

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480038912.2

[51] Int. Cl.

C07D 271/06 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 271/10 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 100543017C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 263/56 (2006.01)

C07D 295/18 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.10.22

[21] 申请号 200480038912.2

[30] 优先权

[32] 2003.10.24 [33] US [31] 60/514,373

[86] 国际申请 PCT/US2004/035282 2004.10.22

[87] 国际公布 WO2005/040142 英 2005.5.6

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.23

[73] 专利权人 安万特药物公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 S·图赖拉特奈姆

D·J·奥尔德斯 V·勒罗伊

A·P·蒂姆

[56] 参考文献

WO02100849A2 2002.12.19

CN1297354A 2001.5.30

WO03087069A2 2003.10.23

WO9964442A1 1999.12.16

WO02069901A2 2002.9.12

WO9902549 1999.1.21

CN1345314A 2002.4.17

审查员 金 英

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

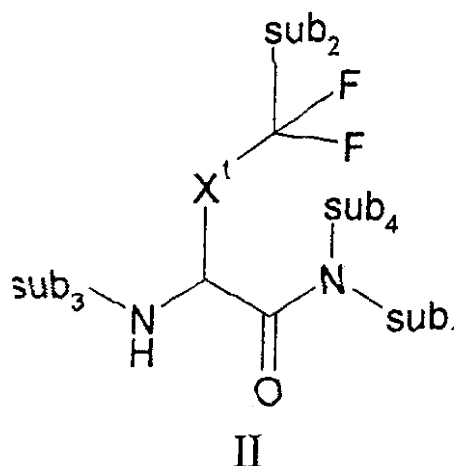
权利要求书 2 页 说明书 84 页

[54] 发明名称

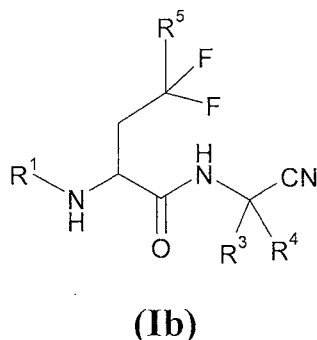
作为组织蛋白酶抑制剂的酮基噁二唑衍生物

[57] 摘要

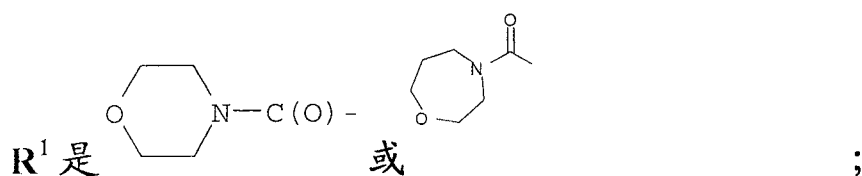
本发明公开了组织蛋白酶 S、K、B 和 L 的新抑制剂及其药学上可接受的盐和 N-氧化物、它们作为治疗剂的用途以及它们的制备方法。



1. 具有式(Ib)结构的化合物:



其中



R^3 选自 H、 C_{6-12} 芳基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基;

R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基; 或

R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 两者均相连的碳原子一起形成 C_{3-8} 亚环烷基;

R^5 是 C_{6-12} 芳基 C_{1-6} 烷基;

其中芳基是苯基或萘基;

或这类式(Ib)化合物的药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 是 H、 或 $CH_3CH_2CH_2-$ 。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 是 H 或甲基。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 是 。

5. 根据权利要求1的化合物, 选自下组化合物:

吗啉-4-甲酸[(S)-1-((S)-1-氰基-3-苯基丙基氨基甲酰基)-3,3-二氟-4-苯基-丁基]-酰胺; 和

吗啉-4-甲酸[(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3,3-二氟-4-苯基-丁基]-酰胺。

6. 含有权利要求 1 的化合物和药学可接受赋形剂的药物组合物。

7. 根据权利要求 1 的化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗患有以下疾病的患者: 幼年发病型糖尿病、多发性硬化症、寻常性天疱疮、格雷夫斯氏症、重症肌无力、系统性红斑狼疮、肠易激症、类风湿性关节炎、桥本氏甲状腺炎、哮喘、阻塞性肺病、肺气肿或细支气管炎。

作为组织蛋白酶抑制剂的酮基噁二唑衍生物

发明领域

本发明涉及一类新的酮基噁二唑衍生物用途，用于治疗与半胱氨酸蛋白酶相关的疾病，尤其是与组织蛋白酶 S、K 和 B 活性相关的疾病。本发明还涉及制备这类化合物的方法。

发明背景

半胱氨酸蛋白酶代表了以酶的催化位点上存在半胱氨酸残基为特征的一类肽酶。半胱氨酸蛋白酶与蛋白的正常降解和加工相关。然而，半胱氨酸蛋白酶的异常活性，例如，由于表达增加或激活增强，可能会造成病理学后果。在这方面，某些半胱氨酸蛋白酶与许多疾病相关，包括关节炎、动脉粥样硬化、气肿、骨质疏松症、肌营养不良、炎症、肿瘤侵袭、肾小球性肾炎、牙周病、异染色性脑白质营养不良症及其它疾病。

组织蛋白酶如组织蛋白酶 S 活性的增加促进许多疾病的病理和/或症状，例如自体免疫疾病，包括但不限于幼年发病型糖尿病、多发性硬化症、寻常性天疱疮、格雷夫斯氏症、重症肌无力、系统性红斑狼疮、肠易激症、类风湿性关节炎以及桥本氏甲状腺炎；过敏性疾病，包括但不限于哮喘；以及同种异体免疫反应，包括但不限于器官移植或组织移植。组织蛋白酶 S 还牵涉于涉及过度弹性组织离解相关的疾病，如慢性阻塞性肺病(例如肺气肿)、细支气管炎、哮喘和支气管炎中过度的气道弹性组织离解，肺炎以及心血管疾病如斑块破裂(plaque rupture)和动脉粥样化。组织蛋白酶 S 涉及原纤维的形成，因此，组织蛋白酶 S 的抑制剂可用于治疗全身性淀粉样蛋白病。

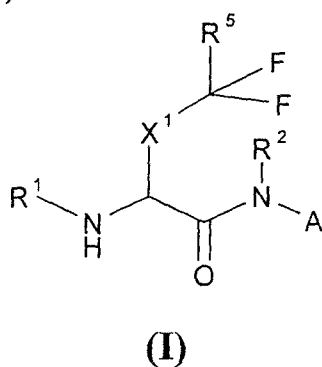
例如，滑液中组织蛋白酶 B 的活性在骨关节炎模型中显著地升高(F. Mehraban Ann. Rheum. Dis. 1997; 56, 108-115)。类似地，组织蛋白酶 K 在

滑液成纤维细胞介导的胶原降解过程中也是一种关键的蛋白酶(W.-S. Hou (等) Am. J. Pathol. 2001, 159, 2167-2177)。因此, 例如组织蛋白酶 B 和 K 的抑制是一种治疗变性关节疾病如骨关节炎的有用方法。组织蛋白酶 K 的抑制例如导致了对骨再吸收的抑制(G. B. Stroup (等) J. Bone Mineral Res. 2001, 16, 1739-1746)。因此, 组织蛋白酶 K 抑制剂可用于治疗骨质疏松症。

本领域内众所周知, 组织蛋白酶在结缔组织的降解过程中和生物活性蛋白和抗原处理的形成中起着重要的作用。它们涉及骨质疏松症、肌营养不良、支气管炎、气肿、病毒感染、癌症转移和神经变性疾病, 例如阿尔海默氏症和亨庭顿舞蹈症。最近, 针对于某些潜在的治疗目标, 对组织蛋白酶抑制剂产生了越来越大的兴趣, 例如组织蛋白酶 K 或组织蛋白酶 L 针对于骨质疏松症, 以及组织蛋白酶 S 针对于免疫调节(W. Kim., K. Kang. Expert Opin. Ther. Pat. 2002, 12, 419-432)。组织蛋白酶 K 或 B 活性的增加促进许多疾病的病理和/或症状。相应地, 抑制组织蛋白酶活性的分子可用作治疗这类疾病的治疗剂。

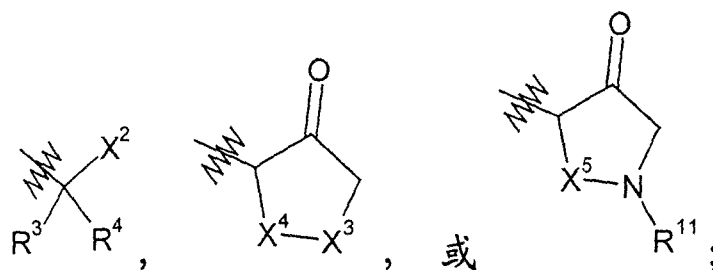
发明概述

在本发明的一个方面, 提供了一类能抑制组织蛋白酶 S、B 和 K 的酶活性的化合物, 其具有式(I)结构:



其中

A 是



X^1 是亚甲基、亚乙基或键；

X^2 是 CN 、 CHO 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)C(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)C(O)NR^7R^8$ 、 $C(O)C(O)R^{13}$ 、 $C(O)C(O)OR^{13}$ 、 $C(O)CH_2X^3R^{13}$ ；

X^3 选自 O 、 $S(O)_n$ 、 CO 、 $CONH$ 、 $NHCO$ 、 $NHSO_2$ 以及 SO_2NH ；

X^4 是 $CH(R^{12})$ 或 $CH(R^{12})-CH_2$ ；

X^5 是亚甲基、亚乙基、亚丙基或键；

X^6 是键或 (C_{1-2}) 亚烷基；

R^1 是 H 、 $R^{13}C(O)-$ 、 $R^{13}S(O)_2-$ 、 $R^{13}OC(O)-$ 、 $R^8R^7NC(O)-$ 、 $R^8R^7NS(O)_2-$ 、 $R^{13}S(O)_2NC(O)-$ 或 $R^{13}C(O)NS(O)_2-$ ；或者 R^1 选自 (C_{1-9}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基和杂 (C_{5-13}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基，每个基团可选地被 1 至 5 个独立地选自下组的基团取代： (C_{1-4}) 烷基、氰基、卤素、卤代 (C_{1-4}) 烷基、 $-X^6NR^9R^9$ 、 $-X^6OR^9$ 、 $-X^6SR^9$ 、 $-X^6C(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6OC(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6C(O)OR^9$ 、 $-X^6NC(O)OR^9$ 、 $-X^6S(O)R^{10}$ 、 $-X^6S(O)_2R^{10}$ 以及 $-X^6C(O)R^{10}$ ；

R^2 选自氢、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基；

R^3 选自 H 、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基或杂 (C_{5-13}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基，可选地被 1 至 5 个独立地选自下组的基团取代： (C_{1-4}) 烷基、氰基、卤素、卤代 (C_{1-4}) 烷基、 $-X^6NR^9R^9$ 、 $-X^6OR^9$ 、 $-X^6SR^9$ 、 $-X^6C(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6OC(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6C(O)OR^9$ 、 $-X^6NC(O)OR^9$ 、 $-X^6S(O)R^{10}$ 、 $-X^6S(O)_2R^{10}$ 以及 $-X^6C(O)R^{10}$ ；

R^4 是 H 或 (C_{1-6}) 烷基；或者 R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 两者均相连的碳原子一起形成 (C_{3-8}) 亚环烷基或 (C_{3-8}) 亚杂环烷基；

R^5 是 H、F, 或 R^5 是 (C_{1-9}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-13}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基, 每个基团可选地被 1 至 5 个独立地选自下组的基团取代: (C_{1-4}) 烷基、氰基、卤素、卤代 (C_{1-4}) 烷基、 $-X^6NR^9R^9$ 、 $-X^6OR^9$ 、 $-X^6SR^9$ 、 $-X^6C(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6OC(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6C(O)OR^9$ 、 $-X^6NC(O)OR^9$ 、 $-X^6S(O)R^{10}$ 、 $-X^6S(O)_2R^{10}$ 和 $-X^6C(O)R^{10}$;

R^6 是 (C_{6-12}) 芳基、杂 (C_{5-13}) 芳基和卤代 (C_{1-6}) 烷基; 其中 R^6 可选地被 1 至 5 个独立地选自下组的基团取代: (C_{1-9}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-13}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、氰基、卤素、卤代 (C_{1-6}) 烷基、 $-X^6NR^9R^9$ 、 $-X^6OR^9$ 、 $-X^6SR^9$ 、 $-X^6C(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6OC(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6C(O)OR^9$ 、 $-X^6NC(O)OR^9$ 、 $-X^6S(O)R^{10}$ 、 $-X^6S(O)_2R^{10}$ 以及 $-X^6C(O)R^{10}$;

R^7 是 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-13}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基以及卤代 (C_{1-6}) 烷基; 其中 R^7 可选地被 1 至 5 个独立地选自下组的基团取代: (C_{1-4}) 烷基、氰基、卤素、卤代 (C_{1-4}) 烷基、 $-X^6NR^9R^9$ 、 $-X^6OR^9$ 、 $-X^6SR^9$ 、 $-X^6C(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6OC(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6C(O)OR^9$ 、 $-X^6NC(O)OR^9$ 、 $-X^6S(O)R^{10}$ 、 $-X^6S(O)_2R^{10}$ 以及 $-X^6C(O)R^{10}$;

R^8 选自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基以及杂 (C_{5-13}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基, 或 R^7 和 R^8 与相连的原子一起形成 (C_{3-8}) 亚环烷基或 (C_{3-8}) 亚杂环烷基;

R^9 每次出现时独立地是氢、 (C_{1-6}) 烷基或卤代 (C_{1-6}) 烷基;

R^{10} 是 (C_{1-6}) 烷基或卤代 (C_{1-6}) 烷基;

R^{11} 选自氢、 (C_{1-9}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-12}) 环烷基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、杂 (C_{5-13}) 芳基 (C_{0-6}) 烷基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{0-3}) 烷基、杂 (C_{8-12}) -二环芳基 (C_{0-3}) 烷基、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(S)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 、 $-C(S)N(R^7)R^8$ 和 $-S(O)_2N(R^7)R^8$;

R^{12} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, 任选被酰氨基、 (C_{6-12}) 芳基、杂 (C_{5-12}) 芳基、杂

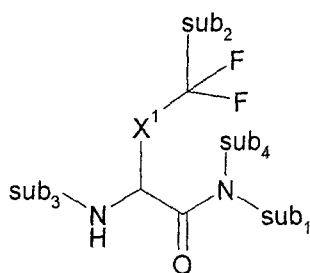
(C₅₋₁₂)环烷基或羟基;

R¹³ 是(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、杂(C₃₋₁₂)环烷基(C₀₋₆)烷基、(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烷基、杂(C₅₋₁₃)芳基(C₀₋₆)烷基和卤代(C₁₋₆)烷基; 其中 R¹³ 可选地被 1 至 5 个独立地选自下组的基团取代: (C₁₋₄)烷基、氰基、卤素、卤代(C₁₋₄)烷基、-X⁶NR⁹R⁹、-X⁶OR⁹、-X⁶SR⁹、-X⁶C(O)NR⁹R⁹、-X⁶OC(O)NR⁹R⁹、-X⁶C(O)OR⁹、-X⁶NC(O)OR⁹、-X⁶S(O)R¹⁰、-X⁶S(O)₂R¹⁰ 以及-X⁶C(O)R¹⁰; 且

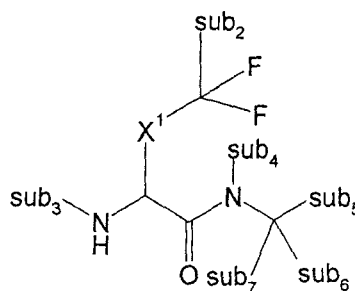
n 是零或整数 1 或 2;

以及它们相应的 N-氧化物、它们的前体药物、它们的被保护的衍生物、它们的单独异构体和异构体混合物; 以及这类式(Ia)化合物的药学上可接受的盐和溶剂合物(例如水合物)以及它们的 N-氧化物、它们的前体药物、它们的被保护的衍生物、它们的单独异构体和异构体混合物。

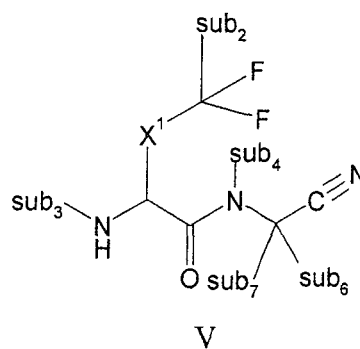
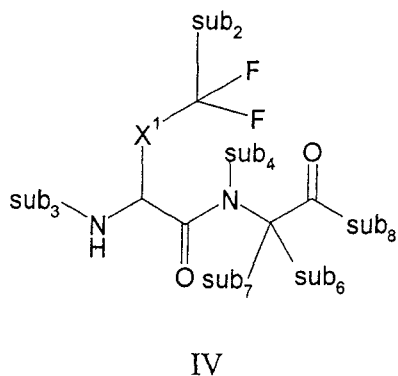
在本发明的另一方面, 发明的主题是式 II、III、IV 或 V 的主链结构, 其中 sub1-sub8 为一般取代基。位于 sub1- sub8 的具体取代基不是本发明这一方面的一部分, 但可以是那些位置被取代的任何化学基或基团(以下称为“一般取代基”), 包括那些通过任何传统的手段或将来开发的任何新技术而成为可能的取代基。因此, 出于本申请的目的, “一般取代基”并不作为权利要求的组分或限制权利要求, 而且它们本身在本发明产生时可能是新的和非显而易见的或是未知的。



II



III



在本发明的另一方面，发明的主题包括式 II、III、IV 或 V 的主链结构以及位于 sub1-sub8 的通用取代基。出于本申请的目的，“通用取代基”意为在作出本发明时，本领域的一般技术人员通过借鉴下文所披露的具体取代基即认为是适用于在 sub1-sub8 的位置进行取代的化学基或基团，而无需在实施本发明的过程中进行过多的实验。

在本发明的又一方面，发明的主题包括式 II、III、IV 或 V 的主链结构以及下文所披露的位于 sub1-sub8 的具体取代基。本申请所披露的具体取代基被称为“特定取代基”。出于本申请的目的，若在权利要求中列举一种特定取代基，是作为对权利要求的限制，而且它本身或它与主链结构及其中其它取代基的结合可赋予权利要求专利性。

定义：

除非另行说明，用于说明书和权利要求部分的下列术语出于本申请的目的而定义，并具有以下含义。

化合物的“相关化学实体”意为所述化合物的 N-氧化物衍生物、前体药物衍生物、被保护的衍生物、单独的异构体、异构体混合物，或药学上可接受的盐或溶剂合物，本领域一般技术人员无需进行过多的实验即能加以制备。

“酰基”意为 H-CO-或烷基-CO-基团，其中的烷基如本文所述。

“酰基氨基”是酰基-NH-基团，其中的酰基如本文所定义。

“烷氧基”意为烷基-O-基团，其中的烷基如本文所述。典型的烷氧基包括烯丙氧基、二氟甲氧基、甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、正丙氧基、

异丙氧基、正丁氧基和庚氧基。

“烃氧基羰基”意为烃基-O-CO-基团，其中的烃基如本文所述。典型的烃氧基羰基包括甲氧基羰基和乙氧基羰基。

“烃基”本身意为直链或支链、饱和或不饱和的脂族基团，具有所示碳原子数(例如(C₁₋₆)烃基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基烯丙基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基等)。当烃基与另一基团一起时(例如芳基烃基)则意为直链或支链、饱和或不饱和的脂族二价基团，具有所示碳原子数，或当原子数未标出时则意为键(例如(C₆₋₁₂)芳基(C₀₋₆)烃基包括苯基、苄基、苯乙基、1-苯基乙基、3-苯基丙基等)。本技术领域的人员应能理解，当烃基代表不饱和脂族基团时，这类基团不得通过所述不饱和脂族基团的碳碳多重键直接与氧、氮或硫原子连接。

“亚烃基”，除非另行指出，意为直链或支链、饱和或不饱和脂族二价基团，具有所示碳原子数，(C₁₋₂)亚烃基包括亚甲基(-CH₂-)和亚乙基(-CH₂CH₂-)。本技术领域的人员应能理解，当亚烃基代表不饱和脂族二价基团时，这类基团不得通过所述不饱和脂族二价基团的碳碳多重键直接与氧、氮或硫原子连接。

“亚烃基二氧基”意为-O-亚烃基-O-基团，其中亚烃基如上所定义。典型的亚烃基二氧基包括亚甲基二氧基和亚乙基二氧基。

“烃基亚磺酰基”意为烃基-SO-基团，其中的烃基如上文所述。优选的烃基亚磺酰基中的烃基是 C₁₋₄ 烃基。

“烃基磺酰基”意为烃基-SO₂-基团，其中的烃基如上文所述。优选的烃基磺酰基中的烃基是 C₁₋₄ 烃基。

“烃基硫基”意为烃基-S-基团，其中的烃基如上文所述。典型的烃基硫基包括甲基硫基、乙基硫基、异丙基硫基以及庚基硫基。

“芳香族基”意为其组成原子构成不饱和环状系统的基团，该环状系统中所有原子均是 sp² 杂化原子而且 π 电子的总数等于 4n+2。

“芳酰基”意为芳基-CO-基团，其中的芳基如本文所述。典型的芳酰

基包括苯甲酰基以及 1-和 2-萘甲酰基。

“芳酰基氨基”是芳酰基-NH-基团，其中芳酰基如上文所定义。

“芳基”作为基团或基团的一部分，表示：(i)可选取代的 6 至 12 个碳原子的单环或多环芳香族碳环部分，例如苯基或萘基；或(ii)可选取代的部分饱和多环芳香族碳环部分，其中芳基和环烷基或环烯基被稠合在一起以形成环状结构，例如四氢萘环、茛基或 2,3-二氢化茛环。除非另有定义，芳基可以被一个或多个芳基取代基取代，所述取代基可以相同或不同，该“芳基取代基”包括例如酰基、酰基氨基、炔氧基、炔氧基羰基、亚炔基二氧基、炔基亚磺酰基、炔基磺酰基、炔基硫基、芳酰基、芳酰基氨基、芳基、芳基炔氧基、芳基炔氧基羰基、芳基炔基硫基、芳氧基、芳氧基羰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、芳基硫基、羧基(或酸性生物电子等排体)、氰基、环烷基、卤素、杂芳酰基、杂芳基、杂芳基炔氧基、杂芳酰基氨基、杂芳氧基、杂环烷基、羟基、硝基、三氟甲基、 $-NY^3Y^4$ 、 $-CONY^3Y^4$ 、 $-SO_2NY^3Y^4$ 、 $-NY^3-C(=O)$ 炔基、 $-NY^3SO_2$ 炔基，或炔基，可选地被芳基、杂芳基、羟基或 $-NY^3Y^4$ 取代(其中 Y^3 和 Y^4 独立地是氢、炔基、芳基、芳基炔基、环烷基、杂芳基或杂芳基炔基；或 $-NY^3Y^4$ 基团可形成环胺)。典型的可选取代的(C_{6-12})芳基包括但不限于联苯基、溴苯基、氯苯基、二氯苯基、二氟甲氧基苯基、二甲基苯基、乙氧基羰基苯基、氟苯基、异丙基苯基、甲氧基苯基、甲基苯基、甲基磺酰基苯基、萘基、五氟苯基、苯基、三氟甲氧基苯基、三氟甲基苯基等。如本申请用于定义与 R^6 基连接的取代基，可选取代的(C_{6-12})芳基包括三氟甲氧基苯基、二氟甲氧基苯基、4-氟苯基等。

“芳基炔氧基”意为芳基炔基-O-基团，其中的芳基炔基如上文所述。典型的芳基炔氧基包括苄氧基和 1-或 2-萘甲氧基。

“芳基炔氧基羰基”意为芳基炔基-O-CO-基团，其中的芳基炔基如上文所述。典型的芳基炔氧基羰基是苄氧基羰基。

“芳基炔基硫基”意为芳基炔基-S-基团，其中的芳基炔基如上文所述。典型的芳基炔基硫基是苄基硫基。

“芳氧基”意为芳基-O-基团，其中的芳基如上文所述。典型的芳氧基包括苯氧基和萘氧基，各自可选地被取代。

“芳氧基羰基”意为芳基-O-C(=O)-基团，其中的芳基如上文所述。典型的芳氧基羰基包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。

“芳基亚磺酰基”意为芳基-SO-基团，其中的芳基如上文所述。

“芳基磺酰基”意为芳基-SO₂-基团，其中的芳基如上文所述。

“芳基硫基”意为芳基-S-基团，其中的芳基如上文所述。典型的芳基硫基包括苯基硫基和萘基硫基。

“环烷基”意为饱和或部分不饱和、含有所示环碳原子数的单环、稠合双环或桥连多环组合，及其任何碳环酮、硫酮或亚氨基酮衍生物(例如(C₃₋₁₂)环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、2,5-环己二烯基、二环[2.2.2]辛基、金刚烷-1-基、十氢萘基、氧代环己基、二氧代环己基、硫代环己基、2-氧代二环[2.2.1]庚-1-基等等)。本技术领域的人员应能理解，当环烷基代表不饱和环状组合时，这类环不得通过碳碳多重键直接与氧、氮或硫原子连接。

“亚环烷基”意为两价的饱和或部分不饱和、含有所示环碳原子数的单环或桥连多环组合，及其任何碳环酮、硫酮或亚氨基酮衍生物。

“杂芳酰基”意为杂芳基-C(=O)-基团，其中的杂芳基如本文所述。典型的杂芳基包括吡啶基羰基。

“杂芳酰基氨基”意为杂芳酰基-NH-基团，其中的杂芳基如上文所述。

“杂芳基”作为基团或基团的一部分，表示：(i)可选取代的具有约 5 至约 13 个环原子的芳香族单环或多环有机部分，其中一个或多个环原子是碳以外的元素，例如氮、氧或硫(这类基团的实例包括苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、中氮茛基、异噁唑基、异喹啉基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、1,3,4-噻二唑基、噻唑基、噻吩基以及三唑基，可选地被一个或多个如上所定义的芳基取代基取代，除非另有定义)；(ii)可选取代的部分饱和的多环杂碳环部分，其中杂芳基和环

烃基或环烯基稠合在一起形成环状结构(这类基团的实例包括 4-氮杂全氢茚基, 可选地被一个或多个如上所定义的“芳基取代基”取代, 除非另有定义)。可选的取代基包括一个或多个如上所定义的“芳基取代基”, 除非另有定义。如本申请用于定义 R^6 所用的取代基, 可选取代的杂(C_{5-13})芳基包括苯并噁唑-2-基、5-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-异丙基异噁唑-3-基、5-(5-甲基异噁唑-3-基)-噁唑-2-基、噁唑-2-基、3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基、3-(四氢-吡喃-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基、5-噻吩-2-基噁唑-2-基、5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基等。

“杂芳基烃氧基”意为杂芳基烃基-O-基团, 其中的杂芳基烃基如上文所述。典型的杂芳氧基包括可选取代的吡啶基甲氧基。

“杂芳氧基”意为杂芳基-O-基团, 其中的杂芳基如上文所述。典型的杂芳氧基包括可选取代的吡啶氧基。

“杂环烃基”意为如本申请所定义的环烃基, 但其所示一个或多个的环碳原子被选自-N=、-NR-、-O-或-S-的杂原子部分取代, 其中 R 是氢、(C_{1-6})烃基、保护基或代表作为与环氮原子连接点的自由价, 及其任何碳环酮、硫酮或亚氨基酮衍生物(例如术语杂(C_{5-12})环烃基包括咪唑烷基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基等)。适合的保护基包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基等。未被保护的衍生物和被保护的衍生物都属于本发明的范围。

“亚杂环烃基”意为如本申请所定义的亚环烃基, 但所示的一个或多个环碳原子被选自-N=、-NR-、-O-、-S-或-S(O)₂-的杂原子部分取代, 其中 R 是氢、(C_{1-6})烃基或保护基。

本公开中所使用的“异构体”意为具有相同的分子式但其中原子的本质和结合顺序不同或原子的空间排列不同的本发明的化合物。原子空间排列不同的异构体被称为“立体异构体”。相互不互为镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”, 而其镜像不能互相重叠的立体异构体则被称为“对映异构

体”或有时被称为“光学异构体”。与四个互不相同的取代基相连接的碳原子被称为“手性中心”。具有一个手性中心的化合物具有两种手性相反的对映体形式。“外消旋混合物”同时含有两种对映异构体，其比例为 1:1。但是，就本申请而言，当两种对映异构体同时存在时，则无论它们之间的比例如何，均采用外消旋混合物。具有一个以上手性中心的化合物具有 2^{n-1} 对映体对，其中 n 是手性中心的数目。具有一个以上手性中心的化合物可以以单独的非对映异构体的形式而存在，或作为非对映异构体混合物，称为“非对映异构混合物”。当存在一个手性中心时，立体异构体可以以该手性中心的绝对构型表征。绝对构型是指与手性中心相连的取代基的空间排列。对映异构体以它们手性中心的绝对构型表征，并根据 Cahn、Ingold 和 Prelog 所提出的 *R*-和 *S*-顺序规则加以说明。立体化学命名的惯例、确定立体化学结构的方法以及分离立体异构体的方法，在本技术领域内是众所周知的(例如参阅《高等有机化学》，第 4 版, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992)。应该理解，本公开中用于描述本发明化合物的名称和例证意为包括所有可能的立体异构体。因此，例如，吗啉-4-甲酸{1-[1-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺这一名称意味着包括吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺和吗啉-4-甲酸{(R)-1-[(R)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺及其任何混合物，外消旋或其它类型。

“N-氧化物衍生物”意为其中的氮处于氧化状态(即 N-O)的本发明化合物的衍生物，且具有所需的药理学活性。

“药学上可接受的”意为它可用于制备药物组合物，该药物组合物通常是安全、非毒性的，而且在生物学上或其它方面都没有消极作用，并在兽医学用途以及人类医药用途方面均是可接受的。

“药学上可接受的盐”意为本发明化合物的盐，它们是如上所定义的药学上可接受的，且具有所需的药理学活性。这类盐包括与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等或与如下有机酸形成的酸加成盐：乙酸、丙

酸、己酸、庚酸、环戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、邻-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲基磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对氯苯磺酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等。

药学上可接受的盐还包括当存在的酸性质子能够与无机碱或有机碱反应而形成的碱加成盐。可接受的无机碱包括氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铝和氢氧化钙。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨基丁三醇、*N*-甲基葡糖胺等。

“前体药物”意为可在体内经代谢作用转化为本发明化合物的化合物。例如含有羟基的本发明化合物的酯可在体内经水解而转化为母体分子。同样，含有羧基的本发明化合物的酯可在体内经水解而转化为母体分子。含有羟基的本发明化合物的适当的酯有例如乙酸酯、柠檬酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、富马酸酯、马来酸酯、亚甲基-双-*b*-羟基萘甲酸酯、龙胆酸酯、羟乙磺酸酯、二对甲苯酰酒石酸酯、甲基磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯、环己基氨基磺酸酯以及奎尼酸酯。含有羧基的本发明化合物的适当的酯有例如 F. J. Leinweber 在 *Drug Metab. Res.*, 1987, 18, 379 页中所述的那些酯。含有羟基的本发明化合物的一类尤为有用的酯可从选自 Bundgaard 等在 *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 2503-2507 中所述的那些酸制备，它们包括取代的氨基甲基苯甲酸酯，例如二烷基氨基甲基苯甲酸酯，其中两个烷基可连接在一起和/或隔有氧原子或可选取代的氮原子，例如烷基化氮原子，尤其是吗啉甲基苯甲酸酯，例如 3-或 4-(吗啉甲基)-苯甲酸酯，以及(4-烷基哌嗪-1-基)苯甲酸酯，例如 3-或 4-(4-烷基哌嗪-1-基)苯甲酸酯。

“被保护的衍生物”意为其中一个或多个反应位点被保护基封闭的本发明化合物的衍生物。本发明化合物的被保护的衍生物可用于制备本发明

化合物，或其本身也可以是有有效的组织蛋白酶 S 抑制剂。关于较完整的适当保护基的目录，可参阅《有机合成中的保护基团》(T. W. Greene, 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc., 1999)。

“治疗有效量”意为当施用于某种动物以治疗某种疾病时，足以使这种治疗对该疾病产生疗效的剂量。

“治疗”意为本发明化合物的任何施用，包括：

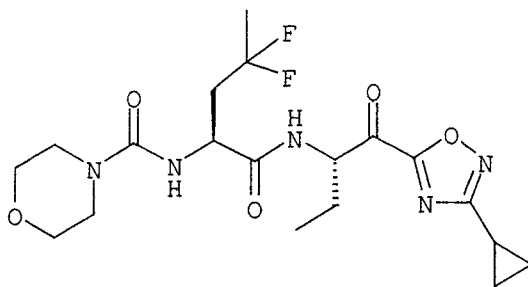
(1) 在可能易患该疾病、但尚未经历或显现该疾病病理或症状的动物中预防疾病发生，

(2) 在正经历或显现该疾病病理或症状的动物中抑制疾病(即阻止该病理和/或症状的进一步发展)，或

(3) 在正经历或显现该疾病病理或症状的动物中使病情好转(即逆转该病理和/或症状)。

命名：

本发明化合物以及用于其制备的中间体和原料按照 IUPAC 规则命名，其中的特性基团作为主基的递减优先次序如下：酸、酯、酰胺等。或者，该化合物根据 AutoNom 4.0 软件(Beilstein Information Systems, Inc.)命名。[例如，式(I)化合物，其中 R^1 是吗啉-4-羰基、 X^1 是亚甲基、 R^5 是甲基、 R^2 是 H 以及 A 是 R^3 R^4 ，其中 R^3 是乙基、 R^4 是 H 以及 X^2 是 $C(O)R^6$ ，其中 R^6 是 3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基；即具有如下结构的化合物：



被命名为吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟丁基}-酰胺。

然而，应该理解，对于同时以结构式和命名提及的某一具体化合物，如果结构式和命名互不一致，则以结构式为准。

作为本发明特征的其新颖性的各种特点将在所附的、并构成本公开一部分的权利要求中特别指出。为了更深刻地理解本发明、它的实施优势以及起应用所达到的特定目的，应参考以下说明，其中举例说明和叙述了本发明的优选实施例。

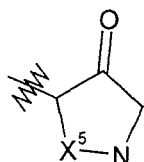
优选实施方式的详细说明

关于上述式(I)的化合物，以下是具体的几类：

X^1 可特别地代表亚甲基。



A可特别地代表 R^3 其中： R^3 是H、(C₆₋₁₂)芳基(C₂₋₆)烷基或可选地被- X^6OR^9 的(C₁₋₆)烷基[其中 X^6 是键且 R^9 是(C₁₋₆)烷基]； R^4 是H或(C₁₋₆)烷基； X^2 是CHO、CN或C(O) R^6 [其中 R^6 是可选地被(C₁₋₉)烷基、(C₃₋₁₂)环烷基、(C₆₋₁₂)芳基或杂(C₅₋₁₃)芳基的杂(C₅₋₁₃)芳基]。



A也可特别地代表 X^5 ，其中 X^5 是亚丙基且 R^{11} 是-C(O) OR^{13} 或-S(O)₂ R^{13} ，其中 R^{13} 是烷基或(C₆₋₁₂)芳基。

R^1 可特别地代表 $R^{13}C(O)-$ ，其中 R^{13} 是杂(C₅₋₁₂)环烷基。

R^1 也可特别地代表 $R^{13}OC(O)-$ ，其中 R^{13} 是(C₆₋₁₂)芳基(C₁₋₆)烷基。

R^1 也可特别地代表(C₁₋₉)烷基。

R^1 也可特别地代表杂(C₅₋₁₂)环烷基。

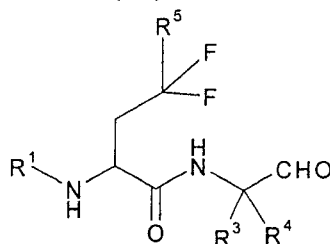
R^2 可特别地代表 H 。

R^5 可特别地代表 (C_{1-9}) 烷基。

R^5 也可特別地代表 (C_{6-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烴基。

特别种类:

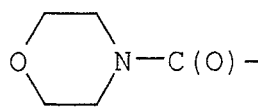
一组特别的本发明化合物是式(Ia)的化合物:



(Ia)

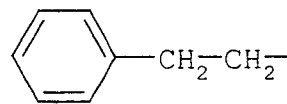
其中 R¹、R³、R⁴和 R⁵如上所述，以及它们相应的 N-氧化物、它们的前体药物、它们的被保护的衍生物、它们的单独异构体和异构体混合物；以及这类式(Ia)化合物以及它们的 N-氧化物、它们的前体药物、它们的被保护的衍生物、它们的单独异构体和异构体混合物的药学上可接受的盐和溶剂合物(例如水合物)。

实例有式(Ia)化合物, 其中 R^1 是 $R^{13}C(O)-$ 且 R^{13} 是杂(C_{5-12})环烷基。



特别的实例有式(Ia)化合物, 其中 R¹是 。

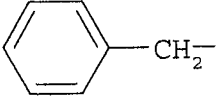
实例有式(Ia)化合物, 其中 R^3 是 H、(C₆₋₁₂)芳基(C₁₋₆)烷基或(C₁₋₆)烷基。



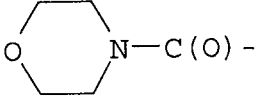
特别的实例有式(Ia)化合物，其中 R³ 是 H、 或 $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$

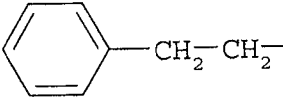
实例有其中 R^4 是 H 或甲基的式(Ia)化合物。

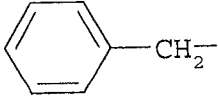
实例有其中 R^5 是 (C_{6-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基的式 (Ia) 化合物。

特别的实例有其中 R^5 代表  的式(Ia)化合物。

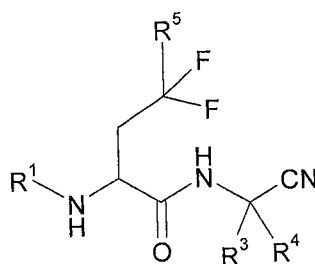
一组特别的本发明化合物是式(Ia)的化合物, 其中: R^1 是 $R^{13}C(O)-$ (尤

其是 ); R^3 是 H、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基(尤其是

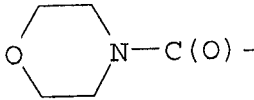
)或 (C_{1-6}) 烷基(尤其是 $CH_3-CH_2-CH_2-$); R^4 是 H 或甲基且

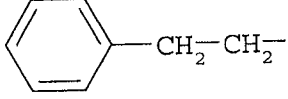
R^5 是 (C_{6-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基(尤其是 )。

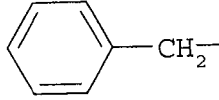
一组特别的本发明化合物是式(Ib)的化合物,



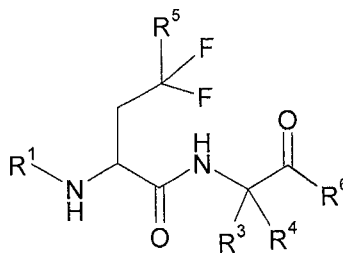
(Ib)

其中: R^1 是 $R^{13}C(O)-$ (尤其是 ); R^3 是 H、 (C_{6-12}) 芳基 (C_{1-6})

烷基(尤其是 )或 (C_{1-6}) 烷基(尤其是 CH_3-CH_2-); R^4 是 H 或

甲基且 R^5 是 (C_{6-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基(尤其是 )。

另一组特别的本发明化合物是式(Ic)的化合物:

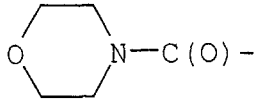


(Ic)

其中 R¹、R³、R⁴、R⁵和 R⁶是如上所述，以及它们相应的 N-氧化物、它们的前体药物、它们的被保护的衍生物、它们的单独异构体和异构体混合物；

以及这类式(Ic)化合物以及它们的 N-氧化物、它们的前体药物、它们的被保护的衍生物、它们的单独异构体和异构体混合物的药学上可接受的盐和溶剂合物(例如水合物)。

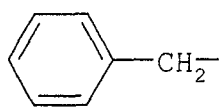
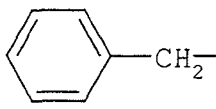
实例有式(Ic)化合物, 其中 R^1 是 $R^{13}C(O)-$ 且 R^{13} 是杂(C_{5-12})环烷基。特

别的实例有式(Ic)化合物, 其中 R^1 是 。

实例有式(Ic)化合物, 其中 R^3 是可选地被 $-X^6OR^9$ [其中 X^6 是键且 R^9 是(C_{1-6})烷基]取代的(C_{1-6})烷基。特别的实例有式(Ic)化合物, 其中 R^3 是 CH_3-CH_2- 、 $CH_3-CH_2-CH_2-$ 或 CH_3-O-CH_2- 。

实例有其中 R^4 是 H 或甲基的式(Ic)化合物。实例有其中 R^4 是 H 的式(Ic)化合物。

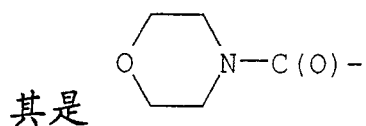
实例有式(Ic)化合物, 其中 R^5 是(C_{1-9})烷基或(C_{6-12})芳基(C_{1-6})烷基。特别的实例有式(Ic)化合物, 其中 R^5 代表 $CH_3CH_2CH_2$ 或 CH_3CH_2 或 CH_3 或

。特别的实例有其中 R^5 代表  的式(Ic)化合物。

实例有式(Ic)化合物, 其中 R^6 是杂(C_{5-13})芳基, 可选地被(C_{1-9})烷基、(C_{3-12})环烷基、(C_{6-12})芳基或杂(C_{5-13})芳基取代。典型的可选取代的杂(C_{5-13})芳基包括可选取代的苯并噁唑基、噁二唑基、异噁唑基或噁唑基。实例有式(Ic)化合物, 其中 R^6 是苯并噁唑-2-基、5-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-环丙基-1,2,4-噁二唑-2-基、5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-异丙基异噁唑-3-基、5-(5-甲基异噁唑-3-基)-噁唑-2-基、5-(5-甲基噁吩-2-基)-噁唑-2-基、噁唑-2-基、3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-噁吩-2-基噁唑-2-基、5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基等。其中 R^6 是苯并噁唑-2-基、3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基、噁唑-2-基的式(Ic)化

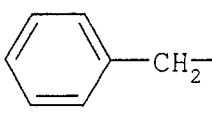
合物是特别的实例。

一组特别的本发明化合物是式(Ic)的化合物, 其中: R^1 是 $R^{13}C(O)-$ (尤

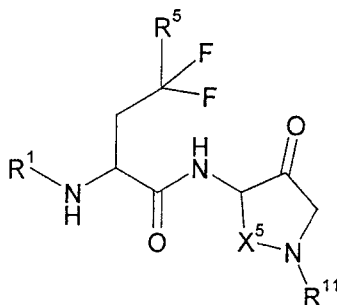


); R^3 是可选地被 X^6OR^9- (尤其是 CH_3-CH_2- 、

$CH_3-CH_2-CH_2-$ 或 CH_3-O-CH_2-) 取代的 (C_{1-6}) 烷基; R^4 是 H 且 R^5 是 (C_{1-9}) 烷基或

(C_{6-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烷基(尤其是 ); R^6 是杂 (C_{5-13}) 芳基, 可选地被 (C_{1-9}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{5-12}) 环烷基、 (C_{6-12}) 芳基或杂 (C_{5-13}) 芳基(尤其是苯并噁唑-2-基、3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基、噁唑-2-基和 5-甲基异噁唑-3-基噁唑-2-基)取代。

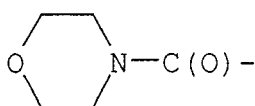
另一组特别的本发明化合物是式(Id)的化合物:



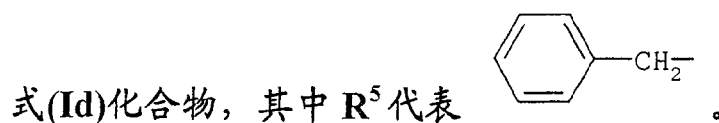
(Id)

其中 R^1 、 R^5 、 R^{11} 和 X^5 如上所述, 以及它们相应的 N-氧化物、它们的前体药物、它们的被保护的衍生物、它们的单独异构体和异构体混合物; 以及这类式(Id)化合物以及它们的 N-氧化物、它们的前体药物、它们的被保护的衍生物, 以及它们的单独异构体和异构体混合物的药学上可接受的盐和溶剂合物(例如水合物)。

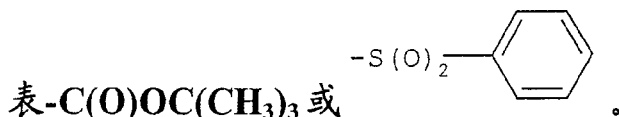
实例有式(Id)化合物, 其中 R^1 是 $R^{13}C(O)-$ 且 R^{13} 是杂 (C_{5-12}) 环烷基。特

别的实例有式(Id)化合物, 其中 R^1 是 。

实例有式(Id)化合物, 其中 R^5 是 (C_{6-12}) 芳基 (C_{1-6}) 烃基。特别的实例有

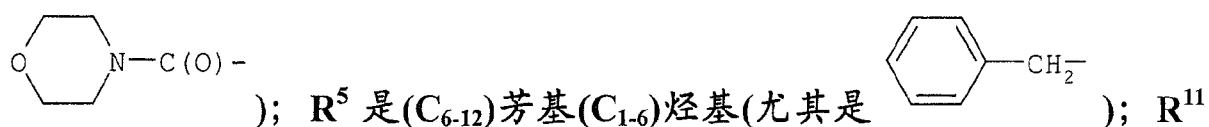


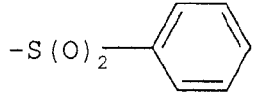
实例有式(Id)化合物, 其中 R^{11} 是 $-C(O)OR^{13}$ 或 $-S(O)_2R^{13}$, 其中 R^{13} 是烃基或 (C_{6-12}) 芳基。特别的实例有式(Id)化合物, 其中 R^{11} 代



实例有其中 X^1 是亚丙基的式(Id)化合物。

一组特别的本发明化合物是式(Id)化合物, 其中 R^1 是 $R^{13}C(O)-$ (尤其是



是 $-C(O)OR^{13}$ [尤其是 $-C(O)OC(CH_3)_3$] 或 $-S(O)_2R^{13}$ (尤其是 )
且 X^1 是亚丙基。

特别的本发明化合物包括:

吗啉-4-甲酸 {(S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸 {(S)-1-[(S)-1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸 ((S)-3,3-二氟-1-{(S)-1-[5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-羰基]-丙基氨基甲酰基}-己基)-酰胺;

吗啉-4-甲酸 {(S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸 {1-[1-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟-5-甲基-己基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟丁基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸{(S)-3,3-二氟-1-[(S)-1-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸{(S)-3,3-二氟-1-[(S)-1-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸{1-[1-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸{3,3-二氟-1-[1-(5-异丙基异噁唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-己基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸((S)-3,3-二氟-1-{1-[5-(5-甲基异噁唑-3-基)-噁唑-2-羰基]-丙基氨基甲酰基}-己基)-酰胺;

吗啉-4-甲酸{(S)-3,3-二氟-1-[(S)-1-(噁唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-4-苯基-丁基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸{(S)-3,3-二氟-4-苯基-1-[(S)-1-(5-噻吩-2-基噁唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丁基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸[1-(2-苯并噁唑-2-基-1-甲氧基甲基-2-氧代乙基氨基甲酰基)-3,3-二氟-4-苯基-丁基]-酰胺;

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-1-甲基-丁基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸[(S)-1-((S)-1-氰基-3-苯基丙基氨基甲酰基)-3,3-二氟-4-苯基-丁基]-酰胺;

吗啉-4-甲酸[(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3,3-二氟-4-苯基-丁基]-酰胺;

吗啉-4-甲酸[(S)-3,3-二氟-1-((S)-1-甲酰基-1-甲基-丁基氨基甲酰基)-4-苯基-丁基]-酰胺;

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[1-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-

二氟-4-苯基-丁基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[1-(5-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸{(S)-3,3-二氟-4-苯基-1-[(S)-1-(5-苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-丙基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺;

[(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3,3-二氟-4-苯基-丁基]-氨基甲酸苄酯;

(S)-4,4-二氟-5-苯基-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-戊酸氰基甲基酰胺;

(S)-4,4-二氟-2-异丁基氨基-5-苯基戊酸氰基甲基酰胺;

吗啉-4-甲酸[(S)-1-((S)-1-苯磺酰基-3-氧代-氮杂环庚烷-4-基氨基甲酰基)-3,3-二氟-4-苯基-丁基]-酰胺;

(S)-4-((S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酰基氨基)-3-氧代-氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯;

吗啉-4-甲酸((S)-1-((S)-1-[(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-羟基甲基]-丙基氨基甲酰基)-3,3-二氟己基)-酰胺;

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟丁基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[1-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸((S)-3,3-二氟-1-((S)-1-[5-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-3-羰基]-丙基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺;

吗啉-4-甲酸((S)-3,3-二氟-1-[1-[5-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-3-羰基]-丙基氨基甲酰基]-丁基)-酰胺;

吗啉-4-甲酸((S)-3,3-二氟-1-((R)-1-[5-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-3-羰基]-丙基氨基甲酰基)-丁基)-酰胺;

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟丁基}-酰胺;

吗啉-4-甲酸[(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3,3-二氟己基]-酰胺;

吗啉-4-甲酸((S)-3,3-二氟-1-((R)-1-[5-(5-甲基噻吩-2-基)-噁唑-2-羰基]-丙基

氨基甲酰基}-己基)-酰胺;

吗啉-4-甲酸((S)-3,3-二氟-1-((S)-1-[5-(5-甲基噻吩-2-基)-噁唑-2-羰基]-丙基氨基甲酰基}-己基)-酰胺;

以及它们相应的 N-氧化物、它们的前体药物、它们的被保护的衍生物、它们的单独异构体和异构体混合物; 以及这类式(Ia)化合物以及它们的 N-氧化物、它们的前体药物、它们的被保护的衍生物、它们的单独异构体和异构体混合物的药学上可接受的盐和溶剂合物(例如水合物)。

药理学和用途:

本发明化合物是组织蛋白酶 S 的抑制剂, 因此可用于治疗其中组织蛋白酶 S 活性促进疾病的病理和/或症状的疾病。例如, 本发明化合物可用于治疗自体免疫疾病, 包括但不限于幼年发病型糖尿病、多发性硬化症、寻常性天疱疮、格雷夫斯氏症、重症肌无力、系统性红斑狼疮、肠易激症、类风湿性关节炎和桥本氏甲状腺炎; 过敏性疾病, 包括但不限于哮喘; 以及同种异体免疫反应, 包括但不限于器官移植或组织移植。

组织蛋白酶 S 还牵涉于涉及过度弹性组织离解的疾病, 如慢性阻塞性肺病(例如肺气肿)、细支气管炎、哮喘和支气管炎中的过度气道弹性组织离解, 肺炎, 和心血管疾病, 如斑块破裂和动脉粥样化。组织蛋白酶 S 牵涉于原纤维的形成, 因此, 组织蛋白酶 S 的抑制剂可用于治疗全身性淀粉状蛋白病。

本发明化合物的半胱氨酸蛋白酶抑制活性可以通过本领域一般技术人员所知的方法测定。用于测定组织蛋白酶活性以及供试化合物对其抑制的适当的体外试验法是已知的。通常, 该试验法测量蛋白酶诱导的肽基底物的水解。测量蛋白酶抑制活性的试验细节在下文实施例 31、32、33 和 34 中详述。

本发明化合物也是组织蛋白酶 K 和 B 的抑制剂, 因此可用于治疗其中组织蛋白酶 K 和 B 活性促进疾病的病理和/或症状的疾病。例如, 本发明化合物可用于治疗疼痛、骨关节炎、骨质疏松症或癌症, 如肺癌、白

血病(B-和 T-细胞, 急性)、卵巢癌、肉瘤、卡波西氏肉瘤、肠癌、淋巴瘤症、脑瘤、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌或皮肤癌。

给药和药物组合物:

通常, 本发明化合物将经由本领域内已知的任何可利用和可接受的方式以治疗有效量给药, 单独给药或与一种或多种治疗剂联合给药。取决于疾病的严重程度、患者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力及其它因素, 治疗有效量可有很大变化。例如, 本发明化合物的治疗有效量可从每日约 1 微克/每公斤体重($\mu\text{g/kg}$)至每日约 60 毫克/每公斤体重(mg/kg), 通常约 $1\text{ }\mu\text{g/kg/日}$ 至约 20mg/kg/日 。因此, 对于 80kg 的患者而言, 治疗有效量可从约 $80\text{ }\mu\text{g/日}$ 至约 4.8g/日 , 通常从约 $80\text{ }\mu\text{g/日}$ 至约 1.6g/日 。通常, 本领域内的普通技术人员, 依靠其本人的知识和本发明的公开, 将能够确定治疗某种具体疾病的本发明化合物的治疗有效量。

本发明化合物可以以药物组合物的形式通过以下一种途径给药: 口服、全身(例如经皮、鼻内或以栓剂的形式)或肠胃外(例如肌内、静脉内或皮下)。药物组合物的形式可为片剂、丸剂、胶囊、半固体、粉末、缓释剂、溶液、混悬液、酏剂、气雾剂或任何其它适当的组合物, 并通常由与至少一种药学上可接受的赋形剂组合的本发明化合物组成。可接受的赋形剂是非毒性的、便于给药, 且不会对活性成分的治疗益处产生不利的影响。这类赋形剂可以是任何固体、液体、半固体, 或在气雾剂组合物的情况下, 可以是本领域技术人员通常容易获得的气体赋形剂。

固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、氯化钠、干燥的脱脂乳等。液体和半固体赋形剂可选自水、乙醇、甘油、丙二醇以及各种油, 包括那些石油、动物、植物或合成来源的油(例如花生油、豆油、矿物油、芝麻油等)。优选的尤其是用于注射液的液体载体包括水、盐水、葡萄糖水溶液和二醇。

取决于制剂的类型、单位剂量的大小, 赋形剂的种类以及医药科学领

域熟练人员所知的其它因素,本发明化合物在组合物中的量可有很大变化。通常,治疗特定疾病的本发明化合物的组合物可含有 0.01%w 至 10%w 的活性成分,优选 0.3%w 至 1%w,其余为一种或多种赋形剂。优选地,药物组合物以单一的单位剂量形式给药用于连续治疗,或当需要特别减轻症状时任意以单一单位剂量形式给药。在实施例 35 中描述了含有本发明化合物的代表性药物制剂。

化学:

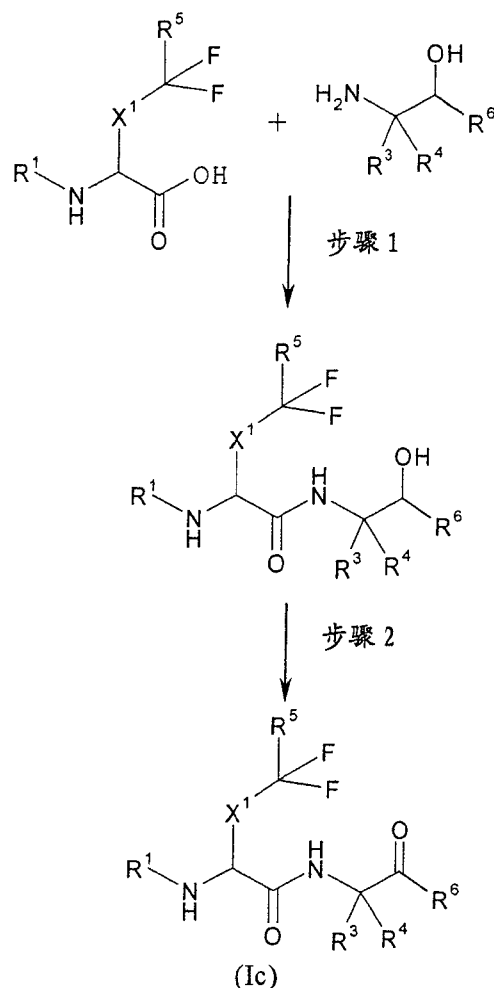
制备本发明化合物的方法:

本发明化合物可通过采用和修改已知的方法来制备,所谓已知的方法是指迄今业已使用或文献中所述的方法,例如 R.C. Larock 在《有机转换大全》(VCH publishers, 1989)中所述的那些方法。

在以下所述的各种反应中,当在最终产物中需要某些反应性功能基时,例如羟基、氨基、亚氨基、硫基或羧基,可能有必需对它们进行保护,以防它们不希望地参加反应。传统的保护基可按照标准做法加以利用,例如,可参阅 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 的“有机化学中的保护基”(John Wiley 和 Sons, 1991)。

本发明的化合物可按照反应示意图 1 进行制备:

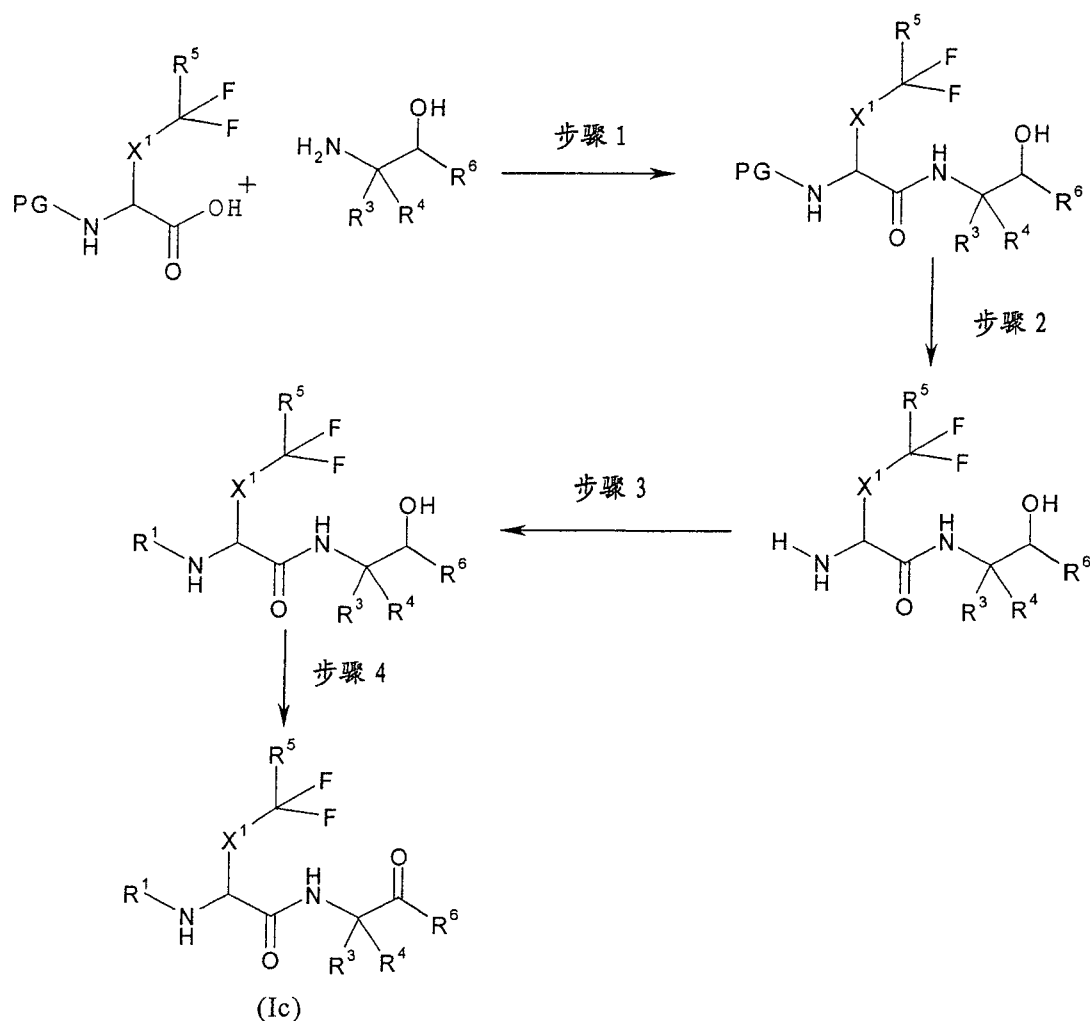
反应示意图 1



其中 X^1 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自如本发明概述中所定义。因此，在步骤 1 中，酸可与通式所示的氨基化合物缩合，以产生 β -羟基酰胺。该缩合反应可在环境温度进行，采用适当的偶联剂（例如苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(PyBOP[®])、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、*O*-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)、1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)等)，并任选地采用适当的催化剂（例如 1-羟基苯并三唑(HOBT)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)等)以及非亲核性碱（例如三乙胺、*N*-甲基吗啉等或其任何适当的组合），需 2 至 10 小时完成。然后，该 β -羟基酰胺可在步骤 2 中氧化，产生式(Ic)化合物。该氧化反应可采用 DMP(Dess-Martin periodinane)在惰性溶剂如二氯甲烷中、于约 0°C 至约室温的温度方便地进行。

或者，本发明的化合物也可按照反应示意图 2 进行制备：

反应示意图 2



其中 X¹、R¹、R³、R⁴、R⁵和 R⁶各自如本发明概述中所定义，PG 是适合的保护基。因此，在步骤 1 中，酸可与通式所示的氨基化合物缩合，产生 β-羟基酰胺。脱除保护基(步骤 2)后再引入 R¹基团(步骤 3)并氧化(步骤 4)，产生式(Ic)的化合物。

实施例：

以下实施例阐述了根据本发明的式(I)化合物(实施例)和中间体(参考例)的制备，其进一步说明本发明但不限制本发明。

¹H 核磁共振波谱(NMR)在 Varian Mercury-300 或 Unity-400 或 UnityPlus-500 或 Inova-500 型仪器上记录。在核磁共振波谱(NMR)中，相

对于四甲基硅烷的化学位移(δ)以 ppm 表示。缩写词具有以下含义: s=单峰; d=双峰; t=三重峰; m=多重峰; q=四重峰; dd=双重双峰; ddd=双重双峰的双峰。

高压液相色谱(HPLC)在 Kromasil 10 微米、100A 硅胶、4.6mm ID x 250mm 柱上进行, 采用庚烷/THF/1,2-二氯乙烷的混合物为流动相。

质谱在 Agilent 1100 系列或 MICROMASS LCT-TOF MS 仪器上进行。

薄层色谱(TLC)的 R_F 值采用 Merck 硅胶板测定。

缩写词

CBZ- 苄氧基羰基

DAST- (二乙基氨基)三氟化硫

DCM- 二氯甲烷

DMF- 二甲基甲酰胺

DMSO - 二甲基亚砷

DTT - 二硫苏糖醇

EDCI - N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐

EDTA - 乙二胺四乙酸

EtOAc - 乙酸乙酯

HOBT - 1-羟基苯并三唑水合物

MeOH - 甲醇

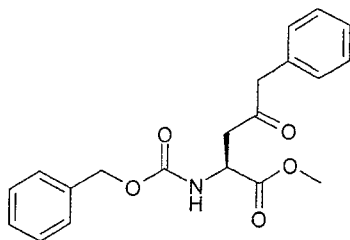
MES - 2-吗啉乙磺酸

PyBOP - (苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷六氟磷酸盐

THF - 四氢呋喃

参考例 1

(S)-2-苄氧基羰基氨基-4-氧代-5-苯基戊酸甲酯:

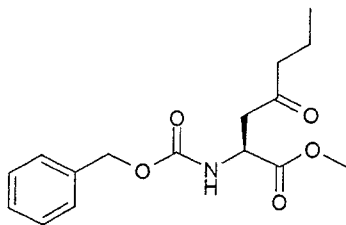


在 N_2 气氛中向溴化铜(I) (4.26mmol, 611.1mg) 在 3mL 干燥 THF 中的悬浮液加入溴化锂(8.52mmol, 740mg)在 5mL 干燥 THF 中的溶液。将混合物于室温搅拌 20min, 然后冷却至 -78°C 。先后加入苄基氯化镁溶液(20wt.% 的 THF 溶液, 4.26mmol, 3.25mL)和(S)-2-苄氧基羰基氨基-3-氯羧基丙酸甲酯[参考: Synth. Comm 1993, 23(18), 2511-2526](3.59mmol)在 7mL 干燥 THF 中的溶液。将该混合物于 -78°C 搅拌 30min, 然后用饱和 NH_4Cl (50mL)终止反应。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)萃取两次。以硫酸镁干燥有机层, 然后在真空中浓缩。将残余物经 35g 硅胶纯化, 用 EtOAc: 庚烷(1: 1)洗脱, 即得(S)-2-苄氧基羰基-氨基-4-氧代-5-苯基戊酸甲酯(1.07g, 84%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.4-7.17 (m, 10H), 5.73 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.7 (2xs, 5H), 3.24 (dd, $J=18.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.0 (dd, $J=18.2, 4.1\text{Hz}$, 1H); LC/MS: 100% 378 ($\text{M}+\text{Na}$)。

参考例 2

(S)-2-苄氧基羰基氨基-4-氧代庚酸甲酯



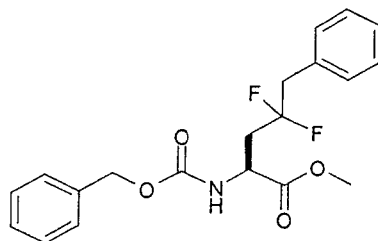
以与上述参考例 1 类似的方式进行, 但使用丙基氯化镁代替苄基氯化镁, 即制得(S)-2-苄氧基羰基氨基-4-氧代庚酸甲酯。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.35 (m, 5H), 5.78 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.2 (dd, $J=18.3, 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.96 (dd, $J=18.3, 4.1\text{Hz}$,

1H), 2.4 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.4Hz, 3H); LC/MS: 330 (M+Na).

参考例 3

(S)-2-苄氧基羰基氨基-4,4-二氟-5-苯基戊酸甲酯:

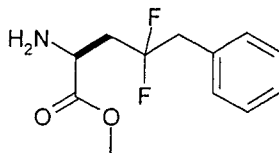


将 2-苄氧基羰基氨基-4-氧代-5-苯基戊酸甲酯(3.310g, 9.31mmol)和 DAST(7mL)的混合物于室温搅拌 3 天。将混合物用二氯甲烷(100mL)稀释并小心地加入 0.5N NaOH 溶液(150mL)。用二氯甲烷(50mL)萃取水层。以硫酸镁干燥有机层,然后在真空中浓缩。将残余物经 110g 硅胶纯化,用 EtOAc:庚烷(1:4 然后 1:3)洗脱,即得(S)-2-苄氧基羰基氨基-4,4-二氟-5-苯基戊酸甲酯(1.797g, 51.1%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.3 (m, 10H), 5.43 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.2 (t, J=16.5Hz, 2H), 2.4 (m, 2H); LC/MS: 97% 400 (M+Na).

参考例 4

(S)-2-氨基-4,4-二氟-5-苯基戊酸甲酯盐酸盐:



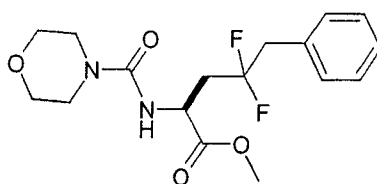
(S)-2-苄氧基羰基氨基-4,4-二氟-5-苯基戊酸甲酯(7.806g, 20.68mmol)在 120mL 甲醇中的溶液和 4M HCl 的二噁烷溶液(41.4mmol, 10.3mL)于 50psi 压力下经 10%Pd/C(1.0g)氢化。于 8 小时之后,再加入一部分 10%Pd/C(1.0g)。于 24 小时之后,用硅藻土滤板过滤以除去催化剂,并将滤液在真空中浓缩。将所得淡黄色固体溶于最少量甲醇并缓慢地加入乙醚

(150mL)中。让所得浆料老化 30min, 然后过滤。抽吸干燥白色固体, 即得(S)-2-氨基-4,4-二氟-5-苯基戊酸甲酯盐酸盐(4.950g, 85.5%)。

^1H NMR (DMSO- D_6): δ 8.6 (b, 3H), 7.3 (m, 5H), 4.26 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.3 (t, $J=17.5\text{Hz}$, 2H), 2.55 (m, 2H); LC/MS: 100% 244 (M+1)。

参考例 5

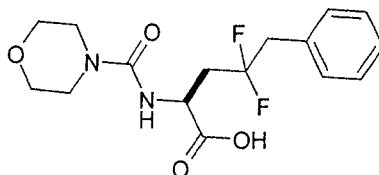
(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸甲酯:



在 N_2 气氛中向(S)-2-氨基-4,4-二氟-5-苯基戊酸甲酯盐酸盐(2.50g, 8.94mmol)和二异丙胺(22.3mmol, 2.89g)在干燥二氯甲烷(40mL)中的混合物滴加吗啉碳酰氯(13.4mmol, 2.0g)。将该混合物于室温搅拌 15 小时, 然后用水稀释(50mL)。用二氯甲烷(30mL)萃取水层。以硫酸镁干燥有机层, 然后在真空中浓缩。经 110g 硅胶纯化, 用 EtOAc:庚烷(1:1, 然后 2:1)洗脱, 即得(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸甲酯(2.82g, 88.5%)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.3 (m, 5H), 5.16 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.75 (dd, $J=13, 6\text{Hz}$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, $J=16.7\text{Hz}$, 2H), 2.4 (m, 2H)。 LC/MS: 100% 357 (M+1)。

参考例 6

(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸:



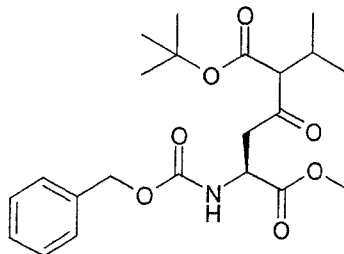
向(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸甲酯(2.81g, 7.88mmol)在 MeOH: H_2O (2:1vol, 40mL)中的溶液加入 LiOH 单水合物

(662mg, 15.76mmol)。将该混合物于室温搅拌 2.5h, 然后用水稀释(30mL)。在真空中除去甲醇。用 6N HCl 将 pH 值调节至 pH 1 并用二氯甲烷(2x30mL)萃取水层。以硫酸镁干燥有机层并在真空中浓缩, 即得(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸(2.509g, 93%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.2 (b, 1H), 7.3 (m, 5H), 5.3 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, $J=16.5\text{Hz}$, 2H), 2.4 (m, 2H); LC/MS: 94% 343 (MH^+)。

参考例 7

(S)-5-苄氧基羰基氨基-2-异丙基-3-氧代-己二酸 1-叔丁酯 6-甲酯:



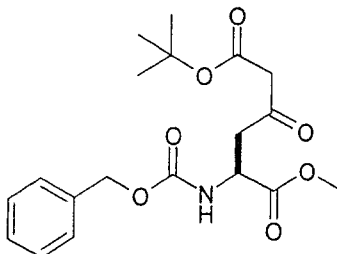
在 N_2 气氛中向冷却至 -78°C 的二异丙基胺(3.53g, 34.88mmol)在干燥 THF(20mL)中的溶液滴加正丁基锂溶液(2.5M 的己烷溶液, 34.88mmol, 13.95mL)。将该混合物于 -78°C 搅拌 30min, 然后加入 3-甲基-丁酸叔丁酯(34.88mmol, 5.52g)在 THF(40mL)中的溶液。将该混合物于 -78°C 搅拌 30min, 然后滴加(S)-2-苄氧基羰基氨基-3-氯羰基-丙酸甲基(参考: Synth. Comm 1993, 23(18), 2511-2526) (16.6mmol)在 30mL 干燥 THF 中的溶液。于 -78°C 再搅拌 2 小时之后, 用 50mL 的 1N HCl 终止反应并升温至室温。用 1N NaOH 将 pH 值调节至 pH 3 并在真空中除去 THF。用 EtOAc(2x60mL)萃取有机层。以硫酸镁干燥有机层然后在真空中浓缩。将残余物经 90g 硅胶纯化, 用 EtOAc: 庚烷(1:3 然后 1:2)洗脱, 即得(S)-5-苄氧基羰基氨基-2-异丙基-3-氧代己二酸 1-叔丁酯 6-甲酯(2.417g, 34.5%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.4 (m, 5H), 5.73 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39-3.06 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 1.45 (2s, 9H), 0.98 (d,

$J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.88 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 100% 422 (M+1).

参考例 8

(S)-2-苄氧基羧基氨基-4-氧代-己二酸 6-叔丁酯 1-甲酯:

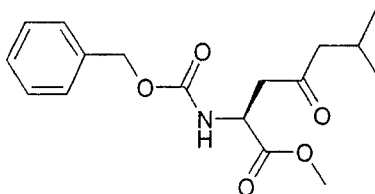


向 N-CBZ L-天冬氨酸 1-甲酯(1.00g, 3.55mmol)在干燥四氢呋喃(17mL)中的溶液加入羧基二咪唑(634.1mg, 3.91mmol)。将该混合物于室温搅拌 6 小时, 然后加入丙二酸单叔丁基酯的镁盐(1.339g, 3.91mmol) (按照 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1979, 18(1), 72-74 制备)。将该混合物于室温再搅拌 20h, 然后在真空中浓缩。将残余物在乙醚(60mL)和 0.5N HCl(60mL)之间分配。用饱和 NaHCO_3 溶液(50mL)洗涤有机层, 然后以硫酸镁干燥并在真空中浓缩。将残余物经 35g 硅胶纯化, 用 EtOAc:庚烷(1:1)洗脱, 即得(S)-2-苄氧基羧基氨基-4-氧代-己二酸 6-叔丁酯 1-甲酯(1.17g, 87%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.4 (m, 5H), 5.73 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.32 (dd, $J=18.7, 4.3\text{Hz}$, 1H), 3.13 (dd, $J=18.5, 4.1\text{Hz}$, 1H), 1.47 (s, 9H); LC/MS: 93% 402 (M+Na).

参考例 9

(S)-2-苄氧基羧基氨基-6-甲基-4-氧代-庚酸甲酯:

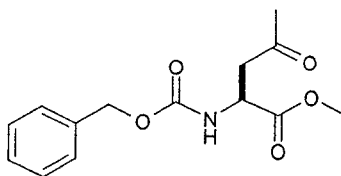


在 N_2 气氛中将 5-苄氧基羧基氨基-2-异丙基-3-氧代-己二酸 1-叔丁酯 6-甲酯(1.06g, 2.51mmol)和对甲苯磺酸单水合物(35.8mg, 0.19mmol)在甲

苯(20mL)中的溶液回流加热 6.5 小时。将该混合物冷却至室温,并在真空中浓缩。将残余物经 35g 硅胶纯化,用 EtOAc:庚烷(1:4)洗脱,即得(S)-2-苄氧基羰基氨基-6-甲基-4-氧代-庚酸甲酯(727mg, 90%)。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4 (m, 5H), 5.78 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.2 (dd, J=18.3, 4.4Hz, 1H), 2.95 (dd, J=18.2, 4.0Hz, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.7Hz, 6H); LC/MS: 77% 322 (MH⁺)。

参考例 10

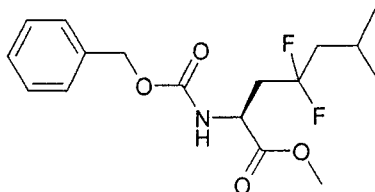
(S)-2-苄氧基羰基氨基-4-氧代-戊酸甲酯:



以与上述参考例 9 类似的方式进行,但使用 2-苄氧基羰基氨基-4-氧代己二酸 6-叔丁酯 1-甲酯,即制得(S)-2-苄氧基羰基氨基-4-氧代-戊酸甲酯。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4 (m, 5H), 5.76 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.23 (dd, J=18.4, 4.3Hz, 1H), 3.0 (dd, J=18.4, 4.3Hz, 1H), 2.18 (s, 3H); LC/MS: >85% 280 (MH⁺)。

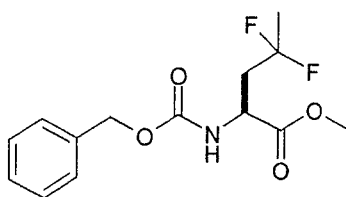
替换方法

在 N₂ 气氛中向冷却至 0°C 的碘化铜(I)在乙醚(20mL)中的悬浮液缓慢地加入甲基锂(1.6M 乙醚溶液, 21.3mmol, 13.3mL)。将该混合物于 0°C 搅拌 10min 然后冷却至-78°C。滴加 3.55mmol (S)-2-苄氧基羰基氨基-3-氯羰基-丙酸甲酯(参考: Synth. Comm 1993, 23(18), 2511-2526)在 12mL 干燥 THF 中的溶液。将该混合物于-78°C 搅拌 30min, 然后加入甲醇(2mL)以终止反应。将该混合物倒入饱和 NH₄Cl(80mL)并用乙醚(2x40mL)萃取。以硫酸镁干燥有机层并在真空中浓缩。将残余物经 35g 硅胶纯化,用 EtOAc:庚烷(1:1)洗脱,即得(S)-2-苄氧基羰基氨基-4-氧代-戊酸甲酯(261mg, 26%)。

参考例 11(S)-2-苄氧基羰基氨基-4,4-二氟-6-甲基庚酸甲酯:

将(S)-2-苄氧基羰基氨基-6-甲基-4-氧代-庚酸甲酯(915mg, 2.85mmol)和 DAST(3mL, XS)的混合物于 -35°C 搅拌 47h。将该混合物用二氯甲烷(50mL)稀释并小心地加入饱和 NaHCO_3 溶液(150mL)。用二氯甲烷(30mL)萃取水层。以硫酸镁干燥有机层并在真空中浓缩。将残余物经 35g 硅胶纯化, 用 EtOAc:庚烷(1:4)洗脱, 即得(S)-2-苄氧基羰基氨基-4,4-二氟-6-甲基庚酸甲酯(156mg, 16%)。

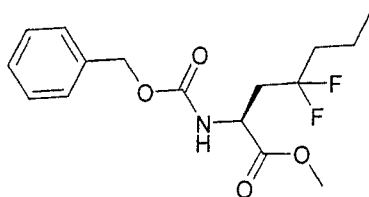
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.4 (m, 5H), 5.48 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.61 (q, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 0.98 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); LC/MS: 98% 366 ($\text{M}+\text{Na}$)。

参考例 12(S)-2-苄氧基羰基氨基-4,4-二氟-戊酸甲酯

以与上述参考例 11 类似的方式进行, 但使用(S)-2-苄氧基羰基氨基-4-氧代戊酸甲酯, 即制得(S)-2-苄氧基羰基氨基-4,4-二氟-戊酸甲酯。

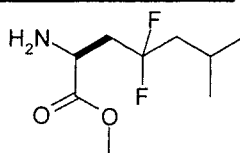
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.4 (m, 5H), 5.46 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.61 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 1.67 (t, $J=18.8\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 94% 324 ($\text{M}+\text{Na}$)。

参考例 13

(S)-2-苄氧基羰基氨基-4,4-二氟庚酸甲酯

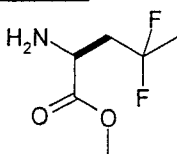
以与上述参考例 11 类似的方式进行，但使用(S)-2-苄氧基羰基氨基-4-氧代庚酸甲酯，即制得(S)-2-苄氧基羰基氨基-4,4-二氟庚酸甲酯。

LC/MS: 96% 330 (MH⁺), 352 (M+Na)。

参考例 14(S)-2-氨基-4,4-二氟-6-甲基庚酸甲酯盐酸盐:

(S)-2-苄氧基羰基氨基-4,4-二氟-6-甲基庚酸甲酯(333mg, 0.97mmol)在甲醇(10mL)中的溶液和 4M HCl 的二噁烷溶液(4mmol, 1mL)于 55psi 压力下经 10%Pd/C(150mg)氢化。于 7 小时之后，再加入一部分 10%Pd/C(200mg)并恢复氢化。5.5 小时之后，反应仍无进展。将催化剂滤去并将滤液在真空中浓缩并施加氢化条件。于 6.5 小时之后，用硅藻土滤板过滤以除去催化剂，并将滤液在真空中浓缩，即得(S)-2-氨基-4,4-二氟-6-甲基庚酸甲酯盐酸盐，为黄色粘性固体(240mg, 定量)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.8 (b, 3H), 4.35 (b, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 1.9 (m, 3H), 0.99 (d, J=6.2Hz, 6H); LC/MS: 90% 210 (M+1)。

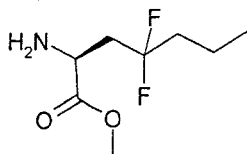
参考例 15(S)-2-氨基-4,4-二氟-戊酸甲酯盐酸盐:

以与上述参考例 14 类似的方式进行，但使用(S)-2-苄氧基羰基氨基-4,4-二氟-戊酸甲酯，即制得(S)-2-氨基-4,4-二氟-戊酸甲酯盐酸盐。

^1H NMR (CDCl_3): δ 4.8 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.4-2.8 (m, 2H), 1.73 (t, $J=18.9\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 100% 168 ($\text{M}+1$)。

参考例 16

(S)-2-氨基-4,4-二氟庚酸甲酯盐酸盐

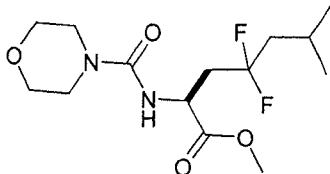


以与上述参考例 14 类似的方式进行，但使用(S)-2-苄氧基羰基氨基-4,4-二氟庚酸甲酯，即制得(S)-2-氨基-4,4-二氟庚酸甲酯盐酸盐。

LC/MS: 100% 196 (MH^+)。

参考例 17

(S)-4,4-二氟-6-甲基-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸甲酯:



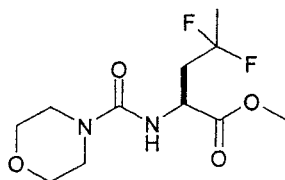
在 N_2 气氛中向(S)-2-氨基-4,4-二氟-6-甲基庚酸甲酯盐酸盐(238mg, 0.97mmol)和二异丙胺(2.42mmol, 313mg)在干燥二氯甲烷(5mL)中的混合物滴加吗啉碳酰氯(1.45mmol, 218mg)。将该混合物于室温搅拌 23h，然后用二氯甲烷(25mL)稀释并用稀 HCl(30mL)和饱和 NaHCO_3 (30mL)洗涤。以硫酸镁干燥有机层并在真空中浓缩。经 12g 硅胶纯化，用 EtOAc:庚烷(1:1，然后 2:1)洗脱，即得(S)-4,4-二氟-6-甲基-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸甲酯(206mg, 66%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 5.2 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 4.72 (dd, $J=13, 6\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 0.99 (d,

$J=6.4\text{Hz}$, 6H); LC/MS: 90% 345 ($M+\text{Na}$).

参考例 18

(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-戊酸甲酯:

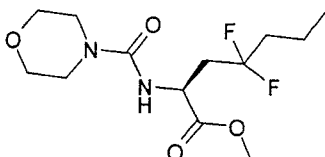


以与上述参考例 17 类似的方式进行, 但使用(S)-2-氨基-4,4-二氟-戊酸甲酯盐酸盐, 即制得(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-戊酸甲酯。

^1H NMR (CDCl_3): δ 5.18 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.71 (q, $J=7\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.37-2.55 (m, 2H), 1.67 (t, $J=18.7\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 100% 303 ($M+\text{Na}$).

参考例 19

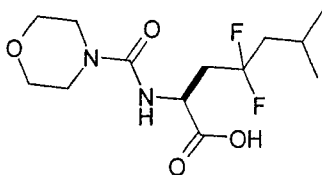
(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸甲酯:



以与上述参考例 17 类似的方式进行, 但使用(S)-2-氨基-4,4-二氟庚酸甲酯盐酸盐, 即制得 (S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸甲酯。LC/MS: 100% 309 ($M\text{H}^+$).

参考例 20

(S)-4,4-二氟-6-甲基-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸:

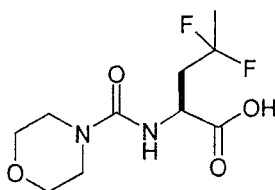


向甲酯(205mg, 0.63mmol)在 MeOH:H₂O(2:1vol, 4mL)中的溶液加入 LiOH 单水合物(80mg, 1.9mmol)。将该混合物于室温搅拌 21h, 然后用水稀释(15mL)并用乙醚(20mL)萃取。用 1N HCl 将水层的 pH 值调节至 pH 1 并用二氯甲烷(2x20mL)萃取。以硫酸镁干燥有机层并在真空中浓缩, 即得 (S)-4,4-二氟-6-甲基-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸(168mg, 86%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.4 (b, 1H), 5.3 (d, J=6.2Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.5 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.0 (d, J=6.6Hz, 6H); LC/MS: 90% 309 (M+1)。

参考例 21

(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-戊酸:

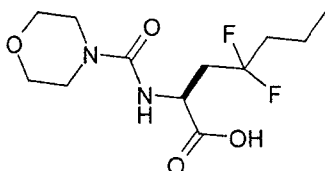


以与上述参考例 20 类似的方式进行, 但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-戊酸甲酯, 即制得(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-戊酸。

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.9 (b, 1H), 5.29 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.38-2.65 (m, 2H), 1.70 (t, J=18.9Hz, 3H); LC/MS: 100% 267 (M+ 1)。

参考例 22

(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸

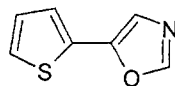


以与上述参考例 20 类似的方式进行, 但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸甲酯, 即制得(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸。

^1H NMR (CDCl_3): δ 5.3 (b, 1H), 5.25 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.6-2.3 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.0 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 83% 295 ($M+1$).

参考例 23

5-噻吩-2-基噁唑

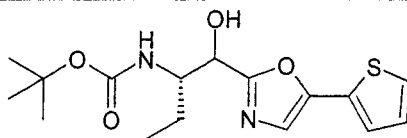


在 N_2 气氛中向对甲苯磺酰基甲肼(3.0g, 15.36mmol)和噻吩-2-甲醛(1.72g, 15.36mmol)在甲醇(45mL)中的溶液加入碳酸钾(2.12g, 15.36mmol)。将该混合物回流加热 5 小时, 然后冷却并在真空中浓缩(冷水浴)。将残余物在乙醚(100mL)和水(100mL)之间分配。用水(100mL)洗涤有机层, 以硫酸镁干燥, 然后在真空中浓缩。将残余物经 35g 硅胶纯化, 用乙酸乙酯: 庚烷(1:5)洗脱, 即得 5-噻吩-2-基噁唑(0.852g, 37%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.9 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (dd, $J=5, 3.8\text{Hz}$, 1H); LC/MS: 100% 152 ($M+1$).

参考例 24

{(S)-1-[羟基-(5-噻吩-2-基噁唑-2-基)-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯



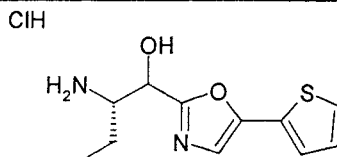
向 5-噻吩-2-基噁唑(0.85g, 5.62mmol)在干燥 THF(4mL)中的溶液加入三乙基硼烷(1.0M THF 溶液, 5.62mmol, 5.62mL)。将该混合物于室温搅拌 45min, 然后冷却至 -78°C 并滴加正丁基锂(1.6M 己烷溶液, 5.62mmol, 3.51mL)。将该混合物于 -78°C 搅拌 45min, 然后缓慢地加入(1-甲酰基丙基)-氨基甲酸叔丁酯(2.81mmol, 0.526g)在干燥 THF(3mL)中的溶液。将该混合物于 -78°C 搅拌 4h, 然后升温至 0°C 并加入 30mL 10%(vol) HOAc 的乙

醇溶液以终止反应。将该混合物于室温搅拌 18 小时，然后在真空中浓缩。将残余物经 90g 硅胶纯化，用乙酸乙酯:庚烷(1:2 然后 1:1)洗脱，即得 {(S)-1-[羟基-(5-噻吩-2-基噁唑-2-基)-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(363mg, 38%)，为黄色油。

^1H NMR (CDCl_3): δ (异构体混合物) 7.35 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 4.9 (m, 2H), 4.0 (b, 1H), 3.6 (m, 1H), 1.8-1.55 (m, 2H), 1.4 和 1.3 (2s, 9H), 1.0 和 0.9 (2t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 100 339 ($M+1$)。

参考例 25

(S)-2-氨基-1-(5-噻吩-2-基噁唑-2-基)-丁-1-醇盐酸盐

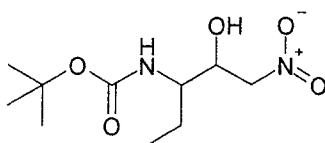


向{(S)-1-[羟基-(5-噻吩-2-基噁唑-2-基)-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(361mg, 1.07mmol)在干燥二氯甲烷(3mL)中的溶液加入 4N HCl 的二噁烷溶液(3.0mL, XS)。将该混合物于室温搅拌 16h，然后在真空中浓缩，即得 (S)-2-氨基-1-(5-噻吩-2-基噁唑-2-基)-丁-1-醇盐酸盐，为褐色固体(定量)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.5 (dd, $J=5.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.4 (dd, $J=3.6, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.1 (dd, $J=5, 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.8 (m, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.3 (b, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.0 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 100% 239 ($M+1$)。

参考例 26

(1-乙基-2-羟基-3-硝基丙基)-氨基甲酸叔丁酯



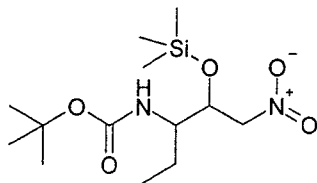
向(1-甲酰基丙基)-氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 5.34mmol)在干燥 THF(10mL)和乙醇中的溶液先后加入硝基甲烷(3.91g, 64.09mmol)和三乙胺(2.70g,

26.7mmol)。将该混合物于室温搅拌 22h，然后在真空中浓缩。将残余物用乙醚(50mL)稀释并用浓 NH_4Cl (60mL)洗涤。将醚层以硫酸镁干燥并在真空中浓缩。将残余物经 35g 硅胶纯化，用乙酸乙酯:庚烷(1:3)洗脱，即得所需的醇(1.09g, 82%)，为淡黄色油状固体。

^1H NMR (CDCl_3): δ 4.2-4.8 (m, 4H), 3.15-3.8 (m, 2H), 1.69-1.6 (m, 2H), 1.47 (2xs, 9H), 1.02 和 1.0 (2xt, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 2 异构体, 总计 100% 149 (M-BOC+1)。

参考例 27

(1-乙基-3-硝基-2-三甲基硅烷氧基丙基)-氨基甲酸叔丁酯

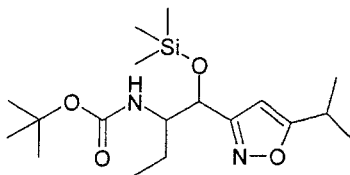


在 N_2 气氛中向(1-乙基-2-羟基-3-硝基丙基)-氨基甲酸叔丁酯(1.83g, 7.37mmol)和三乙胺(1.49g, 14.75mmol)在干燥二氯甲烷(25mL)中的混合物加入氯化三甲基硅烷(1.20g, 11.05mmol)。将该混合物于室温搅拌 24h，然后用 40mL 二氯甲烷稀释并用水(40mL)洗涤。以硫酸镁干燥有机层并在真空中浓缩。将残余物经 110g 硅胶纯化，用乙酸乙酯:庚烷(1:4)洗脱，即得(1-乙基-3-硝基-2-三甲基硅烷氧基丙基)-氨基甲酸叔丁酯(1.505g, 86%)，为无色油。

^1H NMR (CDCl_3): δ 4.4-4.65 (m, 4H); 3.55 (m, 1H), 1.2-1.7 (m, 11H), 0.98 (2xt, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 0.13 (2s, 9H); LC/MS: 2 异构体, 总计 100% 221 (M-BOC+1)。

参考例 28

{1-[(5-异丙基异噁唑-3-基)-三甲基硅烷氧基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

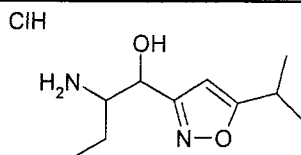


在 N_2 气氛中向(1-乙基-3-硝基-2-三甲基硅烷氧基丙基)-氨基甲酸叔丁酯(918mg, 2.86mmol)、二异氰酸 1,4-亚苯酯(1.38g, 8.5mmol)和 3-甲基-1-丁炔(586mg, 8.5mmol)在干燥甲苯(15mL)中的溶液加入三乙胺(10 滴)。将该混合物在一密封小瓶中加热至 50°C 达 28h, 然后冷却至室温, 加入水(1mL)并将该混合物再搅拌 2h, 然后过滤。将滤液在真空中浓缩并将残余物经 35g 硅胶纯化, 用乙酸乙酯:庚烷(1:5)洗脱, 即得1-[(5-异丙基异噁唑-3-基)-三甲基硅烷氧基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(764mg, 72%), 为无色油。

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.0 (2s 1H), 4.4-4.9 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.2-1.6 (m, 17H), 1.0 (m, 3H), 0.11 和 0.1 (2xs, 9H); LC/MS: 2 异构体, 总计 67% 271 (M-BOC+1)。

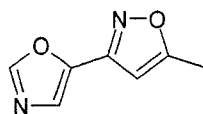
参考例 29

2-氨基-1-(5-异丙基异噁唑-3-基)-丁-1-醇盐酸盐



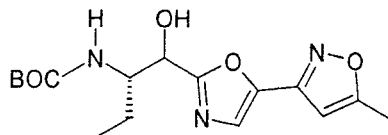
在 N_2 气氛中向{1-[(5-异丙基异噁唑-3-基)-三甲基硅烷氧基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯在干燥二氯甲烷(5mL)中的溶液加入 4M HCl 的二噁烷溶液(5.0mL, XS)。将该混合物于室温搅拌 22h, 然后在真空中浓缩, 即得该胺盐(475mg, 99%), 为褐色固体。

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.25 (2xs, 1H), 5.0 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 4.8 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.3 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H); 1.0 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 100% 199 (M+1)。

参考例 305-甲基-3-噁唑-5-基异噁唑

在 20min 内将二异丁基氢化铝(1.0M DCM 溶液, 25.5ml, 25.5mmol)于-78°C、搅拌下滴加入 5-甲基异噁唑-3-甲酸甲酯(3.0gm, 21.3mmol)在 35ml 干燥二氯甲烷中的溶液中, 并将该反应混合物于-78°C 搅拌 5.5 小时。让反应物升温至-40°C 并用冰(60gm)终止反应。当该双相混合物升温至室温后, 加入酒石酸钾钠四水合物(100ml 饱和水溶液)。分离两层, 用二氯甲烷萃取水层。以硫酸钠干燥有机萃取液并在减压条件下浓缩, 即得 5-甲基异噁唑-3-甲醛, 为白色固体(1.3gm)。

将对甲苯磺酰基甲肼(1.75gm, 8.97mmol)和碳酸钾(1.24gm, 8.97mmol)加入 5-甲基异噁唑-3-甲醛(1.0gm, 8.97mmol)在 35ml 干燥甲醇中的溶液, 并将该反应混合物回流(90°C)5 小时。将反应物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物在乙醚(100ml)和水(200ml)之间分配。将有机层分离并用乙醚萃取水层。用盐水和水洗涤有机萃取液、以硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 即得标题化合物, 为带黄色固体(1.25gm)。LC/MS: 87%, 238 (M+1)。

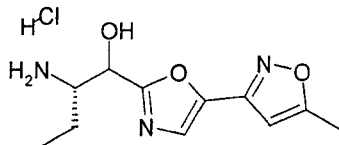
参考例 31((S)-1-{羟基-[5-(5-甲基异噁唑-3-基)-噁唑-2-基]-甲基}-丙基)-氨基甲酸叔丁酯

将三乙基硼烷(1M THF 溶液, 12ml, 12mmol)加入 5-甲基-3-噁唑-5-基异噁唑(1.8gm, 12mmol)在 40ml 干燥四氢呋喃中的溶液, 并将该混合物于室温搅拌 15min。将该混合物冷却至-78°C, 滴加正丁基锂(2.5M 己烷溶液, 4.8ml, 12mmol), 并将该混合物于-78°C 搅拌 15min。滴加(S)-1-甲酰

基丙基)-氨基甲酸叔丁酯(898.7mg, 4.8mmol)在 15ml 干燥四氢呋喃中的溶液, 并将该反应混合物于 -78°C 搅拌 3 小时, 然后任其升温至 -30°C 并用乙酸的乙醇溶液(4%, 250ml)终止反应, 继续搅拌 2 小时, 同时升温至室温。将反应物在减压下浓缩; 将残余物溶于乙醚(250ml)并于室温搅拌 1.5 小时。将沉淀滤去; 将滤液在减压下浓缩。进行硅胶柱色谱分离, 用二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物洗脱, 即得标题化合物, 为浅黄色固体(830mg)。LC/MS 100%, 338 (M+1)。

参考例 32

(S)-2-氨基-1-[5-(5-甲基异噁唑-3-基)-噁唑-2-基]-丁-1-醇; 盐酸盐

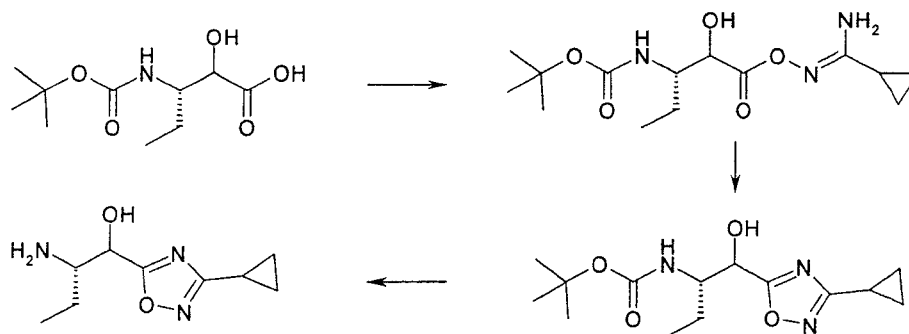


将氯化氢(4M 1,4-二噁烷溶液, 3.3ml)滴加((S)-1-{羟基-[5-(5-甲基异噁唑-3-基)-噁唑-2-基]-甲基}-丙基)-氨基甲酸叔丁酯(0.75gm, 2.22mmol)在 10ml 二氯甲烷中的溶液, 并将该反应混合物于室温搅拌 2.5 小时。用乙醚(50ml)稀释该反应物并在室温再搅拌 1 小时。在减压下浓缩, 即得标题化合物, 为带黄色固体(0.75gm)。

^1H NMR [(CD) $_3$ SO]: δ 8.18 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 0.90 (t, 3H); LC/MS 100%, 238 (M+1)。

参考例 33

(S)-2-氨基-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-醇



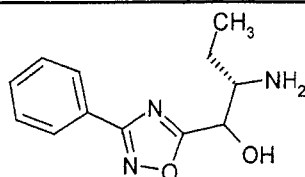
于 0°C 搅拌(S)-3-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基戊酸(2.00g, 8.57mmol)和 N-羟基环丙基甲脒(1.03g, 10.29mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液并分批加入 1.25 当量 N-环己基碳二亚胺-N'-甲基聚苯乙烯(1.70mmol/g, 6.30g, 10.72mmol)。将该反应混合物在氮气气氛中搅拌 3 小时,同时升温至 15°C。将该反应混合物过滤,用二氯甲烷洗涤树脂并将滤液在真空中蒸发至干。[LC/MS $m/z=338$ (M+H+Na)]。

将残余物溶于四氢呋喃(20mL)并在微波反应器(Smith Creator)内于 160°C 加热 3min,冷却至室温并在真空中蒸发至干。[LC/MS $m/z=320$ (M+H+Na)]。将残余物溶于二氯甲烷(50mL)并于室温搅拌,同时滴加 50mL 的 50%三氟乙酸的二氯甲烷溶液。于 3 小时之后,将该反应物在真空中蒸发至干并再次溶于 50mL 二氯甲烷。加入 3 当量 Silicycle 公司的三胺-3 并将该混合物于室温搅拌过夜。将该混合物过滤并用二氯甲烷洗涤。在真空中蒸发,即得 1.04g (61%总计)。[LC/MS $m/z=198$ (M+H)]

或者,用 HCl 在二噁烷中进行 BOC 保护基的脱保护,即得(S)-2-氨基-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-醇盐酸盐。

参考例 34

(S)-2-氨基-1-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-醇



于 0°C 搅拌(S)-3-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基戊酸(2.00g, 8.57mmol)和

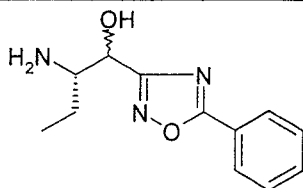
N-羟基苄脒(1.3g, 9.5mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液。分批加入 N-环己基碳二亚胺-N'-甲基聚苯乙烯(1.90mmol/g, 6g, 11.4mmol)。将该反应混合物在氮气气氛中搅拌 1 小时。将该反应混合物过滤, 用二氯甲烷洗涤树脂并将滤液在真空中蒸发至干。[LC/MS $m/z=352$ ($M+H^+$), 296($M+H^+$ -异丁烯)]。将残余物溶于四氢呋喃(20mL)并在微波反应器(Smith Creator)内于 180°C 加热 3min, 冷却至室温并在真空中蒸发至干。将残余物以快速色谱法纯化(用梯度为 5%至 65%的乙酸乙酯/庚烷洗脱), 得到产物, 为白色固体 [LC/MS $m/z=356$ ($M+Na^+$), 234($M+H^+$ -Boc)]。

将该产物溶于二氯甲烷(45mL)并加入三氟乙酸(5mL)。于 2 小时之后, 将该反应物在真空中蒸发至干。将残余物再次溶于 50mL 二氯甲烷。加入 Silicycle 三胺-3(9.9g, 39mmol)并将该混合物于室温搅拌过夜。将该混合物过滤并用二氯甲烷洗涤。将滤液在真空中浓缩, 即得(S)-2-氨基-1-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-醇(775mg, 38%), 为白色固体。

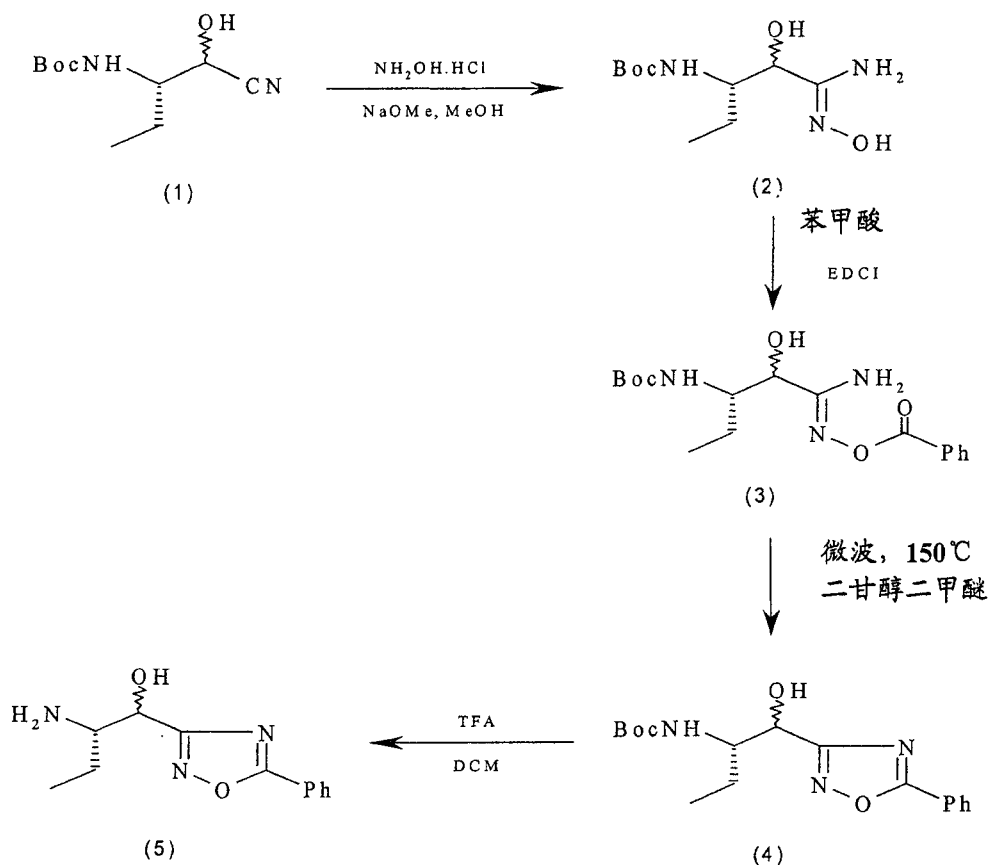
1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.12-8.06 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 4.93 & 4.75 (2xd, $J=5Hz$ & 3.5Hz, 1H), 3.25 & 3.11 (2xm, 1H), 1.78-1.42 (2xm, 2H), 1.04 & 1.01 (2x t, $J=7.5Hz$, 3H). [LC/MS $m/z=234$ ($M+H$)].

参考例 35

(S)-2-氨基-1-(5-苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-丁-1-醇



按以下反应示意图所示合成:



{(S)-1-[羟基-(N-羟基氨基甲亚胺酰基(carbamimidoyl))-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 (2)}

将(2-氰基-1-乙基-2-羟基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(9.53g, 44mmol)的甲醇(80ml)溶液冷却至 0°C, 并相继用羟胺盐酸盐(3.05g, 44mmol)的甲醇(80ml)溶液和 25%甲醇钠溶液的甲醇(10.2ml)溶液处理。于 0°C 搅拌 5min 之后, 将该反应混合物于室温搅拌 5 小时, 然后蒸发。将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离并以硫酸镁干燥, 然后在减压下蒸发。将残余的黄色油以中压色谱(MPLC)分离, 用乙酸乙酯和庚烷的混合物洗脱, 即得{(S)-1-[羟基-(N-羟基氨基甲亚胺酰基)-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(3.5g), 为白色固体。MS: MH+ 248。

{1-[羟基-(N-苯甲酰基氧基氨基甲亚胺酰基)-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 (3)}

将{1-[羟基-(N-羟基氨基甲亚胺酰基)-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(2)(2.5g, 10mmol)在二氯甲烷(125ml)中的溶液先后用苯甲酸(1.36g, 11mmol)、EDCI(2.14g, 11mmol)、HOBT(1.37g, 10mmol)和三乙胺(1.35mL, 11mmol)

处理，并于室温搅拌过夜。该反应混合物先后用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤，然后以 Na_2SO_4 干燥，再在减压下蒸发。将残余物以中压色谱分离，用 1% 三乙胺在 2:3 v/v 乙酸乙酯和庚烷的混合物中的溶液洗脱，即得 1-羟基-(N-苯甲酰基氧基氨基甲亚胺酰基)-甲基-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 (850mg)，为黄色固体。MS:MH+ 352。

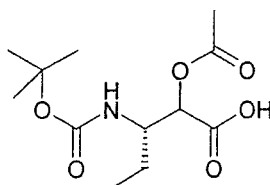
2-氨基-1-(5-苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-丁-1-醇(5)

将化合物(3) (1.5g, 4.3mmol)在二甘醇二甲醚中的溶液在微波反应器 (Smith Creator, S00219)内于 150°C 加热 40min。在 Genevac 蒸发器中于 80°C 和真空条件下 3 小时将溶剂蒸发，即得棕色固体。将其溶于二氯甲烷 (40ml)并用三氟乙酸于室温处理 2 小时。在减压下将溶剂蒸发至干，将粗制物溶于水，用 DCM 洗涤，用 1M NaOH 溶液碱化水层并用二氯甲烷萃取。以 Na_2SO_4 干燥有机层并在减压下蒸发，即得 2-氨基-1-(5-苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-丁-1-醇 (300mg)，为淡棕色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.14-8.10 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 4.83 & 4.65 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 3.18-3.05 (2m, 1H), 1.71-1.20(m, 2H), 1.05-0.97 (2xt, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

参考例 36

(S)-2-乙酰氧基-3-叔丁氧基羧基氨基戊酸



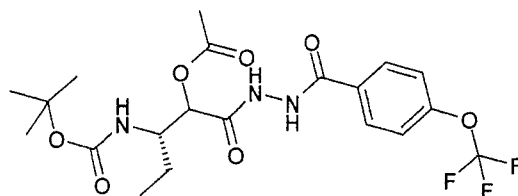
将吡啶(5ml)、4-(二甲基氨基)吡啶(0.01g)和乙酸酐(11mmol, 1.12g)溶于二氯甲烷(150ml)，将所得溶液冷却至 0°C 。立即加入(S)-3-叔丁氧基羧基氨基-2-羟基戊酸(10mmol, 2.33g, A)，并将所得反应混合物搅拌 5 小时。

加入 1M 盐酸(250ml)并将该混合物转移至分液漏斗。将两相分离并用乙酸乙酯(200ml)萃取水相三次。将合并后的有机相分别用水(200ml)和盐

水(100ml)洗涤两次。用硫酸镁干燥有机相并将溶剂在减压下蒸发, 即得(S)-2-乙酰氧基-3-叔丁氧基羰基氨基戊酸(2.535g, 92%)。MS: $m/z=298$ ($M+Na^+$), 276 ($M+H^+$)。

参考例 37

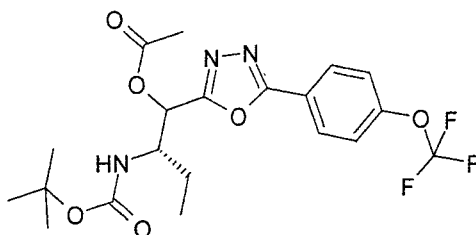
乙酸(S)-2-叔丁氧基羰基氨基-1-[N'-(4-三氟甲氧基苯甲酰基)胍基羰基]-丁酯



将(S)-2-乙酰氧基-3-叔丁氧基羰基氨基戊酸(1.82mmol, 0.5g, A)溶于30ml 二氯甲烷。加入 N-环己基碳二亚胺-N'-甲基聚苯乙烯(3.64mmol, 1.92g, B)并将所得反应混合物搅拌 2min。加入 4-(三氟甲氧基)苯甲酸酰胍(1.65mmol, 0.363g, C)并将该反应混合物搅拌过夜。16 小时之后, LC/MS 分析仍显示有酰胍存在。加入聚苯乙烯甲基异氰酸酯(1.65mmol, 1.15g)并继续搅拌 8 小时。抽吸过滤该反应混合物并将滤液在减压下浓缩, 即得乙酸(S)-2-叔丁氧基羰基氨基-1-[N'-(4-三氟甲氧基苯甲酰基)胍基羰基]-丁酯, 为黄色泡沫(0.5g, 64%)。LC/MS 分析仍显示有一些酰胍存在。MS: $m/z=500$ ($M+Na^+$), 478 ($M+H^+$)。

参考例 38

乙酸(S)-2-叔丁氧基羰基氨基-1-[5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-丁酯



将上述所得乙酸(S)-2-叔丁氧基羰基氨基-1-[N'-(4-三氟甲氧基苯甲酰基)-胍基羰基]-丁酯分为5份,分别反应如下:

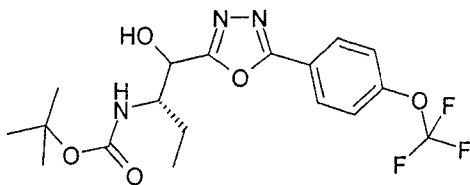
将乙酸(S)-2-叔丁氧基羰基氨基-1-[N'-(4-三氟甲氧基苯甲酰基)-胍基羰基]-丁酯(0.21mmol, 0.1g)溶于 THF(5ml),并将该溶液注入 Smith 微波合成反应釜。加入载于聚苯乙烯的 2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,2,3-二氮杂磷杂苯(diazaphosphorine)(1.05mmol, 0.456g, 2.3mmol/g 负载)和对甲苯磺酰氯(0.25mmol, 0.048g),并将该反应混合物在微波合成器内于 150°C 加热 10min(固定的维持时间)。

抽吸过滤合并的反应混合物,并用 300ml 乙酸乙酯洗涤该树脂。将合并的滤液在减压下浓缩。

粗产物经快速色谱法纯化(Biotage Horizon, 25M 柱,粗产物载入囊片,流速 17ml/min, 12ml/份, 120ml 梯度为 0%乙酸乙酯的庚烷溶液至 30%乙酸乙酯的庚烷溶液, 240ml 30%乙酸乙酯的庚烷溶液, 60ml 梯度为 30→50%乙酸乙酯的庚烷溶液, 300ml 50%乙酸乙酯的庚烷溶液),即得乙酸(S)-2-叔丁氧基羰基氨基-1-[5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-丁酯(0.28g, 58%)。MS: $m/z = 460 (M+H^+)$ 。

参考例 39

((S)-1-{羟基-[5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-甲基}-丙基)-氨基甲酸叔丁酯

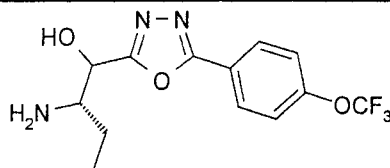


将乙酸(S)-2-叔丁氧基羰基氨基-1-[5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-丁酯(0.61mmol, 0.28g)溶于 THF(10ml)和水(10ml)的混合物。加入氢氧化锂水合物(1.22mmol, 0.051g)并将该反应混合物搅拌 2h。在减压下蒸发溶剂并将残余物转移至盛有 300ml 乙酸乙酯和 50ml 水的分液漏斗。将两相分离并用盐水(100ml)洗涤有机相。然后用硫酸镁干燥有机相。在减

压下蒸发溶剂并在高真空中干燥, 即得((S)-1-{羟基-[5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-甲基}-丙基)-氨基甲酸叔丁酯, 为黄色油(0.225g, 89%)。MS: $m/z = 440$ ($M+Na^+$), 418 ($M+H^+$)。

参考例 40

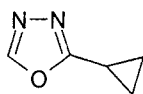
(S)-2-氨基-1-(5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-丁-1-醇



将((S)-1-{羟基-[5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-甲基}-丙基)-氨基甲酸叔丁酯(0.54mmol, 0.225g)溶于二氯甲烷(9ml)并用三氟乙酸(1ml)处理。该反应混合物搅拌 4 小时。在减压下蒸发溶剂。将残余物再溶于二氯甲烷(20ml)并加入 Silicycle 三胺(5.4mmol, 1.47g)。将该反应混合物搅拌 60h(过周末)。抽吸过滤该反应混合物并将溶剂蒸发, 即得(S)-2-氨基-1-(5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-丁-1-醇(0.164g, 96%)。MS: $m/z = 318$ ($M+H^+$)。

参考例 41

2-环丙基-[1,3,4]噁二唑



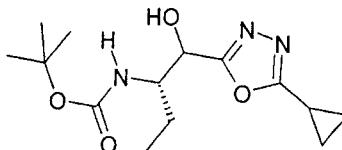
将环丙烷甲酸甲酯(10g, 0.1mol)和胂水合物(7.3mL, 0.15mol)的混合物回流 28 小时并冷却至室温。将该混合物在减压下蒸发, 然后通过与甲苯共沸脱除溶剂进行干燥。将残余物溶于二氯甲烷并用饱和 NaCl 洗涤。以无水 $MgSO_4$ 干燥有机相, 在减压下蒸发溶剂, 即得环丙烷甲酸酰肼(4.36g, 44%)。

将环丙烷甲酸酰肼(31.35g, 0.31mol)、原甲酸三甲基酯(300mL)和对甲苯磺酸单水合物(200mg)的混合物回流加热过夜。以蒸馏除去过量的原甲酸

三甲基酯和甲醇。真空蒸馏残余物，即得 2-环丙基-[1,3,4]噁二唑(22g, 64%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.24(s, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.15 (m, 4H); LCMS: 100%, 111 (MH^+)。

参考例 42

{1-[(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-羟基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

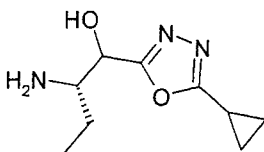


将 2-环丙基-[1,3,4]噁二唑(2.16g, 19.6mmol)在干燥 THF(100mL)中的溶液冷却至 -78°C 。滴加正丁基锂(1.6M 己烷溶液, 12.3mL, 19.6mmol), 并将该反应混合物于 -78°C 搅拌 40min。加入 $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (5.0692g, 19.6mmol)。任该反应混合物升温至 -45°C 并于该温度搅拌 1.5 小时。加入 (1-甲酰基丙基)-氨基甲酸叔丁酯(3.7g, 19.6mmol)在干燥 THF (40mL)中的溶液。任该反应混合物升温至 -20°C 并于该温度搅拌 3.5 小时。用饱和 NH_4Cl 溶液终止该反应混合物的反应并用乙酸乙酯萃取。用饱和 NaCl 溶液洗涤合并的有机萃取液并以 MgSO_4 干燥。在减压下蒸发溶剂并以柱色谱法纯化粗制物, 用乙酸乙酯和庚烷的混合物洗脱, 即得{1-[(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-羟基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(2.83g, 49%)。LCMS: 298 (MH^+)。

参考例 43

(S)-2-氨基-1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-丁-1-醇; 与三氟乙酸的化合物

TFA

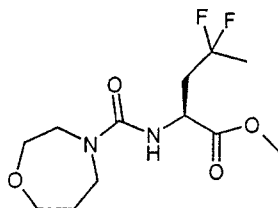


将{1-[(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-羟基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(2.83g, 9.95mmol)、三氟乙酸(5mL)在二氯甲烷(20mL)中的混合物于室温

搅拌 2 小时，并在减压下浓缩至干，即得(S)-2-氨基-1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-丁-1-醇与三氟乙酸的化合物。LCMS: 100% 198 (MH⁺)。

参考例 44

(S)-4,4-二氟-2-[(全氢-1,4-氧氮杂革-4-羰基)-氨基]-戊酸甲酯。

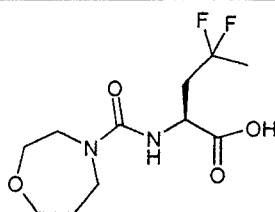


将三光气溶于二氯甲烷(10mL)，通过注射泵在一段 1h 的时间内向此溶液中加入溶于二氯甲烷的 S-2-氨基-4,4-二氟-戊酸盐盐酸盐(1.00g, 4.90mmol)(见参考例 15)和二异丙基乙胺(1.88mL, 10.80mmol)的混合物。再搅拌 15min 之后，将高吗啉 (homomorpholine)盐酸盐(0.67g, 4.90mmol)和二异丙基乙胺(1.90mL, 10.90mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液加入此溶液。将所得溶液于室温搅拌 2h。将溶剂蒸发并将残余物用乙酸乙酯(100mL)稀释，然后先后用 1M KHSO₃ (2x10mL)、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤。以 Na₂SO₄ 干燥有机相、过滤和浓缩，即得淡黄色油。将粗制物经 20g 硅胶纯化，用乙酸乙酯:庚烷进行 50-100%梯度洗脱。即得(S)-4,4-二氟-2-[(全氢-1,4-氧氮杂革-4-羰基)-氨基]-戊酸甲酯，为白色固体(0.40g, 28%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.12 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.72 (dd, J=12.0, 7.2Hz, 1H), 3.75 (m, 7H), 3.55 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.66 (t, J=18.7Hz, 3H); LC/MS: 295, 100%, (M+H), 317 (M+Na)。

参考例 45

(S)-4,4-二氟-2-[(全氢-1,4-氧氮杂革-4-羰基)-氨基]-戊酸

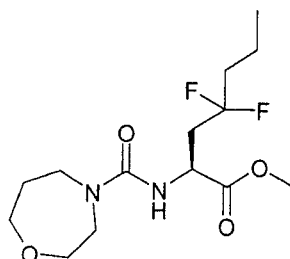


将(S)-4,4-二氟-2-[(全氢-1,4-氧氮杂革-4-羰基)-氨基]-戊酸甲酯(0.38g, 1.29mmol)溶于四氢呋喃/甲醇(15mL/10mL), 并加入氢氧化锂(35mg, 1.40mmol)水溶液(5mL)。于室温搅拌该反应物 18h, 然后在真空中除去甲醇/四氢呋喃。用 6M 盐酸(0.25mL)酸化残余物并用二氯甲烷(3x20mL)萃取, 以 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 即得(S)-4,4-二氟-2-[(全氢-1,4-氧氮杂革-4-羰基)-氨基]-戊酸, 为白色固体(0.36g, 99%)。

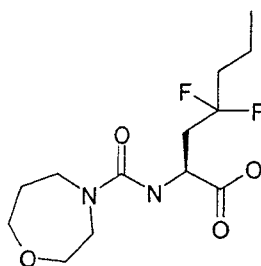
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.6 (bs, 1H), 6.60 (d, 8.3Hz, 1H), 4.30 (dd, J=14.5, 7.0Hz, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.61 (t, J=19.2Hz, 3H); LC/MS: 100% 281 (M+H)。

参考例 46

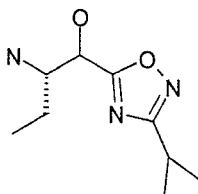
(S)-4,4-二氟-2-[(全氢-1,4-氧氮杂革-4-羰基)-氨基]-庚酸甲酯



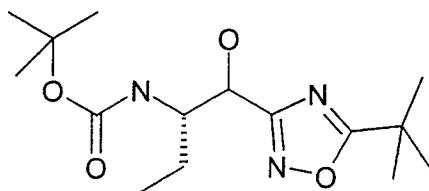
在氮气气氛中将(S)-2-氨基-4,4-二氟庚酸甲酯盐酸盐(5.79g, 0.025mol)加入到碳酸氢钠(5.25g)和对硝基氯甲酸酯(5.03g, 25mmol)在乙腈(130ml)中的混合物中, 并于室温搅拌 5 小时。加入高吗啉(homomorpholine)盐酸盐(3.61g, 26.25mmol)和三乙胺(12.5ml), 并在室温搅拌该反应物过夜。在减压下蒸发溶剂, 将粗制物在水(150ml)和乙酸乙酯(200ml)之间分配。分离出有机层, 先后用 K₂CO₃ 溶液(150ml)、HCl(150ml)和盐水(150ml)洗涤。分离有机层, 以 MgSO₄ 干燥并在减压下蒸发。以柱色谱法纯化粗制物, 先后用 v/v 1:1 至 8:2 乙酸乙酯的庚烷溶液和乙酸乙酯洗脱, 即得(S)-4,4-二氟-2-[(全氢-1,4-氧氮杂革-4-羰基)-氨基]-庚酸甲酯(4.8g), 为淡黄色油。LC/MS: 323 (M+H)。

参考例 47(S)-4,4-二氟-2-[(全氢-1,4-氧氮杂革-4-羰基)-氨基]-庚酸

以与上述参考例 45 类似的方式进行,但使用(S)-4,4-二氟-2-[(全氢-1,4-氧氮杂革-4-羰基)-氨基]-庚酸甲酯,即制得(S)-4,4-二氟-2-[(全氢-1,4-氧氮杂革-4-羰基)-氨基]-庚酸。LC/MS: 309 (M+H)。

参考例 48(S)-2-氨基-1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丁-1-醇

按照参考例 33 的步骤以类似方式制得。LCMS: 200 (M+H)。

参考例 49{(S)-1-[(5-叔丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

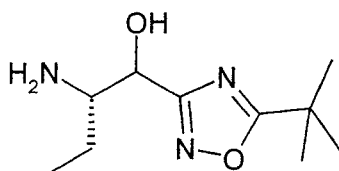
用三甲基乙酐(0.212ml, 1.04mmol)处理含{(S)-1-[(羟基-(N-羟基氨基甲亚胺酰基)-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(235mg, 0.95mmol)的二甘醇二甲醚(2ml), 并将该反应混合物在 Personal Chemistry 公司出品的 Emrys Optimizer 微波仪中于 170°C 加热 5min。在高真空度下蒸发溶剂。以快速

色谱法纯化所得粗制物，用乙酸乙酯和庚烷(1:4)的混合物洗脱，即得{(S)-1-[(5-叔丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯，为棕色油(100mg) (非对映异构体混合物)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.92-4.69 (m, 2H), 4.05-3.85 (m, 1H), 3.57-3.41 & 3.32-3.15 (2xbs, 1H), 1.73-1.48 (m, 2H), 1.45 & 1.44 (2xs, 9H), 1.43 & 1.39 (2xs, 9H), 0.99 & 0.96 (2xt, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); MS: 314 (M+H)。

参考例 50

(S)-2-氨基-1-(5-叔丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-丁-1-醇

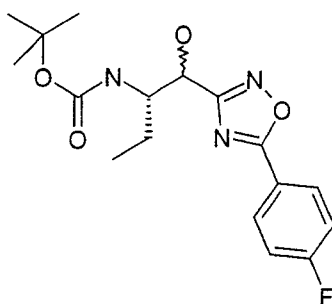


用三氟乙酸(5.18ml, 67.25mmol)处理{(S)-1-[(5-叔丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(2.11g, 6.72mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液,并于室温搅拌3h。在减压下蒸发溶剂。将残余物溶于二氯甲烷(100ml)并用来自 Argonaut Technologies 的 PS-三羟甲基甲胺(trisamine)(5.38g, 20.18mmol, 3.75mmol/g 负载)处理,将反应物于室温搅拌4小时,过滤并将滤液蒸发,即得(S)-2-氨基-1-(5-叔丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-丁-1-醇,为橙色油(975mg)(非对映异构体混合物)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.73 & 4.58 (2xd, $J=5\text{Hz}$, 1H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.64-2.31 (bs, 3H), 1.69-1.44 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.99 & 0.97 (2xt, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); MS: 214 (M+H)。

参考例 51

(S)-1-[[5-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-羟基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯



用(S)-1-[羟基-(N-羟基氨基甲亚胺酰基)-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(3g, 0.012mol)和三乙胺(1.54ml, 0.011mol)处理 4-氟苯甲酸(1.70g, 0.012mol)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.12g, 0.011mol)在二氯甲烷(80ml)中的悬浮液。将反应物于室温搅拌过夜。然后, 用 40ml 二氯甲烷稀释, 再先后用饱和碳酸盐水溶液(30ml)、水(30ml)、盐水(30ml)洗涤, 以 Na_2SO_4 干燥并在减压下蒸发溶剂。将残余物通过快速色谱法纯化, 用乙酸乙酯和庚烷(2:1)的混合物洗脱, 即得灰白色固体(2.20g)。

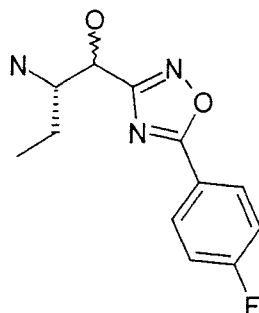
^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.10-7.95 (m, 2H), 7.16-7.00 (m, 2H), 5.43-5.24 (m, 2H), 5.22-5.05 (m, 1H), 5.01-4.85 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.98 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); MS: 370 (M+H)。

将以上所得 240mg 固体化合物(0.65mmol)溶于二甘醇二甲醚(5ml), 并在微波反应器(Smith Creator, S00219)内于 160°C 加热 18min。在高真空中蒸发溶剂。以快速色谱法纯化所得粗制物, 用乙酸乙酯和庚烷(1:4)的混合物洗脱, 即得(S)-1-[[5-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-羟基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯, 为白色固体(148mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.16-8.09 (m, 2H), 7.25-7.12 (m, 2H), 4.98-4.73 (m, 2H), 4.13-3.87 (m, 1H), 3.82-3.35 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 2H), 1.46 & 1.34 (2xs, 9H), 1.02 & 0.99 (2xt, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); MS: 352 (M+H)。

参考例 52

(S)-2-氨基-1-[5-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-丁-1-醇

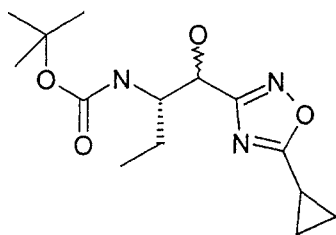


按照上述参考例 50 的步骤以类似方式制得，但使用(S)-1-[[5-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-羟基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.18-8.05 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 2H), 4.92 & 4.73 (2xd, $J=5\text{Hz}$, 1H), 3.27-3.05 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 1H), 1.02 & 1.00 (2xt, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); MS: 252 (M+H).

参考例 53

{(S)-1-[(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯



用三乙胺(3.46ml, 24.82mmol)处理(S)-1-[羟基-(N-羟基氨基甲亚胺酰基)-甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(6.12g, 24.78mmol)在二氯甲烷(150ml)中的悬浮液，然后冷却至 0°C 。滴加环丙基碳酰氯(2.25ml, 24.79mmol)。于室温搅拌该反应物 1h 45min 并用 150ml 二氯甲烷稀释。先后用水(40ml)、饱和碳酸氢盐溶液(20ml)、水(20ml)洗涤，以 Na_2SO_4 干燥并在减压下蒸发溶剂，即得白色固体(7.16g)。MS: 338 (M+Na)。

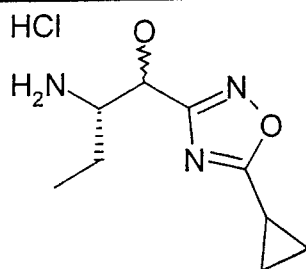
将以上所得化合物(7.45g, 0.024mol)在二噁烷(150ml)中的溶液回流加热 15 小时。在减压下蒸发溶剂并以快速色谱法纯化残余物，用乙酸乙酯和庚烷的混合物洗脱，即得(S)-1-[(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯，为浅黄色固体(5g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.94-4.74 (m, 2H), 3.97 & 3.85 (2xm, 1H), 3.62 & 3.48

(2xbs, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.72-1.42 (m, 2H), 1.44 & 1.39 (2xs, 9H), 1.26-1.18 (m, 4H), 0.98 & 0.95 (2xt, J=7.4Hz, 3H); MS: 298 (M+H).

参考例 54

(S)-2-氨基-1-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-丁-1-醇盐酸盐

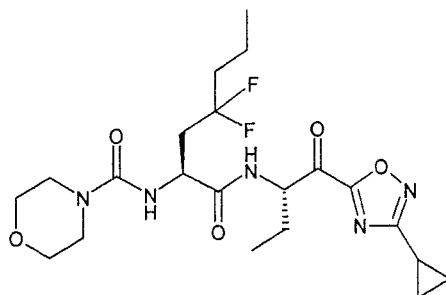


将 4N HCl 的二噁烷溶液(43ml, 0.172mmol)中的{(S)-1-[(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基甲基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(3.41g, 0.011mmol)溶液于室温搅拌 2 小时。在减压下蒸发溶剂。将残余物与乙酸乙酯和乙醚的混合物研制, 然后过滤, 即得(S)-2-氨基-1-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-丁-1-醇盐酸盐, 为棕色固体(2.47g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.21 (bs, 2H), 5.37 & 5.14 (2xd, 1H), 3.88 & 3.73 (2xm, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.92-1.50 (m, 2H), 1.24 (m, 4H), 1.08 & 1.06 (2xt, J=7.4Hz, 3H); MS : 198 (M+H).

实施例 1

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺



将 PyBOP(113mg, 0.87mmol)加入(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-

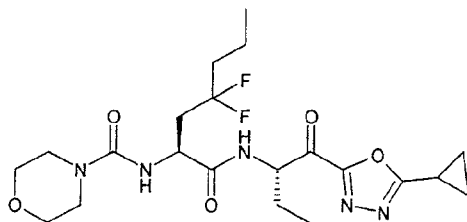
庚酸(104mg, 0.35mmol)、(S)-2-氨基-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-醇盐酸盐(86.7mg, 0.37mmol)和二异丙胺(219mg, 0.42mmol)在干燥二氯甲烷(5mL)中的混合物。将该混合物于室温搅拌 16 小时并在真空中蒸发。用乙酸乙酯(25mL)稀释残余物并相继用饱和 NaHCO_3 (30mL)、稀 HCl (30mL)和饱和 NaHCO_3 (30mL)洗涤。以硫酸镁干燥有机层并在真空中浓缩。经 12g 硅胶纯化残余物, 用乙酸乙酯:庚烷(2:1 然后 1:0)洗脱, 即得 吗啉-4-甲酸(1-{1-[(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-羟基甲基]-丙基氨基甲酰基}-3,3-二氟己基)-酰胺(146mg, 88%), 为白色固体。LC/MS 显示 2 种异构体, 总计 100% $M+1$ 474。

在 N_2 气氛中, 将 DMP(15%wt 的二氯甲烷溶液, 1.73g, 0.061mmol) 加入吗啉-4-甲酸(1-{1-[(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-羟基甲基]-丙基氨基甲酰基}-3,3-二氟己基)-酰胺(145mg, 0.31mmol)在干燥二氯甲烷(3mL)中的溶液中。将该反应物于室温搅拌 2 小时, 然后用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (193mg, 1.22mmol) 在饱和 NaHCO_3 (30mL)中的溶液终止反应。用二氯甲烷(2x30mL)萃取水层。以硫酸镁干燥有机层并在真空中浓缩。经 12g 硅胶纯化残余物, 用乙酸乙酯:庚烷(1:1 然后 2:1)洗脱, 即得所需的酮(119mg, 81%), 为褐色固体。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.4 (d, 7.0Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.13 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.65 (dd, $J=13.1, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.15 (m, 4H), 0.98 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 6H); LC/MS: 28% 512 ($M+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$)和 68% 494 ($M+\text{Na}$)。

实施例 2

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺



将 PyBOP(171.73mg, 0.33mmol)、二异丙基乙胺(0.0575ml, 0.33mmol)以及(S)-2-氨基-1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-丁-1-醇与三氟乙酸的化合物(0.30mmol)加入(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸(88.29mg, 0.30mmol)在干燥二氯甲烷(4ml)中的溶液中, 将该反应混合物于室温搅拌过夜。用碳酸氢钠水溶液终止反应, 用二氯甲烷萃取两次, 以硫酸钠干燥有机萃取液并在减压下蒸发。进行硅胶柱色谱分离, 用二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物洗脱, 即得吗啉-4-甲酸((S)-1-[(S)-1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-羟基甲基]-丙基氨基甲酰基}-3,3-二氟己基)-酰胺, 为白色固体(87mg)。LC/MS 97%, 474 (M+1)。

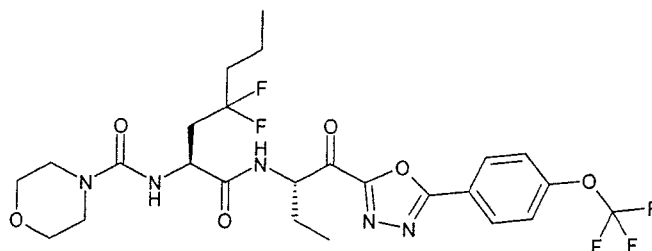
将 DMP(15 wt% DCM 溶液, 0.79gm, 0.28mmol)加入吗啉-4-甲酸((S)-1-[(S)-1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-羟基甲基]-丙基氨基甲酰基}-3,3-二氟己基)-酰胺(67mg, 0.14mmol)在干燥二氯甲烷(10ml)中的溶液中, 并于室温搅拌 2.5 小时。用 NaHCO₃ 水溶液中的 Na₂S₂O₃(110.68mg, 0.70mmol)溶液终止反应。将有机层分离并用二氯甲烷萃取水层。以硫酸钠干燥有机萃取液并在减压下浓缩。进行硅胶柱色谱分离, 用二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物洗脱, 即得吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺, 为白色粉末(48mg)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.52 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 2.50-2.22 (m, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 0.98 (t+t, 6H); LC/MS 95%, 472 (M+1)。

实施例 3

吗啉-4-甲酸((S)-3,3-二氟-1-[(S)-1-[5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-

羰基]-丙基氨基甲酰基}-己基)-酰胺。



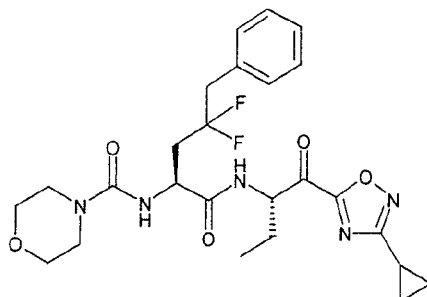
将 PyBOP(68.69mg, 0.13mmol)、二异丙基乙胺(0.023ml, 0.13mmol)和(S)-2-氨基-1-[5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-丁-1-醇(38.0mg, 0.12mmol)加入(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸(34mg, 0.12mmol)在干燥二氯甲烷(4ml)中的溶液中, 并将该反应混合物于室温搅拌过夜。用 NaHCO_3 水溶液终止反应, 用二氯甲烷萃取两次, 以 Na_2SO_4 干燥有机萃取液并在减压下蒸发。进行硅胶柱色谱分离, 用二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物洗脱, 即得吗啉-4-甲酸[(S)-3,3-二氟-1-((S)-1-{羟基-[5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-甲基}-丙基氨基甲酰基)-己基]-酰胺, 为白色固体(61mg)。LC/MS 71%, $M+1=594$ 。

将 DMP(15wt% DCM 溶液, 0.58gm, 0.21mmol)加入吗啉-4-甲酸[(S)-3,3-二氟-1-((S)-1-{羟基-[5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-甲基}-丙基氨基甲酰基)-己基]-酰胺(61mg, 0.10mmol)在干燥二氯甲烷(8ml)中的溶液中, 并于室温搅拌 3 小时。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (81.43mg, 0.50mmol)的 NaHCO_3 水溶液终止反应。将有机层分离并用二氯甲烷萃取水层。以硫酸钠干燥有机萃取液并在减压下浓缩。进行硅胶柱色谱分离, 用二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物洗脱, 即得吗啉-4-甲酸((S)-3,3-二氟-1-((S)-1-[5-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-羰基]-丙基氨基甲酰基)-己基)-酰胺, 为白色粉末(39mg)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.25 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 5.36 (m, 1H), 5.16 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 2.54-2.32 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.96 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 96%, 592 ($M+1$)。

实施例 4

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺

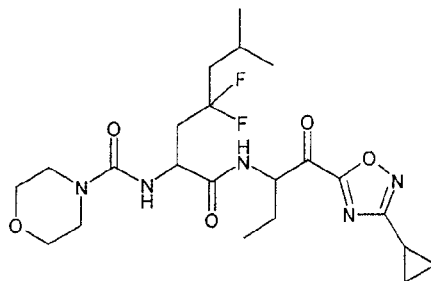


以与上述实施例 1 类似的方式进行,但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸和(S)-2-氨基-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-醇,即制得吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.3 (m, 6H), 5.25 (m, 1H), 5.08 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.7 (dd, $J=12.8, 7.4\text{Hz}$, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, $J=16.8\text{Hz}$, 2H), 2.4-2.1 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.1 (m, 4H), 0.95 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H);
LC/MS: 35% 560 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$)和 65% 542 ($\text{M}+\text{Na}$)。

实施例 5

吗啉-4-甲酸{1-[1-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟-5-甲基-己基}-酰胺



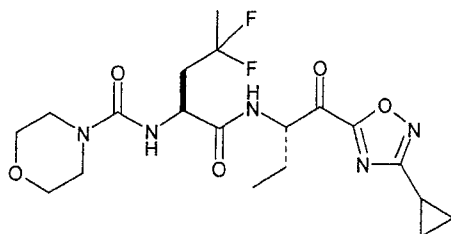
以与上述实施例 1 类似的方式进行,但使用(S)-4,4-二氟-6-甲基-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸和(S)-2-氨基-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-

醇，即制得吗啉-4-甲酸{1-[1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羧基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟-5-甲基-己基}-酰胺。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.6 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.2 (m, 2H), 4.66 (dd, $J=13$, 7.2Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.3 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.1 (m, 4H), 0.97 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 0.96 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 26%, 526 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$)和 74%, 508 ($\text{M}+\text{Na}$)。

实施例 6

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羧基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟丁基}-酰胺

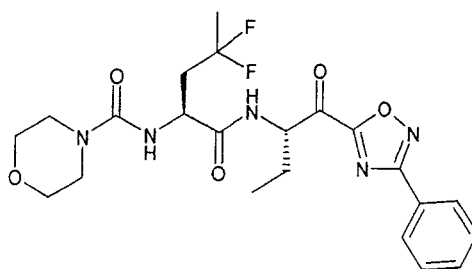


以与上述实施例 1 类似的方式进行，但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羧基)-氨基]-戊酸和(S)-2-氨基-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-醇，即制得吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羧基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟丁基}-酰胺。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.47 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.3 (m, 1H), 5.16 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.65 (dd, $J=13$, 7.4Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.67 (t, 18.7Hz, 3H), 1.1 (m, 4H), 0.97 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 37% 484 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$)和 63% 484 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}$)。

实施例 7

吗啉-4-甲酸{(S)-3,3-二氟-1-[(S)-1-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-羧基)-丙基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺

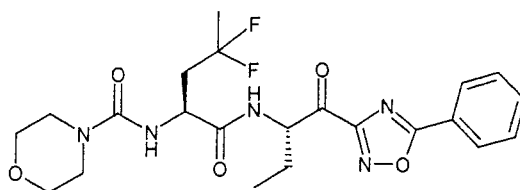


以与上述实施例 1 类似的方式进行，但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-戊酸和(S)-2-氨基-1-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-醇，即制得吗啉-4-甲酸{(S)-3,3-二氟-1-[(S)-1-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺，为浅褐色固体。

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.15 (dd, $J=7.7, 1.5\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.5 (m, 3H), 5.35 (m, 1H), 5.2 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J=13.2, 7.8\text{Hz}$, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.66 (t, $J=18.7\text{Hz}$, 3H), 1.03 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 37% 520 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$)和 63% 502 ($\text{M}+\text{Na}$)。

实施例 8

吗啉-4-甲酸{(S)-3,3-二氟-1-[(S)-1-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺



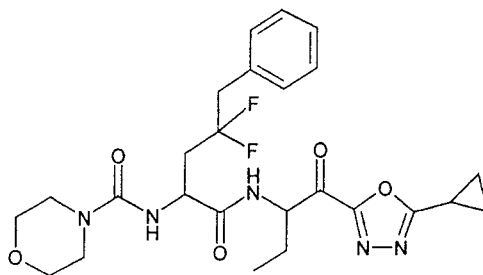
以与上述实施例 1 类似的方式进行，但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-戊酸和(S)-2-氨基-1-(5-苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-丁-1-醇，即制得吗啉-4-甲酸{(S)-3,3-二氟-1-[(S)-1-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺。

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.2 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 (m, 3H), 5.4 (dd, $J=12.2, 7\text{Hz}$, 1H), 5.3 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 4.7 (dd, $J=13, 7.3\text{Hz}$, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.67 (t,

18.7Hz, 3H), 1.0 (t, J=7.4Hz, 3H); LC/MS: 6% 520 (M+H₂O+Na)和 94% 502 (M+Na)。

实施例 9

吗啉-4-甲酸{1-[1-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺:

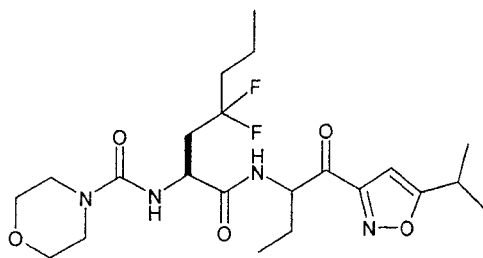


以与上述实施例 1 类似的方式进行,但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸和(S)-2-氨基-1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-丁-1-醇三氟乙酸盐,即制得吗啉-4-甲酸{1-[1-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.3 (m, 6H), 5.27 (m, 1H), 5.0 (d, J=7.0Hz, 1H 主), 4.95 (d, J=7.3Hz, 1H 次), 4.7 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, 16.3Hz, 2H), 2.4-2.2 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (m, 4H), 0.95 (t, J=7.5Hz, 3H); LC/MS: 12% 560 (M+H₂O+Na)和 83% 542 (M+Na)。

实施例 10

吗啉-4-甲酸{3,3-二氟-1-[1-(5-异丙基异噁唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-己基}-酰胺:



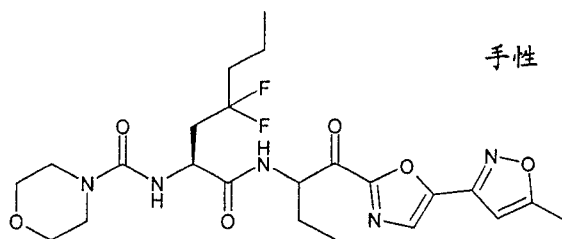
以与上述实施例 1 类似的方式进行,但使用 2-氨基-1-(5-异丙基异噁唑

-3-基)-丁-1-醇盐酸盐代替(S)-2-氨基-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-醇盐酸盐,即制得吗啉-4-甲酸{3,3-二氟-1-[1-(5-异丙基异噁唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-己基}-酰胺,为白色固体。

^1H NMR (CDCl_3): δ ca 2:1 异构体混合物 7.4 (b, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.4 (m, 1H), 5.26 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H 主), 5.2 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H 次), 4.7 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 4H), 1.5 (m, 1H), 1.35 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 0.95 (m, 6H); LC/MS: 100% 473 ($M+1$).

实施例 11

吗啉-4-甲酸((S)-3,3-二氟-1-[1-[5-(5-甲基异噁唑-3-基)-噁唑-2-羰基]-丙基氨基甲酰基]-己基)-酰胺

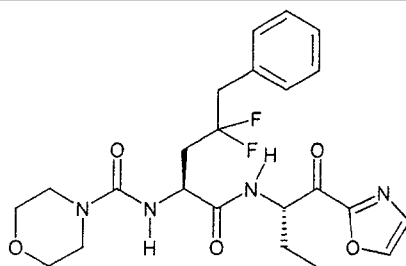


以与上述实施例 3 类似的方式进行,但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸和(S)-2-氨基-1-[5-(5-甲基异噁唑-3-基)-噁唑-2-基]-丁-1-醇盐酸盐,即制得吗啉-4-甲酸((S)-3,3-二氟-1-[1-[5-(5-甲基异噁唑-3-基)-噁唑-2-羰基]-丙基氨基甲酰基]-己基)-酰胺,为白色固体。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.78 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.22-2.08 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.08-0.94 (2xt, 6H); LC/MS: 99%, 512 ($M+1$).

实施例 12

吗啉-4-甲酸{(S)-3,3-二氟-1-[(S)-1-(噁唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-4-苯基-丁基}-酰胺

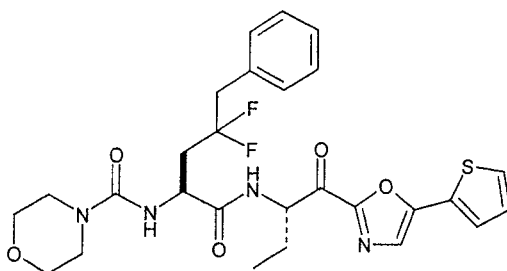


以与上述实施例2类似的方式进行,但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸和(S)-2-氨基-1-噁唑-2-基-丁-1-醇盐酸盐,即制得吗啉-4-甲酸{(S)-3,3-二氟-1-[(S)-1-(噁唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-4-苯基-丁基}-酰胺。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.86 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.08 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.22 (t, $J=17\text{Hz}$, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 0.95 (t, $J=9\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 97%, 479 ($\text{M}+1$)。

实施例 13

吗啉-4-甲酸{(S)-3,3-二氟-4-苯基-1-[(S)-1-(5-噻吩-2-基噁唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺



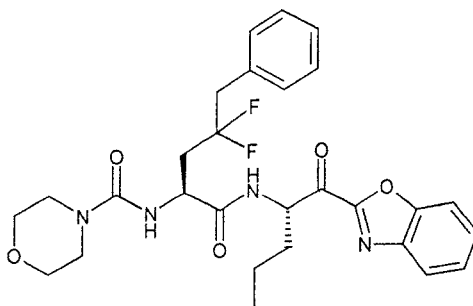
以与上述实施例1类似的方式进行,但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸和(S)-2-氨基-1-(5-噻吩-2-基噁唑-2-基)-丁-1-醇盐酸盐,即制得吗啉-4-甲酸{(S)-3,3-二氟-4-苯基-1-[(S)-1-(5-噻吩-2-基噁唑-2-羰基)-丙基氨基甲酰基]-丁基}-酰胺。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.53 (dd, $J=3.6$, 1Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=5$, 1Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (m, 6H), 7.15 (dd, $J=5$, 3.6Hz, 1H), 5.4 (m, 1H), 5.15 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.7 (dd, $J=13$, 7.4Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, 16.7Hz, 2H),

2.4 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H); LC/MS: 100% 561 (M+1)。

实施例 14

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺

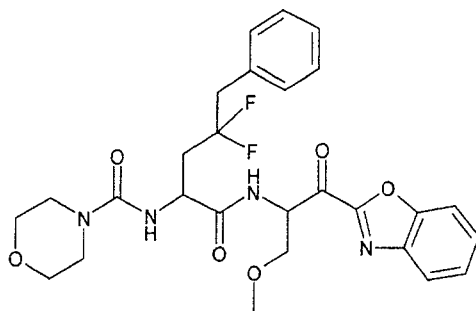


以与上述实施例 1 类似的方式进行，但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羧基)-氨基]-5-苯基戊酸和(S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-戊-1-醇，即制得吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羧基)-丁基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.9 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.66 (d, J=8Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.47 (t, J=8Hz, 1H), 7.2 (m, 6H), 5.6 (m, 1H), 5.05 (d, J=7Hz, 1H), 4.71 (dd, J=12.8, 7.4Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.18 (t, J=16.8Hz, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.4 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.3Hz, 3H); LC/MS: 100% 543 (M+1)。

实施例 15

吗啉-4-甲酸[1-(2-苯并噁唑-2-基-1-甲氧基甲基-2-氧代-乙基氨基甲酰基)-3,3-二氟-4-苯基-丁基]-酰胺

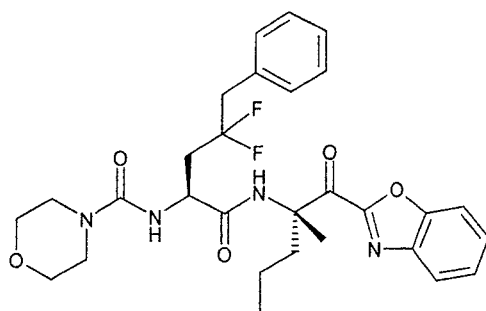


以与上述实施例1类似的方式进行,但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸和(S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-3-甲氧基-丙-1-醇,即制得吗啉-4-甲酸[1-(2-苯并噁唑-2-基-1-甲氧基甲基-2-氧代-乙基氨基甲酰基)-3,3-二氟-4-苯基-丁基]-酰胺。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.9 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.2 (m, 6H), 5.7 (m, 1H), 5.1 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H 主), 5.05 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H 次), 4.8 (m, 1H), 4.26 (dd, $J=9.7, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.22 (t, $J=16.2\text{Hz}$, 2H), 2.4 (m, 2H); LC/MS: 94% 545 ($\text{M}+1$)。

实施例 16

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-1-甲基-丁基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺



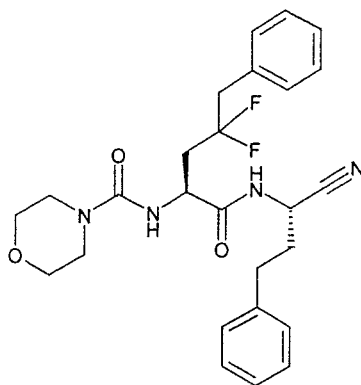
将(S)-2-氨基-1-苯并噁唑-2-基-2-甲基-戊-1-酮盐酸盐(80.6mg, 0.3mmol)、(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸(0.102mg, 0.3mmol)、EDCI (69mg, 0.36mmol)、HOBT (48.6mg, 0.36mmol)和二异丙基乙胺(0.2mL)在DMF中的混合物于室温搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释该

反应混合物,先后用冷的 1N HCl、饱和 NaHCO_3 和饱和 NaCl 溶液洗涤。以硫酸镁干燥有机相并在减压下蒸发溶剂,即得粗产物。以硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯和庚烷的混合物洗脱,即得吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(苯并噁唑-2-羰基)-1-甲基-丁基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺 (82%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.8 (d, $J=7.8.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dt, $J=7.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dt, $J=8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.2 (m, 6H), 4.9 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.3 (m, 4H), 3.1 (t, $J=16.8\text{Hz}$, 2H), 2.2 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.25 (m, 2H), 0.9 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H); LC/MS: 100% 557 (M+1)。

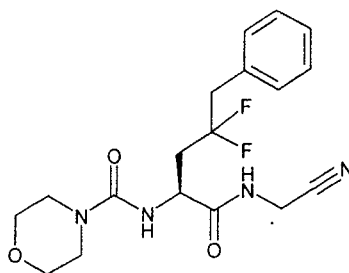
实施例 17

吗啉-4-甲酸[(S)-1-((S)-1-氟基-3-苯基丙基氨基甲酰基)-3,3-二氟-4-苯基-丁基]-酰胺



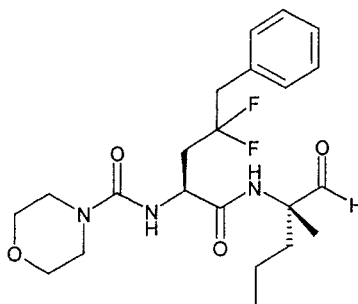
按照实施例 1 提供的 PyBOP 偶联法进行,但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸和(S)-2-氨基-4-苯基丁腈盐酸盐,即制得吗啉-4-甲酸[(S)-1-((S)-1-氟基-3-苯基丙基氨基甲酰基)-3,3-二氟-4-苯基-丁基]-酰胺。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.9 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.2 (m, 10H), 5.1 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.6 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 3.3 (m, 4H), 3.2 (t, $J=16.5\text{Hz}$, 2H), 2.74 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 2H); LC/MS: 100% 485 (M+1)。

实施例 18**吗啉-4-甲酸[(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3,3-二氟-4-苯基-丁基]-酰胺**

按照实施例 1 提供的 PyBOP 偶联法进行，但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸和氨基乙腈盐酸盐，即制得吗啉-4-甲酸[(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3,3-二氟-4-苯基-丁基]-酰胺。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.95 (b, 1H), 7.3 (m, 5H), 5.25 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.7 (dd, $J=12.7, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.7 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.2 (t, $J=16.3\text{Hz}$, 2H), 2.4 (m, 2H); LC/MS: 83% 403 ($\text{M}+\text{Na}$)。

实施例 19**吗啉-4-甲酸[(S)-3,3-二氟-1-((S)-1-甲酰基-1-甲基-丁基氨基甲酰基)-4-苯基-丁基]-酰胺**

将(S)-2-氨基-2-甲基-戊-1-醇盐酸盐(104.4mg, 0.67mmol)、(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸(231mg, 0.67mmol)、EDCI (154mg, 0.8mmol)、HOBT (108mg, 0.8mmol)和二异丙基乙胺(0.23mL)在 DMF (2mL)中的混合物于室温搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释该反应混合物，先后用冷的 1N HCl、饱和 NaHCO_3 和饱和 NaCl 溶液洗涤。以 MgSO_4 干燥有机相并在减压下蒸发溶剂，即得粗产物。以硅胶柱色谱法纯化，用乙酸乙

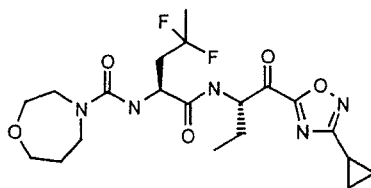
酯和庚烷的混合物洗脱，即得吗啉-4-甲酸[(S)-3,3-二氟-1-((S)-1-羟基甲基-1-甲基-丁基氨基甲酰基)-4-苯基-丁基]-酰胺(223mg, 75%)。

将吗啉-4-甲酸[(S)-3,3-二氟-1-((S)-1-羟基甲基-1-甲基-丁基氨基甲酰基)-4-苯基-丁基]-酰胺(217mg)和 DMP(15% DCM 溶液, 2 当量)在 DCM (5mL)中的混合物于室温搅拌 3 小时，并用饱和 NaHCO₃ 中的硫代硫酸钠溶液终止反应。用乙酸乙酯萃取该产物并用饱和 NaCl 溶液洗涤。以无水 MgSO₄ 干燥有机相并在减压下蒸发溶剂。以硅胶色谱法纯化，用乙酸乙酯-庚烷混合物洗脱，即得吗啉-4-甲酸[(S)-3,3-二氟-1-((S)-1-甲酰基-1-甲基-丁基氨基甲酰基)-4-苯基-丁基]-酰胺(83mg, 38%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.3 (s, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.0 (s, 1H), 5.0 (d, J=7Hz, 1H), 4.64 (dd, J=13, 7.3Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, J= 16.5Hz, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.2 (m, 2H), 0.9 (t, J= 7.3Hz, 3H); LC/MS: 100% 440. (M+1)。

实施例 20

全氢-1,4-氧氮杂革-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟丁基}-酰胺



向(S)-4,4-二氟-2-[(全氢-1,4-氧氮杂革-4-羰基)-氨基]-戊酸(97mg, 0.35mmol)、(S)-2-氨基-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-醇盐酸盐(83mg, 0.36mmol)和二异丙基乙胺(121μL, 0.70mmol)在干燥二氯甲烷(12mL)中的混合物加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(66mg, 0.35mmol)和 1-羟基苯并三唑水合物(47mg, 0.35mmol)。将该混合物于室温搅拌 16 小时，然后用二氯甲烷(20mL)稀释并先后用稀 HCl (30mL)、饱和 NaHCO₃ (30mL)洗涤。干燥有机层(Na₂SO₄)并在真空中浓缩。

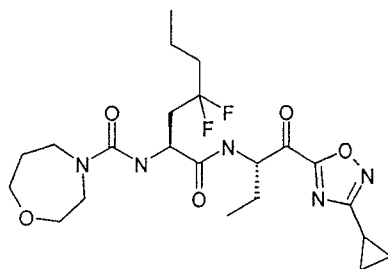
将残余物经 12 g 硅胶纯化, 用乙酸乙酯:庚烷(梯度 50 - 100%)洗脱, 即得全氢-1,4-氧氮杂草-4-甲酸((S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-羟基甲基]-丙基氨基甲酰基}-3,3-二氟丁基)-酰胺(120mg, 75%), 为无色玻璃状固体。LC/MS 100% 460 (M+H)。

在 N₂ 气氛中, 将 DMP(143mg, 0.34mmol)加入全氢-1,4-氧氮杂草-4-甲酸((S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-羟基甲基]-丙基氨基甲酰基}-3,3-二氟丁基)-酰胺(110mg, 0.24mmol)在干燥二氯甲烷(20mL)中的溶液中。将该反应物于室温搅拌 2 小时, 然后加入二氯甲烷(20mL)。用 Na₂S₂O₃(0.26M, 2mL)溶液终止反应, 并用饱和 NaHCO₃(20mL)洗涤。用二氯甲烷(2x30mL)萃取水层。以 Na₂SO₄ 干燥有机层并在真空中浓缩。经 12g 硅胶纯化残余物, 用乙酸乙酯:庚烷(梯度 50-100%)洗脱, 即得全氢-1,4-氧氮杂草-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羧基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟丁基}-酰胺(82mg, 75%), 为白色固体。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.52 (d, 6.2H), 5.28 (m, 1H), 5.05 (d, J=7Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (t, J=18.8Hz, 3H), 1.15 (m, 4H), 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H); LC/MS: 97% 458 (M+H)。

实施例 21

全氢-1,4-氧氮杂草-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羧基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺



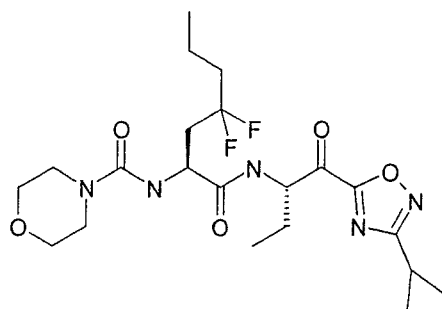
以与上述实施例 20 类似的方式进行, 但使用(S)-4,4-二氟-2-[(全氢-1,4-氧氮杂草-4-羧基)-氨基]-庚酸和(S)-2-氨基-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-

丁-1-醇盐酸盐, 即制得全氢-1,4-氧氮杂革-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺(98mg, 65%), 为白色固体。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.6 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.10 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.65 (dd, $J=14$, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.75 (m, 6H), 3.55 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.10 (m, 4H), 0.95 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 6H); LC/MS: 70% 486 ($M+1$)和 30% 504 ($M+1+\text{H}_2\text{O}$)。

实施例 22

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺

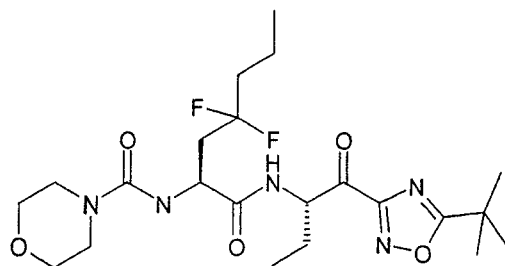


以与上述实施例 20 类似的方式进行, 但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸和(S)-2-氨基-1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-丁-1-醇, 即制得吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺(122mg, 71%), 为白色固体。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.5 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 5.3 (m, 1H), 5.25 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.65 (dd, $J=13$, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 0.9 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 6H); LC/MS: 72% 474 ($M+1$)和 28% 492 ($M+1+\text{H}_2\text{O}$)。

实施例 23

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(5-叔丁基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺

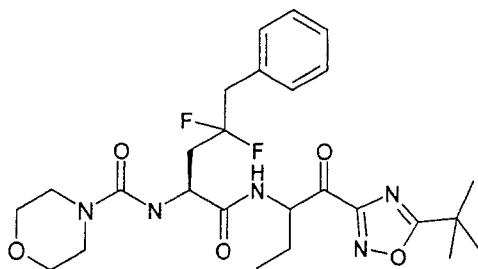


相继用(S)-2-氨基-1-(5-叔丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-丁-1-醇(240mg, 1.13mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(226mg, 0.59mmol)和二异丙基乙胺(0.104mL, 0.60mmol)处理(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸(175mg, 0.60mmol)在二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液。将该反应物于室温搅拌过夜。在高真空度下蒸发溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯并先后用1N盐酸、饱和碳酸氢盐水溶液及水洗涤,以 Na_2SO_4 干燥并在减压下蒸发溶剂。以快速色谱法经硅胶(10g柱)纯化粗制物,用乙酸乙酯和庚烷(2:1)的混合物洗脱,即得吗啉-4-甲酸((S)-1-[(S)-1-[(5-叔丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基甲基]-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基)-酰胺,为棕色油(60mg)。MS: 490 (M+H)。

用DMP(59mg, 0.139mmol)处理吗啉-4-甲酸((S)-1-[(S)-1-[(5-叔丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-羟基甲基]-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基)-酰胺(57mg, 0.117mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液,并于室温搅拌90min。先后用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(0.26M)、饱和碳酸氢盐水溶液及水洗涤该反应混合物,以 Na_2SO_4 干燥并在减压下蒸发溶剂。以快速色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯和庚烷(1:1)的混合物洗脱,即得吗啉-4-甲酸{(S)-1-[(S)-1-(5-叔丁基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺,为灰白色固体(41mg)。MS: 488 (M+H)。

实施例 24

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[1-(5-叔丁基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺

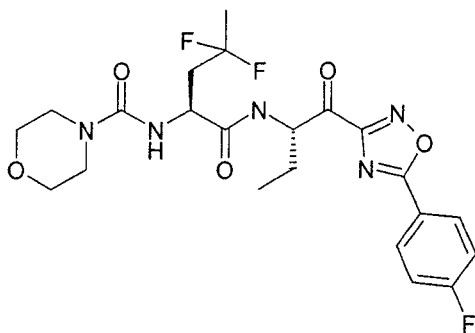


以与上述实施例 23 类似的方式进行, 但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸和(S)-2-氨基-1-(5-叔丁基-1,2,4-噁二唑-3-基)-丁-1-醇, 即制得吗啉-4-甲酸{(S)-1-[1-(5-叔丁基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺, 为 7:3 非对映异构体混合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.36-7.19 (m, 5H), 7.15 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.03 & 4.96 (2xd, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.76-3.59 (m, 4H), 3.45-3.26 (m, 4H), 3.18 (t, $J=16.8\text{Hz}$, 2H), 2.52-2.18 (m, 2H), 2.17-1.94 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.93 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。MS: 536 ($\text{M}+\text{H}$)。

实施例 25

吗啉-4-甲酸((S)-3,3-二氟-1-{(S)-1-[5-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-3-羰基]-丙基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺



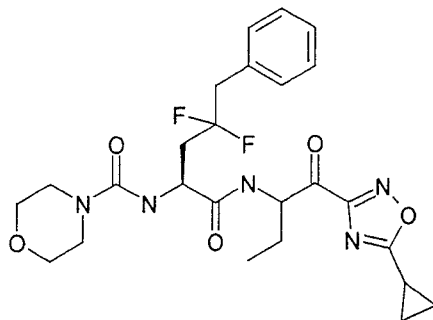
以与上述实施例 23 类似的方式进行, 但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-戊酸和(S)-2-氨基-1-[5-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-丁-1-醇, 即制得吗啉-4-甲酸((S)-3,3-二氟-1-{(S)-1-[5-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-3-羰基]-丙基氨基甲酰基}-丁基)-酰胺。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.21 (m, 2H), 7.31 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.07 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 4H),

3.44-3.33 (m, 4H), 2.58-2.28 (m, 2H), 2.22-2.04 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 1H), 1.66 (t, J=18.8Hz, 3H), 0.97 (t, J=7.4Hz, 3H)。MS: 498 (M+H)。

实施例 26

吗啉-4-甲酸{(S)-1-[1-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺

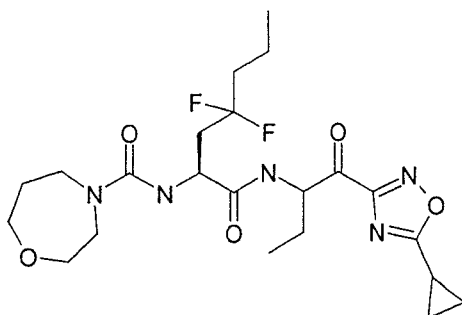


以与上述实施例 23 类似的方式进行，但使用(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸和(S)-2-氨基-1-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-丁-1-醇，即制得吗啉-4-甲酸{(S)-1-[1-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟-4-苯基-丁基}-酰胺，为 3:1 非对映异构体混合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.36-7.20 (m, 5H), 7.14 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.02 & 4.96 (2xd, J=7Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 4H), 3.43-3.28 (m, 4H), 3.18 (t, J=16.5Hz, 2H), 2.48-2.21 (m, 3H), 2.14-1.98 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.38-1.21 (m, 4H), 0.91 (t, J=7.5Hz, 3H)。MS: 520 (M+H)。

实施例 27

全氢-1,4-氧氮杂革-4-甲酸{(S)-1-[1-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基}-酰胺

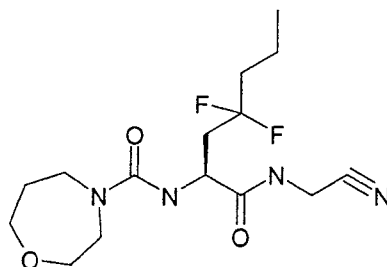


以与上述实施例 23 类似的方式进行,但使用(S)-4,4-二氟-2-[(全氢-1,4-氧氮杂草-4-羰基)-氨基]-庚酸和(S)-2-氨基-1-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-丁-1-醇,即制得全氢-1,4-氧氮杂草-4-甲酸[(S)-1-[1-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-丙基氨基甲酰基]-3,3-二氟己基]-酰胺,为 5:1 非对映异构体混合物。

^1H NMR (CDCl_3): 7.44 & 7.39 (2xd, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.05 & 4.98 (2xd, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.59-3.53 (m, 4H), 2.47-2.23 (m, 3H), 2.15-1.76 (m, 6H), 1.57-1.43 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 4H), 0.95 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 0.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。MS: 486 (M+H)。

实施例 28

全氢-1,4-氧氮杂草-4-甲酸[(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3,3-二氟己基]-酰胺

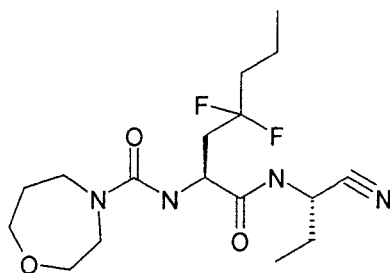


将聚苯乙烯结合的碳二亚胺(570mg, 0.73mmol)和(S)-4,4-二氟-2-[(全氢-1,4-氧氮杂草-4-羰基)-氨基]-庚酸(135mg)在 DCM(10mL)中的悬浮液搅拌 10min。加入 HOBT(60mg),再搅拌 10min。加入氨基乙腈盐酸盐(34mg)和三乙胺(52 μL)在 DCM(5ml)中的悬浮液,并于室温搅拌过夜。加入 PS-三羟甲基甲胺(493mg)并于室温搅拌 2h 30min。过滤之后,用 DCM 稀释滤液,用水洗涤,在减压下蒸发并以柱色谱法纯化,用乙酸乙酯和庚烷的混合物洗脱,即得全氢-1,4-氧氮杂草-4-甲酸[(S)-1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3,3-二氟己基]-酰胺,为白色固体。LCMS: 100% 347 (M+H)。

实施例 29

全氢-1,4-氧氮杂草-4-甲酸[(S)-1-((S)-1-氰基丙基氨基甲酰基)-3,3-二氟己

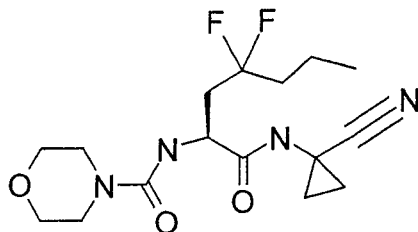
基]-酰胺



以与上述实施例 28 类似的方式进行,但使用 4,4-二氟-2-[[[1,4]氧氮杂环庚烷-4-羰基)-氨基]-庚酸和(S)-2-氨基丁腈盐酸盐,即制得全氢-1,4-氧氮杂草-4-甲酸[(S)-1-((S)-1-氰基丙基氨基甲酰基)-3,3-二氟己基]-酰胺。LCMS: 100% 375 (M+H)。

实施例 30

吗啉-4-甲酸[(S)-1-(1-氰基-环丙基氨基甲酰基)-3,3-二氟己基]-酰胺



通过(S)-4,4-二氟-2-[(吗啉-4-羰基)-氨基]-庚酸和 1-氨基环丙基腈盐酸盐反应而制得,使用 TOTU 作为偶联剂,二异丙基乙胺作为碱。LCMS: 359 (M+H)。

实施例 31

组织蛋白酶 S 试验

在 10 μ L 二甲基亚砜(DMSO)中制备各种浓度的供试化合物溶液,然后稀释为试验缓冲液(40 μ L, 含有: MES, 50mM (pH6.5); EDTA, 2.5mM; 以及 NaCl, 100mM, 0.5mM DTT, 0.01% triton X-100)。

将人组织蛋白酶 S(在培养孔中的终浓度是 1.74nM)加入该稀释液。将该试验溶液在振荡培养板上混合 5-10 秒钟,覆盖后于环境温度培养 30min。

将 Z-Val-Val-Arg-AMC(在培养孔中的终浓度是 0.08mM)加入该试验溶液, 然后以分光光度法(于 λ 460nm)跟踪水解达 5min。利用标准的数学模型从酶进程曲线计算表观抑制常数(K_i)。

实施例 32

组织蛋白酶 B 试验

在 10 μ L 二甲基亚砷(DMSO)中制备各种浓度的供试化合物溶液, 然后稀释为试验缓冲液(含有: MES 50mM (pH 6); 2.5mM EDTA, 2% DMSO 以及二硫苏糖醇(DTT), 2.5mM)。

将人组织蛋白酶 B(终浓度为 0.3ng/ μ l)加入该稀释液。将该试验溶液在振荡培养板上混合 5-10 秒钟, 覆盖后于环境温度培养 30min。将 Z-FR-pNa(终浓度为 100 μ M)加入该试验溶液, 然后以分光光度法(于 λ 405nm)跟踪水解达 60min。利用标准的数学模型从酶进程曲线计算表观抑制常数(K_i)。

实施例 33

组织蛋白酶 K 试验

在 10 μ L 二甲基亚砷(DMSO)中制备各种浓度的供试化合物溶液, 然后稀释为试验缓冲液(40 μ L, 含有: MES, 50mM (pH 5.5); EDTA, 2.5mM; 以及 DDT, 2.5mM)。将人组织蛋白酶 K(0.0906 pMoles, 25 μ L 试验缓冲液)加入该稀释液。将该试验溶液在振荡培养板上混合 5-10 秒钟, 覆盖后于环境温度培养 30min。将 Z-Phe-Arg-AMC (4 nMoles, 25 μ L 试验缓冲液)加入该试验溶液, 然后以分光光度法(λ 460nm)跟踪水解达 5min。利用标准的数学模型从酶进程曲线计算表观抑制常数(K_i)。

实施例 34

组织蛋白酶 L 分析

在 10 μ L 二甲基亚砷(DMSO)中制备各种浓度的供试化合物溶液, 然后

稀释为试验缓冲液(40 μ L, 含有: MES, 50mM (pH 6); EDTA, 2.5mM; 以及 DTT, 2.5mM)。将人组织蛋白酶 L(10 μ L, 0.2ng/ μ L, 终浓度为 0.02ng/ μ L) 加入该稀释液。将该试验溶液在振荡培养板上混合 5-10 秒钟, 覆盖后于环境温度培养 30min。将 Z-Phe-Arg-AMC (0.1mM, 10 μ L, 终浓度为 10 μ M) 加入该试验溶液, 然后以分光光度法(λ 460nm)跟踪水解达 30min。利用标准的数学模型从酶进程曲线计算表观抑制常数(K_i)。

按照上述蛋白酶抑制试验法测试了本发明的化合物, 观察到其显示选择性组织蛋白酶 S 抑制活性。本发明化合物相对于组织蛋白酶 S 的表观抑制常数(K_i)在约 10^{-10} M 至约 10^{-7} M 的范围内。

实施例 35

含有式(I)化合物的典型药物制剂:

口服制剂

式 I 的化合物	10-100mg
柠檬酸单水合物	105mg
氢氧化钠	18mg
调味剂	
水	适量至 100mL

静脉内制剂

式 I 的化合物	0.1-10mg
葡萄糖单水合物	定容后等分
柠檬酸单水合物	1.05mg
氢氧化钠	0.18mg
注射用水	适量至 1.0mL

片剂制剂

式 I 的化合物	1%
微晶纤维素	73%
硬脂酸	25%
胶态二氧化硅	1%

虽然业已叙述和指出本发明基本的新颖特征,如其优选的实施例所示,但应该理解,可由那些本技术领域熟悉人员对所示范的药物组合物和方法的形式和细节进行各种各样的删除、替换和改变,只要不背离本发明的精神即可。例如,明确的意图是,以实质上同样的方式执行实质上同样的功能、以达到同样结果的化学基团替换和/或方法步骤的,皆属于本发明范围之内。

本发明不限于仅作为实施例而提出的上述实施方式,但这些实施例可在所附权利要求所定义的保护范围内以各种方式修改。