

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D285/10

A61K 31/433

A61P 3/10

C07D417/06



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03807887.2

[43] 公开日 2005 年 7 月 27 日

[11] 公开号 CN 1646508A

[22] 申请日 2003.4.2 [21] 申请号 03807887.2

[30] 优先权

[32] 2002. 4. 3 [33] US [31] 60/369,930

[32] 2002. 4. 3 [33] US [31] 60/369,779

[86] 国际申请 PCT/EP2003/003466 2003.4.2

[87] 国际公布 WO2003/082841 英 2003.10.9

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.8

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 G·M·科波拉 J·W·戴维斯

C·F·小朱厄尔 李毓津

J·R·韦尔林 D·M·斯佩贝克

T·M·斯塔姆斯 S·W·托皮欧

I·弗拉塔斯

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

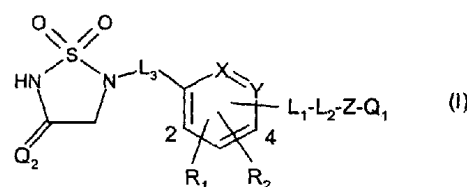
权利要求书 30 页 说明书 122 页

[54] 发明名称 作为 PTP 酶 1B 抑制剂的 5-取代的
1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3
-酮衍生物

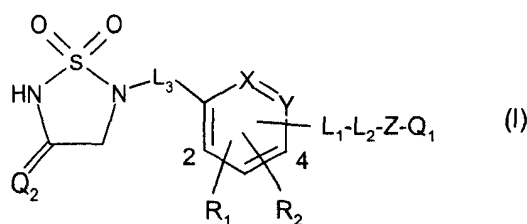
[57] 摘要

式(I)化合物提供了 PTP 酶的抑制剂,具体地讲,式 I 化合物抑制 PTP-1B 和 TC PTP,因而可以用于治疗与 PTP 酶活性有关的病症。本发明化合物还可以用作其它具有磷酸酪氨酸结合区、例如 SH2 结构域的酶的抑制剂。因此,式 I 化合物可以用于预防或治疗与肥胖有关的胰岛素抗性、葡萄糖不耐性、糖尿病、高血压和大小血管的缺血性疾病。本发明化合物还可以用于治疗、预防或控制大量伴有 2 型糖尿病的病症,包括高脂血症、高甘油三酯血症、动脉粥样硬化、血管再狭窄、肠易激综合征、胰腺炎、脂肪细胞肿瘤与癌(例如脂肉瘤)、血脂异常和其它指示有胰岛素抗性的障碍。另外,本发明化合物可以用于治疗或预防癌症、骨质疏松、神经变性与感染性疾病和牵涉炎症与免疫系统

的疾病。



1. 下式化合物



其中

R_1 是氢、卤素、羟基、烷氧基、羧基、氰基、硝基、三氟甲基、炔基、烷硫基、杂芳烷基、杂芳烷氧基或杂芳氧基，其条件是当 L_3 是 $-(CHR)_s-$ ，其中 s 是零时， R_1 位于2-位；或者

R_1 是可选被取代的烷基、链烯基、可选被取代的氨基、芳烷基、芳烷氧基、芳烷硫基、芳氧基、芳硫基或环烷基，其条件是当

(i) R_1 位于2-位， L_3 是 $-(CHR)_s-$ ，其中 s 是零；

(ii) X和Y各自是CH；和

(iii) Q_2 是氧

时，在对位被亚甲基或亚乙基桥连的含氮杂环取代的单环芳基不构成 R_1 的一部分；或者

C- R_1 可以被氮或N→O代替；或者

R_1 和 R_2 联合与 R_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成可选被取代的稠合的5-至6-元芳族或杂芳族环，其条件是 R_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接；或者

R_2 是氢、卤素、羟基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、可选被取代的氨基、可选被取代的烷基、烷硫基、芳烷基、杂芳烷基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、芳烷硫基、芳氧基、杂芳氧基、芳硫基或环烷基；或者

R_2 是 $-C(O)R_3$ ，其中

R_3 是羟基或可选被取代的烷氧基；或者

R_3 是 $-NR_4R_5$ ，其中 R_4 和 R_5 独立地是氢、可选被取代的烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基；

L_1 是单键；或者

L_1 是碳，它联合 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成可选被取代的稠合的5-或6-元芳族或杂芳族环，其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接；或者

L_1 是CH或氮，它联合 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成稠合的5-至7-元环，该环可以被一个或两个选自氧、氮和硫的杂原子所中断，其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接；或者

L_1 是CH、氧、硫或氮且 L_2 是碳，它联合 L_1 、 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成可选被取代的稠合的5-或6-元芳族或杂芳族环，其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接；或者

L_1 是 $-\text{CH}_2-$ 、氧、硫或 $-\text{NR}_6-$ 且 L_2 是CH，它联合 L_1 、 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成稠合的5-至7-元环，该环可以被一个或两个选自氧、氮和硫的杂原子所中断，其中

R_6 是氢、可选被取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨基甲酰基、磺酰基或酰基，其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接；

L_2 是 $-(\text{CHR}_7)_n-$ ，其中

R_7 是氢、羟基、烷氧基、羧基、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂芳基；

n 是零或整数1至4；

Z 是 $-(\text{CHR}_8)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CHR}_8)_r-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{CHR}_8)_r-$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_9(\text{CHR}_8)_r-$ ，其中

R_8 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基；

R_9 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、氨基甲酰基、磺酰基、酰基或酰基氨基；

m 和 r 独立地是零或整数1或2；

Q_1 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基，其条件是

(i)当 R_1 和 R_2 是氢；

X 和 Y 各自是 CH ；

L_1 是位于4-位的单键；

L_2 是 $-(CHR_7)_n-$ ，其中 n 是零；

L_3 是 $-(CHR)_s-$ ，其中 s 是零；

Z 是 $-(CH_2)_mO(CHR_8)_r-$ ，其中 R_8 是氢， m 是零， r 是2；和

Q_2 是氧

时， Q_1 不是2-苯基噁唑-4-基；或者

(ii)当 R_1 和 R_2 是氢；

X 和 Y 各自是 CH ；

L_1 是单键；

L_2 是 $-(CHR_7)_n-$ ，其中 n 是零；

L_3 是 $-(CHR)_s-$ ，其中 R 是氢， s 是1；

Z 是 $-(CHR_8)_m-$ ，其中 m 是零；和

Q_2 是氧

时， Q_1 不是氢；或者

Q_1 是 $-C(O)NR_{4a}R_{5a}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-S(O)_qR_{10}$ ，其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的； R_{10} 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基； q 是整数1或2；或者

Q_1 是式
$$\begin{array}{c} W_1 \\ \diagup \\ -C-R_{11} \\ \diagdown \\ U_1-V_1 \end{array}$$
 的基团，其中

W_1 是芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；或者

W_1 是 $-C(O)R_{3a}$ ，其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基；或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$ ，其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的；

R_{11} 是氢、烷基或芳基；

U_1 是 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-(CH_2)_r-$ ，其中 r 是如关于 Z 所定义的；

V_1 是羟基、烷氧基、芳基、杂芳基、可选被取代的烷基或环烷基；
或者

V_1 是 $-NR_{4b}R_{5b}$ ，其中 R_{4b} 和 R_{5b} 是如 R_4 和 R_5 所定义的，其条件是

(i) L_2 是 $-(CHR_7)_n-$ ，其中 n 是整数1或2；和

(ii) Z 是 $-(CHR_8)_m-$ ，其中 m 是零；或者

Q_1 是式
$$\begin{array}{c} W_2 \\ | \\ -C-R_{11} \\ | \\ U_2-V_2 \end{array}$$
 的基团，其中

W_2 是 $-C(O)R_{3a}$ ，其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基；或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$ ，其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的；

R_{11} 是氢、烷基或芳基；

U_2 是 $-(CH_2)_p-$ ，其中 p 是零或1；

V_2 是 $-NR_{4b}C(O)R_{5b}$ 、 $-NR_{4b}C(O)OR_{5b}$ 、 $-NR_{4b}C(O)NR_{4c}R_{5b}$ 或
 $-NR_{4b}S(O)_2R_{5b}$ ，其中 R_{4b} 和 R_{4c} 是如 R_4 所定义的， R_{5b} 具有如 R_5 所定
义的含义，其条件是

(i) L_2 是 $-(CHR_7)_n-$ ，其中 n 是整数1或2；和

(ii) Z 是 $-(CHR_8)_m-$ ，其中 m 是零；或者

Q_1 是式
$$\begin{array}{c} W_3 \\ | \\ -C-R_{11} \\ | \\ U_3-V_3 \end{array}$$
 的基团，其中

W_3 是 $-C(O)R_{3a}$ ，其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基；或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$ ，其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的；

R_{11} 是氢、烷基或芳基；

U_3 是 $-(CH_2)_p-$ ，其中 p 是零或1；

V_3 是 $-NHC(O)CHR_{4b}NHC(O)R_{12}$ ，其中 R_{4b} 是如 R_4 所定义的， R_{12}
是氢、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、可选被取代的烷基、
烷氧基或环烷基；或者

R_{12} 是 $-NR_{4c}R_{5b}$ ，其中 R_{4c} 和 R_{5b} 是如 R_4 和 R_5 所定义的，其条件是

(i) L_2 是 $-(CHR_7)_n-$ ，其中 n 是整数1或2；和

(ii) Z是 $-(\text{CHR}_8)_m-$, 其中m是零;

L_3 是 $-(\text{CHR})_s-$, 其中

R是氢、羧基、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂芳基;

s是零或整数1至3;

Q_2 是氧、硫或 NR_{13} , 其中

R_{13} 是氢、羟基或低级烷基;

X和Y独立地是CH或氮; 或者

$-X=Y-$ 是硫、氧或 $-\text{NR}_{14}-$, 其中

R_{14} 是氢、可选被取代的烷基、烷氧基羰基、酰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、氨基甲酰基或磺酰基;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

2. 根据权利要求1的化合物, 其中

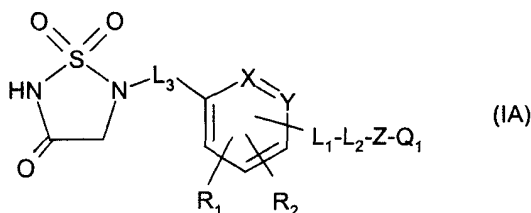
Q_2 是氧;

X和Y各自是CH; 或者

$-X=Y-$ 是硫;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

3. 根据权利要求2的下式化合物



其中

R_1 是氢、卤素、羟基、烷氧基、三氟甲基、烷硫基、杂芳烷基或杂芳烷氧基, 其条件是当 L_3 是 $-(\text{CHR})_s-$ 且其中s是零时, R_1 位于2-位; 或者

R_1 是可选被取代的烷基、芳烷基、芳烷氧基或芳氧基, 其条件是当

(i) R_1 位于2-位, L_3 是 $-(\text{CHR})_s-$, 其中s是零; 和

(ii) X和Y各自是CH

时, 在对位被亚甲基或亚乙基桥连的含氮杂环取代的单环芳基不构成 R_1 的一部分;

R_2 是氢; 或者

R_2 是 $-C(O)R_3$, 其中

R_3 是羟基或可选被取代的烷氧基; 或者

R_3 是 $-NR_4R_5$, 其中 R_4 和 R_5 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

L_1 是单键; 或者

L_1 是碳, 它联合 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成可选被取代的稠合的5-或6-元芳族或杂芳族环, 其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接; 或者

L_1 是CH或氮, 它联合 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成稠合的5-至7-元环, 该环可以被一个或两个选自氧、氮和硫的杂原子所中断, 其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接; 或者

L_1 是CH、氧、硫或氮且 L_2 是碳, 它联合 L_1 、 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成可选被取代的稠合的5-或6-元芳族或杂芳族环, 其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接; 或者

L_1 是 $-CH_2-$ 、氧、硫或 $-NR_6-$ 且 L_2 是CH, 它联合 L_1 、 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成稠合的5-至7-元环, 该环可以被一个或两个选自氧、氮和硫的杂原子所中断, 其中

R_6 是氢、可选被取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨基甲酰基、磺酰基或酰基, 其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接;

L_2 是 $-(CHR_7)_n-$, 其中

R_7 是氢;

n 是零或整数1或2;

Z 是 $-(CHR_8)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO(CHR_8)_r-$ 、 $-(CH_2)_mS(CHR_8)_r-$ 或 $-(CH_2)_mNR_9(CHR_8)_r-$, 其中

R_8 是氢或可选被取代的烷基;

R_9 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基或酰基;

m 和 r 独立地是零或整数1或2;

Q_1 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基,其条件是

(i)当 R_1 和 R_2 是氢;

X 和 Y 各自是 CH ;

L_1 是位于4-位的单键;

L_2 是 $-(CHR_7)_n-$, 其中 n 是零;

L_3 是 $-(CHR)_s-$, 其中 s 是零; 和

Z 是 $-(CH_2)_mO(CHR_8)_r-$, 其中 R_8 是氢, m 是零, r 是2

时, Q_1 不是2-苯基嘧啶-4-基; 或者

(ii)当 R_1 和 R_2 是氢;

X 和 Y 各自是 CH ;

L_1 是单键;

L_2 是 $-(CHR_7)_n-$, 其中 n 是零;

L_3 是 $-(CHR)_s-$, 其中 R 是氢, s 是1; 和

Z 是 $-(CHR_8)_m-$, 其中 m 是零

时, Q_1 不是氢; 或者

Q_1 是 $-C(O)NR_{4a}R_{5a}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-S(O)_qR_{10}$, 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的; R_{10} 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基; q 是整数1或2; 或者

Q_1 是式
$$\begin{array}{c} W_1 \\ \diagup \\ -C- \\ \diagdown \\ U_1-V_1 \end{array} R_{11}$$
 的基团, 其中

W_1 是芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基; 或者

W_1 是 $-C(O)R_{3a}$, 其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基; 或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$, 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的;

R_{11} 是氢、烷基或芳基;

U_1 是 $-C(O)-$ 或 $-(CH_2)_r-$, 其中 r 是如关于 Z 所定义的;

V_1 是羟基、烷氧基、芳基、杂芳基、可选被取代的烷基或环烷基;

或者

V_1 是 $-NR_{4b}R_{5b}$, 其中 R_{4b} 和 R_{5b} 是如 R_4 和 R_5 所定义的, 其条件是

(i) L_2 是 $-(CHR_7)_n-$, 其中 n 是整数1或2; 和

(ii) Z 是 $-(CHR_8)_m-$, 其中 m 是零; 或者

Q_1 是式
$$\begin{array}{c} W_2 \\ | \\ -C-R_{11} \\ | \\ U_2-V_2 \end{array}$$
 的基团, 其中

W_2 是 $-C(O)R_{3a}$, 其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基; 或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$, 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的;

R_{11} 是氢、烷基或芳基;

U_2 是 $-(CH_2)_p-$, 其中 p 是零或1;

V_2 是 $-NR_{4b}C(O)R_{5b}$ 、 $-NR_{4b}C(O)OR_{5b}$ 、 $-NR_{4b}C(O)NR_{4c}R_{5b}$ 或 $-NR_{4b}S(O)_2R_{5b}$, 其中 R_{4b} 和 R_{4c} 是如 R_4 所定义的, R_{5b} 具有如 R_5 所定义的含义, 其条件是

(i) L_2 是 $-(CHR_7)_n-$, 其中 n 是整数1或2; 和

(ii) Z 是 $-(CHR_8)_m-$, 其中 m 是零; 或者

Q_1 是式
$$\begin{array}{c} W_3 \\ | \\ -C-R_{11} \\ | \\ U_3-V_3 \end{array}$$
 的基团, 其中

W_3 是 $-C(O)R_{3a}$, 其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基; 或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$, 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的;

R_{11} 是氢、烷基或芳基;

U_3 是 $-(CH_2)_p-$, 其中 p 是零或1;

V_3 是 $-NHC(O)CHR_{4b}NHC(O)R_{12}$, 其中 R_{4b} 是如 R_4 所定义的, R_{12} 是氢、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、可选被取代的烷基、烷氧基或环烷基; 或者

R_{12} 是 $-NR_{4c}R_{5b}$, 其中 R_{4c} 和 R_{5b} 是如 R_4 和 R_5 所定义的, 其条件是

(i) L_2 是 $-(CHR_7)_n-$, 其中 n 是整数1或2; 和

(ii) Z 是 $-(CHR_8)_m-$, 其中 m 是零;

L_3 是 $-(CHR)_s-$, 其中

R是氢;

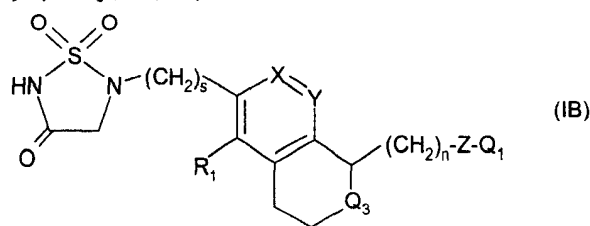
s是零或整数1至3;

X和Y各自是CH; 或者

-X=Y-是硫;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

4. 根据权利要求3的下式化合物



其中

R_1 是氢、卤素、羟基、烷氧基、三氟甲基、可选被取代的烷基、烷硫基、芳烷基、芳烷氧基、芳氧基、杂芳烷基或杂芳烷氧基;

n是零或整数1或2;

Z是 $-(CHR_8)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO(CHR_8)_r-$ 、 $-(CH_2)_mS(CHR_8)_r-$ 或 $-(CH_2)_mNR_9(CHR_8)_r-$, 其中

R_8 是氢;

R_9 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基或酰基;

m和r独立地是零或整数1或2;

Q_1 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基; 或者

Q_1 是 $-C(O)NR_{4a}R_{5a}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-S(O)_qR_{10}$, 其中

R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

R_{10} 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

q是整数1或2;

s是零或整数1或2;

Q_3 是O、S或 $-NR_{6a}-$, 其中

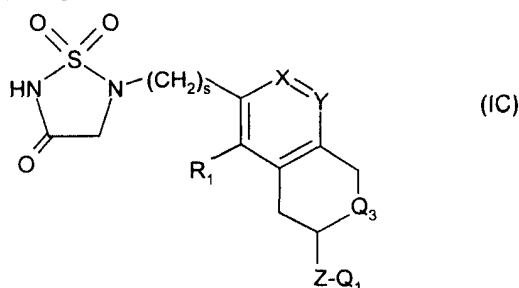
R_{6a} 是氢、可选被取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨基甲酰基、磺酰基或酰基；

X和Y各自是CH；或者

-X=Y-是硫；

或其药学上可接受的盐；或其前体药物衍生物。

5. 根据权利要求3的下式化合物



其中

R_1 是氢、卤素、羟基、烷氧基、三氟甲基、可选被取代的烷基、烷硫基、芳烷基、芳烷氧基、芳氧基、杂芳烷基或杂芳烷氧基；

Z是 $-(CHR_8)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO(CHR_8)_r-$ 、 $-(CH_2)_mS(CHR_8)_r-$ 或 $-(CH_2)_mNR_9(CHR_8)_r-$ ，其中

R_8 是氢；

R_9 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基或酰基；

m和r独立地是零或整数1或2；

Q_1 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基；或者

Q_1 是 $-C(O)NR_{4a}R_{5a}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-S(O)_qR_{10}$ ，其中

R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基；

R_{10} 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基；

q是整数1或2；

s是零或整数1或2；

Q_3 是O、S或 $-NR_{6a}-$ ，其中

R_{6a} 是氢、可选被取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨基甲酰基、磺酰基或酰基；

X和Y各自是CH；或者

-X=Y-是硫；

或其药学上可接受的盐；或其前体药物衍生物。

6. 根据权利要求3的化合物，其中

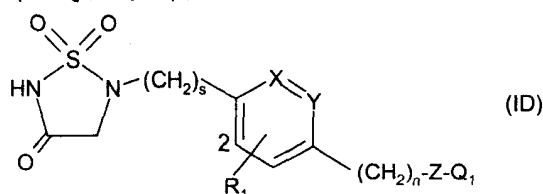
R_2 是氢；

L_1 是单键；

L_2 是 $-(CH_2)_n-$ ，其中n是零或整数1或2；

或其药学上可接受的盐；或其前体药物衍生物。

7. 根据权利要求6的下式化合物



其中

R_1 是氢、卤素、羟基、烷氧基、三氟甲基或烷硫基，其条件是当s是零时， R_1 位于2-位；或者

R_1 是可选被取代的烷基、芳烷基、芳烷氧基或芳氧基，其条件是当

(i) R_1 位于2-位，s是零；和

(ii) X和Y各自是CH

时，在对位被亚甲基或亚乙基桥连的含氮杂环取代的单环芳基不构成 R_1 的一部分；

n是零或整数1或2；

s是零或1；

Z是 $-(CHR_8)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO(CHR_8)_r-$ 、 $-(CH_2)_mS(CHR_8)_r-$ 或 $-(CH_2)_mNR_9(CHR_8)_r-$ ，其中

R_8 是氢；

R_9 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基或酰基；

m 和 r 独立地是零或整数1或2;

Q_1 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基, 其条件是

(i) 当 R_1 是氢;

X 和 Y 各自是 CH ;

n 是零;

s 是零; 和

Z 是 $-(CH_2)_mO(CHR_8)_r-$, 其中 R_8 是氢, m 是零, r 是2

时, Q_1 不是2-苯基噁唑-4-基; 或者

(ii) 当 R_1 是氢;

X 和 Y 各自是 CH ;

n 是零;

s 是1; 和

Z 是 $-(CHR_8)_m-$, 其中 m 是零

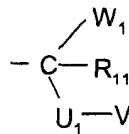
时, Q_1 不是氢; 或者

Q_1 是 $-C(O)NR_{4a}R_{5a}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-S(O)_qR_{10}$, 其中

R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

R_{10} 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

q 是整数1或2; 或者



Q_1 是式 $\begin{array}{c} W_1 \\ \diagup \\ -C- \\ \diagdown \\ U_1-V_1 \end{array} R_{11}$ 的基团, 其中

W_1 是芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基; 或者

W_1 是 $-C(O)R_{3a}$, 其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基; 或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$, 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

R_{11} 是氢、烷基或芳基;

U_1 是 $-C(O)-$ 或 $-(CH_2)_r-$, 其中 r 是如关于 Z 所定义的;

V_1 是羟基、烷氧基、芳基、杂芳基、可选被取代的烷基或环烷基；
或者

V_1 是 $-NR_{4b}R_{5b}$ ，其中 R_{4b} 和 R_{5b} 是如 R_{4a} 和 R_{5a} 所定义的，其条件是

(i) n 是整数1或2；和

(ii) Z 是 $-(CHR_8)_m-$ ，其中 m 是零；或者

Q_1 是式
$$\begin{array}{c} W_2 \\ | \\ -C-R_{11} \\ | \\ U_2-V_2 \end{array}$$
 的基团，其中

W_2 是 $-C(O)R_{3a}$ ，其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基；或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$ ，其中 R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基；

R_{11} 是氢、烷基或芳基；

U_2 是 $-(CH_2)_p-$ ，其中 p 是零或1；

V_2 是 $-NR_{4b}C(O)R_{5b}$ 、 $-NR_{4b}C(O)OR_{5b}$ 、 $-NR_{4b}C(O)NR_{4c}R_{5b}$ 或 $-NR_{4b}S(O)_2R_{5b}$ ，其中 R_{4b} 和 R_{4c} 是如 R_{4a} 所定义的， R_{5b} 具有如 R_{5a} 所定义的含义，其条件是

(i) n 是整数1或2；和

(ii) Z 是 $-(CHR_8)_m-$ ，其中 m 是零；或者

Q_1 是式
$$\begin{array}{c} W_3 \\ | \\ -C-R_{11} \\ | \\ U_3-V_3 \end{array}$$
 的基团，其中

W_3 是 $-C(O)R_{3a}$ ，其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基；或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$ ，其中 R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基；

R_{11} 是氢、烷基或芳基；

U_3 是 $-(CH_2)_r-$ ，其中 r 是零或1；

V_3 是 $-NHC(O)CHR_{4b}NHC(O)R_{12}$ ，其中 R_{4b} 是如 R_{4a} 所定义的， R_{12} 是氢、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、可选被取代的烷基、烷氧基或环烷基；或者

R_{12} 是 $-NR_{4c}R_{5b}$, 其中 R_{4c} 是如 R_{4a} 所定义的, R_{5b} 具有如 R_{5a} 所定义的含义, 其条件是

(i) n 是整数1或2; 和

(ii) Z 是 $-(CHR_8)_m-$, 其中 m 是零;

X 和 Y 各自是 CH ; 或者

$-X=Y-$ 是硫;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

8. 根据权利要求7的化合物, 其中

$-X=Y-$ 是硫;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

9. 根据权利要求7的化合物, 其中

R_1 是溴;

X 和 Y 各自是 CH ;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

10. 根据权利要求7的化合物, 其中

n 是零;

s 是1;

Z 是 $-(CH_2)_m-$, 其中 m 是零;

Q_1 是 $-C(O)NR_{4a}R_{5a}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-S(O)_qR_{10}$, 其中

R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

R_{10} 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

q 是整数1或2;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

11. 根据权利要求7的化合物, 其中

n 是整数1或2;

Z 是 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO(CH_2)_r-$ 或 $-(CH_2)_mS(CH_2)_r-$, 其中

m是零;

r是零或1;

Q_1 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

12. 根据权利要求7的化合物, 其中

n是整数1或2;

Z是 $-(CH_2)_mNR_9(CH_2)_r-$, 其中

R_9 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基或酰基;

m是零;

r是零或1;

Q_1 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基; 或者

Q_1 是 $-C(O)NR_{4a}R_{5a}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-S(O)_qR_{10}$, 其中

R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

R_{10} 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

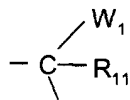
q是整数1或2;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

13. 根据权利要求7的化合物, 其中

n是整数1或2;

Z是 $-(CH_2)_m-$, 其中m是零;



Q_1 是式 $\begin{array}{c} W_1 \\ \diagup \\ -C- \\ \diagdown \\ R_{11} \end{array} U_1-V_1$ 的基团, 其中

W_1 是芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基;

R_{11} 是氢、烷基或芳基;

U_1 是 $-C(O)-$ 或 $-(CH_2)_r-$, 其中r是零;

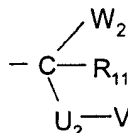
V_1 是芳基、杂芳基、可选被取代的烷基或环烷基;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

14. 根据权利要求7的化合物, 其中

n 是1;

Z 是 $-(CH_2)_m-$, 其中 m 是零;



Q_1 是式 U_2-V_2 的基团, 其中

W_2 是 $-C(O)R_{3a}$, 其中 R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$, 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

R_{11} 是氢;

U_2 是 $-(CH_2)_p-$, 其中 p 是零;

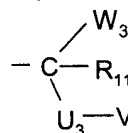
V_2 是 $-NR_{4b}C(O)R_{5b}$ 、 $-NR_{4b}C(O)OR_{5b}$ 、 $-NR_{4b}C(O)NR_{4c}R_{5b}$ 或 $-NR_{4b}S(O)_2R_{5b}$, 其中 R_{4b} 和 R_{4c} 是如 R_{4a} 所定义的, R_{5b} 具有如 R_{5a} 所定义的含义;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

15. 根据权利要求7的化合物, 其中

n 是1;

Z 是 $-(CH_2)_m-$, 其中 m 是零;



Q_1 是式 U_3-V_3 的基团, 其中

W_3 是 $-C(O)R_{3a}$, 其中 R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$, 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

R_{11} 是氢;

U_3 是 $-(CH_2)_p-$, 其中 p 是零;

V_3 是 $-NHC(O)CHR_{4b}NHC(O)R_{12}$, 其中 R_{4b} 是如 R_{4a} 所定义的, R_{12} 是氢、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、可选被取代的烷基或烷氧基; 或者

R_{12} 是 $-NR_{4c}R_{5b}$, 其中 R_{4c} 和 R_{5b} 是如 R_{4a} 和 R_{5a} 所定义的;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

16. 根据权利要求1的化合物, 选自:

5-萘-1-基甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
N-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺;
[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯;
5-(4-氨基甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺;
[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯;
3-苄基-N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-丙酰胺;
5-(3-碘-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(3-硝基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(3-氨基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
N-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺;
1,1-二氧代-5-吡啶-4-基甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(4-氨基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
N-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-丁酰胺;
1-丙基-3-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-脲;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸甲酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸;
2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸;
5-(2-甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
1,1-二氧代-5-吡啶-3-基甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
1,1-二氧代-5-吡啶-2-基甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(6-氨基-吡啶-3-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
1,1-二氧代-5-噻吩-2-基甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(4-甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(4-氨基-2-溴-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺;
N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-甲磺酰胺;

N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-甲磺酰胺;
5-(4-甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
氨基-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酸;
2-氨基-N-丙基-2-[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺;
2-氨基-N-丙基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺;
2,2,2-三氟-N-{丙基氨基甲酰基-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-甲基}-乙酰胺;
2-甲磺酰氨基-N-丙基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺;
2-乙酰氨基-N-丙基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-丙酰胺;
2-乙酰氨基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-丙二酸二乙酯;
2-氨基-N-丙基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-丙酰胺;
2-乙酰氨基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-丙酸乙酯;
苄基-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-乙酸;
1,1-二氧代-5-苄乙基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-[2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-[2-(3,4-二甲氧基-苄基)-乙基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-[2-(2-氟-苄基)-乙基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-[2-(4-氨基-苄基)-乙基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
2,2,2-三氟-N-{4-[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-乙基]-苄基}-乙酰胺;
N-{4-[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-乙基]-苄基}-丁酰胺;
1,1-二氧代-5-(2-吡啶-3-基-乙基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
1,1-二氧代-5-(2-吡啶-4-基-乙基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
3-苄基-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-丙酸;
5-[2-(3-氨基-苄基)-乙基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(4-氨基甲基-萘-1-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-[2-甲基-1-(3-甲基-丁基)-1H-苯并咪唑-5-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(4-甲氧基-喹啉-7-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(4-异丁氧基-喹啉-7-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
{(1-丁基氨基甲酰基-3-苯基-丙基)-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸;
{[丁基氨基甲酰基-(4-乙基-苯基)-甲基]-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸;
{[丁基氨基甲酰基-(3-苯氧基-苯基)-甲基]-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸;
{[丁基氨基甲酰基-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸;
{[(2-溴-苯基)-丁基氨基甲酰基-甲基]-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸;
(丁基氨基甲酰基-萘-2-基-甲基)-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸;
{[丁基氨基甲酰基-(4-氯-苯基)-甲基]-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸;
{[(3-苄氧基-苯基)-丁基氨基甲酰基-甲基]-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸;
{[(E)-1-丁基氨基甲酰基-3-苯基-烯丙基]-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸;
N-(1-丁基氨基甲酰基-3-苯基-丙基)-N-(4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基)-氨基-乙酸;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-甲磺酰基-苄酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-氯-苄酯;

4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-丁基-苄酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-羟基甲基-苄酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-苯乙基-苄酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸联苯-2-基甲酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-二氟甲氧基-苄酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-(羧基-二氟-甲基)-噻吩-2-基甲酯;
[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基甲磺酰基]-乙酸乙酯;
[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄硫基]-乙酸乙酯;
5-[4-(3-甲基-丁硫基甲基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-乙基-丁酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸环丁基甲酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸环戊基甲酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-甲基-戊酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2,4,4-三甲基-戊酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸环己基甲酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸1,2-二甲基-丙酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸环戊酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-甲基-丁酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-甲硫基-乙酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-羧基甲硫基-乙酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-硝基-呋喃-2-基甲酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸吡啶-2-基甲酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-羟基甲基-苄酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-甲磺酰基-苄酯;
(4-{4-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰氨基]-丁基}-苯基)-乙酸;

(4-{3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰氨基]-丙基}-苯基)-乙酸;

4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-二甲基氨基甲基-咪喃-2-基甲酯;

(S)-2-乙酰氨基-N-[(S)-1-戊基氨基甲酰基-2-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-乙基]-3-苯基-丙酰胺;

5-(1H-咪唑-5-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

1,1-二氧代-5-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[4-(4-苄基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-乙酸;

5-(4-苯甲酰基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-萘-2-基甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[4-(4-甲基-戊酰基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[3-(2-氟-苯氧基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

3-{2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-乙氧基}-苯甲酸;

1-(3-甲基-丁基)-6-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-1H-喹啉-2-酮;

5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸甲基-苄乙基-酰胺;

5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸(2-噻吩-2-基-乙基)-酰胺;

5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸苄乙基-酰胺;

[4-(2-{[5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-羰基]-氨基}-乙基)-苯基]-乙酸;

5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸4-羧基-苄酯;

5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸异丁酯;

5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸异丁基-酰胺;

2-氨基-N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺;

4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-羧基-苄酯;

1,1-二氧代-5-(3-苯氧基-苄基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

3-硝基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸;
5-(4-羟基甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
2-氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸甲酯;
5-(4-羟基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-硝基-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸;
5-氨基-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸;
5-(4-氯-3-甲氧基-5-硝基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(2-硝基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(3-甲基-2-硝基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(3-甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
1,1-二氧代-5-(3-苄基-丙基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(4-丁氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
1,1-二氧代-5-(2-三氟甲基-苄基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
3-氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸;
4-[5-氨基-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-丁酸;
5-(2-甲基-3-硝基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(4-甲基-3-硝基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(5-甲基-2-硝基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(2-氨基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-异吲哚-1,3-二酮;
2-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-异吲哚-1,3-二酮;
5,5'-[1,4-亚苄基双(亚甲基)双[1,2,5-噻二唑烷-3-酮], 1,1-二氧化物;
N-[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-草酰氨酸;
5-(3-羟基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
2-氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸;
5-[5-(4-硝基-苄基)-呋喃-2-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(3-羟基甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(3-氨基-5-羟基甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(3-氨基-4-甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(2-氨基-3-甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(3-氨基-2-甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(2-氨基-5-甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
2,2,2-三氟-N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-吡啶-2-甲脒;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-吡啶-2-甲酸乙酯;
5-(3,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(3-氨基-5-羟基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(3,5-二甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
(S)-3-苄基-2-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基氨基]-丙酸乙酯;
(S)-3-苄基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基氨基]-丙酸乙酯;
2-氨基-5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸甲酯;
2-乙酰氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸甲酯;
5-(2-苄基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(2,4-双-三氟甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
1,1-二氧代-5-(2,4,6-三氟-苄基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(2-溴-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5,5'-[[1,1'-联苯]-2,2'-二基]双(亚甲基)双[1,2,5-噻二唑烷-3-酮], 1,1-二氧化物;
5-(4-乙氨基甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
2-乙酰氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸;
2-氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸乙酯;
1,1-二氧代-5-[4-(苄乙基氨基-甲基)-苄基]-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
5-(4-二乙氨基甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

2-氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸苄酯;
N-苄基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰胺;
5-(5-二甲基氨基甲基-咪唑-2-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
N-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰胺;
N-(3-甲基-丁基)-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰胺;
(S)-3-苯基-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-丙酸;
(R)-3-苯基-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-丙酸;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸苄酯;
[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯氧基]-乙酸;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸异丁酯;
2-氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸异丁酯;
[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯氧基]-乙酸甲酯;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-羧基甲氧基-苄酯;
5-(5-氨基甲基-噻吩-2-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
4-{2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基氨基]-乙基}-苯甲酸;
[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯氧基]-乙酸异丁酯;
[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯氧基]-乙酸苄酯;
N-异丁基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰胺;
5-(5-二乙氨基甲基-噻吩-2-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
4-(2-{[5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-基甲基]-氨基}-乙基)-苯甲酸;
3-硝基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸甲酯;
3-硝基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸乙酯;
3-硝基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸异丁酯;
5-(4-乙氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
1,1-二氧代-5-(3-三氟甲基-苄基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-羧基甲基-苄酯;

- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸苯乙酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-苯基氨基-乙酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-(3-甲氧基-苯基)-乙酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2,2-二甲基-丙酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-甲氧羰基-2-甲基-丙酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2,2,4-三甲基-戊酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸(3aR,4S,5R,6aS)-5-苯甲酰氧基-2-氧代-六氢-环戊二烯并[b]呋喃-4-基甲酯;
- 6-{[5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-基甲基]-氨基}-己酸;
- 5-{5-[(3-甲基-丁基氨基)-甲基]-噻吩-2-基甲基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-甲基-4-硝基-苄酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-氯-4-甲基-苄酯;
- 5-[5-(异丁基氨基-甲基)-噻吩-2-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-乙氧羰基-戊酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-(3-氯-苯基)-乙酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-间-甲苯基-乙酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酯;
- (R)-3-苯基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基氨基]-丙酸乙酯;
- 5-[4-(苄基氨基-甲基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-甲基-苄酯;

- 4-甲基-6-{[5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-基甲基]-氨基}-己酸;
- 4-[(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)甲基]-苯甲酸[4-(甲氧羰基)-苯基]甲酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-环己基-2-甲基-丙酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-苯氧基-丙酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-三氟甲基-苄酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-三氟甲基-苄酯;
- 4-[(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)甲基]-苯甲酸2-(4-羧基苯基)乙酯;
- 5-[5-(3-甲基-丁酰基)-噻吩-2-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 3-[[[4-[(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)甲基]苯甲酰基]-氧基]甲基]苯甲酸;
- 5-[4-(异丁基氨基-甲基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-{4-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-苄基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸萘-1-基甲酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-硝基-苄酯;
- (4-{2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰氨基]-乙基}-苯基)-乙酸;
- 5-[5-(4-甲基-戊酰基)-噻吩-2-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-硝基-苄酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-(羧基甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙酯;
- 5-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰氧基甲基]-噻吩-2-甲酸;
- 5-[4-(4-苄基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸联苯-4-基甲酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-乙酰氨基-苄酯;

- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-苄基-苄酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-甲基-苄酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-甲基-3-硝基-苄酯;
- 甘氨酸, N-(氨基磺酰基)-N-[[4-[[[(2-苄基乙基)硫基]甲基]苄基]甲基]-, 甲酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-羧基甲基-苄酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-甲基-3-硝基-苄酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-氟-2-三氟甲基-苄酯;
- 4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-甲基-2-硝基-苄酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸邻-甲苯酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-(羧基甲基-甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸苯酯
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-异丁基氨基甲酰基-噻吩-2-基甲酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸萘-2-基甲酯;
- N,N-二异丁基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰胺;
- {4-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-乙酸;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸萘-2-酯;
- 5-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰氧基甲基]-噻吩-2-甲酸异丁酯;
- 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-氨基甲酰基-噻吩-2-基甲酯;
- 5-[4-(4-苄基-哌嗪-1-羧基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-(3-苯基-丙酰基)-噻吩-2-基甲酯;

4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-苄基氨基甲酰基-噻吩-2-基甲酯;

1,1-二氧代-5-苯基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(2,4-二氨基-苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯甲酸甲酯;

3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯甲酸;

5-(4-氨基甲基-苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙酸甲酯;

[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙酸;

5-(2,4-二甲氧基苯基)-1,1-二氧代-[1,2,5]噻二唑烷-3-酮钾盐;

N-苄基-2-[3-甲基-4-(1,1,4-三氧代-[1,2,5]噻二唑烷-2-基)-苯氧基]-乙酰胺;

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-[1,2,5]噻二唑烷-2-基)-苄基]-3,4-二氢-1H-苯并[1,4]二氮杂萘-2,5-二酮;

5-(4-碘-苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

(S)-2-氨基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酸苄酯;

(S)-2-氨基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酸;

(S)-2-乙酰氨基-N-[(S)-1-戊基氨基甲酰基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基]-3-苯基-丙酰胺;

(S)-2-乙酰氨基-3-苯基-N-[(S)-1-(4-苯基-丁基氨基甲酰基)-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基]-丙酰胺;

[4-(2-[(S)-2-[(S)-2-乙酰氨基-3-苯基-丙酰氨基]-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰氨基]-乙基)-苯基]-乙酸;

2-[4-(2-苯甲酰氨基-2-[1-氨基甲酰基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基氨基甲酰基]-乙基)-苯氧基]-丙二酸;

(S)-2-(联苯-4-磺酰氨基)-N-戊基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺;

(S)-2-(联苯-4-磺酰氨基)-N-(4-苯基-丁基)-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺;

(S)-2-苯磺酰氨基-N-戊基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺;

(S)-2-苯磺酰氨基-N-(4-苯基-丁基)-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺;

(S)-2-苯磺酰氨基-N-(3,3-二苯基-丙基)-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺;

(S)-2-乙酰氨基-N-[(S)-2-[3-溴-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-1-(4-苯基-丁基氨基甲酰基)-乙基]-3-苯基-丙酰胺;

(S)-2-苯磺酰氨基-3-[3-溴-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-N-(4-苯基-丁基)-丙酰胺;

(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基-丙酰氨基)-3-[3-溴-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-N-戊基-丙酰胺; 和

(S)-2-乙酰氨基-N-[(S)-1-戊基氨基甲酰基-2-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基]-3-苯基-丙酰胺;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

17. 抑制哺乳动物PTP-1B活性的方法, 该方法包括对此需要的哺乳动物给以治疗有效量的权利要求1的化合物。

18. 治疗哺乳动物与PTP-1B活性有关的病症的方法, 该方法包括对此需要的哺乳动物给以治疗有效量的权利要求1的化合物。

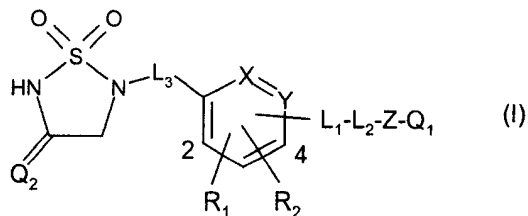
19. 根据权利要求18的方法, 该方法包括给以所述化合物与治疗有效量的胰岛素、胰岛素衍生物或模拟物、胰岛素促分泌剂、促胰岛磺酰脲受体配体、胰岛素致敏剂、 α 糖苷酶抑制剂、GLP-1、GLP-1类似物或模拟物、DPP-IV抑制剂、降血脂剂、考来烯胺、贝特类、烟酸、抗高血压剂、抗肥胖剂或阿司匹林的组合。

20. 调节哺乳动物葡萄糖水平的方法, 该方法包括对此需要的哺乳动物给以治疗有效量的权利要求1的化合物。

21. 治疗和/或预防哺乳动物糖尿病的方法，该方法包括对此需要的哺乳动物给以治疗有效量的权利要求1的化合物。
22. 治疗和/或预防哺乳动物由胰岛素抗性介导的代谢障碍的方法，该方法包括对此需要的哺乳动物给以治疗有效量的权利要求1的化合物。
23. 治疗和/或预防哺乳动物动脉粥样硬化的方法，该方法包括对此需要的哺乳动物给以治疗有效量的权利要求1的化合物与治疗有效量的HMG-CoA还原酶抑制剂的组合。
24. 药物组合物，包含治疗有效量的权利要求1的化合物与一种或多种药学上可接受的载体的组合。
25. 药物组合物，包含治疗有效量的权利要求1的化合物与治疗有效量的胰岛素、胰岛素衍生物或模拟物、胰岛素促分泌剂、促胰岛素分泌受体配体、胰岛素致敏剂、双胍类、 α 糖苷酶抑制剂、GLP-1、GLP-1类似物或模拟物、DPP-IV抑制剂、降血脂剂、考来烯胺、贝特类、烟酸、抗高血压剂、抗肥胖剂或阿司匹林的组合。
26. 用于治疗糖尿病、动脉粥样硬化和由胰岛素抗性介导的代谢障碍的根据权利要求24或25的药物组合物。

作为PTP酶1B抑制剂的5-取代的1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮衍生物

本发明提供下式化合物



其中

R_1 是氢、卤素、羟基、烷氧基、羧基、氰基、硝基、三氟甲基、炔基、烷硫基、杂芳烷基、杂芳烷氧基或杂芳氧基，其条件是当 L_3 是 $-(CHR)_s-$ ，其中 s 是零时， R_1 位于2-位；或者

R_1 是可选被取代的烷基、链烯基、可选被取代的氨基、芳烷基、芳烷氧基、芳烷硫基、芳氧基、芳硫基或环烷基，其条件是当

(i) R_1 位于2-位， L_3 是 $-(CHR)_s-$ ，其中 s 是零；

(ii) X和Y各自是CH；和

(iii) Q_2 是氧

时，在对位被亚甲基或亚乙基桥连的含氮杂环取代的单环芳基不构成 R_1 的一部分；或者

C- R_1 可以被氮或N→O代替；或者

R_1 和 R_2 联合与 R_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成可选被取代的稠合的5-至6-元芳族或杂芳族环，其条件是 R_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接；或者

R_2 是氢、卤素、羟基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、可选被取代的氨基、可选被取代的烷基、烷硫基、芳烷基、杂芳烷基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、芳烷硫基、芳氧基、杂芳氧基、芳硫基或环烷基；或者

R_2 是 $-C(O)R_3$ ，其中

R_3 是羟基或可选被取代的烷氧基；或者

R_3 是 $-NR_4R_5$ ，其中 R_4 和 R_5 独立地是氢、可选被取代的烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基；

L_1 是单键；或者

L_1 是碳，它联合 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成可选被取代的稠合的5-或6-元芳族或杂芳族环，其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接；或者

L_1 是CH或氮，它联合 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成稠合的5-至7-元环，该环可以被一个或两个选自氧、氮和硫的杂原子所中断，其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接；或者

L_1 是CH、氧、硫或氮且 L_2 是碳，它联合 L_1 、 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成可选被取代的稠合的5-或6-元芳族或杂芳族环，其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接；或者

L_1 是 $-CH_2-$ 、氧、硫或 $-NR_6-$ 且 L_2 是CH，它联合 L_1 、 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成稠合的5-至7-元环，该环可以被一个或两个选自氧、氮和硫的杂原子所中断，其中

R_6 是氢、可选被取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨基甲酰基、磺酰基或酰基，其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接；

L_2 是 $-(CHR_7)_n-$ ，其中

R_7 是氢、羟基、烷氧基、羧基、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂芳基；

n 是零或整数1至4；

Z 是 $-(CHR_8)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO(CHR_8)_r-$ 、 $-(CH_2)_mS(CHR_8)_r-$ 或 $-(CH_2)_mNR_9(CHR_8)_r-$ ，其中

R_8 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基；

R_9 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、氨基甲酰基、磺酰基、酰基或酰基氨基；

m 和 r 独立地是零或整数1或2;

Q_1 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基, 其条件是

(i) 当 R_1 和 R_2 是氢;

X 和 Y 各自是 CH ;

L_1 是位于4-位的单键;

L_2 是 $-(CHR_7)_n-$, 其中 n 是零;

L_3 是 $-(CHR)_s-$, 其中 s 是零;

Z 是 $-(CH_2)_mO(CHR_8)_r-$, 其中 R_8 是氢, m 是零, r 是2; 和

Q_2 是氧

时, Q_1 不是2-苯基噁唑-4-基; 或者

(ii) 当 R_1 和 R_2 是氢;

X 和 Y 各自是 CH ;

L_1 是单键;

L_2 是 $-(CHR_7)_n-$, 其中 n 是零;

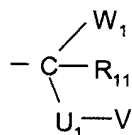
L_3 是 $-(CHR)_s-$, 其中 R 是氢, s 是1;

Z 是 $-(CHR_8)_m-$, 其中 m 是零; 和

Q_2 是氧

时, Q_1 不是氢; 或者

Q_1 是 $-C(O)NR_{4a}R_{5a}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-S(O)_qR_{10}$, 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的; R_{10} 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基; q 是整数1或2; 或者



Q_1 是式 U_1-V_1 的基团, 其中

W_1 是芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基; 或者

W_1 是 $-C(O)R_{3a}$, 其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基; 或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$, 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的;

R_{11} 是氢、烷基或芳基;

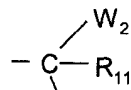
U_1 是 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-(CH_2)_r-$, 其中 r 是如关于 Z 所定义的;

V_1 是羟基、烷氧基、芳基、杂芳基、可选被取代的烷基或环烷基；
或者

V_1 是 $-NR_{4b}R_{5b}$ ，其中 R_{4b} 和 R_{5b} 是如 R_4 和 R_5 所定义的，其条件是

(i) L_2 是 $-(CHR_7)_n-$ ，其中 n 是整数1或2；和

(ii) Z 是 $-(CHR_8)_m-$ ，其中 m 是零；或者



Q_1 是式 U_2-V_2 的基团，其中

W_2 是 $-C(O)R_{3a}$ ，其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基；或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$ ，其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的；

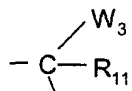
R_{11} 是氢、烷基或芳基；

U_2 是 $-(CH_2)_p-$ ，其中 p 是零或1；

V_2 是 $-NR_{4b}C(O)R_{5b}$ 、 $-NR_{4b}C(O)OR_{5b}$ 、 $-NR_{4b}C(O)NR_{4c}R_{5b}$ 或
 $-NR_{4b}S(O)_2R_{5b}$ ，其中 R_{4b} 和 R_{4c} 是如 R_4 所定义的， R_{5b} 具有如 R_5 所定
义的含义，其条件是

(i) L_2 是 $-(CHR_7)_n-$ ，其中 n 是整数1或2；和

(ii) Z 是 $-(CHR_8)_m-$ ，其中 m 是零；或者



Q_1 是式 U_3-V_3 的基团，其中

W_3 是 $-C(O)R_{3a}$ ，其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基；或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$ ，其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的；

R_{11} 是氢、烷基或芳基；

U_3 是 $-(CH_2)_p-$ ，其中 p 是零或1；

V_3 是 $-NHC(O)CHR_{4b}NHC(O)R_{12}$ ，其中 R_{4b} 是如 R_4 所定义的， R_{12}
是氢、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、可选被取代的烷基、
烷氧基或环烷基；或者

R_{12} 是 $-NR_{4c}R_{5b}$ ，其中 R_{4c} 和 R_{5b} 是如 R_4 和 R_5 所定义的，其条件是

(i) L_2 是 $-(CHR_7)_n-$ ，其中 n 是整数1或2；和

(ii) Z是 $-(\text{CHR}_8)_m-$, 其中m是零;

L_3 是 $-(\text{CHR})_s-$, 其中

R是氢、羧基、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂芳基;

s是零或整数1至3;

Q_2 是氧、硫或 NR_{13} , 其中

R_{13} 是氢、羟基或低级烷基;

X和Y独立地是CH或氮; 或者

$-\text{X}=\text{Y}-$ 是硫、氧或 $-\text{NR}_{14}-$, 其中

R_{14} 是氢、可选被取代的烷基、烷氧基羰基、酰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、氨基甲酰基或磺酰基;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

本发明化合物是蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP酶)的抑制剂, 具体地讲, 式I化合物抑制PTP酶-1B (PTP-1B)和T-细胞PTP酶(TC PTP), 因而可以用于治疗由PTP酶活性介导的病症。本发明化合物还可以用作其它以磷酸酪氨酸结合区、例如SH2结构域为特征的酶的抑制剂。因此, 式I化合物可以用于预防或治疗与肥胖有关的胰岛素抗性、葡萄糖不耐性、糖尿病、高血压和大小血管的缺血性疾病。本发明化合物还可以用于治疗、预防或控制大量伴有2型糖尿病的病症, 包括高脂血症、高甘油三酯血症、动脉粥样硬化、血管再狭窄、肠易激综合征、胰腺炎、脂肪细胞肿瘤与癌(例如脂肪肉瘤)、血脂异常和其它指示有胰岛素抗性的障碍。另外, 本发明化合物可以用于治疗或预防癌症、骨质疏松、神经变性与感染性疾病和牵涉炎症与免疫系统的疾病。

本发明的另一种实施方式是式I化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物衍生物在制备用于抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP酶)的药物中的用途, 具体地讲, 式I化合物可抑制PTP酶-1B (PTP-1B)和T-细胞PTP酶(TC PTP), 因而可以用于治疗由PTP酶活性介导的病症, 抑制其它以磷酸酪氨酸结合区、例如SH2结构域为特征的酶, 用于预防或治疗与肥胖有关的胰岛素抗性、葡萄糖不耐性、糖尿病、高血压和大小血管的缺血性疾病。本

发明化合物还可以用于治疗、预防或控制大量伴有2型糖尿病的病症，包括高脂血症、高甘油三酯血症、动脉粥样硬化、血管再狭窄、肠易激综合征、胰腺炎、脂肪细胞肿瘤与癌(例如脂肉瘤)、血脂异常和其它指示有胰岛素抗性的障碍，另外，还可用于治疗或预防癌症、骨质疏松、神经变性与感染性疾病和牵涉炎症与免疫系统的疾病。

同样，本发明涉及用于抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP酶)的药物组合，具体地讲，式I化合物可抑制PTP酶-1B (PTP-1B)和T-细胞PTP酶(TC PTP)，因而可以用于治疗由PTP酶活性介导的病症，抑制其它以磷酸酪氨酸结合区、例如SH2结构域为特征的酶，用于预防或治疗与肥胖有关的胰岛素抗性、葡萄糖不耐性、糖尿病、高血压和大小血管的缺血性疾病。本发明化合物还可以用于治疗、预防或控制大量伴有2型糖尿病的病症，包括高脂血症、高甘油三酯血症、动脉粥样硬化、血管再狭窄、肠易激综合征、胰腺炎、脂肪细胞肿瘤与癌(例如脂肉瘤)、血脂异常和其它指示有胰岛素抗性的障碍，另外，还可用于治疗或预防癌症、骨质疏松、神经变性与感染性疾病和牵涉炎症与免疫系统的疾病。

下面是用于描述本发明化合物的各种术语的定义。这些定义适用于用在说明书全文中的术语，除非它们单独或作为更大基团的一部分在具体情况中有所限制。

术语“可选被取代的烷基”表示未取代或取代的具有1至20个碳原子，优选1至7个碳原子直链或支链烃基。示范性未取代的烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基等。取代的烷基包括但不限于被一个或多个下列基团取代的烷基：卤素、羟基、环烷基、烷酰基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷酰氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、巯基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基、链烯基、炔基、芳烷氧基、胍基、杂环基，杂环基包括吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、吗啉基等。

术语“低级烷基”表示如上所述的那些烷基，其具有1至7个、优选1至4个碳原子。

术语“卤素”或“卤代”表示氟、氯、溴和碘。

术语“链烯基”表示任意的上述烷基，其具有至少2个碳原子，并且在连接点含有碳-碳双键。具有2至4个碳原子的基团是优选的。

术语“炔基”表示任意的上述烷基，其具有至少2个碳原子，并且在连接点含有碳-碳叁键。具有2至4个碳原子的基团是优选的。

术语“环烷基”表示可选被取代的3至12个碳原子的单环、二环或三环烷基，它们各自可以被一个或多个取代基取代，所述取代基为例如烷基、卤素、氧代、羟基、烷氧基、烷酰基、酰基氨基、氨基甲酰基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、烷硫基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、烷氧基羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、杂环基等。

示范性单环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基等。

示范性二环烷基包括冰片基、吲哚基、六氢吲哚基、四氢萘基、十氢萘基、二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基二环[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基二环[3.1.1]庚基、二环[2.2.2]辛基等。

示范性三环烷基包括金刚烷基等。

术语“烷氧基”表示烷基-O-。

术语“烷酰基”表示烷基-C(O)-。

术语“烷酰氧基”表示烷基-C(O)-O-。

术语“烷基氨基”和“二烷基氨基”分别表示烷基-NH-和(烷基)₂N-。

术语“烷酰氨基”表示烷基-C(O)-NH-。

术语“烷硫基”表示烷基-S-。

术语“烷基氨基硫代羰基”表示烷基-NHC(S)-。

术语“三烷基甲硅烷基”表示(烷基)₃Si-。

术语“三烷基甲硅烷氧基”表示(烷基)₃SiO-。

术语“烷基硫羰基”表示烷基-S(O)-。

术语“烷基磺酰基”表示烷基-S(O)₂-。

术语“烷氧基羰基”表示烷基-O-C(O)-。

术语“烷氧基羰基氧基”表示烷基-O-C(O)O-。

术语“羧基羰基”表示HO-C(O)C(O)-。

术语“氨基甲酰基”表示H₂NC(O)-、烷基-NHC(O)-、(烷基)₂NC(O)-、芳基-NHC(O)-、烷基(芳基)-NC(O)-、杂芳基-NHC(O)-、烷基(杂芳基)-NC(O)-、芳烷基-NHC(O)-、烷基(芳烷基)-NC(O)-等。

术语“氨磺酰基”表示H₂NS(O)₂-、烷基-NHS(O)₂-、(烷基)₂NS(O)₂-、芳基-NHS(O)₂-、烷基(芳基)-NS(O)₂-、(芳基)₂NS(O)₂-、杂芳基-NHS(O)₂-、芳烷基-NHS(O)₂-、杂芳烷基-NHS(O)₂-等。

术语“磺酰氨基”表示烷基-S(O)₂-NH-、芳基-S(O)₂-NH-、芳烷基-S(O)₂-NH-、杂芳基-S(O)₂-NH-、杂芳烷基-S(O)₂-NH-、烷基-S(O)₂-N(烷基)-、芳基-S(O)₂-N(烷基)-、芳烷基-S(O)₂-N(烷基)-、杂芳基-S(O)₂-N(烷基)-、杂芳烷基-S(O)₂-N(烷基)-等。

术语“磺酰基”表示烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳烷基磺酰基、杂芳烷基磺酰基等。

术语“可选被取代的氨基”表示可以可选地被取代基取代的伯或仲氨基，所述取代基为例如酰基、磺酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂芳烷氧基羰基、羧基羰基、氨基甲酰基、烷基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基等。

术语“芳基”表示单环或二环的芳族烃基，其在环部分中具有6至12个碳原子，例如苯基、萘基、四氢萘基、联苯和二苯基，它们各自可以可选地被一至四个取代基取代，所述取代基为例如烷基、卤素、羟基、烷氧基、酰基、烷酰氧基、可选被取代的氨基、巯基、烷巯基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、杂环基等。

术语“单环芳基”表示如芳基下所述的可选被取代的苯基。

术语“芳烷基”表示直接通过烷基键合的芳基，例如苄基。

术语“芳烷酰基”表示芳烷基-C(O)-。

术语“芳烷硫基”表示芳烷基-S-。

术语“芳烷氧基”表示直接通过烷氧基键合的芳基。

术语“芳基磺酰基”表示芳基-S(O)₂-。

术语“芳硫基”表示芳基-S-。

术语“芳酰基”表示芳基-C(O)-。

术语“芳酰氨基”表示芳基-C(O)-NH-。

术语“芳氧基羰基”表示芳基-O-C(O)-。

术语“杂环基”或“杂环”表示可选被取代的、完全饱和的或不饱和的、芳族或非芳族环状基团，例如，它是4-至7-元单环的、7-至12-元二环的或10-至15-元三环的环系，在至少一个含碳原子的环中具有至少一个杂原子。杂环基的每个含有杂原子的环可以具有1、2或3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，其中氮和硫杂原子还可以可选地被氧化。杂环基可以在杂原子或碳原子上连接。

示范性单环杂环基团包括吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂萘基、氮杂萘基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧戊环、四氢-1,1-二氧代噻吩基、1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基等。

示范性二环杂环基团包括吲哚基、二氢吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁嗪基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并噻嗪基、奎宁环基、喹啉基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、苯并二氮杂萘基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(例如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基或呋喃并[2,3-b]

吡啶基)、二氢异吲哚基、1,3-二氧代-1,3-二氢异吲哚-2-基、二氢噻唑啉基(例如3,4-二氢-4-氧代噻唑啉基)、酞嗪基等。

示范性三环杂环基团包括咔唑基、二苯并氮杂萘基、二噻吩并氮杂萘基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、氧杂蒽基、咔啉基等。

术语“杂环基”包括取代的杂环基团。取代的杂环基团表示被1、2或3个取代基取代的杂环基团,所述取代基选自由下列基团组成的组:

- (a) 烷基;
- (b) 羟基(或被保护的羟基);
- (c) 卤素;
- (d) 氧代(即=O);
- (e) 可选被取代的氨基、烷基氨基或二烷基氨基;
- (f) 烷氧基;
- (g) 环烷基;
- (h) 羧基;
- (i) 杂环氧基;
- (j) 烷氧基羰基,例如未取代的低级烷氧基羰基;
- (k) 巯基;
- (l) 硝基;
- (m) 氰基;
- (n) 氨磺酰基或磺酰氨基;
- (o) 芳基;
- (p) 烷基羰基氧基;
- (q) 芳基羰基氧基;
- (r) 芳巯基;
- (s) 芳氧基;
- (t) 烷硫基;
- (u) 甲酰基;

(v) 氨基甲酰基;

(w) 芳烷基; 和

(x) 被烷基、环烷基、烷氧基、羟基、氨基、酰基氨基、烷基氨基、二烷基氨基或卤素取代的芳基。

术语“杂环氧基”表示通过氧桥键合的杂环基团。

术语“杂芳基”表示芳族杂环, 例如单环或二环的芳基, 例如吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基等, 其可选地例如被低级烷基、低级烷氧基或卤素取代。

术语“杂芳基磺酰基”表示杂芳基-S(O)₂-。

术语“杂芳酰基”表示杂芳基-C(O)-。

术语“杂芳酰氨基”表示杂芳基-C(O)NH-。

术语“杂芳烷基”表示通过烷基键合的杂芳基。

术语“杂芳烷酰基”表示杂芳烷基-C(O)-。

术语“杂芳烷酰氨基”表示杂芳烷基-C(O)NH-。

术语“酰基”表示烷酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基等。

术语“酰基氨基”表示烷酰氨基、芳酰氨基、杂芳酰氨基、芳烷酰氨基、杂芳烷酰氨基等。

任意本发明化合物的药学上可接受的盐表示与碱所生成的盐, 也就是阳离子盐, 例如碱金属与碱土金属盐, 例如钠、锂、钾、钙、镁盐以及铵的盐, 例如铵、三甲铵、二乙铵和三(羟甲基)甲铵的盐, 和氨基酸的盐。

类似地, 酸加成盐也是可能的, 例如与无机酸、有机羧酸和有机磺酸所生成的那些, 例如与盐酸、马来酸和甲磺酸形成的盐, 只要有碱性基团、例如吡啶基构成结构的一部分即可。

任意本发明化合物的前体药物衍生物是在给药后经由一些化学或生理过程在体内释放母体化合物的所述化合物衍生物, 例如前体药物在生

理pH或酶作用下转化为母体化合物。示范性前体药物衍生物例如有游离羧酸的酯和硫醇、醇或酚的S-酰基与O-酰基衍生物，其中酰基具有如本文所定义的含义。优选的有在生理条件下可借助溶剂解作用转化为母体羧酸的药学上可接受的酯衍生物，例如本领域常用的低级烷基酯、环烷基酯、低级链烯基酯、苄酯、单或二取代的低级烷基酯(例如 ω -(氨基、单-或二-低级烷基氨基、羧基、低级烷氧基羰基)-低级烷基酯、 α -(低级烷酰氧基、低级烷氧基羰基或二-低级烷基氨基羰基)-低级烷基酯(例如新戊酰氧基甲酯)等。

本发明提供式I的环状磺酰胺衍生物，优选为1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷衍生物、含有它们的药物组合物、制备这类化合物的方法和治疗与PTP酶活性、特别是PTP-1B和TC PTP活性有关的病症的方法，该方法包括给以治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。本发明化合物还可以与其它以磷酸酪氨酸结合区、例如SH2结构域为特征的酶的配体联合使用。

优选的有这样的式I化合物，其中

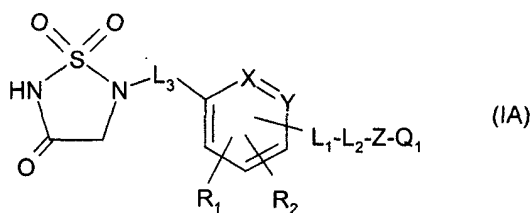
Q_2 是氧；

X和Y各自是CH；或者

-X=Y-是硫；

或其药学上可接受的盐；或其前体药物衍生物。

进一步优选的有下式化合物



其中

R_1 是氢、卤素、羟基、烷氧基、三氟甲基、烷硫基、杂芳烷基或杂芳烷氧基，其条件是当 L_3 是 $-(CHR)_s-$ ，其中s是零时， R_1 位于2-位；或者

R_1 是可选被取代的烷基、芳烷基、芳烷氧基或芳氧基，其条件是当

(i) R_1 位于2-位， L_3 是 $-(CHR)_s-$ ，其中s是零；和

(ii) X和Y各自是CH

时, 在对位被亚甲基或亚乙基桥连的含氮杂环取代的单环芳基不构成 R_1 的一部分;

R_2 是氢; 或者

R_2 是 $-C(O)R_3$, 其中

R_3 是羟基或可选被取代的烷氧基; 或者

R_3 是 $-NR_4R_5$, 其中 R_4 和 R_5 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

L_1 是单键; 或者

L_1 是碳, 它联合 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成可选被取代的稠合的5-或6-元芳族或杂芳族环, 其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接; 或者

L_1 是CH或氮, 它联合 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成稠合的5-至7-元环, 该环可以被一个或两个选自氧、氮和硫的杂原子所中断, 其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接; 或者

L_1 是CH、氧、硫或氮且 L_2 是碳, 它联合 L_1 、 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成可选被取代的稠合的5-或6-元芳族或杂芳族环, 其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接; 或者

L_1 是 $-CH_2-$ 、氧、硫或 $-NR_6-$ 且 L_2 是CH, 它联合 L_1 、 R_2 和与 L_1 和 R_2 连接的碳原子一起构成稠合的5-至7-元环, 该环可以被一个或两个选自氧、氮和硫的杂原子所中断, 其中

R_6 是氢、可选被取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨基甲酰基、磺酰基或酰基, 其条件是 L_1 和 R_2 与彼此相邻的碳原子连接;

L_2 是 $-(CHR_7)_n-$, 其中

R_7 是氢;

n 是零或整数1或2;

Z 是 $-(CHR_8)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO(CHR_8)_r-$ 、 $-(CH_2)_mS(CHR_8)_r-$ 或 $-(CH_2)_mNR_9(CHR_8)_r-$, 其中

R_8 是氢或可选被取代的烷基;

R_9 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基或酰基;

m 和 r 独立地是零或整数1或2;

Q_1 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基, 其条件是

(i) 当 R_1 和 R_2 是氢;

X 和 Y 各自是CH;

L_1 是位于4-位的单键;

L_2 是 $-(CHR_7)_n-$, 其中 n 是零;

L_3 是 $-(CHR)_s-$, 其中 s 是零; 和

Z 是 $-(CH_2)_mO(CHR_8)_r-$, 其中 R_8 是氢, m 是零, r 是2

时, Q_1 不是2-苯基噁唑-4-基; 或者

(ii) 当 R_1 和 R_2 是氢;

X 和 Y 各自是CH;

L_1 是单键;

L_2 是 $-(CHR_7)_n-$, 其中 n 是零;

L_3 是 $-(CHR)_s-$, 其中 R 是氢, s 是1; 和

Z 是 $-(CHR_8)_m-$, 其中 m 是零

时, Q_1 不是氢; 或者

Q_1 是 $-C(O)NR_{4a}R_{5a}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-S(O)_qR_{10}$, 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的; R_{10} 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基; q 是整数1或2; 或者

Q_1 是式
$$\begin{array}{c} W_1 \\ | \\ -C-R_{11} \\ | \\ U_1-V_1 \end{array}$$
 的基团, 其中

W_1 是芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基; 或者

W_1 是 $-C(O)R_{3a}$, 其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基; 或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$, 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的;

R_{11} 是氢、烷基或芳基;

U_1 是 $-C(O)-$ 或 $-(CH_2)_r-$, 其中 r 是如关于 Z 所定义的;

V_1 是羟基、烷氧基、芳基、杂芳基、可选被取代的烷基或环烷基；
或者

V_1 是 $-NR_{4b}R_{5b}$ ，其中 R_{4b} 和 R_{5b} 是如 R_4 和 R_5 所定义的，其条件是

(i) L_2 是 $-(CHR_7)_n-$ ，其中 n 是整数1或2；和

(ii) Z 是 $-(CHR_8)_m-$ ，其中 m 是零；或者

Q_1 是式
$$\begin{array}{c} W_2 \\ | \\ -C-R_{11} \\ | \\ U_2-V_2 \end{array}$$
 的基团，其中

W_2 是 $-C(O)R_{3a}$ ，其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基；或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$ ，其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的；

R_{11} 是氢、烷基或芳基；

U_2 是 $-(CH_2)_p-$ ，其中 p 是零或1；

V_2 是 $-NR_{4b}C(O)R_{5b}$ 、 $-NR_{4b}C(O)OR_{5b}$ 、 $-NR_{4b}C(O)NR_{4c}R_{5b}$ 或
 $-NR_{4b}S(O)_2R_{5b}$ ，其中 R_{4b} 和 R_{4c} 是如 R_4 所定义的， R_{5b} 具有如 R_5 所定
义的含义，其条件是

(i) L_2 是 $-(CHR_7)_n-$ ，其中 n 是整数1或2；和

(ii) Z 是 $-(CHR_8)_m-$ ，其中 m 是零；或者

Q_1 是式
$$\begin{array}{c} W_3 \\ | \\ -C-R_{11} \\ | \\ U_3-V_3 \end{array}$$
 的基团，其中

W_3 是 $-C(O)R_{3a}$ ，其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基；或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$ ，其中 R_{4a} 和 R_{5a} 是如 R_4 和 R_5 所定义的；

R_{11} 是氢、烷基或芳基；

U_3 是 $-(CH_2)_p-$ ，其中 p 是零或1；

V_3 是 $-NHC(O)CHR_{4b}NHC(O)R_{12}$ ，其中 R_{4b} 是如 R_4 所定义的， R_{12}
是氢、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、可选被取代的烷基、
烷氧基或环烷基；或者

R_{12} 是 $-NR_{4c}R_{5b}$ ，其中 R_{4c} 和 R_{5b} 是如 R_4 和 R_5 所定义的，其条件是

(i) L_2 是 $-(CHR_7)_n-$ ，其中 n 是整数1或2；和

(ii) Z是 $-(\text{CHR}_8)_m-$, 其中m是零;

L_3 是 $-(\text{CHR})_s-$, 其中

R是氢;

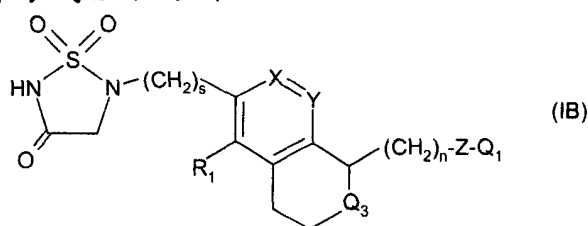
s是零或整数1至3;

X和Y各自是CH; 或者

$-\text{X}=\text{Y}-$ 是硫;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

优选的有下式的式IA化合物



其中

R_1 是氢、卤素、羟基、烷氧基、三氟甲基、可选被取代的烷基、烷硫基、芳烷基、芳烷氧基、芳氧基、杂芳烷基或杂芳烷氧基;

n是零或整数1或2;

Z是 $-(\text{CHR}_8)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CHR}_8)_r-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{CHR}_8)_r-$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_9(\text{CHR}_8)_r-$, 其中

R_8 是氢;

R_9 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基或酰基;

m和r独立地是零或整数1或2;

Q_1 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基; 或者

Q_1 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{4a}\text{R}_{5a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_q\text{R}_{10}$, 其中

R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

R_{10} 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

q是整数1或2;

s是零或整数1或2;

Q_3 是O、S或 $-NR_{6a}-$, 其中

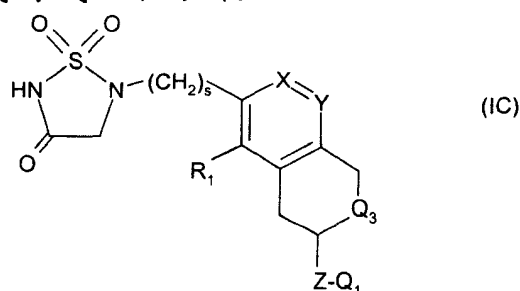
R_{6a} 是氢、可选被取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨基甲酰基、磺酰基或酰基;

X和Y各自是CH; 或者

$-X=Y-$ 是硫;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

优选的还有下式的式IA化合物



其中

R_1 是氢、卤素、羟基、烷氧基、三氟甲基、可选被取代的烷基、烷硫基、芳烷基、芳烷氧基、芳氧基、杂芳烷基或杂芳烷氧基;

Z是 $-(CHR_8)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO(CHR_8)_r-$ 、 $-(CH_2)_mS(CHR_8)_r-$ 或 $-(CH_2)_mNR_9(CHR_8)_r-$, 其中

R_8 是氢;

R_9 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基或酰基;

m和r独立地是零或整数1或2;

Q_1 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基; 或者

Q_1 是 $-C(O)NR_{4a}R_{5a}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-S(O)_qR_{10}$, 其中

R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

R_{10} 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

q是整数1或2;

s是零或整数1或2;

Q_3 是O、S或 $-NR_{6a}-$, 其中

R_{6a} 是氢、可选被取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨基甲酰基、磺酰基或酰基;

X和Y各自是CH; 或者

$-X=Y-$ 是硫;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

优选的还有这样的式IA化合物, 其中

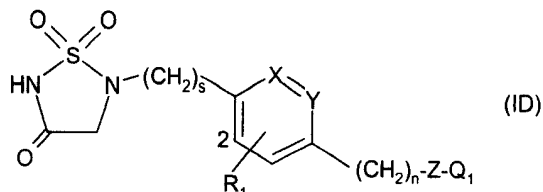
R_2 是氢;

L_1 是单键;

L_2 是 $-(CH_2)_n-$, 其中n是零或整数1或2;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

进一步优选的有下式的式IA化合物



其中

R_1 是氢、卤素、羟基、烷氧基、三氟甲基或烷硫基, 其条件是当s是零时, R_1 位于2-位; 或者

R_1 是可选被取代的烷基、芳烷基、芳烷氧基或芳氧基, 其条件是当

(i) R_1 位于2-位, s是零; 和

(ii) X和Y各自是CH

时, 在对位被亚甲基或亚乙基桥连的含氮杂环取代的单环芳基不构成 R_1 的一部分;

n是零或整数1或2;

s是零或1;

Z是 $-(CHR_8)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO(CHR_8)_r-$ 、 $-(CH_2)_mS(CHR_8)_r-$ 或 $-(CH_2)_mNR_9(CHR_8)_r-$, 其中

R_8 是氢;

R_9 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基或酰基;

m 和 r 独立地是零或整数1或2;

Q_1 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基, 其条件是

(i)当 R_1 是氢;

X 和 Y 各自是CH;

n 是零;

s 是零; 和

Z 是 $-(CH_2)_mO(CHR_8)_r-$, 其中 R_8 是氢, m 是零, r 是2

时, Q_1 不是2-苯基噁唑-4-基; 或者

(ii)当 R_1 是氢;

X 和 Y 各自是CH;

n 是零;

s 是1; 和

Z 是 $-(CHR_8)_m-$, 其中 m 是零

时, Q_1 不是氢; 或者

Q_1 是 $-C(O)NR_{4a}R_{5a}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-S(O)_qR_{10}$, 其中

R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

R_{10} 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

q 是整数1或2; 或者

Q_1 是式
$$\begin{array}{c} W_1 \\ \diagup \\ -C-R_{11} \\ \diagdown \\ U_1-V_1 \end{array}$$
 的基团, 其中

W_1 是芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基; 或者

W_1 是 $-C(O)R_{3a}$, 其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基; 或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$, 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

R_{11} 是氢、烷基或芳基;

U_1 是 $-C(O)-$ 或 $-(CH_2)_r-$, 其中 r 是如关于 Z 所定义的;

V_1 是羟基、烷氧基、芳基、杂芳基、可选被取代的烷基或环烷基;

或者

V_1 是 $-NR_{4b}R_{5b}$, 其中 R_{4b} 和 R_{5b} 是如 R_{4a} 和 R_{5a} 所定义的, 其条件是

(i) n 是整数1或2; 和

(ii) Z 是 $-(CHR_8)_m-$, 其中 m 是零; 或者

Q_1 是式
$$\begin{array}{c} W_2 \\ | \\ -C-R_{11} \\ | \\ U_2-V_2 \end{array}$$
 的基团, 其中

W_2 是 $-C(O)R_{3a}$, 其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基; 或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$, 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

R_{11} 是氢、烷基或芳基;

U_2 是 $-(CH_2)_p-$, 其中 p 是零或1;

V_2 是 $-NR_{4b}C(O)R_{5b}$ 、 $-NR_{4b}C(O)OR_{5b}$ 、 $-NR_{4b}C(O)NR_{4c}R_{5b}$ 或 $-NR_{4b}S(O)_2R_{5b}$, 其中 R_{4b} 和 R_{4c} 是如 R_{4a} 所定义的, R_{5b} 具有如 R_{5a} 所定义的含义, 其条件是

(i) n 是整数1或2; 和

(ii) Z 是 $-(CHR_8)_m-$, 其中 m 是零; 或者

Q_1 是式
$$\begin{array}{c} W_3 \\ | \\ -C-R_{11} \\ | \\ U_3-V_3 \end{array}$$
 的基团, 其中

W_3 是 $-C(O)R_{3a}$, 其中 R_{3a} 是羟基或可选被取代的烷氧基; 或者

R_{3a} 是 $-NR_{4a}R_{5a}$, 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;

R_{11} 是氢、烷基或芳基;

U_3 是 $-(CH_2)_r-$, 其中 r 是零或1;

V_3 是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHR}_{4b}\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{12}$ ，其中 R_{4b} 是如 R_{4a} 所定义的， R_{12} 是氢、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、可选被取代的烷基、烷氧基或环烷基；或者

R_{12} 是 $-\text{NR}_{4c}\text{R}_{5b}$ ，其中 R_{4c} 是如 R_{4a} 所定义的， R_{5b} 具有如 R_{5a} 所定义的含义，其条件是

(i) n 是整数1或2；和

(ii) Z 是 $-(\text{CHR}_8)_m-$ ，其中 m 是零；

X 和 Y 各自是 CH ；或者

$-\text{X}=\text{Y}-$ 是硫；

或其药学上可接受的盐；或其前体药物衍生物。

优选的有这样的式ID化合物，其中

$-\text{X}=\text{Y}-$ 是硫；

或其药学上可接受的盐；或其前体药物衍生物。

优选的还有这样的式ID化合物，其中

R_1 是溴；

X 和 Y 各自是 CH ；

或其药学上可接受的盐；或其前体药物衍生物。

优选的还有这样的式ID化合物，其中

n 是零；

s 是1；

Z 是 $-(\text{CH}_2)_m-$ ，其中 m 是零；

Q_1 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{4a}\text{R}_{5a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_q\text{R}_{10}$ ，其中

R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基；

R_{10} 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基；

q 是整数1或2；

或其药学上可接受的盐；或其前体药物衍生物。

优选的还有这样的式ID化合物，其中

n 是整数1或2；

Z 是 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO(CH_2)_r-$ 或 $-(CH_2)_mS(CH_2)_r-$ ，其中

m 是零；

r 是零或1；

Q_1 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基；

或其药学上可接受的盐；或其前体药物衍生物。

优选的还有这样的式ID化合物，其中

n 是整数1或2；

Z 是 $-(CH_2)_mNR_9(CH_2)_r-$ ，其中

R_9 是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基或酰基；

m 是零；

r 是零或1；

Q_1 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基；或者

Q_1 是 $-C(O)NR_{4a}R_{5a}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-S(O)_qR_{10}$ ，其中

R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基；

R_{10} 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基；

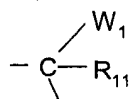
q 是整数1或2；

或其药学上可接受的盐；或其前体药物衍生物。

优选的还有这样的式ID化合物，其中

n 是整数1或2；

Z 是 $-(CH_2)_m-$ ，其中 m 是零；



Q_1 是式 $\begin{array}{c} W_1 \\ \diagup \\ -C- \\ \diagdown \\ U_1-V_1 \end{array} R_{11}$ 的基团，其中

W_1 是芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；

R_{11} 是氢、烷基或芳基；

U_1 是-C(O)-或-(CH₂)_r-, 其中r是零;

V_1 是芳基、杂芳基、可选被取代的烷基或环烷基;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

优选的还有这样的式ID化合物, 其中

n是1;

Z是-(CH₂)_m-, 其中m是零;

Q_1 是式 $\begin{array}{c} W_2 \\ | \\ -C-R_{11} \\ | \\ U_2-V_2 \end{array}$ 的基团, 其中

W_2 是-C(O) R_{3a} , 其中 R_{3a} 是-N R_{4a} R_{5a} , 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;
 R_{11} 是氢;

U_2 是-(CH₂)_p-, 其中p是零;

V_2 是-N R_{4b} C(O) R_{5b} 、-N R_{4b} C(O)O R_{5b} 、-N R_{4b} C(O)N R_{4c} R_{5b} 或-N R_{4b} S(O)₂ R_{5b} , 其中 R_{4b} 和 R_{4c} 是如 R_{4a} 所定义的, R_{5b} 具有如 R_{5a} 所定义的含义;

或其药学上可接受的盐; 或其前体药物衍生物。

优选的还有这样的式ID化合物, 其中

n是1;

Z是-(CH₂)_m-, 其中m是零;

Q_1 是式 $\begin{array}{c} W_3 \\ | \\ -C-R_{11} \\ | \\ U_3-V_3 \end{array}$ 的基团, 其中

W_3 是-C(O) R_{3a} , 其中 R_{3a} 是-N R_{4a} R_{5a} , 其中 R_{4a} 和 R_{5a} 独立地是氢、可选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基;
 R_{11} 是氢;

U_3 是-(CH₂)_p-, 其中p是零;

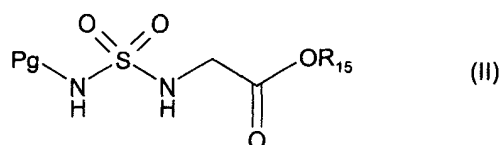
V_3 是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHR}_{4b}\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{12}$ ，其中 R_{4b} 是如 R_{4a} 所定义的， R_{12} 是氢、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、可选被取代的烷基或烷氧基；或者

R_{12} 是 $-\text{NR}_{4c}\text{R}_{5b}$ ，其中 R_{4c} 和 R_{5b} 是如 R_{4a} 和 R_{5a} 所定义的；或其药学上可接受的盐；或其前体药物衍生物。

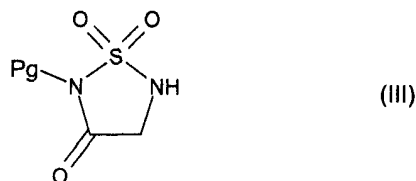
确切的发明实施方式是工作例的式I化合物或其药学上可接受的盐；或其前体药物衍生物。

本发明化合物根据取代基的性质，可以具备一个或多个不对称中心。所得非对映异构体、对映体和几何异构体都是为本发明所涵盖的。

式I化合物例如可以这样制备，在碱例如三乙胺(TEA)或N-甲基吗啉(NMM)的存在下，在有机溶剂例如四氢呋喃(THF)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或二氯甲烷(CH_2Cl_2)中，通过用偶联剂例如二异丙基碳二亚胺(DIC)或1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI)处理，环化下式化合物



其中Pg是适当的N-保护基团，例如4-甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基或2-三甲基甲硅烷基乙基， R_{15} 是氢，得到下式化合物

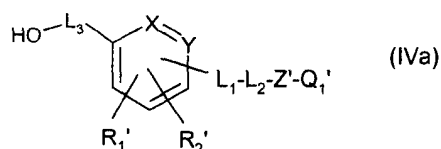


其中Pg具有如上所定义的含义。反应可以在一种添加剂例如羟基苯并三唑(HOBT)的存在下进行。

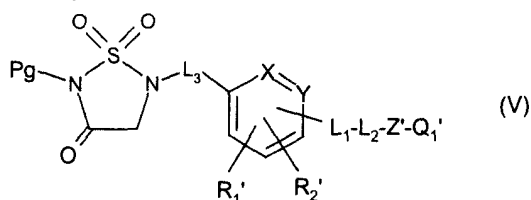
其中 R_{15} 是烷基、例如甲基、乙基或叔丁基等的式II化合物可以类似于文献例如Ducry, L.; Reinelt, S.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helvetica Chimica Acta* 1999, 82, 2432-47中描述的方法制得。

其中 R_{15} 是如上所定义的烷基的式II化合物可以按照本领域熟知的方法转化为其中 R_{15} 是氢的式II化合物,例如,可以在有机溶剂例如THF、1,4-二噁烷、甲醇(MeOH)或乙醇(EtOH)中,将其中 R_{15} 是甲基或乙基的式II化合物用含水碱例如氢氧化钠或氢氧化钾处理,得到其中 R_{15} 是氢的式II化合物,或者可以在有机溶剂例如 CH_2Cl_2 或乙酸乙酯(EtOAc)中,将其中 R_{15} 是叔丁基的式II化合物用酸例如盐酸(HCl)或三氟乙酸(TFA)处理,得到其中 R_{15} 是氢的式II化合物。

然后可以使其中Pg具有如本文所定义的含意的式III化合物与多种下式的醇缩合



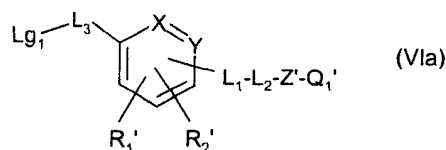
其中 L_3 是 $-(CHR)_s-$, 其中s是整数1至3; L_1 、 L_2 、X和Y具有如本文所定义的含意; R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 代表如本文所定义的 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 ; 或者 R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 是在Mitsunobu条件下可分别转化为 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 的基团,该反应例如在三苯膦和偶氮二羧酸二乙酯等试剂的存在下,在有机溶剂例如THF中进行,生成下式化合物



其中 L_3 是 $-(CHR)_s-$, 其中s是整数1至3; Pg、 L_1 、 L_2 、X和Y具有如本文所定义的含意; R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 代表如本文所定义的 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 ; 或者 R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 是可分别转化为 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 的基团。

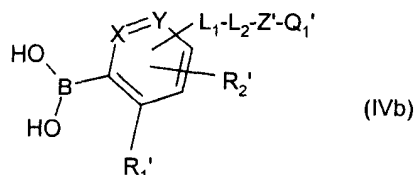
或者, 式V化合物可以这样获得, 其中 L_3 是 $-(CHR)_s-$, 其中s是整数1至3; Pg、 L_1 、 L_2 、X和Y具有如本文所定义的含意; R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 代表如本文所定义的 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 ; 或者 R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 是可分别转化为 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 的基团: 在碱例如1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯

(DBU)的存在下,在惰性溶剂例如 CH_2Cl_2 、THF或DMF中,使其中Pg具有如本文所定义的含意的式III化合物与下式的烷基化剂缩合



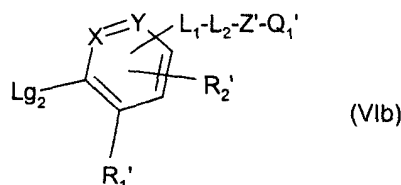
其中 L_3 是 $-(\text{CHR})_s-$, 其中s是整数1至3; Lg_1 代表离去基团, 例如卤化物或磺酸酯, 尤其是溴化物、氯化物、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯; L_1 、 L_2 、X和Y具有如本文所定义的含意; R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 代表如本文所定义的 R_1 、 R_2 、Z和 Q_1 ; 或者 R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 是可分别转化为 R_1 、 R_2 、Z和 Q_1 的基团, 得到式V化合物。

还可以在铜催化剂例如乙酸铜(II)和碱例如碳酸铯(II) (Cs_2CO_3)或TEA的存在下,在有机溶剂例如THF、1,4-二噁烷或 CH_2Cl_2 中,使其中Pg具有如本文所定义的含意的式III化合物与多种下式的硼酸偶联



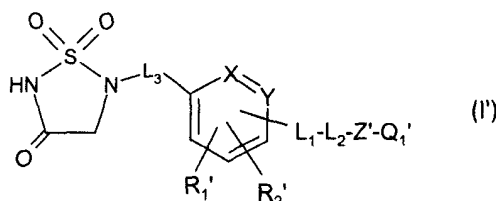
其中 L_1 、 L_2 、X和Y具有如本文所定义的含意; R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 代表如本文所定义的 R_1 、 R_2 、Z和 Q_1 ; 或者 R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 是可分别转化为 R_1 、 R_2 、Z和 Q_1 的基团, 得到式V化合物, 其中 L_3 是 $-(\text{CHR})_s-$, 其中s是零; Pg、 L_1 、 L_2 、X和Y具有如本文所定义的含意; R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 代表如本文所定义的 R_1 、 R_2 、Z和 Q_1 ; 或者 R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 是可分别转化为 R_1 、 R_2 、Z和 Q_1 的基团。

或者, 式V化合物可以这样制得, 其中 L_3 是 $-(\text{CHR})_s-$, 其中s是零; Pg、 L_1 、 L_2 、X和Y具有如本文所定义的含意; R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 代表如本文所定义的 R_1 、 R_2 、Z和 Q_1 ; 或者 R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 是可分别转化为 R_1 、 R_2 、Z和 Q_1 的基团: 利用本领域熟知的条件或者利用本文所述方法或其改进的方法, 使其中Pg具有如本文所定义的含意的式III化合物与下式化合物反应



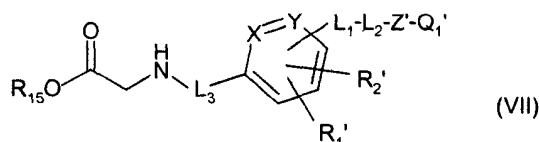
其中 Lg_2 代表离去基团,例如卤化物或三氟甲磺酸酯,优选氟化物或氯化物; L_1 、 L_2 、 X 和 Y 具有如本文所定义的含义; R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 代表如本文所定义的 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 ;或者 R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 是可分别转化为 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 的基团,例如,可以首先在惰性有机溶剂例如THF或1,4-二噁烷中,将式III化合物用碱例如 $CaCO_3$ 或者钠、锂或钾的双(三甲基甲硅烷基)氨基化物处理,随后在室温(RT)至 $110^\circ C$ 的温度下与式Vib化合物反应。

按照本领域熟知的方法除去N-保护基团,可以将式V化合物(其中Pg、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 X 和 Y 具有如本文所定义的含义; R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 代表如本文所定义的 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 ;或者 R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 是可分别转化为 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 的基团)转化为下式化合物



例如,具体地讲,当Pg是4-甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基时,在催化剂例如披钨碳的存在下,在极性有机溶剂例如MeOH或EtOAc中,使用氢进行处理,或者在有机溶剂例如 CH_2Cl_2 中,优选在添加剂例如叔丁基二甲基硅烷或三乙基硅烷的存在下,用酸例如TFA处理,或者当Pg是2-三甲基甲硅烷基乙基时,在有机溶剂例如THF或1,4-二噁烷中,使用氟化物试剂例如氟化四正丁铵处理。

另外,式I'化合物可以这样制备,其中 L_1 、 L_2 、 L_3 、 X 和 Y 具有如本文所定义的含义; R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 代表如本文所定义的 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 ;或者 R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 是可分别转化为 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 的基团:在碱例如TEA或NMM的存在下,在有机溶剂例如乙腈(MeCN)、 CH_2Cl_2 或THF中,使下式化合物

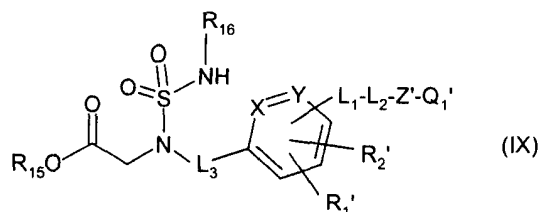


其中R₁₅是如本文所定义的烷基；L₁、L₂、L₃、X、Y、R₁'、R₂'、Z'和Q₁'具有如式I'所定义的含义，

与下式的氯磺酰氯类似物缩合，



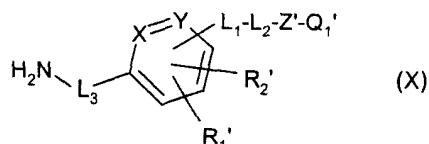
其中R₁₆是氢或烷氧基羰基，例如叔丁氧羰基或2-三甲基甲硅烷基-乙氧羰基，生成下式化合物



其中R₁₅、R₁₆、L₁、L₂、L₃、X和Y具有如本文所定义的含义；R₁'、R₂'、Z'和Q₁'代表如本文所定义的R₁、R₂、Z和Q₁；或者R₁'、R₂'、Z'和Q₁'是可分别转化为R₁、R₂、Z和Q₁的基团。

其中R₁₆是烷氧基羰基的式VIII化合物可以这样制得：在有机溶剂例如MeCN、CH₂Cl₂或THF中，使氯磺酰基异氰酸酯与适当的醇反应。

式VII化合物可以利用本领域熟知的方法或者按照本文所述方法或其改进的方法加以制备，例如按照Tohru Fukuyama等, *Tet. Lett.* 1997, 38 (33), 5831-34所述方法；或者在碱例如TEA或NMM的存在下，在惰性溶剂例如THF或1,4-二噁烷中，使下式的胺



其中L₁、L₂、L₃、X和Y具有如本文所定义的含义；R₁'、R₂'、Z'和Q₁'代表如本文所定义的R₁、R₂、Z和Q₁；或者R₁'、R₂'、Z'和Q₁'是可分别转化为R₁、R₂、Z和Q₁的基团，

与下式的乙酸酯反应，

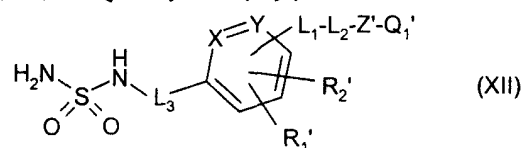


其中 L_{g1} 和 R_{15} 具有如本文所定义的含义。

式X的胺可以按照本领域熟知的方法制得，例如如PCT专利申请公报WO99/46236、WO99/46244、WO99/46268、WO01/19830、WO01/19831、WO02/04458和WO02/04459所述，或者利用本文实施例所述方法或其改进的方法制得。

按照本领域已知的方法，或者利用本文所述方法或其改进的方法，式IX化合物(其中 R_{15} 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、X和Y具有如本文所定义的含义； R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 代表如本文所定义的 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 ；或者 R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 是可分别转化为 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 的基团； R_{16} 是烷氧基羰基)可以转化为其中 R_{16} 是氢的式IX化合物，例如，可以将其中 R_{16} 是叔丁氧羰基的式IX化合物用酸例如TFA处理，反应没有溶剂或者在有机溶剂例如 CH_2Cl_2 中进行，或者可以在有机溶剂例如THF或1,4-二噁烷中，将其中 R_{16} 是2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基的式IX化合物用氟化物试剂例如氟化四正丁铵处理，得到其中 R_{16} 是氢的式IX化合物。

或者，式IX化合物可以这样制得，其中 R_{15} 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、X和Y具有如本文所定义的含义； R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 代表如本文所定义的 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 ；或者 R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 是可分别转化为 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 的基团； R_{16} 是氢：首先在水溶液中，在碱例如碳酸氢钠($NaHCO_3$)的存在下，在高温下，优选在溶液的沸点下，使式X的胺与磺酰胺缩合，得到下式化合物



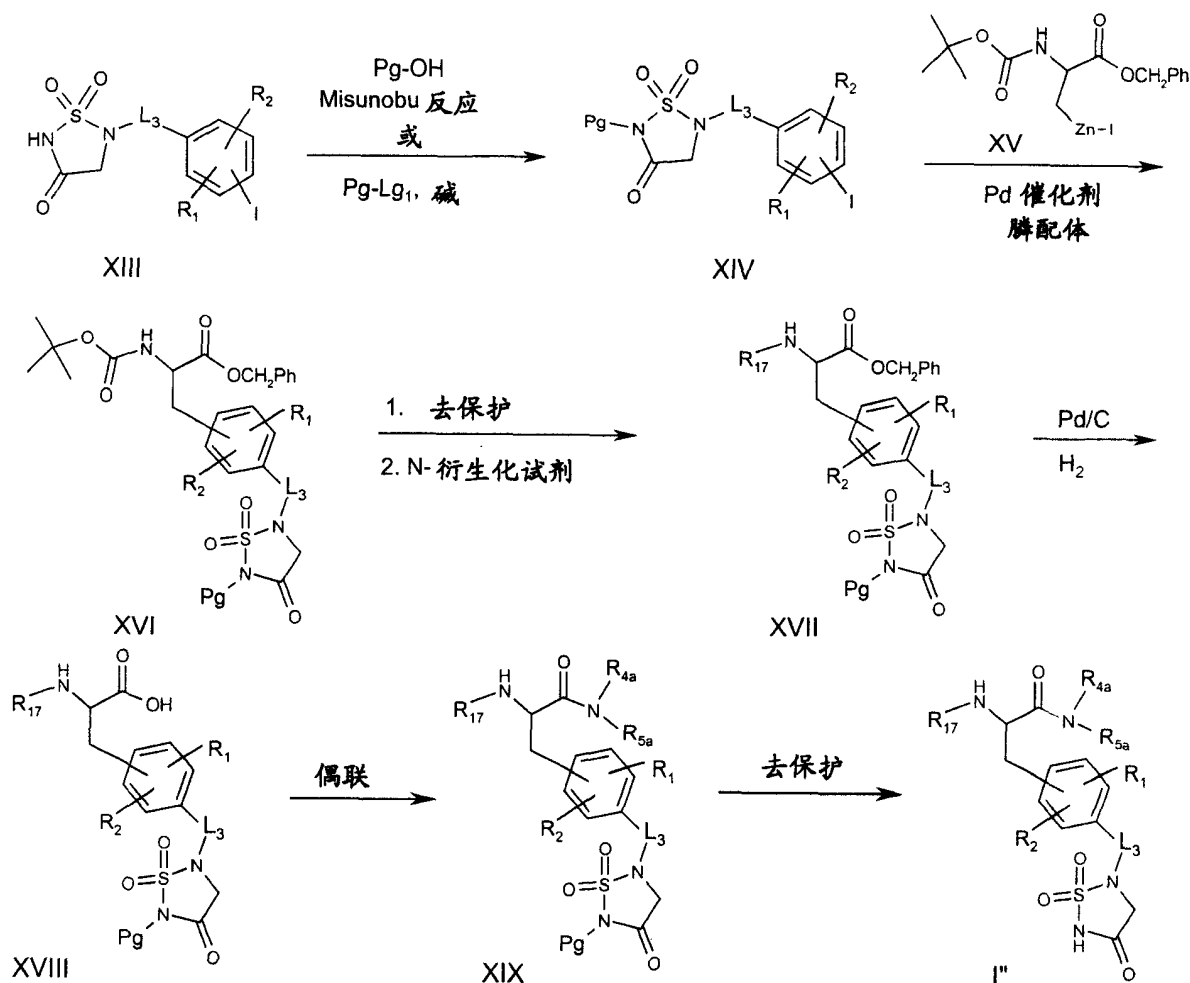
其中 L_1 、 L_2 、 L_3 、X和Y具有如本文所定义的含义； R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 代表如本文所定义的 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 ；或者 R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 是可分别转化为 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 的基团。然后可以在碱例如氢氧化钠的存在下，在惰性溶剂例如THF或DMF中，通过与式XI的乙酸酯的反应，将式XII化合物转化为其中 R_{16} 是氢的式IX化合物。

利用本领域熟知的方法和条件，或者如本文实施例或其改进的方法所述，可以环化式IX化合物(其中 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、X和Y具有如本文

所定义的含义; R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 代表如本文所定义的 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 ; 或者 R_1' 、 R_2' 、 Z' 和 Q_1' 是可分别转化为 R_1 、 R_2 、 Z 和 Q_1 的基团)生成式I'化合物。

在确切的发明实施方式中, 可以如流程I所述制备式I化合物。

流程I



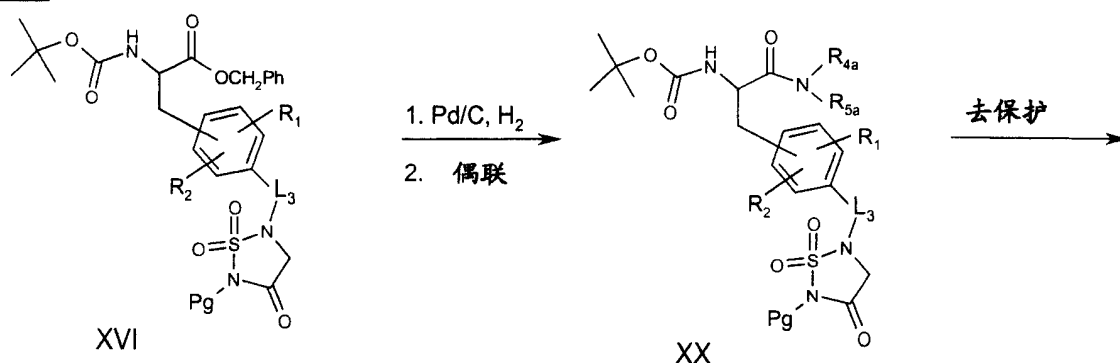
可以使其中 R_1 、 R_2 和 L_3 具有如本文所定义的含义的式XIII化合物与其中Pg是如本文所定义的N-保护基团的式Pg-OH的醇在Mitsunobu条件下反应, 例如在三苯膦和偶氮二羧酸二乙酯的存在下, 在有机溶剂例如THF的存在下反应, 得到式XIV化合物。或者, 在碱例如DBU的存在下, 在惰性溶剂例如 CH_2Cl_2 、THF或DMF中, 通过用式Pg-Lg₁的烷基化剂处理(其中Pg和Lg₁具有如本文所定义的含义), 可以将式XIII化合物转化为式XIV化合物。随后, 可以在钯(0)催化剂例如乙酸三(二亚苄基丙酮)二钯(0)和膦配体例如三甲苯膦的存在下, 在有机溶剂例如DMF中, 进行式XIV化合物与

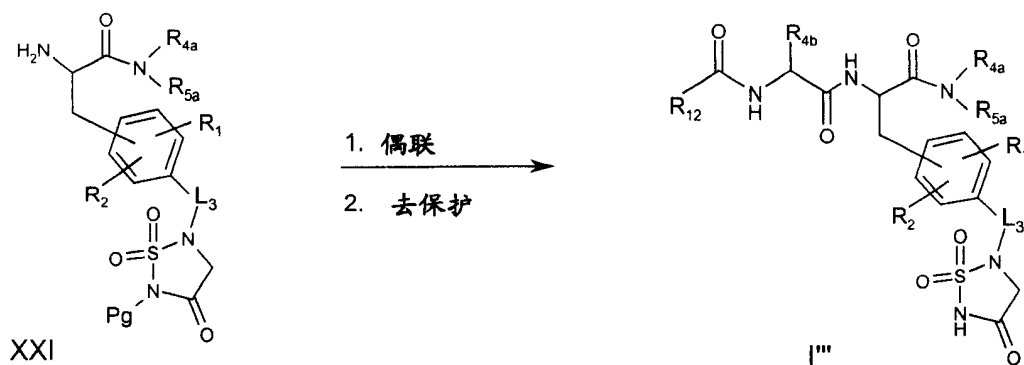
有机锌试剂XV之间的反应，生成式XVI化合物。可以将式XVI化合物用酸例如TFA处理，以除去叔丁氧羰基保护基团。然后在碱例如TEA、二异丙基乙胺或NMM的存在下，在惰性溶剂例如MeCN、CH₂Cl₂、DMF或THF中，使所得胺或其酸加成盐与一种N-衍生化试剂反应，例如与羧酸的活化衍生物、氯甲酸酯、异氰酸酯或磺酰氯反应，得到式XVII化合物，其中R₁₇分别是-C(O)R_{5b}、-C(O)OR_{5b}、-C(O)NR_{4c}R_{5b}或-S(O)₂R_{5b}，其中R_{4c}和R_{5b}具有如本文所定义的含义。然后例如可以借助催化氢化作用除去苄酯，得到式XVIII的羧酸。式XVIII羧酸的活化衍生物与式HNR_{4a}R_{5a}胺的偶联得到式XIX的酰胺，其中R_{4a}和R_{5a}具有如本文所定义的含义。最后，用TFA处理，得到式I”化合物。

在本文所述的方法中，羧酸的活化衍生物、例如式XVIII的那些，包括酰氯、酰溴、酰氟、混合酸酐、低级烷基酯及其活化酯，和与偶联剂例如EDCI、DIC、O-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐等所生成的加合物。混合酸酐优选得自新戊酸或者碳酸的低级烷基半酯，例如乙基或异丁基类似物。活化酯例如包括琥珀酰亚氨基、邻苯二甲酰亚氨基或4-硝基苯酯。可以在碱例如TEA、二异丙基乙胺或NMM的存在下，在惰性溶剂例如CH₂Cl₂、DMF或THF中进行羧酸的活化衍生物、例如式XVIII的那些与胺的反应。利用本文所述方法或其改进的方法或者利用本领域熟知的方法，可以将羧酸、例如式XVIII的那些转化为它们的活化衍生物。

在另一种发明实施方式中，可以如流程II所述制备式I化合物。

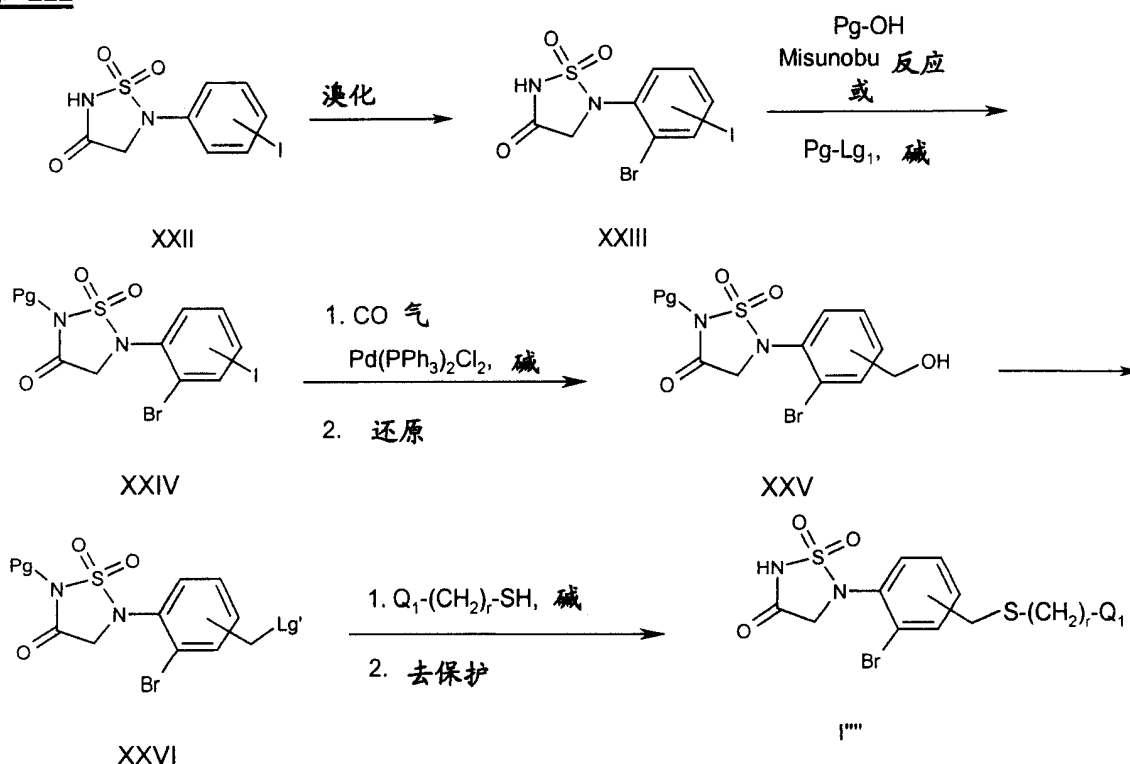
流程II





在另一种发明实施方式中，可以如流程III所述制备式I化合物。

流程III



在有机溶剂例如THF或1,4-二噁烷中，通过用溴化剂例如二溴异氰尿酸处理，式XXII化合物可以转化为式XXIII化合物。然后可以使式XXIII化合物与其中Pg是如本文所定义的N-保护基团的式Pg-OH的醇在Mitsunobu条件下反应，例如在三苯膦和偶氮二羧酸二乙酯的存在下，在有机溶剂例如THF中反应，得到式XXIV化合物。或者，在碱例如DBU的存在下，在惰性溶剂例如CH₂Cl₂、THF或DMF中，通过用式Pg-Lg₁的烷基化剂处理(其中Pg和Lg₁具有如本文所定义的含义)，可以将式XXIII化合物转化为式XXIV化合物。随后，在钯催化剂例如氯化双(三苯膦)钯(II)和碱

例如 NaHCO_3 的存在下,在有机溶剂例如DMF中,与一氧化碳气(CO)反应,随后在惰性溶剂例如THF中,用还原剂例如硼氢化钠或氰基硼氢化钠处理,得到式XXV的醇。利用本领域熟知的方法,式XXV化合物可以转化为式XXVI化合物,其中 Lg' 代表如 Lg_1 所定义的离去基团。可以在碱例如 Ce_2CO_3 的存在下,在有机溶剂例如DMF中,使式XXVI化合物与式 $\text{Q}_1-(\text{CH}_2)_r-\text{SH}$ 的硫醇反应,其中 r 例如是零或1, Q_1 是可选被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基。然后通过用酸例如TFA处理,将所得硫化物去保护,得到式I'''化合物。

在以本文所述方式转化为本发明化合物的起始化合物和中间体中,所存在的官能团、例如氨基、巯基、羧基和羟基,可选地被制备有机化学中常见的常规保护基团保护起来。被保护的氨基、巯基、羧基和羟基能够在温和条件下转化为游离的氨基、巯基、羧基和羟基,分子骨架没有被破坏或者没有发生其它不利的副反应。

引入保护基团的目的是保护官能团免于与反应组分在用于进行所需化学转化的条件下发生不利的反应。就特定反应而言保护基团的必要性和选择是本领域技术人员已知的,其依赖于所要保护的官能团(羟基、氨基等)的属性、取代基是其一部分的分子的结构与稳定性和反应条件。

满足这些条件的熟知的保护基团和它们的引入与除去例如描述在McOmie, "*Protective Groups in Organic Chemistry*", Plenum Press, London, New York (1973)和Greene and Wuts, "*Protective Groups in Organic Synthesis*", John Wiley and Sons, Inc, New York (1999)中。

上述反应是按照标准方法,在有或没有稀释剂(稀释剂优选对反应试剂是惰性的并且是它们的溶剂)、催化剂、缩合剂或所述其它试剂的存在下,和/或在惰性气氛下,在低温、室温或高温下(优选地在所用溶剂的沸点下或附近),在大气压或高于大气压的压力下进行。优选的溶剂、催化剂和反应条件如所附说明性实施例所述。

本发明进一步包括本发明方法的任意变体,其中使用可在其任意阶段得到的中间产物作为原料,再进行其余步骤,或者其中原料是在反应条件下就地生成的,或者其中以盐或旋光纯对映体的形式使用反应组分。

本发明的化合物和中间体也可以按照本身公知的方法彼此转化。

本发明还涉及任意新颖的原料、中间体和它们的制造方法。

依赖于原料和方法的选择,新化合物可以是可能的异构体之一或其混合物,例如基本上纯的几何(顺式或反式)异构体、旋光异构体(对映体)、外消旋物或其混合物。上述可能的异构体或其混合物属于本发明的范围。

任意所得异构体混合物可以在各成分的物理化学差异的基础上分离为纯的几何或旋光异构体、非对映异构体、外消旋物,例如借助色谱法和/或分步结晶法。

任意所得最终产物或中间体的外消旋物可以借助已知方法拆分为旋光对映体,例如分离利用旋光活性酸或碱所得到的非对映异构盐,再释放出旋光活性的酸性或碱性化合物。羧酸中间体因而可以借助d-或l-(α -甲基苄胺、辛可尼丁、辛可宁、奎宁、奎尼丁、麻黄碱、脱氢枞胺、布鲁辛或士的宁)-盐的分步结晶法拆分为它们的旋光对映体。还可以借助手性色谱法拆分外消旋产物,例如采用手性吸附剂的高效液相色谱法。

最后,以游离形式、它们的盐(如果存在成盐基团)或它们的前体药物衍生物得到本发明化合物。

1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮部分的NH基团可以用药理学上可接受的碱转化为盐。可以利用常规方法生成盐,有利地在一种醚性或醇性溶剂例如低级烷醇的存在下进行。从后者的溶液中,可以用醚例如二乙醚使盐沉淀出来。借助酸处理,所得盐可以转化为游离化合物。这些或其它盐也可以用于所得化合物的纯化。

具有碱性基团的本发明化合物可以转化为酸加成盐,尤其是药理学上可接受的盐。

鉴于游离化合物、前体药物衍生物和化合物盐形式之间的密切关系，在本文中无论何时提到化合物，也打算包括前体药物衍生物和相应的盐，只要它们在此情况下是可能的或者适当的即可。

还可以以水合物的形式得到化合物、包括它们的盐，或者包括其它用于结晶的溶剂。

本发明的药物组合物适合于对哺乳动物、包括人类进行肠内、例如口服或直肠给药、透皮给药和肠胃外给药，以抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶，用于治疗与PTP酶活性、特别是PTP-1B和TC PTP活性有关的病症。这类病症包括与肥胖有关的胰岛素抗性、葡萄糖不耐性、糖尿病、高血压和大小血管的缺血性疾病。本发明化合物还可以用于治疗、预防或控制大量伴有2型糖尿病的病症，包括高脂血症、高甘油三酯血症、动脉粥样硬化、血管再狭窄、肠易激综合征、胰腺炎、脂肪细胞肿瘤与癌(例如脂肉瘤)、血脂异常和其它指示有胰岛素抗性的障碍。另外，本发明化合物可以用于治疗或预防癌症、骨质疏松、神经变性与感染性疾病和牵涉炎症与免疫系统的疾病。所述药物组合物包含治疗有效量的本发明药理活性化合物，单独或者联合有一种或多种药学上可接受的载体。

本发明的药理活性化合物可用于制造药物组合物，其中包含治疗有效量的该化合物，联合或混合有适合于肠内或肠胃外用药的赋形剂或载体。优选的有片剂和明胶胶囊剂，其中包含活性成分以及a)稀释剂，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纤维素和/或甘氨酸；b)润滑剂，例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、它的镁或钙盐和/或聚乙二醇；就片剂而言还有c)粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要的话还有d)崩解剂，例如淀粉、琼脂、藻酸或它的钠盐或者泡腾混合物；和/或e)吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。可注射组合物优选地是水性等渗溶液或混悬液，栓剂有利地是从脂肪乳剂或混悬液制备的。所述组合物可以被灭菌和/或含有助剂，例如防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、溶解促进剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。另外，它们还可以含有其它有治疗价值的物质。所述组合物分别是

按照常规的混合、造粒或包衣方法制备的，含有约0.1至75%、优选约1至50%的活性成分。

适合于透皮用药的制剂包括治疗有效量的本发明化合物和载体。有利的载体包括可吸收的药理学上可接受的溶剂，以帮助穿过宿主的皮肤。典型的透皮药具是绷带的形式，其中包含背膜、含有化合物与可选的载体的药库、可选地历经长时间以受控和预定的速率递送化合物至宿主皮肤的速控屏障和固定该药具于皮肤的装置。

药物制剂含有治疗有效量的如上所定义的本发明化合物，单独或者联合有另一种治疗剂，它们各自的有效治疗剂量是如文献中所报道的。这类治疗剂包括胰岛素、胰岛素衍生物与模拟物；胰岛素促分泌剂，例如磺酰脲类，例如格列吡嗪和Amaryl；促胰岛磺酰脲受体配体，例如列奈类，例如那格列奈和瑞格列奈；PPAR α 和/或PPAR γ 配体；双胍类，例如甲福明；醛糖还原酶抑制剂； α 糖苷酶抑制剂，例如阿卡波糖；糖原磷酸化酶抑制剂；GLP-1、GLP-1类似物，例如Exendin-4和GLP-1模拟物；和DPP-IV抑制剂。因而，本文所述的治疗或预防方法可以进一步包括对哺乳动物给以有效治疗或预防糖尿病量的第二种抗糖尿病化合物。类似地，糖尿病的治疗方法可以包括给以有效改善脂质水平量的下列药物：胆固醇生物合成抑制剂，特别是HMG-CoA还原酶抑制剂，例如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西伐他汀、美伐他汀、velostatin、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、罗素他汀和rivastatin；角鲨烯合成酶抑制剂或FX52与LXR配体；考来烯胺；贝特类；烟酸；和阿司匹林。降胆固醇剂、抗高血压剂或抗肥胖剂与PTP酶抑制剂、特别是PTP-1B抑制剂的组合在动脉粥样硬化、高血压、肥胖和其它经常与2型糖尿病相伴随的病症的治疗或预防中可能是有益的。本发明化合物可以与其它活性成分同时、在其之前或之后给药，可以通过相同或不同的给药途径分别给药或者在同一药物制剂中一起给药。

用于约50至70kg哺乳动物的单元剂量可以含有约1mg至1000mg、有利地约5mg至500mg的活性成分。式I化合物的治疗有效剂量依赖于温血动

物(哺乳动物)的种类、体重、年龄与个体条件、给药的方式和所涉及的化合物。

本发明化合物是PTP酶、特别是PTP-1B和TC PTP的抑制剂，因而可以用于治疗与PTP酶活性、特别是PTP-1B和TC PTP活性有关的病症，正如本文所述，例如与肥胖有关的胰岛素抗性、葡萄糖不耐性、糖尿病、高血压和大小血管的缺血性疾病，和伴有2型糖尿病的病症，包括高脂血症、高甘油三酯血症、动脉粥样硬化、血管再狭窄、肠易激综合征、胰腺炎、脂肪细胞肿瘤与癌(例如脂肉瘤)、血脂异常和其它涉及胰岛素抗性的障碍。另外，本发明化合物可以用于治疗或预防癌症、骨质疏松、神经变性与感染性疾病和牵涉炎症与免疫系统的疾病。

上述性质可在体外和体内试验中得到证明，有利地采用哺乳动物，例如小鼠、大鼠、狗、猴或者离体器官、组织和其制备物。所述化合物可以以溶液的形式体外用药，例如优选为水溶液，和以肠内、肠胃外、有利地以静脉内方式体内用药，例如以混悬液或水溶液的形式给药。体外剂量可以在约 10^{-3} 摩尔至 10^{-9} 摩尔浓度之间。体内治疗有效量可以依赖于给药途径，在约1至500mg/kg之间，优选地在约5至100mg/kg之间。

可以借助下列方法或者按照本领域有详细描述的方法评估根据本发明的化合物的活性(Peters G.等*J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 18201-09)。

例如，体外PTP-1B抑制活性可以测定如下：

在各种药物存在下的人PTP-1B (hPTP-1B)活性评估是这样测定的，利用96-孔微量滴定平板格式，测量从磷酸底物中释放的无机磷酸盐的量。测定是在环境温度下、在测定缓冲液(100 μ L)中进行的，其中包含50mM TRIS (pH 7.5)、50mM NaCl、3mM DTT。测定通常是在0.4%二甲基亚砜(DMSO)的存在下进行的。但是，对于某些弱溶解性化合物，使用高达10%的浓度。向含有测定缓冲液、3nmol合成磷酸底物(GNGDpYMPMSPKS)和供试化合物的小孔加入0.4 μ mol hPTP-1B(氨基酸1-411)，引发典型的反应。10分钟后，加入180 μ L孔雀绿试剂(0.88mM孔雀绿，8.2mM钼酸铵，含水1N HCl和0.01% Triton X-100)终止反应。15分钟后随着与孔雀绿配位化

合而产生绿色，量化酶反应产物无机磷酸盐，利用Molecular Devices (Sunnyvale, CA) SpectraMAX Plus分光光度计测定 A_{620} 。将供试化合物在100% DMSO (Sigma, D-8779)中溶解并在DMSO中稀释。活性被定义为未受抑制的hPTP-1B_[1-411]吸光度减去酸灭活的hPTP-1B_[1-411]吸光度所得到的净变化。

借助PCR从人海马cDNA文库(Clontech)克隆hPTP-1B_[1-411]，插入到pET 19-b载体(Novagen)的NcoI限制位点。将大肠杆菌菌株BL21 (DE3)用这种克隆体转化，在20%甘油和-80°C下贮存作为贮备培养物。关于酶的产生，将储备培养物接种在Lb/Amp中，在37°C下生长。在培养物已经达到 $OD_{600} = 0.6$ 后引入1mM IPTG，引发PTP-1B的表达。4小时后，离心收集细菌颗粒。将细胞重新悬浮在70mL溶解缓冲液(50mM Tris, 100mM NaCl, 5mM DTT, 0.1% Triton X-100, pH7.6)中，在冰上培育30分钟，然后声波处理(4 X 10秒脉冲，全功率)。将溶解产物在100,000 x g下离心60分钟，将上清液用缓冲液置换，经过阳离子交换POROS 20SP柱、随后阴离子交换Source 30Q (Pharmacia)柱纯化，使用线性NaCl梯度洗脱。收集酶，调节至1mg/mL，在-80°C下冷冻。

与酶活性位点的竞争性结合可以测定如下：

配体结合是这样检测的，在有和没有所加入的化合物(1-2mM)的存在下，获取关于250 μ L 0.15mM PTP-1B_[1-298]的 ^1H - ^{15}N HSQC光谱。结合是这样测定的，在向 ^{15}N -标记的蛋白质加入化合物之后，观察两维HSQC光谱中 ^{15}N -或 ^1H -酰胺化学位移的变化。由于 ^{15}N 光谱的编辑，没有观察到来自配体的信号，只有蛋白质信号。因而，可以在高化合物浓度下检测结合。导致化学位移变化模式与已知活性位点结合剂所见变化相似的化合物被视为阳性。

全部蛋白质都是在含有用pET19b载体(Novagen)构建的质粒的大肠杆菌BL21 (DE3)中表达的。使细菌生长在含有 ^{15}N -标记氯化铵的最低培养基上，产生均匀 ^{15}N -标记的PTP-1B₁₋₂₉₈。全部纯化步骤都是在4°C下进行的。将细胞(~15g)在37°C下快速融化，重新悬浮在50mL含有50mM Tris-HCl、

150mM NaCl、5mM DTT的溶解缓冲液pH 8.0中，其中含有一片Complete (无EDTA)蛋白酶合剂(Boehringer Mannheim)、100 μ M PMSF和100 μ g/mL DNA酶I。借助声波处理使细胞溶解。在35,000 x g下收集沉积物，利用Polytron重新悬浮在25mL溶解缓冲液中，如上所述进行收集。合并两份上清液，在100,000 x g下离心30分钟。利用10kD MWCO膜进行渗滤，用以在阳离子交换色谱之前缓冲置换蛋白质和降低NaCl浓度。渗滤缓冲液含有50mM MES、75mM NaCl、5mM DTT, pH 6.5。然后将可溶性上清液装上POROS 20 SP (1 x 10cm)柱，柱子用阳离子交换缓冲液(50mM MES和75mM NaCl, pH 6.5)平衡过，速率20mL/分钟。利用线性盐梯度(75-500mM NaCl, 25CV)从柱子上洗脱蛋白质。按照SDS-PAGE分析鉴别和收集含有PTP-1B的部分。PTP-1B₁₋₂₉₈进一步经过阴离子交换色谱纯化，采用POROS 20 HQ柱(1 x 10cm)。将阳离子交换色谱收集液浓缩，在含有75mM NaCl和5mM DTT的50mM Tris-HCl, pH 7.5中进行缓冲液置换。将蛋白质以20mL/分钟装上柱子，用线性NaCl梯度洗脱(75-500mM, 25CV)。使用Sephacryl S-100 HR (Pharmacia) (50mM HEPES, 100mM NaCl, 3mM DTT, pH 7.5)进行最终的纯化。NMR样本由均匀¹⁵N-标记的PTP-1B₁₋₂₉₈ (0.15mM)和抑制剂(1-2mM)的10% D₂O/90% H₂O Bis-Tris-d₁₉缓冲溶液(50mM, pH 6.5)组成，其中含有NaCl (50mM)、DL-1,4-二硫苏糖醇-d₁₀ (5mM)和叠氮化钠(0.02%)。

¹H-¹⁵N HSQC NMR光谱是在20°C下、在Bruker DRX500或DMX600 NMR光谱计上记录的。在全部NMR实验中，施加脉冲电场梯度，以抑制溶剂信号。利用States-TPPI法完成间接检测维数中的正交检测。在Silicon Graphics计算机上，利用Bruker软件加工数据，利用NMRCompass软件(MSI)分析。

体内葡萄糖与胰岛素降低活性可以评价如下：

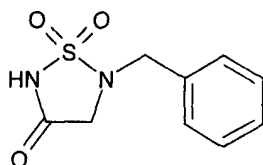
将11周龄成年雄性C57BL ob/ob小鼠(Jackson Lab, Bar Harbor, ME)饲养在颠倒光照周期的房间中(光照从6:00 p.m.至6:00 a.m.)，每笼六只，可自由接近Purina啮齿动物饲料和水。在第1天8:00 am采集尾血样，测定血

浆葡萄糖水平。将动物随机分为对照组和化合物组。各组的平均血浆葡萄糖值相当。然后将动物用载体(0.5%羧甲基纤维素与0.2% Tween-80)或者含有化合物(30mg/kg)的载体口服给药。小鼠每日给药达总计3天。第4天采集基础血样。利用YSI2700双通道生化分析仪(Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, OH)分析血浆样本的葡萄糖浓度, 利用ELISA测定法分析胰岛素浓度。

下列实施例旨在阐述发明, 不应被解释为对发明的限制。温度以摄氏度(°C)给出。除非相反的表述, 所有的蒸发都是在减压下进行的, 优选在约15至100mmHg (= 20-133mbar)之间。最终产物、中间体和原料的结构是借助标准分析方法确认的, 例如微量分析、熔点(mp)和光谱特征(MS, IR, NMR)。一般而言, 所用缩写是本领域常用的那些。

实施例1

5-苄基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮



A. N-苄基-N-氨磺酰基甘氨酸乙酯

将N-苄基甘氨酸乙酯(6.47g, 34.5mmol)与TEA (10.47g, 103mmol)的MeCN (10mL)溶液用氨磺酰氯(3.99g, 34.5mmol)的MeCN (20mL)溶液逐滴处理20分钟。将混合物搅拌3小时, 过滤。浓缩滤液, 使残余物在EtOAc与含水3N盐酸(HCl)之间分配。将有机层用含水3N HCl、饱和氯化钠(NaCl)水溶液洗涤, 经硫酸镁(MgSO₄)干燥。蒸发溶剂, 得到N-苄基-N-氨磺酰基甘氨酸乙酯, 为黄色的油: [M-1]⁺ = 272。

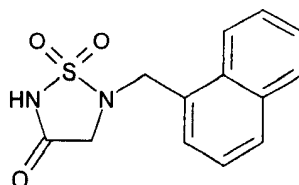
B. 5-苄基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

在N₂气氛下, 向标题A化合物N-苄基-N-氨磺酰基甘氨酸乙酯(100mg, 0.367mmol)的无水THF (5mL)溶液中加入氯化钠(9mg, 0.367mmol)。将混合物在室温(RT)下搅拌3天。将混合物用3N HCl的EtOAc溶液酸化。蒸发

溶剂，残余物经过C8制备型反相LC-MS色谱纯化，用5%→100% MeCN的水溶液历经13分钟洗脱，得到5-萘基-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮，为白色固体： $[M-1]^- = 225$ 。

实施例2

5-萘基-1-基甲基-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮



A. N-(1-萘甲基)甘氨酸乙酯

将1-氨基甲基萘(2.15g, 13.6mmol)与TEA (1.65g, 16.3mmol)的CH₂Cl₂ (50mL)溶液用溴乙酸乙酯(2.28g, 13.6mmol)逐滴处理90分钟。将混合物在室温下搅拌3小时，用水洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥，浓缩。残余物经过硅胶快速色谱处理，使用CH₂Cl₂→1% MeOH的CH₂Cl₂溶液作为洗脱剂，得到N-(1-萘甲基)-甘氨酸乙酯，为黄色的油： $[M+1]^+ = 244$ 。

B. N-(1-萘甲基)-N-氨磺酰基甘氨酸乙酯

历经10分钟向氨磺酰氯(825mg, 7.15mmol)的MeCN (10mL)溶液滴加标题A化合物N-(1-萘甲基)甘氨酸乙酯(870mg, 3.58mmol)与TEA (1.09g, 10.7mmol)的MeCN (10mL)溶液。将混合物搅拌16小时，蒸发溶剂。使残余物在EtOAc与水之间分配。将有机层经MgSO₄干燥，浓缩。残余物经过硅胶快速色谱处理，使用5% MeOH的CH₂Cl₂溶液作为洗脱剂，得到 N-(1-萘甲基)-N-氨磺酰基甘氨酸乙酯，为澄清的油： $[M+1]^+ = 323$ 。

C. 5-萘基-1-基甲基-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将标题B化合物N-(1-萘甲基)-N-氨磺酰基甘氨酸乙酯(180mg, 0.558mmol)的5mL EtOH溶液用1N含水NaOH (0.67mL)处理，将混合物在室温下搅拌1小时。将所得沉淀过滤，用EtOH洗涤，干燥，得到5-萘基-1-基甲基-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮，为钠盐： $[M-1]^- = 275$ 。

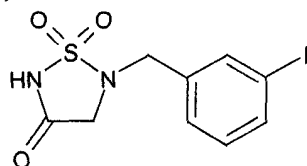
实施例3

使用适当被保护的原料和标准的反应条件，类似于实施例1和2制备下列实施例。

实施例	化学名称	MS [m/z]
3-1	N-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺	[M-1] ⁻ = 296
3-2	[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯	[M-1] ⁻ = 354
3-3	5-(4-氨基甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	[M-1] ⁻ = 254
3-4	N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺	[M-1] ⁻ = 296
3-5	[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯	[M-1] ⁻ = 354
3-6	3-苄基-N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-丙酰胺	[M-1] ⁻ = 386

实施例4

5-(3-碘苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

**A. N-(3-碘苄基)甘氨酸-N-磺酸酰胺**

在0°C和氩气氛下，向搅拌着的氯磺酰基异氰酸酯(0.322mL, 3.7mmol)的46mL CH₂Cl₂溶液中滴加叔丁醇(0.354mL, 3.7mmol)。1.5小时后，加入(3-碘-苄基氨基)-乙酸叔丁酯(1.07g, 3.08mmol)与TEA (1.55mL, 11.1mmol)的46mL CH₂Cl₂溶液。当少量等分试样的HPLC揭示胺完全消失时(不到2小时)，向反应加入100mL 1N含水HCl。反应混合物用CH₂Cl₂萃取(2 x

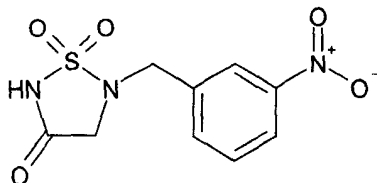
100mL)。合并有机层，通过小的硫酸钠(Na_2SO_4)柱干燥，蒸发得到澄清的油。在35g RediSep柱上经过硅胶色谱纯化，以 CH_2Cl_2 作为洗脱剂。合并纯的部分，浓缩，得到中间产物，将其溶于6mL TFA，搅拌2小时。在Savant SpeedVac上蒸发除去酸，得到N-(3-碘苄基)-甘氨酸-N-磺酰胺，为白色固体： $[\text{M}-1]^- = 369$ 。

B. 5-(3-碘苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

历经10分钟向二异丙基碳二亚胺(0.194mL, 1.24mmol)的12.4mL CH_2Cl_2 溶液滴加标题A化合物N-(3-碘苄基)甘氨酸-N-磺酰胺(459.2mg, 1.24mmol)的12.4mL DMF溶液。另外1.75小时后，将反应混合物分装在两支40mL 闪烁小瓶中，在Savant SpeedVac系统上蒸发过夜。利用35g RediSep硅胶快速柱纯化、用20% EtOAc的己烷溶液至100% EtOAc梯度洗脱30分钟的尝试失败了，用10% MeOH的 CH_2Cl_2 溶液洗脱，从柱子上回收产物。浓缩该产物，经由反相HPLC纯化，使用10%至90% MeCN的水溶液梯度洗脱5分钟。在Savant SpeedVac系统上蒸发含有洁净产物的级分，得到5-(3-碘苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮，为白色固体： $\text{mp} = 101-103^\circ\text{C}$ ； $[\text{M}-1]^- = 351$ 。

实施例5

5-(3-硝基苄基)-1,1-二氧化-(1,2,5)噻二唑烷-3-酮



A. 3-硝基苄基磺酰胺

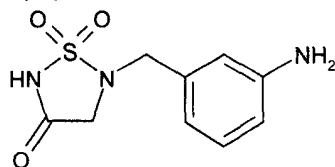
将3-硝基苄基胺盐酸盐(1.89g, 10.0mmol)的水溶液(10mL)用 NaHCO_3 (840mg, 10.0mmol)和磺酰胺(960mg, 10.0mmol)处理。将混合物在回流下加热5小时。将冷却后的混合物用1N含水HCl酸化至pH 2，将沉淀过滤，用水洗涤，在 50°C 真空下干燥，得到3-硝基苄基磺酰胺，为黄褐色固体： $[\text{M}-1]^- = 230$ 。

B. N-(3-硝基苄基)-N-氨磺酰基乙酸甲酯

在N₂下,向标题A化合物3-硝基苄基磺酰胺的无水DMF (5mL)溶液加入氢化钠(21mg, 0.865mmol),将混合物搅拌20分钟。加入溴乙酸甲酯(132mg, 0.865mmol),将混合物在室温下搅拌4小时。蒸发溶剂,使残余物在EtOAc和饱和氯化铵(NH₄Cl)水溶液之间分配。蒸发有机层,残余物经过硅胶快速色谱处理,使用3% MeOH的CH₂Cl₂溶液作为洗脱剂,得到N-(3-硝基苄基)-N-氨磺酰基乙酸甲酯,为澄清的油: [M-1]⁻ = 302。

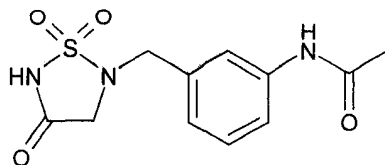
C. 5-(3-硝基苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

在N₂气氛下,向标题B化合物N-(3-硝基苄基)-N-氨磺酰基乙酸甲酯的无水THF溶液加入双(三甲基甲硅烷基)氨基化钾(30mg, 0.148mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,用1N含水HCl酸化至pH 1,蒸发至干。残余物经过C8制备型反相LC-MS色谱纯化,用5%至100% MeCN的水溶液洗脱13分钟,冷冻干燥,得到5-(3-硝基苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮,为白色固体: [M-1]⁻ = 270。

实施例6**5-(3-氨基苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮**

向实施例5的标题C化合物5-(3-硝基苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(30mg, 0.11mmol)的EtOH (5mL)溶液中加入披钨碳(10mg),将混合物在1大气压氢下搅拌1小时。通过硅藻土塞过滤除去催化剂,用MeCN/水(1:1) (20mL)洗涤。蒸发溶剂,得到5-(3-氨基苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮,为褐色固体: [M-1]⁻ = 240。

实施例7**N-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)苄基]乙酰胺**



将实施例6的标题化合物5-(3-氨基苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(10mg, 0.041mmol)的乙酸(AcOH, 5mL)溶液用乙酸酐(85mg, 0.83mmol)处理, 在室温下搅拌72小时。将混合物与水搅拌2小时, 然后浓缩至干。粗混合物经过LC/MS纯化, 得到N-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)苯基]乙酰胺: $[M-1]^- = 282$ 。

实施例8

A. 甘氨酸-N-磺酸4-甲氧基苄基酰胺

将甘氨酸甲酯-N-磺酸4-甲氧基苄基酰胺(3.03g, 10.5mmol, 类似于文献工艺制备, 如Ducry, L.; Reinelt, S.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helvetica Chimica. Acta.* 1999, 82, 2432-47所述)溶于80mL 1,4-二噁烷, 然后加入20mL水, 随后加入21mL 1N NaOH水溶液。40分钟后, 蒸发1,4-二噁烷, 剩余的水溶液用Et₂O萃取。将水溶液用1N HCl水溶液酸化, 用EtOAc萃取两次。将有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发至干, 得到甘氨酸-N-磺酸4-甲氧基苄基酰胺: $[M-1]^- = 273$ 。

B. 2-(4-甲氧基苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将标题A化合物甘氨酸-N-磺酸4-甲氧基苄基酰胺(2.51g, 9.2mmol)溶于160mL THF, 然后加入HOBt (1.41g, 9.2mmol), 搅拌直至溶解。加入EDCI (1.76g, 9.2mmol), 搅拌10分钟, 随后加入TEA (1.42mL, 10.2mmol)。将反应搅拌16小时, 然后浓缩。使残余物在1N含水HCl与EtOAc之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥。过滤之后蒸发, 得到油, 放置后固化。将其溶于热EtOAc, 浓缩至20mL, 过滤除去固体, 经过硅胶色谱处理, 得用40% EtOAc的己烷溶液洗脱, 得到2-(4-甲氧基苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为白色固体: mp = 111-113°C; $[M-1]^- = 255$ 。

C. 2-(4-甲氧基苄基)-1,1-二氧代-5-吡啶-4-基甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

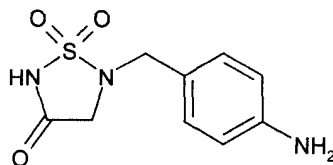
在氩气下, 将标题B化合物2-(4-甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(128mg, 0.5mmol)、4-羟基吡啶(109mg, 1mmol)和三苯膦(262mg, 1mmol)放入小反应容器中, 溶于10mL THF。将该溶液在冰/水浴中搅拌, 向该搅拌着的冷溶液中滴加用等体积THF稀释的偶氮二羧酸二乙酯(174mg, 1mmol)。将溶液搅拌16小时, 同时冰浴缓慢温热至RT。在旋转蒸发器上蒸发溶剂, 然后将残余物溶于少量CH₂Cl₂, 经过10g RediSep硅胶柱色谱处理, 使用1至5% EtOAc的CH₂Cl₂溶液梯度洗脱15至20分钟, 得到2-(4-甲氧基苄基)-1,1-二氧代-5-吡啶-4-基甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮: $[M+1]^+ = 348$ 。

D. 1,1-二氧代-5-吡啶-4-基甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

在带有Polyseal帽的20mL闪烁小瓶中, 将标题C化合物2-(4-甲氧基苄基)-1,1-二氧代-5-吡啶-4-基甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(73mg, 0.21mmol)在TFA (4.75mL)和三乙基硅烷(0.25mL)中的混合物在80°C油浴中加热16小时。在Savant SpeedVac系统上蒸发过夜, 除去反应溶剂。得到白色固体, 将其溶于水, 通过0.45微米PTFE滤盘过滤, 冻干除去水, 得到1,1-二氧代-5-吡啶-4-基甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮TFA盐, 为无定形白色固体: $[M+1]^+ = 228$ 。

实施例9

5-(4-氨基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮



A. 甘氨酸-N-磺酸2,4-二甲氧基苄基酰胺

将甘氨酸甲酯-N-磺酸2,4-二甲氧基苄基酰胺(14.9g, 47.0mmol, 类似于文献工艺制备, 如Ducry, L.; Reinelt, S.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helvetica Chimica. Acta.* 1999, 82, 2432-47所述)溶于100mL 1,4-二噁烷, 然

后加入94mL 1N NaOH水溶液。120分钟后，在旋转蒸发器上蒸发1,4-二噁烷，剩余的水溶液用Et₂O萃取。将水溶液用1N含水HCl酸化，用EtOAc萃取。将有机层经无水MgSO₄干燥，过滤，蒸发至干，得到甘氨酸-N-磺酸2,4-二甲氧基苄基酰胺: $[M-1]^- = 303$ 。

B. 2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将标题A化合物甘氨酸-N-磺酸2,4-二甲氧基苄基酰胺(14.3g, 47.0mmol)溶于300mL THF，然后加入固体HOBt (7.20g, 47.0mmol)，搅拌直至溶解。加入固体EDCI (9.01g, 47.0mmol)，搅拌10分钟，随后加入TEA (7.20mL, 51.7mmol)。将反应搅拌16小时，然后浓缩。使残余物在1N含水HCl与EtOAc之间分配，有机层经无水MgSO₄干燥。过滤之后蒸发，得到油，放置后固化。将其溶于热EtOAc，经过硅胶快速色谱处理，用40% EtOAc的己烷溶液洗脱，得到2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮，为白色固体: $[M-1]^- = 285$ 。

C. {4-[5-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]苄基}-氨基甲酸叔丁酯

在氩气氛下，将标题B化合物2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(98mg, 0.34mmol)、(4-羟基甲基苄基)氨基甲酸叔丁酯(153mg, 0.68mmol)和三苯膦(180mg, 0.68mmol)溶于THF (10mL)，同时搅拌。将反应在冰/水浴中冷却，滴加偶氮二羧酸二乙酯(0.107mL, 0.68mmol)的THF (0.107mL)溶液。16小时后，蒸发溶剂，将残余物溶于少量CH₂Cl₂，经过硅胶色谱处理，用1至5% EtOAc的CH₂Cl₂溶液梯度洗脱15分钟，得到{4-[5-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-氨基甲酸叔丁酯，为油: $[M+NH_4]^+ = 509$ 。

D. 5-(4-氨基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

向标题C化合物{4-[5-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]苄基}-氨基甲酸叔丁酯(20mg, 0.041mmol)的CH₂Cl₂ (1mL)溶液中加入TFA (1mL)。将反应在室温下搅拌过夜。一旦加入后，反应变为浅粉红色，过夜后发展为深紫色。蒸发溶剂，将残余物溶于2mL MeCN/

水(50/50)。通过0.2微米PTFE膜滤器过滤,收集滤液。在减压下除去MeCN,经由冻干除去水,得到5-(4-氨基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮TFA盐,为黄色泡沫: $[M-1]^- = 240$ 。

实施例10

使用适当被保护的原料和标准的反应条件,类似于实施例8和9制备下列实施例。

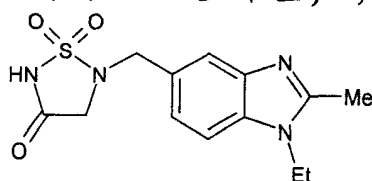
实施例	化学名称	MS [m/z]
10-1	N-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-丁酰胺	$[M-1]^- = 310$
10-2	1-丙基-3-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-脲	$[M-1]^- = 325$
10-3	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸甲酯	$[M-1]^- = 283$
10-4	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸	$[M-1]^- = 269$
10-5	2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸	$[M-1]^- = 269$
10-6	5-(2-甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 239$
10-7	1,1-二氧代-5-吡啶-3-基甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 226$
10-8	1,1-二氧代-5-吡啶-2-基甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 226$
10-9	5-(6-氨基-吡啶-3-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 241$
10-10	1,1-二氧代-5-噻吩-2-基甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 231$
10-11	5-(4-甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 255$
10-12	5-(4-氨基-2-溴-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 318$

10-13	N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-乙酰胺	$[M-1]^- = 282$
10-14	N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-甲磺酰胺	$[M-1]^- = 318$
10-15	N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-甲磺酰胺	$[M-1]^- = 332$
10-16	5-(4-甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 239$
10-17	氨基-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-乙酸	$[M-1]^- = 298$
10-18	2-氨基-N-丙基-2-[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-乙酰胺	$[M-1]^- = 339$
10-19	2-氨基-N-丙基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-乙酰胺	$[M-1]^- = 339$
10-20	2,2,2-三氟-N-{丙基氨基甲酰基-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-甲基}-乙酰胺	$[M-1]^- = 435$
10-21	2-甲磺酰氨基-N-丙基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-乙酰胺	$[M-1]^- = 417$
10-22	2-乙酰氨基-N-丙基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-丙酰胺	$[M+H]^+ = 397$
10-23	2-乙酰氨基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-丙二酸二乙酯	(mp = 197°C)
10-24	2-氨基-N-丙基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-丙酰胺	$[M-1]^- = 353$
10-25	2-乙酰氨基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-丙酸乙酯	$[M-1]^- = 382$
10-26	苯基-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-乙酸	$[M-1]^- = 269$
10-27	1,1-二氧代-5-苄基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 239$

10-28	5-[2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 260$
10-29	5-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 299$
10-30	5-[2-(2-氯-苯基)-乙基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 273$
10-31	5-[2-(4-氨基-苯基)-乙基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 254$
10-32	2,2,2-三氟-N-{4-[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-乙基]-苯基}-乙酰胺	$[M-1]^- = 350$
10-33	N-{4-[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-乙基]-苯基}-丁酰胺	$[M-1]^- = 324$
10-34	1,1-二氧代-5-(2-吡啶-3-基-乙基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 240$
10-35	1,1-二氧代-5-(2-吡啶-4-基-乙基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 240$
10-36	3-苯基-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-丙酸	$[M-1]^- = 283$
10-37	5-[2-(3-氨基-苯基)-乙基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 254$
10-38	5-(4-氨基甲基-萘-1-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 304$

实施例11

5-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮



A. 4-乙氨基-3-硝基-苯甲酸

向1.85g 4-氟-3-硝基苯甲酸(10mmol)的25mL MeOH混悬液加入20mL乙胺(2.0M THF溶液)。将所得黄色溶液在75°C下搅拌5小时,然后在室温下搅拌48小时。在减压下除去溶剂,然后向残余物加入水。将所得橙色混悬液用2N含水HCl酸化,过滤收集黄色沉淀,用水洗涤,在真空中干燥,得到4-乙氨基-3-硝基-苯甲酸: mp = 233-236°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.83 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.84, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.12 (d, J = 9.2, 1H), 3.46 (m, 2H), 1.23 (t, 3H); $[\text{M}-1]^- = 209$ 。

B. 3-氨基-4-乙氨基-苯甲酸

将1.56g (7.4mmol)标题A化合物4-乙氨基-3-硝基-苯甲酸的60mL THF/水(2:1)溶液在20psi下用300mg阮内镍氢化18小时。通过硅藻土过滤除去催化剂,在减压下除去溶剂,得到3-氨基-4-乙氨基-苯甲酸,为暗色固体。该产物直接用于下一步。

C. 1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸

将1.4g (7.7mmol)标题B化合物3-氨基-4-乙氨基-苯甲酸与15mL (104mmol)原乙酸三乙酯在20mL EtOH中的混合物回流7小时。将反应混合物冷却至RT,过滤收集所沉淀的固体,用EtOH洗涤(2x),然后用甲基叔丁基醚(MTBE)洗涤,在真空中干燥,得到1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸,为灰色固体: mp >250°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.59 (d, J = 8.46, 1H), 4.26 (q, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.30 (t, 3H); $[\text{M}-1]^- = 203$ 。

D. 1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

向1.1g (5.4mmol)标题C化合物1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸的25mL MeOH混悬液中滴加0.7g (5.9mmol)亚硫酸氯,将所得溶液在70°C下搅拌6小时,然后在室温下搅拌18小时。在减压下除去溶剂,向残余物加入8% NaHCO_3 水溶液。混合物用EtOAc萃取,有机相经无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩有机溶液,直至产物沉淀出来。过滤收集固体,用EtOH和MTBE洗涤,得到1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯,为米色固体: mp = 118-121°C;

IR (KBr) 3430, 1695 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.32 (d, $J = 8.45$, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.43 (t, 3H); $[\text{M}+1]^+ = 219$.

E. (1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-甲醇

向450mg (2.06mmol)标题D化合物1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯的5mL THF溶液中滴加2.1mL (2.1mmol)氢化铝锂(LAH, 1.0M THF溶液)。将混合物在室温下搅拌90分钟,然后小心地滴加饱和硫酸钠水溶液,直至有浓密的沉淀生成。向混合物中加入MTBE,通过硅藻土过滤除去不溶性铝盐。在减压下除去溶剂,得到(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-甲醇,为油状: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.74 (t, 宽峰, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.40 (t, 3H); $[\text{M}+1]^+ = 191$.

F. 2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基甲基)-1,1-二氧代-1,1,2,5-噻二唑烷-3-酮

向767mg (2.7mmol)实施例9中标题B化合物2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮、340mg (1.8mmol)标题E化合物(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-甲醇与545mg (2.7mmol)三正丁膦的20mL THF溶液中加入460mg (2.7mmol) N,N,N',N'-四甲基-偶氮二甲酰胺(TMAD)。将混合物在室温下搅拌24小时,将所得沉淀过滤,用小体积THF洗涤。蒸发滤液,得到油,经过色谱处理,用5% EtOH的EtOAc溶液洗脱,得到2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基甲基)-1,1-二氧代-1,1,2,5-噻二唑烷-3-酮,为固体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 3H), 6.46 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.41 (t, 3H); $[\text{M}+1]^+ = 459$.

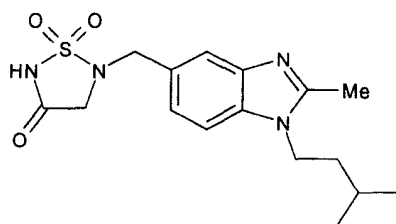
G. 5-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基甲基)-1,1-二氧代-1,1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将200mg (0.44mmol)标题F化合物2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基甲基)-1,1-二氧代-1,1,2,5-噻二唑烷-3-酮的4mL

TFA/CH₂Cl₂ (1:1)溶液在室温下搅拌90分钟。从紫色溶液中除去溶剂，加入4mL MeCN/水(1:1)。将混合物搅拌30分钟后，将混合物离心，离心上清液。在减压下除去溶剂，残余物经过制备型HPLC色谱处理(梯度：10% MeCN/水→100% MeCN，各自含有0.1% TFA)。合并恰当的级分，冻干，得到5-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基甲基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮TFA盐，为无定形固体：mp = 255-265°C；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.91 (d, J = 8.29, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.67, 1H), 4.44 (q, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.39 (t, 3H); [M-1]⁻ = 307。

实施例12

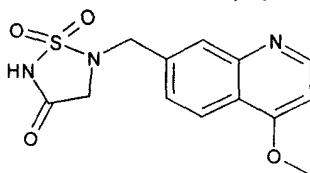
5-[2-甲基-1-(3-甲基-丁基)-1H-苯并咪唑-5-基甲基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮



类似于实施例11制备标题化合物：mp = 70-75°C；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.91 (d, J = 8.46, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.78-1.60 (m, 3H), 0.98 (d, J = 5.88, 6H); [M-1]⁻ = 349。

实施例13

5-(4-甲氧基-喹啉-7-基甲基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮



A. 4-氯-7-三氟甲基喹啉

在密封的试管中，将1.0g (4.32mmol) 4-氯-7-三氟甲基喹啉的20mL 80%硫酸溶液加热至200°C达18小时。将试管冷却至RT，放气，倒入200mL

水中,用氢氧化钠调至pH 3-4.将所得固体过滤,用水洗涤,然后溶于100mL 1N含水NaOH,过滤除去不溶物,用EtOAc萃取。将水溶液用1N含水HCl酸化至pH 3-4,过滤,收集固体,用水洗涤。将固体干燥,得到4-氯-7-三氟甲基喹啉:¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.90 (1H, d, J = 4.8), 8.22 (1H, dd, J = 8.7, 1.5), 8.32 (1H, d, J = 8.7), 8.63 (1H, d, J = 1.5), 8.96 (1H, d, J = 4.8), 13.7 (1H, br s)。

B. 7-甲酯基-4-甲氧基喹啉

将606mg (2.92mmol)标题A化合物4-氯-7-喹啉羧酸的50mL MeOH溶液用HCl气饱和,然后在60°C下加热18小时。在旋转蒸发器上除去溶剂,将残余物溶于水,用NaHCO₃调至碱性,用EtOAc萃取两次。合并有机部分,经无水MgSO₄干燥,过滤,除去溶剂,得到粗产物。经过Biotage 40M柱色谱处理,用98:2 EtOAc/EtOH洗脱,得到7-甲酯基-4-甲氧基喹啉: mp = 147-148°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.00 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.81 (1H, d, J = 5.2), 8.10 (1H, dd, J = 8.7, 1.5), 8.26 (1H, d, J = 8.7), 8.75 (1H, d, J = 1.5), 8.83 (1H, d, J = 5.2); [M+1]⁺ = 218。

C. (4-甲氧基-喹啉-7-基)-甲醇

将2mL 1M LAH (2mmol)的25mL THF溶液在冰浴中冷却。加入450mg (2.07mmol)标题B化合物7-甲酯基-4-甲氧基喹啉的15mL THF混悬液,在室温下搅拌18小时。将混合物用饱和含水Na₂SO₄终止反应,过滤,滤液经无水MgSO₄干燥,过滤,除去溶剂,得到(4-甲氧基喹啉-7-基)-甲醇:¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.04 (3H, s), 4.89 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 5.3), 7.51 (1H, d, J = 8.5), 8.04 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 8.5), 8.72 (1H, d, J = 5.3)。

D. 2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-(4-甲氧基-喹啉-7-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将745mg (2.60mmol)实施例9标题B化合物2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮、328mg (1.73mmol)标题E化合物(4-甲氧基喹啉-7-基)-甲醇和448mg (526mg, 2.60mmol)三丁磷在5mL THF中搅拌。加入448mg (2.60mmol) TMAD,将混合物搅拌18小时。加入一匙尖阮内镍,将

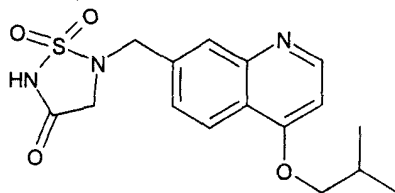
混合物搅拌10分钟，通过硅藻土过滤。将滤液蒸发至干，经过Biotage 40M柱色谱处理，用98:2 EtOAc/EtOH洗脱，得到2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-(4-甲氧基-喹啉-7-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮：mp = 128-132°C；¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.79 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.46 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 5.2) 7.30 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 8.5, 1.5), 7.96 (1H, s), 8.22 (1H, d J = 8.5), 8.77 (1H, d, J = 5.2); [M+1]⁺ = 458。

E. 5-(4-甲氧基-喹啉-7-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将210mg (459mmol)标题D化合物2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-(4-甲氧基-喹啉-7-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮在4mL 1:1 TFA/CH₂Cl₂中搅拌30分钟。在旋转蒸发器上除去溶剂，残余物用4mL 1:1 MeCN/水研制。将该混合物通过0.2微米的盘过滤，除去溶剂。所得产物经过制备型LC/MS纯化，收集产物部分，冻干，得到5-(4-甲氧基-喹啉-7-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮：[M-1]⁻ = 306。

实施例14

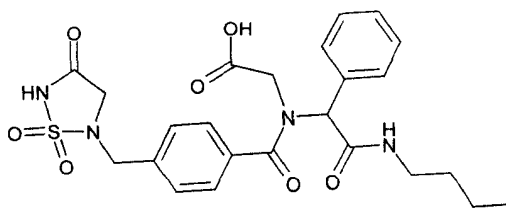
5-(4-异丁氧基-喹啉-7-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮



类似于实施例13制备标题化合物：¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.10 (3H, d, J = 6.6), 2.27 (1H, m, J = 6.6), 3.66 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.6), 4.46 (2H, s), 7.55 (1H, d, J = 6.8), 7.86 (1H, dd, J = 8.6, 1.1), 8.14 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 8.6), 9.15 (1H, d, J = 6.8); [M+1]⁺ = 350, [M-1]⁻ = 348。

实施例15

N-(丁基氨基甲酰基-苄基-甲基)-N-(4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基)-氨基-乙酸



A. 4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸

向实施例9标题B化合物2-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(13.87g, 48.4mmol)与4-溴甲基苯甲酸(10.42g, 48.4mmol)的CH₂Cl₂ (150mL)混悬液中一次性加入DBU (14.5mL, 96.9mmol), 将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用1N含水HCl洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 然后经无水MgSO₄干燥, 浓缩至小体积, 使产物结晶出来。过滤收集固体, 用乙醚洗涤, 在高真空下干燥, 得到4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸: mp = 175-177°C; [M-1]⁻ = 419。

B. N-(丁基氨基甲酰基-苄基甲基)-N-(4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基)-氨基-乙酸

将Wang树脂(100-200目, 1.11mmol/g取代度, 3.41g, 3.78mmol)悬浮在吡啶(25mL)中, 将混合物振荡15分钟, 排干。将树脂重新悬浮在吡啶(30mL)中, 加入Fmoc-甘氨酸(4.5g, 15.1mmol)、4-二甲氨基-吡啶(DMAP, 46mg, 0.378mmol)和N,N'-二环己基羰基碳二亚胺(3.12g, 15.1mmol), 将混合物振荡过夜。将树脂排干, 连续用DMF (20mL, 3次)、MeOH (20mL, 2次)、THF (20mL, 1次)、再交替用CH₂Cl₂ (20mL, 3次)和MeOH (20mL, 2次)洗涤。将树脂在高真空下干燥过夜。将干燥的Wang树脂-Fmoc-甘氨酸酯(140mg, 0.106mmol)用20%吡啶的CH₂Cl₂溶液处理(3mL, 15分钟, 2次), 交替用CH₂Cl₂ (3mL, 2次)和MeOH (3mL, 2次)、再用CH₂Cl₂ (3mL, 2次)洗涤。然后将树脂悬浮在CH₂Cl₂-MeOH (1:1, 4mL)中, 加入标题A化合物4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸(133mg, 0.317mmol)、苯甲醛(32μL, 0.317mmol)和丁基异脒(33μL, 0.317mmol), 将混合物振荡48小时。将树脂排干, 交替用CH₂Cl₂ (4mL, 2次)、MeOH (4mL, 2

次)、再用CH₂Cl₂ (4mL, 2次)洗涤。然后将树脂与CH₂Cl₂-TFA (1:1, 4mL)振荡4小时, 排入接收瓶中。将树脂用CH₂Cl₂-TFA (1:1, 4mL)洗涤, 排入同一接收瓶中。在氮气流下蒸发溶剂至干, 残余物进一步在高真空下干燥。将残余物用Micromass LC/MS系统纯化(Phenominex Luna 5 μ , 60 x 21.2mm C-8柱, 5至100梯度历经8分钟, A = 水/0.1% TFA, B = MeCN/0.1% TFA, 20mL/分钟流速)。汇集含有产物的级分, 蒸发至小体积, 随后冻干, 得到N-(丁基氨基甲酰基-苯基-甲基)-N-(4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基)-氨基-乙酸, 为泡沫: [M-1]⁻ = 515。

实施例16

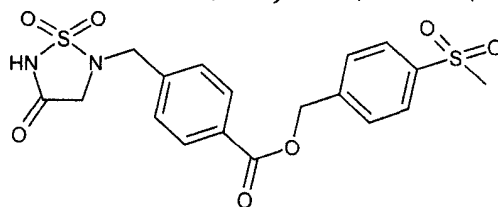
用适当的醛代替苯甲醛作为原料, 类似于实施例15制备下列实施例。

实施例	化学名称	MS [m/z]
16-1	{[丁基氨基甲酰基-(4-乙基-苯基)-甲基]-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸	[M-1] ⁻ = 543
16-2	{[丁基氨基甲酰基-(3-苯氧基-苯基)-甲基]-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸	[M-1] ⁻ = 607
16-3	{[丁基氨基甲酰基-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸	[M-1] ⁻ = 545
16-4	{[(2-溴-苯基)-丁基氨基甲酰基-甲基]-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸	[M-1] ⁻ = 593, 595
16-5	{(丁基氨基甲酰基-萘-2-基-甲基)-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸	[M-1] ⁻ = 565

16-6	{[丁基氨基甲酰基-(4-氯-苯基)-甲基]-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸	$[M-1]^- = 549, 551$
16-7	{[(3-苄氧基-苯基)-丁基氨基甲酰基-甲基]-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸	$[M-1]^- = 621$
16-8	{[(E)-1-丁基氨基甲酰基-3-苯基-烯丙基]-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-氨基}-乙酸	$[M-1]^- = 541$
16-9	N-(1-丁基氨基甲酰基-3-苯基-丙基)-N-(4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基)-氨基-乙酸	$[M-1]^- = 543$

实施例17

4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-甲磺酰基-苄酯



A. 4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸

向实施例9标题B化合物2-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(13.87g, 48.4mmol)与4-溴甲基苯甲酸(10.42g, 48.4mmol)的CH₂Cl₂ (150mL)混悬液中一次性加入DBU (14.5mL, 96.9mmol), 将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用1N含水HCl和盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 蒸发至小体积, 使产物结晶出来。过滤收集固体, 用乙醚洗涤, 在高真空下干燥, 得到4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸: mp = 175-177°C; $[M-1]^- = 419$ 。

B. 4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酰氯

将1.66g (3.47mmol)标题A化合物4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸与2.5mL (34mmol) SOCl₂的40mL甲苯溶液在110°C下加热,直至仅有少量暗色固体仍未溶解。将溶液过滤,在旋转蒸发器上除去溶剂,将残余暗紫色固体在真空烘箱中干燥过夜,得到4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酰氯,无需进一步纯化即可直接使用。

C. 4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸4-甲硫基-苄酯

将400mg (911mmol)标题B化合物4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酰氯、140mL (1.0mmol) TEA和141mg (914mmol) 4-(甲硫基)苯甲醇的10mL CH₂Cl₂溶液在室温下搅拌18小时。在减压下除去溶剂,残余物经过 Biotage 40M 柱色谱处理,用 98/2-CH₂Cl₂/EtOAc洗脱,得到4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸4-甲硫基-苄酯: $[M+NH_4]^+ = 574$ 。

D. 4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸4-甲磺酰基-苄酯

将150mg (270mmol)标题C化合物4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸4-甲硫基-苄酯和181mg (810mmol) 81%间-氯过苯甲酸在10mL CH₂Cl₂中搅拌过夜。将溶液用饱和含水 NaHCO₃洗涤,然后干燥,过滤,除去溶剂,得到4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸4-甲磺酰基-苄酯: $[M+NH_4]^+ = 606$ 。

E. 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-甲磺酰基-苄酯

将90mg (150mmol)标题D化合物4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸4-甲磺酰基-苄酯在4mL 1:1-TFA:CH₂Cl₂中搅拌50分钟。除去溶剂,残余物用4mL 1:1-MeCN:H₂O

研制。将该混合物通过0.2 μ 盘过滤，除去溶剂。所得产物经过LC/MS纯化，得到4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-甲磺酰基-苄酯：¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.22 (3H, s), 3.71 (2H, s), 4.27 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.1), 7.74 (2H, d, J = 8.1), 7.96 (2H, d, J = 8.5), 8.01 (2H, J = 8.5); [M-1]⁻ = 437。

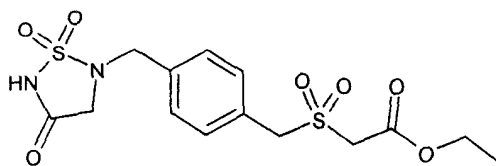
实施例18

用适当的醇代替4-(甲磺基)苯甲醇作为原料，类似于实施例17制备下列化合物。

实施例	化学名称	MS [m/z]
18-1	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-氯-苄酯	[M-1] ⁻ = 393
18-2	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-丁基-苄酯	[M-1] ⁻ = 415
18-3	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-羟基甲基-苄酯	[M-1] ⁻ = 389
18-4	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-苯乙基-苄酯	[M-1] ⁻ = 463
18-5	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸联苯-2-基甲酯	[M-1] ⁻ = 435
18-6	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-二氟甲氧基-苄酯	[M-1] ⁻ = 424
18-7	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-(羧基-二氟甲基)-噻吩-2-基甲酯	[M-1] ⁻ = 459

实施例19

[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基甲磺酰基]-乙酸乙酯



A. 5-(4-溴甲基-苄基)-2-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将实施例9标题B化合物2,4-二甲氧基苄基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(2.0g, 6.98mmol)的CH₂Cl₂ (100mL)溶液用DBU (1.06g, 6.98mmol)处理。加入 α,α' -二溴-对-二甲苯(9.2g, 34.9mmol), 将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物过滤, 浓缩滤液至20mL。混合物经硅胶色谱处理, 使用CH₂Cl₂作为洗脱剂。用Et₂O研制, 从产物中除去残余的 α,α' -二溴-对-二甲苯, 得到5-(4-溴甲基-苄基)-2-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为白色固体: $[M+H]^+ = 469$ 。

B. {4-[5-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1,4-三氧代-1-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄硫基}-乙酸乙酯

将标题A化合物5-(4-溴甲基-苄基)-2-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(200mg, 0.43mmol)的DMF (8mL)溶液用Cs₂CO₃ (278mg, 0.85mmol)和巯基乙酸乙酯(51mg, 0.43mmol)在室温下处理。16小时后, 使混合物在EtOAc与水之间分配, 将有机层用水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 浓缩。残余物经过硅胶色谱, 使用10%→100% EtOAc的己烷溶液作为洗脱剂, 得到{4-[5-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1,4-三氧代-1-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄硫基}-乙酸乙酯, 为白色固体。

C. {4-[5-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1,4-三氧代-1-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基甲磺酰基}-乙酸乙酯

将标题B化合物{4-[5-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1,4-三氧代-1-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄硫基}-乙酸乙酯(55mg, 0.11mmol)的CH₂Cl₂ (5mL)溶液用3-氯过苯甲酸(47mg, 0.27mmol)处理。将混合物在室温下搅拌4小时, 然后用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。有机层经无水MgSO₄干燥, 蒸发溶剂, 得到

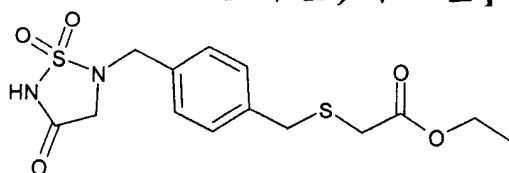
{4-[5-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基-甲磺酰基}-乙酸乙酯: $[M-H]^- = 539$ 。

D. [4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基甲磺酰基]-乙酸乙酯

将标题C化合物{4-[5-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基甲磺酰基}-乙酸乙酯(60mg, 0.11mmol)的 CH_2Cl_2 (2mL)溶液用TFA (2mL)处理。将混合物在室温下搅拌16小时, 蒸发挥发物。将残余物在MeCN/水(1:1, 6mL)中搅拌30分钟。使混合物通过0.2 μ Acrodisc, 蒸发溶剂。残余物经由LC/MS纯化, 得到[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基甲磺酰基]-乙酸乙酯, 为白色固体: $[M-H]^- = 389$ 。

实施例20

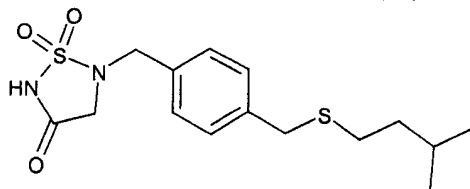
[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄硫基]-乙酸乙酯



在实施例19所述条件下, 将实施例19标题B化合物用TFA处理, 制备标题化合物: $[M-1]^- = 357$ 。

实施例21

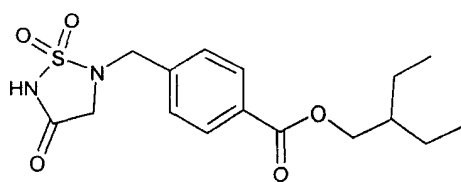
5-[4-(3-甲基-丁硫基甲基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮



类似于实施例19制备标题化合物: $[M-1]^- = 341$ 。

实施例22

4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-乙基-丁酯



A. 4-溴甲基-苯甲酰氯

将4-溴甲基-苯甲酸(8.6g, 0.04mol)的7.23mL SOCl_2 (0.1mol)溶液加热至回流达5小时。除去 SOCl_2 ，使残余物从己烷中重结晶，得到4-溴甲基-苯甲酰氯，为白色结晶性固体。

B. 4-溴甲基-苯甲酸2-乙基-丁酯

在0~5°C下，历经30分钟向2-乙基-1-丁醇(204mg, 2mmol)与TEA(202mg, 2mmol)的10mL CH_2Cl_2 溶液中滴加标题A化合物4-溴甲基-苯甲酰氯(466mg, 2mmol)的3mL CH_2Cl_2 溶液。使反应温热至RT，搅拌过夜。蒸发溶剂，使残余物在己烷与水之间分配。将有机相经无水 MgSO_4 干燥，浓缩。残余物经过硅胶色谱处理，用EtOAc/己烷(梯度90-70)洗脱，得到4-溴甲基-苯甲酸2-乙基-丁酯，为无色的油。

C. 4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸2-乙基-丁酯

在室温下，向标题B化合物4-溴甲基-苯甲酸2-乙基-丁酯(250mg, 0.836mmol)与实施例9标题B化合物2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(240mg, 0.836mmol)的10mL CH_2Cl_2 混悬液中缓慢加入DBU(127mg, 0.836mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱处理，用EtOAc/己烷(梯度60~40)洗脱，得到4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸2-乙基-丁酯，为白色固体。

D. 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-乙基-丁酯

将标题C化合物4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸2-乙基-丁酯(230mg, 0.456mmol)与2mL TFA的6mL CH_2Cl_2 溶液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂，将残余物用MeCN处理，过滤。浓缩滤液，将残余物用 Et_2O 处理，过滤，蒸发 Et_2O ，得到4-(1,1,4-三氧代

-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-乙基-丁酯, 为浅粉红色固体: $[M-H]^- = 353$ 。

实施例23

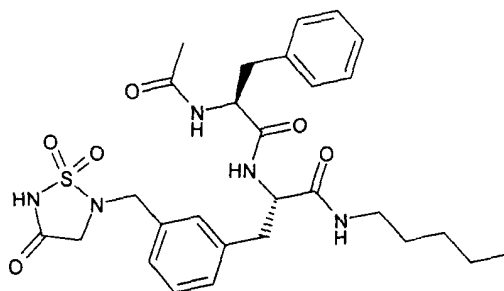
用适当的醇代替2-乙基-1-丁醇作为原料, 类似于实施例22制备下列化合物。

实施例	化学名称	MS $[m/z]$
23-1	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸环丁基甲酯	$[M-1]^- = 339$
23-2	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸环戊基甲酯	$[M-1]^- = 352$
23-3	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-甲基-戊酯	$[M-1]^- = 353$
23-4	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2,4,4-三甲基-戊酯	$[M-1]^- = 381$
23-5	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸环己基甲酯	$[M-1]^- = 365$
23-6	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸1,2-二甲基-丙酯	$[M-1]^- = 339$
23-7	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸环戊酯	$[M-1]^- = 337$
23-8	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-甲基-丁酯	$[M-1]^- = 339$
23-9	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-甲硫基-乙酯	$[M-1]^- = 343$
23-10	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-羧基甲硫基-乙酯	$[M-1]^- = 387$

23-11	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-硝基-呋喃-2-基甲酯	$[M-1]^- = 394$
23-12	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸吡啶-2-基甲酯	$[M-1]^- = 360$
23-13	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-羟基甲基-苄酯	$[M-1]^- = 389$
23-14	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-甲磺酰基-苄酯	$[M-1]^- = 437$
23-15	(4-{4-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰氨基]-丁基}-苯基)-乙酸	$[M+1]^+ = 460$
23-16	(4-{3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰氨基]-丙基}-苯基)-乙酸	$[M+1]^+ = 446$
23-17	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-二甲基氨基甲基-呋喃-2-基甲酯	$[M-1]^- = 406$

实施例24

(S)-2-乙酰氨基-N-[(S)-1-戊基氨基甲酰基-2-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-乙基]-3-苯基-丙酰胺



A. 甘氨酸-N-磺酸4-甲氧基苄基酰胺

向甘氨酸甲酯-N-磺酸4-甲氧基苄基酰胺(3.03g, 10.5mmol, 类似于文献工艺制备, 如Ducry, L.; Reinelt, S.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helvetica Chimica. Acta.* 1999, 82, 2432-47所述)的80mL 1,4-二噁烷溶液中加入20mL 水和21mL 1N含水NaOH。40分钟后, 蒸发溶剂, 水性残余物用Et₂O萃取。

水溶液用1N含水HCl酸化,将产物溶于EtOAc,经无水Na₂SO₄干燥,浓缩,得到甘氨酸-N-磺酸4-甲氧基苄基酰胺: [M-1]⁻ = 273。

B. 2-(4-甲氧基苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

向标题A化合物甘氨酸-N-磺酸4-甲氧基苄基酰胺(2.51g, 9.2mmol)的160mL THF溶液中加入HOBt (1.41g, 9.2mmol)。HOBt溶解后,加入EDCI (1.76g, 9.2mmol), 10分钟后加入TEA (1.42mL, 10.2mmol)。将反应搅拌16小时,然后浓缩,使残余物在1N含水HCl与EtOAc之间分配。将有机溶液用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,浓缩,得到油,放置后固化。将其溶于热EtOAc,浓缩至20mL,过滤除去固体,经过硅胶色谱处理,使用40% EtOAc的己烷溶液作为洗脱剂,得到2-(4-甲氧基-苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮,为白色固体: mp = 111-113°C; [M-1]⁻ = 255。

C. 5-(3-碘-苄基)-2-(4-甲氧基-苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将标题B化合物2-(4-甲氧基苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(1.02g, 3.98mmol)、3-碘-苯甲醇(1.01mL, 7.95mmol)与三苯膦(2.10g, 8.0mmol)的THF (50mL)溶液冷却至5°C,用偶氮二羧酸二乙酯(1.26mL, 8.0mmol)的THF (10mL)溶液处理。使反应历经16小时温热至RT。将反应混合物浓缩,得到黄色的油。经过110g硅胶RediSep柱(Isco, Inc.)色谱处理,用0:100 (EtOAc:CH₂Cl₂)至5:95梯度洗脱25分钟,流速30mL/分钟。合并含有产物的级分,浓缩,得到油,自发地结晶。用Et₂O研制,得到5-(3-碘-苄基)-2-(4-甲氧基-苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮,为白色固体: mp = 98-100°C。

D. (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-丙酸苄酯

在氩气下,向切成小片的锌箔(99.9% Aldrich 35,602-6, 145mg, 2.22mmol)上加入DMF (在氩下新从CaH₂蒸馏而得, 0.4mL)和1,2-二溴乙烷(0.007mL, 0.08mmol)。将混合物在50°C下加热10分钟,然后冷却,加入三甲基甲硅烷基氯(0.004mL, 0.032mmol)。将反应搅拌25分钟,加入(R)-2-叔丁氧羰基-氨基-3-碘-丙酸苄酯(Fluka, 417mg, 1.03mmol)的DMF (1mL)溶

液。1小时后，将混合物旋转蒸发到标题C化合物5-(3-碘-苄基)-2-(4-甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(378mg, 0.80mmol)、三-邻-甲苯膦(49mg, 0.16mmol)与三(二亚苄基丙酮)-二钯(0) (37mg, 0.04mmol)的DMF (2mL)溶液中。搅拌1.5小时后，将所得反应混合物倒在水(100mL)上，用EtOAc萃取(2 x 100mL)。合并EtOAc层，用水(1 x 200mL)和盐水(1 x 200mL)洗涤，经无水MgSO₄干燥，过滤，浓缩，得到黄色的油。经过35g硅胶RediSep柱(Isco, Inc.)色谱处理，用15:85 (EtOAc:己烷)至60:40梯度洗脱20分钟，流速30mL/分钟。合并含有产物的级分，浓缩，得到(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-丙酸苄酯，为浅褐色泡沫： $[M+1]^+ = 624$ 。

E. (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-丙酸

将标题D化合物(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-丙酸苄酯(127mg, 0.20mmol)溶于EtOAc/EtOH (50:50) (56mL)，加入10%披钨碳(35mg)，将混合物在Parr振荡设备上用45psi氢处理。两次90分钟后，原料没有完全被消耗，因此加入另一份10%披钨碳(35mg)，在45psi氢下振荡30分钟，反应完全。使混合物通过硅藻土过滤，将滤液浓缩，干燥，得到(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-丙酸，为白色泡沫： $[M+1]^+ = 534$ 。

F. ((S)-2-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯

在室温下，向标题E化合物(S)-2-叔丁氧羰基-氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-丙酸(96mg, 0.179mmol)的CH₂Cl₂ (4mL)溶液中加入HOBt (28mg, 0.179mmol)、戊胺(0.021mL, 0.179mmol)和EDCI (38mg, 0.198mmol)。2小时后，浓缩反应，将残余物溶于EtOAc。将有机溶液用1N含水HCl、饱和含水NaHCO₃和盐水洗涤，经无水MgSO₄干燥，过滤，浓缩，得到产物，为油。经过10g硅胶RediSep柱

(Isco, Inc.)色谱处理, 用30:70 (EtOAc:己烷)至60:40梯度洗脱10分钟, 流速30mL/分钟。合并含有产物的级分, 浓缩, 得到((S)-2-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯, 为白色泡沫: $[M+1]^+ = 603$ 。

G. (S)-2-氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-N-戊基-丙酰胺

向标题F化合物((S)-2-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(77mg, 0.127mmol)的CH₂Cl₂ (1mL)溶液中加入TFA (1mL)。30分钟后, 在氮气流下除去溶剂。使残余物在EtOAc与饱和含水NaHCO₃之间分配。将有机溶液用盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 浓缩, 得到(S)-2-氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-N-戊基-丙酰胺, 为澄清的油: $[M+1]^+ = 503$ 。

H. (S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苄基-丙酰氨基)-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-N-戊基-丙酰胺

在室温下, 向标题G化合物(S)-2-氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-N-戊基丙酰胺(63mg, 0.125mmol)的CH₂Cl₂ (4mL)溶液中加入HOBt (19mg, 0.125mmol)、(S)-2-乙酰氨基-3-苄基-丙酸(26mg, 0.125mmol)和EDCI (26mg, 0.138mmol)。30分钟后, 将反应浓缩。将产物溶于EtOAc, 用1N含水HCl、饱和含水NaHCO₃和盐水洗涤。将有机溶液经无水MgSO₄干燥, 浓缩, 得到(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苄基-丙酰氨基)-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-N-戊基-丙酰胺, 为白色泡沫: $[M+1]^+ = 692$ 。

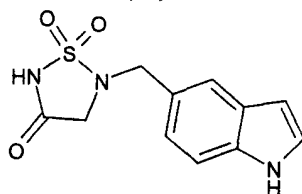
I. (S)-2-乙酰氨基-N-((S)-1-戊基氨基甲酰基-2-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙基)-3-苄基-丙酰胺

将标题H化合物(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苄基-丙酰氨基)-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-N-戊基-丙酰胺(77mg, 0.111mmol)溶于含有叔丁基-二甲基硅烷(0.055mL, 0.33mmol)的

TFA (2.2mL)中, 在80°C下加热3.75小时。在氮气流下浓缩反应, 将所得黄褐色固体溶于60% MeCN的水溶液。加入水(1mL), 使混合物通过0.1微米Acrodisc滤器过滤。将滤液分7份等分试样装上制备型反相HPLC柱(YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20mm I.D., 粒径5-μm, 12nm), 用90:10 (含0.1% TFA的水:MeCN)至10:90梯度洗脱5分钟, 流速30mL/分钟。然后保持10:90直至7分钟。合并含有产物的级分, 在Savant Speedvac上浓缩, 得到产物, 根据HPLC仍然含有未知的杂质。再次色谱处理, 使用相同的柱子, 但是用不同的洗脱梯度90:10 (含0.1% TFA的水:MeCN)至40:60洗脱14分钟。合并含有产物的级分, 浓缩, 得到(S)-2-乙酰氨基-N-[(S)-1-戊基氨基甲酰基-2-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-乙基]-3-苯基-丙酰胺, 为白色的膜: $[M+1]^+ = 572$ 。

实施例25

5-(1H-吲哚-5-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮



A. N-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧羰基-氨基磺酰基)-N-(1H-吲哚-5-基甲基)-甘氨酸甲酯。

在氩气囊下, 在干燥圆底烧瓶中, 向CH₂Cl₂ (6mL)中加入氯磺酰基异氰酸酯(0.082mL, 0.95mmol), 在冰/盐/水浴中冷却, 同时搅拌。向该溶液加入三甲基甲硅烷基乙醇(0.137mL, 0.96mmol)的CH₂Cl₂ (1mL)溶液, 搅拌1小时, 同时保持冷却。然后向上述搅拌和冷却着的溶液中加入[(1H-吲哚-5-基甲基)-氨基]-乙酸甲酯(167mg, 0.77mmol, 利用Tohru Fukuyama等, Tett. Lett. 38 (33) pp. 5831-34, 1997的方法通过C-(1H-吲哚-5-基)-甲基胺的烷基化作用制得)与TEA (0.41mL, 2.9mmol)的CH₂Cl₂ (6mL)溶液。1小时后, 将反应倒入40mL 1N含水HCl中, 用Et₂O萃取。将醚层用1N含水HCl洗涤, 分离, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩。所得残余物经过10g硅胶

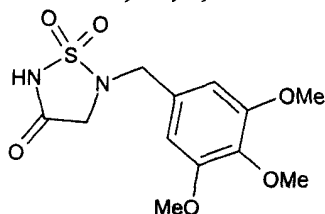
RediSep柱(Isco, Inc.)色谱处理, 用15:85 (EtOAc:己烷)至40:60梯度洗脱15分钟, 流速30mL/分钟。合并含有产物的级分, 蒸发, 得到N-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧羰基-氨基磺酰基)-N-(1H-吡啶-5-基甲基)-甘氨酸甲酯, 为黄色的油: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.0 (s, 9H), 0.9 (t, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.5 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 12.0 (s, 1H), 12.4 (s, 1H)。

B. 5-(1H-吡啶-5-基甲基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将氟化四丁铵三水合物(252mg, 0.80mmol)和AcOH (0.057mL, 1.0mmol)溶于四氢呋喃(4mL), 在厚壁圆底烧瓶中将其用于溶解标题A化合物N-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧羰基-氨基磺酰基)-N-(1H-吡啶-5-基甲基)-甘氨酸甲酯(90mg, 0.20mmol)。将其密封, 在80°C油浴中搅拌16小时。使反应冷却, 然后用1N含水HCl (5mL)和Et₂O (25mL)稀释。分离有机层, 用水(2 x 5mL)和饱和含水NaCl (5mL)洗涤, 然后分离, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 蒸发, 得到粗产物, 为褐色的油。将其溶于水(4.5mL)、MeCN (0.7mL)和DMSO (1mL)。将所得混合物分3份等分试样装上制备型反相HPLC柱(YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20mm I.D., 粒径S-5微米, 12nm), 用90:10 (含0.1% TFA的水:MeCN)至10:90梯度洗脱5分钟, 流速30mL/分钟。然后保持10:90直至7分钟。合并含有产物的级分, 在Savant Speedvac上浓缩, 得到5-(1H-吡啶-5-基甲基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为浅黄褐色泡沫: $[M-1]^- = 264$ 。

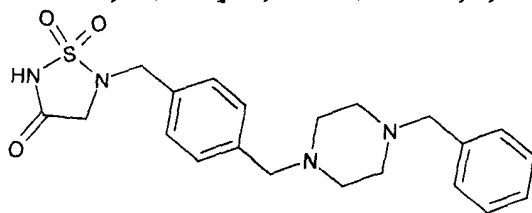
实施例26

1,1-二氧化-5-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮



使用3,4,5-三甲氧基苄胺作为原料, 类似于实施例25制备标题化合物:

$[M-1]^- = 315$ 。

实施例27**5-[4-(4-苄基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮****A. 4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲醛**

在室温下,向4-溴甲基-苯甲醛(5.70g, 0.0286mol)与实施例9标题B化合物2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(8.2g, 0.0286mol)的CH₂Cl₂ (100mL)混悬液中缓慢加入DBU (4.36g, 0.0286mol)。加入完成后,将所得溶液搅拌过夜。蒸发溶剂,残余物经过硅胶色谱处理,用CH₂Cl₂/EtOAc (梯度5~25%)洗脱,得到4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲醛,为白色固体。

B. 5-[4-(4-苄基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-2-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将标题A化合物4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲醛(202mg, 0.5mmol)、1-苄基哌嗪(88mg, 0.5mmol)与三乙氧基硼氢化钠(672mg, 1.56mmol)在10mL CH₂Cl₂中的混合物在室温下搅拌24小时。将混合物用水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤,蒸发溶剂至干,得到5-[4-(4-苄基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-2-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮,直接用于下一步: [M+1]⁺ = 565。

C. 5-[4-(4-苄基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将标题B化合物5-[4-(4-苄基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-2-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(250mg, 0.44mmol)在TFA (3mL)与CH₂Cl₂ (3mL)混合物中的溶液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,残余物用MeCN/水(50/50)混合物处理。滤出固体,蒸发溶剂至干。残余物用冷MeOH (2mL)处理,得到白色固体,过滤收集,用Et₂O洗涤,得到5-[4-(4-苄基-

哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为白色固体:
 $[M+1]^+ = 415$, $[M-1]^- = 413$ 。

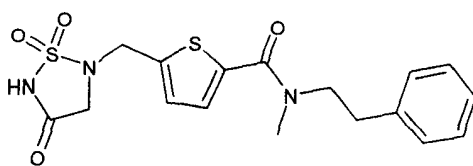
实施例28

类似于实施例27制备下列化合物。

实施例	化学名称	MS [m/z]
28-1	1,1-二氧代-5-{4-[3-氧代-3H-苯并呋喃-(2Z)-亚基甲基]-苄基}-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 369$
28-2	[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酸	$[M-1]^- = 283$
28-3	5-(4-苯甲酰基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 329$
28-4	1-苄基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙烷-1,2-二酮	$[M-1]^- = 357$
28-5	5-萘-2-基甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 275$
28-6	5-[4-(4-甲基-戊酰基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 323$
28-7	2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-蒽醌	$[M-1]^- = 355$
28-8	5-[3-(2-氟-苯氧基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 335$
28-9	3-{2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙氧基}-苯甲酸	$[M-1]^- = 389$
28-10	1-(3-甲基-丁基)-6-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-1H-喹啉-2-酮	$[M-1]^- = 362$

实施例29

5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸甲基-苄乙基-酰胺



A. 5-甲基-噻吩-2-甲酸2-三甲基甲硅烷基-乙酯

将5-甲基-噻吩-2-甲酸(23.58g, 166mmol)的MeCN (300mL)溶液用EDCI (33.41g, 174mmol)和DMAP (2.03g, 16mmol)处理。将混合物搅拌5分钟, 加入2-(三甲基甲硅烷基)乙醇(19.61g, 166mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时, 蒸发溶剂。使残余物在EtOAc与水之间分配。将有机层用等量己烷稀释, 经无水MgSO₄干燥。使溶液通过硅胶塞, 蒸发溶剂至干, 得到5-甲基-噻吩-2-甲酸2-三甲基甲硅烷基-乙酯, 为澄清的油。

B. 5-溴甲基-噻吩-2-甲酸2-三甲基甲硅烷基-乙酯

将标题A化合物5-甲基-噻吩-2-甲酸2-三甲基甲硅烷基-乙酯(34.15g, 141mmol)的CCl₄ (200mL)溶液用N-溴琥珀酰亚胺(NBS, 25.08, 141mmol)和2,2'-偶氮双异丁腈(1.0g, 6mmol)处理。将混合物用450W汞灯照射3小时。加入另外2.5g NBS, 将混合物进一步照射2小时。使混合物通过硅藻土和硅胶塞过滤。蒸发溶剂, 得到5-溴甲基-噻吩-2-甲酸2-三甲基甲硅烷基-乙酯, 为黄色液体。

C. 5-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5]噻二唑烷-2-基甲基]-噻吩-2-甲酸2-三甲基甲硅烷基-乙酯

将实施例9标题B化合物2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(7.00g, 24.4mmol)与 DBU (3.71g, 24.4mmol)的CH₂Cl₂ (200mL)溶液用标题B化合物5-溴甲基-噻吩-2-甲酸2-三甲基甲硅烷基-乙酯(8.25g, 25.7mmol)处理。将混合物在室温下搅拌3小时, 蒸发溶剂。残余物经过硅胶色谱处理, 使用20%-50% EtOAc的己烷溶液作为洗脱剂, 得到5-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5]噻二唑烷-2-基甲基]-噻吩-2-甲酸2-三甲基甲硅烷基-乙酯, 为黄色的油。

D. 5-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-噻吩-2-甲酸

将标题C化合物5-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5]噻二唑烷-2-基甲基]-噻吩-2-甲酸2-三甲基甲硅烷基-乙酯(1.07g, 2.03mmol)的无水THF (20mL)溶液用1M氟化四丁铵(4.4mL, 4.46mmol)的THF溶液在室温下处理3小时。蒸发溶剂, 使残余物在EtOAc与水之间分配。将有机层用1N含水HCl洗涤, 经无水MgSO₄干燥。蒸发溶剂, 得到5-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-噻吩-2-甲酸, 为黄色固体: $[M-1]^- = 425$ 。

E. 5-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-噻吩-2-甲酸甲基-苯乙基-酰胺

将标题D化合物5-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-噻吩-2-甲酸(220mg, 0.52mmol)的甲苯(10mL)溶液用SOCl₂ (3mL)处理, 将混合物在80°C下加热1小时。蒸发挥发物, 将残余物溶于甲苯。再次蒸发溶剂, 将残余物溶于CH₂Cl₂ (10mL)。加入N-甲基苯乙胺(35mg, 0.25mmol)与三乙胺(39mg, 38.7mmol)在CH₂Cl₂ (1mL)中的混合物, 将混合物搅拌16小时。蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱处理, 使用0-100% EtOAc的己烷溶液作为洗脱剂, 得到5-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-噻吩-2-甲酸甲基-苯乙基-酰胺, 为澄清的油: $[M+1]^+ = 544$ 。

F. 5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸甲基-苯乙基酰胺

将标题E化合物5-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-噻吩-2-甲酸甲基-苯乙基-酰胺(70mg, 0.13mmol)的CH₂Cl₂ (2mL)溶液与TFA (2mL)在室温下搅拌4小时。蒸发挥发物, 将残余物在等体积MeCN/水(4mL)中搅拌。使混合物通过0.2μ Acrodisc过滤, 蒸发溶剂至干。从Et₂O中研制残余物, 得到5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸甲基-苯乙基酰胺, 为灰白色固体: $[M-1]^- = 392$ 。

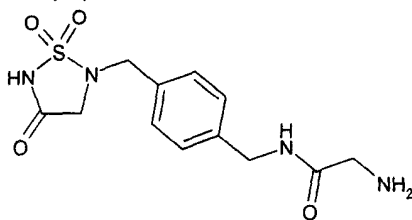
实施例30

类似于实施例29制备下列化合物。

实施例	化学名称	MS [m/z]
30-1	5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸(2-噻吩-2-基-乙基)-酰胺	$[M-1]^- = 384$
30-2	5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸苄基-酰胺	$[M-1]^- = 378$
30-3	[4-(2-{[5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-羰基]-氨基}-乙基)-苄基]-乙酸	$[M-1]^- = 436$
30-4	5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸4-羧基-苄酯	$[M-1]^- = 409$
30-5	5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸异丁酯	$[M-1]^- = 331$
30-6	5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸异丁基-酰胺	$[M-1]^- = 330$

实施例31

2-氨基-N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺



A. {4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-氨基甲酸叔丁酯

将实施例9标题B化合物2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(742mg, 2.59mmol)与(4-羟基甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(738mg, 3.11mmol)的THF (15mL)溶液用三苯膦(1.36g, 5.18mmol)处理。将混合物搅拌10分钟，历经1分钟滴加偶氮二羧酸二乙酯(902mg, 5.18mmol)。将混合物搅拌72小时。蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱处理，使用1% MeOH/CH₂Cl₂作为洗脱剂，得到{4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代

-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-氨基甲酸叔丁酯, 为白色固体: $[M + NH_4]^+ = 523$ 。

B. 5-(4-氨基甲基-苄基)-2-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮盐酸盐

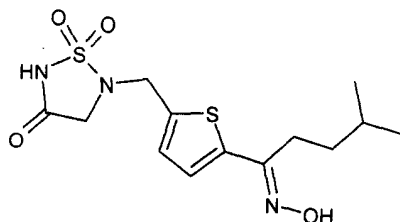
将标题A化合物{4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基}-氨基甲酸叔丁酯(400mg, 0.79mmol)溶于EtOAc (20mL), 同时轻微地温热。将冷却了的溶液用HCl气饱和, 搅拌30分钟。过滤收集所得沉淀, 用EtOAc洗涤, 干燥, 得到5-(4-氨基甲基-苄基)-2-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮盐酸盐: $[M+1]^+ = 406$ 。

C. ({4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基氨基甲酰基}-甲基)-氨基甲酸叔丁酯

将标题B化合物5-(4-氨基甲基-苄基)-2-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮盐酸盐(89mg, 0.20mmol)悬浮在无水THF (10mL)中, 加入N-BOC甘氨酸(42mg, 0.24mmol)。加入EDCI (58mg, 0.30mmol)、随后TEA (61mg, 0.60mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱处理, 使用 $CH_2Cl_2 \rightarrow 3\% MeOH$ 的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱剂, 得到({4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基氨基甲酰基}-甲基)-氨基甲酸叔丁酯, 为白色固体: $[M+ NH_4]^+ = 580$ 。

D. 2-氨基-N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺

将标题C化合物({4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苄基氨基甲酰基}-甲基)-氨基甲酸叔丁酯(80mg, 0.14mmol)在等体积 CH_2Cl_2 和TFA (4mL)中搅拌16小时。蒸发挥发物, 将残余物在等体积MeCN/水(5mL)中搅拌30分钟。使混合物通过0.2 μ Acrodisc过滤, 蒸发溶剂。将固体用Et₂O洗涤, 干燥, 得到2-氨基-N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺, 为白色固体: $[M-1]^- = 311$ 。

实施例32**5-(5-{1-[(E)-肟基]-4-甲基-戊基}-噻吩-2-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮****A. 5-(5-二乙氧基甲基-噻吩-2-基甲基)-2-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮**

将实施例9标题B化合物2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(13.9g, 48.5mmol)、(5-二乙氧基甲基-噻吩-2-基)-甲醇(10.5g, 48.5mmol)和三苯膦(19.1g, 72.2mmol)溶于无水THF (300mL), 将混合物冷却至0°C。历经3分钟滴加偶氮二羧酸二乙酯(12.g, 72.7mmol), 将混合物在室温下搅拌16小时。蒸发溶剂, 将残余物溶于Et₂O (100mL)。将溶液冷却至0°C, 滤出沉淀, 弃去。将滤液浓缩至干, 残余物经过硅胶色谱处理, 使用0→100% EtOAc的己烷溶液作为洗脱剂, 得到5-(5-二乙氧基甲基-噻吩-2-基甲基)-2-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为橙色的油。

B. 5-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-噻吩-2-甲醛

将标题A化合物5-(5-二乙氧基甲基-噻吩-2-基甲基)-2-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(3.91g, 8.1mmol)溶于THF (100mL), 加入6N含水HCl (2.7mL)。将混合物搅拌2小时, 蒸发溶剂。使残余物在EtOAc与饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机层经无水MgSO₄干燥, 浓缩至干。从Et₂O中研制残余物, 得到5-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-噻吩-2-甲醛, 为黄色固体。

C. 2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-[5-(1-羟基-4-甲基-戊基)-噻吩-2-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

向冷却(-70°C)的溴化异戊基镁(2.22mmol)的无水THF (10mL)溶液中滴加标题B化合物5-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-噻吩-2-甲醛(545mg, 1.33mmol)的无水THF (8mL)溶液, 保持温度低于-65°C。将混合物在-70°C下搅拌45分钟, 用饱和NH₄Cl水溶液终止反应。混合物用EtOAc稀释, 分离各层。有机层经无水MgSO₄干燥, 蒸发溶剂。残余物经过硅胶色谱处理, 使用0→100% EtOAc的己烷溶液作为洗脱剂, 得到2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-[5-(1-羟基-4-甲基-戊基)-噻吩-2-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为黄色的油: $[M+NH_4]^+=500$ 。

D. 2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-[5-(4-甲基-戊酰基)-噻吩-2-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将标题C化合物2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-[5-(1-羟基-4-甲基-戊基)-噻吩-2-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(125mg, 0.26mmol)溶于THF (10mL), 加入4-甲基吗啉N-氧化物(152mg, 1.3mmol)。加入过钌酸四丙铵(TRAP, 9mg, 0.026mmol), 将混合物在室温下搅拌1小时。使混合物通过硅藻土过滤, 用EtOAc稀释。溶液用1N含水HCl洗涤, 有机层经无水MgSO₄干燥。蒸发溶剂, 得到2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-[5-(4-甲基-戊酰基)-噻吩-2-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为澄清的油。

E. 2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-(5-{1-[(E)-羟基]-4-甲基-戊基}-噻吩-2-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

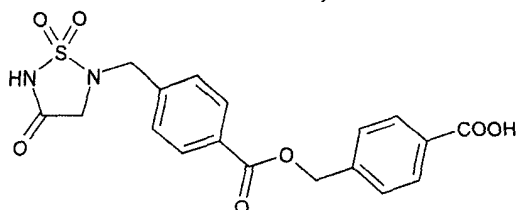
将标题D化合物2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-[5-(4-甲基-戊酰基)-噻吩-2-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(50mg, 0.10mmol)溶于EtOH (5mL), 加入水(1mL)。加入盐酸羟胺(72mg, 1.0mmol), 将混合物在回流下加热4小时。蒸发溶剂, 使残余物在EtOAc与水之间分配。将有机层经无水MgSO₄干燥, 浓缩至干, 得到2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-(5-{1-[(E)-羟基]-4-甲基-戊基}-噻吩-2-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为澄清的油: $[M+1]^+=496$ 。

F. 5-(5-{1-[(E)-羟基]-4-甲基-戊基}-噻吩-2-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将标题E化合物2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-(5-{1-[(E)-苈基]-4-甲基-戊基}-噻吩-2-基甲基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(40mg, 0.08mmol)在等体积CH₂Cl₂和TFA (4mL)中、在室温下搅拌3小时。蒸发挥发物,将残余物在等体积MeCN/水(5mL)中搅拌15分钟。使混合物通过0.2μ Acrodisc过滤,蒸发溶剂至干。从己烷/Et₂O (4:1)中研制残余物,得到5-(5-{1-[(E)-苈基]-4-甲基-戊基}-噻吩-2-基甲基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮,为浅粉红色固体: [M+1]⁺ = 346。

实施例33

4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-羧基-苄酯



A. 4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸苄酯

向实施例9标题B化合物2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(2.0g, 7.0mmol)与4-羟基甲基-苯甲酸苄酯(2.54g, 10.5mmol)的THF (50mL)溶液中加入三苯膦(3.67g, 14mmol),将混合物搅拌直至溶解。将反应冷却至0℃,滴加偶氮二羧酸二乙酯(2.20mL, 14mmol)的THF (20mL)溶液。将反应搅拌16小时,同时温热至RT,然后浓缩。将残余物溶于CH₂Cl₂,分两部分经过110g硅胶RediSep柱(Isco, Inc.)色谱处理,用0:100 (EtOAc:己烷)至5:95梯度洗脱10分钟,流速30mL/分钟。合并含有产物的级分,浓缩,得到4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸苄酯,为白色固体。

B. 4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸

将标题A化合物4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸苄酯(2.04g, 4.0mmol)以及10%披钨碳(300mg)悬浮在

EtOAc/EtOH (1:1, 100mL)中, 在Parr振荡器上用氢(48psi)处理4小时。使反应混合物通过硅藻土过滤, 浓缩, 得到白色固体, 从MeOH中重结晶, 得到4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸: $[M-1]^- = 419$ 。

C. 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-叔丁氧羰基-苄酯

将标题B化合物4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸(84mg, 0.2mmol)与4-羟基甲基-苯甲酸叔丁酯(42mg, 0.2mmol)的CH₂Cl₂ (3mL)溶液用DMAP (12mg, 0.1mmol)处理, 将反应冷却至5°C。然后加入EDCI (39mg, 0.2mmol), 将反应搅拌16小时。将混合物浓缩, 在EtOAc与1N含水HCl之间分配。将有机溶液用饱和含水NaHCO₃和盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 浓缩, 得到4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-叔丁氧羰基-苄酯, 为白色固体。

D. 4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-羧基-苄酯

将标题C化合物4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-叔丁氧羰基-苄酯(119mg, 0.19mmol)溶于CH₂Cl₂ (5mL), 然后加入TFA (5mL, 64.9mmol)。将其搅拌2小时, 然后在减压下浓缩。将残余物悬浮在MeCN:水(6:4) (12mL)中, 离心, 离心, 通过0.1微米Acrodisc过滤器过滤。将所得混合物分6份等分试样装上制备型反相HPLC柱(YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20mm I.D., 粒径5-μm, 12nm), 用90:10 (含0.1% TFA的水:MeCN)至10:90梯度洗脱5分钟, 流速30mL/分钟。然后保持10:90直至7分钟。合并含有产物的级分, 冻干浓缩, 得到4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-羧基-苄酯, 为白色无定形固体: $[M-1]^- = 403$ 。

实施例34

使用适当的原料和实施例31、32和33所述一般方法, 制备下列化合物。

实施例	化学名称	MS [m/z]
34-1	1,1-二氧代-5-(3-苯氧基-苄基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 317$

34-2	3-硝基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸	$[M-1]^- = 314$
34-3	5-(4-羟基甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 255$
34-4	2-氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸甲酯	(mp = 181-183°C)
34-5	5-(4-羟基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 241$
34-6	5-硝基-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸	$[M-1]^- = 314$
34-7	5-氨基-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸	$[M-1]^- = 284$
34-8	5-(4-氯-3-甲氧基-5-硝基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 334$
34-9	5-(2-硝基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 270$
34-10	5-(3-甲基-2-硝基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 284$
34-11	5-(3-甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 239$
34-12	1,1-二氧代-5-(3-苯基-丙基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 253$
34-13	5-(4-丁氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 297$
34-14	1,1-二氧代-5-(2-三氟甲基-苄基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 293$

34-15	3-氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸	$[M-1]^- = 284$
34-16	4-[5-氨基-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-丁酸	$[M-1]^- = 326$
34-17	5-(2-甲基-3-硝基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 284$
34-18	5-(4-甲基-3-硝基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 284$
34-19	5-(5-甲基-2-硝基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 284$
34-20	5-(2-氨基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 240$
34-21	2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-异吲哚-1,3-二酮	$[M-1]^- = 384$
34-22	2-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-异吲哚-1,3-二酮	$[M-1]^- = 384$
34-23	5,5'-[1,4-亚苯基双(亚甲基)双[1,2,5-噻二唑烷-3-酮], 1,1-二氧化物	$[M-1]^- = 373$
34-24	N-[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯基]-草酰氨酸	$[M-1]^- = 312$
34-25	5-(3-羟基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 241$
34-26	2-氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸	$[M-1]^- = 284$
34-27	5-[5-(4-硝基-苯基)-呋喃-2-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 336$

34-28	5-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 311$
34-29	5-(3-羟基甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 255$
34-30	5-(3-氨基-5-羟基甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 270$
34-31	5-(3-氨基-4-甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M+H]^+ = 256$
34-32	5-(2-氨基-3-甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M+H]^+ = 256$
34-33	5-(3-氨基-2-甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 254$
34-34	5-(2-氨基-5-甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M+H]^+ = 256$
34-35	2,2,2-三氟-N-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基]-乙酰胺	$[M-1]^- = 350$
34-36	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-吡啶-2-甲腈	$[M-1]^- = 251$
34-37	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-吡啶-2-甲酸乙酯	$[M-1]^- = 298$
34-38	5-(3,4-二甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 285$
34-39	5-(3-氨基-5-羟基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 256$
34-40	5-(3,5-二甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 253$

34-41	(S)-3-苯基-2-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基氨基]-丙酸乙酯	$[M+H]^+ = 432$
34-42	(S)-3-苯基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基氨基]-丙酸乙酯	$[M-1]^- = 430$
34-43	2-氨基-5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸甲酯	$[M-1]^- = 298$
34-44	2-乙酰氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸甲酯	$[M-1]^- = 340$
34-45	5-(2-苄基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 315$
34-46	5-(2,4-双-三氟甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 361$
34-47	1,1-二氧代-5-(2,4,6-三氟-苄基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 279$
34-48	5-(2-溴-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 303$
34-49	5,5'-[[1,1'-联苯]-2,2'-二基]双(亚甲基)双[1,2,5-噻二唑烷-3-酮], 1,1-二氧化物	$[M-1]^- = 449$
34-50	5-(4-乙氨基甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M+H]^+ = 284$
34-51	2-乙酰氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸	$[M-1]^- = 326$
34-52	2-氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸乙酯	$[M-1]^- = 312$
34-53	1,1-二氧代-5-[4-(苄乙基氨基-甲基)-苄基]-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M+H]^+ = 360$
34-54	5-(4-二乙氨基甲基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M+H]^+ = 312$

34-55	2-氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸苄酯	$[M-1]^- = 374$
34-56	N-苄基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰胺	$[M-1]^- = 358$
34-57	5-(5-二甲基氨基甲基-咪喃-2-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M+H]^+ = 274$
34-58	N-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰胺	$[M-1]^- = 440$
34-59	N-(3-甲基-丁基)-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰胺	$[M+CH_4CN]^+ = 381$
34-60	(S)-3-苯基-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-丙酸	$[M-1]^- = 283$
34-61	(R)-3-苯基-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-丙酸	$[M-1]^- = 283$
34-62	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸苄酯	$[M-1]^- = 359$
34-63	[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯氧基]-乙酸	$[M-1]^- = 299$
34-64	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸异丁酯	$[M-1]^- = 325$
34-65	2-氨基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸异丁酯	$[M-1]^- = 340$
34-66	[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯氧基]-乙酸甲酯	$[M-1]^- = 313$
34-67	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-羧基甲氧基-苄酯	$[M-1]^- = 433$

34-68	5-(5-氨基甲基-噻吩-2-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 260$
34-69	4-{2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基氨基]-乙基}-苯甲酸	$[M+H]^+ = 404$
34-70	[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯氧基]-乙酸异丁酯	$[M-1]^- = 355$
34-71	[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯氧基]-乙酸苄酯	$[M-1]^- = 389$
34-72	N-异丁基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰胺	$[M-1]^- = 324$
34-73	5-(5-二乙氨基甲基-噻吩-2-基甲基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M+H]^+ = 318$
34-74	4-(2-{[5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-基甲基]-氨基}-乙基)-苯甲酸	$[M+H]^+ = 410$
34-75	3-硝基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸甲酯	$[M-1]^- = 328$
34-76	3-硝基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸乙酯	$[M-1]^- = 342$
34-77	3-硝基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸异丁酯	$[M-1]^- = 370$
34-78	5-(4-乙氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 269$
34-79	1,1-二氧代-5-(3-三氟甲基-苄基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 293$
34-80	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-羧基甲基-苄酯	$[M-1]^- = 417$

34-81	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸苯乙酯	$[M-1]^- = 373$
34-82	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-苯基氨基-乙酯	$[M-1]^- = 388$
34-83	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-(3-甲氧基-苯基)-乙酯	$[M-1]^- = 403$
34-84	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄酯	$[M-1]^- = 507$
34-85	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2,2-二甲基-丙酯	$[M-1]^- = 339$
34-86	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-甲氧羰基-2-甲基-丙酯	$[M-1]^- = 383$
34-87	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2,2,4-三甲基-戊酯	$[M-1]^- = 381$
34-88	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙酯	$[M-1]^- = 382$
34-89	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸(3aR,4S,5R,6aS)-5-苯甲酰氧基-2-氧代-六氢-环戊二烯并[b]呋喃-4-基甲酯	$[M-1]^- = 527$
34-90	6-([5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-基甲基]-氨基)-己酸	$[M+H]^+ = 376$
34-91	5-{5-[(3-甲基-丁基氨基)-甲基]-噻吩-2-基甲基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M+H]^+ = 332$
34-92	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-甲基-4-硝基-苄酯	$[M-1]^- = 418$

34-93	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-氯-4-甲基-苄酯	$[M-1]^- = 407$
34-94	5-[5-(异丁基氨基-甲基)-噻吩-2-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M+H]^+ = 318$
34-95	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-乙氧羰基-戊酯	$[M-1]^- = 411$
34-96	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-(3-氯-苯基)-乙酯	$[M-1]^- = 407$
34-97	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-间-甲苯基-乙酯	$[M-1]^- = 387$
34-98	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酯	$[M-1]^- = 441$
34-99	(R)-3-苯基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苄基氨基]-丙酸乙酯	$[M-1]^- = 430$
34-100	5-[4-(苄基氨基-甲基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 344$
34-101	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-甲基-苄酯	$[M-1]^- = 373$
34-102	4-甲基-6-{[5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-基甲基]-氨基}-己酸	$[M-1]^- = 388$
34-103	4-[(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)甲基]-苯甲酸[4-(甲氧羰基)苯基]甲酯	$[M-1]^- = 417$
34-104	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-环己基-2-甲基-丙酯	$[M-1]^- = 407$
34-105	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-苯氧基-丙酯	$[M-1]^- = 403$

34-106	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-三氟甲基-苄酯	$[M-1]^- = 427$
34-107	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-三氟甲基-苄酯	$[M-1]^- = 427$
34-108	4-[(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)甲基]-苯甲酸2-(4-羧基苯基)乙酯	$[M-1]^- = 417$
34-109	5-[5-(3-甲基-丁酰基)-噻吩-2-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 315$
34-110	3-[[[4-[(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)甲基]苯甲酰基]-氧基]甲基]苯甲酸	$[M-1]^- = 403$
34-111	5-[4-(异丁基氨基-甲基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 310$
34-112	5-{4-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-苄基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 324$
34-113	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸萘-1-基甲酯	$[M-1]^- = 409$
34-114	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-硝基-苄酯	$[M-1]^- = 404$
34-115	(4-{2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰氨基]-乙基}-苯基)-乙酸	$[M+H]^+ = 432$
34-116	5-[5-(4-甲基-戊酰基)-噻吩-2-基甲基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 329$
34-117	5-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-噻吩-2-甲酸	$[M-1]^- = 275$
34-118	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-硝基-苄酯	$[M-1]^- = 404$

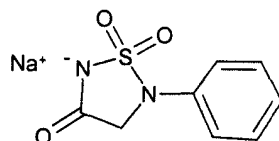
34-119	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-(羧基甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙酯	$[M-1]^- = 412$
34-120	5-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰氧基甲基]-噻吩-2-甲酸	$[M-1]^- = 409$
34-121	5-[4-(4-苄基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 413$
34-122	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸联苯-4-基甲酯	$[M-1]^- = 435$
34-123	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-乙酰氨基-苄酯	$[M-1]^- = 416$
34-124	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-苄基-苄酯	$[M-1]^- = 449$
34-125	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-甲基-苄酯	$[M-1]^- = 373$
34-126	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸2-甲基-3-硝基-苄酯	$[M-1]^- = 418$
34-127	甘氨酸, N-(氨基磺酰基)-N-[[4-[(2-苄基乙基)硫基]甲基]-苄基]甲基]-, 甲酯	$[M-1]^- = 407$
34-128	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-羧基甲基-苄酯	$[M-1]^- = 417$
34-129	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-甲基-3-硝基-苄酯	$[M-1]^- = 418$
34-130	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-氟-2-三氟甲基-苄酯	$[M-1]^- = 445$
34-131	4-[5-(2,4-二甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基]-苯甲酸4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄酯	$[M-1]^- = 643$

34-132	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄酯	$[M-1]^- = 493$
34-133	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-甲基-2-硝基-苄酯	$[M-1]^- = 418$
34-134	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸邻-甲苯酯	$[M-1]^- = 359$
34-135	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸3-(羧基甲基-甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙酯	$[M-1]^- = 426$
34-136	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸苯酯	$[M-1]^- = 345$
34-137	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-异丁基氨基甲酰基-噻吩-2-基甲酯	$[M-1]^- = 464$
34-138	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸萘-2-基甲酯	$[M-1]^- = 409$
34-139	N,N-二异丁基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰胺	$[M+H]^+ = 382$
34-140	{4-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-乙酸	$[M+H]^+ = 397$
34-141	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸萘-2-酯	$[M-1]^- = 395$
34-142	5-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酰氧基甲基]-噻吩-2-甲酸异丁酯	$[M-1]^- = 465$
34-143	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-氨基甲酰基-噻吩-2-基甲酯	$[M-1]^- = 408$
34-144	5-[4-(4-苄基-哌嗪-1-羰基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮	$[M-1]^- = 427$

34-145	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-(3-苯基-丙酰基)-噻吩-2-基甲酯	$[M-1]^- = 497$
34-146	4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基甲基)-苯甲酸5-苄基氨基甲酰基-噻吩-2-基甲酯	$[M-1]^- = 498$

实施例35

1,1-二氧代-5-苯基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮钠盐



A. N-氨磺酰化的-N-苯基甘氨酸乙酯

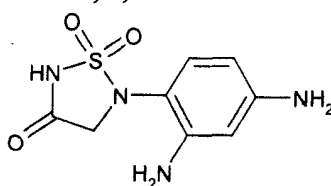
历经20分钟向新制备的氨磺酰氯(5.58mmol)的MeCN (5mL)溶液滴加N-苯基甘氨酸乙酯(1.0g, 5.58mmol)与TEA (1.69g, 16.7mmol)的MeCN (3mL)溶液。将混合物在室温(RT)下搅拌16小时。蒸发溶剂,使残余物在EtOAc与水之间分配。将有机层腈无水硫酸钠(Na_2SO_4)干燥,蒸发。残余物经过硅胶快速色谱处理,使用30%→50% EtOAc的己烷溶液作为洗脱剂,得到N-氨磺酰化的-N-苯基甘氨酸乙酯,为黄色固体: $[M+1]^+ = 259$ 。

B. 1,1-二氧代-5-苯基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮钠盐

将标题A化合物N-氨磺酰基-N-苯基甘氨酸乙酯(23mg, 0.089mmol)的EtOH溶液用1N含水氢氧化钠(NaOH, 0.089mL, 0.089mmol)处理,将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物蒸发至干,得到1,1-二氧代-5-苯基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮钠盐,为白色固体: $[M-1]^- = 211$ 。

实施例36

5-(2,4-二氨基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮



A. 甘氨酸-N-磺酸2,4-二甲氧基苄基酰胺

类似于文献工艺, 如Ducry, L.; Reinelt, S.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helvetica Chimica. Acta.* 1999, 82, 2432-47所述制备甘氨酸甲酯-N-磺酸2,4-二甲氧基苄基酰胺(14.9g, 47.0mmol), 将其溶于100mL 1,4-二噁烷, 然后加入94mL 1N NaOH水溶液。120分钟后, 在真空中蒸发1,4-二噁烷, 剩余的水溶液用二乙醚萃取。将水溶液用1N HCl水溶液酸化, 用EtOAc萃取两次。将有机层经无水硫酸镁(MgSO₄)干燥, 过滤, 蒸发至干, 得到甘氨酸-N-磺酸2,4-二甲氧基苄基酰胺: $[M-1]^- = 303$ 。

B. 2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将标题A化合物甘氨酸-N-磺酸2,4-二甲氧基苄基酰胺(14.3g, 47.0mmol)溶于300mL THF, 然后加入固体羟基苯并三唑(HOBt, 7.20g, 47.0mmol), 搅拌直至溶解。加入固体EDCI (9.01g, 47.0mmol), 搅拌10分钟, 随后加入TEA (7.20mL, 51.7mmol)。将反应搅拌16小时, 然后在真空下蒸发。使残余物在1N HCl水溶液与EtOAc之间分配。将有机层经无水MgSO₄干燥, 浓缩, 得到油, 放置后固化。将其溶于热EtOAc, 经过硅胶快速色谱处理, 用40% EtOAc的己烷溶液洗脱, 得到2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为白色固体: $[M-1]^- = 285$ 。

C. 2-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(2,4-二硝基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将标题B化合物2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(303mg, 1.05mmol)的无水1,4-二噁烷(5mL)溶液用Cs₂CO₃ (342mg, 1.05mmol)处理。加入1-氟-2,4-二硝基苯(197mg, 1.05mmol), 将混合物在室温下搅拌16小时。蒸发溶剂, 使残余物在EtOAc与1N含水HCl之间分配。将有机层经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩。残余物经过硅胶色谱处理, 使用10%→100% EtOAc的己烷溶液作为洗脱剂, 得到2-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(2,4-二硝基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为黄色固体: $[M-1]^- = 451$ 。

D. 2-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(2,4-二氨基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

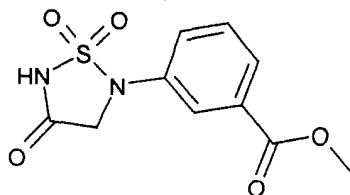
将标题C化合物2-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(2,4-二硝基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(200mg, 4.42mmol)与10%披钨碳(100mg)在20mL MeOH/EtOAc (3:1)中的混合物在40psi氢气氛下振荡1小时。过滤除去催化剂, 蒸发溶剂, 得到2-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-(2,4-二氨基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为褐色固体: $[M+1]^+ = 393$ 。

E. 5-(2,4-二氨基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

将标题D化合物2-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(2,4-二氨基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(40mg, 0.10mmol)的4mL TFA/CH₂Cl₂ (1:1)溶液在室温下搅拌16小时。蒸发挥发物, 将残余物在4mL MeCN/水(1:1)中搅拌20分钟。使混合物通过0.2μM Acrodisc过滤, 蒸发溶剂。从二乙醚(Et₂O)中研制残余物, 得到5-(2,4-二氨基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮TFA盐, 为褐色固体: $[M+1]^+ = 243$ 。

实施例37

3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)苯甲酸甲酯



A. 3-[5-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]苯甲酸甲酯

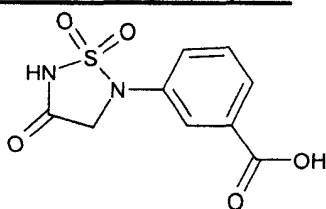
将实施例36标题B化合物2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(115mg, 4.02mmol)与3-甲氧羰基苯基代硼酸(145mg, 8.04mmol)的1,4-二噁烷(5mL)溶液用乙酸铜(II) (110mg, 6.03mmol)和Cs₂CO₃ (262mg, 8.04mmol)处理。将混合物在室温下搅拌16小时, 蒸发溶剂。使残余物在EtOAc与1N含水HCl之间分配。将有机层经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩。残余物经过硅胶快速色谱处理, 使用30% EtOAc的己烷溶液作为洗脱剂, 得到3-[5-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]苯甲酸甲酯, 为澄清的油: $[M+NH_4]^+ = 438$ 。

B. 3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)苯甲酸甲酯

将标题A化合物3-[5-(2,4-二甲氧基苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]苯甲酸甲酯的2mL TFA/CH₂Cl₂ (1:1)溶液在室温下搅拌16小时。蒸发挥发物，将残余物在4mL MeCN/水(1:1)中搅拌20分钟。使混合物通过0.2μM Acrodisc过滤，蒸发。在-50°C下从Et₂O中研制残余物，得到3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)苯甲酸甲酯，为粉红色固体：[M-1]⁻ = 269。

实施例38

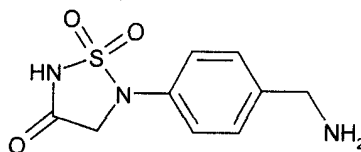
3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯甲酸



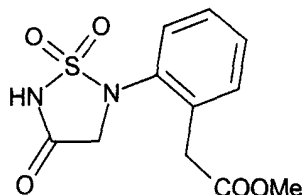
向实施例37标题化合物3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯甲酸甲酯(37.1mg, 0.137mmol)的MeOH (5.48mL)溶液中加入氢氧化钠(105.4mg, 2.64mmol)的水(2.54g)溶液。将其搅拌13小时，然后加入1N含水HCl (2.64mL)中和。将反应混合物的两份等分试样装上制备型反相HPLC柱(YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20mm I.D., 粒径S-5微米, 12nM), 用100:0 (含0.1% TFA的水:MeCN)从0分钟至2.5分钟、然后在5.5分钟至10:90梯度洗脱，流速30mL/分钟。然后保持10:90直至7分钟。合并含有产物的级分，在Savant Speedvac上浓缩，得到3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯甲酸，为白色粉末：API-MS [M-H]⁻ = 255.09。

实施例39

5-(4-氨基甲基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮



类似于实施例3制备标题化合物：[M-1]⁻ = 240。

实施例40**[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙酸甲酯****A. (2-硝基-苯基)-乙酸甲酯**

将(2-硝基-苯基)-乙酸(10.93g, 60.3mmol)溶于MeOH (200mL), 向该溶液通入HCl气达10分钟。将反应密封搅拌18小时, 然后在减压下浓缩, 得到(2-硝基-苯基)-乙酸甲酯, 为黄色的油。

B. (2-氨基-苯基)乙酸甲酯

在Parr瓶中, 将标题A化合物(2-硝基-苯基)-乙酸甲酯(5.0g, 25.6mmol)溶于MeOH (125mL)。将其用氮净化, 然后加入PtO₂ (185mg), 然后放置在Parr振荡器上50至55psi氮下, 振荡25.5h。打开反应容器, 通过硅藻土过滤, 浓缩, 得到(2-氨基-苯基)乙酸甲酯, 为琥珀色油: $[M+1]^+ = 166$ 。

C. [2-(叔丁氧羰基甲基-氨基)-苯基]-乙酸甲酯

将标题B化合物(2-氨基-苯基)乙酸甲酯(4.2g, 25.4mmol)溶于DMF (30mL)。加入粉碎的碳酸钾(8.78g, 63.5mmol)和溴乙酸叔丁酯(4.12mL, 27.9mmol), 将反应在室温下搅拌18小时, 然后在50°C下搅拌1小时。将反应用水(300mL)稀释, 用EtOAc萃取(2 x 200mL)。合并EtOAc层, 用水(2 x 100mL)、再用盐水(100mL)洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩, 得到粘性褐色的油。该残余物经过110g硅胶RediSep (Isco Inc.)柱色谱纯化, 用10:90 (EtOAc:己烷)至25:75梯度洗脱30分钟, 流速30mL/分钟。合并含有产物的级分, 蒸发, 得到[2-(叔丁氧基-羰基甲基-氨基)-苯基]-乙酸甲酯, 为澄清的琥珀色油: $[M+1]^+ = 280$ 。

D. N-(叔丁氧羰基-氨磺酰基)-N-[2-(甲氧羰基甲基)-苯基]-甘氨酸叔丁酯

在氩气囊下, 在干燥烧瓶中, 向CH₂Cl₂ (20mL)中加入氯磺酰基异氰酸酯(1.42mL, 16.4mmol), 在冰/盐/水浴中冷却, 同时搅拌。向该溶液加入叔丁醇(1.57mL, 16.4mmol), 搅拌1小时, 同时保持冷却。然后通过套管向

上述搅拌和冷却着的溶液迅速加入标题C化合物[2-(叔丁氧羰基甲基-氨基)-苯基]-乙酸甲酯(3.84g, 13.7mmol)与TEA (5.7mL, 41.1mmol)的CH₂Cl₂ (90mL)溶液。在18小时内, 反应缓慢温热至RT, 然后浓缩, 在EtOAc与0.5N含水HCl之间分配(2 x 50mL)。将有机溶液用盐水(25mL)洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩。所得残余物经过110g硅胶RediSep (Isco Inc.)柱色谱处理, 用10:90 (EtOAc:己烷)至30:70梯度洗脱30分钟, 在30:70下保持15分钟, 然后历经6分钟至50:50, 流速30mL/分钟。合并含有产物的级分, 蒸发, 得到油, 在高真空中放置后起泡沫, 得到N-(叔丁氧羰基-氨磺酰基)-N-[2-(甲氧羰基甲基)-苯基]-甘氨酸叔丁酯, 为白色泡沫: [M-1]⁺ = 457。

E. N-氨磺酰基-N-[2-(甲氧羰基甲基)-苯基]甘氨酸

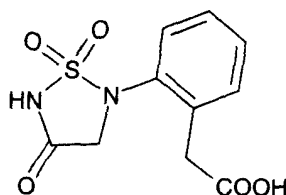
将标题D化合物N-(叔丁氧羰基-氨磺酰基)-N-[2-(甲氧羰基-甲基)-苯基]-甘氨酸叔丁酯(1.87g, 4.07mmol)溶于TFA (35mL)与CH₂Cl₂ (35mL)的混合物, 搅拌30分钟。在真空中浓缩反应, 然后用二乙醚研制, 得到N-氨磺酰基-N-[2-(甲氧羰基甲基)-苯基]甘氨酸, 为澄清的玻璃状物。

F. [2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙酸甲酯

向标题E化合物N-氨磺酰基-N-[2-(甲氧羰基甲基)-苯基]甘氨酸(112mg, 0.37mmol)的THF (5mL)溶液中加入固体羰基二咪唑(60mg, 0.37mmol)。65小时后, 蒸发除去溶剂。将残余物溶于EtOAc, 用1N含水HCl、随后盐水洗涤。将有机溶液经无水MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩。然后从二乙醚中蒸发残余物, 得到[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙酸甲酯, 为白色泡沫: [M-1]⁺ = 283。

实施例41

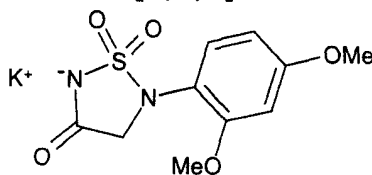
[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙酸



向实施例40标题化合物[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙酸甲酯(57mg, 0.20mmol)的MeOH (2.0mL)溶液中加入2N NaOH水溶液(2.0mL, 4.0mmol)。将反应搅拌3小时, 然后加入2N含水HCl (2.0mL)中和。在Savant Speedvac上浓缩混合物, 得到黄色固体。将固体用EtOAc研制, 过滤, 蒸发滤液, 得到黄色固体。将其溶于2mL水, 装上制备型反相HPLC柱(YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20mm I.D., 粒径S-5微米, 12nm), 用90:10 (含0.1% TFA的水:MeCN)至10:90梯度洗脱5分钟, 流速30mL/分钟。然后保持10:90直至7分钟。合并含有产物的级分, 在Savant Speedvac上浓缩, 得到[2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙酸, 为白色固体: $[M-1]^- = 269$ 。

实施例42

5-(2,4-二甲氧基苯基)-1,1-二氧代-[1,2,5]噻二唑烷-3-酮钾盐



A. (2,4-二甲氧基苯基氨基)-乙酸甲酯

向1.53g (10mmol) 2,4-二甲氧基苯胺与2.76g (20mmol)碳酸钾在10mL DMF中的混合物加入1.53g (10mmol)溴乙酸甲酯。将混合物在60°C下搅拌3小时, 然后冷却至RT。将混合物倒入水中, 用EtOAc萃取。将有机相用水、盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥。在减压下除去溶剂, 残余物经过色谱处理, 使用CH₂Cl₂作为洗脱剂, 得到(2,4-二甲氧基苯基氨基)-乙酸甲酯, 为油: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.46 (d, J = 2.20, 1H), 6.41-6.38 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

B. N-(叔丁氧羰基氨磺酰基)-N-(2,4-二甲氧基苯基)甘氨酸甲酯

向1.15g (8.08mmol)氯磺酰基异氰酸酯的10mL CH₂Cl₂溶液中滴加598mg (8.08mmol)叔丁醇的2mL CH₂Cl₂溶液。将溶液在室温下搅拌45分钟, 然后滴加1.3g (5.8mmol)标题A化合物(2,4-二甲氧基苯基氨基)-乙酸甲

酯与1.2g (11.9mmol) TEA的4mL CH₂Cl₂溶液。将混合物在室温下搅拌90分钟，然后用水洗涤。有机相经无水Na₂SO₄干燥，在减压下除去溶剂。残余的油经过色谱纯化，使用10% EtOAc的CH₂Cl₂溶液作为洗脱剂，得到N-(叔丁氧羰基氨磺酰基)-N-(2,4-二甲氧基-苯基)甘氨酸甲酯，为浓稠的油：¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.57 (d, J = 9.19, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.51-6.46 (m, 2H), 4.55 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.53 (s, 9H); [M-1]⁻ = 403。

C. N-氨磺酰基-N-(2,4-二甲氧基苯基)甘氨酸甲酯

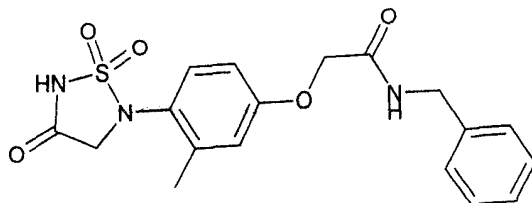
将1.7g (4.2mmol)标题B化合物N-(叔丁氧羰基-氨磺酰基)-N-(2,4-二甲氧基苯基)甘氨酸甲酯的9mL TFA/CH₂Cl₂ (1:1)溶液在室温下搅拌30分钟。在减压下除去溶剂。向残余物加入CH₂Cl₂，在减压下除去溶剂。所得油经过色谱纯化，使用10% EtOAc的CH₂Cl₂溶液作为洗脱剂，得到N-氨磺酰基-N-(2,4-二甲氧基苯基)甘氨酸甲酯，为油，放置后结晶：mp = 100-103°C；¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.09, 1H), 6.51-6.44 (m, 2H), 4.98 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

D. 5-(2,4-二甲氧基苯基)-1,1-二氧化-[1,2,5]噻二唑烷-3-酮钾盐

向980mg (3.22mmol)标题C化合物N-氨磺酰基-N-(2,4-二甲氧基苯基)甘氨酸甲酯的15mL THF溶液中滴加3.0mL 1.0M叔丁醇钾的THF溶液。将混合物在室温下搅拌4小时。滤出所得沉淀，用THF洗涤。在真空中干燥固体，得到5-(2,4-二甲氧基苯基)-1,1-二氧化-[1,2,5]噻二唑烷-3-酮钾盐，为白色固体：mp > 260°C；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.34 (d, J = 8.66, 1H), 6.57 (d, J = 2.64, 1H), 6.47 (dd, J = 8.66, 3.01, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); [M-1]⁻ = 271；计算值C₁₀H₁₁N₂O₅SK + 0.3 H₂O C, 38.04; H, 3.70; N, 8.87；实测值C, 37.93; H, 3.42; N, 8.49。

实施例43

N-苄基-2-[3-甲基-4-(1,1,4-三氧代-[1,2,5]噻二唑烷-2-基)-苯氧基]-乙酰胺



A. (3-甲基-4-硝基苯氧基)-乙酸叔丁酯

将1.53g (10mmol) 3-甲基-4-硝基苯酚、1.95g (10mmol)溴乙酸叔丁酯与2.76g (20mmol)碳酸钾在10mL DMF中的混合物在室温下搅拌2小时。加入水，混合物用EtOAc萃取，将有机相用水和盐水洗涤，经无水Na₂SO₄干燥。在减压下除去溶剂，使残余的油通过硅胶垫过滤，使用CH₂Cl₂作为洗脱剂，得到(3-甲基-4-硝基苯氧基)-乙酸叔丁酯，为油：¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 9.56, 1H), 6.82-6.75 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); 计算值C₁₃H₁₇NO₅ C, 58.42; H, 6.41; N, 5.24; 实测值C, 58.04; H, 6.51; N, 5.09。

B. (4-氨基-3-甲基苯氧基)-乙酸叔丁酯

在10% Pd/C的存在下，将2.35g (8.8mmol)标题A化合物(3-甲基-4-硝基苯氧基)-乙酸叔丁酯的40mL EtOH溶液在45psi下氢化18小时。通过硅藻土过滤除去催化剂，浓缩滤液，得到(4-氨基-3-甲基苯氧基)-乙酸叔丁酯，为油：¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.68 (br s, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); [M+1]⁺ = 238。

C. (4-叔丁氧羰基甲氧基-2-甲基苯基氨基)-乙酸甲酯

向2.1g (8.9mmol)标题B化合物(4-氨基-3-甲基苯氧基)-乙酸叔丁酯与2.44g (17.7mmol)碳酸钾在8mL DMF中的混合物加入1.76g (11.5mmol)溴乙酸甲酯。将混合物在60°C下搅拌1小时，然后冷却至RT。将混合物倒入水中，用EtOAc萃取。将有机相用水和盐水洗涤，经无水Na₂SO₄干燥。在减压下除去溶剂，残余物经过色谱处理，使用CH₂Cl₂作为洗脱剂，得到(4-叔丁氧羰基甲氧基-2-甲基苯基氨基)-乙酸甲酯，为油(被大约25%二烷基化产物污染)：¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.76-6.64 (m, 2H), 6.40 (d, J = 8.46, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.91(s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

D. N-(叔丁氧羰基氨磺酰基)-N-(4-叔丁氧羰基甲氧基-2-甲基苯基氨基)甘氨酸甲酯

向1.17g (8.2mmol)氯磺酰基异氰酸酯的10mL CH₂Cl₂溶液中滴加610mg (8.2mmol)叔丁醇的5mL CH₂Cl₂溶液。将溶液在室温下搅拌45分钟,然后滴加1.96g (6.3mmol)标题C化合物(4-叔丁氧羰基甲氧基-2-甲基苯基氨基)-乙酸甲酯与1.1g (10.9mmol) TEA的8mL CH₂Cl₂溶液。将混合物在室温下搅拌5小时,然后用水洗涤。有机相经无水Na₂SO₄干燥,在减压下除去溶剂。残余的油经过色谱纯化,使用10% EtOAc的CH₂Cl₂溶液作为洗脱剂,得到N-(叔丁氧羰基氨磺酰基)-N-(4-叔丁氧羰基-甲氧基-2-甲基苯基氨基)甘氨酸甲酯,为油:¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 8.67, 1H), 6.79-6.68 (m, 2H), 4.52 (q, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); [M-1]⁻ = 487。

E. N-氨磺酰基-N-(4-(甲氧羰基甲基氨基)-3-甲基苯氧基)-乙酸

将630mg (1.29mmol)标题D化合物N-(叔丁氧羰基-氨磺酰基)-N-(4-叔丁氧羰基甲氧基-2-甲基苯基氨基)甘氨酸甲酯的6mL TFA/CH₂Cl₂ (1:1)溶液在室温下搅拌30分钟。在减压下除去溶剂。向残余物加入CH₂Cl₂,在减压下除去溶剂,得到N-氨磺酰基-N-(4-(甲氧羰基-甲基氨基)-3-甲基苯氧基)-乙酸,为粘性白色固体:¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.32 (d, J = 8.83, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.80-6.68 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.24 (宽d, J = 22.80, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

F. {1-[4-(苄基氨基甲酰基甲氧基)-2-甲基苯基]-氨磺酰基}-乙酸甲酯

向406mg (1.22mmol)标题E化合物N-氨磺酰基-N-(4-(甲氧羰基甲基氨基)-3-甲基苯氧基)-乙酸、234mg (1.22mmol) EDCI与167mg (1.22mmol) HOAt的4mL DMF溶液加入131mg (1.22mmol)苄胺。将混合物在室温下搅拌18小时,然后加入EtOAc。将有机混合物用含水10% NaHCO₃、1N含水HCl、水和盐水洗涤。有机溶液经无水Na₂SO₄干燥,在减压下除去溶剂。残余的油经过色谱处理,使用15% EtOAc的CH₂Cl₂溶液、然后50% EtOAc的CH₂Cl₂溶液作为洗脱剂,得到{1-[4-(苄基氨基甲酰基甲氧基)-2-甲基苯

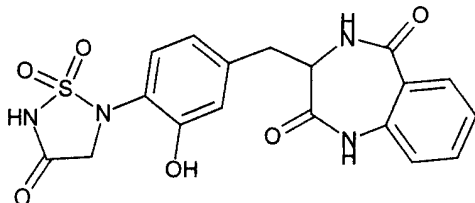
基]-氨基磺酰基}-乙酸甲酯, 为泡沫: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.46$, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 6.82 (d, $J = 2.94$, 1H), 6.72 (dd, $J = 11.39, 2.94$, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 5.88$, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); $[\text{M}-1]^+ = 420$ 。

G. N-苄基-2-[3-甲基-4-(1,1,4-三氧代-[1,2,5]噻二唑烷-2-基)-苯氧基]-乙酰胺

向180mg (0.427mmol)标题F化合物{1-[4-(苄基-氨基甲酰基甲氧基)-2-甲基苯基]-氨基磺酰基}-乙酸甲酯的2mL THF溶液中滴加1.0M叔丁醇钾的THF溶液(0.42mL)。将混合物在室温下搅拌5小时, 在减压下除去溶剂。向所得胶状物加入3mL水, 所得溶液用MTBE洗涤。水层用2N含水HCl酸化, 混合物用EtOAc萃取。有机溶液经无水 Na_2SO_4 干燥, 在减压下除去溶剂, 得到N-苄基-2-[3-甲基-4-(1,1,4-三氧代-[1,2,5]噻二唑烷-2-基)-苯氧基]-乙酰胺, 为米色泡沫: mp = 70-90°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43-7.25 (m, 7H), 6.94 (t, 1H), 6.87-6.78 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.56 (d, $J = 5.88$, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); $[\text{M}-1]^+ = 388$; 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ C, 55.52; H, 4.92; N, 10.79; 实测值: C, 55.45; H, 4.92; N, 10.50。

实施例44

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-[1,2,5]噻二唑烷-2-基)-苄基]-3,4-二氢-1H-苯并[1,4]二氮杂萘-2,5-二酮



A. 3-苄氧基-4-硝基-苯甲醛

将3-羟基-4-硝基-苯甲醛(4.68g, 28mmol)溶于DMF (27mL), 向该溶液加入粉碎的碳酸钾(4.27g, 30.1mmol)和苄基溴(3.34mL, 28.1mmol), 同时搅拌。将混合物在室温下搅拌过夜, 用水(200mL)稀释, 用EtOAc萃取三次。将有机萃取液用10%碳酸钾和盐水洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥, 用木炭脱色,

过滤，蒸发，得到3-苄氧基-4-硝基-苯甲醛，为油，无需纯化即可用于下一步。

B. 3-苄氧基-4-硝基-苯甲醇

向冷却(冰水)的标题A化合物3-苄氧基-4-硝基-苯甲醛(6.13g, 23.8mmol)的甲醇(60mL)溶液中分批加入硼氢化钠(906mg, 24mmol)，同时搅拌，使混合物温热至RT过夜。将混合物在抽吸压力下蒸发至干，将残余物用2N含水HCl研制，用EtOAc萃取3次。将有机萃取液用盐水洗涤，经无水MgSO₄干燥，过滤，蒸发，得到3-苄氧基-4-硝基-苯甲醇，在RT、真空下放置后固化。

C. 3-苄氧基-4-硝基-苯甲醇对-甲苯磺酸酯

在氮下，将标题B化合物3-苄氧基-4-硝基-苯甲醇(0.519g, 2mmol)的THF (8mL)溶液冷却至0°C，同时搅拌，历经5分钟滴加双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂(1M己烷溶液, 2mL, 2mmol)。将混合物在0°C下搅拌15分钟，一次性加入对-甲苯磺酰氯(382mg, 2mmol)。将混合物在0°C下搅拌15分钟，用饱和含水NH₄Cl (5mL)终止反应。混合物用EtOAc萃取两次，将萃取液用水和盐水洗涤，然后经无水MgSO₄干燥，过滤，蒸发，得到3-苄氧基-4-硝基-苯甲醇对-甲苯磺酸酯，为粘性的油：¹H-NMR δ 7.78 (m, 3H), 7.5-7.3 (m, 7H), 7.05 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 5.2 (s, 2H), 5.08, (s, 2H) 2.42 (s, 3H)。

D. 3-苄氧基-4-硝基-苄基碘

向标题C化合物3-苄氧基-4-硝基-苯甲醇对-甲苯磺酸酯(8.57g, 20.7mmol)的丙酮(126mL)溶液中一次性加入碘化钠(7.77g, 51.8mmol)的丙酮(63mL)溶液，同时搅拌。将混合物在室温下搅拌过夜，蒸发。将残余物用水研制，用EtOAc萃取两次，将萃取液用水和盐水洗涤，然后经无水MgSO₄干燥，蒸发。残余物经过硅胶柱色谱纯化(2 x 10cm, EtOAc-己烷, 1:1)，得到3-苄氧基-4-硝基-苄基碘，在室温下放置后固化：¹H-NMR δ 7.81 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 4.39 (s, 2H)。

E. 2-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-2-叔丁氧羰基氨基-丙二酸二甲酯

将氢氧化钠(60%矿物油, 729mg, 18.22mmol)用无水己烷洗涤两次, 悬浮在DMF (15mL)中。历经10分钟向该混悬液滴加叔丁氧羰基氨基-丙二酸二甲酯(4.92g, 19.9mmol)的DMF (15mL)溶液。将混合物在室温下搅拌40分钟, 历经10分钟滴加标题D化合物3-苄氧基-4-硝基-苄基碘(6.23g, 16.9mmol)的DMF (15mL)溶液, 将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水(200mL)稀释, 用EtOAc萃取3次。将有机萃取液用水和盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 蒸发。使残余物从乙醚-己烷中结晶, 得到2-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-2-叔丁氧羰基氨基-丙二酸二甲酯: mp = 114-116°C。

F. 3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-2-叔丁氧羰基氨基-丙酸甲酯

向标题E化合物2-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-2-叔丁氧羰基氨基-丙二酸二甲酯(6.98g, 14.3mmol)的DMSO (68mL)与水(1.46mL)溶液加入氯化钠(0.85g, 14.6mmol), 将混合物逐渐加热至150°C达1小时。将混合物冷却至RT, 用水(300mL)稀释, 用EtOAc萃取3次。将有机萃取液用水和盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 用木炭脱色, 过滤, 蒸发。残余物经过色谱纯化(硅胶柱, 6 x 30cm, EtOAc-己烷, 1:1), 得到3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-2-叔丁氧羰基氨基-丙酸甲酯, 为结晶性固体: mp = 104-105°C。

G. 3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-2-氨基-丙酸甲酯

将标题F化合物3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-2-叔丁氧羰基氨基-丙酸甲酯(733mg, 1.7mmol)在CH₂Cl₂-三氟乙酸(1:1, 7mL)混合物中的溶液在室温下搅拌30分钟, 然后蒸发。使残余物在EtOAc与饱和含水NaHCO₃之间分配。分离各层, 水层再一次用EtOAc萃取。合并有机萃取液, 用盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 蒸发, 得到3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-2-氨基-丙酸甲酯, 为粘性黄色的油。

H. 2-(2-氨基-苯甲酰氨基)-3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-丙酸甲酯

将标题G化合物3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-2-氨基-丙酸甲酯(597mg, 1.7mmol)、衣托酸酐(278mg, 1.7mmol)与吡啶(5mL)的混合物在80°C下搅拌7h, 冷却至RT过夜。将混合物蒸发至干, 将残余物溶于EtOAc, 将该溶液用水和盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 蒸发。残余物经过色谱纯化

(硅胶柱, 3 x 20cm, EtOAc-己烷-甲醇, 8:12:2), 得到2-(2-氨基-苯甲酰氨基)-3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-丙酸甲酯: $^1\text{H-NMR}$ δ 7.815 (d, 1H), 6.294 (s, 1H), 6.825 (d, 1H), 7.384-7.206 (m, 7H), 6.699-6.577 (m, 3H), 5.532 (br s, 2H), 5.093-5.039 (m, 3H), 3.749 s, 3H), 3.403-3.175 (m, 2H)。

I. 2-(2-氨基-苯甲酰氨基)-3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-丙酸

向标题H化合物2-(2-氨基-苯甲酰氨基)-3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-丙酸甲酯(388mg, 0.863mmol)的甲醇(8mL)加入1N含水NaOH (1.73mL, 1.73mmol), 将混合物在室温下搅拌2小时, 蒸发。将残余物溶于水(20mL), 溶液用EtOAc洗涤两次。将水层用1N含水HCl (1.73mL)中和, 用EtOAc萃取三次。将有机萃取液用盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 用木炭脱色, 过滤, 蒸发, 得到2-(2-氨基-苯甲酰氨基)-3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-丙酸, 为粘性黄色的油: $[\text{M}+1]^+ = 436$, $[\text{M}-1]^- = 434$ 。

J. 3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-3,4-二氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-2,5-二酮

向标题I化合物2-(2-氨基-苯甲酰氨基)-3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-丙酸(317mg, 0.728mmol)的CH₂Cl₂ (10mL)溶液加入HOBt (111.5mg, 0.728mmol)和1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDAC.HCl, 140mg, 0.72mmol), 将混合物在室温下搅拌4小时, 蒸发。使残余物在EtOAc与水之间分配, 将有机溶液用1N含水HCl、水、饱和含水NaHCO₃和盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 脱色, 蒸发至小体积。过滤收集所沉淀的产物, 干燥, 得到3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-3,4-二氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-2,5-二酮: mp = 243-245°C。

K. 3-(4-氨基-3-苄氧基-苄基)-3,4-二氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-2,5-二酮

在大气压下, 将标题J化合物3-(3-苄氧基-4-硝基-苄基)-3,4-二氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-2,5-二酮(196mg, 0.47mmol)的EtOAc-甲醇(1:1, 44mL)溶液经氧化铂(22mg)氢化1小时。滤出催化剂, 将滤液蒸发至干, 得到3-(4-氨基-3-苄氧基-苄基)-3,4-二氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-2,5-二酮, 为泡沫: $[\text{M}+1]^+ = 388$ 。

L. 2-苄氧基-4-(2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-3-基甲基)-苯基氨基]-乙酸乙酯

向标题K化合物3-(4-氨基-3-苄氧基-苄基)-3,4-二氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-2,5-二酮(190mg, 0.47mmol)的THF (1mL)溶液加入乙醛酸乙酯(50%甲苯溶液, 0.120mL, 0.61mmol), 将混合物在室温下搅拌30分钟。混合物用甲醇-乙酸(9:1, 4mL)稀释, 一次性固体氰基硼氢化钠(32mg, 0.52mmol), 将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物蒸发至干, 将残余物用EtOAc萃取, 用饱和含水NaHCO₃和盐水洗涤, 干燥, 蒸发。残余物经过色谱纯化(硅胶柱, 2 x 20cm, EtOAc-己烷-甲醇, 6:4:1), 得到2-苄氧基-4-(2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-3-基甲基)-苯基氨基]-乙酸乙酯, 为白色结晶性固体: mp = 156-158°C。

M. N-[2-苄氧基-4-(2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-3-基甲基)-苯基]-N-[叔丁氧羰基氨基磺酰基]-氨基-乙酸乙酯

将叔丁醇(0.35mL, 3.66mmol)溶于CH₂Cl₂ (2.6mL), 冷却至0°C, 滴加氯磺酰基异氰酸酯(0.32mL, 3.68mmol), 同时搅拌, 将混合物在0°C下搅拌1小时, 制备叔丁氧羰基氨基磺酰氯的CH₂Cl₂溶液(1M)。在0°C下向标题L化合物2-苄氧基-4-(2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-3-基甲基)-苯基氨基]-乙酸乙酯(92mg, 0.194mmol)的CH₂Cl₂ (2mL)溶液中滴加上述试剂(0.314mL, 0.314mmol), 同时搅拌。使所得溶液达到RT, 搅拌过夜。将混合物用CH₂Cl₂稀释, 用水、1N含水HCl、饱和含水NaHCO₃和盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 蒸发, 得到N-[2-苄氧基-4-(2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-3-基甲基)-苯基]-N-[叔丁氧羰基氨基-磺酰基]-氨基-乙酸乙酯: [M+1]⁺ = 653。

N. N-[2-苄氧基-4-(2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-3-基甲基)-苯基]-N-[氨基磺酰基]-氨基-乙酸乙酯

将标题M化合物N-[2-苄氧基-4-(2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-3-基甲基)-苯基]-N-[叔丁氧羰基氨基磺酰基]-氨基-乙酸乙酯(124mg, 0.19mmol)溶于CH₂Cl₂-TFA-三乙基硅烷(2.5:7:0.5, 1.5mL), 将该溶

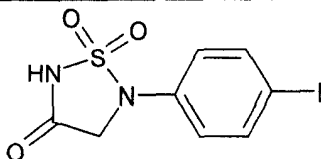
液在室温下搅拌1小时，蒸发。将残余物溶于EtOAc，将该溶液用饱和含水NaHCO₃和盐水洗涤，经无水MgSO₄干燥，过滤，蒸发，得到N-[2-苄氧基-4-(2,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-3-基甲基)-苯基]-N-[氨基磺酰基]-氨基-乙酸乙酯，为泡沫： $[M+1]^+ = 553$ 。

O. 3-[3-苄氧基-4-(1,1,4-三氧代-[1,2,5]噻二唑烷-2-基)-苄基]-3,4-二氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-2,5-二酮

将标题N化合物N-[2-苄氧基-4-(2,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-3-基甲基)-苯基]-N-[氨基磺酰基]-氨基-乙酸乙酯(93mg, 0.168mmol)的THF溶液冷却至0°C，用叔丁醇钾的THF溶液(1M, 0.244mL, 0.244mmol)逐滴处理。在0°C下搅拌30分钟后，加入另外的叔丁醇钾溶液，继续搅拌另外1小时。将所得微细固体混悬液离心，滗析上清液，将固体饼悬浮在EtOAc中，离心。滗析上清液，固体饼用EtOAc和2N含水HCl研制。将EtOAc层用盐水洗涤，经无水MgSO₄干燥，用木炭脱色，过滤，蒸发，得到3-[3-苄氧基-4-(1,1,4-三氧代-[1,2,5]噻二唑烷-2-基)-苄基]-3,4-二氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-2,5-二酮，为泡沫： $[M+1]^+ = 507$ 。

P. 3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-[1,2,5]噻二唑烷-2-基)-苄基]-3,4-二氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-2,5-二酮 μ

在50psi下，将3-[3-苄氧基-4-(1,1,4-三氧代-[1,2,5]噻二唑烷-2-基)-苄基]-3,4-二氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-2,5-二酮(452mg, 0.89mmol)的乙醇-乙酸(2:1, 12mL)溶液经10%披钨碳催化剂(106mg)氢化24小时。滤出催化剂，将滤液蒸发至干。残余物经过LC-MS纯化，仪器为Gilson-Micromass，柱子为Pheno分钟ex Luna, 5 μ , 60 x 21.2mm, C-8柱，梯度为5%至100%溶剂A(水、0.1%三氟乙酸)和B(MeCN、0.1%三氟乙酸)历经8分钟，流速为20mL/分钟，UV检测器波长为215nm，锥形电压设置在30V。纯化进行若干次，每次使用50mg粗产物(大约16次)。汇集纯的部分，蒸发至干，将残余物溶于水-MeCN，将该溶液过滤，浓缩滤液，得到3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-[1,2,5]噻二唑烷-2-基)-苄基]-3,4-二氢-1H-苯并[1,4]二氮杂草-2,5-二酮，为无定形固体：mp = 180°C； $[M+1]^+ = 417$ 。

实施例45**5-(4-碘-苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮****A. N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基-氯磺酰基)-N-(4-碘-苯基)甘氨酸甲酯**

在氩气囊下，在干燥的300mL Schlenk烧瓶中，向CH₂Cl₂ (50mL)中加入氯磺酰基异氰酸酯(3.97mL, 45.6mmol)，在冰/盐/水浴中冷却，同时搅拌。向该溶液加入三甲基甲硅烷基乙醇(6.53mL, 45.6mmol)，搅拌1小时，同时保持冷却。然后通过套管向上述搅拌和冷却着的溶液迅速加入(4-碘苯基氨基)乙酸甲酯(4.43g, 15.2mmol，利用Tohru Fukuyama等，*Tet. Lett.* 1997, 38 (33), 5831-34)的方法通过4-碘苯胺的烷基化作用制得)与TEA (8.69mL, 62.32mmol)的CH₂Cl₂ (50mL)溶液。30分钟后，将反应倒入400mL 1N含水HCl中，用EtOAc萃取。将有机层用1N含水HCl洗涤，经无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩。残余物经过110g硅胶RediSep (Isco Inc.)柱色谱处理，用5:95 (EtOAc:CH₂Cl₂)至10:90梯度洗脱15分钟，流速30mL/分钟。合并含有产物的级分，蒸发，得到油，在高真空中放置后固化，得到N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基-氯磺酰基)-N-(4-碘-苯基)甘氨酸甲酯，为黄色固体。

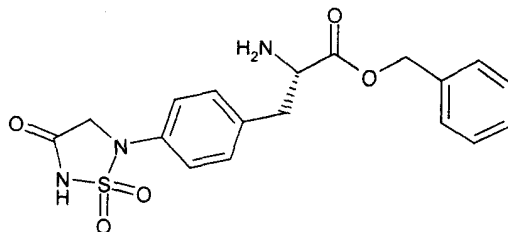
B. 5-(4-碘-苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

向标题A化合物N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基-氯磺酰基)-N-(4-碘-苯基)甘氨酸甲酯(3.15g, 6.12mmol)的新蒸馏四氢呋喃(60mL)溶液中加入氯化四丁铵(6.39g, 24.48mmol)。将反应在氩下搅拌，在90°C下加热。借助反相HPLC监测反应(YMC CombiScreen Pro C18, 50 x 4.6mm I.D., 粒径S-5微米, 12nM)，用90:10 (含0.1% TFA的水:MeCN)至10:90梯度洗脱7.0分钟，流速3mL/分钟。原料的保留时间为4.88分钟，产物的保留时间为2.83分钟。24小时后，将反应倒入500mL 1N含水HCl中，用EtOAc萃取。将有机溶液用Na₂SO₄和木炭处理，通过硅藻土过滤，浓缩，得到油。从EtOAc/己烷(和

一些额外的木炭)中结晶, 得到5-(4-碘-苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为浅黄色粉末: mp = 191-193°C, $[M-H]^- = 336.8$ 。

实施例46

(S)-2-氨基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酸苄酯



A. 5-(4-碘-苯基)-2-(4-甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

在40mL容量的隔板密封的小瓶中, 将实施例45标题化合物5-(4-碘-苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(355.9mg, 1.05mmol)溶于THF (20mL), 在氩气囊下搅拌。加入固体三苯膦(552mg, 2.11mmol), 搅拌直至溶解, 然后借助注射器加入4-甲氧基苯甲醇(0.156mL, 1.26mmol)。将搅拌着的反应在冰浴中冷却, 借助注射器缓慢滴加偶氮二羧酸二异丙酯(0.415mL, 2.11mmol)。2小时后, 在真空中浓缩反应, 将残余物溶于CH₂Cl₂。经过35g硅胶RediSep柱(Isco, Inc.)色谱处理, 用10:90 (EtOAc:己烷)至30:70梯度洗脱15分钟, 流速30mL/分钟, 得到5-(4-碘-苯基)-2-(4-甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为白色固体。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.80 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.89 (d, J = 7.5, 2H, 芳基), 7.03 (d, J = 7.5, 2H), 7.41 (d, J = 7.5, 2H), 7.73 (d, J = 7.5, 2H)。

B. (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基]-丙酸苄酯

在氩下, 向切成小片的锌箔(99.9% Aldrich 35,602-6, 775mg, 11.85mmol)上加入DMF (在氩下新从CaH₂蒸馏而得, 4.5mL)和1,2-二溴乙烷(0.033mL, 0.38mmol)。将混合物在50°C下加热10分钟, 然后冷却, 加入三甲基甲硅烷基氯(0.19mL, 0.153mmol)。将反应搅拌25分钟, 加入(R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-碘-丙酸苄酯(Fluka, 2.18g, 5.37mmol)的DMF (10mL)溶

液。15分钟后，将混合物离心到标题A化合物5-(4-碘-苄基)-2-(4-甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(1.75g, 3.82mmol)、三-邻-甲苯膦(232.5mg, 0.764mmol)与三(二亚苄基丙酮)-二钯(0) (175mg, 0.191mmol)的DMF (13mL)溶液中。搅拌1.5小时后，将所得反应混合物倒在饱和含水氯化铵(200mL)与水(200mL)的混合物上，用EtOAc萃取(2 x 250mL)。将有机溶液用水(1 x 200mL)和盐水(1 x 200mL)洗涤，然后通过硅藻土过滤，以除去深灰色沉淀。将滤液经无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩，得到暗红褐色油。经过110g硅胶RediSep柱(Isco, Inc.)色谱处理，用0:100 (EtOAc:CH₂Cl₂)至10:90梯度洗脱25分钟，流速30mL/分钟。合并含有产物的级分，浓缩，用Et₂O研制后得到(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-丙酸苄酯，为白色固体： $[M+NH_4]^+ = 627.0$ ， $[M-HCO_2]^- = 654.1$ 。

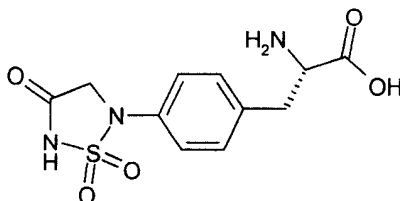
C. (S)-2-氨基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-丙酸苄酯

在1英钱小瓶中，将标题B化合物(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-丙酸苄酯(40mg, 0.066mmol)溶于含有叔丁基二甲基硅烷(0.033mL, 0.198mmol)的TFA (1.32mL)。借助反相HPLC监测反应(YMC CombiScreen Pro C18, 50 x 4.6mm I.D., 粒径S-5微米, 12nM)，用90:10 (含0.1% TFA的水:MeCN)至10:90梯度洗脱7.0分钟，流速3mL/分钟。原料的保留时间为4.97分钟，新峰的保留时间为3.09分钟，即没有叔丁氧羰基的原料，为“中间体”， $[M+H]^+ = 510$ 。在室温下25分钟后，将反应在80°C下加热另外25分钟。由HPLC所鉴别的新峰的保留时间为2.02分钟，相当于所需产物。将反应冷却，通过florisil过滤，以除去黑色沉淀，在Savant Speedvac上浓缩。所得残余物用Et₂O研制，得到白色固体。该产物的两份等分试样经过制备型反相HPLC柱纯化(YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20mm I.D., 粒径S-5微米, 12nM)，用90:10 (含0.1% TFA的水:MeCN)至10:90梯度洗脱5.0分钟，流速30mL/分钟，然后保持10:90直至7分钟。合并含有产物的级分，在Savant Speedvac

上浓缩,得到(S)-2-氨基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酸苄酯,为白色泡沫: $[M-1]^- = 388.0$ 。

实施例47

(S)-2-氨基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酸



A. (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸

在200mL Parr瓶中,将实施例46标题化合物(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸苄酯(107mg, 0.176mmol)溶于EtOAc:EtOH的1:1混合物(50mL)。加入固体10%披钨碳(30mg),在41psi氢下将反应混合物在Parr振荡仪上氧化2.5小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,在真空中浓缩,得到(S)-2-叔丁氧羰基-氨基-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸,为白色泡沫: $[M-H]^- = 518.1$ 。

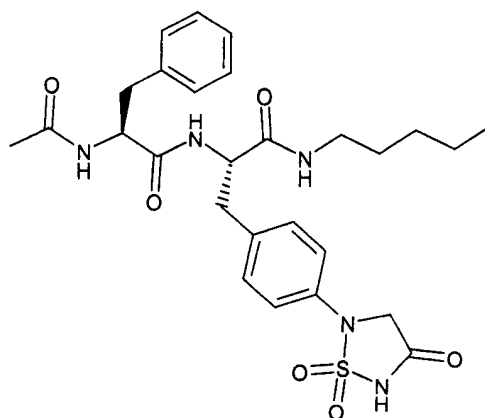
B. (S)-2-氨基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酸

在室温下,将标题A化合物(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸(84.5mg, 0.163mmol)溶于含有叔丁基二甲基硅烷(0.081mL, 0.498mmol)的TFA (3.26mL)。借助反相HPLC监测反应(YMC CombiScreen Pro C18, 50 x 4.6mm I.D., 粒径S-5微米, 12nM),用90:10(含0.1% TFA的水:MeCN)至10:90梯度洗脱7.0分钟,流速3mL/分钟。原料的保留时间为3.85分钟。在室温下20分钟后,将反应在80°C下加热另外45分钟。由HPLC所鉴别的新峰的保留时间为0.52分钟,相当于所需产物。将反应冷却,通过florisil过滤,以除去黑色沉淀,在Savant Speedvac上浓缩。所得残余物用Et₂O研制,得到白色固体。该产物的两份等分试样经过制备型反相HPLC柱纯化(YMC CombiPrep Pro

C18, 50 x 20mm I.D., 粒径5- μ m, 12 μ m), 用100:0 (含0.1% TFA的水:MeCN)至70:30梯度洗脱5.0分钟, 流速30mL/分钟, 然后在7分钟前至10:90。合并含有产物的级分, 在Savant Speedvac上浓缩, 然后用10%二甲基亚砜(DMSO)的MeCN溶液研制, 得到(S)-2-氨基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酸, 为白色固体: $[M-1]^- = 298.0$ 。

实施例48

(S)-2-乙酰氨基-N-[(S)-1-戊基氨基甲酰基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基]-3-苯基-丙酰胺



A. ((S)-2-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯

向实施例47标题A化合物(S)-2-叔丁氧羰基-氨基-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸(91mg, 0.175mmol)的CH₂Cl₂ (4mL)溶液中加入HOBt (27mg, 0.175mmol)、戊胺(0.020mL, 0.175mmol)和1-乙基-3-(3-二甲基-氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(37mg, 0.192mmol), 将反应在室温下搅拌2小时。浓缩混合物, 将产物溶于EtOAc, 用1N含水HCl、饱和含水NaHCO₃和盐水洗涤。将有机溶液经无水MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩, 得到白色固体。经过10g硅胶RediSep (Isco, Inc.)柱色谱处理, 用30:70 (EtOAc:己烷)至60:40梯度洗脱10分钟, 流速30mL/分钟, 得到((S)-2-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯, 为白色固体: $[M+1]^+ = 589$ 。

B. (S)-2-氨基-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-N-戊基-丙酰胺

将标题A化合物((S)-2-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(64mg, 0.108mmol)的CH₂Cl₂ (1mL)溶液用TFA (1mL)处理。20分钟后,在氮气流下除去溶剂。使残余物在EtOAc与饱和含水NaHCO₃之间分配。将有机溶液用盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到(S)-2-氨基-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-N-戊基-丙酰胺,为白色固体: [M+1]⁺ = 489。

C. (S)-2-乙酰氨基-N-((S)-2-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-3-苄基-丙酰胺

向标题B化合物(S)-2-氨基-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-N-戊基-丙酰胺(50mg, 0.102mmol)的CH₂Cl₂ (3mL)溶液加入HOBt (16mg, 0.102mmol)、(S)-2-乙酰氨基-3-苄基-丙酸(21mg, 0.102mmol)和EDCI (21mg, 0.112mmol),将反应在室温下搅拌2.5小时,然后浓缩。将残余物溶于EtOAc,用1N含水HCl、饱和NaHCO₃和盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到(S)-2-乙酰氨基-N-((S)-2-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-3-苄基-丙酰胺,为白色泡沫: [M+1]⁺ = 678。

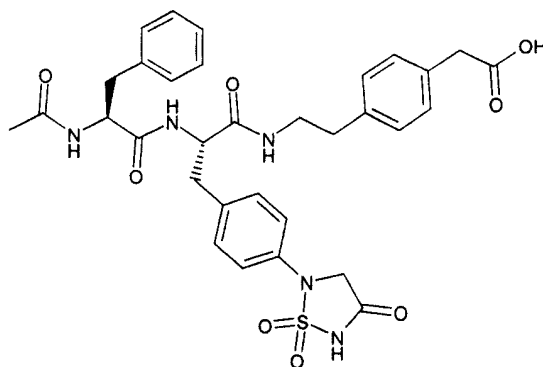
D. (S)-2-乙酰氨基-N-((S)-1-戊基氨基甲酰基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-乙基)-3-苄基-丙酰胺

将标题C化合物(S)-2-乙酰氨基-N-((S)-2-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-3-苄基-丙酰胺(49mg, 0.07mmol)在含有叔丁基-二甲基硅烷(0.035mL, 0.21mmol)的TFA (1.4mL)中的溶液在80°C下加热1小时。在氮气流下浓缩反应,得到油,将其溶于60% MeCN的水溶液。加入水(1mL),使混合物通过0.1微米Acrodisc滤器过滤。将所得混合物分3份等分试样装上制备型反相HPLC柱(YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20mm I.D., 粒径5-5微米, 12nm),用90:10

(含0.1% TFA的水:MeCN)至10:90梯度洗脱5分钟, 流速30mL/分钟。然后保持10:90直至7分钟。合并含有产物的级分, 在Savant Speedvac上浓缩, 得到(S)-2-乙酰氨基-N-[(S)-1-戊基氨基甲酰基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基]-3-苯基-丙酰胺, 为白色固体: $[M-1]^+ = 556$ 。

实施例49

[4-(2-[(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基-丙酰氨基)-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰氨基]-乙基)-苯基]-乙酸



A. (S)-2-氨基-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸苄酯

将实施例46标题B化合物(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸苄酯(100mg, 0.164mmol)溶于TFA (3.28mL)与叔丁基-二甲基硅烷(0.082mL, 0.492mmol)的混合物, 5分钟后将小瓶放在Savant Speedvac中以除去溶剂。残余物用Et₂O研制, 得到白色固体。将其溶于CH₂Cl₂, 用5% NaHCO₃水溶液洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 蒸发, 得到(S)-2-氨基-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸苄酯, 为油。

B. (S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基-丙酰氨基)-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸苄酯

将标题A化合物(S)-2-氨基-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸苄酯(79mg, 0.155mmol)和(S)-2-乙酰氨基-3-苯基-丙酸(33.7mg, 0.162mmol)溶于CH₂Cl₂ (3.1mL)。加入固体HOBt

(24.8mg, 0.162mmol)、随后加入EDCI (31.0mg, 0.162mmol)与TEA (0.023mL, 0.162mmol)的CH₂Cl₂ (1mL)浆液。1小时后,加入EtOAc (100mL),将混合物用2N含水HCl (50mL)、随后饱和含水NaHCO₃ (50mL)洗涤3次。将EtOAc层经无水Na₂SO₄干燥,浓缩,得到(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基-丙酰氨基)-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸苄酯,为白色粉末。

C. (S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基-丙酰氨基)-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸

将标题B化合物(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基-丙酰氨基)-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸苄酯(104.3mg, 0.149mmol)溶于EtOAc:EtOH (50:50; 250mL),连同10%披钨碳(30mg)一起放在Parr振荡瓶中。排空瓶子中的气体,用45psi氢代替,振荡1.5小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,浓缩,得到(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基-丙酰氨基)-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸,为浅黄色泡沫。

D. {4-[2-((S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基-丙酰氨基)-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酰氨基)-乙基]-苯基}-乙酸叔丁酯

将标题C化合物(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基-丙酰氨基)-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸(83.4mg, 0.137mmol)溶于DMF (2mL),加入[4-(2-氨基-乙基)苯基]-乙酸叔丁酯(32.2mg, 0.137mmol)的CH₂Cl₂ (0.5mL)溶液、随后加入HOBt (21.9mg, 0.143mmol)的DMF:CH₂Cl₂ (50:50, 0.5mL)溶液、最后是EDCI (27.6mg, 0.143mmol)与TEA (0.020mL, 0.143mmol)的CH₂Cl₂ (0.5mL)浆液。使反应充分混合,得到均匀的溶液。3h后,加入EtOAc (100mL),将反应用2N含水HCl (50mL)和饱和含水NaHCO₃ (50mL)洗涤3次。将EtOAc层经无水Na₂SO₄干燥,浓缩,得到{4-[2-((S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基-丙酰氨基)-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酰氨基)-乙基]-苯基}-乙酸叔丁酯,为白色粉末。

基)-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-丙酰氨基)-乙基]-苄基}-乙酸叔丁酯, 为油。

E. [4-(2-{(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苄基-丙酰氨基)-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-丙酰氨基}-乙基)-苄基]-乙酸

将标题D化合物 {4-[2-((S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苄基-丙酰氨基)-3-{4-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-丙酰氨基)-乙基]-苄基}-乙酸叔丁酯(85.4mg, 0.103mmol)溶于含有叔丁基二甲基硅烷(0.051mL, 0.309mmol)的TFA (2.07mL), 在密封的小瓶中、在80°C下加热1小时。在Savant Speedvac上除去溶剂, 用Et₂O研制, 得到白色固体, 将其溶于DMSO:水(1:6, 12mL), 分5份等分试样装上制备型反相HPLC柱(YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20mm I.D., 粒径S-5微米, 12nm), 用90:10 (含0.1% TFA的水:MeCN)至10:90梯度洗脱5分钟, 流速30mL/分钟。然后保持10:90直至7分钟。合并含有产物的级分, 在Savant Speedvac上浓缩, 得到[4-(2-{(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苄基-丙酰氨基)-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-丙酰氨基}-乙基)-苄基]-乙酸, 为白色粉末: [M-1]⁻ = 648.22。

实施例50

类似于实施例48和49制备下列化合物。

实施例	化学名称	MS [m/z]
50-1	(S)-2-乙酰氨基-3-苄基-N-{(S)-1-(4-苄基-丁基氨基甲酰基)-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-乙基}-丙酰胺	[M-H] ⁻ = 618
50-2	2-[4-(2-苄甲酰氨基-2-{1-氨基甲酰基-2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-乙基氨基甲酰基}-乙基)-苄氧基]-丙二酸	[M+1] ⁺ = 668
50-3	(S)-2-(联苯-4-磺酰氨基)-N-戊基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-丙酰胺	[M-1] ⁻ = 583

50-4	(S)-2-(联苯-4-磺酰氨基)-N-(4-苯基-丁基)-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺	$[M-1]^- = 645$
50-5	(S)-2-苯磺酰氨基-N-戊基-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺	$[M-1]^- = 507$
50-6	(S)-2-苯磺酰氨基-N-(4-苯基-丁基)-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺	$[M-1]^- = 569$
50-7	(S)-2-苯磺酰氨基-N-(3,3-二苯基-丙基)-3-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺	$[M-1]^- = 631$
50-8	(S)-2-乙酰氨基-N-[(S)-2-[3-溴-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-1-(4-苯基-丁基氨基甲酰基)-乙基]-3-苯基-丙酰胺	$[M-1]^- = 696, 698$
50-9	(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基-丙酰氨基)-3-[3-溴-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-N-戊基-丙酰胺	$[M+1]^+ = 636, 638$
50-10	(S)-2-苯磺酰氨基-3-[3-溴-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-N-(4-苯基-丁基)-丙酰胺	$[M+1]^+ = 649, 651$

实施例51

(S)-2-乙酰氨基-N-[(S)-1-戊基氨基甲酰基-2-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基]-3-苯基-丙酰胺

到5-(3-碘-苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为白色固体: $(M-H)^- = 336.9$ 。

C. 5-(3-碘-苯基)-2-(4-甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

在40mL容量的隔板密封小瓶中, 将标题B化合物5-(3-碘-苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(932mg, 2.76mmol)溶于四氢呋喃(20mL), 在氩气囊下搅拌。加入固体三苯膦(1.47g, 5.51mmol), 搅拌直至溶解, 然后借助注射器加入4-甲氧基苯甲醇(0.688mL, 5.51mmol)。将搅拌着的反应在冰浴中冷却, 借助注射器缓慢滴加偶氮二羧酸二乙酯(0.867mL, 5.51mmol)。将反应搅拌16小时, 然后重新冷却, 加入更多的偶氮二羧酸二乙酯(0.433mL, 2.26mmol)。5小时后, 在真空中浓缩反应, 然后溶于 CH_2Cl_2 , 经过35g硅胶RediSep柱(Isco, Inc.)色谱处理, 用0:100 (EtOAc: CH_2Cl_2)洗脱5分钟, 然后至5:95梯度洗脱35分钟, 流速30mL/分钟。合并含有产物的级分, 浓缩, 用EtOAc/己烷重结晶, 得到5-(3-碘-苯基)-2-(4-甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮, 为白色固体: ^1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3.76 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.92 (d, $J = 7.5$, 2H), 7.27 (t, $J = 7.5$, 1H), 7.33 (d, $J = 7.5$, 2H), 7.39 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.63 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.67 (s, 1H)。

D. (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苯基}-丙酸苄酯

在氩下, 向切成小片的锌箔(99.9% Aldrich 35,602-6, 118.5mg, 1.813mmol)上加入DMF (在氩下新从 CaH_2 蒸馏而得, 0.4mL)和1,2-二溴乙烷(0.006mL, 0.065mmol)。将混合物在50°C下加热10分钟, 然后冷却, 加入三甲基甲硅烷基氯(0.003mL, 0.026mmol)。将反应搅拌25分钟, 加入(R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-碘-丙酸苄酯(Fluka, 342mg, 0.844mmol)的DMF (1mL)溶液。1小时后, 将混合物滗析到标题C化合物5-(3-碘-苯基)-2-(4-甲氧基-苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮(300mg, 0.65mmol)、三-邻-甲苯膦(29.9mg, 0.13mmol)与三(二亚苄基丙酮)-二钯(0) (29.9mg, 0.033mmol)的DMF (2mL)溶液中。搅拌1.5小时后, 将所得反应混合物倒在水(100mL)上, 用EtOAc萃取(2 x 100mL)。合并EtOAc层, 用水(1 x 200mL)和盐水(1 x

200mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到黄色的油。经过35g 硅胶RediSep柱(Isco, Inc.)色谱处理, 用0:100 (EtOAc: CH_2Cl_2)至12:88梯度洗脱40分钟, 流速30mL/分钟。合并含有产物的级分, 浓缩, 得到(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-丙酸苄酯, 为澄清的油: $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 627.0$, $[\text{M}-\text{HCO}_2]^- = 654.1$ 。

E. (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-丙酸

在200mL Parr瓶中, 将标题D化合物(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-丙酸苄酯(187mg, 0.307mmol)溶于EtOAc:EtOH的1:1混合物(50mL)。加入固体10%披钨碳(52mg), 在Parr振荡仪上将反应混合物在47psi氢下氢化1.33h。将反应混合物通过硅藻土过滤, 在真空中浓缩, 得到(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-丙酸, 为白色泡沫: $[\text{M}-1]^- = 518.1$ 。

F. ((S)-2-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯

向标题E化合物(S)-2-叔丁氧羰基-氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-丙酸(157mg, 0.302mmol)的 CH_2Cl_2 (10mL)溶液中加入HOBt (46.4mg, 0.302mmol)、戊胺(0.035mL, 0.302mmol)和EDCI (63.7mg, 0.332mmol), 将其在室温下搅拌1小时。然后在真空中浓缩反应, 将产物溶于EtOAc。将有机溶液连续用1N含水HCl、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到((S)-2-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯, 为白色的膜。

G. (S)-2-氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-N-戊基-丙酰胺

将标题F化合物((S)-2-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(156mg,

0.265mmol)的CH₂Cl₂ (1mL)溶液用TFA (1mL)处理。30分钟后,在氮气流下蒸发溶剂。使残余物在EtOAc与饱和含水NaHCO₃之间分配。将有机溶液用盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,浓缩,得到(S)-2-氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-N-戊基-丙酰胺,为白色固体: $[M+1]^+ = 489$ 。

H. (S)-2-乙酰氨基-N-((S)-2-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-3-苄基-丙酰胺

向标题G化合物(S)-2-氨基-3-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-N-戊基-丙酰胺(129mg, 0.264mmol)的CH₂Cl₂ (5mL)溶液中加入HOBt (40.5mg, 0.264mmol)、(S)-2-乙酰氨基-3-苄基-丙酸(54.7mg, 0.264mmol)和EDCI (50.6mg, 0.264mmol),在室温下搅拌2小时。浓缩反应,将产物溶于EtOAc,用1N含水HCl、饱和含水NaHCO₃和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,得到(S)-2-乙酰氨基-N-((S)-2-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-3-苄基-丙酰胺,为白色固体: $[M+1]^+ = 678$ 。

I. (S)-2-乙酰氨基-N-((S)-1-戊基氨基甲酰基-2-[3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-乙基)-3-苄基-丙酰胺

将标题H化合物(S)-2-乙酰氨基-N-((S)-2-{3-[5-(4-甲氧基-苄基)-1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]-苄基}-1-戊基氨基甲酰基-乙基)-3-苄基-丙酰胺(124mg, 0.183mmol)在含有叔丁基二甲基硅烷(0.091mL, 0.548mmol)的TFA (3mL)中的溶液在80°C下加热30分钟,然后在氮气流下浓缩,得到油,含有微细的暗色混悬液。将产物溶于60% MeCN的水溶液,加入水(1mL)。使混合物通过0.1微米Acrodisc滤器过滤,将滤液分5份等分试样装上制备型反相HPLC柱(YMC CombiPrep Pro C18, 50 x 20mm I.D., 粒径5-μm, 12nm),用90:10 (含0.1% TFA的水:MeCN)至10:90梯度洗脱5分钟,流速30mL/分钟。然后保持10:90直至7分钟。合并含有产物的级分,在Savant Speedvac上浓缩,得到(S)-2-乙酰氨基-N-((S)-1-戊基氨基甲酰基-2-[3-(1,1,4-

三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-3-苯基-丙酰胺, 为白色泡沫:
 $[M+1]^+ = 558$.