

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/04



[12] 发明专利说明书

A61K 31/415 A61P 29/00

C07D401/14 C07D413/14

[21] ZL 专利号 00809233.8

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1168727C

[22] 申请日 2000.6.9 [21] 申请号 00809233.8

[30] 优先权

[32] 1999. 6. 23 [33] DE [31] 19928424.5

[32] 2000. 2. 12 [33] DE [31] 10006297.0

[86] 国际申请 PCT/EP2000/005340 2000.6.9

[87] 国际公布 WO2001/000610 德 2001.1.4

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.20

[71] 专利权人 阿文蒂斯药物德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 O·里兹勒 H·U·斯蒂尔茨

B·内塞斯 W·J·小博克

A·沃尔瑟 G·A·弗林

审查员 欧 存

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

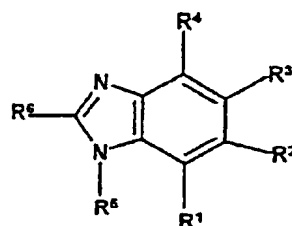
代理人 吴亦华

权利要求书 26 页 说明书 79 页

[54] 发明名称 取代的苯并咪唑

[57] 摘要

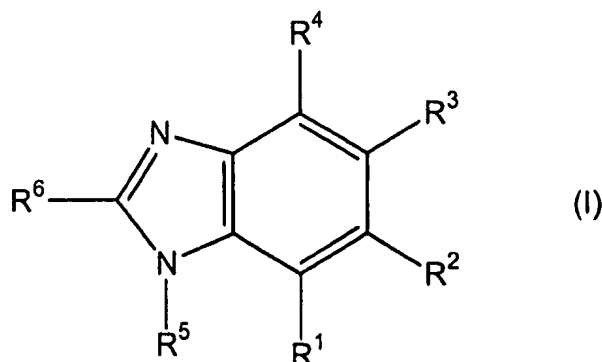
本发明涉及式(I)化合物, 它们适合于制备药物。所述药物用于疾病的预防和治疗, 其病程中存在 NFκ B 活性的增加。



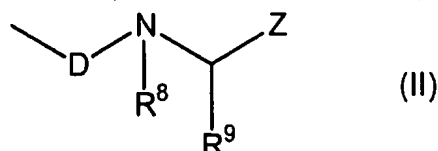
(I)

ISSN 1008-4274

1. 式 I 化合物



和/或式 I 化合物的立体异构形式和/或式 I 化合物的生理学上可耐受的盐, 其中取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 之一是式 II 原子团



其中 D 是 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$,

R^8 是氢或 (C_1-C_4) -烷基,

R^9 是 1. 氨基酸的特征原子团, 其衍生自选自下组的天然存在的 α -氨基酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯基丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、赖氨酸、组氨酸、精氨酸、谷氨酸和天冬氨酸,

2. 氨基酸的特征原子团, 其衍生自非天然存在的氨基酸, 选自 2-氨基己二酸、2-氨基丁酸、2-氨基异丁酸、2,3-二氨基丙酸、2,4-二氨基丁酸、1,2,3,4-四氢异喹啉-1-羧酸、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸、2-氨基庚二酸、3-(2-噻吩基)丙氨酸、3-(3-噻吩基)丙氨酸、肌氨酸、2-氨基庚酸、2-吡啶酸、羟基赖氨酸、N-甲基异亮氨酸、6-N-甲基赖氨酸、N-甲基缬氨酸、正缬氨酸、正亮氨酸、鸟氨酸、别异亮氨酸、4-羟基脯氨酸、别羟基赖氨酸、别苏氨酸、3-羟基脯氨酸、3-(2-萘基)丙氨酸、3-(1-萘基)丙氨酸、高苯基丙氨酸、高半胱氨酸、2-氨基-3-苯氨基乙基丙酸、2-氨基-3-苯氨基丙酸、高磺基丙氨酸、高色氨酸、磺基丙氨酸、3-(2-吡啶基)丙氨酸、3-(3-吡啶基)丙氨酸、3-(4-吡啶基)丙氨酸、腓丝菌素、

4-氟苯基丙氨酸、3-氟苯基丙氨酸、4-氟苯基丙氨酸、3-氟苯基丙氨酸、3-氟苯基丙氨酸、2-氟苯基丙氨酸、4-氯苯基丙氨酸、4-硝基苯基丙氨酸、4-氨基苯基丙氨酸、环己基丙氨酸、瓜氨酸、5-氟色氨酸、5-甲氧基色氨酸、甲硫氨酸砜、甲硫氨酸亚砜或 $\text{-NH-NR}^{\text{II}}\text{-CON(R}^{\text{II}}\text{)}_2$ ，其中 R^{II} 如下文所定义，

3. 芳基，其中该芳基是未取代或被相同或不同的 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-烷基}$ ， $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-烷氧基}$ ，卤素，硝基，氨基，三氟甲基，羟基，羟基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-烷基}$ 、选自羟甲基或1-羟基乙基或2-羟基乙基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，甲酰基，乙酰基，氰基，羧基，氨基羧基， $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-烷氧羧基}$ ，苯基，苯氧基，苄基，苄氧基或四唑基单取代、二取代或三取代的，并且选自萘基，选自1-萘基、2-萘基；联苯基，选自2-联苯基、3-联苯基和4-联苯基；蒽基或苊基，

4. 具有5至14个环成员的杂芳基，其中该杂芳基是未取代或被相同或不同的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷氧基}$ 、氟、氯、硝基、 $\text{-N(R}^{\text{II}}\text{)}_2$ 、三氟甲基、羟基、羟基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-烷氧羧基}$ 、苯基、苯氧基、苄氧基或苄基单取代、二取代或三取代的，并衍生自吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁塞二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑、3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡嗪、嘧啶、吡啶、异吡啶、吡啶、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、吡嗪，和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物，或是2-或3-吡咯基，苯基吡咯基、选自4-或5-苯基-2-吡咯基，4-咪唑基，甲基咪唑基、选自1-甲基-2-、-4-或-5-咪唑基，1,3-噻唑-2-基，2-、3-或4-吡啶基-N-氧化物，2-吡嗪基，2-、4-或5-嘧啶基，2-、3-或5-吡啶基，取代的2-吡啶基、选自1-甲基-、5-甲基-、5-甲氧基-、5-苄氧基-、5-氯-或4,5-二甲基-2-吡啶基，1-苄基-2-或-3-吡啶基，4,5,6,7-四氢-2-吡啶基，芳庚并[b]-5-吡咯基，2-、3-或4-喹啉基，1-、3-或4-异喹啉基，1-氧代-1,2-二氢-3-异喹啉基，2-喹喔啉基，2-苯并呋喃基，2-苯并噻吩基，2-苯并噁唑基，呋喃基，苯并噻唑基，二氢吡啶基，

吡咯烷基、选自 2-或 3-(N-甲基吡咯烷基), 吗啉基, 硫代吗啉基, 四氢噻吩基或苯并二氧戊环基,

5. (C_1-C_6) -烷基, 其中该烷基是直链或支链的, 并且是未取代的或者彼此独立地被下列基团单、二或三取代:

5.1 芳基, 所述芳基选自苯基; 萘基, 选自 1-萘基、2-萘基; 联苯基, 选自 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基; 蒽基或芴基, 其中该芳基是未取代或被相同或不同的 (C_1-C_8) -烷基, (C_1-C_8) -烷氧基, 卤素, 硝基, 氨基, 三氟甲基, 羟基, 羟基- (C_1-C_4) -烷基、选自羟甲基或 1-羟基乙基或 2-羟基乙基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 甲酰基, 乙酰基, 氰基, 羟基羰基, 氨基羰基, (C_1-C_4) -烷氧羰基, 苯基, 苯氧基, 苄基, 苄氧基或四唑基单取代、二取代或三取代的,

5.2 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F、CN、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、咪唑、异咪唑、吡唑、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、咔啉, 和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物,

5.3 $-O-R^{11}$,

5.4 $=O$,

5.5 卤素,

5.6 $-CN$,

5.7 $-CF_3$,

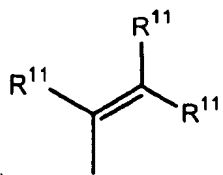
5.8 $-S(O)_x-R^{11}$, 其中 x 是整数 0、1 或 2,

5.9 $-C(O)-O-R^{11}$,

5.10 $-C(O)-N(R^{11})_2$,

5.11 $-N(R^{11})_2$,

5.12 (C_3-C_6) -环烷基,



5.13 式 原子团, 或

5.14 式 $\text{---}\equiv\text{---R}^{11}$,

其中

R^{11} 是 a) 氢原子,

b) $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -烷基, 其中该烷基是未取代的或者被下列基团单、二或三取代:

1. 芳基, 所述芳基选自苯基; 萘基, 选自 1-萘基、2-萘基; 联苯基, 选自 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基; 蒽基或苊基, 其中该芳基是未取代或被相同或不同的 $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ -烷基, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ -烷氧基, 卤素, 硝基, 氨基, 三氟甲基, 羟基, 羟基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ -烷基、选自羟甲基或 1-羟基乙基或 2-羟基乙基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 甲酰基, 乙酰基, 氰基, 羟基羰基, 氨基羰基, $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ -烷氧羰基, 苯基, 苯氧基, 苄基, 苄氧基或四唑基单取代、二取代或三取代的,

2. 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F、CN、 CF_3 或 $\text{COO}-(\text{C}_1\text{--C}_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、𫔇啉、异𫔇啉、𫔇啉、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、𪔀啉, 和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物,

3. 卤素,

4. $-\text{N}-(\text{C}_1\text{--C}_6)_n$ -烷基, 其中 n 是整数 0、1 或 2, 烷基是未取代的或者彼此独立地被卤素或 $-\text{COOH}$ 单、二或三取代,

5. $-\text{O}-(\text{C}_1\text{--C}_6)$ -烷基, 或

6. $-\text{COOH}$,

c) 芳基, 所述芳基选自苯基; 萘基, 选自 1-萘基、2-萘基; 联苯

基,选自 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基; 蒽基或芴基, 其中该芳基是未取代或被相同或不同的 (C_1-C_8) -烷基, (C_1-C_8) -烷氧基, 卤素, 硝基, 氨基, 三氟甲基, 羟基, 羟基- (C_1-C_4) -烷基, 选自羟甲基或 1-羟基乙基或 2-羟基乙基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 甲酰基, 乙酰基, 氰基, 羟基羰基, 氨基羰基, (C_1-C_4) -烷氧羰基, 苯基, 苯氧基, 苄基, 苄氧基或四唑基单取代、二取代或三取代的, 或

d) 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F、CN、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、咪唑、异咪唑、吡唑、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、咔啉, 和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物,

在 $(R^{11})_2$ 的情况下, R^{11} 彼此独立地具有 a) 至 d) 的含义,

Z 是 1. 芳基, 所述芳基选自苯基; 萘基, 选自 1-萘基、2-萘基; 联苯基, 选自 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基; 蒽基或芴基, 其中该芳基是未取代或被相同或不同的 (C_1-C_8) -烷基, (C_1-C_8) -烷氧基, 卤素, 硝基, 氨基, 三氟甲基, 羟基, 羟基- (C_1-C_4) -烷基, 选自羟甲基或 1-羟基乙基或 2-羟基乙基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 甲酰基, 乙酰基, 氰基, 羟基羰基, 氨基羰基, (C_1-C_4) -烷氧羰基, 苯基, 苯氧基, 苄基, 苄氧基或四唑基单取代、二取代或三取代的,

2. 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F、CN、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、咪唑、异咪唑、吡唑、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、咔啉, 和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍

生物,

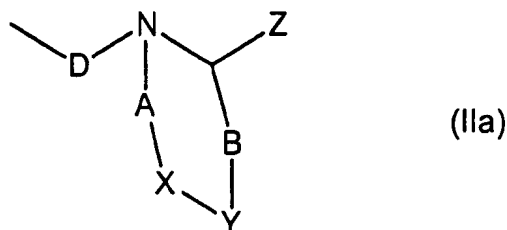
3. $-(C_1-C_6)$ -烷基, 其中该烷基是直链或支链的并且被苯基或 $-OH$ 单或二取代, 或

4. $-C(O)-R^{10}$, 其中

R^{10} 是 1. $-O-R^{11}$, 或

2. $-N(R^{11})_2$, 或者

R^8 与 R^9 和它们各自键合的氮原子与碳原子一起构成式 IIa 杂环



其中 D、Z 和 R^{10} 是如式 II 所定义的,

A 是氮原子或原子团 $-CH_2-$,

B 是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-CH_2-$,

X 是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-CH_2-$,

Y 不存在或者是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-CH_2-$, 或者

X 和 Y 一起构成苯基、1,2-二嗪、1,3-二嗪或 1,4-二嗪原子团,

其中由 N、A、X、Y、B 和碳原子构成的环系含有不超过一个氧原子, 若 A 是氮原子, 则 X 不是氧原子、硫原子或氮原子, 含有不超过一个硫原子, 含有 1、2、3 或 4 个氮原子, 其中氧原子和硫原子不同时存在,

其中由 N、A、X、Y、B 和碳原子构成的环系是未取代的或者彼此独立地被 (C_1-C_8) -烷基单、二或三取代, 其中该烷基是未取代的或者被下列基团单或二取代:

1. 1. $-OH$,

1. 2. (C_1-C_8) -烷氧基,

1. 3. 卤素,

1. 4. $-NO_2$,

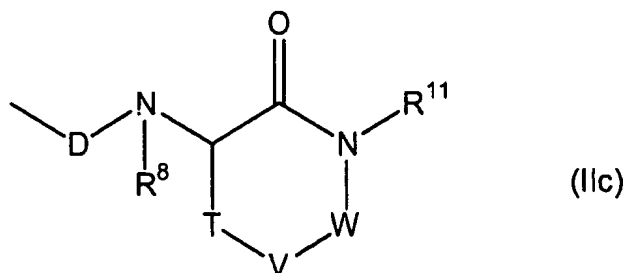
1. 5. $-NH_2$,

1. 6. $-CF_3$,

1. 6. $-OH$

- 1.7. 亚甲二氧基,
- 1.8. $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$,
- 1.9. $-\text{CH}(\text{O})$,
- 1.10. $-\text{CN}$,
- 1.11. $-\text{COOH}$,
- 1.12. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
- 1.13. (C_1-C_4) -烷氧羰基,
- 1.14. 苯基,
- 1.15. 苯氧基,
- 1.16. 苄基,
- 1.17. 苄氧基, 或
- 1.18. 四唑基, 或者

R^9 与 Z 和它们各自键合的碳原子一起构成式 IIc 杂环



其中 D、 R^8 和 R^{11} 是如式 II 所定义的,

T 是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-\text{CH}_2-$,

W 是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-\text{CH}_2-$,

V 不存在或者是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-\text{CH}_2-$, 或者

T 与 V 或 V 与 W 一起构成苯基、1,2-二嗪、1,3-二嗪或 1,4-二嗪原子团,

其中由 N、T、V、W 和两个碳原子构成的环系含有不超过一个氧原子、不超过一个硫原子和 1、2、3 或 4 个氮原子, 其中氧原子和硫原子不同时存在, 并且

其中由 N、T、V、W 和两个碳原子构成的环系是未取代的或者彼此独立地被上述 1.1. 至 1.18. 下所定义的取代基单、二或三取代,

其他取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 在每种情况下彼此独立地是

1. 氢原子,
 2. 卤素,
 3. (C_1-C_4) -烷基,
 4. 具有5至14个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁塞二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F、CN、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、咪唑、异咪唑、吡唑、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、咔啉, 和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物,
 5. (C_1-C_6) -烷基,
 6. -CN,
 7. $-O-(C_0-C_4)$ -烷基-芳基, 所述芳基选自苯基; 萘基, 选自 1-萘基、2-萘基; 联苯基, 选自 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基; 蒽基或芴基, 其中该芳基是未取代或被相同或不同的 (C_1-C_8) -烷基, (C_1-C_8) -烷氧基, 卤素, 硝基, 氨基, 三氟甲基, 羟基, 羟基- (C_1-C_4) -烷基, 选自羟甲基或 1-羟基乙基或 2-羟基乙基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 甲酰基, 乙酰基, 氰基, 羟基羰基, 氨基羰基, (C_1-C_4) -烷氧羰基, 苯基, 苯氧基, 苄基, 苄氧基或四唑基单取代、二取代或三取代的,
 8. $-O-(C_1-C_4)$ -烷基,
 9. $-OR^{11}$,
 10. $-N(R^{11})_2$,
 11. $-S(O)_x-R^{11}$, 其中 x 是整数 0、1 或 2,
 12. NO_2 , 或
 13. $-CF_3$,
- R^5 是
1. 氢原子,
 2. -OH, 或
 3. =O, 和

R^6 是具有5至14个环成员的杂芳基,它是未取代的或者被取代的,并且衍生自吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑、3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、咪唑、异咪唑、咪唑、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、卟啉,和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物,或是2-或3-吡咯基,苯基吡咯基,选自4-或5-苯基-2-吡咯基,2-呋喃基,2-噻吩基,4-咪唑基,甲基咪唑基、选自1-甲基-2-、-4-或-5-咪唑基,1,3-噻唑-2-基,2-吡啶基,3-吡啶基,4-吡啶基,2-、3-或4-吡啶基-N-氧化物,2-吡嗪基,2-、4-或5-嘧啶基,2-、3-或5-咪唑基,取代的2-咪唑基、选自1-甲基-、5-甲基-、5-甲氧基-、5-苄氧基-、5-氯-或4,5-二甲基-2-咪唑基,1-苄基-2-或-3-咪唑基,4,5,6,7-四氢-2-咪唑基,芳庚并[b]-5-吡咯基,2-、3-或4-喹啉基,1-、3-或4-异喹啉基,1-氧代-1,2-二氢-3-异喹啉基,2-喹喔啉基,2-苯并呋喃基,2-苯并噻吩基,2-苯并噁唑基或苯并噻唑基或二氢吡啶基,吡咯烷基、选自2-或3-(N-甲基吡咯烷基),哌嗪基,吗啉基,硫代吗啉基,四氢噻吩基或苯并二氧戊环基,其中各基团是未取代或者被-N- R^{14} 、卤素、-OH或-(C_1 - C_4)-烷基单至三取代,其中 R^{14} 是-(C_1 - C_6)-烷基、-(C_3 - C_6)-环烷基或苯基。

2、如权利要求1所要求保护的式I化合物,其中取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 之一是式II原子团,其中

R^8 是氢原子,

R^9 是1.氨基酸的特征原子团,所述氨基酸选自组氨酸、色氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、赖氨酸、精氨酸、谷氨酸和天冬氨酸,或

2. (C_1 - C_6)-烷基,其中该烷基是直链或支链的,并且是未取代的或者被下组原子团单或二取代:

吡咯、被-(C_1 - C_4)-烷基单或二取代的吡咯、吡唑、苯基、咪唑、三唑、

噻吩、噻唑、噁唑、异噁唑、吡啶、嘧啶、吡咯、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、氮杂环丁烷、吡咯啉、吡咯烷、哌啶、异噻唑、二氮杂卓、硫代吗啉、 $-\text{CN}$ 、吗啉、氮杂卓、1,3,4-噁二唑、吡嗪、 $-\text{N}(\text{R}^{13})$ -苯基、 (C_3-C_6) -环烷基、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NH}(\text{R}^{11})$ ，其中 R^{11} 在每种情况下是如权利要求1所定义的， $-\text{S}(\text{O})_x-\text{R}^{12}$ ，其中 x 是0、1或2， R^{12} 是萘基、嘧啶基、吗啉基、苯基，它们是未取代的或者被下列基团单或二取代： $-\text{OH}$ 、 (C_1-C_4) -烷基、 $-\text{CF}_3$ 、卤素、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基或 $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$ ，其中 R^{12} 是如上所定义的，

Z 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、四唑、 (C_1-C_6) -烷基，其中该烷基是直链或支链的，并且是未取代的或者被苯基或 $-\text{OH}$ 单或二取代，

1,3,4-噁二唑，其中该1,3,4-噁二唑是未取代的或者被下列基团单取代：

$-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基、 $-\text{N}-[(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基}]_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ -环烷基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$ -芳基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$ -苯基、 $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -芳基、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基、 $-\text{OH}$ 或 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基，其中

R^{10} 是 $-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、苯基、嘧啶、 $-\text{OH}$ 、吗啉基、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 或 $-\text{NH}_2$ ，

R^{11} 是 1. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基，

2. R^{13} ，或

3. $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ，其中

R^{13} 彼此独立地是

a) 氢原子，

b) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基，

c) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基，

d) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基- $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ，

e) 卤素，或

f) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -烷基，它被芳基、咪唑基、吗啉基或苯基单或二取代，

或者

R^8 与 R^9 和它们各自键合的氮原子与碳原子一起构成式 IIa 环，选自吡

咯、吡咯啉、吡咯烷、吡啶、哌啶、戊间二烯、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、吡唑、咪唑、吡唑啉、咪唑啉、吡唑烷、咪唑烷、噁唑、异噁唑、2-异噁唑烷、异噁唑烷、吗啉、异噻唑、噻唑、四唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、噁二唑酮、异噁唑酮、三唑酮、噁二唑烷二酮、三唑，它们被F、CN、CF₃或COO-(C₁-C₄)-烷基取代，3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、1,3,4-噁二唑、异噻唑烷、硫代吗啉、引唑、噻二唑、苯并咪唑、喹啉、三唑、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、嘌呤、蝶啶、引哚、四氢喹啉、四氢异喹啉和异喹啉，或者

R⁹和Z与它们各自键合的碳原子一起构成式IIc环，选自吡咯、吡咯啉、吡咯烷、吡啶、哌啶、戊间二烯、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、吡唑、咪唑、吡唑啉、咪唑啉、吡唑烷、咪唑烷、噁唑、异噁唑、2-异噁唑烷、异噁唑烷、吗啉、异噻唑、噻唑、异噻唑烷、硫代吗啉、引唑、噻二唑、苯并咪唑、喹啉、三唑、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、嘌呤、蝶啶、引哚、四氢喹啉、四氢异喹啉、异喹啉、四唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、噁二唑酮、异噁唑酮、三唑酮、噁二唑烷二酮、三唑，它们被F、CN、CF₃或COO-(C₁-C₄)-烷基取代，3-羟基吡咯-2,4-二酮、1,3,4-噁二唑和5-氧代-1,2,4-噻二唑，

其他取代基R¹、R²、R³和R⁴在每种情况下彼此独立地是

1. 氢原子，
2. 卤素，
3. (C₁-C₄)-烷基，
4. -CN，
5. -NO₂，
6. -O-(C₆-C₄)-烷基-芳基，
7. -O-(C₁-C₄)-烷基，
8. -N-(C₆-C₄)-烷基-芳基，
9. -N-(C₁-C₄)-烷基，或
10. -CF₃，

R⁵是 1. 氢原子，

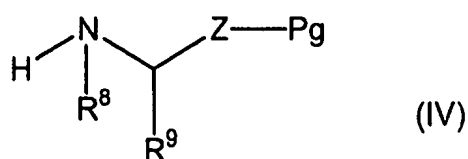
2. $-OH$, 或

3. $=O$, 和

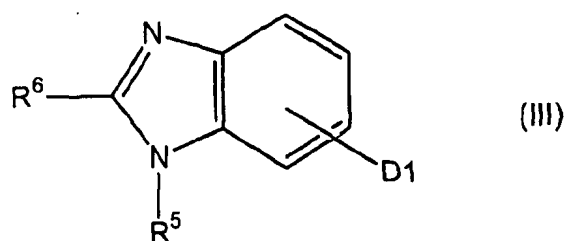
R^6 是衍生自下组的基团: 吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、酞嗪、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F 、 CN 、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、咪唑、异咪唑、吡唑、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、卟啉, 和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物, 或是 2-或 3-吡咯基, 苯基吡咯基, 选自 4-或 5-苯基-2-吡咯基, 2-呋喃基, 2-噻吩基, 4-咪唑基, 甲基咪唑基, 选自 1-甲基-2-、-4-或-5-咪唑基, 1,3-噻唑-2-基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 2-、3-或 4-吡啶基-N-氧化物, 2-吡嗪基, 2-、4-或 5-嘧啶基, 2-、3-或 5-咪唑基, 取代的 2-咪唑基, 选自 1-甲基-、5-甲基-、5-甲氧基-、5-苄氧基-、5-氯-或 4,5-二甲基-2-咪唑基, 1-苄基-2-或-3-咪唑基, 4,5,6,7-四氢-2-咪唑基, 芳庚并[b]-5-吡咯基, 2-、3-或 4-喹啉基, 1-、3-或 4-异喹啉基, 1-氧代-1,2-二氢-3-异喹啉基, 2-喹喔啉基, 2-苯并呋喃基, 2-苯并噻吩基, 2-苯并噁唑基或苯并噻唑基或二氢吡啶基, 吡咯烷基, 选自 2-或 3-(N-甲基吡咯烷基), 哌嗪基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 四氢噻吩基或苯并二氧戊环基, 其中各基团是未取代的或者被 $-N-R^{14}$ 、卤素、 $-OH$ 或 $-(C_1-C_4)$ -烷基单至三取代, 其中 R^{14} 是 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_3-C_6)$ -环烷基或苯基。

3、如权利要求 1 所要求保护的式 I 化合物的制备方法, 该方法包括

a) 在碱的存在下, 或者在脱水剂的存在下, 在溶液中, 使式 IV 化合物



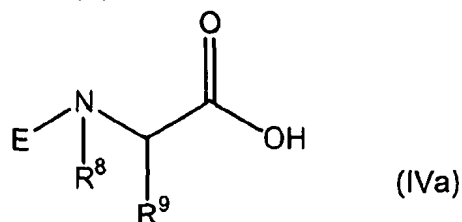
其中 Pg 是保护基团、酰胺基或羟基, Z 、 R^8 和 R^9 是如式 II 所定义的, 与式 III 化合物的酰基氯或活化酯反应,



其中 D1 是 -COOH 或磺酰卤, R^5 和 R^6 是如式 I 所定义的,

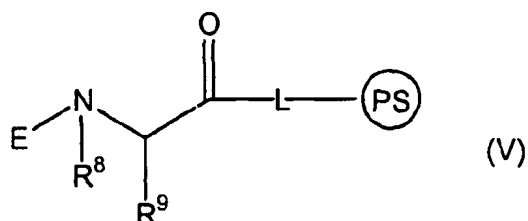
除去保护基团后, 转化为式 I 化合物, 或者

b) 在碱的存在下, 或者在脱水剂的存在下, 使式 IVa 化合物



其中 R^8 和 R^9 是如式 II 所定义的, E 是 N-氨基保护基团,

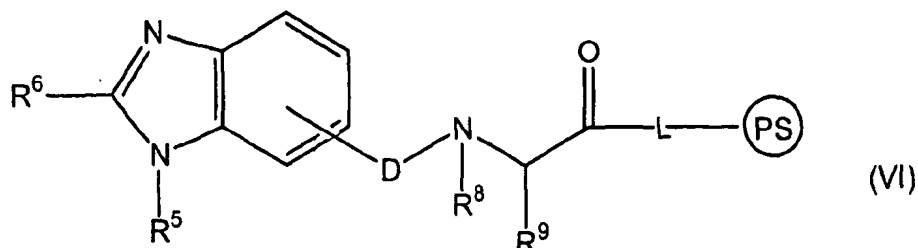
其羧基经由连接基 L 与聚合载体 PS 偶联, 得到式 V 化合物, 选择性除去保护基团 E 后,



在碱存在下, 或者在脱水剂的存在下, 使其与式 III 化合物反应,

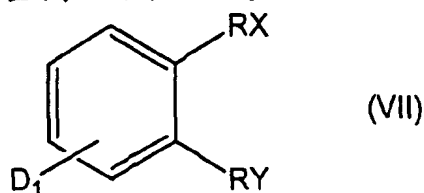
其中 R^5 和 R^6 是如式 I 所定义的,

得到式 VI 化合物,



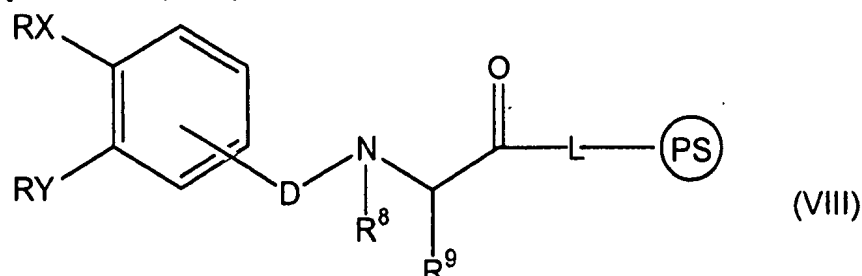
除去载体后, 将式 VI 化合物转化为式 I 化合物, 或者

c) 选择性除去保护基团 E 后, 使式 V 化合物与式 VII 化合物反应,



其中 D_1 是 $-COOH$ 或磺酰卤, RX 是卤素, RY 是原子团 $-NO_2$ 或 $-NH-E$, E 是保护基团,

得到式 VIII 化合物,

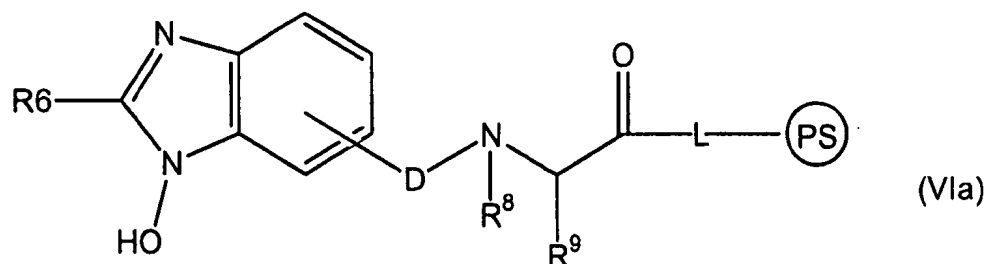


然后使式 VIII 化合物与式 IX 化合物反应,



其中 R^6 是如式 I 化合物所定义的,

得到式 VIa 中间化合物,

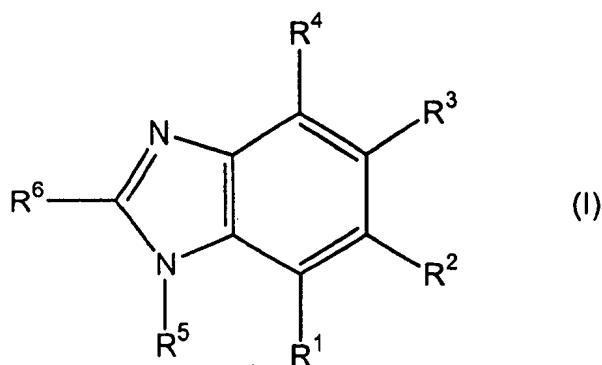


然后在除去载体后, 将式 VIa 中间化合物转化为式 I 化合物, 或者用三丁基膦还原之, 得到式 VI 化合物, 除去载体后转化为式 I 化合物, 或者

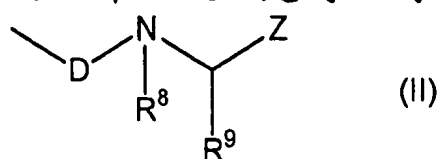
d) 将式 I 化合物转化为生理学上可耐受的盐。

4、药物, 包含有效量的至少一种如权利要求 1 所要求保护的式 I 化合物以及药学上可接受的和生理学上可耐受的赋形剂、添加剂和/或助剂。

5、至少一种式 I 化合物在药物制备中的用途, 该药物用于预防和治疗病程涉及 $NF\kappa B$ 活性增加的疾病, 其中式 I 化合物如下所定义,



和/或式 I 化合物的立体异构形式和/或式 I 化合物的生理学上可耐受的盐, 其中取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 之一是式 II 原子团



其中 D 是 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$,

R^8 是氢或 (C_1-C_4) -烷基,

R^9 是 1. 氨基酸的特征原子团,

2. 芳基, 其中该芳基是未取代或被相同或不同的 (C_1-C_8) -烷基, (C_1-C_8) -烷氧基, 卤素, 硝基, 氨基, 三氟甲基, 羟基, 羟基- (C_1-C_4) -烷基、选自羟甲基或 1-羟基乙基或 2-羟基乙基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 甲酰基, 乙酰基, 氰基, 羟基羰基, 氨基羰基, (C_1-C_4) -烷氧羰基, 苯基, 苯氧基, 苄基, 苄氧基或四唑基单取代、二取代或三取代的, 并且选自萘基, 选自 1-萘基、2-萘基; 联苯基, 选自 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基; 蒽基或芴基,

3. 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是未取代或被相同或不同的 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基、氟、氯、硝基、 $-N(R^{11})_2$ 、三氟甲基、羟基、羟基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧羰基、苯基、苯氧基、苄氧基或苄基单取代、二取代或三取代的, 并衍生自吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑、3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡嗪、嘧啶、吡啶、异吡啶、吡啶、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、吡嗪、和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物, 或

是2-或3-吡咯基, 苯基吡咯基、选自4-或5-苯基-2-吡咯基, 4-咪唑基, 甲基咪唑基、选自1-甲基-2-、-4-或-5-咪唑基, 1,3-噻唑-2-基, 2-、3-或4-吡啶基-N-氧化物, 2-吡嗪基, 2-、4-或5-嘧啶基, 2-、3-或5-吡啶基, 取代的2-吡啶基、选自1-甲基-、5-甲基-、5-甲氧基-、5-苄氧基-、5-氯-或4,5-二甲基-2-吡啶基, 1-苄基-2-或-3-吡啶基, 4,5,6,7-四氢-2-吡啶基, 芳庚并[b]-5-吡咯基, 2-、3-或4-喹啉基, 1-、3-或4-异喹啉基, 1-氧代-1,2-二氢-3-异喹啉基, 2-喹啉基, 2-苯并呋喃基, 2-苯并噻吩基, 2-苯并噁唑基, 哌嗪基, 苯并噻唑基, 二氢吡啶基, 吡咯烷基、选自2-或3-(N-甲基吡咯烷基), 吗啉基, 硫代吗啉基, 四氢噻吩基或苯并二氧戊环基,

4. 具有5至12个环成员的杂环, 其中该杂环是未取代或取代的,

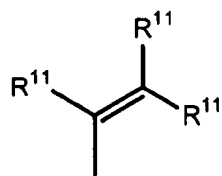
5. (C_1-C_6) -烷基, 其中该烷基是直链或支链的, 并且是未取代的或者彼此独立地被下列基团单、二或三取代:

5.1. 芳基, 所述芳基选自苯基; 萘基, 选自1-萘基、2-萘基; 联苯基, 选自2-联苯基、3-联苯基和4-联苯基; 蒽基或芴基, 其中该芳基是未取代或被相同或不同的 (C_1-C_8) -烷基, (C_1-C_8) -烷氧基, 卤素, 硝基, 氨基, 三氟甲基, 羟基, 羟基- (C_1-C_4) -烷基、选自羟甲基或1-羟基乙基或2-羟基乙基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 甲酰基, 乙酰基, 氰基, 羟基羰基, 氨基羰基, (C_1-C_4) -烷氧羰基, 苯基, 苯氧基, 苄基, 苄氧基或四唑基单取代、二取代或三取代的,

5.2. 具有5至14个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被F、CN、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、吡啶、异吡啶、吡唑、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉, 和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物,

5.3. $-O-R^{11}$,

- 5.4. $=O$,
 5.5. 卤素,
 5.6. $-CN$,
 5.7. $-CF_3$,
 5.8. $-S(O)_x-R^{11}$, 其中 x 是整数 0、1 或 2,
 5.9. $-C(O)-O-R^{11}$,
 5.10. $-C(O)-N(R^{11})_2$,
 5.11. $-N(R^{11})_2$,
 5.12. (C_3-C_6) -环烷基,



- 5.13. 式 原子团, 或

- 5.14. 式 $\text{---}\equiv\text{---}R^{11}$,

其中

R^{11} 是 a) 氢原子,

b) (C_1-C_6) -烷基, 其中该烷基是未取代的或者被下列基团单、二或三取代:

1. 芳基, 所述芳基选自苯基; 萘基, 选自 1-萘基、2-萘基; 联苯基, 选自 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基; 蒽基或芴基, 其中该芳基是未取代或被相同或不同的 (C_1-C_8) -烷基, (C_1-C_8) -烷氧基, 卤素, 硝基, 氨基, 三氟甲基, 羟基, 羟基- (C_1-C_4) -烷基、选自羟甲基或 1-羟基乙基或 2-羟基乙基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 甲酰基, 乙酰基, 氰基, 羟基羰基, 氨基羰基, (C_1-C_4) -烷氧羰基, 苯基, 苯氧基, 苄基, 苄氧基或四唑基单取代、二取代或三取代的,

2. 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁塞二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F、CN、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、喹

噪、异吡啶、吡啶、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、吡啶、和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物,

3. 卤素,

4. $-N-(C_1-C_6)_n$ -烷基, 其中 n 是整数 0、1 或 2, 烷基是未取代的或者彼此独立地被卤素或 $-COOH$ 单、二或三取代,

5. $-O-(C_1-C_6)$ -烷基, 或

6. $-COOH$,

c) 芳基, 所述芳基选自苯基; 萘基, 选自 1-萘基、2-萘基; 联苯基, 选自 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基; 蒽基或苊基, 其中该芳基是未取代或被相同或不同的 (C_1-C_8) -烷基, (C_1-C_8) -烷氧基, 卤素, 硝基, 氨基, 三氟甲基, 羟基, 羟基- (C_1-C_4) -烷基、选自羟甲基或 1-羟基乙基或 2-羟基乙基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 甲酰基, 乙酰基, 氰基, 羟基羰基, 氨基羰基, (C_1-C_4) -烷氧羰基, 苯基, 苯氧基, 苄基, 苄氧基或四唑基单取代、二取代或三取代的, 或

d) 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F 、 CN 、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、吡啶、异吡啶、吡啶、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、吡啶、和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物,

在 $(R^{11})_2$ 的情况下, R^{11} 彼此独立地具有 a) 至 d) 的含义,

Z 是 1. 芳基, 所述芳基选自苯基; 萘基, 选自 1-萘基、2-萘基; 联苯基, 选自 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基; 蒽基或苊基, 其中该芳基是未取代或被相同或不同的 (C_1-C_8) -烷基, (C_1-C_8) -烷氧基, 卤素, 硝基, 氨基, 三氟甲基, 羟基, 羟基- (C_1-C_4) -烷基、选自羟甲基或 1-羟基乙基或 2-羟基乙基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 甲酰基, 乙酰基,

氰基, 羟基羰基, 氨基羰基, (C_1-C_4) -烷氧羰基, 苯基, 苯氧基, 苄基, 苄氧基或四唑基单取代、二取代或三取代的,

2. 具有5至14个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁塞二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F、CN、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、咪唑、异咪唑、咪唑、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、咔啉, 和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物,

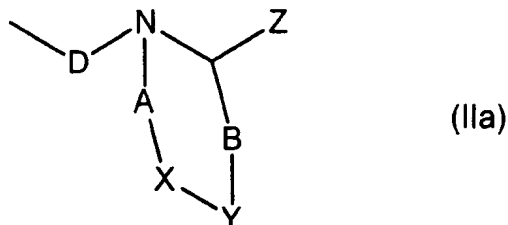
3. $-(C_1-C_6)$ -烷基, 其中该烷基是直链或支链的并且被苯基或 $-OH$ 单或二取代, 或

4. $-C(O)-R^{10}$, 其中

R^{10} 是 1. $-O-R^{11}$, 或

2. $-N(R^{11})_2$, 或者

R^8 与 R^9 和它们各自键合的氮原子与碳原子一起构成式 IIa 杂环



其中 D、Z 和 R^{10} 是如式 II 所定义的,

A 是氮原子或原子团 $-CH_2-$,

B 是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-CH_2-$,

X 是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-CH_2-$,

Y 不存在或者是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-CH_2-$, 或者

X 和 Y 一起构成苯基、1,2-二嗪、1,3-二嗪或 1,4-二嗪原子团,

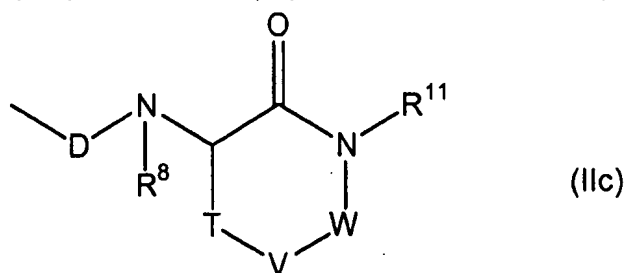
其中由 N、A、X、Y、B 和碳原子构成的环系含有不超过一个氧原子, 若 A 是氮原子, 则 X 不是氧原子、硫原子或氮原子, 含有不超过一个硫原子, 含有 1、2、3 或 4 个氮原子, 其中氧原子和硫原子不同时存在,

其中由 N、A、X、Y、B 和碳原子构成的环系是未取代的或者彼此独立

地被 (C_1-C_8) -烷基单、二或三取代, 其中该烷基是未取代的或者被下列基团单或二取代:

1. 1. $-OH$,
1. 2. (C_1-C_8) -烷氧基,
1. 3. 卤素,
1. 4. $-NO_2$,
1. 5. $-NH_2$,
1. 6. $-CF_3$,
1. 6. $-OH$
1. 7. 亚甲二氧基,
1. 8. $-C(O)-CH_3$,
1. 9. $-CH(O)$,
1. 10. $-CN$,
1. 11. $-COOH$,
1. 12. $-C(O)-NH_2$,
1. 13. (C_1-C_4) -烷氧羰基,
1. 14. 苯基,
1. 15. 苯氧基,
1. 16. 苄基,
1. 17. 苄氧基, 或
1. 18. 四唑基, 或者

R^9 与 Z 和它们各自键合的碳原子一起构成式 IIc 杂环



其中 D、 R^8 和 R^{11} 是如式 II 所定义的,

T 是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-CH_2-$,

W 是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-CH_2-$,

V 不存在或者是氧原子、硫原子、氮原子或原子团-CH₂-, 或者

T 与 V 或 V 与 W 一起构成苯基、1,2-二噻、1,3-二噻或 1,4-二噻原子团,

其中由 N、T、V、W 和两个碳原子构成的环系含有不超过一个氧原子、不超过一个硫原子和 1、2、3 或 4 个氮原子, 其中氧原子和硫原子不同时存在, 并且

其中由 N、T、V、W 和两个碳原子构成的环系是未取代的或者彼此独立地被上述 1.1. 至 1.18. 下所定义的取代基单、二或三取代,

其他取代基 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 在每种情况下彼此独立地是

1. 氢原子,

2. 卤素,

3. (C₁-C₄)-烷基,

4. 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F、CN、CF₃ 或 COO-(C₁-C₄)-烷基取代, 3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、咪唑、异咪唑、咪唑、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、卟啉, 和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物,

5. (C₁-C₆)-烷基,

6. -CN,

7. -O-(C₀-C₄)-烷基-芳基, 所述芳基选自苯基; 萘基, 选自 1-萘基、2-萘基; 联苯基, 选自 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基; 蒽基或芴基, 其中该芳基是未取代或被相同或不同的 (C₁-C₈)-烷基, (C₁-C₈)-烷氧基, 卤素, 硝基, 氨基, 三氟甲基, 羟基, 羟基-(C₁-C₄)-烷基, 选自羟甲基或 1-羟基乙基或 2-羟基乙基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 甲酰基, 乙酰基, 氰基, 羟基羰基, 氨基羰基, (C₁-C₄)-烷氧羰基, 苯基, 苯氧基, 苄基, 苄氧基或四唑基单取代、二取代或三取代的,

8. $-O-(C_1-C_4)-$ 烷基,
 9. $-OR^{11}$,
 10. $-N(R^{11})_2$,
 11. $-S(O)_x-R^{11}$, 其中 x 是整数 0、1 或 2,
 12. NO_2 , 或
 13. $-CF_3$,
- R^6 是
1. 氢原子,
 2. $-OH$, 或
 3. $=O$, 和

R^6 是具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 它是未取代的或者是单、二或三取代的, 并且衍生自吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑、3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、𪔐𪔐、异𪔐𪔐、𪔐𪔐、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、𪔐𪔐, 和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物, 或是 2-或 3-吡咯基, 苯基吡咯基、选自 4-或 5-苯基-2-吡咯基, 2-呋喃基, 2-噻吩基, 4-咪唑基, 甲基咪唑基、选自 1-甲基-2-、-4-或-5-咪唑基, 1,3-噻唑-2-基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 2-、3-或 4-吡啶基-N-氧化物, 2-吡嗪基, 2-、4-或 5-嘧啶基, 2-、3-或 5-𪔐𪔐基, 取代的 2-𪔐𪔐基、选自 1-甲基-、5-甲基-、5-甲氧基-、5-苄氧基-、5-氯-或 4,5-二甲基-2-𪔐𪔐基, 1-苄基-2-或-3-𪔐𪔐基, 4,5,6,7-四氢-2-𪔐𪔐基, 芳庚并[b]-5-吡咯基, 2-、3-或 4-喹啉基, 1-、3-或 4-异喹啉基, 1-氧代-1,2-二氢-3-异喹啉基, 2-喹喔啉基, 2-苯并呋喃基, 2-苯并噻吩基, 2-苯并噁唑基或苯并噻唑基或二氢吡啶基, 吡咯烷基、选自 2-或 3-(N-甲基吡咯烷基), 哌嗪基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 四氢噻吩基或苯并二氧戊环基, 其中各基团是未取代或者被 $-N-R^{14}$ 、卤素、 $-OH$ 或 $-(C_1-C_4)-$ 烷基单至三取代, 其中 R^{14} 是 $-(C_1-C_6)-$ 烷基、 $-(C_3-C_6)-$ 环烷基或苯基。

6、如权利要求 5 的用途，其中在式 I 化合物中，取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 之一是式 II 原子团，其中

R^8 是 氢原子，

R^9 是 1. 氨基酸的特征原子团，或

2. (C_1-C_6) -烷基，其中该烷基是直链或支链的，并且是未取代的或者被下组原子团单或二取代：

吡咯、被 (C_1-C_4) -烷基单或二取代的吡咯、吡唑、苯基、咪唑、三唑、噻吩、噻唑、噁唑、异噁唑、吡啶、嘧啶、吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、氮杂环丁烷、吡咯啉、吡咯烷、哌啶、异噻唑、二氮杂卓、硫代吗啉、 $-CN$ 、吗啉、氮杂卓、1,3,4-噁二唑、吡嗪、 $-N(R^{13})$ -苯基，其中 R^{13} 如下文所定义， (C_3-C_6) -环烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-NH(R^{11})$ ，其中 R^{11} 在每种情况下是如上文所定义的， $-S(O)_x-R^{12}$ ，其中 x 是 0、1 或 2， R^{12} 是萘基、嘧啶基、吗啉基、苯基，它们是未取代的或者被下列基团单或二取代： $-OH$ 、 (C_1-C_4) -烷基、 $-CF_3$ 、卤素、 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-COOH$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-NH_2$ 或 $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ -烷基或 $C(O)-R^{12}$ ，其中 R^{12} 是如上所定义的，

Z 是 $-C(O)-R^{10}$ 、四唑、 (C_1-C_6) -烷基，其中该烷基是直链或支链的，并且是未取代的或者被苯基或 $-OH$ 单或二取代，

1,3,4-噁二唑，其中该 1,3,4-噁二唑是未取代的或者被下列基团单取代：

$-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ -烷基、 $-N-[(C_1-C_4)$ -烷基] $_2$ 、 $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-NH-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-NH-C(O)-NH-(C_3-C_7)$ -环烷基、 $-NH-C(O)-NH$ -芳基、 $-NH-C(O)-NH$ -苯基、 $-NH-SO_2$ -芳基、 $-NH-SO_2-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-OH$ 或 $-(C_1-C_4)$ -烷基，其中

R^{10} 是 $-O-R^{11}$ 、苯基、嘧啶、 $-OH$ 、吗啉基、 $-N(R^{11})_2$ 或 $-NH_2$ ，

R^{11} 是 1. $-(C_1-C_4)$ -烷基，

2. R^{13} ，或

3. $-N(R^{13})_2$ ，其中

R^{13} 彼此独立地是

- a) 氢原子,
- b) $-(C_1-C_6)$ -烷基,
- c) $-(C_1-C_4)$ -烷基- $O-(C_1-C_4)$ -烷基,
- d) $-(C_1-C_6)$ -烷基- $N(R^{13})_2$,
- e) 卤素, 或
- f) $-(C_0-C_4)$ -烷基, 它被芳基、咪唑基、吗啉基或苯基单或二取代,

或者

R^8 与 R^9 和它们各自键合的氮原子与碳原子一起构成式 IIa 环, 选自吡咯、吡咯啉、吡咯烷、吡啶、哌啶、戊间二烯、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、吡唑、咪唑、吡唑啉、咪唑啉、吡唑烷、咪唑烷、噁唑、异噁唑、2-异噁唑烷、异噁唑烷、吗啉、异噻唑、噻唑、四唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、噁二唑酮、异噁唑酮、三唑酮、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F、CN、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、1,3,4-噁二唑、异噻唑烷、硫代吗啉、引唑、噻二唑、苯并咪唑、喹啉、三唑、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、嘌呤、蝶啶、引哚、四氢喹啉、四氢异喹啉和异喹啉, 或者

R^9 和 Z 与它们各自键合的碳原子一起构成式 IIc 环, 选自吡咯、吡咯啉、吡咯烷、吡啶、哌啶、戊间二烯、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、吡唑、咪唑、吡唑啉、咪唑啉、吡唑烷、咪唑烷、噁唑、异噁唑、2-异噁唑烷、异噁唑烷、吗啉、异噻唑、噻唑、异噻唑烷、硫代吗啉、引唑、噻二唑、苯并咪唑、喹啉、三唑、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、嘌呤、蝶啶、引哚、四氢喹啉、四氢异喹啉、异喹啉、四唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、噁二唑酮、异噁唑酮、三唑酮、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F、CN、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2,4-二酮、1,3,4-噁二唑和 5-氧代-1,2,4-噻二唑,

其他取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 在每种情况下彼此独立地是

- 1. 氢原子,
- 2. 卤素,
- 3. (C_1-C_4) -烷基,

4. -CN,
5. -NO₂,
6. -O-(C₀-C₄)-烷基-芳基,
7. -O-(C₁-C₄)-烷基,
8. -N-(C₀-C₄)-烷基-芳基,
9. -N-(C₁-C₄)-烷基, 或
10. -CF₃,

R⁵是 1. 氢原子,

2. -OH, 或
3. =O, 和

R⁶是具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 衍生自下组的基团: 吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁噻二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、酞嗪、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F、CN、CF₃ 或 COO-(C₁-C₄)-烷基取代, 3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、咪唑、异咪唑、咪唑、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、卟啉, 和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并-或芳庚并-稠合衍生物, 或是 2-或 3-吡咯基, 苯基吡咯基、选自 4-或 5-苯基-2-吡咯基, 2-呋喃基, 2-噻吩基, 4-咪唑基, 甲基咪唑基、选自 1-甲基-2-、-4-或-5-咪唑基, 1,3-噻唑-2-基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 2-、3-或 4-吡啶基-N-氧化物, 2-吡嗪基, 2-、4-或 5-嘧啶基, 2-、3-或 5-咪唑基, 取代的 2-咪唑基、选自 1-甲基-、5-甲基-、5-甲氧基-、5-苄氧基-、5-氯-或 4,5-二甲基-2-咪唑基, 1-苄基-2-或-3-咪唑基, 4,5,6,7-四氢-2-咪唑基, 芳庚并[b]-5-吡咯基, 2-、3-或 4-喹啉基, 1-、3-或 4-异喹啉基, 1-氧代-1,2-二氢-3-异喹啉基, 2-喹喔啉基, 2-苯并呋喃基, 2-苯并噻吩基, 2-苯并噁唑基或苯并噻唑基或二氢吡啶基, 吡咯烷基、选自 2-或 3-(N-甲基吡咯烷基), 哌嗪基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 四氢噻吩基或苯并二氧戊环基, 其中各基团是未取代的或者被-N-R¹⁴、卤素、-OH 或-(C₁-C₄)-烷基单至三取代, 其中 R¹⁴ 是-(C₁-C₆)-烷基、-(C₃-C₆)-环烷基或苯基。

7、如权利要求 5 或 6 所要求保护的用途，用于治疗类风湿性关节炎、骨关节炎、哮喘、心肌梗塞、阿耳茨海默氏病、癌症或动脉粥样硬化。

8、药物的制备方法，该方法包括利用药学上可接受的与生理学上可耐受的赋形剂、添加剂或助剂将至少一种如权利要求 1 所要求保护的式 I 化合物制成给药剂型。

取代的苯并咪唑

本发明涉及新颖的取代的苯并咪唑、它们的制备方法及其作为药物的用途。

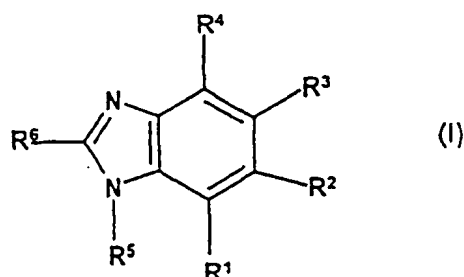
专利申请 WO 94/12478 尤其描述了抑制血小板聚集的苯并咪唑衍生物。NF κ B 是一种杂二聚转录因子，它能够激活大量尤其编码前炎性细胞素的基因，例如 IL-1、IL-2、TNF α 或 IL-6。NF κ B 存在于细胞的胞液中，与其天然存在的抑制剂 I κ B 配位化合。例如由细胞素对细胞的刺激作用引起 I κ B 的磷酸化作用和随后的蛋白分解作用。这种蛋白分解作用引起 NF κ B 的活化，后者随后移行至细胞核内，在那里激活大量前炎性基因。

在诸如类风湿性关节炎（在炎症的情况下）、骨关节炎、哮喘、心肌梗塞、阿耳茨海默氏病或动脉粥样硬化等疾病中，NF κ B 被超过正常程度地激活。NF κ B 的抑制也有益于癌症疗法，因为它用于细胞生长抑制疗法的加强。有可能显示，用在风湿病疗法中的诸如糖皮质激素、水杨酸盐或金盐等药物以抑制性方式干预各种部位的 NF κ B-激活信号链或者直接干扰基因的转录。

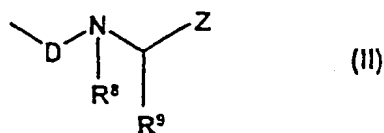
所述信号级联的第一步是 I κ B 的降解作用。这种磷酸化作用受特异性 I κ B 激酶的调节。迄今为止，已知没有抑制剂特异性地抑制 I κ B 激酶。

在获得用于治疗类风湿性关节炎（在炎症的情况下）、骨关节炎、哮喘、心肌梗塞、阿耳茨海默氏病、癌症（细胞毒疗法的强化）或动脉粥样硬化的活性化合物的努力中，现已发现根据本发明的苯并咪唑是 I κ B 激酶的强大而非常特异性抑制剂。

本发明因此涉及式 I 化合物



和/或式 I 化合物的立体异构形式和/或式 I 化合物的生理学上可耐受的盐, 其中取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 之一是式 II 原子团



其中 D 是 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$,

R^8 是氢或 (C_1-C_4) -烷基,

R^9 是 1. 氨基酸的特征原子团,

2. 芳基, 其中该芳基是未取代或取代的,

3. 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是未取代或取代的,

4. 具有 5 至 12 个环成员的杂环, 其中该杂环是未取代或取代的,

5. (C_1-C_6) -烷基, 其中该烷基是直链或支链的, 并且是未取代的或者彼此独立地被下列基团单、二或三取代:

5.1 芳基, 其中该芳基是未取代或取代的,

5.2 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是未取代或取代的,

5.3 具有 5 至 12 个环成员的杂环, 其中该杂环是未取代或取代的,

5.4 $-O-R^{11}$,

5.5 $=O$,

5.6 卤素,

5.7 $-CN$,

5.8 $-\text{CF}_3$,

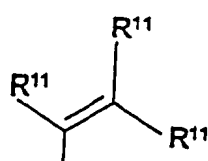
5.9 $-\text{S}(\text{O})_x-\text{R}^{11}$, 其中 x 是整数 0、1 或 2,

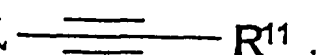
5.10 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$,

5.11 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})_2$,

5.12 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$,

5.13 (C_3-C_6) -环烷基,

5.14 式  原子团, 或

5.15 式 ,

其中

R^{11} 是 a) 氢原子,

b) (C_1-C_6) -烷基, 其中该烷基是未取代的或者被下列基团单、二或三取代:

1. 芳基, 其中该芳基是未取代或取代的,

2. 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基,

3. 具有 5 至 12 个环成员的杂环,

4. 卤素,

5. $-\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)_n$ -烷基, 其中 n 是整数 0、1 或 2, 烷基是未取代的或者彼此独立地被卤素或 $-\text{COOH}$ 单、二或三取代,

6. $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基, 或

7. $-\text{COOH}$,

c) 芳基, 其中该芳基是未取代或取代的,

d) 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 或

e) 具有 5 至 12 个环成员的杂环,

在 $(\text{R}^{11})_2$ 的情况下, R^{11} 彼此独立地具有 a) 至 e) 的含义,

Z 是 1. 芳基, 其中该芳基是未取代或取代的,

2. 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是未取代或取代的,

3. 具有 5 至 12 个环成员的杂环, 其中该杂环是未取代或取代的,

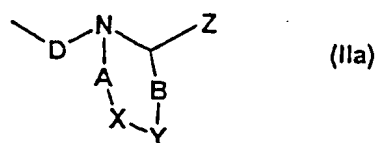
4. $-(C_1-C_6)$ -烷基, 其中该烷基是取代或未取代的, 或

5. $-C(O)-R^{10}$, 其中

R^{10} 是 1. $-O-R^{11}$, 或

2. $-N(R^{11})_2$, 或者

R^8 与 R^9 和它们各自键合的氮原子与碳原子一起构成式 IIa 杂环



其中 D、Z 和 R^{10} 是如式 II 所定义的,

A 是氮原子或原子团 $-CH_2-$,

B 是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-CH_2-$,

X 是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-CH_2-$,

Y 不存在或者是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-CH_2-$, 或者

X 和 Y 一起构成苯基、1,2-二噻、1,3-二噻或 1,4-二噻原子团,

其中由 N、A、X、Y、B 和碳原子构成的环系含有不超过一个氧原子, 若 A 是氮原子, 则 X 不是氧原子、硫原子或氮原子, 含有不超过一个硫原子, 含有 1、2、3 或 4 个氮原子, 其中氧原子和硫原子不同时存在,

其中由 N、A、X、Y、B 和碳原子构成的环系是未取代的或者彼此独立地被 (C_1-C_8) -烷基单、二或三取代, 其中该烷基是未取代的或者被下列基团单或二取代:

1. 1. $-OH$,

1. 2. (C_1-C_8) -烷氧基,

1. 3. 卤素,

1. 4. $-NO_2$,

1. 5. $-NH_2$,

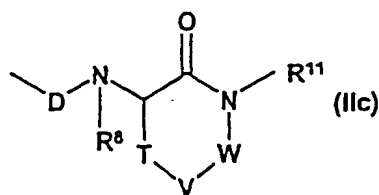
1. 6. $-CF_3$,

1. 6. $-OH$,

1. 7. 亚甲二氧基,

- 1.8. $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$,
- 1.9. $-\text{CH}(\text{O})$,
- 1.10. $-\text{CN}$,
- 1.11. $-\text{COOH}$,
- 1.12. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
- 1.13. (C_1-C_4) -烷氧羰基,
- 1.14. 苯基,
- 1.15. 苯氧基,
- 1.16. 苄基,
- 1.17. 苄氧基, 或
- 1.18. 四唑基, 或者

R^9 与 Z 和它们各自键合的碳原子一起构成式 IIc 杂环



其中 D、 R^8 和 R^{11} 是如式 II 所定义的,

T 是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-\text{CH}_2-$,

W 是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-\text{CH}_2-$,

V 不存在或者是氧原子、硫原子、氮原子或原子团 $-\text{CH}_2-$, 或者

T 与 V 或 V 与 W 一起构成苯基、1,2-二嗪、1,3-二嗪或 1,4-二嗪原子团,

其中由 N、T、V、W 和两个碳原子构成的环系含有不超过一个氧原子、不超过一个硫原子和 1、2、3 或 4 个氮原子, 其中氧原子和硫原子不同时存在, 并且

其中由 N、T、V、W 和两个碳原子构成的环系是未取代的或者彼此独立地被上述 1.1. 至 1.18. 下所定义的取代基单、二或三取代,

其他取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 在每种情况下彼此独立地是

1. 氢原子,

2. 卤素,
3. (C_1-C_4) -烷基,
4. 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 其中该杂芳基是未取代或取代的,

5. 具有 5 至 12 个环成员的杂环, 其中该杂环是未取代或取代的,

6. (C_1-C_6) -烷基,

7. $-CN$,

8. $-O-(C_0-C_4)$ -烷基-芳基,

9. $-O-(C_1-C_4)$ -烷基,

10. $-OR^{11}$,

11. $-N(R^{11})_2$,

12. $-S(O)_x-R^{11}$, 其中 x 是整数 0、1 或 2,

13. $-NO_2$, 或

14. $-CF_3$,

R^5 是 1. 氢原子,

2. $-OH$, 或

3. $=O$, 和

R^6 是 1. 芳基, 其中该芳基是未取代或取代的,

2. 苯基, 被下列基团单或二取代:

- 2.1 $-CN$,

- 2.2 $-NO_2$,

- 2.3 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基,

- 2.4 $-N(R^{11})_2$,

- 2.5 $-NH-C(O)-R^{11}$,

- 2.6 $-S(O)_x-R^{11}$, 其中 x 是整数 0、1 或 2,

- 2.7 $-C(O)-R^{11}$, 或

- 2.8 $-(C_1-C_4)$ -烷基- NH_2 ,

4. 具有 5 至 12 个环成员的杂环, 它是未取代的或者是单、二或三取代的。

优选的式 I 化合物中,

取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 之一是式 II 原子团, 其中

R^8 是 氢原子,

R^9 是 1. 氨基酸的特征原子团, 或

2. (C_1-C_6) -烷基, 其中该烷基是直链或支链的, 并且是未取代的或者被下组原子团单或二取代: 吡咯、被 $-(C_1-C_4)$ -烷基单或二取代的吡咯、吡唑、苯基、咪唑、三唑、噻吩、噻唑、噁唑、异噁唑、吡啶、嘧啶、吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、氮杂环丁烷、吡咯啉、吡咯烷、哌啶、异噻唑、二氮杂革、硫代吗啉、 $-CN$ 、吗啉、氮杂革、吡嗪、1,3,4-噁二唑、 $-N(R^{13})$ -苯基, 其中 R^{13} 是如下所定义的, (C_3-C_6) -环烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-NH(R^{11})$, 其中 R^{11} 在每种情况下是如上所定义的, $-S(O)_x-R^{12}$, 其中 x 是 0、1 或 2, R^{12} 是萘基、嘧啶基、吗啉基、苯基, 它们是未取代的或者被下列基团单或二取代: $-OH$ 、 (C_1-C_4) -烷基、 $-CF_3$ 、卤素、 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-COOH$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-NH_2$ 或 $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ -烷基或 $C(O)-R^{12}$, 其中 R^{12} 是如上所定义的,

Z 是 $-C(O)-R^{10}$ 、四唑、 (C_1-C_6) -烷基, 其中该烷基是直链或支链的, 并且是未取代的或者被苯基或 $-OH$ 单或二取代, 1,3,4-噁二唑, 其中该 1,3,4-噁二唑是未取代的或者被下列基团单取代:

$-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ -烷基、 $-N-[(C_1-C_4)$ -烷基] $_2$ 、 $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-NH-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-NH-C(O)-NH-(C_3-C_7)$ -环烷基、 $-NH-C(O)-NH$ -芳基、 $-NH-C(O)-NH$ -苯基、 $-NH-SO_2$ -芳基、 $-NH-SO_2-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-OH$ 或 $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中

R^{10} 是 $-O-R^{11}$ 、苯基、嘧啶、 $-OH$ 、吗啉基、 $-N(R^{11})_2$ 或 $-NH_2$,

R^{11} 是 1. $-(C_1-C_4)$ -烷基,

2. R^{13} , 或

3. $-N(R^{13})_2$, 其中

R^{13} 彼此独立地是

a) 氢原子,

b) $-(C_1-C_6)$ -烷基,

- c) $-(C_1-C_4)$ -烷基- $O-(C_1-C_4)$ -烷基,
- d) $-(C_1-C_6)$ -烷基- $N(R^{13})_2$,
- e) 卤素, 或
- f) $-(C_0-C_4)$ -烷基, 它被芳基、咪唑基、吗啉基或苯基单或二取代, 或者

R^8 与 R^9 和它们各自键合的氮原子与碳原子一起构成式 IIa 环, 选自吡咯、吡咯啉、吡咯烷、吡啶、哌啶、戊间二烯、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、吡唑、咪唑、吡唑啉、咪唑啉、吡唑烷、咪唑烷、噁唑、异噁唑、2-异噁唑烷、异噁唑烷、吗啉、异噻唑、噻唑、四唑、1, 2, 3, 5-噁噻二唑-2-氧化物、噁二唑酮、异噁唑酮、三唑酮、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F、CN、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2, 4-二酮、5-氧代-1, 2, 4-噻二唑、1, 3, 4-噁二唑、异噻唑烷、硫代吗啉、引唑、噻二唑、苯并咪唑、喹啉、三唑、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、嘌呤、蝶啶、引哚、四氢喹啉、四氢异喹啉和异喹啉, 或者

R^9 和 Z 与它们各自键合的碳原子一起构成式 IIc 环, 选自吡咯、吡咯啉、吡咯烷、吡啶、哌啶、戊间二烯、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、吡唑、咪唑、吡唑啉、咪唑啉、吡唑烷、咪唑烷、噁唑、异噁唑、2-异噁唑烷、异噁唑烷、吗啉、异噻唑、噻唑、异噻唑烷、硫代吗啉、引唑、噻二唑、苯并咪唑、喹啉、三唑、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、嘌呤、蝶啶、引哚、四氢喹啉、四氢异喹啉、异喹啉、四唑、1, 2, 3, 5-噁噻二唑-2-氧化物、噁二唑酮、异噁唑酮、三唑酮、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F、CN、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2, 4-二酮、1, 3, 4-噁二唑和 5-氧代-1, 2, 4-噻二唑, 和

其他取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 在每种情况下彼此独立地是

1. 氢原子,
2. 卤素,
3. (C_1-C_4) -烷基,
4. $-CN$,
5. $-NO_2$,

6. $-O-(C_0-C_4)$ -烷基-芳基,
7. $-O-(C_1-C_4)$ -烷基,
8. $-N-(C_0-C_4)$ -烷基-芳基,
9. $-N-(C_1-C_4)$ -烷基, 或
10. $-CF_3$,

R^5 是 1. 氢原子,

2. $-OH$, 或

3. $=O$, 和

R^6 是 1. 苯基, 被下列基团单或二取代:

1.1 $-CN$,

1.2 $-NO_2$,

1.3 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基,

1.4 $-NH_2$, 或

1.5 $-(C_1-C_4)$ -烷基- NH_2 , 或

2. 具有 5 至 14 个环成员的杂芳基, 它是未取代的或者被 $-N-R^{14}$ 、卤素、 $-OH$ 或 $-(C_1-C_4)$ -烷基单至三取代, 其中 R^{14} 是 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_3-C_6)$ -环烷基或苯基, 或

3. 具有 5 至 12 个环成员的杂环, 它是未取代的或者被 $-N-R^{14}$ 、卤素、 $-OH$ 或 $-(C_1-C_4)$ -烷基单至三取代, 其中 R^{14} 是 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_3-C_6)$ -环烷基或苯基。

术语“卤素”视为表示氟、氯、溴或碘。术语“ (C_1-C_6) -烷基”视为表示烃原子团, 其碳链是直链或支链的, 含有 1 至 6 个碳原子。术语“ C_0 -烷基”视为表示共价键。环状烷基原子团例如是 3 至 6 元单环系统, 例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

措辞“ R^8 与 R^9 和它们各自键合的氮原子与碳原子一起构成式 IIa 杂环”视为表示从下列杂环衍生的原子团: 吡咯、吡咯啉、吡咯烷、咪唑、吡唑、噁唑、四唑、1, 2, 3, 5-噁噻二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、1, 3, 4-噁二唑、噁二唑烷二酮、三唑, 它们被 F、CN、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代, 3-羟基吡咯-2, 4-二酮、5-氧代-1, 2, 4-

噻二唑、异噻唑、吡啶、异噻唑啉、异噻唑烷、吗啉、噻唑、异噻唑、异噻唑啉、嘌呤、异噻唑烷、硫代吗啉、吡啶、哌啶、吡嗪、哌嗪、嘧啶、哒嗪、异吡啶、吡唑、苯并咪唑、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、咪唑烷、吡啶和这些杂环的苯并稠合衍生物。

术语芳基视为表示环内具有 6 至 14 个碳原子的芳烃原子团。 (C_6-C_{14}) -芳基原子团例如是苯基；萘基，例如 1-萘基、2-萘基；联苯基，例如 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基；蒽基或芴基。联苯基原子团、萘基原子团、尤其苯基原子团是优选的芳基原子团。芳基原子团、尤其苯基原子团可以被相同或不同的原子团单取代或多取代，优选为单取代、二取代或三取代，取代基优选地选自 (C_1-C_8) -烷基、尤其为 (C_1-C_4) -烷基， (C_1-C_8) -烷氧基、尤其为 (C_1-C_4) -烷氧基，卤素，硝基，氨基，三氟甲基，羟基，羟基- (C_1-C_4) -烷基、例如羟甲基或 1-羟基乙基或 2-羟基乙基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，甲酰基，乙酰基，氰基，羟基羰基，氨基羰基， (C_1-C_4) -烷氧羰基，苯基，苯氧基，苄基，苄氧基，四唑基。这例如同样适用于诸如芳基烷基或芳基羰基等原子团。芳基烷基原子团尤其是苄基，以及 1-与 2-萘甲基和 2-、3-与 4-联苯甲基和 9-芴甲基。取代的芳基烷基原子团例如是在其芳基部分被一个或多个 (C_1-C_8) -烷基原子团、尤其为 (C_1-C_4) -烷基原子团取代的苄基原子团和萘甲基原子团，例如 2-、3-与 4-甲基苄基，4-异丁基苄基，4-叔丁基苄基，4-辛基苄基，3,5-二甲基苄基，五甲基苄基，2-、3-、4-、5-、6-、7-与 8-甲基-1-萘甲基，1-、3-、4-、5-、6-、7-与 8-甲基-2-萘甲基；在其芳基部分被一个或多个 (C_1-C_8) -烷氧基原子团、尤其为 (C_1-C_4) -烷氧基原子团取代的苄基原子团和萘甲基原子团，例如 4-甲氧基苄基、4-新戊氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-亚甲二氧基苄基、2,3,4-三甲氧基苄基；硝基苄基原子团，例如 2-、3-与 4-硝基苄基；卤代苄基原子团，例如 2-、3-与 4-氯苄基，2-、3-与 4-氟苄基，3,4-二氯苄基，五氟苄基；三氟甲基苄基原子团，例如 3-与 4-三氟甲基苄基或 3,5-双(三氟甲基)苄基。

在单取代的苯基原子团中，取代基可以位于 2-位、3-位或 4-位。

二取代的苯基可以在 2,3-位、2,4-位、2,5-位、2,6-位、3,4-位或 3,5-位被取代。在三取代的苯基原子团中,取代基可以位于 2,3,4-位、2,3,5-位、2,4,5-位、2,4,6-位、2,3,6-位或 3,4,5-位。

关于芳基原子团的解释相应地适用于二价亚芳基原子团,例如亚苯基原子团,它例如可以是 1,4-亚苯基或 1,3-亚苯基。

亚苯基-(C_1-C_6)-烷基尤其地是亚苯基甲基($-C_6H_4-CH_2-$)和亚苯基乙基, (C_1-C_6)-亚烷基苯基尤其地是亚甲基苯基($-CH_2-C_6H_4-$)。亚苯基-(C_2-C_6)-烯基尤其地是亚苯基乙烯基和亚苯基丙烯基。

措辞“具有 5 至 14 个环成员的杂芳基”代表具有 5 至 14 个环成员的单环或多环芳系,它含有 1、2、3、4 或 5 个杂原子作为环成员。杂原子的实例是 N、O 和 S。如果含有许多杂原子,那么它们可以是相同的或不同的。杂芳基原子团同样可以被相同或不同原子团单取代或多取代,优选为单取代、二取代或三取代,取代基选自(C_1-C_8)-烷基、尤其为(C_1-C_4)-烷基, (C_1-C_8)-烷氧基、尤其为(C_1-C_4)-烷氧基, 卤素, 硝基, $-N(R^{11})_2$, 三氟甲基, 羟基, 羟基-(C_1-C_4)-烷基、例如羟甲基或 1-羟基乙基或 2-羟基乙基, 亚甲二氧基, 甲酰基, 乙酰基, 氰基, 羰基, 氨基羰基, (C_1-C_4)-烷氧羰基, 苯基, 苯氧基, 苄基, 苄氧基, 四唑基。具有 5 至 14 个环成员的杂芳基优选地代表单环或二环芳族原子团,它含有 1、2、3 或 4 个、尤其为 1、2 或 3 个相同或不同的选自 N、O 和 S 的杂原子,并且可以被 1、2、3 或 4 个、尤其为 1 至 3 个相同或不同的取代基取代,取代基选自(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、氟、氯、硝基、 $-N(R^{11})_2$ 、三氟甲基、羟基、羟基-(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧羰基、苯基、苯氧基、苄氧基和苄基。杂芳基特别优选地代表具有 5 至 10 个环成员的单环或二环芳族原子团,尤其地是 5-元或 6-元单环芳族原子团,它含有 1、2 或 3 个、尤其为 1 或 2 个相同或不同的选自 N、O 和 S 的杂原子,并且可以被 1 或 2 个相同或不同的取代基取代,取代基选自(C_1-C_4)-烷基、卤素、羟基、 $-N(R^{11})_2$ 、(C_1-C_4)-烷氧基、苯基、苯氧基、苄氧基和苄基。

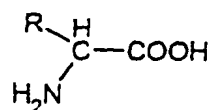
措辞“具有 5 至 12 个环成员的杂环”代表单环或二环的 5 元至 12

元杂环，它是部分饱和或完全饱和的。杂原子的实例是 N、O 和 S。杂环是未取代的，或者在一个或多个碳原子或者一个或多个杂原子上被相同或不同的取代基取代。这些取代基是如上述在杂芳基原子团的情况下所定义的。尤其是杂环在碳原子上被相同或不同原子团单取代或多取代，例如单取代、二取代、三取代或四取代，取代基选自 (C_1-C_8) -烷基，例如 (C_1-C_4) -烷基， (C_1-C_8) -烷氧基，例如 (C_1-C_4) -烷氧基，例如甲氧基，苯基- (C_1-C_4) -烷氧基，例如苄氧基，羟基，氧代，卤素，硝基，氨基或三氟甲基；和/或在杂环中的环氮原子上被下列基团取代： (C_1-C_8) -烷基，例如 (C_1-C_4) -烷基，例如甲基或乙基，任选被取代的苯基，或苯基- (C_1-C_4) -烷基，例如苄基。氮杂环也可以是 N-氧化物或季盐的形式。

措辞具有 5 至 14 个环成员的杂芳基或具有 5 至 12 个环成员的杂环的实例是从下列杂环衍生的原子团：吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,5-噁二唑-2-氧化物、三唑酮、噁二唑酮、异噁唑酮、噁二唑烷二酮、三唑，它们被 F、CN、 CF_3 或 $COO-(C_1-C_4)$ -烷基取代，3-羟基吡咯-2,4-二酮、5-氧代-1,2,4-噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、咪唑、异咪唑、咪唑、酞嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、卟啉，和这些杂环的苯并稠合、环戊二烯并-、芳己并(cyclohexa)-或芳庚并-稠合衍生物。特别优选的原子团是 2-或 3-吡咯基，苯基吡咯基，例如 4-或 5-苯基-2-吡咯基，2-呋喃基，2-噻吩基，4-咪唑基，甲基咪唑基，例如 1-甲基-2-、-4-或-5-咪唑基，1,3-噻唑-2-基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-、3-或 4-吡啶基-N-氧化物，2-吡嗪基，2-、4-或 5-嘧啶基，2-、3-或 5-咪唑基，取代的 2-咪唑基，例如 1-甲基-、5-甲基-、5-甲氧基-、5-苄氧基-、5-氯-或 4,5-二甲基-2-咪唑基，1-苄基-2-或-3-咪唑基，4,5,6,7-四氢-2-咪唑基，芳庚并[b]-5-吡咯基，2-、3-或 4-喹啉基，1-、3-或 4-异喹啉基，1-氧代-1,2-二氢-3-异喹啉基，2-喹喔啉基，2-苯并呋喃基，2-苯并噻吩基，2-苯并噁唑基或苯并噻唑基或二氢吡啶基，吡咯烷基，例如 2-或 3-(N-甲基吡咯烷基)，

哌嗪基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 四氢噻吩基或苯并二氧戊环基。

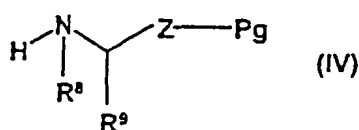
α -氨基酸的结构式如下:



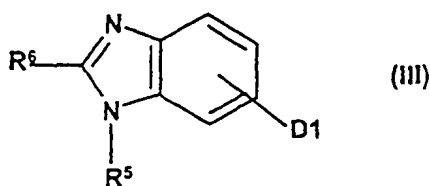
α -氨基酸区别于彼此之处在于原子团 R, 在本申请的上下文中称之为氨基酸的“特征原子团”。在 R^9 是氨基酸的特征原子团的情况下, 特征原子团优选地采用下列天然存在的 α -氨基酸的那些: 甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯基丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、赖氨酸、组氨酸、精氨酸、谷氨酸和天冬氨酸。特别优选组氨酸、色氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、赖氨酸、精氨酸、谷氨酸和天冬氨酸。此外优选用作原子团 R^9 的氨基酸特征原子团也是非天然存在的氨基酸, 例如 2-氨基己二酸、2-氨基丁酸、2-氨基异丁酸、2,3-二氨基丙酸、2,4-二氨基丁酸、1,2,3,4-四氢异喹啉-1-羧酸、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸、2-氨基庚二酸、苯基甘氨酸、3-(2-噻吩基)丙氨酸、3-(3-噻吩基)丙氨酸、肌氨酸、2-(2-噻吩基)甘氨酸、2-氨基庚酸、2-哌啶酸、羟基赖氨酸、N-甲基异亮氨酸、6-N-甲基赖氨酸、N-甲基缬氨酸、正缬氨酸、正亮氨酸、鸟氨酸、别异亮氨酸、4-羟基脯氨酸、别羟基赖氨酸、别苏氨酸、3-羟基脯氨酸、3-(2-萘基)丙氨酸、3-(1-萘基)丙氨酸、高苯基丙氨酸、高半胱氨酸、2-氨基-3-苯氨基乙基丙酸、高磺基丙氨酸、高色氨酸、磺基丙氨酸、3-(2-吡啶基)丙氨酸、3-(3-吡啶基)丙氨酸、3-(4-吡啶基)丙氨酸、胍丝菌素、4-氟苯基丙氨酸、3-氟苯基丙氨酸、4-氟苯基丙氨酸、3-氟苯基丙氨酸、3-氟苯基丙氨酸、2-氟苯基丙氨酸、4-氟苯基丙氨酸、4-硝基苯基丙氨酸、4-氨基苯基丙氨酸、环己基丙氨酸、瓜氨酸、5-氟色氨酸、5-甲氧基色氨酸、2-氨基-3-苯氨基丙酸、甲硫氨酸砜、甲硫氨酸亚砜或 $\text{-NH-NR}^{11}\text{-CON(R}^{11})_2$, 它们任选地也是取代的。在具有官能团的天然与非天然存在的氨基酸的情况下, 该基团也可以是被保护的, 例如氨基、羟基、羧基、巯基、胍基、咪唑基或吡啶基。

适合于此目的保护基团优选为肽化学惯用的 N-保护基团, 例如尿烷类型的保护基团, 苄氧羰基(Z)、叔丁氧羰基(Boc)、9-芴氧羰基(Fmoc)、烯丙氧羰基(Aloc), 或酰胺类型的保护基团, 尤其为甲酰基、乙酰基或三氟乙酰基, 和烷基类型的保护基团, 例如苄基。例如在 R⁹ 是咪唑原子团的情况下, 使用用于磺酰胺生成的式 IV 磺酸衍生物作为咪唑氮的保护基团, 它能够又被除去, 尤其为在碱的存在下, 例如氢氧化钠溶液。化学反应原料是已知的, 或者可以按照文献已知方法容易地制备。

本发明进一步涉及式 I 化合物和/或式 I 化合物的立体异构形式和/或式 I 化合物的生理学上可耐受的盐的制备方法, 该方法包括
a) 在碱的存在下, 或者如果适当的话, 在脱水剂的存在下, 在溶液中, 使式 IV 化合物

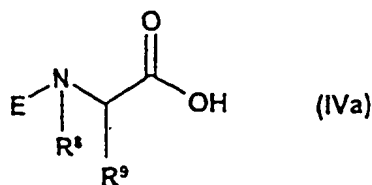


其中 Pg 是适合的保护基团(例如甲基酯)、酰胺基或羟基, Z、R⁸ 和 R⁹ 是如式 II 所定义的, 与式 III 化合物的酰基氯或活化酯反应,

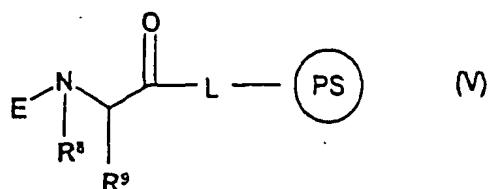


其中 D1 是-COOH 或磺酰卤, R⁵ 和 R⁶ 是如式 I 所定义的, 除去保护基团后, 转化为式 I 化合物, 或者

b) 在碱的存在下, 或者如果适当的话, 在脱水剂的存在下, 使式 IVa 化合物

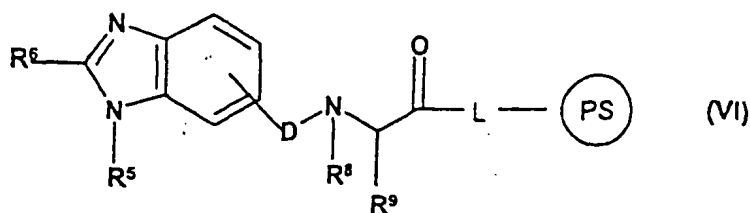


其中 R^8 和 R^9 是如式 II 所定义的, E 是 N-氨基保护基团,
其羧基经由中间链 L 与式 PS 聚合树脂偶联, 得到式 V 化合物, 选择性
除去保护基团 E 后,



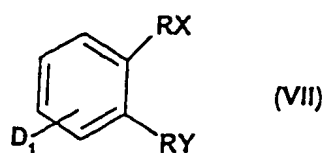
在碱存在下, 或者如果适当的话, 在脱水剂的存在下, 使其与式 III
化合物反应,

其中 R^5 和 R^6 是如式 I 所定义的,
得到式 VI 化合物,



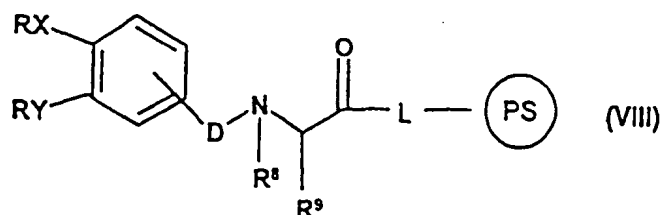
除去载体后, 将式 VI 化合物转化为式 I 化合物, 或者

c) 选择性除去保护基团 E 后, 使式 V 化合物与式 VII 化合物反应,



其中 D_1 是 $-COOH$ 或磺酰卤, RX 是卤素, RY 是原子团 $-NO_2$ 或 $-NH-E$, E
是保护基团,

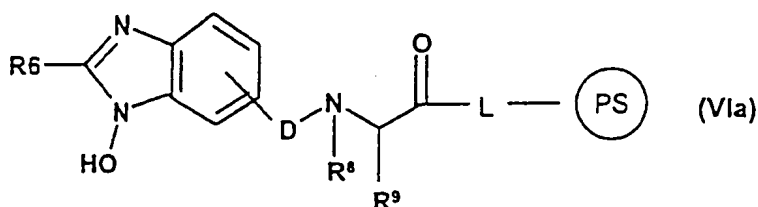
得到式 VIII 化合物,



然后使式 VIII 化合物与式 IX 化合物反应,



其中 R^6 是如式 I 化合物所定义的，
得到式 VIa 中间化合物，



然后在除去载体后，将式 VIa 中间化合物转化为式 I 化合物，或者例如用三丁基膦还原之，得到式 VI 化合物，除去载体后转化为式 I 化合物，或者

d) 将式 I 化合物转化为生理学上可耐受的盐。

在方法变体 a) 中，式 IVa 化合物的酸官能带有保护基团 Pg；按照文献所述方法进行这种选择性羧酸衍生作用，例如 Houben-Weyl “Methoden der Org. Chemie” (有机化学方法) 第 15/1 卷。在方法变体 b) 中，式 IVa 起始化合物的氨基官能带有保护基团 E；按照文献所述方法进行这种选择性氨基衍生作用，例如 Houben-Weyl “Methoden der Org. Chemie” (有机化学方法) 第 15/1 卷。

优选适用于此目的保护基团 Pg 是肽化学惯用的羧基保护基团，例如烷基酯类型的保护基团，例如甲基、乙基、叔丁基、异丙基、苄基、苄氧基、烯丙基，芳基酯类型的保护基团，例如苯基，酰胺类型的保护基团，例如酰胺或二苯甲胺。适用于此目的保护基团 E 优选为肽化学惯用的 N-保护基团，例如尿烷类型的保护基团，例如苄氧羰基 (Z)、叔丁氧羰基 (Boc)、9-苄基甲氧羰基 (Fmoc) 和烯丙氧羰基 (Alloc)，或酰胺类型的保护基团，尤其为甲酰基、乙酰基或三氟乙酰基，和烷基类型的保护基团，例如苄基。

(三甲基甲硅烷基) 乙氧羰基 (Teoc) 也被证实特别适合于此 (P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Verlag 1994)。

用于式 III 苯并咪唑衍生物制备的原料优选为 2,3-与 3,4-二氨基苯甲酸和芳基或杂芳基醛，它们在 145℃ 下反应，以硝基苯作为溶剂。

所述酸此外与甲基或乙基亚氨酸酯反应,后者是在 Pinner 反应中从相应的芳基腈或杂芳基腈制备的。

关于式 IV 化合物与式 III 化合物的缩合作用,有利地使用本身为本领域技术人员所熟知的肽化学偶联方法(例如参见 Houben-Weyl "Methoden der Organischen Chemie" (有机化学方法)第 15/1 和 15/2 卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974)。适合的缩合剂或偶联剂例如是羰基二咪唑,碳二亚胺、例如二环己基碳二亚胺或二异丙基碳二亚胺(DIC), O-((氯基(乙氧羰基)亚甲基)氨基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TOTU)或丙膦酸酐(PPA)。

缩合作用可以在标准条件下进行。在缩合作用期间,对所存在的不反应氨基来说通常有必要用可逆的保护基团加以保护。这同样适用于不参与反应的羧基,它们在缩合作用期间优选地以(C₁-C₆)-烷基酯、苄基酯或叔丁基酯的形式存在。如果氨基仍然以前体的形式存在,例如硝基或氯基,并且是仅由缩合作用之后的氢化作用生成的,那么氨基保护作用是不必要的。缩合作用之后,以适当方式除去所存在的保护基团。例如,NO₂(氨基酸的胍基保护)、苄氧羰基和苄基酯中的苄基可以通过氢化作用除去。叔丁基类型的保护基团是用酸法除去的,而 9-苄基甲氧羰基原子团是用仲胺除去的。

在式 V 和 VI 中由 PS 代表的聚合载体是一种交联的聚苯乙烯树脂,具有一个连接基,称之为中间链 L。该连接基携带适合的官能团,例如胺,例如已知的 Rink 酰胺树脂,或者 OH 基,例如已知的 Wang 树脂或 Kaiser 脲树脂。作为替代选择,可以采用其他聚合载体,例如具有各种中间链 L 的玻璃、棉或纤维素。

由 L 代表的中间链与聚合载体共价键合,与式 IVa 化合物形成可逆的酰胺样或酯样键,在进一步对所键合的式 IVa 化合物的反应期间保持稳定;但是在强酸性反应条件下,例如与三氟乙酸的混合物,则再次释放连接基上的基团。在反应顺序中的各个位置都可以进行所需式 I 化合物从连接基上的释放。

A. 按照操作 b), 将被保护的式 IVa 氨基酸与固体载体偶联的

通用操作:

合成是在反应体积各为 15ml 的反应器内进行的。每只反应器装有 0.179g Rink 酰胺 AM 树脂 (Fmoc-Rink 酰胺 AM/Nova-Biochem; 装载量 0.56mmol/g; 即 0.1mmol/反应器)。为了从树脂中除去 Fmoc 保护基团, 向每只反应器内量入 30%哌啶/DMF 溶液, 将混合物摇动 45 分钟(min)。然后过滤, 将树脂用二甲基甲酰胺洗涤 3 次(DMF)。

为了被保护的氨基酸的偶联, 向所制备的树脂各加入 0.5 摩尔相应的 Fmoc-氨基酸溶液(含 0.3mmol 的 DMF)、HOBt 溶液(含 0.33mmol 的 DMF)和 DIC 溶液(含 0.33mmol 的 DMF), 将混合物在 35℃下摇动 16 小时(h)。然后将树脂用 DMF 洗涤多次。

为了检查偶联, 取出一些树脂珠粒, 进行 KAISER 试验; 在所有情况下试验都是阴性的。如上所述, 用 30%哌啶/DMF 溶液进行 Fmoc 保护基团的除去。

为了进行苯并咪唑羧酸的偶联, 加入 0.1 摩尔相应的 4-或 5-取代酸的溶液(含 0.4mmol 的 DMF)、0.5 摩尔偶联剂 TOTU 的溶液(含 0.44mmol 的 DMF)和 0.5 摩尔 DIPEA 的溶液(含 0.6mmol 的 DMF), 将混合物在 40℃下摇动 16 小时。然后用 DMF 洗涤多次。

为了监控反应, 再次取出一些树脂珠粒, 进行 KAISER 试验。

为了从固体载体上除去所需的物质, 将树脂用二氯甲烷洗涤多次。然后加入裂解溶液(50%二氯甲烷和 50%由 95% TFA、2% H₂O、3%三异丙基硅烷组成的混合物), 将混合物在室温下摇动 1h。将混合物过滤, 将滤液浓缩至干。将残余物用二乙醚沉淀, 过滤。

固体残余物通常含有高纯度的所需产物, 或者例如利用制备型高效液相色谱法, 在反相上(洗脱剂: A: H₂O/0.1% TFA, B: 乙腈/0.1% TFA)分离。所得级分的冷冻干燥得到所需产物。

按照本身已知的方式进行能够成盐的式 I 化合物、包括它们的立体异构形式的生理学上可耐受的盐的制备。利用碱性试剂, 例如氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、醇化物和氨, 或有机碱, 例如三甲胺或三乙胺、乙醇胺或三乙醇胺, 或者利用碱性氨基酸, 例如赖氨酸、鸟氨酸或精氨酸,

羧酸与之生成稳定的碱金属盐、碱土金属盐或任选被取代的铵盐。如果式 I 化合物含有碱性基团,也可以利用强酸制备稳定的酸加成盐。为此,无机酸和有机酸都是适合的,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、4-溴苯磺酸、环己酰氨基磺酸、三氟甲磺酸、乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸或三氟乙酸。

本发明还涉及药物,它包含有效量的至少一种式 I 化合物和/或式 I 化合物的生理学上可耐受的盐和/或式 I 化合物的任选立体异构形式,以及药学上适合的与生理学上可耐受的赋形剂、添加剂和/或其他活性化合物和助剂。

鉴于其药理性质,根据本发明的化合物适合于所有那些其病程涉及 I κ B 激酶活性增加的疾病的预防和治疗。它们例如包括哮喘、类风湿性关节炎(在炎症的情况下)、骨关节炎、阿耳茨海默氏病、癌症(细胞毒疗法的强化)、心肌梗塞、心功能不全、急性冠脉综合征(不稳定的心绞痛)、脓毒性休克、急性与慢性肾衰、中风或动脉粥样硬化。

根据本发明的药物一般是口服或肠胃外给药的。直肠、吸入或透皮给药也是可能的。

本发明还涉及药物的制备方法,包括利用药学上适合的与生理学上可耐受的赋形剂、如果适当的话其它适合的活性化合物、添加剂或助剂将至少一种式 I 化合物制成适合的给药剂型。

适合的固体或药物剂型例如是颗粒剂、粉剂、包衣片、片剂、(微)胶囊剂、栓剂、糖浆剂、液汁、悬液、乳剂、滴剂或注射溶液,和活性化合物的缓释制剂,在这些制剂中使用惯用的助剂,例如赋形剂、崩解剂、粘合剂、包衣剂、膨胀剂、滑动剂或润滑剂、矫味剂、甜味剂和增溶剂。常用助剂可以提到碳酸镁、二氧化钛、乳糖、甘露糖醇与其他糖、滑石、乳蛋白、明胶、淀粉、纤维素及其衍生物、动物与植物油(例如鱼肝油、向日葵油、花生油或芝麻油)、聚乙二醇和溶剂(例如无菌的水和一元醇或多元醇,例如甘油)。

药物制剂优选地按剂量单位制备和给药,每单位含有一定剂量根据本发明的式 I 化合物作为活性成分。在固体剂量单位的情况下,例如片

剂、胶囊剂、包衣片或栓剂，这种剂量可以高达约 1000mg，优选为约 50mg 至 300mg，在安瓿形式的注射溶液的情况下，可以高达约 300mg，优选为约 10mg 至 100mg。

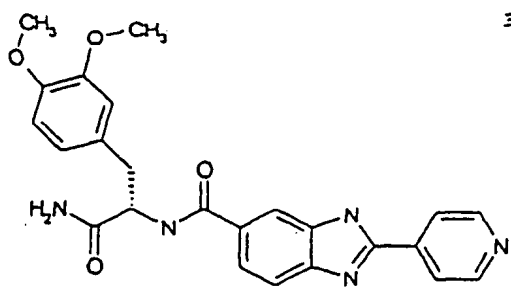
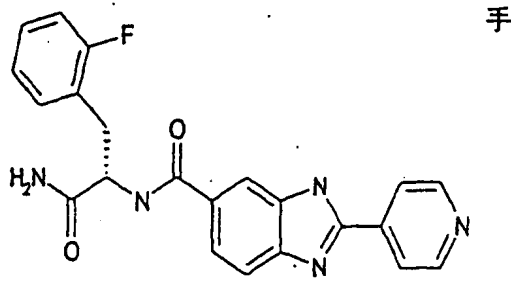
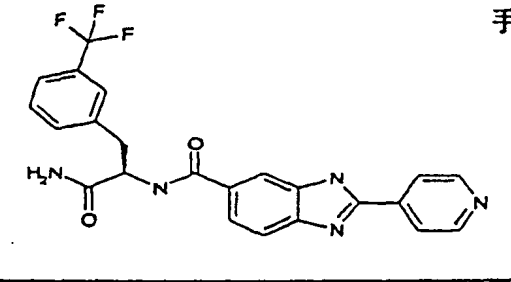
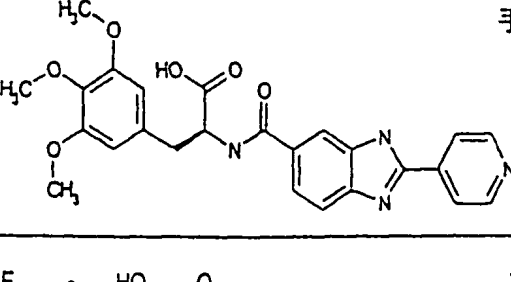
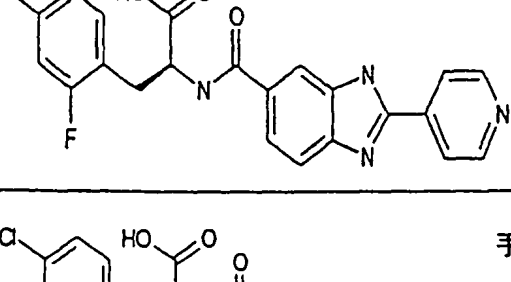
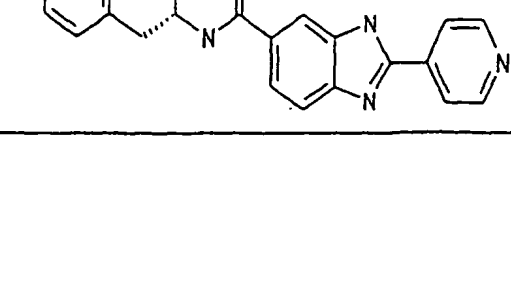
对于体重约 70kg 的成年患者的治疗，根据式 I 化合物的效率，每日剂量为约 20mg 至 1000mg 活性化合物，优选为约 100mg 至 500mg。不过在某些情况下，更高或更低的每日剂量也可能是适合的。在进行每日剂量的给药时，既可以按单一剂量单位或多个小剂量单位的方式单次给药，也可以按细分的剂量以特定间隔多次给药。

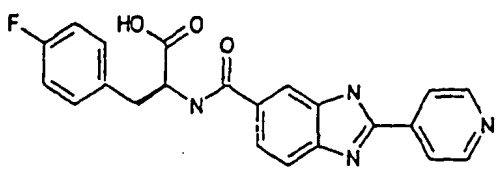
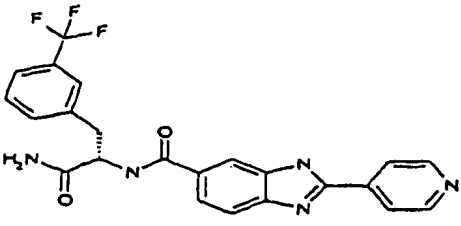
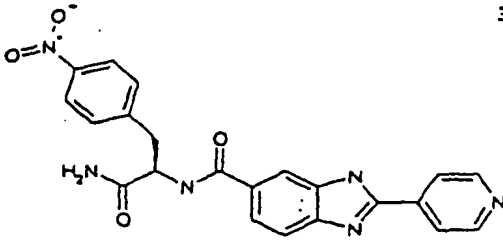
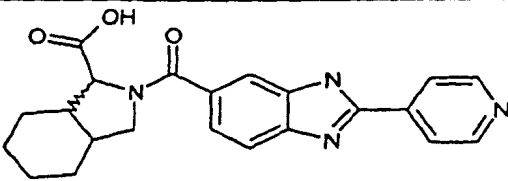
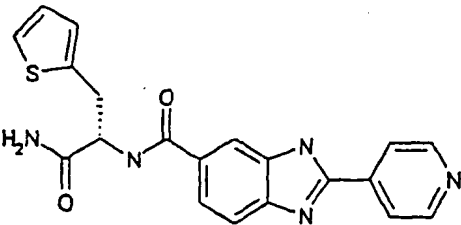
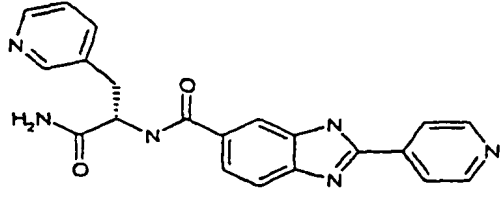
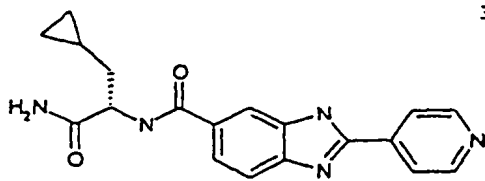
通常，用质谱法 (FAB-, ESI-MS) 测定终产物。温度以摄氏度给出，RT 表示室温 (22-26℃)。所用缩写已有解释，或者符合惯例。

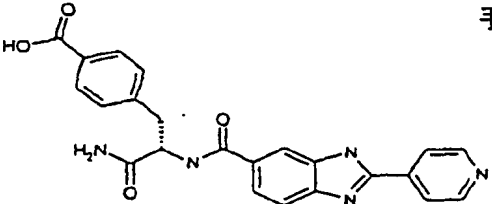
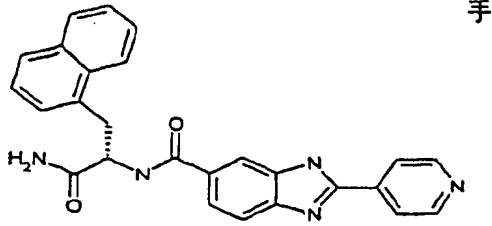
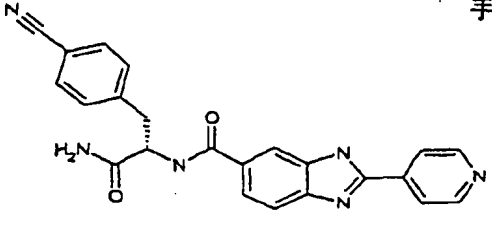
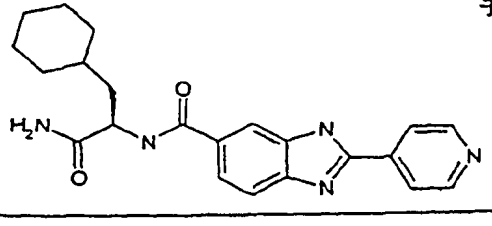
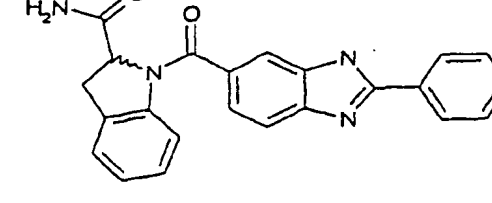
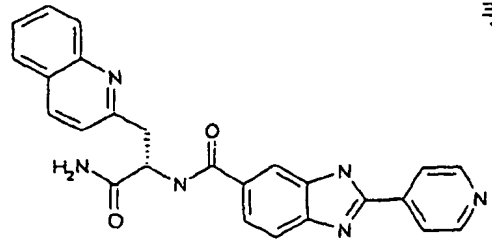
根据通用操作方法变体 b) 的实施例

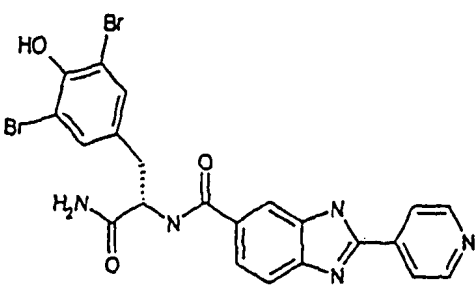
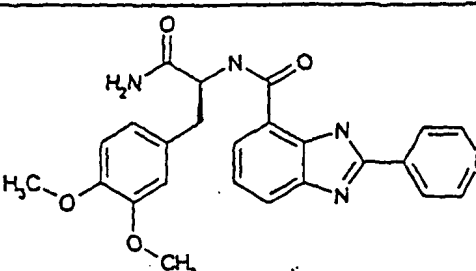
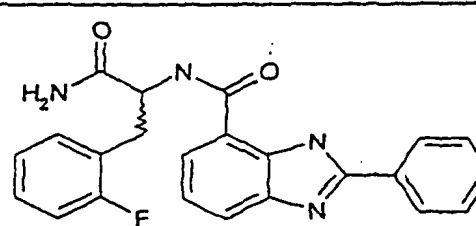
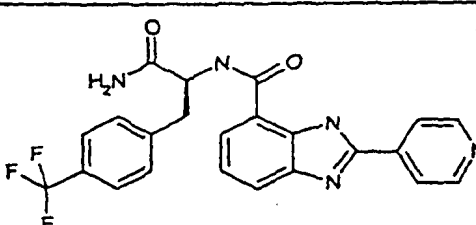
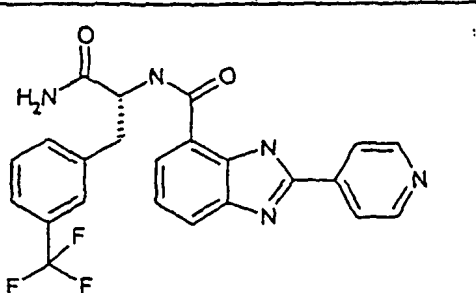
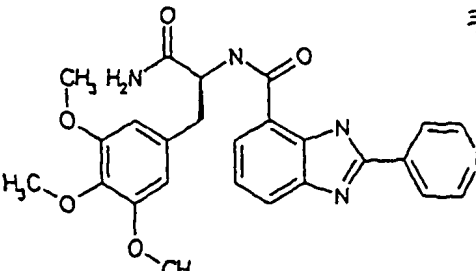
HPLC (RP 18; UV 210nm): 梯度 0-15min. B = 5-70% (A = 100% H₂O/0.1%三氟乙酸; B = 100%乙腈/0.1%三氟乙酸)。按照通用操作方法类似于方法变体 b) 制备下列表 1 中的实施例。

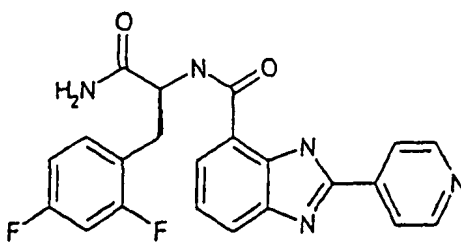
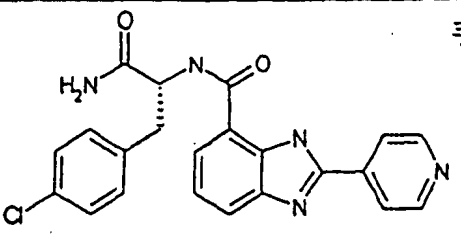
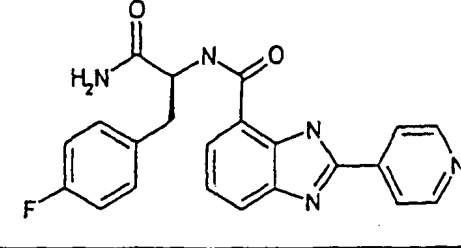
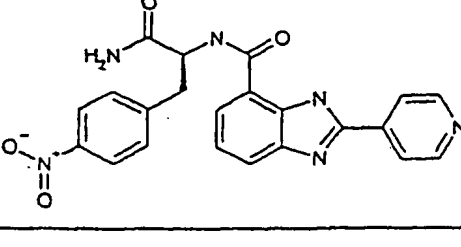
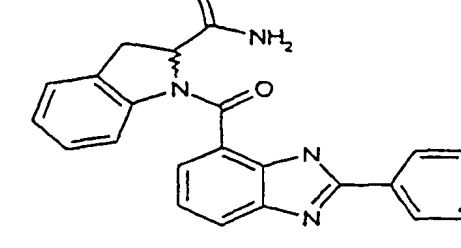
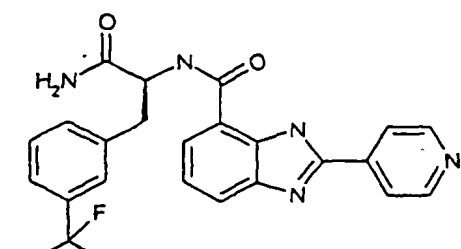
表 1

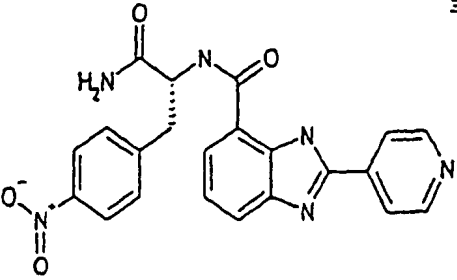
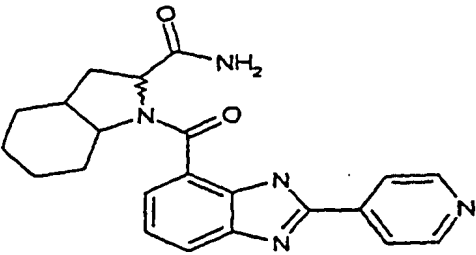
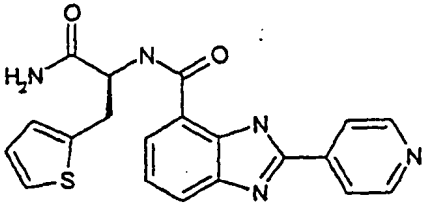
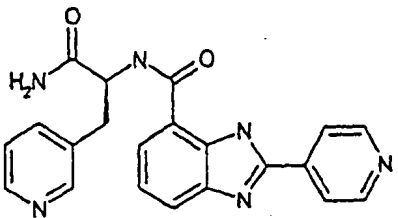
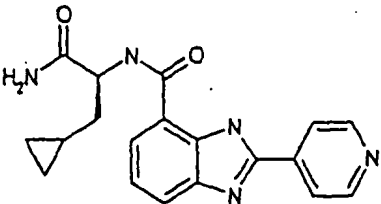
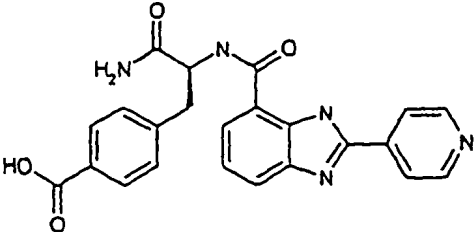
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
1	 手性	$C_{24}H_{23}N_5O_4$	446,12	b)
2	 手性	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	403,89	b)
3	 手性	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	453,90	b)
4	 手性	$C_{25}H_{24}N_4O_6$	476,1	b)
5	 手性	$C_{22}H_{16}F_2N_4O_3$	422,03	b)
6	 手性	$C_{22}H_{17}ClN_4O_3$	421,88 419,94	b)

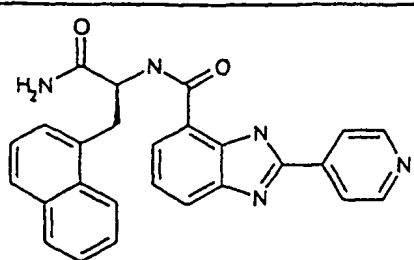
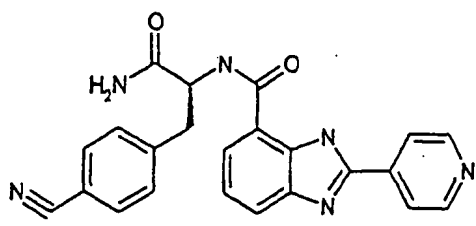
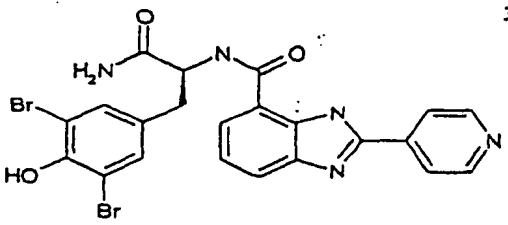
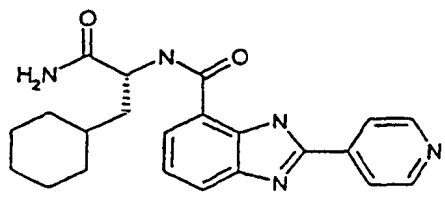
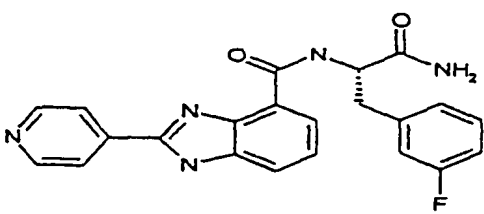
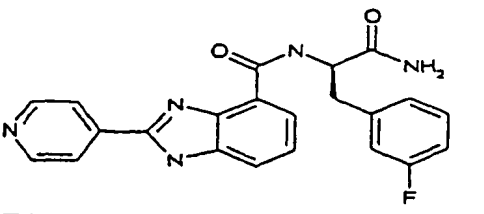
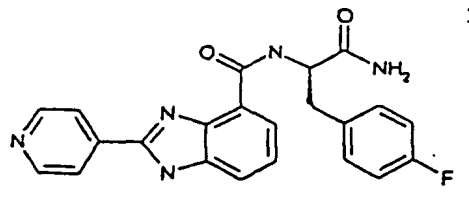
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
7	 手性	$C_{22}H_{17}FN_4O_3$	403,87	b)
8	 手性	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	453,91	b)
9	 手性	$C_{22}H_{18}N_6O_4$	430,84	b)
10		$C_{22}H_{22}N_4O_3$	389,87	b)
11	 手性	$C_{20}H_{17}N_5O_2S$	391,79	b)
12	 手性	$C_{21}H_{18}N_6O_2$	387,22	b)
13	 手性	$C_{19}H_{19}N_5O_2$	349,79	b)

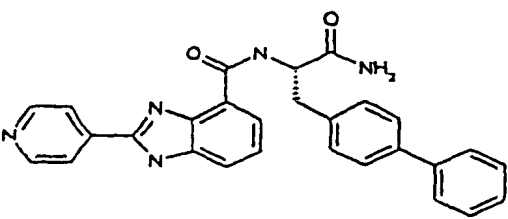
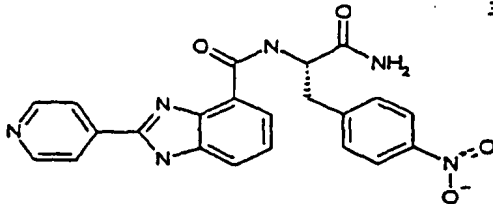
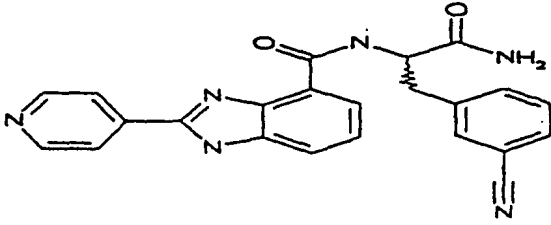
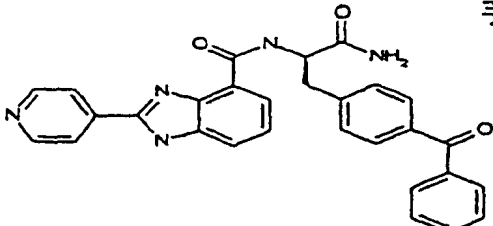
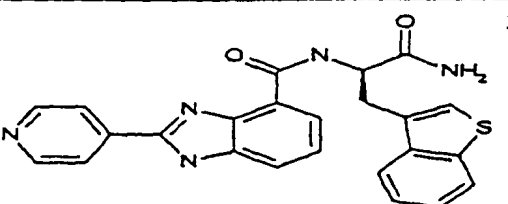
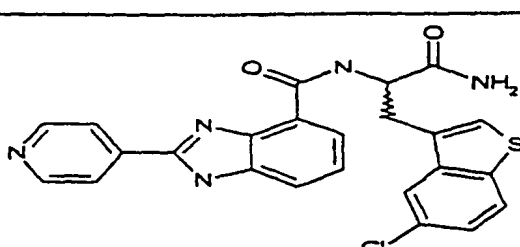
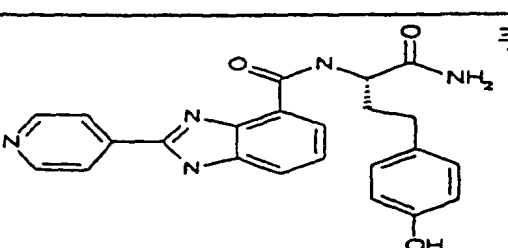
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
14	手性 	$C_{23}H_{19}N_5O_4$	430,04	b)
15	手性 	$C_{26}H_{21}N_5O_2$	435,89	b)
16	手性 	$C_{23}H_{18}N_6O_2$	410,4352	b)
18	手性 	$C_{22}H_{25}N_5O_2$	392,18	b)
19		$C_{22}H_{17}N_5O_2$	383,86	b)
20	手性 	$C_{25}H_{20}N_6O_2$	437,10	b)

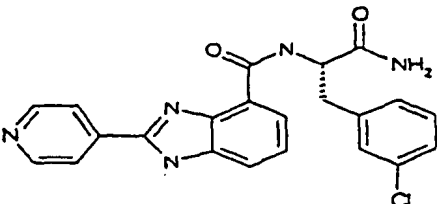
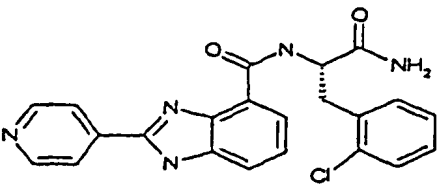
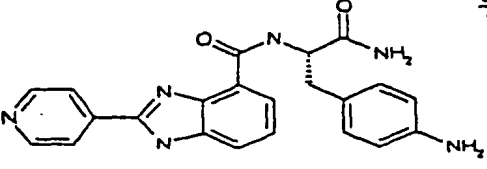
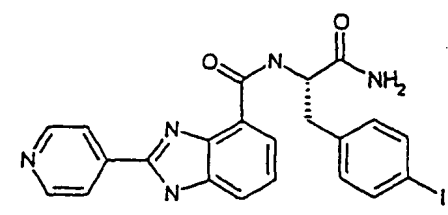
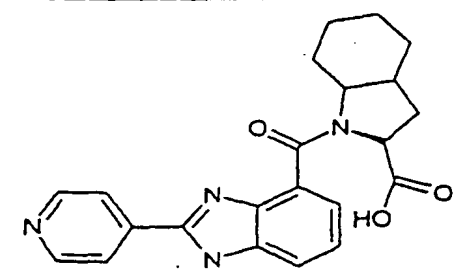
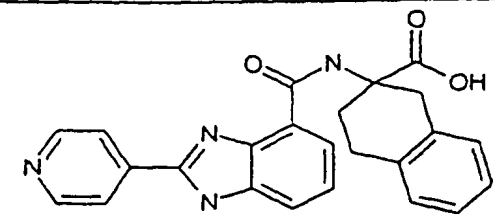
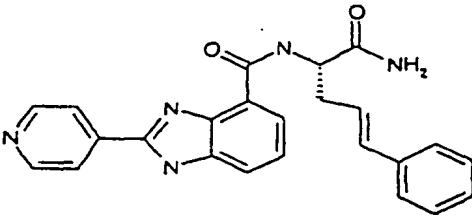
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
21	手性 	$C_{22}H_{17}Br_2N_5O_3$	559,94 561,82	b)
22	手性 	$C_{24}H_{23}N_5O_4$	446,12	b)
23		$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	403,96	b)
24	手性 	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	454,08	b)
25	手性 	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	453,99	b)
26	手性 	$C_{25}H_{25}N_5O_5$	476,17	b)

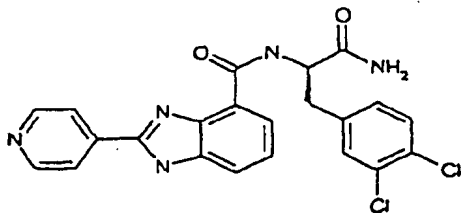
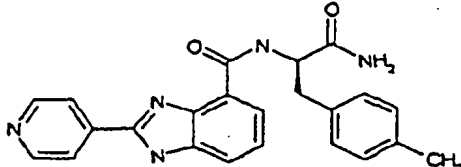
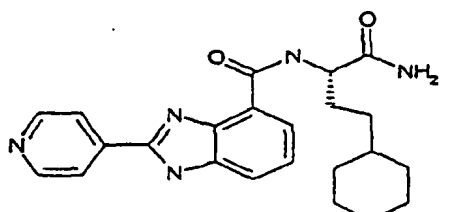
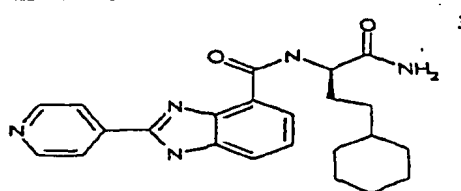
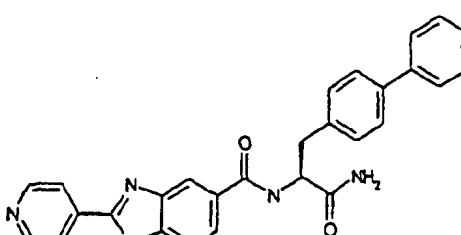
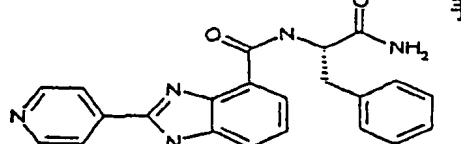
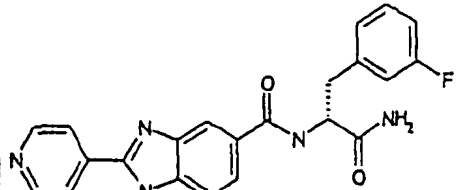
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
27	手性 	$C_{22}H_{17}F_2N_5O_2$	421,31	b)
28	手性 	$C_{22}H_{18}ClN_5O_2$	419,94	b)
29	手性 	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	403,80	b)
30	手性 	$C_{22}H_{18}N_6O_4$	431,07	b)
31		$C_{22}H_{17}N_5O_2$	383,74	b)
32	手性 	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	453,97	b)

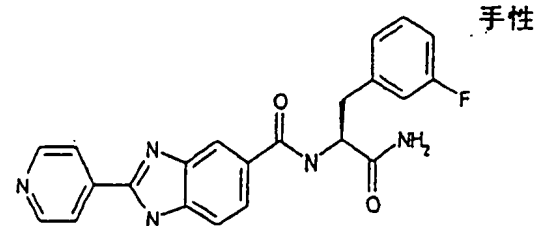
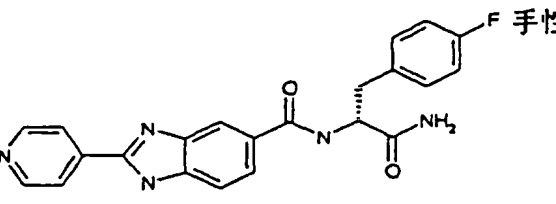
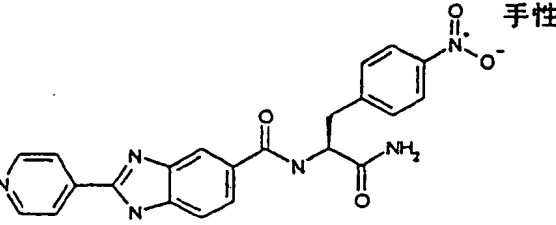
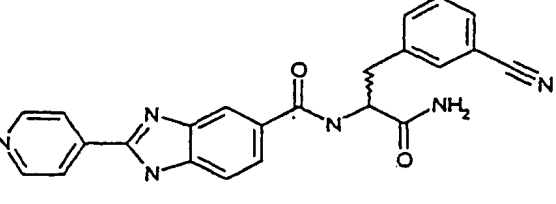
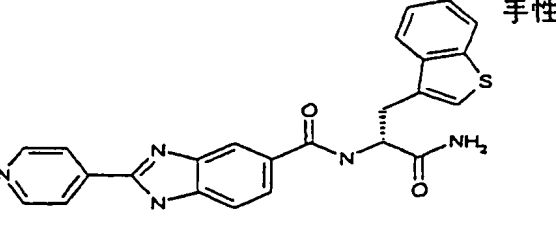
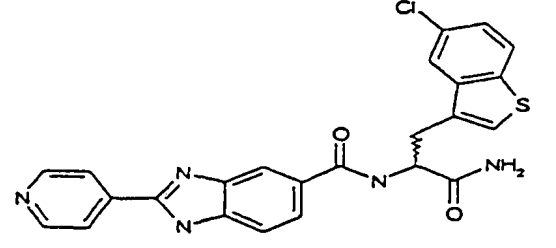
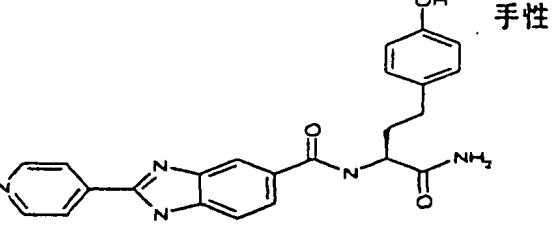
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
33	手性 	$C_{22}H_{18}N_6O_4$	430,83	b)
34		$C_{22}H_{23}N_5O_2$	389,95	b)
35	手性 	$C_{20}H_{17}N_5O_2S$	392,20	b)
36	手性 	$C_{21}H_{18}N_6O_2$	387,04	b)
37	手性 	$C_{19}H_{19}N_5O_2$	349,98	b)
38	手性 	$C_{23}H_{19}N_5O_4$	429,74	b)

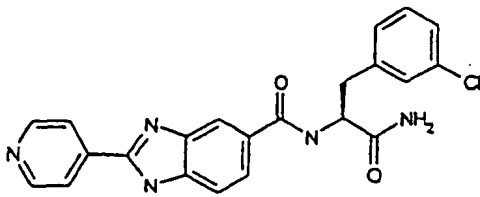
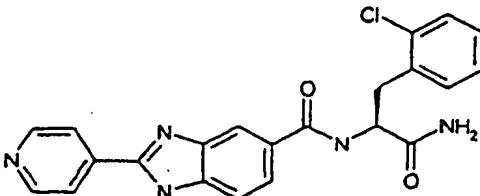
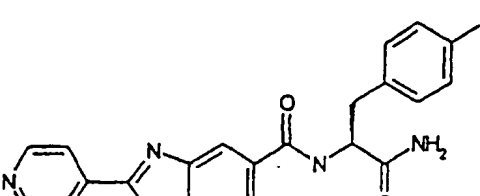
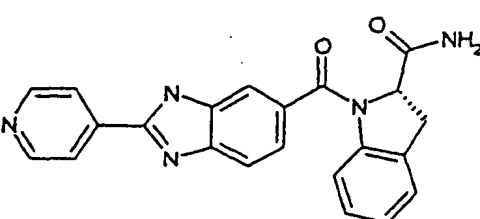
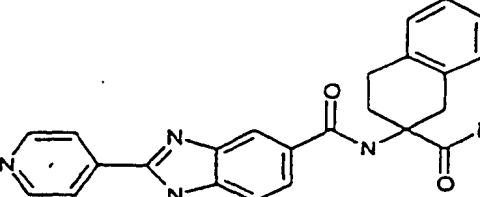
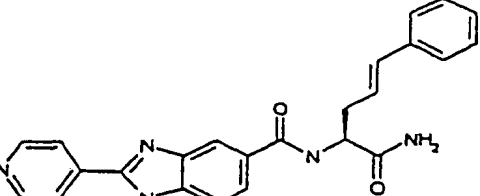
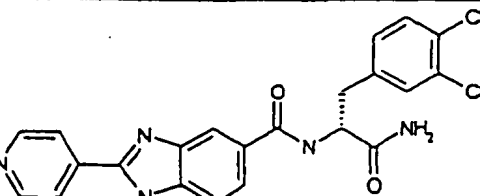
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
39	 手性	$C_{26} H_{21} N_5 O_2$	435,90	b)
40	 手性	$C_{23} H_{18} N_6 O_2$	410,44	b)
41	 手性	$C_{22} H_{17} Br_2 N_5 O_3$	559,99 561,85	b)
42	 手性	$C_{22} H_{25} N_5 O_2$	391,83	b)
43	 手性	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	404,17	b)
44	 手性	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	404,08	b)
45	 手性	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	403,88	b)

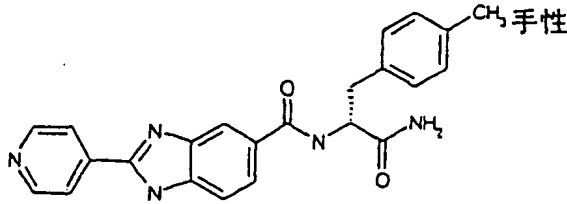
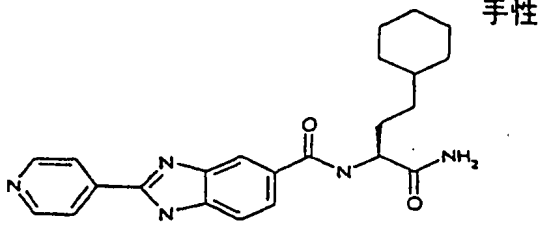
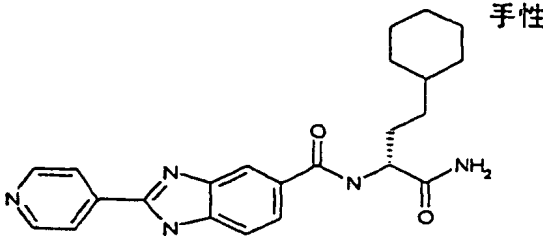
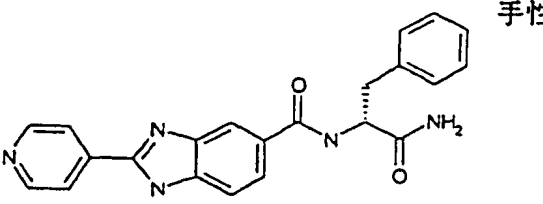
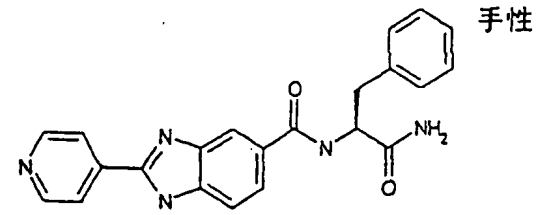
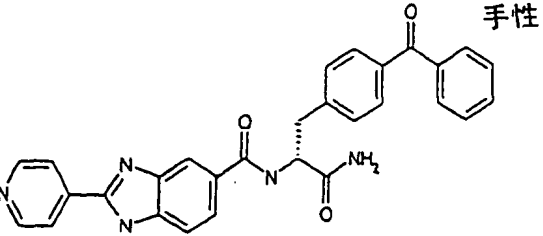
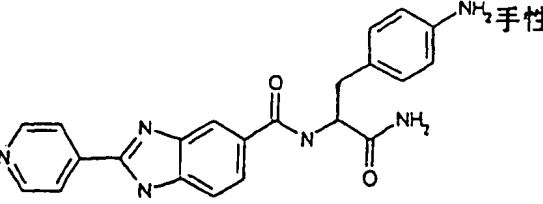
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
46		$C_{28}H_{23}N_5O_2$	462,18	b)
47		$C_{22}H_{18}N_6O_4$	431,03	b)
48		$C_{23}H_{18}N_6O_2$	411,1	b)
49		$C_{29}H_{23}N_5O_3$	489,93	b)
50		$C_{24}H_{19}N_5O_2S$	442,1	b)
51		$C_{24}H_{18}ClN_5O_2S$	475,98	b)
52		$C_{23}H_{21}N_5O_3$	416,27	b)

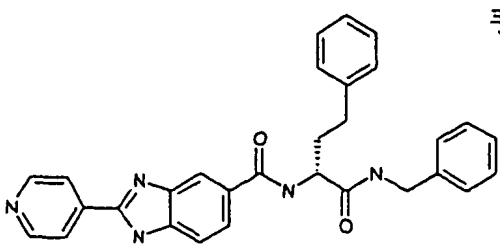
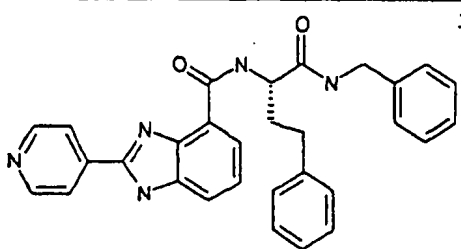
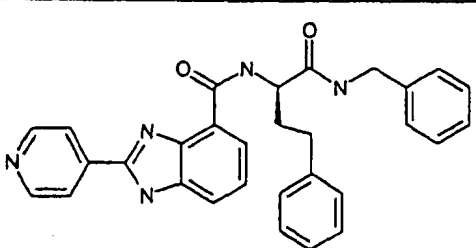
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
53	 手性	$C_{22}H_{18}ClN_5O_2$	421,88 419,84	b)
54	 手性	$C_{22}H_{18}ClN_5O_2$	421,91	b)
55	 手性	$C_{22}H_{20}N_6O_2$	400,94	b)
56	 手性	$C_{22}H_{18}IN_5O_2$	510,72	b)
57	 手性	$C_{22}H_{22}N_4O_3$	389,85	b)
58		$C_{24}H_{20}N_4O_3$	411,88 413,14	b)
59	 手性	$C_{24}H_{21}N_5O_2$	412,01	b)

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
60		手性 $C_{22}H_{17}Cl_2N_5O_2$	456,02 454,13	b)
61		手性 $C_{23}H_{21}N_5O_2$	400,14	b)
62		手性 $C_{23}H_{27}N_5O_2$	406,21	b)
63		手性 $C_{23}H_{27}N_5O_2$	406,12	b)
64		手性 $C_{28}H_{23}N_5O_2$	462,21	b)
65		手性 $C_{22}H_{19}N_5O_2$	385,67	b)
66		手性 $C_{22}H_{18}FN_5O_2$	403,92	b)

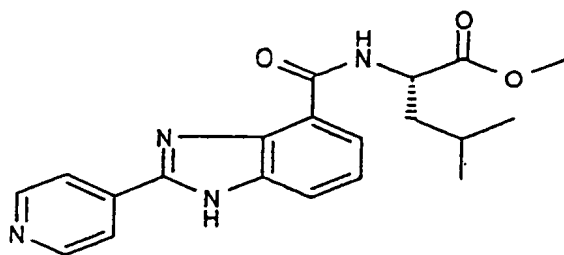
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
67	 手性	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	404,02	b)
68	 手性	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	404	b)
69	 手性	$C_{22}H_{18}N_6O_4$	430,96	b)
70		$C_{23}H_{18}N_6O_2$	411,04	b)
71	 手性	$C_{24}H_{19}N_5O_2S$	441,81	b)
72		$C_{24}H_{18}ClN_5O_2S$	477,96 475,97	b)
73	 手性	$C_{23}H_{21}N_5O_3$	416,13	b)

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
74	 手性	$C_{22}H_{18}ClN_5O_2$	419,98 421,90	b)
75	 手性	$C_{22}H_{18}ClN_5O_2$	420,12	b)
76	 手性	$C_{22}H_{18}IN_5O_2$	512,06	b)
77	 手性	$C_{22}H_{17}N_5O_2$	384,1	b)
78		$C_{24}H_{21}N_5O_2$	412,1	b)
79	 手性	$C_{24}H_{21}N_5O_2$	412,07	b)
80	 手性	$C_{22}H_{17}Cl_2N_5O_2$	456,05 453,89	b)

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
81		$C_{23}H_{21}N_5O_2$	399,95	b)
82		$C_{23}H_{27}N_5O_2$	406,04	b)
83		$C_{23}H_{27}N_5O_2$	405,87	b)
84		$C_{22}H_{19}N_5O_2$	385,78	b)
85		$C_{22}H_{19}N_5O_2$	385,78	b)
86		$C_{29}H_{23}N_5O_3$	490,1	b)
87		$C_{22}H_{20}N_6O_2$	400,44	b)

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
88	手性 	$C_{30}H_{27}N_5O_2$	490,3	b)
89	手性 	$C_{30}H_{27}N_5O_2$	490,27	b)
90	手性 	$C_{30}H_{27}N_5O_2$	490,22	b)

实施例 91 (2-(吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-4-羧基)-(L)-亮氨酸甲酯(1)



3-硝基邻氨基羧基苯甲酸铵(ammonium 3-nitrophthalamidate) (1a)

在室温(RT)下引入 100g (518mmol) 3-硝基邻苯二甲酸酐, 在搅拌下迅速用 170ml 浓氢氧化铵溶液处理。将混合物在 RT 下搅拌 1 小时(h)。滤出沉淀, 在干燥器中干燥。收率: 95.6g (88%)

2-氨基-3-硝基苯甲酸(1b)

在搅拌下, 将 22g (105.2mmol) 3-硝基邻氨基羧基苯甲酸铵 (1a) 用 165ml 次氯酸钠溶液处理。5 分钟后, 加入 8.8g 氢氧化钠的 22ml 水溶液, 然后将混合物在 70℃ 下搅拌 1h。在搅拌下将悬液倒入 500ml 水中。所得澄清溶液用浓 HCl 酸化。滤出沉淀在干燥器中干燥。收率: 9.68g (51%)

2,3-二氨基苯甲酸(1c)

将 14g (76.9mmol) 2-氨基-3-硝基苯甲酸(1b)溶于 500ml 甲醇, 用 Pd/C 处理, 用氢氢化。4h 后, 用吸滤法滤出催化剂, 浓缩。得到深褐色固体。收率: 11.67g (99%)

2-(吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸(1d)

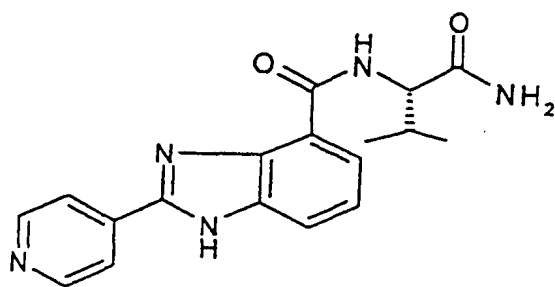
将 700mg (4.6mmol) 2,3-二氨基苯甲酸(1c)和 0.47ml (4.95mmol) 4-吡啶甲醛溶于 40ml 硝基苯, 在搅拌下, 在 145℃ 下加热 2h。然后将混合物冷却, 用吸滤法滤出沉淀。将沉淀用乙酸乙酯洗涤, 在干燥器中干燥。收率: 800mg (73%)

(2-(吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-4-羧基)-(L)-亮氨酸甲酯(1)

将 120mg (0.5mmol) 2-(吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸(1d)和 84mg (0.5mmol) H-(L)-亮氨酸甲酯溶于 5ml DMF。加入 164mg

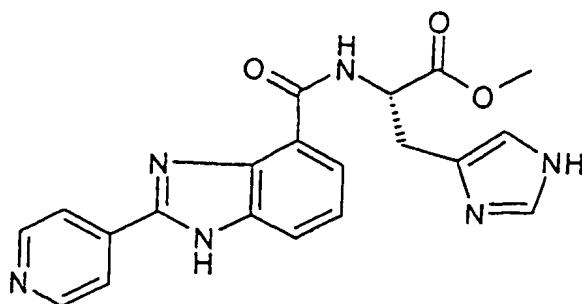
(0.5mmol) TOTU (O-[(氰基(乙氧羰基)亚甲基)氨基-1,1,3,3-四甲基]脲鎓四氟硼酸盐) 和 0.086ml 二异丙基乙胺, 将混合物在 RT 下搅拌 3h. 滤出沉淀, 浓缩滤液. 将残余物溶于乙酸乙酯, 溶液用水洗涤, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩. 收率: 180mg (98%). $(M+H)^+ = 367.1$ (Cl^+)

实施例 92 (2-(吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-4-羧基)-(L)-缬氨酸酰胺(2)



将 120mg (0.5mmol) 2-(吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸(1d) 和 76.4mg (0.5mmol) H-(L)-缬氨酸溶于 5ml DMF. 加入 164mg (0.5mmol) TOTU (O-[(氰基(乙氧羰基)亚甲基)氨基-1,1,3,3-四甲基]脲鎓四氟硼酸盐) 和 0.086ml 二异丙基乙胺, 将混合物在 RT 下搅拌 3h. 滤出沉淀, 浓缩滤液. 将残余物溶于乙酸乙酯, 溶液用饱和氯化钠溶液洗涤, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩. 收率: 168mg (99%). $(M+H)^+ = 338.2$ (Cl^+)

实施例 93 (2-(吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-4-羧基)-(S)-组氨酸甲酯(3)

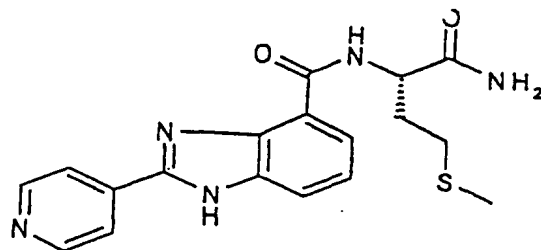


(2-(吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-4-羧基)-(L)-组氨酸(Trt) 甲酯

(3a)

将 120mg (0.5mmol) 2-(吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸(1d) 和 242mg (0.5mmol) H-(L)-组氨酸(Trt)甲酯溶于 5ml DMF。加入 164mg (0.5mmol) TOTU 和 0.172ml 二异丙基乙胺, 将混合物在 RT 下搅拌 3h。浓缩该澄清溶液。将残余物溶于乙酸乙酯, 溶液用水洗涤, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩。收率: 380mg 粗产物。 $(M+H)^+ = 633.3$ (ES⁺)

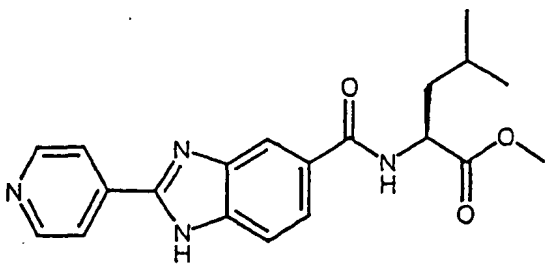
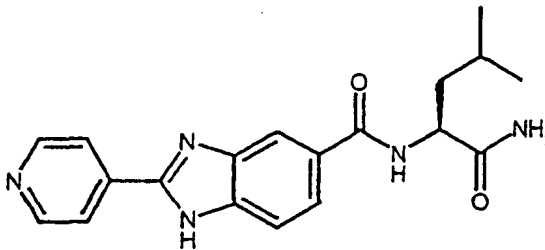
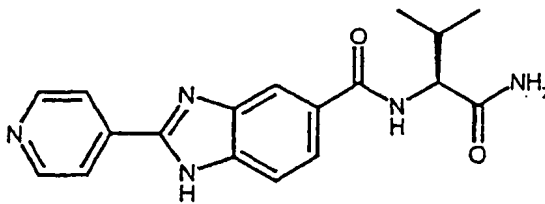
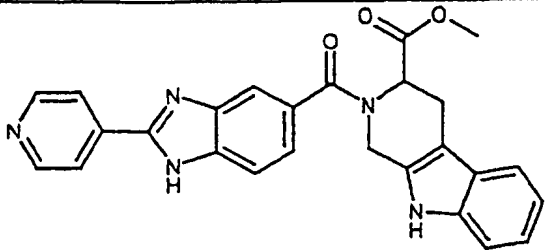
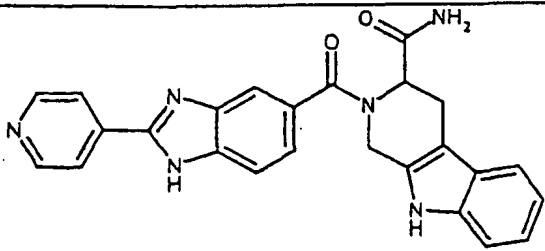
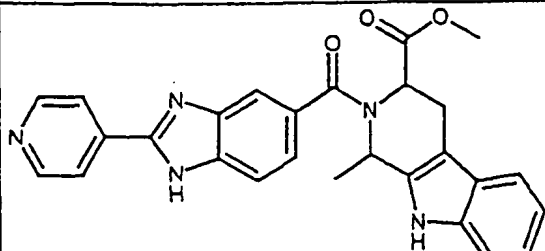
实施例 94 (2-(吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-4-羧基)-(L)-甲硫氨酸酰胺(4)

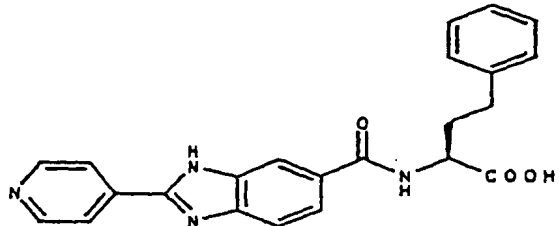
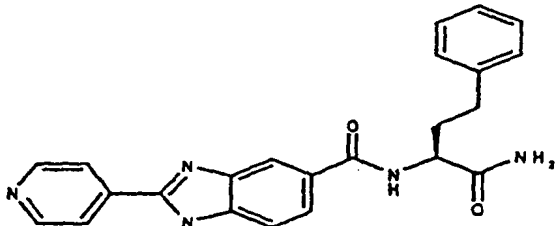
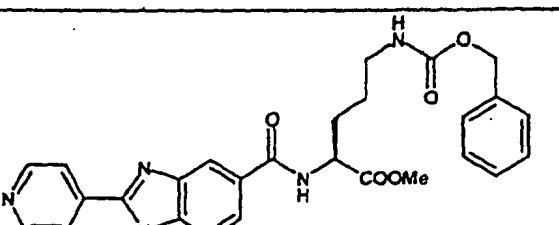
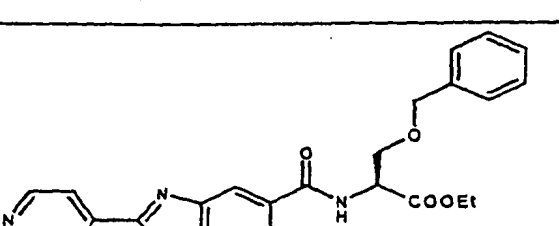
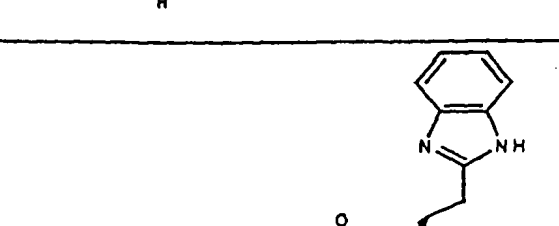
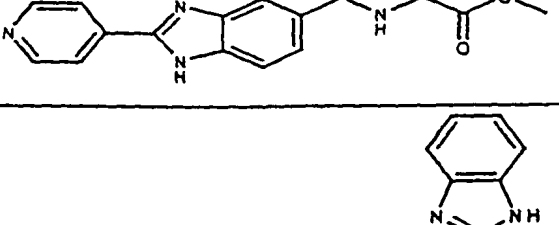


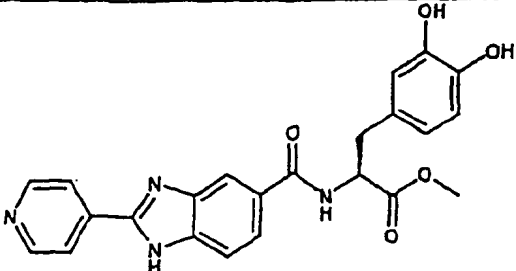
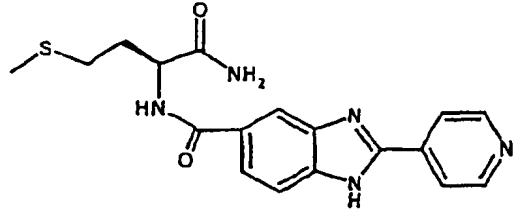
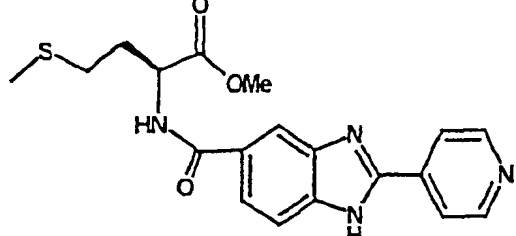
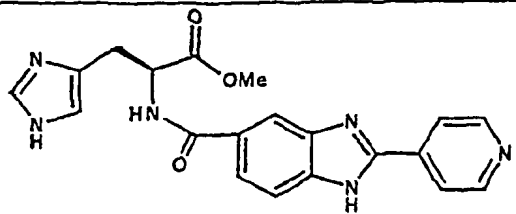
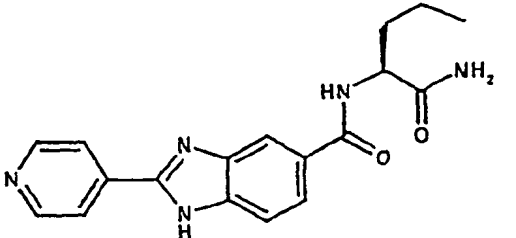
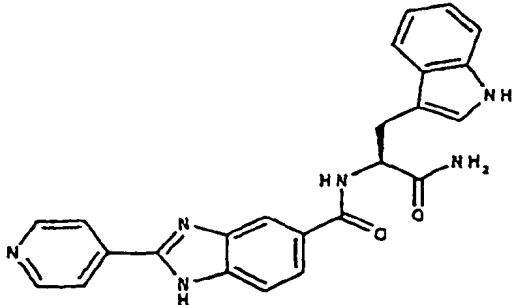
将 120mg (0.5mmol) 2-(吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸(1d) 和 74.2mg (0.5mmol) H-(L)-甲硫氨酸酰胺溶于 5ml DMF。加入 164mg (0.5mmol) TOTU 和 0.086ml 二异丙基乙胺, 将混合物在 RT 下搅拌 3h。浓缩该澄清溶液。将残余物溶于乙酸乙酯, 溶液用饱和氯化钠溶液洗涤, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩。收率: 149mg (81%)。 $(M+H)^+ = 370.2$ (ES⁺)

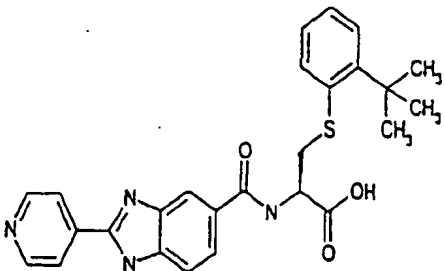
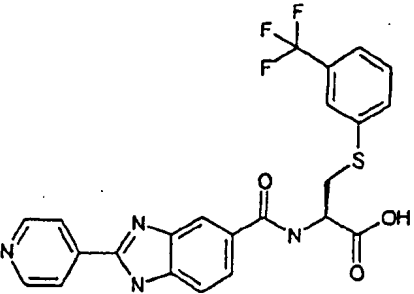
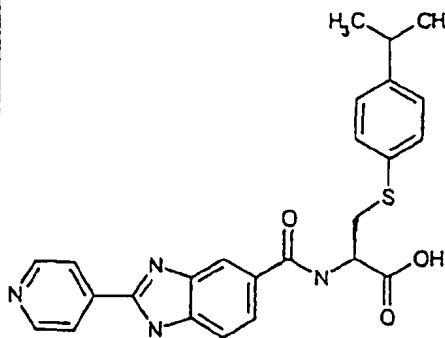
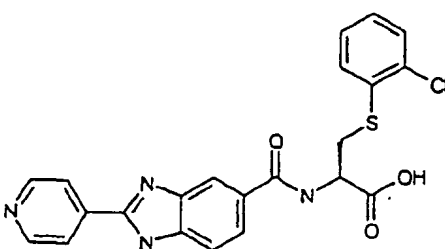
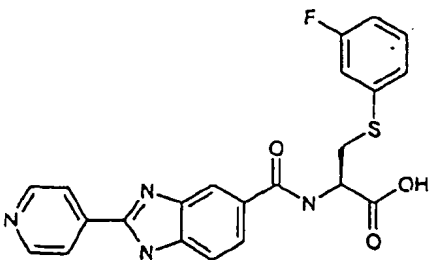
类似于实施例 91 至 94 制备下表 2 中提到的实施例。

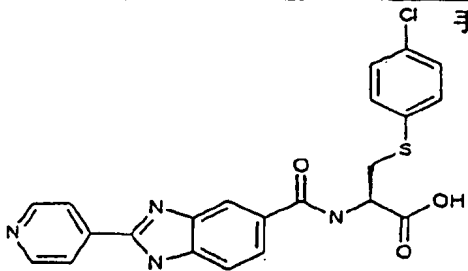
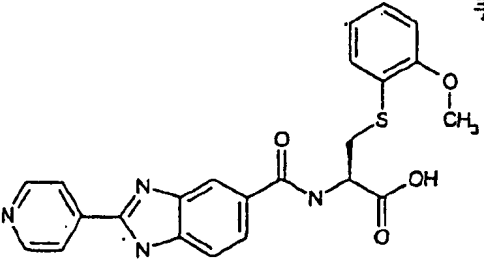
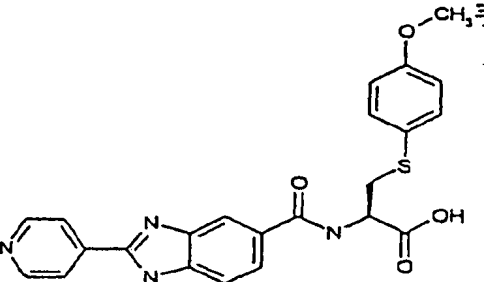
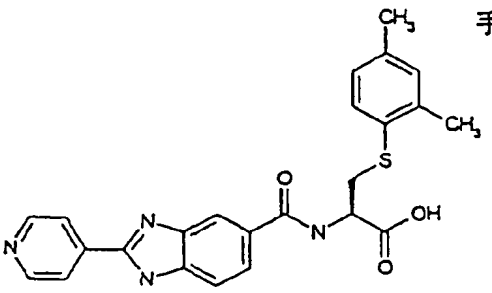
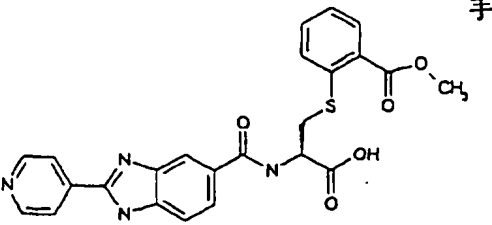
表 2

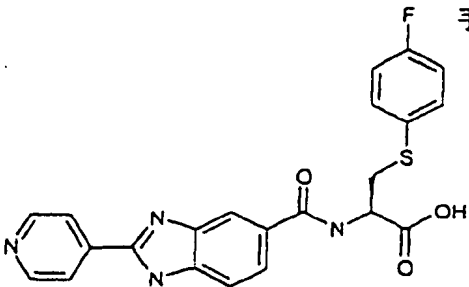
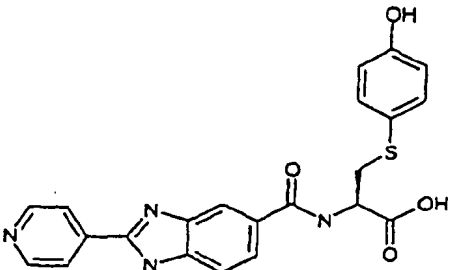
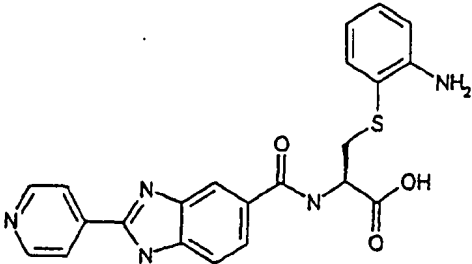
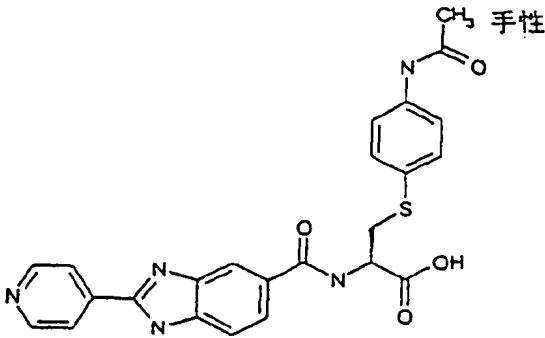
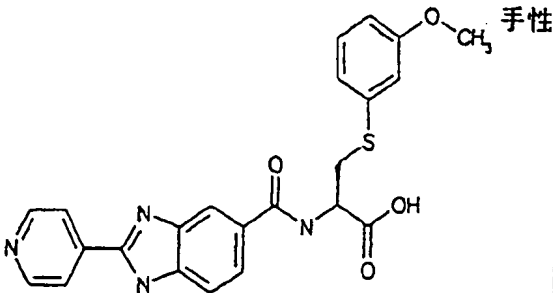
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
95		M.W. = 366.42 C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃	367.1	方法变体 a)
96		M.W. = 351.41 C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₂	352.2	a)
97		M.W. = 337.38 C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂	338.2	a)
98		M.W. = 451.49 C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₃	452.2	a)
99		M.W. = 436.48 C ₂₅ H ₂₀ N ₆ O ₂	437.2	a)
100		M.W. = 465.52 C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₃	466.2	a)

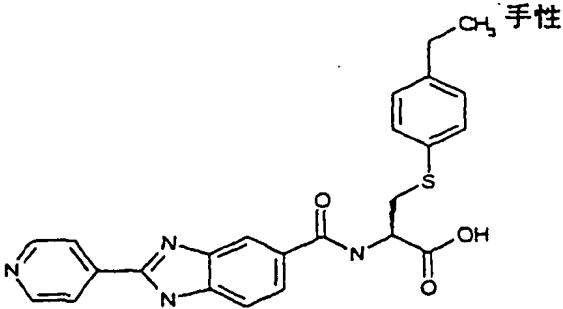
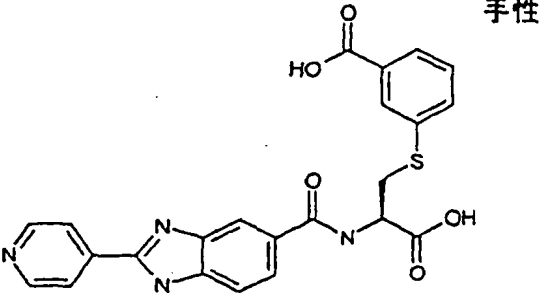
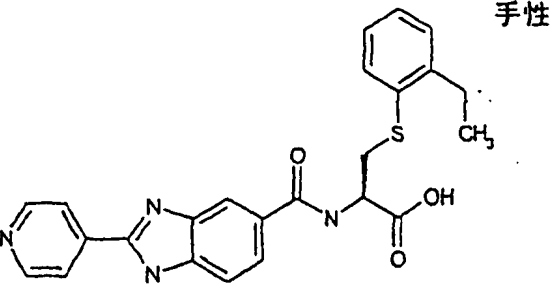
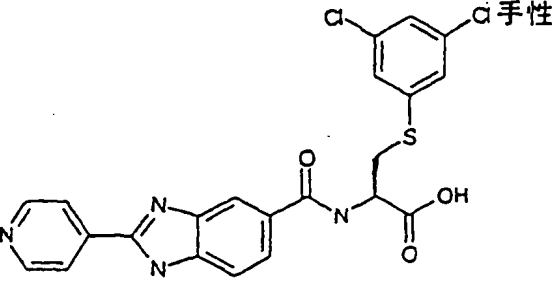
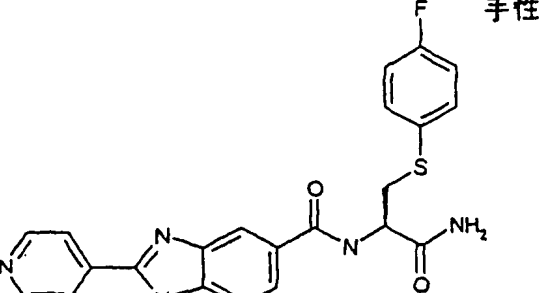
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
101		M.W. = 400.44 C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₃	401.2	a)
102		M.W. = 399.46 C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₂	400.2	a)
103		M.W. = 501.55 C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O ₅	502.3	a)
104		M.W. = 444.49 C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄	445.3	a)
105		M.W. = 454.49 C ₂₅ H ₂₂ N ₆ O ₃	455.1	a)
106		M.W. = 439.48 C ₂₄ H ₂₁ N ₇ O ₂	440.2	a)

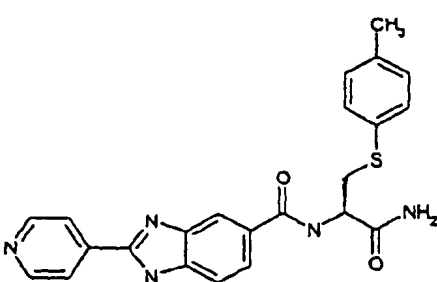
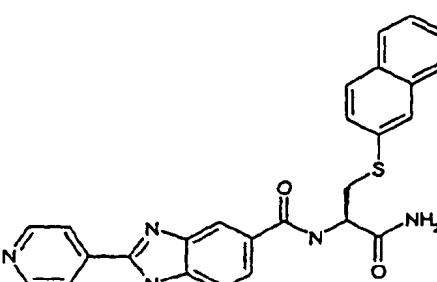
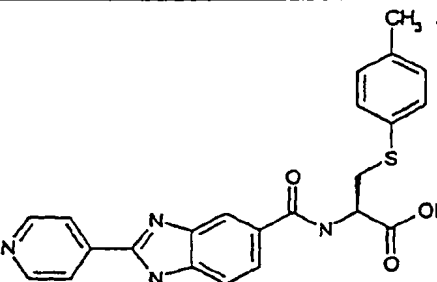
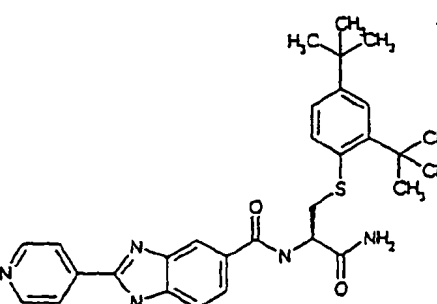
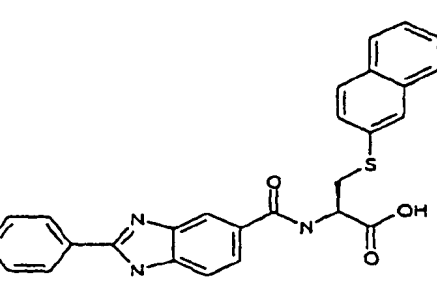
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
107		M.W. = 432.44 C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₅	433.2	a)
108		M.W. = 369.45 C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	370.1	a)
109		M.W. = 384.46 C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	385.1	a)
110		M.W. = 390.40 C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₃	391.1	a)
111		M.W. = 337.38 C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂	338.2	a)
112		M.W. = 424.47 C ₂₄ H ₂₀ N ₆ O ₂	425.2	a)

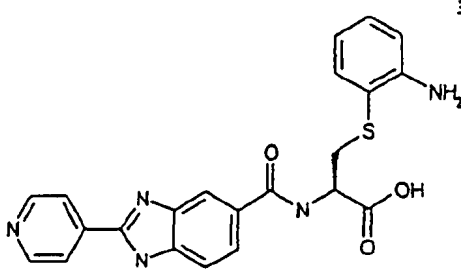
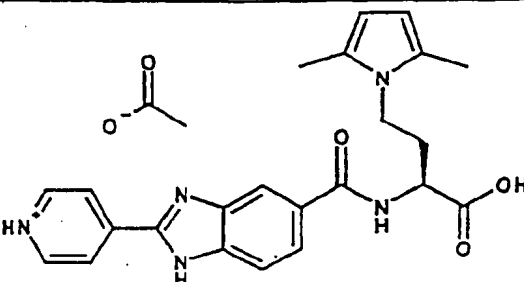
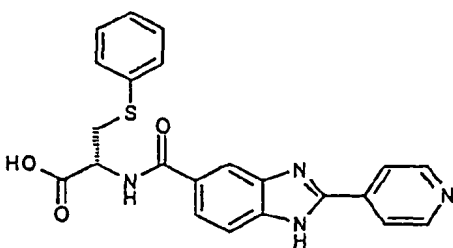
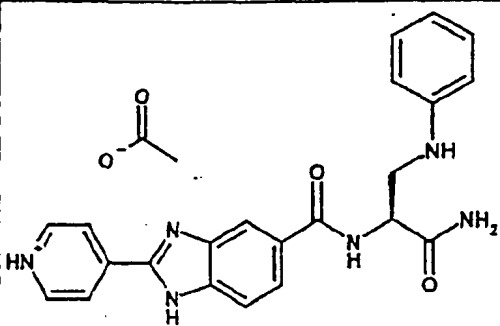
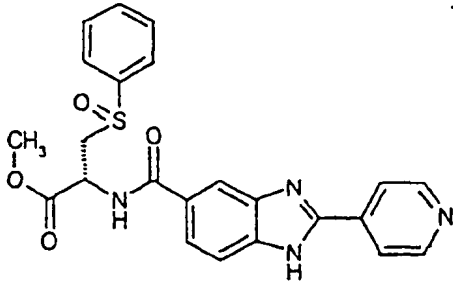
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
113	 手性	M.W. = 474,59 $C_{26} H_{26} N_4 O_3 S$	476	a)
114	 手性	M.W. = 486,48 $C_{23} H_{17} F_3 N_4 O_3 S$	487	a)
115	 手性	M.W. = 460,56 $C_{25} H_{24} N_4 O_3 S$	462	a)
116	 手性	M.W. = 452,92 $C_{22} H_{17} Cl N_4 O_3 S$	454	a)
117	 手性	M.W. = 436,47 $C_{22} H_{17} F N_4 O_3 S$	437	a)

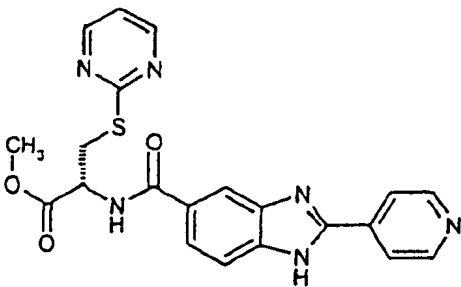
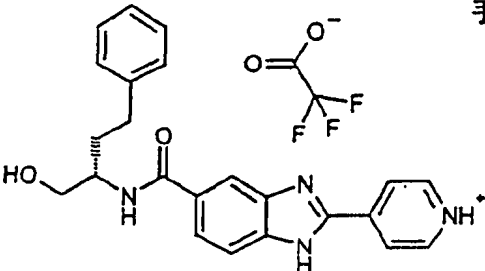
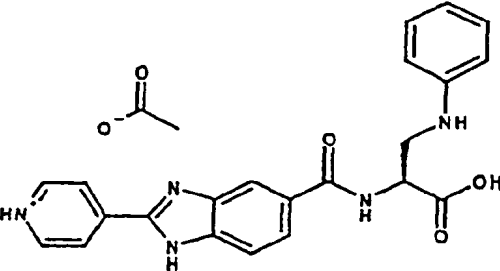
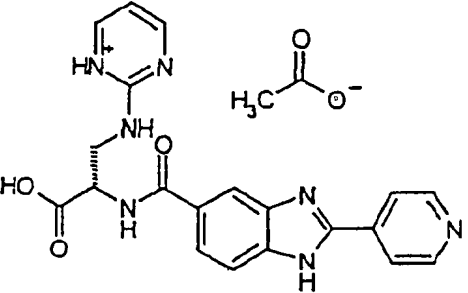
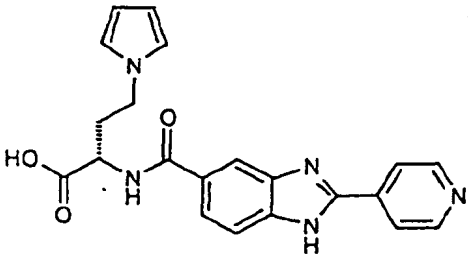
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
118		M.W. = 452,92 $C_{22} H_{17} Cl N_4 O_3 S$	454	a)
119		M.W. = 448,50 $C_{23} H_{20} N_4 O_4 S$	449	a)
120		M.W. = 448,50 $C_{23} H_{20} N_4 O_4 S$	449	a)
121		M.W. = 446,53 $C_{24} H_{22} N_4 O_3 S$	447	a)
122		M.W. = 476,51 $C_{24} H_{20} N_4 O_5 S$	477	a)

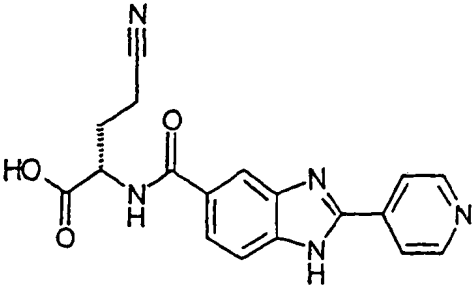
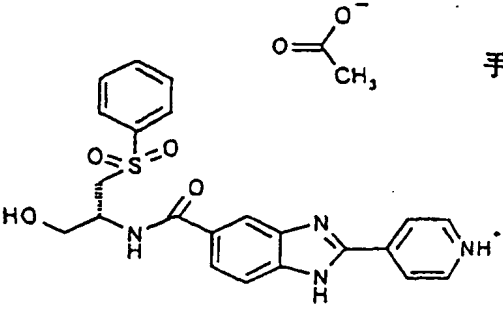
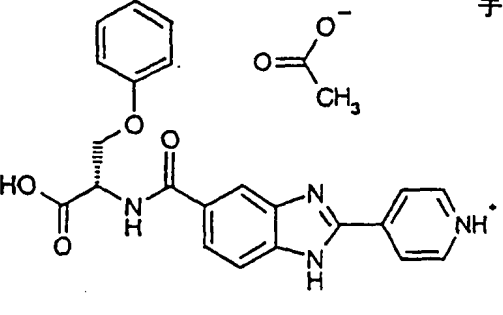
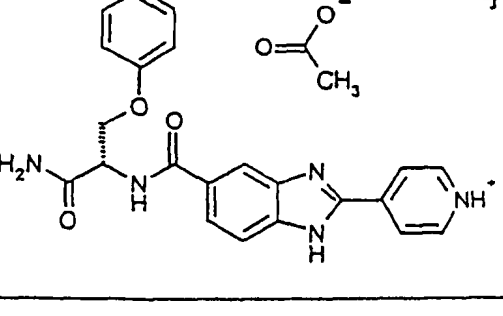
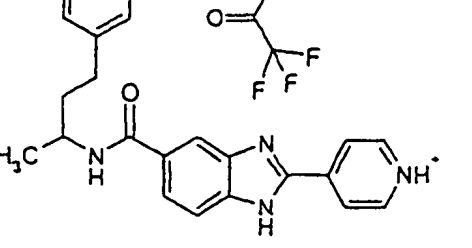
实施例	结构式	经验式	MS (M+H)	备注
123		M.W. = 436,47 $C_{22}H_{17}FN_4O_3S$	437	a)
124		M.W. = 434,48 $C_{22}H_{18}N_4O_4S$	435	a)
125		M.W. = 433,49 $C_{22}H_{19}N_5O_3S$	434	a)
126		M.W. = 475,53 $C_{24}H_{21}N_5O_4S$	476	a)
127		M.W. = 448,50 $C_{23}H_{20}N_4O_4S$	449	a)

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
128	 手性	M.W. = 446,53 $C_{24}H_{22}N_4O_3S$	447	a)
129	 手性	M.W. = 462,49 $C_{23}H_{18}N_4O_5S$	463	a)
130	 手性	M.W. = 446,53 $C_{24}H_{22}N_4O_3S$	447	a)
131	 手性	M.W. = 487,37 $C_{22}H_{16}Cl_2N_4O_3S$	488	a)
132	 手性	M.W. = 435,48 $C_{22}H_{18}FN_5O_2S$	436	a)

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
133		M.W. = 431,52 C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	432	a)
134		M.W. = 467,55 C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	468	a)
135		M.W. = 432,50 C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	433	a)
136		M.W. = 529,71 C ₃₀ H ₃₅ N ₅ O ₂ S	531	a)
137		M.W. = 468,54 C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	469	a)

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
138	手性 	M.W. = 433,49 C₂₂ H₁₉ N₅ O₃ S	434	a)
139		M.W. = 417,47 C₂₃ H₂₃ N₅ O₃	418,3	a)
140	手性 	M.W. = 418,48 C₂₂ H₁₈ N₄ O₃ S	419,2	a)
141		M.W. = 400,44 C₂₂ H₂₀ N₆ O₂	401,2	a)
142	手性 	M.W. = 448,50 C₂₃ H₂₀ N₄ O₄ S	449,3	a)

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
143	手性 	M.W. = 434,48 C₂₁ H₁₈ N₆ O₃ S	435,5	a)
144	手性 	M.W. = 386,46 C₂₃ H₂₂ N₄ O₂	387,2	a)
145		M.W. = 401,43 C₂₂ H₁₉ N₅ O₃	402,2	a)
146	手性 	M.W. = 403,40 C₂₀ H₁₇ N₇ O₃	404,2	a)
147	手性 	M.W. = 389,42 C₂₁ H₁₉ N₅ O₃	390,2	a)

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
148	手性 	M.W. = 349,35 C₁₈ H₁₅ N₅ O₃	350,3	a)
149	手性 	M.W. = 436,49 C₂₂ H₂₀ N₄ O₄ S	437,0	a)
150	手性 	M.W. = 402,41 C₂₂ H₁₈ N₄ O₄	403,0	a)
151	手性 	M.W. = 401,43 C₂₂ H₁₉ N₅ O₃	402,0	a)
152		M.W. = 370,46 C₂₃ H₂₂ N₄ O	371,2	a)

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
153	手性	M.W. = 413,48 C₂₄ H₂₃ N₅ O₂	414	a)
154	手性	M.W. = 414,47 C₂₄ H₂₂ N₄ O₃	415,2	a)
155	手性	M.W. = 416,49 C₂₃ H₂₄ N₆ O₂	417,3	a)

M. W. 表示分子量

实施例 156

按照方法变体 a) 制备下列化合物:

a) 2-氟异烟酸的制备:

将 5.00g (45mmol) 2-氟-4-甲基吡啶和 1.00g (17mmol) KOH 用 50ml 吡啶处理, 加热回流。在该温度下, 在 30 分钟内分批加入 20.00g (127mmol) 高锰酸钾, 另将混合物加热回流 1.5 小时。然后在冰浴中冷却, 用 100ml 水处理, 用浓盐酸调至 pH 为 1。加入 100ml 乙酸乙酯后, 滤出不溶性残余物, 含水相用乙酸乙酯萃取两次, 每次 100ml。将合并后的乙酸乙酯相经硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。得到 2.70g 2-氟异烟酸。收率: 42%

b) (2-氟吡啶-4-基) 甲醇的制备:

将 12.60g (89mmol) 2-氟异烟酸与 13.3ml (95mmol) 三乙胺加入到 300ml 甲苯中, 用 9.08ml (95mmol) 氯甲酸乙酯处理, 在室温 (20℃-23℃) 下搅拌 1 小时 (h)。然后滤出氯化三乙铵, 将甲苯相在减压下浓缩。将残余物溶于 200ml 无水 THF, 冷却至 -78℃。在该温度下滴加氢化锂铝 (3.55g, 95mmol) 的 THF 悬液, 将混合物进一步搅拌 30 分钟。然后使反应混合物达到室温, 倒在 1 l 冰水上。然后用 300ml 乙酸乙酯萃取 4 次, 将合并后的乙酸乙酯相经硫酸镁干燥, 蒸发溶剂, 得到粗产物, 借助中压色谱纯化 (CH₂Cl₂:MeOH, 例如 9:1) 后得到 5.10g (40mmol) 所需产物。收率 45%

c) 2-氟吡啶-4-甲醛的制备:

在 -78℃ 下, 将 5g (39mmol) (2-氟吡啶-4-基) 甲醇的二氯甲烷溶液滴加到 4.6ml (54mmol) 草酰氯与 7.6ml (106mmol) 二甲基亚砜 (DMSO) 的 450ml 二氯甲烷溶液中, 将混合物搅拌 15 分钟。然后加入 24ml (180mmol) 三乙胺, 将反应溶液缓慢温热至室温。倒在 500ml 水上, 各用 10% 柠檬酸 (200ml) 和 10% 碳酸钠溶液洗涤一次。将二氯甲烷相经硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。收率 4.60g (37mmol), 94%

d) 2-(2-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸的制备:

将 2.00g (15mmol) 2-氟吡啶-4-甲醛与 2.40g (15mmol) 3,4-二氨基苯甲酸悬浮在 100ml 硝基苯中, 在 145℃ 下搅拌 3h。然后将反应溶液冷却至 0℃, 滤出在此过程中缓慢生成的结晶。得到 2.53g (9.8mmol) 所需苯并咪唑。收率 62%

e) 2-(2-甲氨基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸的制备:

将 100mg (0.38mmol) 2-(2-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸溶于 5ml 甲醇。然后将甲醇溶液用气态甲胺饱和, 在自生压力下将反应混合物在 120℃ 高压釜内搅拌 10h。中压色谱纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=2:1$)得到 56mg (0.21mmol) 取代产物。收率 55%

f) 2-(S)-{[2-(2-甲氨基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧基]氨基}-4-吡咯-1-基丁酸三氟乙酸盐的制备:

将 50mg (0.186mmol) 2-(2-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸溶于 3ml DMF, 冷却至 0℃。向该混合物中加入 100 μl (0.58mmol) 二异丙基乙胺和 64mg (0.195mmol) TOTU。然后加入 33mg (0.196mmol) 2-(S)-氨基-4-吡咯-1-基丁酸, 使反应溶液达到室温。搅拌 18h, 然后倒在 20ml 10%碳酸氢钠溶液上, 用正丁醇(50ml)萃取 3 次。蒸发丁醇后, 借助制备型 HPLC 纯化残余物(乙腈, 0.1% 三氟乙酸)。由此得到 40mg (0.075mmol) 偶联产物。收率 42%

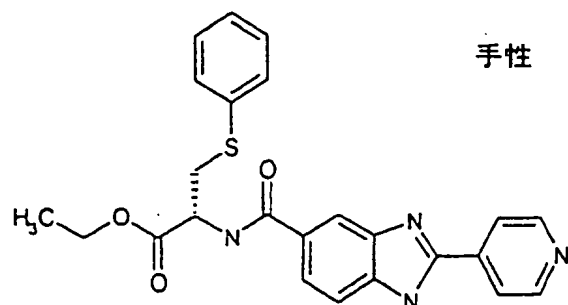
类似地制备下表 3 中提到的实施例:

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
157		$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$	419.2	a)
158		$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$	489.3	a)

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
159	手性	$C_{25}H_{25}F_3N_6O_5$	433,0	a)
160	手性	$C_{30}H_{28}N_6O_2$	505,2	a)
161	手性	$C_{29}H_{26}N_6O_2$	491,2	a)
162		$C_{26}H_{28}N_6O_3$	473,3	a)

实施例 163

按照方法变体 a) 制备下列化合物:



a) 2-(S)-氨基-3-苯硫基丙酸乙酯的制备

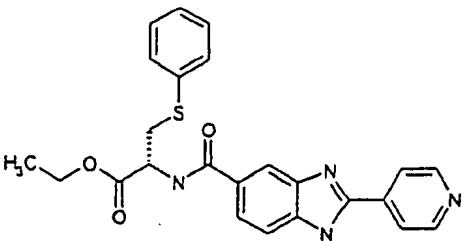
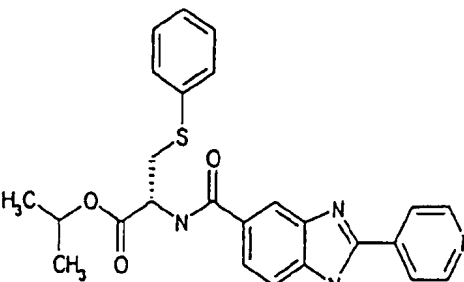
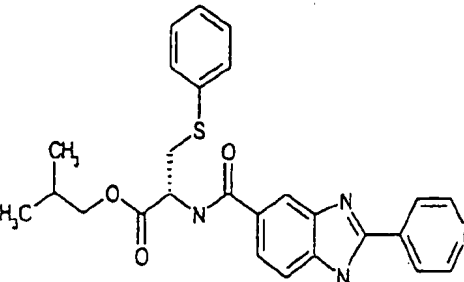
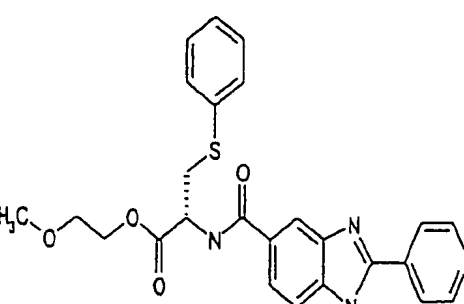
在 -10°C 下, 将 1.7ml (23mmol) 亚硫酰氯滴加到 1.00g (5mmol) 2-(S)-氨基-3-苯硫基丙酸的 10ml 甲醇溶液中。然后使反应溶液达到室温, 加入 5ml DMF。然后在 70°C 下加热 23h, 冷却至 -10°C 后, 再加入 1ml (13.5mmol) 亚硫酰氯。然后另在 70°C 下搅拌 14h。蒸发液相后, 将残余物溶于水, 用浓氨水溶液赋予碱性, 用乙酸乙酯萃取 3 次(每次 75ml)。经硫酸镁干燥, 蒸发, 得到油状产物, 无需进一步纯化即可用于与羧酸组分偶联。收率 830mg (3.7mmol), 74%

b) 3-苯硫基-2-(S)-[(2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧基)氨基]丙酸乙酯的制备

在这种情况下, 用 188mg (0.83mmol) 2-(S)-氨基-3-苯硫基丙酸乙酯和 200mg (0.83mmol) 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸进行标准 TOTU 偶联, 得到所需产物。收率 43% (160mg, 0.36mmol)

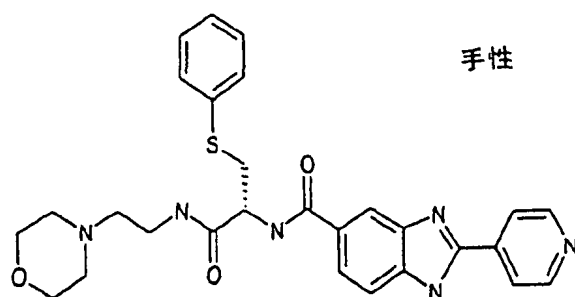
类似地制备下表 4 中提到的实施例:

表 4

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
164	手性 	$C_{24}H_{22}N_4O_3S$	447,1	a)
165	手性 	$C_{25}H_{24}N_4O_3S$	461,3	a)
166	手性 	$C_{26}H_{26}N_4O_3S$	475,2	a)
167	手性 	$C_{25}H_{24}N_4O_4S$	477,3	a)

实施例 168

按照方法变体 a) 制备下列化合物:



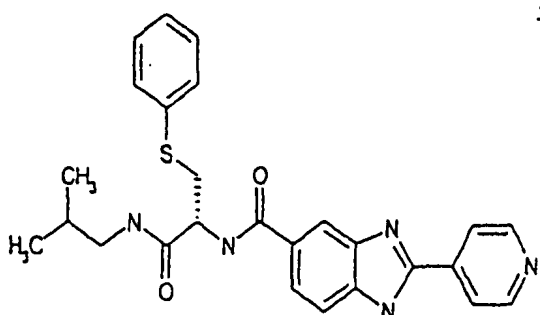
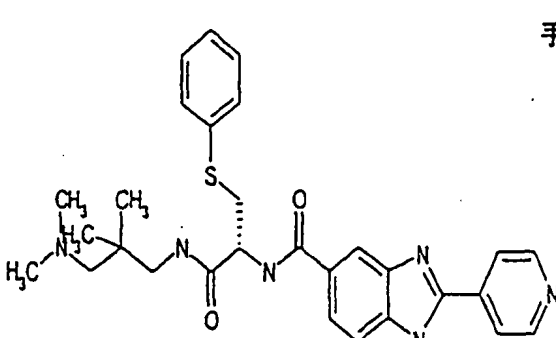
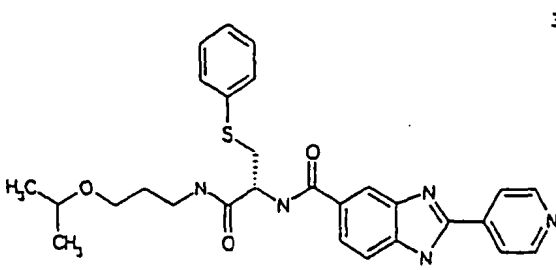
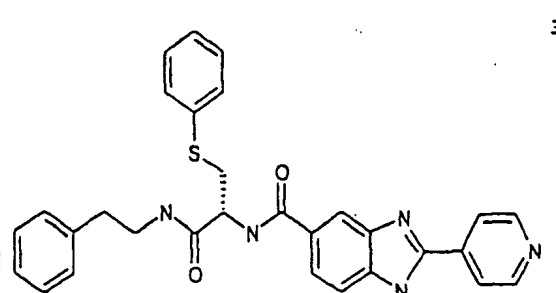
a) 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸[1-(2-吗啉-4-基乙基氨基甲酰基)-2-苯硫基乙基]酰胺的制备

将 100mg (0.24mmol) 3-苯硫基-2-[(2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧基)氨基]丙酸溶于 10ml DMF。在 0℃ 下向该混合物中加入 68μl (0.39mmol) 二异丙基乙胺和 248mg (0.48mmol) 苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷磷六氟磷酸盐。然后使其达到室温, 搅拌 24h。在室温高真空中除去溶剂, 借助中压色谱纯化残余物 (CH₂Cl₂:MeOH = 8:2)。收率 73mg (0.1376mmol) 57%

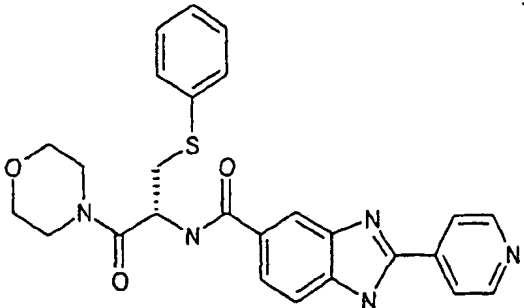
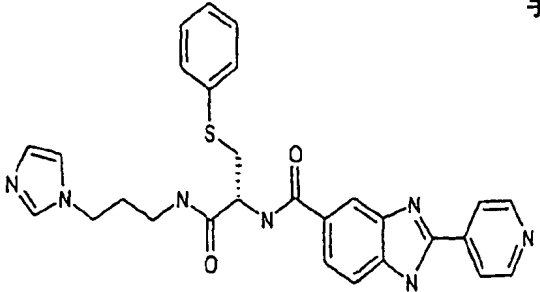
类似地制备下表 5 中提到的实施例:

表 5

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
169		C ₂₈ H ₃₀ N ₆ O ₃ S	531,2	a)

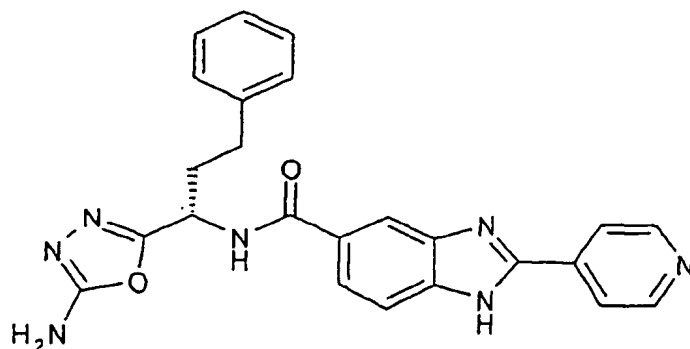
实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
170	手性 	$C_{26}H_{27}N_5O_2S$	474,2	a)
171	手性 	$C_{29}H_{34}N_6O_2S$	531,2	a)
172	手性 	$C_{28}H_{31}N_5O_3S$	518,2	a)
173	手性 	$C_{30}H_{27}N_5O_2S$	522,7	a)

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
174	手性 	$C_{24}H_{22}FN_5O_2S$	464,1	a)
175	手性 	$C_{27}H_{27}N_5O_3$	470,2	a)
176	手性 	$C_{29}H_{29}N_7O_2$	508,2	a)
177	手性 	$C_{28}H_{32}N_6O_2S$	517,3	a)

实施例	结构式	经验式	MS (M+ H)	备注
178	手性 	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₃ S	488,2	a)
179	手性 	C ₂₈ H ₂₇ N ₇ O ₂ S	526,2	a)

实施例 180

按照方法变体 a) 制备下列化合物:



a) Z-高苯基丙氨酸酰肼的制备

在室温下, 将 5g (16mmol) Z-高苯基丙氨酸溶于 100ml 甲基叔丁基醚, 用 3.3g (16mmol) N,N'-二环己基碳二亚胺和 50mg 二甲氨基吡啶处理, 将混合物在室温下搅拌 2h。然后将反应混合物通过折纸漏斗过滤, 滤液用 1M 硫酸氢钾溶液、饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤。将有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下浓缩。将残余物溶于 20ml 无水乙醇, 用 0.78ml (16mmol) 水合肼处理, 在室温下搅拌 2h。借助薄层色谱(TLC)监测反应过程, 反应完全后将混合物在减压下浓缩。将残余物从乙酸乙酯/正庚烷 1:1 中重结晶, 得到 Z-高苯基丙氨酸酰肼, 如此用于进行进一步的反应。

b) [1-(5-氨基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-3-苯基丙基]氨基甲酸苄基酯的制备

在室温下, 将 0.66g Z-高苯基丙氨酸酰肼悬浮在 10ml 水中, 用 200mg 碳酸氢钾处理, 然后加入 0.4ml 溴化氰溶液 (5M 乙腈溶液)。将混合物在室温下搅拌 3h, 然后用乙酸乙酯萃取多次。将合并后的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下浓缩。将残余物与甲基叔丁基醚搅拌, 用吸滤法滤出, 在减压下干燥。[1-(5-氨基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-3-苯基丙基]氨基甲酸苄基酯无需进一步纯化即可用在下一阶段中。

c) 5-(1-氨基-3-苯基丙基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基胺的制备

在室温下, 将 0.33g [1-(5-氨基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-3-苯基丙基]氨基甲酸苄基酯溶于 50ml 无水甲醇, 在氩下用氢化催化剂 (10% 钨-碳) 处理, 在室温下氢化 3h。通过硅藻土滤出反应混合物, 将滤液在减压下浓缩, 将残余物在高真空中干燥。得到 5-(1-氨基-3-苯基丙基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基胺, 无需进一步纯化即可用在下一阶段中。

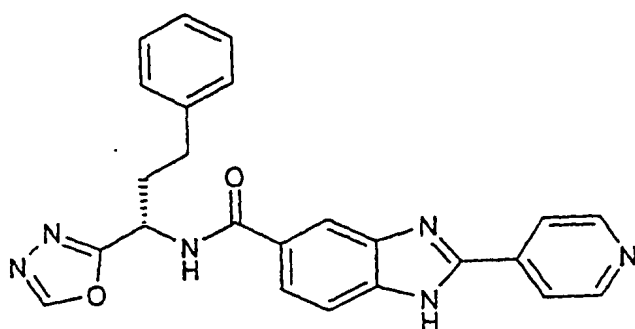
d) 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸[1-(5-氨基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-3-苯基丙基]酰胺的制备

在室温下, 将 0.18g 5-(1-氨基-3-苯基丙基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基胺溶于 10ml 无水二甲基甲酰胺, 用 200mg 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸、270mg TOTU 和 0.12ml 二异丙胺处理, 在室温下搅拌 4h。

浓缩反应混合物，将残余物溶于乙酸乙酯，连续用水、饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤。将有机相经硫酸镁干燥，过滤，浓缩。将残余物与甲基叔丁基醚搅拌，滤出，在高真空中干燥。得到 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸[1-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-3-苯基丙基]酰胺，在 160℃ 下熔化分解。

实施例 181

按照方法变体 a) 制备下列化合物：



a) 如实施例 180 所述制备 Z-高苯基丙氨酸酰肼。

b) (1-[1,3,4]噁二唑-2-基-3-苯基丙基)氨基甲酸苄基酯的制备：

在室温下，将 1g Z-高苯基丙氨酸酰肼悬浮在 8ml 原甲酸乙酯中，将混合物加热回流 4h。将冷却后的反应混合物用甲基叔丁基醚处理，滤出沉淀，在减压下浓缩滤液。残余物经过硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯/正庚烷 1/1 洗脱，得到 (1-[1,3,4]噁二唑-2-基-3-苯基丙基)氨基甲酸苄基酯，用在下一阶段中。

c) 类似于实施例 180 所述 5-(1-氨基-3-苯基丙基)-[1,3,4]噁二唑-2-基胺的制备，进行 1-[1,3,4]噁二唑-2-基-3-苯基丙胺的制备。

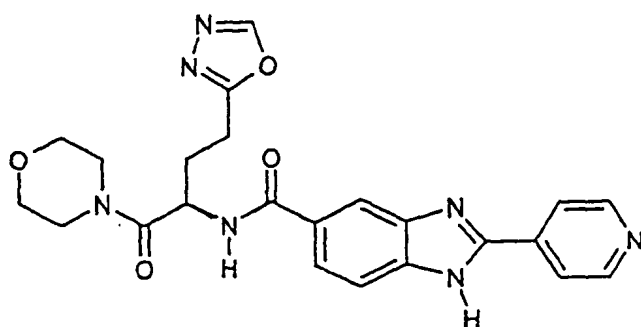
d) 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸(1-[1,3,4]噁二唑-2-基-3-苯基丙基)酰胺的制备

在室温下，将 220mg 1-[1,3,4]噁二唑-2-基-3-苯基丙胺溶于 10ml 无水二甲基甲酰胺，用 260mg 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸、350mg TOTU 和 0.15ml 二异丙胺处理，在室温下搅拌 4h。浓缩反应混合物，将残余物溶于乙酸乙酯，将混合物连续用水、饱和碳酸氢钠

溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤。将有机相经硫酸镁干燥，过滤，浓缩。残余物经过硅胶色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇 8/1 洗脱，得到 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸(1-[1,3,4]噁二唑-2-基-3-苯基丙基)酰胺，在 103℃ 下熔化分解。

实施例 182

按照方法变体 a) 制备下列化合物：



a) L-N-苄氧基羧基-4-([1,3,4]噁二唑-2-基)-2-氨基丁酸的制备

将 1g Z-谷氨酸 γ -酰肼与 30mg 对-甲苯磺酸悬浮在 20ml 原甲酸三甲酯中，将混合物在室温下搅拌。悬液在 30 分钟内澄清，将如此所得溶液过滤，用 100ml 水稀释。加入 20ml 2N 盐酸后，用乙酸乙酯萃取 5 次，然后将合并后的有机相经硫酸钠干燥。过滤后，在减压下浓缩溶液，得到粘性不透明物。

b) L-N-苄氧基羧基-4-([1,3,4]噁二唑-2-基)-2-氨基丁酰吗啉的制备

将 300mg L-N-苄氧基羧基-4-([1,3,4]噁二唑-2-基)-2-氨基丁酸和 200mg 盐酸 EDC 溶于 20ml 二氯甲烷，然后用 2ml 吗啉处理。在室温下搅拌 2 天后，将溶液用饱和碳酸氢钠溶液摇动萃取 3 次、用柠檬酸水溶液摇动萃取 3 次、用饱和碳酸氢钠溶液摇动萃取 1 次。将有机相经硫酸钠干燥，在减压下过滤后浓缩。得到黄色不透明残余物。

c) L-4-([1,3,4]噁二唑-2-基)-2-氨基丁酰吗啉的制备

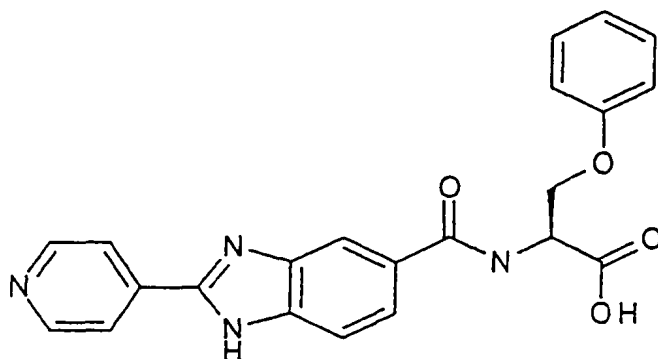
将 70mg L-N-苄氧基羧基-4-([1,3,4]噁二唑-2-基)-2-氨基丁酰吗啉溶于 20ml 甲醇，用一满匙尖钨-活性碳(5%)处理，将悬液在氢气

氛下搅拌。三小时后，通过硅藻土滤出催化剂，通过 0.45 μ m 滤器过滤后在减压下浓缩滤液。

d) 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸 [1-(吗啉-4-羧基)-3-[1,3,4]噁二唑-2-基丙基]酰胺的制备

将 43mg 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸、75mg HATU 和 51mg 二异丙基乙胺溶于 1ml N,N-二甲基甲酰胺，搅拌 10 分钟后，用 40mg L-4-([1,3,4]噁二唑-2-基)-2-氨基丁酰吗啉的 0.4ml N,N-二甲基甲酰胺溶液处理。在室温下搅拌 7h 后，加入 200mg 氨基甲基聚苯乙烯 (1.37mmol/g) 和 20ml N,N-二甲基甲酰胺。1h 后，过滤混合物，在减压下蒸馏除去 N,N-二甲基甲酰胺。将残余物用冷乙腈消化。弃去不溶性残余物，在 RP18 硅胶上对乙腈溶液进行梯度过滤，用水/乙腈混合物洗脱。分离到玻璃状黄色固体。

实施例 183 3-苯氧基-2-[(2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧基)氨基]丙酸氢乙酸盐 (Hydrogenacetat)



a) 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸 (下文中称为化合物 I)

将 15.2g (0.1mol) 3,4-二氨基苯甲酸悬浮在 1 l 硝基苯中，用 11.2g (0.104mol) 吡啶-4-醛处理。然后在剧烈搅拌下，将混合物在 145 $^{\circ}$ C 至 155 $^{\circ}$ C 下加热 8h。将溶液冷却后，用吸滤法滤出所沉淀的产物，用乙酸乙酯和二氯甲烷充分洗涤。为了纯化，将粗产物在 300ml 甲醇、100ml 二氯甲烷与 10ml DMF 的混合物中加热至沸腾。冷却后，滤出未溶解的产物，用二氯甲烷洗涤。将所得物质溶于约 200ml DMSO，然后加热混合物，直至得到均匀溶液——冷却至约 50 $^{\circ}$ C，用 200ml 甲醇处理——在 RT 下约 30min 后有产物沉淀出来。滤出沉淀，用甲醇充分洗

涤。收率：19.4g

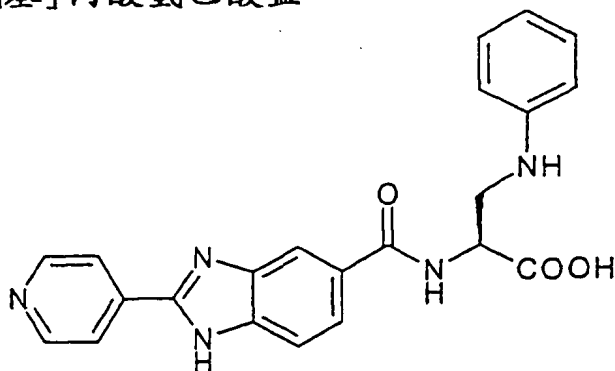
b) (S)-2-氨基-3-苯氧基丙酸盐酸盐 (M. W. 217.6)

将 2.8g Trt-Ser-OMe (Bachem)、0.75g 苯酚和 2.25g 三苯膦一起溶于 60ml 无水 THF, 在 0℃ 下, 在 30min 内滴加 1.49g 偶氮二羧酸二乙酯。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 30min, 温热至 RT (约 1h)。为了纯化, 在减压下除去溶剂, 粗产物经过硅胶色谱纯化(庚烷:EA = 1.5:1)。所得(S)-2-三苯甲基氨基-3-苯氧基丙酸甲酯缓慢结晶出长的针晶, 在 5M HCl 中加热回流 1h, 以除去保护基团。在减压下与甲苯共蒸发多次, 将反应溶液蒸发至干, 使残余物从少量叔丁醇中重结晶。

方法步骤 c)

将 239mg 来自 a) 的 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸悬浮在 10ml DMF 中, 先后用 328mg TOTU 和 0.17ml 二异丙基乙胺处理。将混合物在 RT 下搅拌 45min, 向所得澄清溶液中加入 217.6mg 如 b) 下所制备的 (S)-2-氨基-3-苯氧基丙酸盐酸盐, 加入 0.34ml 二异丙基乙胺。搅拌 4h 后, 在减压下浓缩混合物, 通过硅胶快速色谱分离标题化合物 (DCM:MeOH:AcOH:水 = 70:10:1:1)。所得标题化合物的 M. W. 为 402.41, 摩尔质量为 402, 经验式为 $C_{22}H_{18}N_4O_4$ 。

实施例 184 3-苯氨基-2-[(2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧基)氨基]丙酸氢乙酸盐



a) L-2-氨基-3-苯氨基丙酸

在温热下, 将 2.74g 三苯膦溶于 30ml 乙腈, 冷却至 -35℃ 至 -45℃, 排除水分 (在此过程中膦以微细颗粒形式沉淀出来), 然后在该温度下, 在 40min 内滴加 1.82ml 偶氮二羧酸二乙酯。将混合物在 -35℃

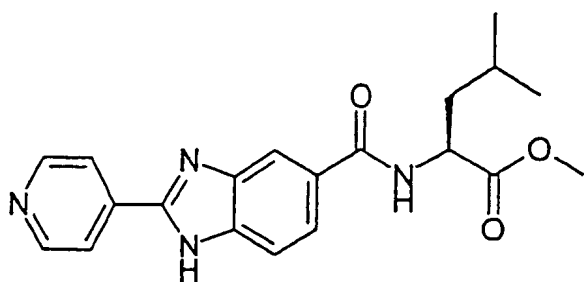
下搅拌 15min。向该混合物中滴加 2.5g N-苄氧羰基-L-丝氨酸的 5ml 乙腈与 2ml THF 溶液，在此过程中不允许温度升至-35℃以上。然后使混合物在-35℃下反应 1h，温热至 RT。在减压下除去反应溶液中的溶剂，粗产物立即用硅胶中压色谱纯化(DCM/AcCN: 20/1)。除去溶剂后，得到 1.4g 纯净的 N-苄氧羰基-L-丝氨酸-β-内酯的微细针晶（另见《有机合成》1991 (70) 1ff）。将 1.2g 内酯溶于 10ml 乙腈，与 0.51g 苯胺加热回流 2h。除去溶剂后，通过硅胶色谱分离产物(DCM/MeOH/AcOH = 100/5/1)。从而得到 1.1g (68%) L-2-苄氧羰基氨基-3-苯氨基丙酸。

为了进行保护基团的除去，将 Z-保护的衍生物溶于甲醇，在惰性气体下加入 80mg 催化剂(10% Pd-C)，通入氢，直至完全除去 Z-保护基团。滤出催化剂，蒸发滤液，得到 0.58g L-2-氨基-3-苯氨基丙酸(92%)，为黄色软的针晶。

方法步骤 b)

将 239mg 如实施例 183 制备的 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸悬浮在 10ml DMF 中，先后用 328mg TOTU 和 0.17ml 二异丙基乙胺处理。将混合物在 RT 下搅拌 45min，向所得澄清溶液中加入 180.2mg 根据 a) 制备的(S)-2-氨基-3-苯氨基丙酸和 0.34ml 二异丙基乙胺。搅拌 4h 后，在减压下浓缩混合物，通过硅胶快速色谱分离标题化合物(DCM:MeOH:AcOH:水 = 70:10:1:1)。所得标题化合物的 M.W. 为 401.43，经验式为 C₂₂H₁₉N₅O₃。

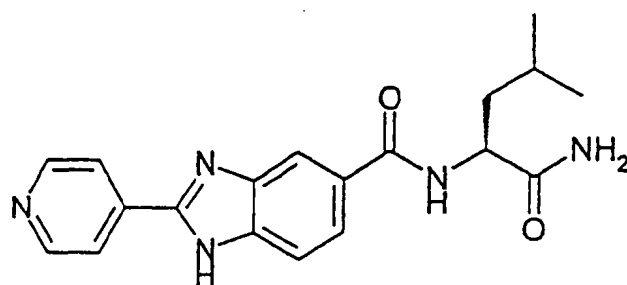
实施例 185



在约 8ml DMF 中，将 239.2mg (1mmol) 如实施例 183 制备的化合

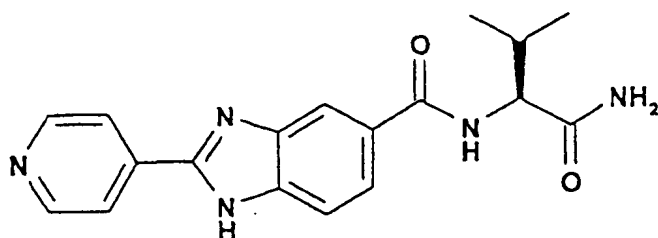
物 I 先后用 182.7mg (1mmol) H-Leu-OMe HCl、328mg (1mmol) TOTU 和 0.34ml (2mmol) 二异丙基乙胺处理。在 RT 下 6h 后，在减压下蒸馏除去溶剂，将残余物溶于 EE，混合物各用水和饱和 NaCl 溶液洗涤 3 次。将有机相干燥，在减压下蒸发至干。残余物经过硅胶快速色谱纯化 (DCM/MeOH: 15/1)。收率：约 200mg

实施例 186



在约 8ml DMF 中，将 239.2mg (1mmol) 如实施例 183 制备的化合物 I 先后用 166.6mg (1mmol) H-Leu-NH₂ HCl、328mg (1mmol) TOTU 和 0.34ml (2mmol) 二异丙基乙胺处理。在 RT 下 6h 后，在减压下蒸馏除去溶剂，将残余物溶于 EE，混合物用水洗涤一次。然后将含水相用 NaCl 饱和，用 EE/THF = 1/1 萃取两次。将合并后的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤一次，干燥，在减压下蒸发至干。用二氯甲烷沉淀出残余物，滤出。为了纯化，将粗产物与 DCM/EE=1/1 沸腾，滤出，用 DCM/乙醚充分洗涤。收率：约 200mg

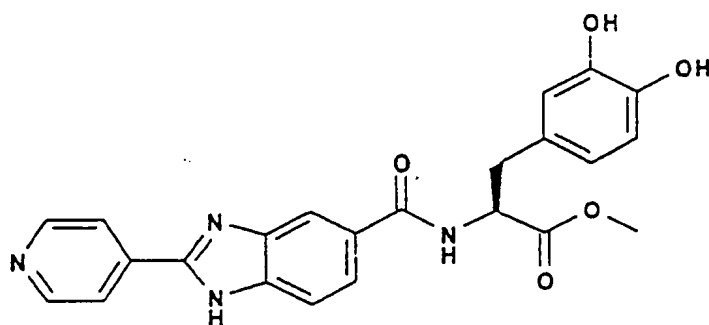
实施例 187



在约 8ml DMF 中，将 239.2mg (1mmol) 如实施例 183 制备的化合物 I 先后用 152.6mg (1mmol) H-Val-NH₂·HCl、328mg (1mmol) TOTU 和 0.34ml (2mmol) 二异丙基乙胺处理。在 RT 下 6h 后，在减压下蒸馏

除去溶剂，将残余物溶于 EE，混合物用水洗涤一次。然后将含水相用 NaCl 饱和，用 EE/THF = 1/1 萃取两次。将合并后的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤一次，干燥，在减压下蒸发至干。用二氯甲烷沉淀出残余物，滤出。为了纯化，将粗产物与 DCM/EE=1/1 沸腾，滤出，用 DCM/乙醚充分洗涤。收率：约 200mg

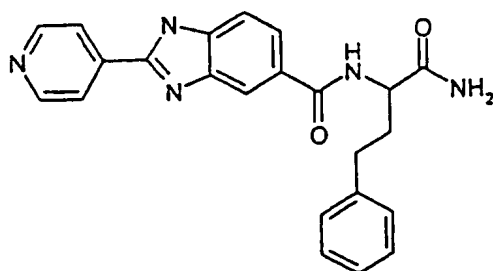
实施例 188



在约 8ml DMF 中，将 239.2mg (1mmol) 如实施例 183 制备的化合物 I 先后用 247.7mg (1mmol) H-Dopa-OMe·HCl、328mg (1mmol) TOTU 和 0.34ml (2mmol) 二异丙基乙胺处理。在 RT 下 6h 后，在减压下蒸馏除去溶剂，将残余物溶于 EE，混合物各用水和饱和 NaCl 溶液洗涤 3 次。将有机相干燥，在减压下蒸发至干。用二氯甲烷沉淀出残余物，滤出。为了纯化，将粗产物与 DCM/EE=1/1 沸腾，滤出，用 DCM/乙醚充分洗涤。收率：约 200mg

实施例 189

按照方法变体 c) 制备下列化合物：



将 2.0g 聚苯乙烯-AM RAM, 160-200 微米 (0.64mmol/g; Rapp Polymer) 树脂加入到塑料注射器内，在 DMF 中溶胀 20min，然后用 DMF/哌啶 (1:1) 溶液处理 20min。用 DMF、DCM 和 DMF 洗涤后，将如此得到

的树脂用在下面的合成步骤中。

方法步骤 a)

将 DIC (0.59ml, 3.84mmol) 加入到 Fmoc-高 PheOH (0.71g, 3.84mmol) 与 HOBt 水合物 (0.59g, 3.84mmol) 的 DMF 溶液中。将所得溶液抽入上述注射器内, 将混合物在 RT 下摇动 16 小时(h)。树脂用 DMF (10x15ml)、DCM (4x15ml) 和 DMF (2x15ml) 洗涤, 然后贮藏在 4℃ 下。为了监控反应, 对一些树脂珠粒进行 KAISER 试验。

方法步骤 b)

如上所述将树脂去保护和洗涤。将 DIC (0.59ml, 3.84mmol) 加入到 4-氟-3-硝基苯甲酸 (0.71g, 3.84mmol) 与 HOBt 水合物 (0.59g, 3.84mmol) 的 DMF (约 15ml) 溶液中。将该溶液抽入含有所制备的树脂的注射器内, 将混合物在 RT 下摇动 16h。树脂用 DMF (10x15ml) 洗涤, 贮藏在 4℃ 下。为了监控反应, 对一些树脂珠粒进行 KAISER 试验。

方法步骤 c)

向所制备的树脂中加入 4-(氨基甲基)吡啶 (1.4ml, 12.8mmol) 的 DMF (10ml) 溶液, 将混合物在 RT 下摇动 2 天。树脂用 DMF (8x15ml)、DCM (4x15ml) 和 DMF (2x15ml) 洗涤。注: 后来发现简单加热树脂混合物的 DMA (二甲基乙酰胺, 代替 DMF) 溶液达 16h, 得到所需的羟基苯并咪唑; 从而有可能加速合成。

方法步骤 d)

将树脂的 DMA 溶液装入可密封的玻璃反应器内, 在轻微搅拌下将反应混合物在 125℃ 下加热 16h。(从树脂中解离出物质试样后) 借助 GC/MS 可确认已经发生的环化作用。用 DMA 洗涤 (5x15ml) 后, 将树脂照此用在合成步骤 e) 中。

方法步骤 e)

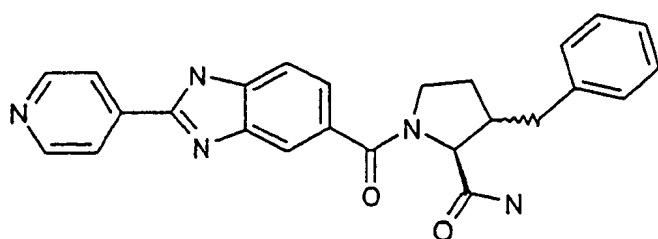
将三丁基膦 (0.6ml) 加入到来自方法步骤 d) 的树脂 (0.5g) DMA (5.0ml) 溶液中, 将混合物在 150℃ 下轻微搅拌 6h。树脂然后用 DMF (20x10ml)、MeOH (10x10ml) 和 DCM (10x10ml) 洗涤。

方法步骤 f) 裂解和纯化

将方法步骤 e) 所得树脂在 RT 下用 TFA/H₂O (95/5) 处理 3h。在减压下除去 TFA/H₂O，得到褐色玻璃状固体粗产物。粗产物经过硅胶色谱纯化（快速色谱；洗脱剂：95/5 DCM/2.0M NH₃ 的 MeOH 溶液，然后 92/8 DCM/2.0M NH₃ 的 MeOH 溶液）。收集所需级分，在减压下除去溶剂。得到产物，为白色固体。MS (ES; M+H⁺ = 400) ¹H-NMR 符合上述结构式。

实施例 190

按照方法变体 c) 制备下列化合物：



A) 3(R/S)-乙烯基-2(S)-叠氮基-3-苯基丙酸的合成

a) 将氢氧化锂(一水合物；21g, 645mmol)加入到 3-乙烯基-4-苯基丁酸乙酯(0.129mol)的含水 THF (120ml/20ml H₂O) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜，然后在减压下浓缩。使残余物在 AcOEt 与含水 HCl (1M) 之间分配，分离各相，含水相用 AcOEt 洗涤 2 次。将合并后的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，经 MgSO₄ 干燥，过滤，在减压下蒸发。得到 15.6g (收率 62%) 酸，用在下面的反应中。

b) 向冷却(-78℃)的上述酸(1.74g, 9.16mmol)的无水 THF (10ml) 溶液中加入三乙胺(1.27ml)，15 分钟后加入新戊酰氯(1.18ml)。将混合物在 0℃ 下搅拌 1h，冷却至-78℃。在另一烧瓶内，向冷却(-78℃)的 S-苯基噁唑烷酮(1.64g)的 THF (36ml) 溶液中缓慢加入正丁基锂(5.7ml, 1.6M 己烷溶液)。将溶液在-78℃ 下搅拌 1h，温热至 0℃，经由套管滴加到上述溶液中。加入完成后，将溶液在室温下搅拌过夜。加入饱和 NH₄Cl 溶液(20ml)，在减压下浓缩溶液至 1/3 体积。将水溶液用二氯甲烷萃取 3 次，合并后的有机相用氢氧化钠水溶液洗涤，经 MgSO₄ 干燥，过滤，蒸发。残余物借助快速色谱纯化（硅胶，5-20% AcOEt/己烷）。得到 2.06g (收率 67%) 酰亚胺，为两种非对映异构体的混合

物。

c) 将 1, 1, 1, 3, 3, 3-六甲基二硅氮烷钾盐 (14.6ml, 0.5 摩尔甲苯溶液) 滴加到冷却 (-78°C) 的酰亚胺 (1.88g, 5.61mmol) 的无水 THF (15ml) 溶液中。40min 后, 加入冷却 (-78°C) 的三甲基甲硅烷基叠氮化物 (2.51g) 的 THF 溶液。另外 35 分钟后, 加入乙酸 (1.47ml), 将溶液在室温下搅拌过夜。使反应混合物在二氯甲烷与饱和氯化钠溶液之间分配, 将有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤, 蒸发。残余物经过硅胶快速色谱纯化 (洗脱剂: a) DCM/MeOH/氨水=95/5/1; b) DCM; 开始的比例 a:b = 1:10, 直至纯的 DCM)。得到 2.5g (收率 95%) 叠氮基产物。

d) 将 3ml 过氧化氢 (30%) 加入到冷却 (0°C) 的上述叠氮基化合物 (2.5g) 的 THF (20ml)、 H_2O (4ml) 与氢氧化锂一水合物 (558mg) 的溶液中。将混合物在室温下搅拌 2h, 然后加入 19ml 10% 硫酸钠溶液。在减压下浓缩溶液至原始体积的 1/10, 所得残余物用乙酸乙酯萃取 3 次, 将合并后的有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤, 在减压下蒸发至干。残余物经过硅胶纯化 (快速色谱, 洗脱剂: 1-5% MeOH 的 1% 氨水溶液/99% DCM)。得到 912mg 所需的酸 (收率 74%)。

B) 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧基-3-R, S-苄基-S-脯氨酰胺的合成

将 0.4g 聚苯乙烯 Knorr 树脂 (0.61mmol/g) 加入到塑料注射器内, 在 DMF 中溶胀 20min, 然后用 DMF/吡啶 (1:1) 溶液处理 20min。用 DMF、DCM 和 DMF 洗涤后, 将所得树脂用在下面的合成步骤中。

方法步骤 a)

将 3(R/S)-乙烯基-2(S)-叠氮基-3-苯基丙酸 (另见步骤 a)-d); 0.28mmol)、PyBOP (0.28mmol) 与 DIPEA (0.32mmol) 的溶液加入到上述树脂中。将所得混合物在 RT 下摇动 16h。将树脂用 MeOH (3 次 15ml) 和 DCM (4 次 15ml) 洗涤, 在减压下干燥。为了监控反应, 对一些树脂珠粒进行 KAISER 试验。

方法步骤 b)

在惰性气氛下, 将环己烯 (23mmol) 加入到 2M 二环己基硼烷/二甲

基亚砷配合物(11.6mmol)的无水二乙醚溶液中。一小时后,生成白色固体。在减压下除去溶剂,加入上述树脂和 10ml DCM。将不均匀混合物轻微搅拌 2.5h,直至气体放出结束。将树脂用 MeOH 洗涤,在减压下干燥。然后用乙醇胺与 DMF 的 50/50 (vol/vol)混合物搅拌 1h,然后用 MeOH 和 DCM 洗涤(各 3 次),然后干燥。

方法步骤 c)

将 DIC (0.69mmol)加入到 4-氟-3-硝基苯甲酸(0.69mmol)与 HOAt (0.69mmol)的 DMF (约 5ml)溶液中。将该溶液抽入含有前述树脂的注射器,将混合物在室温(RT)下摇动 16h。将树脂用 DMF 洗涤(10x15ml),在真空下干燥。为了监测反应,对一些树脂珠粒进行 KAISER 试验。

方法步骤 d)

将 4-(氨基甲基)吡啶(4.6mmol)的 DMF (4ml)溶液加入到前述树脂中,将混合物在 RT 下摇动 32 天。将树脂用 MeOH 和 DCM 洗涤(3x15ml),干燥。

方法步骤 e)

将树脂的 DMA 溶液装入可密封的玻璃反应器内,在轻微搅拌下,将反应混合物在 125℃下加热 16h。(从树脂解离出物质试样后)借助 GC/MS 可确认已经发生的环化作用。将树脂用 MeOH 和 DCM 洗涤(3x15ml),干燥。

方法步骤 f)

将三丁基膦(0.5ml)加入到方法步骤 e)树脂(0.021mmol)的 DMA (3.0ml)溶液中,将混合物在 125℃下轻微搅拌 5h。然后将树脂用 DMF (2 次 10ml)、MeOH (2 次 10ml)和 DCM (3 次 10ml)洗涤,在减压下干燥。

方法步骤 g) 解离和纯化

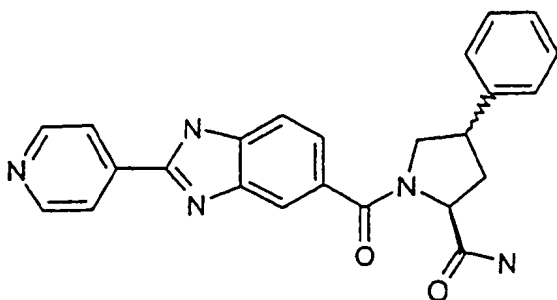
在 RT 下,将方法步骤 f)所得树脂用 TFA/H₂O (97/3)处理 1h。在减压下除去 TFA/H₂O,得到褐色玻璃状固体粗产物。粗产物经过硅胶色谱纯化(快速色谱;洗脱剂:95/5 DCM/2.0M NH₃的 MeOH 溶液,然后 92/8 DCM/2.0M NH₃的 MeOH 溶液)。收集所需级分,在减压下除去溶

剂。得到产物，为白色固体。

MS (ES; $M+H^+ = 426$) 1H -NMR 符合上述结构式。

实施例 191

按照方法变体 c) 制备下列化合物:



将 1.5g 聚苯乙烯 Knorr 树脂 (0.64mmol/g) 加入到塑料注射器内，在 DMF 中溶胀 20min，然后用 DMF/哌啶 (1:1) 溶液处理 20min。用 DMF、DCM 和 DMF 洗涤后，将树脂用在下面的合成步骤中。

方法步骤 a)

将 Fmoc-3R, S-苯基-S-脯氨酸 (1.5mmol)、PyBOP (1.5mmol) 与 DIPEA (2.1mmol) 的 DCM 溶液加入到树脂中。将所得混合物在 RT 下摇动 16 小时 (h)。将树脂用 DCM (4 次 15ml)、MeOH (2 次 15ml) 和 DCM 洗涤，在减压下干燥。为了监测反应，对一些树脂珠粒进行 KAISER 试验。

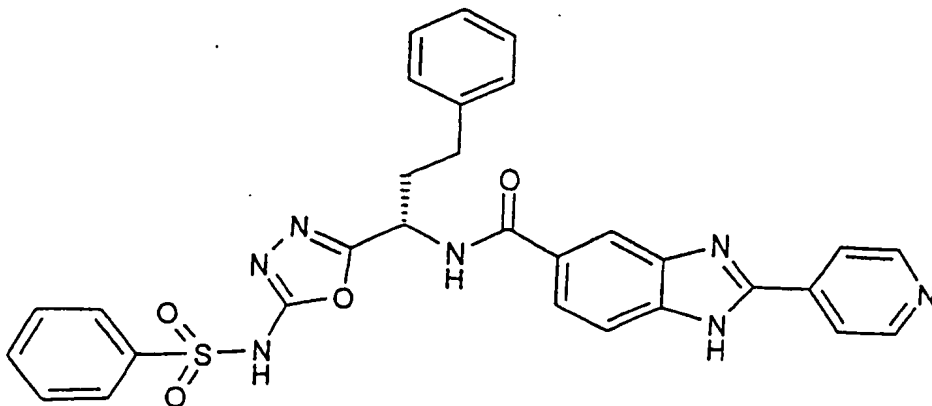
方法步骤 b)

如实施例 190 方法 B 下所述使树脂进一步反应，得到所需化合物。

MS (ES; $M+H^+ = 412$) 1H -NMR 符合上述结构式。

实施例 192

按照方法变体 a) 制备下列化合物:



a) Z-高苯基丙氨酸酰肼的制备:

如实施例 180a 所述制备 Z-高苯基丙氨酸酰肼。

b) [1-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-3-苯基丙基]氨基甲酸苄基酯的制备:

如实施例 180b 所述制备 [1-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-3-苯基丙基]氨基甲酸苄基酯。

c) [1-(5-苄磺酰氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-3-苯基丙基]氨基甲酸苄基酯的制备:

在室温下,将 0.35g 根据实施例 192b 的化合物溶于 5ml 吡啶,用 0.13ml 苄磺酰氯处理,在 80℃ 下搅拌 4h。另加入 0.13ml 苄磺酰氯,另将混合物在 80℃ 下搅拌 2h。在真空中浓缩反应混合物,将残余物溶于乙酸乙酯,用水洗涤两次,用饱和氯化钠溶液洗涤一次,经硫酸镁干燥,过滤,在真空中浓缩。得到 [1-(5-苄磺酰氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-3-苯基丙基]氨基甲酸苄基酯,无需进一步纯化即可进行进一步反应。

d) N-[5-(1-氨基-3-苯基丙基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]苄磺酰胺的制备:

在室温下,将 0.18g 化合物 192c 溶于 30ml 无水甲醇,在氢下用 Pd/C 催化剂处理,在室温下氢化 4h。过滤后,用甲醇洗涤残余物,浓缩滤液,得到 N-[5-(1-氨基-3-苯基丙基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]苄磺酰胺,用在下一阶段中。

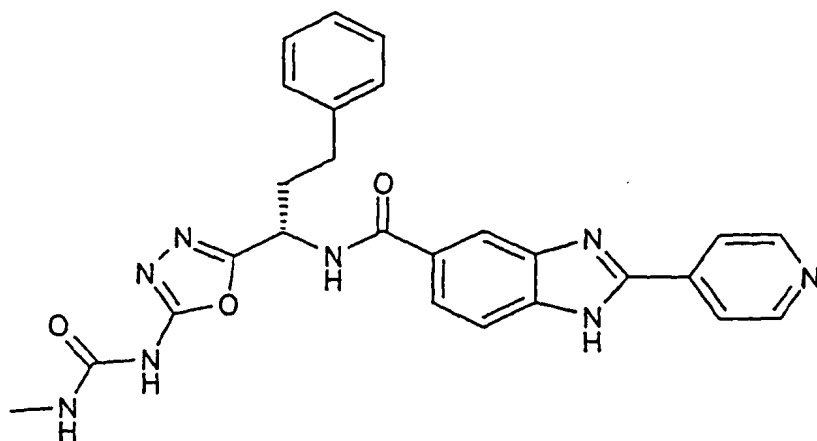
e) 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸 [1-(5-苄磺酰氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-3-苯基丙基]酰胺的制备:

在室温下,将 70mg 根据实施例 192d 的化合物溶于 5ml 无水 DMF,用 30μl 二异丙胺、48mg 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸和 66mg TOTU 处理。在室温下搅拌 4h 后,反应完全,浓缩反应混合物。将残余物用乙酸乙酯和水处理。倾泻溶剂;将油性残余物用热丙酮处理,将混合物冷却,在过滤器上收集结晶性产物,用丙酮洗涤,干燥。得到 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸 [1-(5-苄磺酰氨基-[1,3,4]噁二唑

-2-基)-3-苯基丙基]酰胺, 从 220℃ 开始熔化分解。

实施例 193

按照方法变体 a) 制备下列化合物:



a) Z-高苯基丙氨酸酰肼的制备:

如实施例 180a 所述制备 Z-高苯基丙氨酸酰肼。

b) [1-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-3-苯基丙基]氨基甲酸苄基酯的制备:

如实施例 180b 所述制备 [1-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-3-苯基丙基]氨基甲酸苄基酯。

c) {1-[5-(3-甲基脲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-3-苯基丙基}氨基甲酸苄基酯的制备:

将 350mg [1-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-3-苯基丙基]氨基甲酸苄基酯溶于 5ml 无水二甲基亚砜, 用 140mg 碳酸钾和 140mg 异氰酸甲酯处理, 在 80℃ 下搅拌 16h。将反应混合物冷却, 用乙酸乙酯处理, 用水洗涤两次, 用饱和氯化钠溶液洗涤一次, 经硫酸镁干燥, 过滤, 在真空中浓缩。得到 {1-[5-(3-甲基脲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-3-苯基丙基}氨基甲酸苄基酯, 无需进一步纯化即可用在下一阶段(氢解)中。

d) 1-[5-(1-氨基-3-苯基丙基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-3-甲基脲的制备:

在 RT 下, 将 120mg 前述化合物溶于 20ml 无水甲醇, 在氢气下用

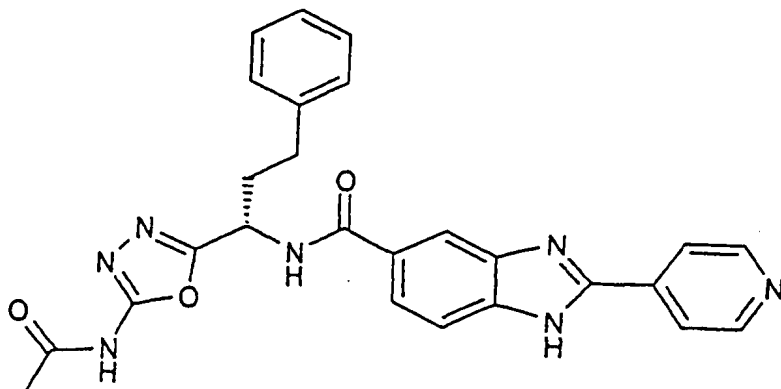
Pd/C 催化剂处理, 在室温下氢化 4h。过滤反应混合物, 用甲醇洗涤残余物, 在真空中浓缩滤液, 得到 1-[5-(1-氨基-3-苯基丙基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-3-甲基脲, 无需进一步纯化即可用在下一阶段中。

e) 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸 {1-[5-(3-甲基脲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-3-苯基丙基} 酰胺的制备:

在 RT 下, 将 40mg 前述化合物溶于 3ml 无水 DMF, 先后用 33mg 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸、20 μ l 二异丙胺和 40mg TOTU 处理, 在室温下搅拌 4h。在真空中浓缩反应混合物; 将残余物溶于乙酸乙酯/四氢呋喃 1/1, 用水、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 在真空中浓缩。得到 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸 {1-[5-(3-甲基脲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-3-苯基丙基} 酰胺, 在质谱中 $m/z = 497.3$ ($=MH^+$)。

实施例 194

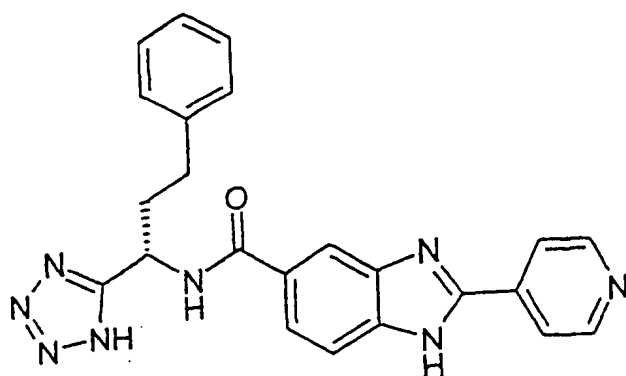
按照方法变体 a) 制备下列化合物:



按基本上相似的方式制备 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸 [1-(5-乙酰氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-3-苯基丙基] 酰胺, 但是区别在于与乙酰氯反应, 而不是异氰酸甲酯。该化合物的熔点为 183-186 $^{\circ}$ C, 并分解。

实施例 195

按照方法变体 a) 制备下列化合物:



a) (1-氧基-3-苯基丙基)氨基甲酸苄基酯的制备:

将 2.78g 从 L-高苯基丙氨酸酰胺盐酸盐和 N-Cbz-琥珀酰亚胺制备的 (1-氧基甲酰基-3-苯基丙基)氨基甲酸苄基酯溶于 30ml 无水吡啶, 用 6ml 乙酸酐处理。将反应混合物在 75℃ 下搅拌 24h。将冷却后的溶液在真空中浓缩, 用 100ml 乙酸乙酯处理, 然后用各 50ml 的 5% 柠檬酸溶液和饱和氯化钠溶液摇动萃取三次。有机萃取液经硫酸镁干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 经过硅胶色谱纯化, 用正庚烷/乙酸乙酯 1/1 洗脱。得到 (1-氧基-3-苯基丙基)氨基甲酸苄基酯, 无需进一步纯化即可用在下一阶段中。

b) [3-苯基-1-(1H-四唑-5-基)丙基]氨基甲酸苄基酯的制备:

将 0.15g 实施例 195a 化合物与 0.115g 叠氮化三甲基锡悬浮在 5ml 无水甲苯中, 搅拌回流 6h。将冷却后的反应混合物用盐酸乙醚溶液酸化, 在冰箱内放置过夜。第二天, 在真空中浓缩混合物, 经过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 9/1 洗脱。得到 [3-苯基-1-(1H-四唑-5-基)丙基]氨基甲酸苄基酯, 无需进一步纯化即可用在下一阶段中。

c) 3-苯基-1-(1H-四唑-5-基)丙胺的制备:

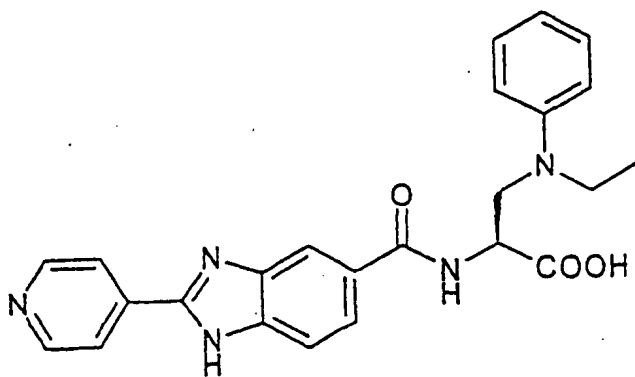
将 337mg 实施例 195b 化合物溶于 2ml 乙腈, 用 0.477ml 三乙基硅烷、一滴三乙胺和一满匙氯化钨(II)处理, 搅拌回流 3h。将冷却后的溶液过滤, 在真空中浓缩, 将残余物在高真空中干燥。所得 3-苯基-1-(1H-四唑-5-基)丙胺进行进一步反应。

d) 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸[3-苯基-1-(1H-四唑-5-基)丙基]氨基甲酸苄基酯的制备:

基)丙基]酰胺的制备:

将 0.9mmol 实施例 195c 化合物溶于 5ml 无水 DMF, 用 0.9mmol 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸、0.365ml 二异丙胺和 415mg TOTU 处理, 在室温下搅拌 20h, 另在 50℃ 下搅拌 4h. 在真空中浓缩反应混合物; 将残余物溶于乙酸乙酯, 用水、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 在真空中浓缩。所得粗产物经过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇/水/冰乙酸 60/10/1/1 洗脱。得到 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸[3-苯基-1-(1H-四唑-5-基)丙基]酰胺, 从 87℃ 开始分解且分子峰在 $m/z = 425.2$ (MH^+)。

实施例 196 3-苯氨基乙基-2-[(2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧基)氨基]丙酸三氟乙酸盐



a) L-2-氨基-3-苯氨基乙基丙酸

将 54.8g (0.209mol) 三苯膦悬浮在 600ml 乙腈中, 冷却至 -35℃ 至 -45℃, 并排除水分。然后在该温度下, 在 50min 内滴加 36.4g (0.209mol) 偶氮二羧酸二乙酯。随后将混合物在 -35℃ 下搅拌 15min. 向该混合物中滴加 50g (0.209mol) N-苄氧羰基-L-丝氨酸的 500ml 乙腈溶液, 在此过程中不允许温度升至 -35℃ 以上。然后使混合物在 5℃ 下反应 12h, 温热至 RT. 在减压下除去反应溶液中的溶剂, 粗产物经过硅胶中压色谱纯化 (DCM/AcCN: 25/1)。除去溶剂后, 得到 20.8g (收率 45%) 纯净的 N-苄氧羰基-L-丝氨酸-β-内酯 (另见《有机合成》1991 (70) 1ff.) 的微细针晶。经验式: $C_{11}H_{11}NO_4$; M. W. = 221.2; MS ($M+H$) 222.1

在氩气保护气氛下, 将 15.5ml (63.51mmol) N, O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺加入到 7.3ml (57.36mmol) N-乙基苯胺的 250ml 乙腈溶液中, 将混合物在 50℃ 下搅拌 3h。然后在 20℃ 下加入上述内酯 (10.7g, 48.37mmol) 的 250ml 乙腈溶液, 将混合物加热回流 17h。除去溶剂后, 将残余物用饱和碳酸钠溶液处理, 溶液的 pH 不超过 9。将含水悬液用少量二乙醚洗涤, 然后用浓盐酸调 pH 为 6 至 7, 用 NaHPO_4^- 缓冲液调 pH 为 5。将水溶液用乙酸乙酯萃取多次。蒸发溶剂后, 得到所需产物, 收率 45% (7.4g)。经验式: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$; M. W. = 342.4; MS (M+H) 343.2

在 -10℃ 下, 将 6.5ml (89.1mmol) 亚硫酸氯滴加到 75ml 甲醇中, 将混合物搅拌 30min。然后加入 8.6g (25.12mmol) L-2-氨基乙基-3-苯氨基丙酸的 75ml 甲醇溶液, 将混合物在 -10℃ 下搅拌 30 分钟, 另在 RT 下搅拌 3h。蒸发溶剂后, 将残余物溶于乙酸乙酯, 用碳酸钠溶液洗涤。蒸发溶剂, 借助快速色谱纯化(正庚烷/乙酸乙酯 7:3), 得到 4.43g (收率 50%) L-2-氨基乙基-3-苯氨基丙酸甲酯。经验式: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$; M. W. = 356.4; MS (M+H) 357.3

为了将保护基团除去, 将 4.4g (12.35mmol) Z-保护的衍生物溶于 500ml 甲醇, 在惰性气体下加入 100mg 催化剂 (10% $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$), 通入氢, 直至完全除去 Z-保护基团。滤出催化剂, 蒸发滤液, 得到 2.8g L-2-氨基乙基-3-苯氨基丙酸 (定量)。经验式: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$; M. W. = 222.3; MS (M+H) 223.1

方法步骤 b)

将 2.4g (10.03mmol) 如实施例 183 制备的 2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酸悬浮在 350ml DMF 中, 先后用 4.2g (12.80mmol) TOTU 和 2.3ml (13.52mmol) 二异丙基乙胺处理。将混合物在 RT 下搅拌 10min, 向所得澄清溶液中加入 2.8g (12.60mmol) 按照 a) 制备的 (S)-2-氨基-3-苯氨基乙基丙酸甲酯。搅拌 2h 后, 在减压下浓缩混合物, 经过硅胶快速色谱分离 (DCM:MeOH = 9:1) 到标题化合物的甲基酯。收率: 4.36g (98%), 经验式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$; M. W. = 443.5; MS (M+H)

444.3

在 RT 下, 在 400ml 甲醇中加入 200ml 1M 氢氧化钠溶液, 将 4.3g (9.7mmol) 所得甲基酯水解 2h。蒸发甲醇后, 所得悬液用 NaH_2PO_4 溶液调 $\text{pH} = 5$ 。在此过程中有产物从溶液中沉淀出来。借助硅胶快速色谱 (DCM:MeOH = 4:1) 和制备型 HPLC (乙腈/0.1% TFA) 纯化, 得到 2.92g (收率 70%) 3-苯氨基乙基-2-[(2-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧基)氨基]丙酸三氟乙酸盐。经验式: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$; M. W. = 429.5; MS (M+H) 430.3; 熔点: 约 258℃ (分解)

药理实施例

I κ B-激酶过滤试验:

利用“SigmaTECT™蛋白激酶测定系统”(Promega katalog 1998, s. 330; 类似于 SigmaTECT™ DNA-依赖性蛋白激酶程序)测定 I κ B 激酶的活性。按照 Z. J. Chen (《细胞》1996, Vol. 84, pp. 853-862) 从 HeLa 细胞提取物中纯化激酶, 将其与酶作用肽培养 (生物素-(CH_2)₆-DRHDSGLDSMKD-CONH₂)(20 μ M)。反应缓冲液含有 50mM HEPES, pH 7.5、10mM MgCl_2 、5mM 二硫苏糖醇 (DTT)、10mM β -甘油磷酸酯、10mM 4-硝基苯基磷酸酯、1 μ M 微囊藻素-LR 和 50 μ M ATP (包含 1 μ Ci γ -³³P-ATP)。

PKA、PKC、CK II 法

按照厂商的指导, 利用适当的 Upstate Biotechnology 试验试剂盒, 在 50 μ M ATP 浓度下测定 cAMP-依赖性蛋白激酶 (PKA)、蛋白激酶 C (PKC) 和酪蛋白激酶 II (CK II)。不同的是, 不用磷酸纤维素滤器, 而用带有相应抽吸系统的 MultiScreen 平皿 (Millipore; 磷酸纤维素 MS-PH, kat. MAPHNOB 10)。然后在 Wallac MicroBeta 闪烁计数器中测量平皿或膜 (I κ B 激酶)。在每种情况下采用 100 μ M 试验物质。

每种物质重复测定两次。从平均值 (含有和不含物质的酶) 中减去空白 (不含酶) 的平均值, 计算抑制%。利用 GraFit 3.0 软件包进行 IC₅₀ 计算。下表 6 显示这些结果。

表 6: 物质在 100 μ M 浓度下的激酶抑制作用或 IC₅₀ 的 μ M 值

实施例编号	I κ B 激酶 IC ₅₀	PKA 抑制%	PKC 抑制%	CK II 抑制%
5	25	0	16	19
6	72	0	46	14
7	22	0	15	10
8	4	0	9	7
11	7	0	16	0
12	42	0	16	0
14	7	0	0	0
16	9	0	11	4
20	1	36	63	70
21	34	26	31	60
35	16	n. d.	n. d.	n. d.
37	36	n. d.	n. d.	n. d.
108	1	0	13	92
113	25	24 %	7 %	17 %
180	0.43	n. d.	n. d.	n. d.
181	0.62	n. d.	n. d.	n. d.
192	0.12	n. d.	n. d.	n. d.
193	0.36	n. d.	n. d.	n. d.
196	0.07	31	40	50

n. d. 表示未测定