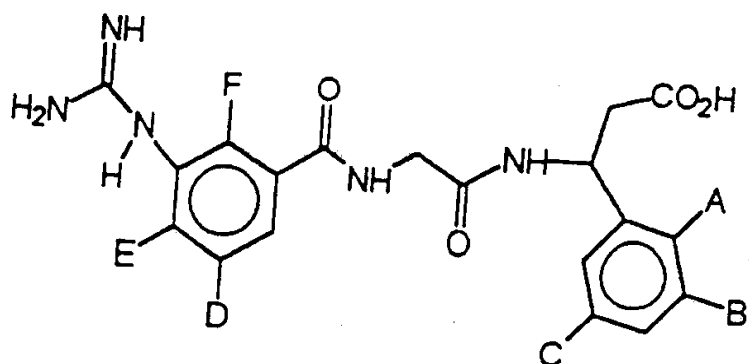








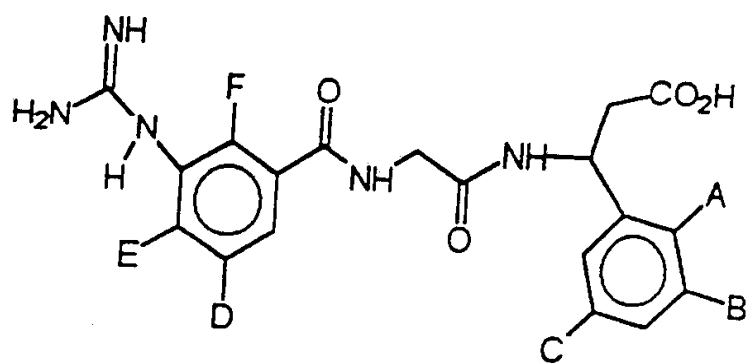
5



实施例

		A	B	C	D	E	F
10	518	OH	Cl	Cl	Br	H	H
	519	OH	Cl	Cl	OH	H	H
	520	OH	Cl	Cl	NO ₂	H	H
	521	OH	Cl	Cl	I	H	H
	522	OH	Cl	Cl	Cl	H	H
15	523	OH	Cl	Cl	Cl	H	Cl
	524	OH	Cl	Cl	OMe	H	H
	525	OH	Cl	Cl	H	CF ₃	H
	526	OH	Cl	Cl	H	OH	H
	527	OH	Cl	Cl	H	OMe	H
20	528	OH	Cl	Cl	H	Cl	H
	529	OH	Cl	Cl	H	Cl	Cl
	530	OH	Cl	Cl	H	Br	H
	531	OH	Cl	Cl	Cl	OH	H
	532	OH	Cl	Cl	Br	OH	H
25	533	OH	Cl	Cl	I	OH	H

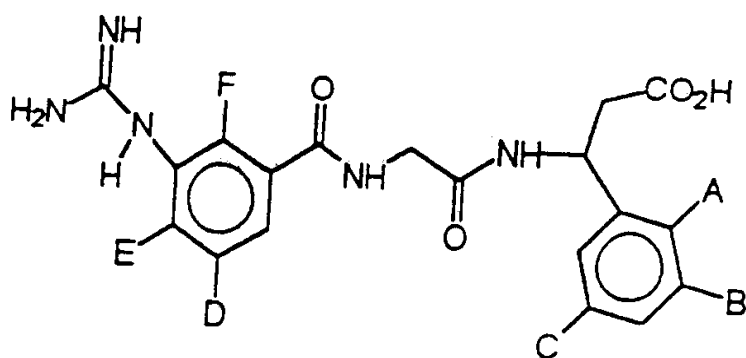
5



实施例

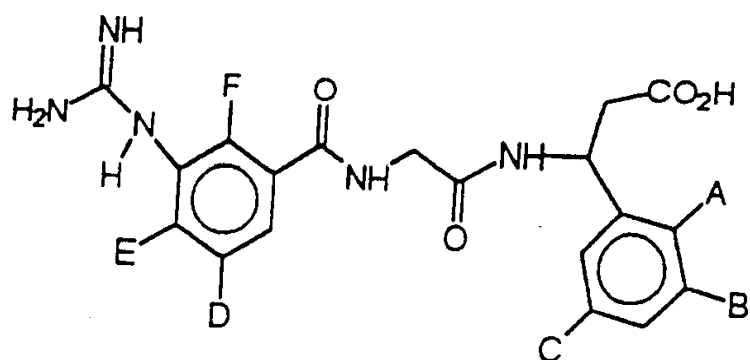
		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>
10	534	OH	Br	Cl	Br	H	H
	535	OH	Br	Cl	OH	H	H
	536	OH	Br	Cl	NO ₂	H	H
	537	OH	Br	Cl	I	H	H
	538	OH	Br	Cl	Cl	H	H
15	539	OH	Br	Cl	Cl	H	Cl
	540	OH	Br	Cl	OMe	H	H
	541	OH	Br	Cl	H	CF ₃	H
	542	OH	Br	Cl	H	OH	H
	543	OH	Br	Cl	H	OMe	H
20	544	OH	Br	Cl	H	Cl	H
	545	OH	Br	Cl	H	Cl	Cl
	546	OH	Br	Cl	H	Br	H
	547	OH	Br	Cl	Cl	OH	H
	548	OH	Br	Cl	Br	OH	H
25	549	OH	Br	Cl	I	OH	H

5



实施例 #		A	B	C	D	E	F
10	550	OH	I	Cl	Br	H	H
	551	OH	I	Cl	OH	H	H
	552	OH	I	Cl	NO ₂	H	H
	553	OH	I	Cl	I	H	H
	554	OH	I	Cl	Cl	H	H
15	555	OH	I	Cl	Cl	H	Cl
	556	OH	I	Cl	OMe	H	H
	557	OH	I	Cl	H	CF ₃	H
	558	OH	I	Cl	H	OH	H
	559	OH	I	Cl	H	OMe	H
20	560	OH	I	Cl	H	Cl	H
	561	OH	I	Cl	H	Cl	Cl
	562	OH	I	Cl	H	Br	H
	563	OH	I	Cl	CF ₃	H	H
	564	OH	I	Cl	Cl	OH	H
25	565	OH	I	Cl	Br	OH	H
	566	OH	I	Cl	I	OH	H

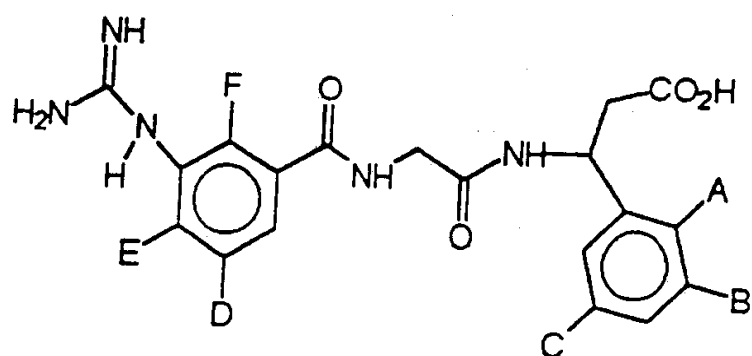
5



实施例

		A	B	C	D	E	F
10	567	H	Br	Cl	Br	H	H
	568	H	Br	Cl	OH	H	H
	569	H	Br	Cl	NO ₂	H	H
	570	H	Br	Cl	I	H	H
	571	H	Br	Cl	Cl	H	H
15	572	H	Br	Cl	Cl	H	Cl
	573	H	Br	Cl	OMe	H	H
	574	H	Br	Cl	H	CF ₃	H
	575	H	Br	Cl	H	OH	H
	576	H	Br	Cl	H	OMe	H
20	577	H	Br	Cl	H	Cl	H
	578	H	Br	Cl	H	Cl	Cl
	579	H	Br	Cl	H	Br	H
	580	H	Br	Cl	Cl	OH	H
	581	H	Br	Cl	Br	OH	H
25	582	H	Br	Cl	I	OH	H

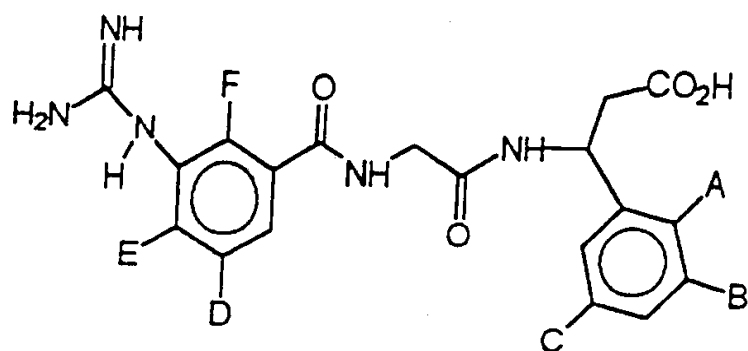
5



实施例

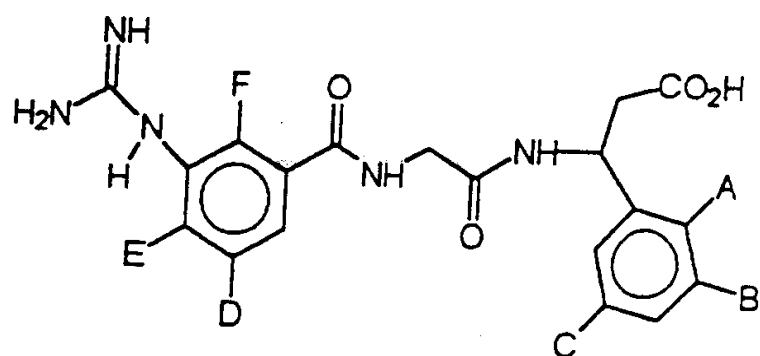
		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>
10	583	H	Br	Br	Br	H	H
	584	H	Br	Br	OH	H	H
	585	H	Br	Br	NO ₂	H	H
	586	H	Br	Br	I	H	H
	587	H	Br	Br	Cl	H	H
15	588	H	Br	Br	Cl	H	Cl
	589	H	Br	Br	OMe	H	H
	590	H	Br	Br	H	CF ₃	H
	591	H	Br	Br	H	OH	H
	592	H	Br	Br	H	OMe	H
20	593	H	Br	Br	H	Cl	H
	594	H	Br	Br	H	Cl	Cl
	595	H	Br	Br	H	Br	H
	596	H	Br	Br	Cl	OH	H
	597	H	Br	Br	Br	OH	H
25	598	H	Br	Br	I	OH	H

5



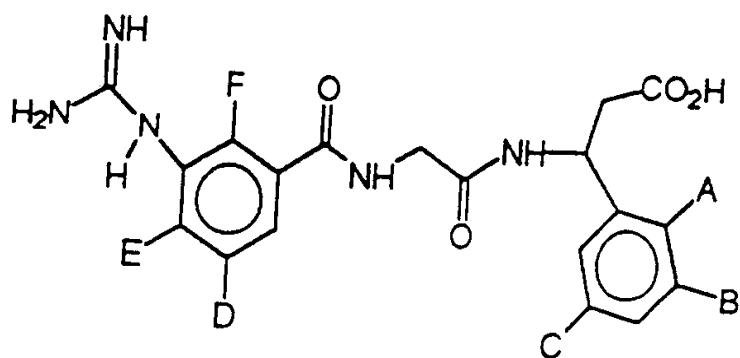
<u>实施例 #</u>		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>
10	599	H	Br	I	Br	H	H
	600	H	Br	I	OH	H	H
	601	H	Br	I	NO ₂	H	H
	602	H	Br	I	I	H	H
	603	H	Br	I	Cl	H	H
15	604	H	Br	I	Cl	H	Cl
	605	H	Br	I	OMe	H	H
	606	H	Br	I	H	CF ₃	H
	607	H	Br	I	H	OH	H
	608	H	Br	I	H	OMe	H
20	609	H	Br	I	H	Cl	H
	610	H	Br	I	H	Cl	Cl
	611	H	Br	I	H	Br	H
	612	H	Br	I	Cl	OH	H
	613	H	Br	I	Br	OH	H
25	614	H	Br	I	I	OH	H

5



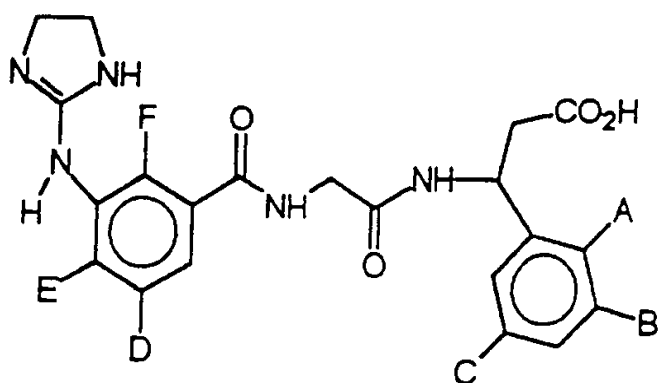
实施例 #		A	B	C	D	E	F
10	615	H	I	I	Br	H	H
	616	H	I	I	OH	H	H
	617	H	I	I	NO ₂	H	H
	618	H	I	I	I	H	H
	619	H	I	I	Cl	H	H
15	620	H	I	I	Cl	H	Cl
	621	H	I	I	OMe	H	H
	622	H	I	I	H	CF ₃	H
	623	H	I	I	H	OH	H
	624	H	I	I	H	OMe	H
20	625	H	I	I	H	Cl	H
	626	H	I	I	H	Cl	Cl
	627	H	I	I	H	Br	H
	628	H	I	I	Cl	OH	H
	629	H	I	I	Br	OH	H
25	630	H	I	I	I	OH	H

5



实施例 #		A	B	C	D	E	F
10	631	H	Cl	Cl	Br	H	H
	632	H	Cl	Cl	OH	H	H
	633	H	Cl	Cl	NO ₂	H	H
	634	H	Cl	Cl	I	H	H
	635	H	Cl	Cl	Cl	H	H
15	636	H	Cl	Cl	Cl	H	Cl
	637	H	Cl	Cl	OMe	H	H
	638	H	Cl	Cl	H	CF ₃	H
	639	H	Cl	Cl	H	OH	H
	640	H	Cl	Cl	H	OMe	H
20	641	H	Cl	Cl	H	Cl	H
	642	H	Cl	Cl	H	Cl	Cl
	643	H	Cl	Cl	H	Br	H
	644	H	Cl	Cl	Cl	OH	H
	645	H	Cl	Cl	Br	OH	H
25	646	H	Cl	Cl	I	OH	H

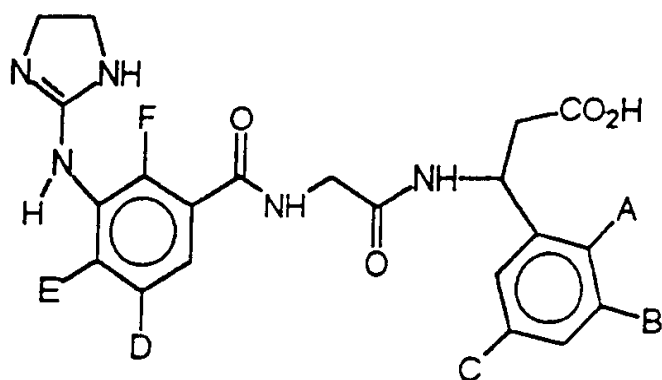
5



— 实施例 #

		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>
10	647	OH	Cl	Cl	Br	H	H
	648	OH	Cl	Cl	OH	H	H
	649	OH	Cl	Cl	NO ₂	H	H
	650	OH	Cl	Cl	I	H	H
	651	OH	Cl	Cl	Cl	H	H
15	652	OH	Cl	Cl	Cl	H	Cl
	653	OH	Cl	Cl	OMe	H	H
	654	OH	Cl	Cl	H	CF ₃	H
	655	OH	Cl	Cl	H	OH	H
	656	OH	Cl	Cl	H	OMe	H
20	657	OH	Cl	Cl	H	Cl	H
	658	OH	Cl	Cl	H	Cl	Cl
	659	OH	Cl	Cl	H	Br	H
	660	OH	Cl	Cl	Cl	OH	H
	661	OH	Cl	Cl	Br	OH	H
25	662	OH	Cl	Cl	I	OH	H

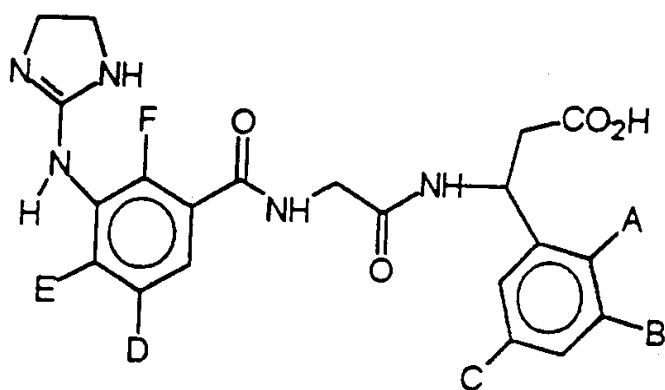
5



— 实施例 #

		A	B	C	D	E	F
10	663	OH	Br	Cl	Br	H	H
	664	OH	Br	Cl	OH	H	H
	665	OH	Br	Cl	NO ₂	H	H
	666	OH	Br	Cl	I	H	H
	667	OH	Br	Cl	Cl	H	H
15	668	OH	Br	Cl	Cl	H	Cl
	669	OH	Br	Cl	OMe	H	H
	670	OH	Br	Cl	H	CF ₃	H
	671	OH	Br	Cl	H	OH	H
	672	OH	Br	Cl	H	OMe	H
20	673	OH	Br	Cl	H	Cl	H
	674	OH	Br	Cl	H	Cl	Cl
	675	OH	Br	Cl	H	Br	H
	676	OH	Br	Cl	Cl	OH	H
	677	OH	Br	Cl	Br	OH	H
25	678	OH	Br	Cl	I	OH	H

5

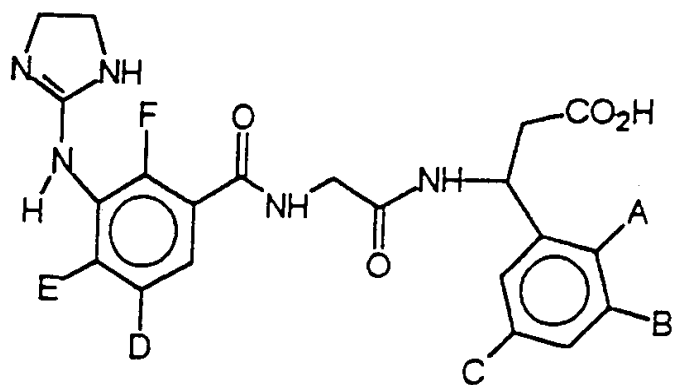


— 实施例

		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>
10	679	OH	I	Cl	Br	H	H
	680	OH	I	Cl	OH	H	H
	681	OH	I	Cl	NO ₂	H	H
	682	OH	I	Cl	I	H	H
	683	OH	I	Cl	Cl	H	H
15	684	OH	I	Cl	Cl	H	Cl
	685	OH	I	Cl	OMe	H	H
	686	OH	I	Cl	H	CF ₃	H
	687	OH	I	Cl	H	OH	H
	688	OH	I	Cl	H	OMe	H
20	689	OH	I	Cl	H	Cl	H
	690	OH	I	Cl	H	Cl	Cl
	691	OH	I	Cl	H	Br	H
	692	OH	I	Cl	Cl	OH	H
	693	OH	I	Cl	Br	OH	H
25	694	OH	I	Cl	I	OH	H

C1=CC=C(C=C1C(=O)NCC(=O)NC(C1=CC=C(C=C1)C(=O)O)C2=CC=CC=C2)N2C=NC=CC2440

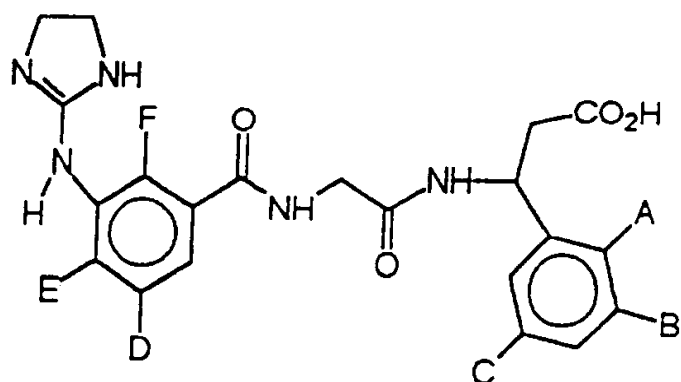
5



实施例 #	A	B	C	D	E	F
711	H	Br	Cl	Br	H	H
10 712	H	Br	Cl	OH	H	H
713	H	Br	Cl	NO ₂	H	H
714	H	Br	Cl	I	H	H
715	H	Br	Cl	Cl	H	H
716	H	Br	Cl	Cl	H	Cl
15 717	H	Br	Cl	OMe	H	H
718	H	Br	Cl	H	CF ₃	H
719	H	Br	Cl	H	OH	H
720	H	Br	Cl	H	OMe	H
721	H	Br	Cl	H	Cl	H
20 722	H	Br	Cl	H	Cl	Cl
723	H	Br	Cl	H	Br	H
724	H	Br	Cl	Cl	OH	H
725	H	Br	Cl	Br	OH	H
726	H	Br	Cl	I	OH	H

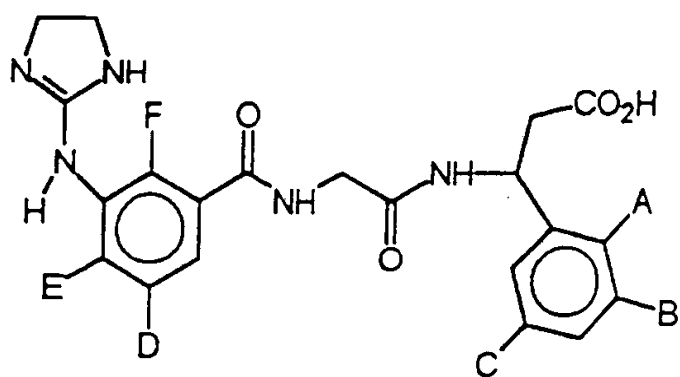
25

5



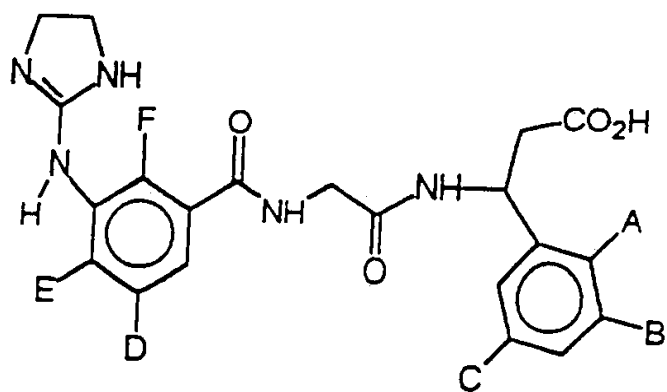
实施例 #		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>
10	727	H	Br	Br	Br	H	H
	728	H	Br	Br	OH	H	H
	729	H	Br	Br	NO ₂	H	H
	730	H	Br	Br	I	H	H
	731	H	Br	Br	Cl	H	H
15	732	H	Br	Br	Cl	H	Cl
	733	H	Br	Br	OMe	H	H
	734	H	Br	Br	H	CF ₃	H
	735	H	Br	Br	H	OH	H
	736	H	Br	Br	H	OMe	H
20	737	H	Br	Br	H	Cl	H
	738	H	Br	Br	H	Cl	Cl
	739	H	Br	Br	H	Br	H
	740	H	Br	Br	Cl	OH	H
	741	H	Br	Br	Br	OH	H
25	742	H	Br	Br	I	OH	H

5



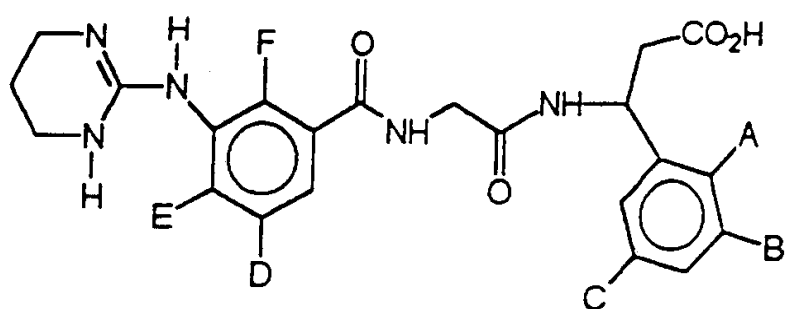
实施例 #		A	B	C	D	E	F
10	743	H	Br	I	Br	H	H
	744	H	Br	I	OH	H	H
	745	H	Br	I	NO ₂	H	H
	746	H	Br	I	I	H	H
	747	H	Br	I	Cl	H	H
15	748	H	Br	I	Cl	H	Cl
	749	H	Br	I	OMe	H	H
	750	H	Br	I	H	CF ₃	H
	751	H	Br	I	H	OH	H
	752	H	Br	I	H	OMe	H
20	753	H	Br	I	H	Cl	H
	754	H	Br	I	H	Cl	Cl
	755	H	Br	I	H	Br	H
	756	H	Br	I	Cl	OH	H
	757	H	Br	I	Br	OH	H
25	758	H	Br	I	I	OH	H

5



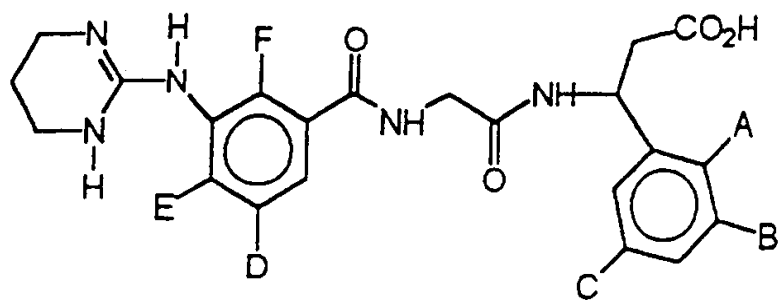
实施例 #		A	B	C	D	E	F
10	759	H	I	I	Br	H	H
	760	H	I	I	OH	H	H
	761	H	I	I	NO ₂	H	H
	762	H	I	I	I	H	H
	763	H	I	I	Cl	H	H
15	764	H	I	I	Cl	H	Cl
	765	H	I	I	OMe	H	H
	766	H	I	I	H	CF ₃	H
	767	H	I	I	H	OH	H
	768	H	I	I	H	OMe	H
20	769	H	I	I	H	Cl	H
	770	H	I	I	H	Cl	Cl
	771	H	I	I	H	Br	H
	772	H	I	I	Cl	OH	H
	773	H	I	I	Br	OH	H
25	774	H	I	I	I	OH	H

5



	实施例 #	A	B	C	D	E	F
10	775	OH	Cl	Cl	Br	H	H
	776	OH	Cl	Cl	OH	H	H
	777	OH	Cl	Cl	NO ₂	H	H
	778	OH	Cl	Cl	I	H	H
	779	OH	Cl	Cl	Cl	H	H
15	780	OH	Cl	Cl	Cl	H	Cl
	781	OH	Cl	Cl	OMe	H	H
	782	OH	Cl	Cl	H	CF ₃	H
	783	OH	Cl	Cl	H	OH	H
	784	OH	Cl	Cl	H	OMe	H
20	785	OH	Cl	Cl	H	Cl	H
	786	OH	Cl	Cl	H	Cl	Cl
	787	OH	Cl	Cl	H	Br	H
	788	OH	Cl	Cl	Cl	OH	H
	789	OH	Cl	Cl	Br	OH	H
25	790	OH	Cl	Cl	I	OH	H

5

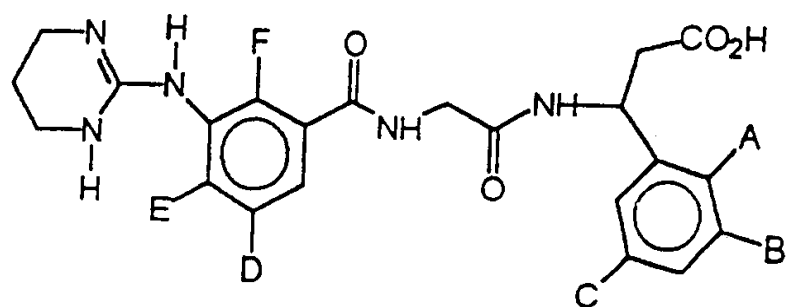


实施例 #

		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>
	791	OH	Br	Cl	Br	H	H
10	792	OH	Br	Cl	OH	H	H
	793	OH	Br	Cl	NO ₂	H	H
	794	OH	Br	Cl	I	H	H
	795	OH	Br	Cl	Cl	H	H
	796	OH	Br	Cl	Cl	H	Cl
15	797	OH	Br	Cl	OMe	H	H
	798	OH	Br	Cl	H	CF ₃	H
	799	OH	Br	Cl	H	OH	H
	800	OH	Br	Cl	H	OMe	H
	801	OH	Br	Cl	H	Cl	H
20	802	OH	Br	Cl	H	Cl	Cl
	803	OH	Br	Cl	H	Br	H
	804	OH	Br	Cl	Cl	OH	H
	805	OH	Br	Cl	Br	OH	H
	806	OH	Br	Cl	I	OH	H

25

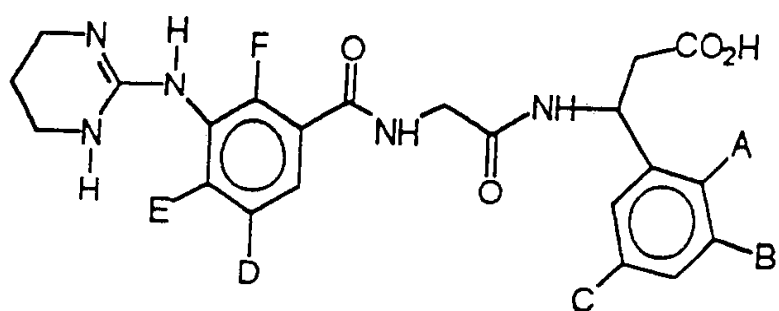
5



实施例 #	A	B	C	D	E	F
807	OH	I	Cl	Br	H	H
808	OH	I	Cl	OH	H	H
809	OH	I	Cl	NO ₂	H	H
810	OH	I	Cl	I	H	H
811	OH	I	Cl	Cl	H	H
812	OH	I	Cl	Cl	H	Cl
813	OH	I	Cl	OMe	H	H
814	OH	I	Cl	H	CF ₃	H
815	OH	I	Cl	H	OH	H
816	OH	I	Cl	H	OMe	H
817	OH	I	Cl	H	Cl	H
818	OH	I	Cl	H	Cl	Cl
819	OH	I	Cl	H	Br	H
820	OH	I	Cl	Cl	OH	H
821	OH	I	Cl	Br	OH	H
822	OH	I	Cl	I	OH	H

25

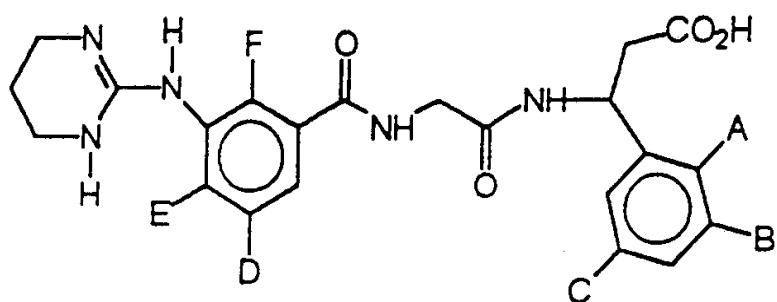
5



实施例 #	A	B	C	D	E	F
823	H	Cl	Cl	Br	H	H
824	H	Cl	Cl	H	H	H
825	H	Cl	Cl	NO ₂	H	H
826	H	Cl	Cl	I	H	H
827	H	Cl	Cl	Cl	H	H
828	H	Cl	Cl	Cl	H	Cl
829	H	Cl	Cl	OMe	H	H
830	H	Cl	Cl	H	CF ₃	H
831	H	Cl	Cl	H	OH	H
832	H	Cl	Cl	H	OMe	H
833	H	Cl	Cl	H	Cl	H
834	H	Cl	Cl	H	Cl	Cl
835	H	Cl	Cl	H	Br	H
836	H	Cl	Cl	Cl	OH	H
837	H	Cl	Cl	Br	OH	H
838	H	Cl	Cl	I	OH	H

25

5

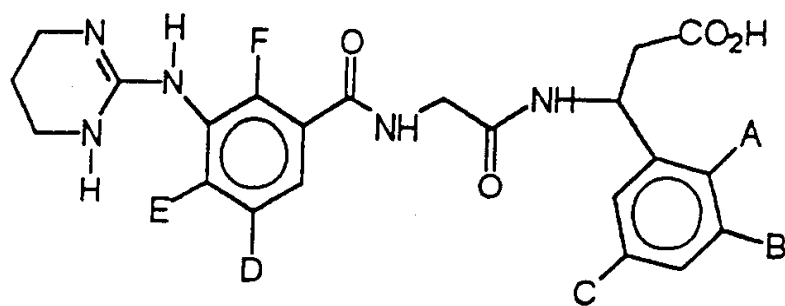


实施例 #

		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>
	839	H	Br	Cl	Br	H	H
10	840	H	Br	Cl	OH	H	H
	841	H	Br	Cl	NO ₂	H	H
	842	H	Br	Cl	I	H	H
	843	H	Br	Cl	Cl	H	H
	845	H	Br	Cl	Cl	H	Cl
15	846	H	Br	Cl	OMe	H	H
	847	H	Br	Cl	H	CF ₃	H
	848	H	Br	Cl	H	OH	H
	849	H	Br	Cl	H	OMe	H
	850	H	Br	Cl	H	Cl	H
20	851	H	Br	Cl	H	Cl	Cl
	852	H	Br	Cl	H	Br	H
	853	H	Br	Cl	Cl	OH	H
	854	H	Br	Cl	Br	OH	H
	855	H	Br	Cl	I	OH	H

25

5



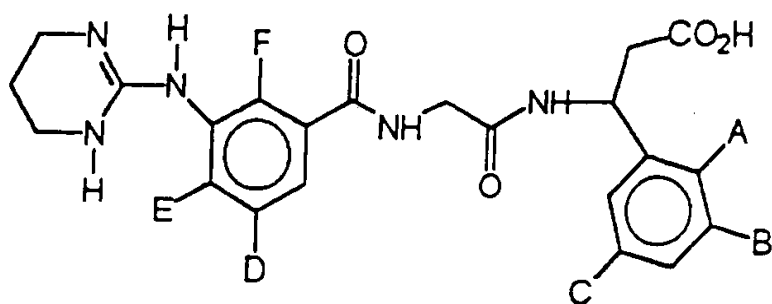
实施例 #		A	B	C	D	E	F
10	856	H	Br	Br	Br	H	H
	857	H	Br	Br	OH	H	H
	858	H	Br	Br	NO ₂	H	H
	859	H	Br	Br	I	H	H
	860	H	Br	Br	Cl	H	H
15	861	H	Br	Br	Cl	H	Cl
	862	H	Br	Br	OMe	H	H
	863	H	Br	Br	H	CF ₃	H
	864	H	Br	Br	H	OH	H
	865	H	Br	Br	H	OMe	H
20	866	H	Br	Br	H	Cl	H
	867	H	Br	Br	H	Cl	Cl
	868	H	Br	Br	H	Br	H
	869	H	Br	Br	Cl	OH	H
	870	H	Br	Br	Br	OH	H
	871	H	Br	Br	I	OH	H

25

O=C(NCC(=O)NC(Cc1ccccc1)C(=O)O)c1cc(F)c(NC2=CN3CCNCC3=N2)c(F)c1D

实施例 #		A	B	C	D	E	F
10	872	H	Br	I	Br	H	H
	873	H	Br	I	OH	H	H
	874	H	Br	I	NO ₂	H	H
	875	H	Br	I	I	H	H
	876	H	Br	I	Cl	H	H
15	877	H	Br	I	Cl	H	Cl
	878	H	Br	I	OMe	H	H
	879	H	Br	I	H	CF ₃	H
	880	H	Br	I	H	OH	H
	881	H	Br	I	H	OMe	H
20	882	H	Br	I	H	Cl	H
	883	H	Br	I	H	Cl	Cl
	884	H	Br	I	H	Br	H
	885	H	Br	I	Cl	OH	H
	886	H	Br	I	Br	OH	H
	887	H	Br	I	I	OH	H

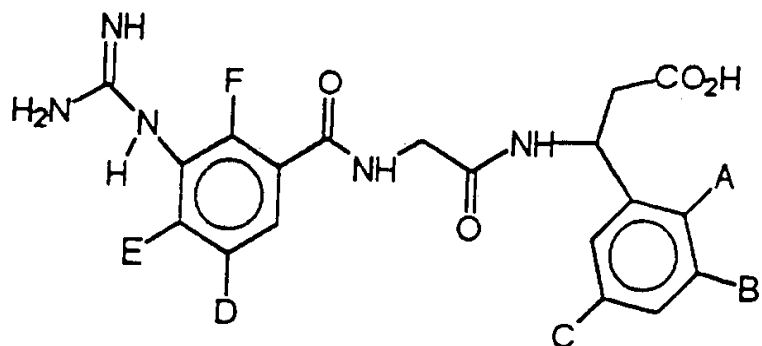
5



实施例 #		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>
10	888	H	I	I	Br	H	H
	889	H	I	I	OH	H	H
	890	H	I	I	NO ₂	H	H
	891	H	I	I	I	H	H
	892	H	I	I	Cl	H	H
15	893	H	I	I	Cl	H	Cl
	894	H	I	I	OMe	H	H
	895	H	I	I	H	CF ₃	H
	896	H	I	I	H	OH	H
	897	H	I	I	H	OMe	H
20	898	H	I	I	H	Cl	H
	899	H	I	I	H	Cl	Cl
	900	H	I	I	H	Br	H
	901	H	I	I	Cl	OH	H
	902	H	I	I	Br	OH	H
	903	H	I	I	I	OH	H

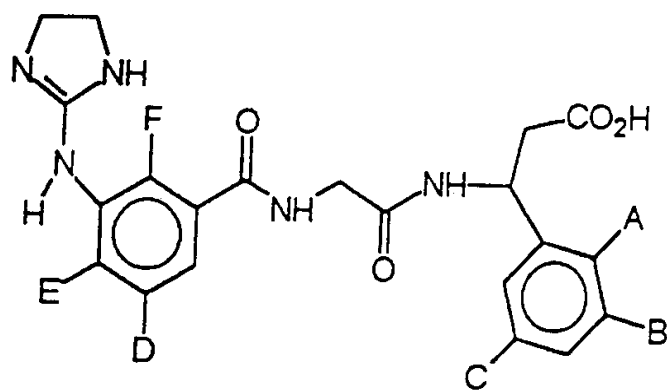
25

5



实施例 #		A	B	C	D	E	F
10	904	H	CF ₃	Br	Br	H	H
	905	H	CF ₃	Br	OH	H	H
	906	H	CF ₃	Br	NO ₂	H	H
	907	H	CF ₃	Br	I	H	H
	908	H	CF ₃	Br	Cl	H	H
15	909	H	CF ₃	Br	Cl	H	Cl
	910	H	CF ₃	Br	OMe	H	H
	911	H	CF ₃	Br	H	CF ₃	H
	912	H	CF ₃	Br	H	OH	H
	913	H	CF ₃	Br	H	OMe	H
20	914	H	CF ₃	Br	H	Cl	H
	915	H	CF ₃	Br	H	Cl	Cl
	916	H	CF ₃	Br	H	Br	H
	917	H	CF ₃	Br	CF ₃	H	H
	918	H	CF ₃	Br	H	H	H
25	919	H	CF ₃	Br	Cl	OH	H
	920	H	CF ₃	Br	Br	OH	H
	921	H	CF ₃	Br	I	OH	H

5



实施例

#

ABCDEF

10

922

H

CF₃

Br

Br

H

H

923

H

CF₃

Br

OH

H

H

924

H

CF₃

Br

NO₂

H

H

925

H

CF₃

Br

I

H

H

926

H

CF₃

Br

Cl

H

H

15

927

H

CF₃

Br

Cl

H

Cl

928

H

CF₃

Br

OMe

H

H

929

H

CF₃

Br

H

CF₃

H

930

H

CF₃

Br

H

OH

H

931

H

CF₃

Br

H

OMe

H

20

932

H

CF₃

Br

H

Cl

H

933

H

CF₃

Br

H

Cl

Cl

934

H

CF₃

Br

H

Br

H

935

H

CF₃

Br

CF₃

H

H

936

H

CF₃

Br

H

H

H

25

937

H

CF₃

Br

Cl

OR

H

938

H

CF₃

Br

Br

OH

H

939

H

CF₃

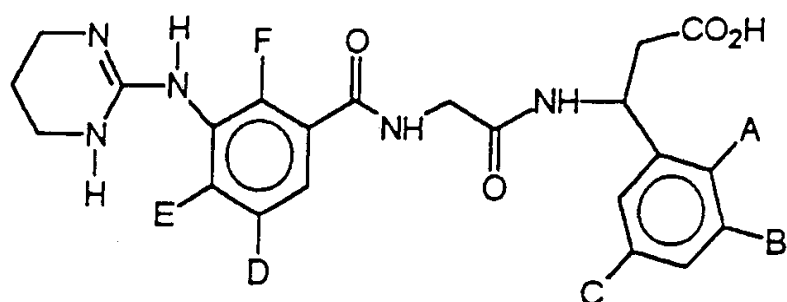
Br

I

OH

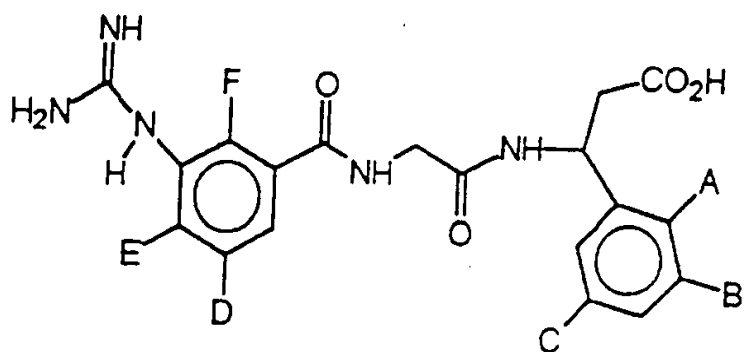
H

5



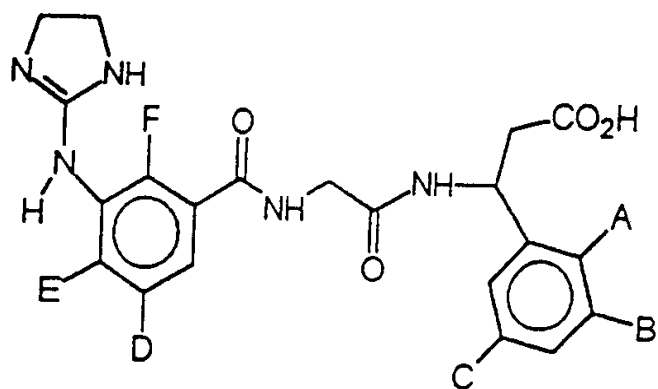
实施例 #		A	B	C	D	E	F
10	940	H	CF ₃	Br	Br	H	H
	941	H	CF ₃	Br	OH	H	H
	942	H	CF ₃	Br	NO ₂	H	H
	943	H	CF ₃	Br	I	H	H
	944	H	CF ₃	Br	Cl	H	H
15	945	H	CF ₃	Br	Cl	H	Cl
	946	H	CF ₃	Br	OMe	H	H
	947	H	CF ₃	Br	H	CF ₃	H
	948	H	CF ₃	Br	H	OH	H
	949	H	CF ₃	Br	H	OMe	H
20	950	H	CF ₃	Br	H	Cl	H
	951	H	CF ₃	Br	H	Cl	Cl
	952	H	CF ₃	Br	H	Br	H
	953	H	CF ₃	Br	CF ₃	H	H
	954	H	CF ₃	Br	H	H	H
25	955	H	CF ₃	Br	Cl	OH	H
	956	H	CF ₃	Br	Br	OH	H
	957	H	CF ₃	Br	I	OH	H

5



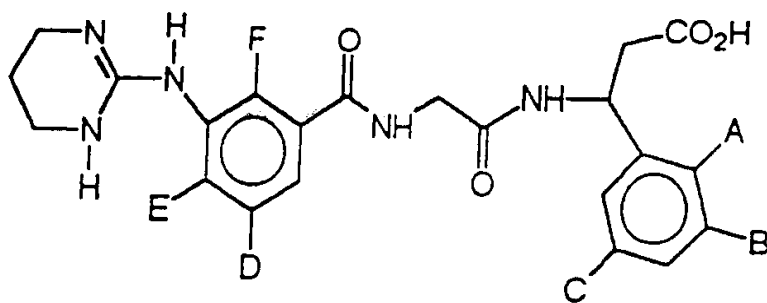
实施例 #		A	B	C	D	E	F
10	958	H	CF ₃	I	Br	H	H
	959	H	CF ₃	I	OH	H	H
	960	H	CF ₃	I	NO ₂	H	H
	961	H	CF ₃	I	I	H	H
	962	H	CF ₃	I	Cl	H	H
15	963	H	CF ₃	I	Cl	H	Cl
	964	H	CF ₃	I	OMe	H	H
	965	H	CF ₃	I	H	CF ₃	H
	966	H	CF ₃	I	H	OH	H
	967	H	CF ₃	I	H	OMe	H
20	968	H	CF ₃	I	H	Cl	H
	969	H	CF ₃	I	H	Cl	Cl
	970	H	CF ₃	I	H	Br	H
	971	H	CF ₃	I	CF ₃	H	H
	972	H	CF ₃	I	H	H	H
25	973	H	CF ₃	I	Cl	OH	H
	974	H	CF ₃	I	Br	OH	H
	975	H	CF ₃	I	I	OH	H

5



实施例 #		A	B	C	D	E	F
10	976	H	CF ₃	I	Br	H	H
	977	H	CF ₃	I	OH	H	H
	978	H	CF ₃	I	NO ₂	H	H
	979	H	CF ₃	I	I	H	H
	980	H	CF ₃	I	Cl	H	H
15	981	H	CF ₃	I	Cl	H	Cl
	982	H	CF ₃	I	OMe	H	H
	983	H	CF ₃	I	H	CF ₃	H
	984	H	CF ₃	I	H	OH	H
	985	H	CF ₃	I	H	OMe	H
20	986	H	CF ₃	I	H	Cl	H
	987	H	CF ₃	I	H	Cl	Cl
	988	H	CF ₃	I	H	Br	H
	989	H	CF ₃	I	CF ₃	H	H
	990	H	CF ₃	I	H	H	H
25	991	H	CF ₃	I	Cl	OH	H
	992	H	CF ₃	I	Br	OH	H
	993	H	CF ₃	I	I	OH	H

5



实施例 #		A	B	C	D	E	F
10	994	H	CF ₃	I	Br	H	H
	995	H	CF ₃	I	OH	H	H
	996	H	CF ₃	I	NO ₂	H	H
	997	H	CF ₃	I	I	H	H
	998	H	CF ₃	I	Cl	H	H
15	999	H	CF ₃	I	Cl	H	Cl
	1000	H	CF ₃	I	OMe	H	H
	1001	H	CF ₃	I	H	CF ₃	H
	1002	H	CF ₃	I	H	OH	H
	1003	H	CF ₃	I	H	OMe	H
20	1004	H	CF ₃	I	H	Cl	H
	1005	H	CF ₃	I	H	Cl	Cl
	1006	H	CF ₃	I	H	Br	H
	1007	H	CF ₃	I	CF ₃	H	H
	1008	H	CF ₃	I	H	H	H
25	1009	H	CF ₃	I	Cl	OH	H
	1010	H	CF ₃	I	Br	OH	H
	1011	H	CF ₃	I	I	OH	H

本发明化合物的活性由以下检验法测试。测试结果列于表 1 中。

Vitronectin 粘连检验

材料

人 vitronectin 受体 ($\alpha_v\beta_3$) 以先前所述方法 [Pytela et al., Methods in Enzymology, 144: 475 - 489 (1987)], 从人胎盘提纯。

人 vitronectin 以先前所述方法 [Yatohgo et al., Cell Structure and Function, 13: 281 - 292 (1988)], 从新鲜冷冻和血浆提纯。

生物素基化的人 vitronectin 以先前所述方法 [Charo et al., J. Biol. Chem., 266 (3): 1415 - 1421 (1991)], 将 Pierce Chemical Company (Rockford, IL) 的 NHS - 生物素偶合于纯的 vitronectin 而制得。

检验用缓冲剂, OPD 底质片, 和 RIA 级 BSA 从 Sigma (St. Louis, MO) 获得。

抗生素抗体从 Calbiochem (La Jolla, CA) 获得。

Linbro 微量滴度板从 Flow Labs (McLean, VA) 获得。

ADP 试剂从 Sigma (St. Louis, MO) 获得。

方法

固相受体测定

该检验方法与先前报导的方法 [Niiya et al., Blood, 70: 475 - 483 (1987)] 基本相同。纯的人 vitronectin 受体 ($\alpha_v\beta_3$) 以含有 1.0mM Ca^{++} 、 Mg^{++} 和 Mn^{++} 且 pH 值为 7.4 的三羟甲基氨基甲烷缓冲的生理盐水 (TBS^{+++}) 将贮液稀释至 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。稀释后的受体立即以 100 μl /井 (100ng 受体/井) 移至 Linbro 微量滴度板上。将滴度板密封并于 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵化过夜, 使受体粘结于井上。其余所有步骤是在室温下进行。测定板腾空后加 200 μl 的 1 % RIA 级 BSA 的 TBS^{+++} 溶液 ($\text{TBS}^{+++}/\text{BSA}$) 以便封闭暴露的塑料表面。接着, 孵化 2 小时, 使用 96 井板清洗机用 TBS^{+++} 清洗测定板。从 2mM 的浓贮液开始, 并用 $\text{TBS}^{+++}/\text{BSA}$ 中的 2nM 生物素基化的 vitronectin 作稀释剂, 制备对数系列稀释度的受试化合物和对照组。受试 (或对照) 配体与被标记的配体的预混过程和接着转移 50 μl 等分液到测定板上的过程, 是在 CETUS Propette 自动机进行的。该标记配体的最终浓度是 1nM 试验化合物的最高浓度为 $1.0 \times 10^{-4}\text{M}$ 。竞争反应发生两小时后, 所有的井按前述方法用板清洗机清洗。纯化的辣根过氧化物酶标记的山羊抗生物素抗体亲合力, 以 $\text{TBS}^{+++}/\text{BSA}$ 稀释至 1:3000, 并向每

个井中加 125 μ l。30 分钟后,清洗该板并以在 100nM/L 柠檬酸盐缓冲剂 (pH 5.0) 中的 OPD/H₂O₂ 底物孵化。用微量滴度板读数器,于 450nm 波长读数该板,当最大结合对照的井吸收达到约 1.0 时,最后的 A₄₅₀ 值被记录以备分析。用一台 EXCEL™ 延展程序驱动的大型记录仪来分析数据。平均标准偏差和 % CV 由重复测定浓度来确定。平均 A₄₅₀ 值被归一化为四个最大结合对照组的平均值 (不加竞争素) (B - MAX)。归一化值进行四参数由线拟合算法 [Rodbard et al., Int. Atomic Energy Agency, Vienna, pp 469 (1977)], 在半对数坐标上作图,并对在最高试验浓度显示大于 50 % 抑制的那些化合物,计算相对于生物素基化 vitronectin 最大结合的 50 % 抑制和相应于 R² 的浓度 (IC₅₀); 否则, IC₅₀ 报告为大于最高试验浓度。 β - [[2 - [[5 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 1 - 氧戊基] 氨基] - 1 - 氧乙基] 氨基] - 3 - 吡啶丙酸 [USSN 08/375,338 , 实施例 1], 作为一种强效的 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂 (IC₅₀ 为 3 - 10nM), 以阳性对照药加在每一板上进行温孵。

15 纯净化的 IIb/IIIa 受体的检验

材料

人的纤维蛋白质受体 ($\alpha_{IIb}\beta_3$) 是由陈归的血小板提纯而得 (Pytela, R., Pierschbacher, M. D., Argraves, S., Suzuki, S., and Rouslahti, E. " Arginine - Glycine - Aspartic acid adhesion receptors ", Methods in Enzymology 144 (1987) : 475 - 489.)

人的 vitronectin 由新鲜冷冻的血浆按前述方法提纯,即 Yatohgo, T., Izumi, M., Kashiwagi, H., and Hayashi, M., " Novel purification of vitronectin from human plasma by heparin affinity chromatography, " Cell Structure and Function 13 (1988) : 281 - 292 .

25 生物素基化人的 vitronectin 由 Pierce Chemical company (Rockford, IL) 的 NHS - 生物素偶合于上述的纯 vitronectin 而制得。 (Charo, I. F., Nannizzi, L., Phillips, D. R., Hsu, M. A., Scarborough, R. M., " Inhibition of fibrinogen binding to GP IIb/IIIa by a GP IIIa peptide ", J. Biol. Chem. 266(3) (1991) : 1415 - 1421.)

30 检验用缓冲剂, OPD 底质片, 和 RIA 级 BSA 从 Sigma (St. Louis, MO) 获得。

抗生素抗体从 Calbiochem (La Jolla, CA) 获得。

Linbro 微量滴度板从 Flow Labs (McLean, VA) 获得。

ADP 试剂从 Sigma (St. Louis, MO) 获得。

方法

固相受体测定

- 5 该测定方法与前述方法基本相同, 即 Niiya, K., Hodson, E., Bader, R., Byers - Ward, V. Koziol, J. A., Plow, E. F. and Ruggeri, Z. M., "Increased surface expression of the membrane glycoprotein IIb / IIIa complex induced by platelet activation: Relationships to the binding of fibrinogen and platelet aggregation", Blood 70
- 10 (1987): 475 - 483。纯的人纤维蛋白原受体 ($\alpha_{IIb}\beta_3$) 用含有 1.0mM Ca^{++} 、 Mg^{++} 和 Mn^{++} 且 pH 值为 7.4 的三羟甲基氨基甲烷缓冲的生理盐水 (TBS^{+++}) 将贮液稀释至 1.0 μ g/ml。稀释后的受体立即以 100 μ l/井 (100ng 受体/井) 移至 Linbro 微量滴度板上。将滴度板密封并于 4 $^{\circ}$ C 孵化过夜, 使受体粘结于井上。其余所有步骤是在室温下进行。测定板腾空后
- 15 加 200 μ l 的 1 % RIA 级 BSA 的 TBS^{+++} 溶液 (TBS^{+++} /BSA) 以便封闭暴露的塑料表面。接着, 孵化 2 小时, 使用 96 井板清洗机用 TBS^{+++} 清洗测定板。从 2mM 的浓贮液开始, 并用 TBS^{+++} /BSA 中的 2nM 生物素基化的 vitronectin 作稀释剂制备对数系列稀释度的受试化合物和对照组。受试 (或对照) 配体与被标记的配体的预混过程和接着转移 50 μ l 等分液到测
- 20 定板上的过程是在 CETUS Propette 自动机进行的。该标记配体的最终浓度是 1nM 试验化合物的最高浓度为 1.0×10^{-4} M。竞争反应发生两小时后, 所有的井按前述方法用板清洗机清洗。纯化的辣根过氧化物酶标记的山羊抗生物素抗体亲合力, 以 TBS^{+++} /BSA 稀释至 1:3000, 并向每个井中加 125 μ l。30 分钟后, 清洗该板并以在 100nM/L 柠檬酸盐缓冲剂
- 25 (pH 5.0) 中的 ODD/ H_2O_2 底物孵化。用微量滴度板读数器, 于 450nm 波长读数该板, 当最大结合对照的井吸收达到约 1.0 时, 最后的 A_{450} 值被记录以备分析。用一台 EXCELTM 延展程序驱动的大型记录仪来分析数据。平均标准偏差和 % CV 由重复测定浓度来确定。平均 A_{450} 值被归一化为四个最大结合对照组的平均值 (不加竞争素) (B - MAX)。归
- 30 一化值进行四参数由线拟合算法 [Rodbard et al., Int. Atomic Energy Agency, Vienna, pp 469 (1977)], 在半对数坐标上作图, 并对在最高试验浓度显示大于 50 % 抑制的那些化合物, 计算相对于生物素基化

vitronectin 最大结合的 50 % 抑制和相应于 R^2 的浓度 (IC_{50}); 否则, IC_{50} 报告为大于最高试验浓度。 β - [[2 - [[5 - [(氨基亚氨基甲基) 氨基] - 1 - 氧戊基] 氨基] - 1 - 氧乙基] 氨基] - 3 - 吡啶丙酸 [USSN 08/375,338 , 实施例 1] , 作为一种强效的 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂 (IC_{50} 为 3 - 5 10nM) , 以阳性对照药加在每一板上进行温孵。

人的富含血小板血浆的测定

健康的无阿司匹林的供血者从志愿者群中挑选。富含血小板血浆的采集和随后的 ADP 孵化和血小板集合物的测定按照 Zucker, M. B., " Platelet Aggregation Measured by the Photometric Method ", 10 Methods in Enzymology 169 (1989) : 117 - 133 所述方法进行。以使用纸蝶的标准静脉穿刺技术, 抽取 45ml 全血到含有 5ml 3.8 % 柠檬酸三钠的 60ml 注射器中。在注射器中充分混合后, 将抗凝的全血转入 50ml 的锥形聚乙烯管中。在室温下于 200 xg 离心该血 12 分钟, 沉淀非血小板细胞。将富含血小板血浆移至聚乙烯管中, 并于室温下贮备直至使用。 15 余下的血于 2000xg 第二次离心 15 分钟, 得到无血小板的血浆。每微升血小板计算, 一般为 300,000 至 500,000。富含血小板血浆 (0.45ml) 等分加入硅化处理过的小杯中, 并在加 50uL 预稀释的受试化合物之前, 于 37 °C 下搅拌 (1100 rpm) 1 分钟。混合 1 分钟后, 加 50uL 200uM ADP 引发聚集作用。在一台 Payton 双槽聚集计 (Payton Scientific, 20 Buffalo, NY) 中记录 3 分钟。一系列试验化合物稀释液的最大反应 (生理盐水作空白) 的百分抑制率, 用以确定剂量效应曲线。所有化合物进行两次试验, 半数最大抑制浓度 (IC_{50}) 是由在最高试验浓度时显示 50 % 或更大抑制的那些化合物的剂量效应曲线图解法计算出; 否则, IC_{50} 报告为大于最高试验浓度。

25 M21 黑瘤细胞粘连测定

这一测定包括 M21 人黑瘤细胞对人纤维蛋白原包衣的塑料纸培养皿的 $\alpha_v\beta_3$ 相关的粘连作用。

纤维蛋白原从人血浆提纯。

使样品分别通过明胶 - 琼脂糖 4B 和赖氨酸 - 琼脂糖 4B 树脂, 从制剂中消除 Fibronectin 和纤维蛋白溶酶原。纤维蛋白原用复盖缓冲液 (20mM Tris - HCl, 150mM NaCl, pH 7.4) 稀释至 10 μ g/ml。于 96 井 Immulon 2 微量滴度 (microtiter) 板 (Dynatech; Chantilly, Va) 的每 30

井中加 100 μ l 稀释后的纤维蛋白原, 于 4 $^{\circ}$ C 下复盖过夜。这些板用在粘连缓冲液 (无 Ca^{++} 或 Mg^{++} 的 Hank 平衡盐溶液 (HBSS--)) 中的 1% BSA (Miles / Pentex; Kankakee, IL) (50mM Hepes, 1mg/ml BSA, pH 7.4) 于 37 $^{\circ}$ C 下阻滞 1 小时。

- 5 M21 从黑瘤细胞由 Dr. J. Smith, La Jolla Cancer Research Institute 提供。M21 细胞通过用 HBSS-- 冲洗和加细胞分离溶液 (Sigma) 并在 37 $^{\circ}$ C 下孵化 5 分钟后, 从组织培养瓶中收获。收获的细胞用含有 200 μ M Mn^{++} 的粘连检验缓冲液冲洗三次。计数细胞并在含 200 μ M Mn^{++} 的粘连检验缓冲液中悬浮, 密度为 $2 \times 10^6/\text{ml}$ 。M21 细胞在室温下与 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂预孵化 30 分钟。预孵化后, 向微量滴度板的每井中加含有细胞和拮抗剂的溶液并于 37 $^{\circ}$ C 下粘连 30 分钟。

- 15 粘连后, 微量滴度板用大孔吸管, 以 200 μ l 冲洗缓冲液 (50mM Tris - HCl, 150mM NaCl, pH 7.4) 慢慢冲洗三次。稍吸干微量滴度板后, 向每井中加 100 μ l 细胞溶解缓冲液 (50mM 乙酸钠, pH 5.0, 0.5% Triton X - 100, 0.3mg/ml 磷酸对硝基苯酯 [Sigma])。于 37 $^{\circ}$ C 下孵化 60 分钟后, 加 50 μ l 1N NaOH 停止反应。用一台自动板读数器于 412nm 记录每井的吸光度。

表 I

样品	AvB3 IC50 (nM)	IIb/IIIa IC50 (nM)	M21 黑瘤细胞 IC50(nM)	人 PRP (μ M)
1	76.9	8350		> 200
2	0.54	51.2	0.25	200
3	498	72900	3050	
4	3.17	473	3.3	> 200
5	227	3150		
6	1.04	15.9		80
8	0.69	9.83	0.28	73.3
10	0.92	54.4	1.82	> 200
12	1.1	595	9.32	> 200
14	1.62	139	5.42	> 200
15	10.2	3830	202	> 200
17	2.66	137	3.64	> 200
19	303	72000		
21	2.44	1910		> 200
22	1.37	280		> 200
24	0.91	58.6	12.7	> 200
26	14.2	809		> 200
27	1.53	178		> 200
30	1.75	424	320	> 200
34	94.3	269		> 200
35	57.1	6.21		69.5
36 Step B	14.6	1580	143	> 200
37	0.88	13.9		> 20.0
39	12.2	1540		> 20.0
40	10.3	834		> 200
41	12.1	830		> 200
42	124	9800		
43	28.3	1640	188	> 200
44	0.33	998		> 20.0
45	0.69	39.5	2.54	167

样品	AvB3 IC50 (nM)	IIb/IIIa IC50 (nM)	M21 黑瘤细胞 IC50(nM)	人 PRP (μM)
46	5.34	1680	147	> 200
47	0.86	4270	1.18	> 200
51	9730	>100000		
52	3.62	139	11.7	> 200
53	54.6	930		> 200
54	10.7	175		> 200
55	4.77	117		> 200
56	3.12	65.3	6.87	> 200
57	1340	15300		
58	162	5740		
59	2.35	172	24.3	> 200
60(B)	1.21	72.7		> 200
60(C)	0.73	16.4	0.74	> 200
61	1.76	192	228	> 200
62	1.42	28.4		> 200
65	9.7	170	13.8	> 200
66	1.44	73.7	2.51	> 100
67	2.05	92.3	4.08	> 200
68	5.48	125		> 200
69	0.92	33.6	0.95	> 200
70	63	3240	924	> 200
71	20.4	202	1040	> 200
72	1.21	152		> 200
80	9.49	4.35		30
82	334	353		
83	3.39	97.7	11	> 200
84	2800	246		
85	6.65	8.07		
86	8.79	246		> 200
87	6.35	732		> 200
88	8.44	945	52.3	> 200

样品	AvB3 IC50 (nM)	IIb/IIIa IC50 (nM)	M21 黑瘤细胞 IC50(nM)	人 PRP (μ M)
89	1240	9830		
94	1.16	101	1	> 200
95	1.43	25.4		> 200
96	1810	5400		
97	26.9	1170	163	
98	146	500		
99	0.38	1.89	0.49	57.5
100	8560	>100000		
101	1680	65700		
103	16.6	19100		> 20.0
106	0.79	3140	0.81	> 200
107	6400	18700		
108	25.2	4870		> 200
109	575	>100000		
110	4.5	1860	177	> 200
112	284	6340		
113	276	100000		
114	3.26	2940	200	> 200
116	15500	>100000		
117	60.1	20100		> 200
119	3.61	11100	90.4	> 20.0
121	2840	>100000		
122	0.79	420		> 20.0
123	11800	85500		
124	22	317		> 20.0
126	2.48	2010		> 200
127	0.51	461		> 200
129	68.9	9460		> 200
130	47	2690		> 200
131	3.82	1760		> 20.0
135	50700	>100000		

样品	AvB3 IC50 (nM)	IIb/IIIa IC50 (nM)	M21 黑瘤细胞 IC50(nM)	人 PRP (μ M)
136	54.4	14200		> 20.0
137	16.2	6500		> 200
138	36.9	5820		> 200
139	23.8	16100		> 200
140	4590	>100000		
141	3.09	125		> 200
143	6700	>100000		
144	55.3	5830		> 200
145	2720	>100000		
146	14.3	879		> 200
150	5.74	631		> 200
155	5.05	81.1		> 200
158	10.1	547		
160	25.6	10400		
162	4.62	1340		>200
166	13000	45900		
168	2.29	269		
171	0.35	83.2		
173	0.5	17.4		
175	2.12	205		
177	0.58	137		>20.0
179	2.72	927		
181	132	22800		
183	1.58	258		
185	1.47	166		
187	1.31	264		
189	4.03	1980		
191	0.49	70.3		>20.0
193	2.56	209		>20.0
195	1.09	98		
198	114	37800		
200	0.48	1100		>200

样品	AvB3 IC50 (nM)	IIB/IIIA IC50 (nM)	M21 黑瘤细胞 IC50(nM)	人 PRP (μ M)
201	58.1	10800		
203	3.56	650		
205	1.68	1240		
206	78.5	22000		
207	0.9	148		
208	1.15	277		
209	0.83	140		
210	2.62	343		
211	0.47	607		
212	1.93	306		
213	2.93	334		
214	2.35	454		
215	0.41	656		
216	1	326		
217	74.8	78900		
219	2.29	253		
221	70.5	23.7		>200
222	2.02	112		>200
223	4.36	293		>200
224	0.71	25.9		
225	2.76	471		>20.0
226	7.07	2910		>200
227	14.1	2640		>200
228	3.36	583		>200
229	39.1	10600		
231	2.99	424		
232	19.1	12100		>200
233	3.31	647		>200
234	89.3	830		
235	0.54	29.9		
236	0.53	1250		
237	0.57	1950		
238	0.92	646		

样品	AvB3 IC50 (nM)	IIb/IIIa IC50 (nM)	M21 黑瘤细胞 IC50(nM)	人 PRP (μ M)
239	0.83	673		
240	49400	76400		
241	557	17200		
242	2.28	533		
243	0.35	23.6		
244	17.6	4560		
245	0.96	134		
246	7.24	802		
247	1.24	417		
248	12300	21000		
249	5.31	244		
251(B)	3.49	280		
251(C)	0.76	124		
252	1.52	213		
253	0.84	109		
254	16.5	6910		
255	28.4	6050		
256	0.58	22		
257	49.2	4660		
259	0.81	86.7		
260	0.74	65.3		
261	6.47	4710		
262	1.24	172		
263	4.19	2760		
264	2.18	574		
265	6.19	706		
266	0.77	1810		
267	131	43900		
268	0.67	7430		
269	209	25400		
270	5.51	9160		
271	29.9	4610		
272	893	8210		

样品	AvB3 IC50 (nM)	IIb/IIIa IC50 (nM)	M21 黑瘤细胞 IC50(nM)	人 PRP (μ M)
273	12.9	4160		
274	31.1	21200		
275	6.98	1200		
276	1.25	111		
277	1.41	198		
278	0.45	150		
279	7.12	637		
281	4.16	11500		
282	864	9770		
284	195	18400		
285	229	3170		
286	413	8090		
287	49.7	41.1		
288	8.62	1060		
289	0.9	621		
290	1.62	1020		
291	1.24	37.4		
292	3.55	337		
294	173	1990		
295	144	4560		
296	404	9450		
297	89.8	3920		
298	252	5560		
299	109	927		
362	0.84	7260		
363	2.12	509		
364	3.58	223		
365	16.9	8470		
366	0.44	91.3		
367	0.35	1540		