



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103626720 B

(45)授权公告日 2016.11.16

(21)申请号 201310526809.3

(22)申请日 2005.10.18

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103626720 A

(43)申请公布日 2014.03.12

(30)优先权数据

60/620,048 2004.10.19 US

11/252,232 2005.10.17 US

(62)分案原申请数据

200580043628.9 2005.10.18

(73)专利权人 阿雷生物药品公司

地址 美国科罗拉多

(72)发明人 J·汉斯 E·M·华莱士 Q·赵

J·P·利西卡托斯 T·埃彻尔

E·莱尔德 J·洛宾逊 S·阿伦

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 阴亮

(51)Int.Cl.

C07D 285/12(2006.01)

C07D 417/06(2006.01)

C07D 417/12(2006.01)

A61K 31/433(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61K 31/4439(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 37/02(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

A61P 37/06(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件

JP 特开2005232016 A,2005.09.02,

WO 03079973 A2,2003.10.02,

WO 2005/035512 A1,2005.04.21,

审查员 李超

权利要求书2页 说明书120页

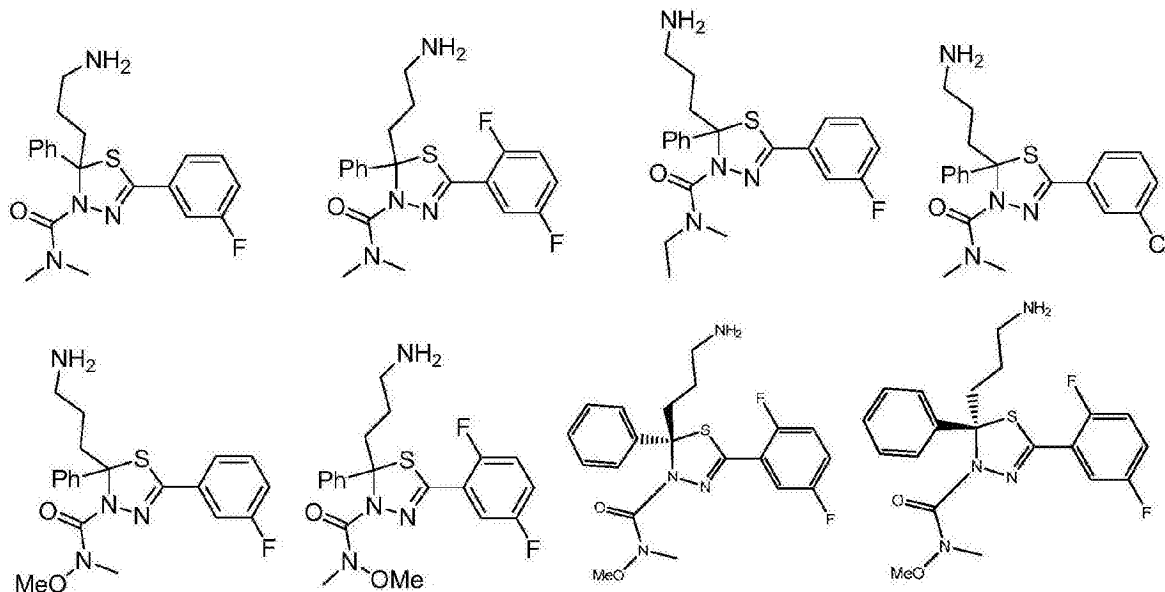
(54)发明名称

有丝分裂驱动蛋白抑制剂及其使用方法

(57)摘要

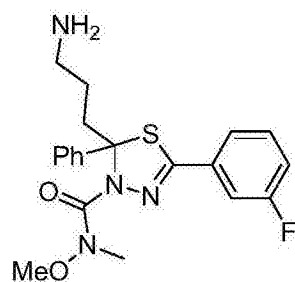
本发明涉及有丝分裂驱动蛋白、特别是KSP的抑制剂以及制备这些抑制剂的方法。本发明还提供包含本发明抑制剂的药物组合物以及将所述抑制剂及药物组合物应用于多种病症的治疗及预防的方法。

1. 化合物, 其选自:



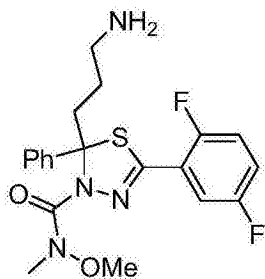
及其经拆分的对映异构体和非对映异构体。

2. 如权利要求1所述的化合物, 其具有结构:



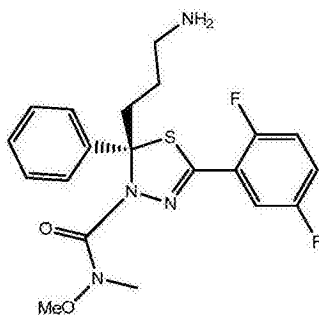
及其药学上可接受的盐。

3. 如权利要求1所述的化合物, 其具有结构:



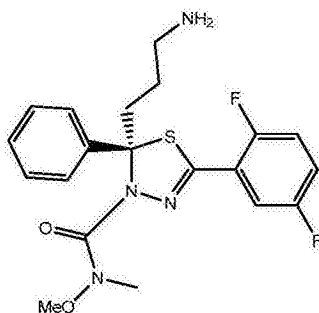
及其药学上可接受的盐。

4. 如权利要求1所述的化合物, 其具有结构:



及其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求1所述的化合物,其具有结构:



及其药学上可接受的盐。

6. 权利要求1至5中任一权利要求所述的化合物在制备用于治疗能够通过抑制有丝分裂而治疗的人类或动物中疾病或病症的药物中的用途。

7. 权利要求1至5中任一权利要求所述的化合物在制备用于治疗异常细胞生长疾病状态的药物中的用途。

8. 如权利要求7所述的用途,其中所述异常细胞生长疾病状态是过度增生病症。

9. 如权利要求7所述的用途,其中所述异常细胞生长疾病状态是癌症、自身免疫性疾病、关节炎、移植排斥反应、炎症性肠病或者医学操作后诱发的增生。

10. 如权利要求6所述的用途,其中所述化合物与蛋白酶体抑制剂联合给药。

11. 如权利要求7所述的用途,其中所述化合物与蛋白酶体抑制剂联合给药。

12. 如权利要求8所述的用途,其中所述化合物与蛋白酶体抑制剂联合给药。

13. 如权利要求9所述的用途,其中所述化合物与蛋白酶体抑制剂联合给药。

14. 如权利要求10所述的用途,其中所述蛋白酶体抑制剂是硼替佐米。

15. 如权利要求11所述的用途,其中所述蛋白酶体抑制剂是硼替佐米。

16. 如权利要求12所述的用途,其中所述蛋白酶体抑制剂是硼替佐米。

17. 如权利要求13所述的用途,其中所述蛋白酶体抑制剂是硼替佐米。

18. 药物组合物,其包含权利要求1至5中任一权利要求所述的化合物,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

有丝分裂驱动蛋白抑制剂及其使用方法

[0001] 发明背景

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求享受于2004年10月19日申请的且标题为“有丝分裂驱动蛋白抑制剂及其使用方法”(MITOTIC KINESIN INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF)的美国临时专利申请No.60/620,048的优先权,以及于2005年10月17日申请的且标题也为“有丝分裂驱动蛋白抑制剂及其使用方法”、署名有与本申请相同的共同发明人且所指定的代理人卷号为ARR013 CIP的美国非临时专利申请的优先权,这两个申请在此全文引入作为参考。

发明领域

[0004] 本发明涉及新的有丝分裂驱动蛋白,尤其是有丝分裂驱动蛋白KSP的抑制剂,包含该抑制剂的药物组合物以及制备这些抑制剂的方法。本发明的化合物可用于可以通过抑制有丝分裂来加以治疗的疾病的医治,这些疾病包括细胞增生性疾病,例如癌症、增生、再狭窄、心脏肥大、免疫性疾病、真菌感染以及炎症。

[0005] 现有技术说明

[0006] 在癌症治疗所使用的治疗剂中有紫杉烷(taxanes)及长春花生物碱,其作用于微管。微管是有丝分裂纺锤体的主要结构单元,其负责将基因组的复制拷贝分配到由细胞分裂得到的两个子细胞的每一个。据推断这些药物对有丝分裂纺锤体的破坏作用引起癌细胞分裂的抑制并诱导癌细胞死亡。但是,微管形成其他类型的细胞结构,包括用于神经过程中的胞内运输的轨道(tracks)。由于药物例如紫杉烷及长春花生物碱并不特异性地靶向于有丝分裂纺锤体,这使得它们具有限制其应用价值的副作用。

[0007] 人们对改进用于治疗癌症的药剂的特异性相当关注,其部分原因是,如果可以减少与这些药剂给药相关的副作用,便将会实现有改善的治疗益处。传统地,癌症治疗的显著改进一直与通过新机制作用的治疗剂的发现有关。例子不仅包括所述紫杉烷而且包括拓扑异构酶I抑制剂的喜树碱类。从这两个角度看,对于新的抗癌药剂,有丝分裂驱动蛋白是有吸引力的靶标。

[0008] 有丝分裂驱动蛋白对于有丝分裂纺锤体的装配及功能是必需的酶,却一般不是其他微管结构例如神经过程的组成部分。在有丝分裂的所有阶段期间,有丝分裂驱动蛋白均起着必不可少的作用。这些酶是将ATP水解所释放的能量转化为机械力的“分子马达”,其驱动细胞货物(cellular cargoes)沿微管定向运动。足以应付此项任务的催化结构域为约340个氨基酸的紧密结构。在有丝分裂期间,驱动蛋白将微管组织成为作为有丝分裂纺锤体的双极结构。驱动蛋白介导染色体沿纺锤体微管运动,并传递在与有丝分裂特定阶段有关的有丝分裂纺锤体中的结构变化。有丝分裂驱动蛋白功能的实验性干扰引起有丝分裂纺锤体畸形或机能障碍,常导致细胞周期停滞及细胞死亡。

[0009] 在已确认的有丝分裂驱动蛋白中有驱动蛋白纺锤体蛋白(KSP)。KSP属于正端定向的微管马达(plus end-directed microtubule motors)的进化上保守的驱动蛋白亚家族,所述马达装配成由反向平行的同型二聚体组成的双极同型四聚体。在有丝分裂期间,KSP与

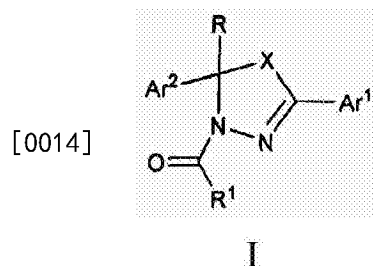
有丝分裂纺锤体的微管结合。向人类细胞微量注射抗KSP的抗体可阻止纺锤极在细胞分裂前中期期间分离,产生单极纺锤体且导致有丝分裂停止并诱导编程性细胞死亡。在其他非人类生物体中的KSP以及相关驱动蛋白使反向平行的微管成束并使它们相对于彼此滑动,由此迫使纺锤极分离。KSP还可以介导在分裂后期的B纺锤体伸长以及微管在纺锤极上的聚集。

[0010] 人类KSP(亦称为HsEg5)已经有过描述(Blangy等,Cell,83:1159-69(1995); Whitehead等,Arthritis Rheum.,39:1635-42(1996);Galtio等,J.Cell Biol,135:339-414(1996);Blangy等,J.Bio.Chem.,272:19418-24(1997);Blangy等,Cell Motil Cytoskeleton,40:174-82(1998);Whitehead及Rattner,J.Cell Sci,111:2551-61(1998); Kaiser等,JBC,274:18925-31(1999);GenBank登录号:X85137,NM004523及U37426),并且KP基因(TRIP5)片段也已经有过描述(Lee等,Mol.Endocrinol,9:243-54(1995);GenBank.登录号L40372)。已经报道过非洲爪蟾属KSP同系物(Eg5)以及果蝇属K-LP61 F/KRP 130。近来已经描述过KSP的小分子抑制剂:Mayer等,Science,286:971-4(1999);Maliga等,Chemistry and Biology,9:989-96(2002)Sakowicz等,Cancer Research 64:3276-80(2004);Yan等,J.Mol.Biol.335:547-554(2004);Coleman等,Expert Opin.Ther.Patents 14(12):1659-67(2004);Cox等,Bioorg.Med.Chem.Lett.15:2041-5(2005);Gartner等,ChemBioChem 6:1173-7(2005);Bergnes等,Current Topics in Medicinal Chemistry 5:127-45(2005);以及PCT公开号WO 00/130,768、WO 01/30768、WO 01/98278、WO 03/050,064、WO 03/050,122、WO 03/049,527、WO 03/049,679、WO 03/049,678、WO 03/051854、WO 03/39460、WO 03/079,973、WO 03/088,903、WO 03/094,839、WO 03/097,053、WO 03/099,211、WO 03/099,286、WO 03/103,575、WO 03/105,855、WO 03/106,426、WO 04/032,840、WO 04/034,879、WO 04/037,171、WO 04/039,774、WO 04/055,008、WO 04/058,148、WO 04/058,700、WO 04/064,741、WO 04/092147、WO 04/111023、WO 04/111024、WO 05/035512、WO 05/017190、WO 05/018547及WO 05/019206。

[0011] 对于新的有丝分裂化疗药物的发现及开发,有丝分裂驱动蛋白是有吸引力的靶标。因此,本发明的目的在于提供可用于抑制有丝分裂驱动蛋白KSP的化合物、方法及组合物。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明提供用于治疗可通过抑制有丝分裂来加以治疗的疾病的化合物。特别地,本发明的一个方面提供抑制有丝分裂驱动蛋白,尤其是有丝分裂驱动蛋白KSP的化合物及其药物组合物。这种化合物作为治疗剂对于可以通过抑制微管结构包括有丝分裂纺锤体的装配和/或功能加以治疗的疾病具有效用。一般地,本发明涉及通式I的化合物:



[0015] 及其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物及药

学上可接受的盐及前药,其中:

[0016] X为O、S、S(O)或S(O)₂;

[0017] R为Z-NR²R³、Z-OH或Z-OP(=O)(OR^a)(OR^a);

[0018] R¹为烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基、-OR³、-NR⁴OR⁵、CR^b(=NOR^c)、C(=O)R^a或-NR⁴R⁵,其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基及杂环烷基任选地被一或多个独立地选自氧代(条件是其没有取代在所述芳基或杂芳基上)、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-O(C=O)OR^d、-NR^bSO₂R^d、-SO₂NR^aR^b、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-OCH₂C(=O)OR^a、-NR^bC(=O)OR^d、-NR^bC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^cC(=O)NR^aR^b、-NR^cC(NCN)NR^aR^b、-OR^a、-OP(=O)(OR^a)₂、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环基及杂环基烷基的基团取代;

[0019] Ar¹及Ar²独立地为芳基、杂芳基、饱和或部分不饱和的环烷基、或饱和或部分不饱和的杂环烷基,其中所述芳基、杂芳基、环烷基及杂环烷基任选地被一或多个独立地选自F、Cl、Br、I、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、OR^a、-O(C=O)OR^d、-OP(=O)(OR^a)(OR^a)、NR^aR^b、-NR^bSO₂R^d、-SO₂NR^aR^b、SR⁶、SOR⁶、SO₂R⁶、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-OCH₂C(=O)OR^a、-NR^bC(=O)OR^d、-NR^bC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^b及-NR^cC(=O)NR^aR^b的基团取代;

[0020] R²为氢、-C(=O)R⁴、-SO₂R⁶、-C(=O)NR⁴R⁵、-SO₂NR⁴R⁵、-C(=O)OR⁶、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、饱和或部分不饱和的杂环烷基、饱和或部分不饱和的环烷基、天然或非天然的氨基酸、或两个或更多个独立地选自天然及非天然氨基酸的氨基酸的多肽,其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基、及环烷基任选地被一或多个独立地选自氧代(条件是其没有取代在所述芳基或杂芳基上)、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-O(C=O)OR^d、-NR^bSO₂R^d、-SO₂NR^aR^b、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^d、-NR^bC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^cC(=O)NR^aR^b、-OR^a、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代;

[0021] R³为氢、-C(=O)R⁴、-C(=O)NR⁴R⁵、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、饱和或部分不饱和的杂环烷基、饱和或部分不饱和的环烷基,其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基及环烷基任选地被一或多个独立地选自氧代(条件是其没有取代在所述芳基或杂芳基上)、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-O(C=O)OR^d、-OP(=O)(OR^a)₂、-NR^bSO₂R^d、-SO₂NR^aR^b、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^d、-NR^bC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^cC(=O)NR^aR^b、-OR^a、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代;

[0022] 或者R²及R³与它们所连接的氮原子一起形成饱和或部分不饱和的且除了所述R²及R³所连接的氮原子以外可以包含1到3个选自N、O及S的其他杂原子的杂环,其中所述杂环任选地被一或多个独立地选自氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-O(C=O)OR^d、-NR^bSO₂R^d、-SO₂NR^aR^b、-C(=O)R^a、-C(=O)

OR^a 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代；

[0023] R^4 及 R^5 独立地为H、 OR^a 、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基、芳基或者杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基任选地被一或多个独立地选自氧代(条件是其没有取代在所述芳基或杂芳基上)、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代。

[0024] 或者 R^4 及 R^5 与它们所连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的且除了所述 R^4 及 R^5 所连接的杂原子以外可以包含1到3个选自N、O及S的其他杂原子的杂环，其中所述杂环任选地被一或多个独立地选自氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代；

[0025] R^6 为烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基、芳基或者杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基任选地被一或多个独立地选自氧代(条件是其没有取代在所述芳基或杂芳基上)、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代；

[0026] R^a 为氢、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基或者杂环基烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基任选地被一或多个独立地选自氧代(条件是其没有取代在所述芳基或杂芳基上)、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^h$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(=\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{OR}^e$ 、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基及杂环基烷基的基团取代；

[0027] R^b 、 R^c 、 R^f 及 R^g 独立地为氢或烷基，

[0028] 或者 R^a 及 R^b 与它们所连接的原子一起形成4到10元的饱和或部分不饱和的杂环，其除所述 R^a 及 R^b 所连接的氮原子之外可以包含1到3个选自N、O及S的其他杂原子；

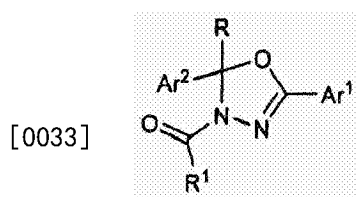
[0029] R^d 及 R^h 独立地为三氟甲基、烷基、饱和或部分不饱和的环烷基、芳基、芳烷基、杂芳

基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基或者杂环基烷基；

[0030] R^e 为氢、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基或者杂环基烷基；以及

[0031] Z 为具有1到6个碳的亚烷基，或为各自具有2到6个碳的亚烯基或亚炔基，其中所述亚烷基、亚烯基及亚炔基任选地被一或多个独立地选自氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-O(C=O)OR^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^cC(=O)NR^aR^b$ 、 $-NR^cC(NCN)NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、烷基、烯基、 C_2-C_{10} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代。

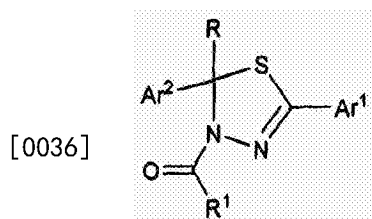
[0032] 本发明的另一个方面涉及通式II的驱动蛋白抑制剂：



II

[0034] 及其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物及药学上可接受的盐及前药，其中 R 、 R^1 、 Ar^1 及 Ar^2 如上所定义。

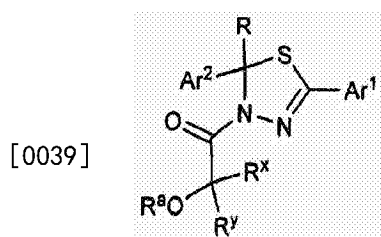
[0035] 本发明的又一个方面提供式III的化合物



III

[0037] 及其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物及药学上可接受的盐，其中 R 、 R^1 、 Ar^1 及 Ar^2 如上所定义。

[0038] 本发明的另一个方面提供式IV的化合物



IV

[0040] 及其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物及药学上可接受的盐及前药，其中 R 、 R^a 、 Ar^1 及 Ar^2 如上所定义，以及

[0041] R^x 及 R^y 独立地为H、烷基、饱和或部分不饱和的环烷基或者芳基，其中所述烷基、环烷基及芳基任选地被一或多个独立地选自氧代(条件是其没有取代在所述芳基上)、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-O(C$

$=O)OR^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OCH_2C(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^cC(=O)NR^aR^b$ 、 $-NR^cC(NCN)NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环基及杂环基烷基的基团取代，

[0042] 或者 R^x 及 R^y 与它们所连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的碳环或杂环，后者具有一或多个独立地选自N、O及S的杂原子，其中所述碳环及杂环任选地被一或多个独立地选自氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-O(C=O)OR^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^cC(=O)NR^aR^b$ 、 $-NR^cC(NCN)NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环基及杂环基烷基的基团取代；

[0043] 其中 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 如上所定义，

[0044] 或者 R^a 及 R^x 与它们所连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的且除了所述 R^a 所连接的氧原子以外可以包含1到3个选自N、O及S的其他杂原子的杂环，其中所述杂环任选地被一或多个独立地选自氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-O(C=O)OR^h$ 、 $-NR^fSO_2R^h$ 、 $-SO_2NR^eR^f$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)OR^e$ 、 $-OC(=O)R^e$ 、 $-NR^fC(=O)OR^h$ 、 $-NR^fC(=O)R^e$ 、 $-C(=O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^gC(=O)NR^eR^f$ 、 $-NR^gC(NCN)NR^eR^f$ 、 $-OR^e$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环基及杂环基烷基的基团取代，其中 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 如上所定义。

[0045] 本发明还描述制备式I-IV化合物的方法。

[0046] 在进一步的方面，本发明提供调节有丝分裂纺锤体形成的化合物，包括式I-IV的化合物及其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物及药学上可接受的盐及在体内可裂解的前药。

[0047] 在进一步的方面，本发明提供一种治疗可以通过阻断或抑制人类或动物中的有丝分裂来加以治疗的疾病的方法，其包括对温血动物以有效量的式I-IV的化合物，或其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物或药学上可接受的盐或前药、或者包含所述化合物的药物组合物给药。可以通过本发明化合物的给药加以治疗的疾病的例子包括，但不限于，异常或不希望的细胞生长疾病状态，例如，但不限于，细胞增生性疾病，例如，癌症、增生、再狭窄、心脏肥大、免疫性病症、传染病、真菌或其他真核生物感染、炎症性疾病、关节炎、移植物排斥反应、炎症性肠病以及包括但不限于手术、血管成形术等等医学处理后诱发的增生。

[0048] 在进一步的方面，本发明提供一种抑制异常或不希望的细胞生长的方法，包括对所述异常或不希望的细胞给以有效量的式I-IV的化合物，或其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物或药学上可接受的盐或前药。

[0049] 在进一步的方面，本发明提供一种提供有丝分裂驱动蛋白抑制作用的方法，包括对温血动物以有效量的式I-IV的化合物，或其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物或药学上可接受的盐或前药给药。

[0050] 本发明还涉及药物组合物，其包含式I-IV的化合物或其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物或药学上可接受的盐或前药。

[0051] 可以将本发明的化合物有利地与其他已知的治疗剂相结合使用。因此，本发明还涉及与第二种治疗剂相结合的，包含治疗有效量的式I-IV化合物或其代谢物、溶剂合物、经

拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物或药学上可接受的盐或前药的药物组合物。

[0052] 在进一步的方面,本发明提供一种使用本发明的化合物作为在哺乳动物中治疗可以通过阻断或抑制有丝分裂来加以治疗的疾病或疾病状态的药物的方法。例如,在某些方面,本发明提供一种在哺乳动物中治疗过度增生性病症的方法,包括以治疗所述疾病或病症有效的量对所述哺乳动物给予一或多种式I-IV的化合物,或其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物或药学上可接受的盐或前药。在另一方面,本发明提供一种在哺乳动物中治疗真菌或其他真核生物感染的方法,包括以治疗所述感染有效的量对所述哺乳动物给予一或多种式I-IV的化合物,或其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物或药学上可接受的盐或前药。

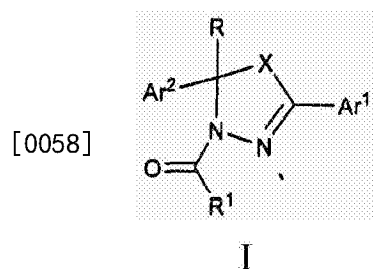
[0053] 本发明的一个另外的方面为式I-IV的化合物在制备用于在哺乳动物中治疗或预防可以通过阻断或抑制有丝分裂加以治疗的疾病或疾病状态的药物中的用途。

[0054] 本发明进一步提供包含一或多种式I-IV的化合物的试剂盒。所述试剂盒可以进一步包含第二化合物或包含用于治疗可以通过抑制有丝分裂加以治疗的疾病的第二药物药剂的制剂。在某些实施方案中,第二药剂为具有例如抗过度增生或抗真菌活性的化合物。

[0055] 本发明的其他优点及新的特征将在以下说明书中部分地加以阐述,并且基于对以下说明书的研究,这对于本领域技术人员而言将部分地变得明显或者可以通过本发明的实践加以学习。本发明的优点可以通过在所附权利要求书中所特别指出的手段、组合、组合物及方法加以实现及获得。

[0056] 发明详述

[0057] 本发明的化合物可用于抑制有丝分裂驱动蛋白及微管-介导的事件例如有丝分裂纺锤体产生。这种化合物具有作为用于可以通过有丝分裂的抑制来加以治疗的疾病的治疗剂的效用。一般而言,本发明的一个方面涉及通式I的化合物:



[0059] 及其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物及药学上可接受的盐及前药,其中:

[0060] X为O、S、S(O)或S(O)₂;

[0061] R为Z-NR²R³、Z-OH或Z-OP(=O)(OR^a)(OR^a);

[0062] R¹为烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基、-OR³、-NR⁴OR⁵、CR^b(=NOR^c)、C(=O)R^a或-NR⁴R⁵,其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基及杂环烷基任选地被一或多个独立地选自氧代(条件是其没有取代在所述芳基或杂芳基上)、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-O(C=O)OR^d、-NR^bSO₂R^d、-SO₂NR^aR^b、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-OCH₂C(=O)OR^a、-NR^bC(=O)OR^d、-NR^bC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^cC(=O)NR^aR^b、-NR^cC

(NCN)NR^aR^b、-OR^a、-OP(=O)(OR^a)₂、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环基及杂环基烷基的基团取代；

[0063] Ar¹及Ar²独立地为芳基、杂芳基、饱和或部分不饱和的环烷基、或饱和或部分不饱和的杂环烷基，其中所述芳基、杂芳基、环烷基及杂环烷基任选地被一或多个独立地选自F、Cl、Br、I、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、OR^a、-O(C=O)OR^d、-OP(=O)(OR^a)(OR^a)、NR^aR^b、-NR^bSO₂R^d、-SO₂NR^aR^b、SR⁶、SOR⁶、SO₂R⁶、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-OCH₂C(=O)OR^a、-NR^bC(=O)OR^d、-NR^bC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^b及-NR^cC(=O)NR^aR^b的基团取代；

[0064] R²为氢、-C(=O)R⁴、-SO₂R⁶、-C(=O)NR⁴R⁵、-SO₂NR⁴R⁵、-C(=O)OR⁶、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、饱和或部分不饱和的杂环烷基、饱和或部分不饱和的环烷基、天然或非天然的氨基酸、或独立地选自天然及非天然氨基酸的两个或更多个氨基酸的多肽，其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基及环烷基任选地被一或多个独立地选自氧代(条件是其没有取代在所述芳基或杂芳基上)、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-O(C=O)OR^d、-NR^bSO₂R^d、-SO₂NR^aR^b、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^d、-NR^bC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^cC(=O)NR^aR^b、-OR^a、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代；

[0065] R³为氢、-C(=O)R⁴、-C(=O)NR⁴R⁵、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、饱和或部分不饱和的杂环烷基、或者饱和或部分不饱和的环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基、环烷基任选地被一或多个独立地选自氧代(条件是其没有取代在所述芳基或杂芳基上)、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-O(C=O)OR^d、-OP(=O)(OR^a)₂、-NR^bSO₂R^d、-SO₂NR^aR^b、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^d、-NR^bC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^cC(=O)NR^aR^b、-OR^a、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代；

[0066] 或者R²及R³与它们所连接的氮原子一起形成饱和或部分不饱和的且除了所述R²及R³所连接的氮原子以外可以包含1到3个选自N、O及S的其他杂原子的杂环，其中所述杂环任选地被一或多个独立地选自氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-O(C=O)OR^d、-NR^bSO₂R^d、-SO₂NR^aR^b、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^d、-NR^bC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^cC(=O)NR^aR^b、-NR^cC(NCN)NR^aR^b、-OR^a、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代；

[0067] R⁴及R⁵独立地为H、OR^a、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基、芳基或者杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基任选地被一或多个独立地选自氧代(条件是其没有取代在所述芳基或杂芳基上)、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-O(C=O)OR^d、-NR^bSO₂R^d、-SO₂NR^aR^b、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^d、-NR^bC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^cC(=O)NR^aR^b、-NR^cC(NCN)NR^aR^b、-

OR^a、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代，

[0068] 或者R⁴及R⁵与它们所连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的且除了所述R⁴及R⁵所连接的杂原子以外可以包含1到3个选自N、O及S的其他杂原子的杂环，其中所述杂环任选地被一或多个独立地选自氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-O(C=O)OR^d、-NR^bSO₂R^d、-SO₂NR^aR^b、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^d、-NR^bC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^cC(=O)NR^aR^b、-NR^cC(NCN)NR^aR^b、-OR^a、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代；

[0069] R⁶为烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基、芳基或者杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基任选地被一或多个独立地选自氧代(条件是其没有取代在所述芳基或杂芳基上)、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-O(C=O)OR^d、-NR^bSO₂R^d、-SO₂NR^aR^b、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^d、-NR^bC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^cC(=O)NR^aR^b、-NR^cC(NCN)NR^aR^b、-OR^a、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代；

[0070] R^a为氢、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基或者杂环基烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基任选地被一或多个独立地选自氧代(条件是其没有取代在所述芳基或杂芳基上)、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-O(C=O)OR^h、-NR^fSO₂R^h、-SO₂NR^eR^f、-C(=O)R^e、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-NR^fC(=O)OR^h、-NR^fC(=O)R^e、-C(=O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-NR^gC(=O)NR^eR^f、-NR^gC(NCN)NR^eR^f、-OR^e、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代；

[0071] R^b、R^c、R^f及R^g独立地为氢或烷基，

[0072] 或者R^a及R^b与它们所连接的原子一起形成4到10元的饱和或部分不饱和的杂环，其除所述R^a及R^b所连接的氮原子之外可以包含1到3个选自N、O及S的其他杂原子；

[0073] R^d及R^h独立地为三氟甲基、烷基、饱和或部分不饱和的环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基或者杂环基烷基；

[0074] R^e为氢、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基或者杂环基烷基；以及

[0075] Z为具有1到6个碳的亚烷基，或为各自具有2到6个碳的亚烯基或亚炔基，其中所述亚烷基、亚烯基及亚炔基任选地被一或多个独立地选自氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-O(C=O)OR^d、-NR^bSO₂R^d、-SO₂NR^aR^b、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^d、-NR^bC(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^cC(=O)NR^aR^b、-NR^cC(NCN)NR^aR^b、-OR^a、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环烷基及杂环基烷基的基团取代。

[0076] 在式I化合物的某些实施方案中，Ar¹为取代或者未取代的苯基、噻吩基、咪唑基、

吡啶基或吡唑基。在具体实施方案中, Ar^1 任选地被一或多个独立地选自 F、Cl、Br、I、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NO_2 、CN、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、烷基及 CF_3 的基团取代。

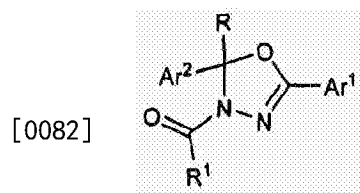
[0077] 在式 I 化合物的某些实施方案中, Ar^2 为取代或者未取代的苯基、噻吩基、咪唑基、吡啶基或吡唑基。在具体实施方案中, 所述 Ar^2 任选地被一或多个独立地选自 F、Cl、Br、I、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NO_2 、CN、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、烷基及 CF_3 的基团取代。

[0078] 在式 I 化合物的某些实施方案中, R 为 $\text{Z}-\text{NR}^2\text{R}^3$ 或 $\text{Z}-\text{OH}$ 。在某些实施方案中, R^2 及 R^3 独立地选自 H、烷基、饱和或不饱和的环烷基、 SO_2Me 、 $\text{C}(=\text{O})$ 烷基、氨基酸及二肽, 其中所述烷基及环烷基部分任选被取代。在式 I 化合物的某些实施方案中, Z 为取代或未取代的亚烷基。在某些实施方案中, Z 为取代或未取代的亚丙基。

[0079] 在某些实施方案中, R^1 为烷基、环烷基、杂环烷基、O-烷基、 OR^a 、芳基、杂芳基、 $\text{CR}^b(=\text{NOR}^c)$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, 其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基任选地被一或多个独立地选自 OR^a 、 NR^aR^b 、卤素、环烷基、烷基、芳基及 CF_3 的基团取代。在某些实施方案中, R^a 为烷基、环烷基、芳基、杂芳基或 CF_3 , 其中所述烷基、环烷基、芳基及杂芳基任选地被一或多个选自 OR^e 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$ 、烷基或芳基的基团取代。

[0080] 在某些实施方案中, R^1 为 NR^4R^5 。在某些实施方案中, R^4 及 R^5 独立地选自 H、烷基、饱和或部分不饱和的环烷基及杂芳基。

[0081] 本发明的另一个方面涉及通式 II 的化合物:



II

[0083] 以及其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物及药学上可接受的盐, 其中 R、 R^1 、 Ar^1 及 Ar^2 如上所定义。

[0084] 在式 II 化合物的某些实施方案中, Ar^1 为取代或者未取代的苯基、噻吩基、咪唑基、吡啶基或吡唑基。在某些实施方案中, Ar^1 任选地被一或多个独立地选自 F、Cl、Br、I、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NO_2 、CN、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、烷基及 CF_3 的基团取代。

[0085] 在式 II 化合物的某些实施方案中, Ar^2 为取代或者未取代的苯基、噻吩基、咪唑基、吡啶基或吡唑基。在某些实施方案中, 所述 Ar^2 任选地被一或多个独立地选自 F、Cl、Br、I、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NO_2 、CN、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、烷基及 CF_3 的基团取代。

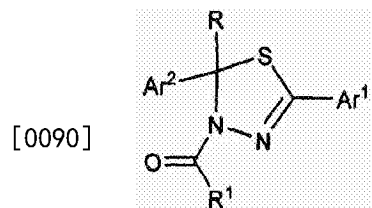
[0086] 在式 II 化合物的某些实施方案中, R 为 $\text{Z}-\text{NR}^2\text{R}^3$ 或 $\text{Z}-\text{OH}$ 。在某些实施方案中, R^2 及 R^3 独立地选自 H、烷基、饱和或不饱和的环烷基、 SO_2Me 、 $\text{C}(=\text{O})$ 烷基、氨基酸及二肽, 其中所述烷基及环烷基部分任选被取代。在式 II 化合物的某些实施方案中, Z 为取代或未取代的亚烷基。在某些实施方案中, Z 为取代或未取代的亚丙基。

[0087] 在某些实施方案中, R^1 为烷基、环烷基、杂环烷基、O-烷基、 OR^a 、芳基、杂芳基、 $\text{CR}^b(=\text{NOR}^c)$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, 其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基任选地被一或多个独立地选自 OR^a 、 NR^aR^b 、卤素、环烷基、烷基、芳基及 CF_3 的基团取代。在某些实施方案中, R^a 为烷基、环烷基、芳基、杂芳基或 CF_3 , 其中所述烷基、环烷基、芳基及杂芳基任选地被一或多个选自 OR^e 、

C(=O)R^e、烷基或芳基的基团取代。

[0088] 在某些实施方案中, R¹为NR⁴R⁵。在某些实施方案中, R⁴及R⁵独立地选自H、烷基、饱和或部分不饱和的环烷基及杂芳基。

[0089] 本发明的又一个方面提供式III的化合物



III

[0091] 以及其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物及药学上可接受的盐,其中R、R¹、Ar¹及Ar²如上所定义。

[0092] 在式III化合物的某些实施方案中, Ar¹为取代或未取代的苯基、噻吩基、咪唑基、吡啶基或吡唑基。在具体实施方案中, Ar¹任选地被一或多个独立地选自F、Cl、Br、I、OR^a、NR^aR^b、NO₂、CN、C(=O)OR^a、烷基及CF₃的基团取代。

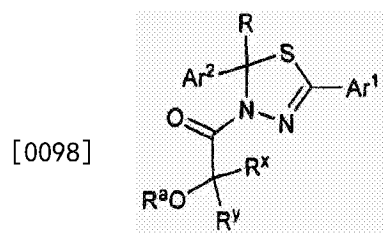
[0093] 在式III化合物的某些实施方案中, Ar²为取代或未取代的苯基、噻吩基、咪唑基、吡啶基或吡唑基。在具体实施方案中, 所述Ar²任选地被一或多个独立地选自F、Cl、Br、I、OR^a、NR^aR^b、NO₂、CN、C(=O)OH、烷基及CF₃的基团取代。

[0094] 在式III化合物的某些实施方案中, R为Z-NR²R³或Z-OH。在某些实施方案中, R²及R³独立地选自H、烷基、饱和或不饱和的环烷基、SO₂Me、C(=O)烷基、氨基酸及二肽, 其中所述烷基及环烷基部分任选被取代。在式III化合物的某些实施方案中, Z为取代或未取代的亚烷基。在某些实施方案中, Z为取代或未取代的亚丙基。

[0095] 在某些实施方案中, R¹为烷基、环烷基、杂环烷基、O-烷基、OR^a、芳基、杂芳基、CR^b(=NOR^c)或C(=O)R^a, 其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基及杂芳基任选地被一或多个独立地选自OR^a、NR^aR^b、卤素、环烷基、烷基、芳基及CF₃的基团取代。在某些实施方案中, R^a为烷基、环烷基、芳基、杂芳基或CF₃, 其中所述烷基、环烷基、芳基及杂芳基任选地被一或多个选自OR^e、C(=O)R^e、烷基或芳基的基团取代。

[0096] 在某些实施方案中, R¹为NR⁴R⁵。在某些实施方案中, R⁴及R⁵独立地选自H、烷基、饱和或部分不饱和的环烷基及杂芳基。

[0097] 本发明的另一个方面提供式IV的化合物



IV

[0099] 以及其代谢物、溶剂合物、经拆分的对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物及药学上可接受的盐,其中R、Ar¹及Ar²如上所定义,以及

[0100] R^x及R^y独立地为H、烷基、饱和或部分不饱和的环烷基或者芳基,其中所述烷基、环

烷基及芳基任选地被一或多个独立地选自氧代(条件是其没有取代在所述芳基上)、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-O(C=O)OR^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OCH_2C(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^cC(=O)NR^aR^b$ 、 $-NR^cC(NCN)NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环基及杂环基烷基的基团取代,

[0101] 或者 R^x 及 R^y 与它们所连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的碳环或杂环,后者具有一或多个独立地选自N、O及S的杂原子,其中所述碳环及杂环任选地被一或多个独立地选自氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-O(C=O)OR^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^cC(=O)NR^aR^b$ 、 $-NR^cC(NCN)NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环基及杂环基烷基的基团取代;

[0102] 以及 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 如上所定义,

[0103] 或者 R^a 及 R^x 与它们所连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的且除了所述 R^a 所连接的氧原子以外可以包含1到3个选自N、O及S的其他杂原子的杂环,其中所述杂环任选地被一或多个独立地选自氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-O(C=O)OR^h$ 、 $-NR^fSO_2R^h$ 、 $-SO_2NR^eR^f$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)OR^e$ 、 $-OC(=O)R^e$ 、 $-NR^fC(=O)OR^h$ 、 $-NR^fC(=O)R^e$ 、 $-C(=O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^gC(=O)NR^eR^f$ 、 $-NR^gC(NCN)NR^eR^f$ 、 $-OR^e$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂环基及杂环基烷基的基团取代,其中 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 如上所定义。

[0104] 在式IV化合物的某些实施方案中, R^x 及 R^y 中至少一个不是H。在某些实施方案中, R^a 为H或烷基。在具体实施方案中, R^x 及 R^a 为烷基。

[0105] 在式IV化合物的某些实施方案中, Ar^1 为取代或者未取代的苯基、噻吩基、咪唑基、吡啶基或吡唑基。在具体实施方案中, Ar^1 任选地被一或多个独立地选自F、Cl、Br、I、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NO_2 、CN、 $C(=O)OR^a$ 、烷基及 CF_3 的基团取代。

[0106] 在式IV化合物的某些实施方案中, Ar^2 为取代或者未取代的苯基、噻吩基、咪唑基、吡啶基或吡唑基。在具体实施方案中,所述 Ar^2 任选地被一或多个独立地选自F、Cl、Br、I、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NO_2 、CN、 $C(=O)OH$ 、烷基及 CF_3 的基团取代。

[0107] 在式IV化合物的某些实施方案中, R 为 $Z-NR^2R^3$ 或 $Z-OH$ 。在某些实施方案中, R^2 及 R^3 独立地选自H、烷基、饱和或不饱和的环烷基、 SO_2Me 、 $C(=O)$ 烷基、氨基酸及二肽,其中所述烷基及环烷基部分任选被取代。在式IV化合物的某些实施方案中, Z 为取代或未取代的亚烷基。在某些实施方案中, Z 为取代或未取代的亚丙基。

[0108] 当在此使用时,术语“烷基”是指具有一到十个碳原子的饱和直链或支链一价烃基,其中所述烷基基团可以任选地独立地被一或多个在此所描述的取代基取代。烷基基团的例子包括 C_1 - C_{12} 烃部分例如:甲基(Me, $-CH_3$)、乙基(Et, $-CH_2CH_3$)、1-丙基(n-Pr, 正丙基, $-CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr, 异丙基, $-CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu, 正丁基, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu, 异丁基, $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s-Bu, 仲丁基, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu, 叔丁基, $-C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-

己基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-己基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-己基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-甲基-2-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-庚基及1-辛基。

[0109] 当在此使用时,术语“亚烷基”是指一到十二个碳原子的直链或支链饱和二价烃基,例如亚甲基($-\text{CH}_2-$)、1,2-亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,3-亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$),等等,任选独立地被一或多个在此所描述的取代基取代。

[0110] 术语“烯基”是指具有2到10个碳原子及至少一个双键的直链或支链一价烃基,以及包括但不限于乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基,等等,其中所述烯基基团可以任选独立地被一或多个在此所描述的取代基取代,并包括具有“顺式”及“反式”取向,或可选地“E”及“Z”取向的基团。术语“烯基”包括烯丙基。

[0111] 术语“烯丙基”是指具有式为 $\text{RC}=\text{CHCHR}$ 的基团,其中R为烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中所述烯丙基可以任选独立地被一或多个在此所描述的取代基取代。

[0112] 术语“亚烯基”是指包含至少一个双键的二到十二个碳的直链或支链二价烃基,其中所述亚烯基基团可以任选独立地被一或多个在此所描述的取代基取代。例子包括但不限于亚乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-$)、亚丙烯基($-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$),等等。

[0113] 术语“炔基”是指包含至少一个三键的二到十二个碳原子的直链或支链一价烃基。例子包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔-2-基,等等,其中所述炔基基团可以任选独立地被一或多个在此所描述的取代基取代。

[0114] 术语“亚炔基”是指包含至少一个三键的二到十二个碳的直链或支链二价烃基,其中所述亚炔基基团可以任选独立地被一或多个在此所描述的取代基取代。亚炔基基团包括但不限于:亚乙炔基($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、炔丙基($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)以及4-戊炔基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)。

[0115] 术语“环烷基”、“碳环”及“碳环基”在此可互换使用并是指具有三到十二个碳原子的饱和或部分不饱和的(即,在所述碳环内具有一或多个双和/或三键)环烃基团。术语“环烷基”包括单环及多环的(例如,二环及三环的)环烷基结构,其中所述多环的结构任选地包括稠合到饱和或部分不饱和的环烷基或杂环烷基环或者芳基或杂芳基环的饱和或部分不饱和的环烷基。环烷基基团的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基,等等。二环的碳环具有7到12个环原子,例如,排列为二环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]体系,或者为桥接体系例如二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷及二环[3.2.2]壬烷。所述环烷基可以任选地在一或多个可取代的位置上独立地被一或多个在此所描述的取代基取代。这种环烷基基团可以任选被例如一或多个独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单(C_1 - C_6)烷基氨基、二(C_1 - C_6)烷基氨基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、氨基(C_1 - C_6)烷基、单(C_1 - C_6)烷基氨基(C_1 - C_6)烷基及二(C_1 - C_6)烷基氨基(C_1 - C_6)烷基的基团取代。

[0116] 术语“杂烷基”是指一到十二个碳原子的饱和直链或支链一价烃基,其中所述碳原子的至少一个被选自N、O或S的杂原子代替,以及其中所述基团可以为碳基团或杂原子基团(即,所述杂原子可以出现在所述基团的中间或末端)。所述杂烷基基团可以任选独立地被

一或多个在此所描述的取代基取代。术语“杂烷基”包括烷氧基及杂烷氧基基团。

[0117] 术语“杂环烷基”、“杂环”及“杂环基”在此可互换使用并是指3到8个环原子的饱和或部分不饱和的(即,在所述碳环内具有一或多个双和/或三键)碳环基团,其中至少一个环原子为选自氮、氧及硫的杂原子,剩余的环原子为C,其中一或多个环原子可以任选独立地被一或多个以下所描述的取代基取代。所述基团可以为碳原子基团或杂原子基团。术语“杂环”包括杂环烷氧基。“杂环烷基”还包括其中杂环基团与碳环、杂环、芳香环或杂芳香环稠合的基团。杂环烷基环的例子包括但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、噻~~噻~~烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧氮杂~~葑~~基、二氮杂~~葑~~基、硫氮杂~~葑~~基(thiazepinyl)、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二~~噻~~烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基(dithiolanyl)、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、氮杂双环[2.2.2]己基、3H-吡啶基噻嗪基以及N-吡啶基脒。螺部分也包括在本定义范围内。所述杂环可以是C-连接的或N-连接的,在此这样的情形是可能的。例如,由吡咯得到的基团可以为吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C连接的)。进一步地,由咪唑得到的基团可以为咪唑-1-基(N-连接的)或咪唑-3-基(C-连接的)。其中2个环碳原子被氧代(=O)部分取代的杂环基团的例子为1,1-二氧化-硫代吗啉基。本文中的所述杂环基团是未取代的或在一或多个可取代的位置被多种基团取代。

[0118] 以示例的方式而非限定,由碳连接的杂环在吡啶的位置2、3、4、5或6,哒嗪的位置3、4、5或6,嘧啶的位置2、4、5或6,吡嗪的位置2、3、5或6,呋喃、四氢呋喃、噻吩(thiofuran)、噻吩(thiophene)、吡咯或四氢吡咯的位置2、3、4或5,噻~~噻~~唑、咪唑或噻唑的位置2、4或5,异噻~~噻~~唑、吡唑或异噻唑的位置3、4或5,氮丙啶的位置2或3,氮杂环丁烷的位置2、3或4,喹啉的位置2、3、4、5、6、7或8或者异喹啉的位置1、3、4、5、6、7或8上被连接。由碳连接的杂环的进一步例子包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

[0119] 以示例的方式而非限定,由氮连接的杂环在氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶、二氢吡啶及1H-吡啶的位置1,异吡啶或异二氢吡啶的位置2,吗啉的位置4以及呋唑或β-呋啉的位置9上被连接。更加一般地,由氮连接的杂环包括1-氮丙啶基、1-氮杂环丁烷基(1-azetedy1)、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基及1-哌啶基。

[0120] 术语“芳基”是指具有单环(例如,苯基)、多环(例如,联苯基)或其中至少一个为芳香族的多重稠环(例如,1,2,3,4-四氢萘基、萘基,等等)的一价芳香族碳环基团,其任选独立地被一或多个在此所描述的取代基取代。

[0121] 术语“杂芳基”是指5-、6-、或7-元环的一价芳香族基团并包括5-10个原子的稠环体系(其中至少一个为芳香族的),其含有一或多个选自氮、氧及硫的杂原子。杂芳基基团的

例子有吡啶基、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吡唑基、中氮茛基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、噻二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、萘啶基及呋喃并吡啶基。螺部分也包括在本定义范围内。杂芳基基团任选独立地被一或多个在此所描述的取代基取代。

[0122] 术语“卤素”代表氟、溴、氯及碘。

[0123] 术语“芳烷基”是指被一或多个芳基部分(也如上所定义)取代的烷基部分(如上所定义)。例子包括但不限于芳基-C₁₋₃-烷基,例如苄基、苯乙基,等等。所述芳烷基可以任选独立地被一或多个在此所描述的取代基取代。

[0124] 术语“杂芳基烷基”是指被杂芳基部分(也如上所定义)取代的烷基部分(如上所定义)。例子包括但不限于5-或6-元的杂芳基-C₁₋₃-烷基例如噻唑基甲基、吡啶基乙基,等等。所述杂芳基烷基可以任选独立地被一或多个在此所描述的取代基取代。

[0125] 术语“杂环基烷基”是指被杂环基部分(也如上所定义)取代的烷基部分(如上所定义)。例子包括但不限于5-或6-元的杂环基-C₁₋₃-烷基例如四氢吡喃基甲基。所述杂环基烷基可以任选独立地被一或多个在此所描述的取代基取代。

[0126] 术语“环烷基烷基”是指被环烷基部分(也如上所定义)取代的烷基部分(如上所定义)。例子包括5-或6-元的环烷基-C₁₋₃-烷基例如环丙基甲基。所述环烷基烷基可以任选独立地被一或多个在此所描述的取代基取代。

[0127] 术语“氨基酸”包括D或L形式的天然氨基酸(例如丙氨酸(Ala)、精氨酸(Arg)、天冬酰胺(Asn)、天冬氨酸(Asp)、半胱氨酸(Cys)、谷氨酸(Glu)、谷氨酰胺(Gln)、甘氨酸(Gly)、组氨酸(His)、羟基赖氨酸(Hyl)、羟基脯氨酸(Hyp)、异白氨酸(Ile)、亮氨酸(Leu)、赖氨酸(Lys)、蛋氨酸(Met)、苯基丙氨酸(Phe)、脯氨酸(Pro)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、色氨酸(Trp)、β-酪氨酸(Tyr)和缬氨酸(Val)的残基,以及非天然氨基酸(例如,但不限于,磷酸丝氨酸、磷酸苏氨酸、磷酸酪氨酸、4-羟脯氨酸、羟基赖氨酸、demosine、isodemosine、γ-羧基谷氨酸、马尿酸、八氢吡啶-2-甲酸、抑胃酶氨酸、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸、青霉素、鸟氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、β-丙氨酸、γ-氨基丁酸、cirtulline、高半胱氨酸、高丝氨酸、甲基-丙氨酸、对位-苯甲酰基苯基丙氨酸、苯基甘氨酸、炔丙基甘氨酸、肌氨酸、蛋氨酸及叔丁基甘氨酸)的残基。氨基酸可以通过羧基末端、氨基末端或通过任何其他适宜的连结点,例如,通过半胱氨酸的硫而连接到式I-IV化合物的残基。在具体实施方案中,所述氨基酸通过羧基末端连接到式I-IV化合物的残基。

[0128] 一般而言,式I-IV化合物的多个部分或官能团可以任选及独立地被一或多个取代基取代。适于本发明目的的取代基的例子包括但不限于氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR''SO₂R'、-SO₂NR'R''、-C(=O)R'、-C(=O)OR'、-OC(=O)R'、-NR''C(=O)OR'、-NR''C(=O)R'、-C(=O)NR'R''、-NR'R''、-NR''C(=O)N'R''、-OR'、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基及杂环基烷基,其中R'、R''及R'''独立地为H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基、芳基或杂芳基。

[0129] 应理解的是在其中连续使用两个或更多个基团来定义连接到结构的取代基的情况下,第一个命名的基团被认为是末端而最后命名的基团被认为连接到所讨论的结构。因此,例如,芳烷基基团通过烷基基团连接到所讨论的结构。

[0130] 本发明的化合物可以具有一或多个不对称中心;因此,这种化合物可以作为单一的(R)-或(S)-立体异构体或作为其混合物加以制备。除非另外指明,在本说明书及权利要求书中具体化合物的描述或命名是用来包括其两个单一的对映异构体、非对映异构体混合物、外消旋物或另外的。因此,本发明还包括所有这样的异构体,包括式I-IV化合物的非对映异构体混合物、纯的非对映异构体及纯的对映异构体。

[0131] 术语“对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,它们彼此为不能重叠的镜像。术语“非对映异构体”是指一对彼此不是镜像的光学异构体。非对映异构体具有不同的物理特性,例如熔点、沸点、光谱特性及反应性。

[0132] 本发明的化合物还可以以不同的互变异构形式存在,而所有这样的形式均包括在本发明范围内。术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指不同能量的结构异构体,它们可经由低的能垒互相转化。例如,质子互变异构体(又称为质子移变互变异构体)包括经由质子的迁移的互变现象,例如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化作用。价键互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变现象。

[0133] 在在此所显示的结构中,其中未对任何具体手性原子的立体化学做出具体说明,那么所有立体异构体均作为本发明的化合物被预期及包括。当用实心楔形图或虚线描述具体构型来表示立体化学时,于是就如此具体说明及定义了那些立体异构体。

[0134] 除式I-IV的化合物之外,本发明还包括这些化合物的溶剂合物、药学上可接受的前药及药学上可接受的盐。短语“药学上可接受的”表示所述物质或组合物必须与另一种组分包括制剂,和/或以其所治疗的哺乳动物在化学上和/或毒理学上是相容的。

[0135] 术语“溶剂合物”是指分子与一或多种溶剂分子的聚集体。

[0136] “药学上可接受的前药”是可以在生理条件下或通过溶剂分解作用转化为所指定的化合物或该化合物的药学上可接受的盐的化合物。前药包括其中氨基酸残基或两个或更多个(例如二、三或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键共价连接到本发明的化合物的游离氨基、羟基或羧基基团的化合物。所述氨基酸残基包括但不限于20个通常由三个字母符号表示的天然存在的氨基酸以及还包括磷酸丝氨酸、磷酸苏氨酸、磷酸酪氨酸、4-羟脯氨酸、羟基赖氨酸、demosine、isodemosine、 γ -羧基谷氨酸、马尿酸、八氢吡啶-2-甲酸、抑胃酶氨酸、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸、青霉胺、鸟氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、cirtulline、高半胱氨酸、高丝氨酸、甲基-丙氨酸、对位-苯甲酰基苯基丙氨酸、苯基甘氨酸、炔丙基甘氨酸、肌氨酸、蛋氨酸砒及叔丁基甘氨酸。本发明的前药的具体例子包括共价连接到磷酸酯残基或缬氨酸残基的式I-IV化合物。

[0137] 还包括其他类型的前药。例如,游离羧基基团可以衍生化为酰胺或烷基酯。作为另一个例子,包括游离羟基基团的本发明化合物可以按Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115中所概述的方法通过将所述羟基基团转化为例如但不限于磷酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯或磷酰基氧基甲基氧基羰基基团的基团而衍生化为前药。还包括羟基及氨基基团的氨基甲酸酯前药,以及羟基基团的碳酸酯、磺酸酯及硫酸酯前药。还包括羟基基团衍生为(酰氧基)甲基及(酰氧基)乙基醚,其中所述酰基基团可以为烷基酯,其任选

地被包括但不限于醚、胺及羧酸官能团的基团取代,或者其中所述酰基基团是如上所述的氨基酸酯。在J. Med. Chem., 1996, 39, 10中描述了该类型的前药。更具体的例子包括用例如(C₁-C₆)烷酰基氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷酰基氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷酰基氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧基羰基氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基、(C₁-C₆)烷酰基、 α -氨基(C₁-C₄)烷酰基、芳酰基以及 α -氨酰基或 α -氨酰基- α -氨酰基的基团替换所述醇基团的氢原子,其中每个 α -氨酰基基团独立地选自天然存在的L-氨基酸、P(O(OH))₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(所述基团从碳水化合物的半缩醛形式的羟基基团的去除得到)。

[0138] 还可以将本发明的化合物的游离胺衍生化为酰胺、磺酰胺或膦酰胺。所有这些前药部分可以引入包括但不限于醚、胺及羧酸官能团的基团。例如,可以通过用例如以下的基团替换所述胺基基团中的氢原子而形成前药:R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基,其中R及R'各自独立地为(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)环烷基、苄基,或者R-羰基为天然的 α -氨酰基或天然的 α -氨酰基-天然的 α -氨酰基、其中Y为H、(C₁-C₆)烷基或苄基的-C(OH)C(O)OY、其中Y₀为(C₁-C₄)烷基及Y₁为(C₁-C₆)烷基、羧基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₁-C₄)烷基或单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基烷基的-C(OY₀)Y₁、其中Y₂为H或甲基以及Y₃为单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基、吗啉代、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基的-C(Y₂)Y₃。

[0139] 关于前药衍生物的其他例子,参见,例如a)Design of Prodrugs, H. Bundgaard编(Elsevier, 1985)及Methods in Enzymology, Vol. 42, 309-396页, K. Widder等编(Academic Press, 1985); b)A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen及H. Bundgaard编,第5章“Design and Application of Prodrugs”, H. Bundgaard编113-191页(1991); c)H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38(1992); d)H. Bundgaard等Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285(1988); 以及e)N. Kakeya等, Chem. Pharm. Bull., 32:692(1984), 所有这些均在此特别引入作为参考。化合物的前药可以用本领域已知的常规技术加以确认。

[0140] 除非另外说明,“药学上可接受的盐”包括那些保持所指定的化合物的游离酸及碱的生物效果且没有生物学上或另外的不希望生物效果的盐。本发明的化合物可以具有足够酸性的官能团、足够碱性的官能团或两种官能团,以及因此与许多无机或有机碱或酸的任一种反应从而形成药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的例子包括那些通过将本发明的化合物与无机或有机酸或无机碱反应制备的盐,这样的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、反丁烯二酸盐、顺丁烯二酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐以及扁桃酸盐。由于本发明的单个化合物可以包括超过一个的酸性或者碱性的部分,本发明的化合物可以在单个化合物中包括一、二或三-盐。

[0141] 如果本发明的化合物为碱,所希望的药学上可接受的盐可以通过本领域中可用的任何适当方法加以制备,例如,用酸性化合物处理所述游离碱,例如,无机酸,如盐酸、氢溴

酸、硫酸、硝酸、磷酸,等等,或用有机酸,如乙酸、顺丁烯二酸、丁二酸、扁桃酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、羟基乙酸、水杨酸、吡喃糖苷基酸(pyranosidyl acid)例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α 羟基酸例如柠檬酸或酒石酸、氨基酸例如天门冬氨酸或谷氨酸、芳香酸例如苯甲酸或肉桂酸、磺酸例如对甲苯磺酸或乙磺酸或类似物。

[0142] 如果本发明的化合物为酸,所希望的药学上可接受的盐可以通过任何适当的方法加以制备,例如,用无机或有机碱处理所述游离酸。适宜的无机盐的例子包括与碱金属及碱土金属例如锂、钠、钾、钡及钙所形成的那些。适宜的有机碱盐的例子包括,例如,铵、二苄基铵、苄基铵、2-羟乙基铵、双(2-羟乙基)铵、苄基乙基苄基胺、二苄基-乙二胺以及类似的盐。其他酸性部分的盐可以包括,例如,与普鲁卡因、奎宁及N-甲基葡萄糖胺形成的那些,与碱性氨基酸例如甘氨酸、鸟氨酸、组氨酸、苄基甘氨酸、赖氨酸及精氨酸形成的加合盐(plus salts)。

[0143] 本发明还包括本发明的同位素标记化合物,其与在本文中所叙述的那些相同,除了这样的事实,即:一或多个原子被具有不同于在自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子代替。按照说明,任何具体原子或元素的所有同位素都被预料在本发明的化合物,以及它们的用途的范围内。可以引入本发明的化合物的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘的同位素,例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、及 ^{125}I 。某些本发明的同位素标记化合物(例如,用 ^3H 及 ^{14}C 标记的那些)在化合物和/或底物组织分布检验中是有用的。氚化的(即, ^3H)及碳-14(即, ^{14}C)同位素由于其制备简易以及检测能力而是有用的。进一步地,用重同位素例如氘(即, ^2H)替换可以提供某些源于更大代谢稳定性的治疗益处(例如,增加体内半衰期或减少剂量需要),因此在一些情况下可以是优选的。正电子放射性同位素例如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及 ^{18}F 对于用于检定底物受体占用率的正电子发射断层(PET)研究是有用的。本发明的同位素标记化合物一般可以通过如下方法制备:即,通过以同位素标记的试剂替换非同位素标记的试剂,通过类似于下文的流程图和/或实施例中所公开的那些的方法。

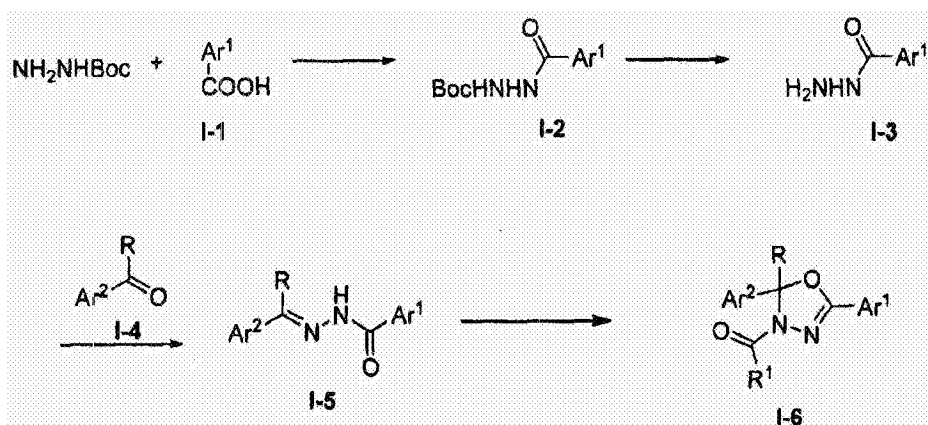
[0144] 式I-IV化合物的代谢物也落入本发明的范围内。“代谢物”为所指定的化合物或其盐经由在体内代谢而产生的药理学上的活性产物。例如,代谢物可以由所给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺作用、酯化、脱酯作用、酶裂解等等作用而产生。因此,本发明包括式I-IV化合物的代谢物,其包括通过如下方法生成的化合物,所述方法包括将本发明的化合物与哺乳动物接触一段足以得到其代谢产物的时间。

[0145] 代谢物一般通过如下方法确认:制备本发明化合物的放射性标记的(例如, ^{14}C 或 ^3H)同位素,将其以可检测出的剂量(例如,大于约0.5mg/kg)对例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴子的动物或对人类进行胃肠外给药,为发生代谢提供充分的时间(一般约30秒到30小时)以及从尿液、血液或其他生物样品中分离出其转化产物。由于它们是标记了的,这些产物被容易地分离出(其它产物通过利用能够结合残存于所述代谢物中的抗原决定部位的抗体加以分离)。所述代谢物的结构以常规方式加以确定,例如,通过MS、LC/MS或NMR分析。一般而言,代谢物的分析与本领域技术人员所熟知的常规药物代谢研究方法相同的方法进行。只要它们没有在体内另外发现,代谢物可用于对本发明化合物的治疗剂量的鉴定分析。

[0146] 本发明的化合物可以用如下所述的反应路线及合成流程图,使用本领域可用的技术,使用可容易得到的或可以用本领域已知的方法合成的起始原料加以制备。本发明某些

化合物的制备的说明示于以下流程图I-III中。

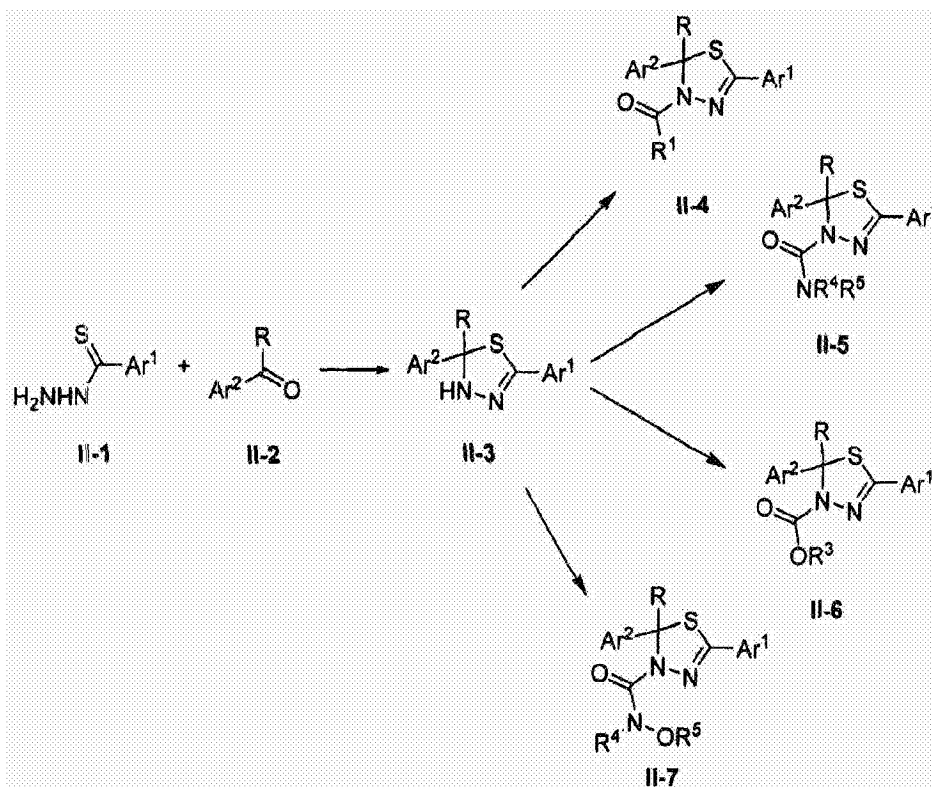
[0147]



[0148] 流程图I

[0149] 流程图I说明一种制备式I-6的化合物的方法。可以使用标准偶合方法包括但不限于EDCI/HOBt、PyBOP或DIC将酸I-1与肼基甲酸叔丁酯偶合从而制备中间体I-2。可以通过用多种酸包括但不限于TFA及HCl/二噁烷处理来实现I-2的叔丁氧羰基(Boc)基团的去除从而得到酰基肼I-3。然后可以利用多种酸催化剂将I-3与酮I-4缩合从而得到中间体I-5。在一个实施方案中,将化合物I-3及I-4在加入有乙酸的乙醇中混合并在升高的温度(95℃)下加热从而得到化合物I-5。可以在存在标准偶合剂的情况下通过将I-5与适当的酸酐或酰基氯或羧酸混合来制备噁二唑啉I-6。例如,可以在升高的温度下,在适当的有机溶剂例如DCE中,通过用过量的酸酐处理来制备噁二唑啉I-6。可选地,在室温下用酰基氯及适当的碱,例如吡啶或 Et_3N ,在多种有机溶剂例如DCM或DCE中处理I-5得到噁二唑啉I-6。可选地,可以通过与酸酐偶合,或通过升高的温度(80℃)下在DCE中用适当的羧酸及 Ac_2O 处理I-5来制备I-6。可以通过在室温或高于室温的温度下,在适当的有机溶剂例如DCM、DCE、DMF、THF或溶剂混合物中,用羧酸及酰胺-偶合试剂,包括但不限于EDCI/HOBt或氰基磷酸二乙酯,以及适当的碱, Et_3N 或DIEA,处理I-5而得到噁二唑啉I-6。在某些实施方案中,该偶合在升高的温度(80℃)下在DCE中用氰基磷酸二乙酯及TEA加以实现从而提供I-6。

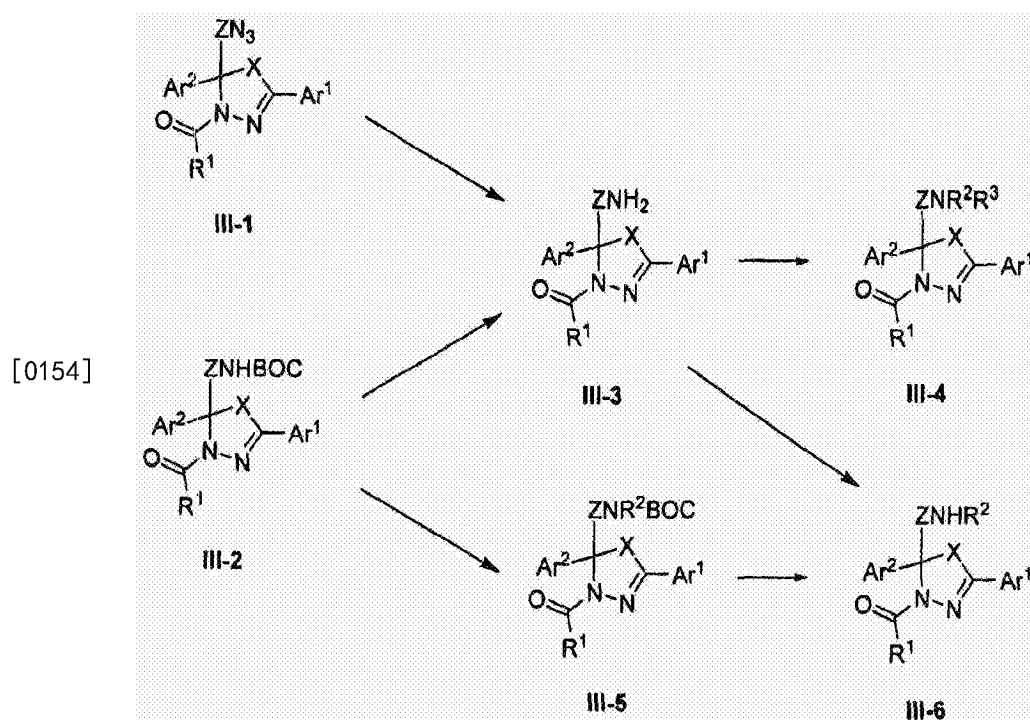
[0150]



[0151] 流程图II

[0152] 流程图II说明一种制备式II-3、II-4、II-5、II-6及II-7的二氢噻二唑的方法。可以在适当的有机溶剂例如乙醇中将硫代酰肼II-1(Takasugi, J. J.; Buckwalter, B. L., EP专利号1004241)与酮II-2缩合从而得到二氢噻二唑II-3。在某些实施方案中,所述缩合可以用乙酸催化。可以通过标准偶合方法包括但不限于EDCI/HOBt、PyBOP、HATU或DIC以及适当的羧酸将二氢噻二唑II-3官能化从而制备II-4。可选地,化合物II-4可以通过在适当的有机溶剂例如THF中用适当的酰基氯及胺碱处理II-3加以制备。式II-5化合物可以通过在存在胺碱的情况下将化合物II-3与适当的氨基甲酰氯反应加以制备。可选地,可以通过在适当的有机溶剂例如THF中用适当的异氰酸酯处理式II-3的化合物来制备式II-5的化合物。制备化合物II-5的另一种方法包括使适当的胺经羰基化试剂例如不限于三光气、双光气、光气或羰基二咪唑处理,接着用II-3处理。在某些实施方案中,所述胺可以用三光气、 Et_3N 及催化性DMAP处理,接着用II-3处理从而得到II-5。类似地,式II-6的化合物可以通过在存在胺碱的情况下使II-3经氯甲酸酯处理加以制备。如上所述,氯甲酸酯可以通过使醇经羰基化试剂处理加以制备。可选地,式II-5、II-6及II-7的化合物可以通过用羰基二咪唑处理II-3,接着加入MeI从而生成稳定的甲基咪唑鎓碘化物盐加以制备。在存在 Et_3N 的情况下将胺、醇、羟胺或烷氧基胺加入到甲基咪唑鎓碘化物盐中分别生成式II-5、II-6及II-7的类似物。可以从中间体羧酸4-硝基苯基酯制备式II-5、II-6及II-7的衍生物。在室温下,在适当的有机溶剂例如DCE或DCM中,在存在适当的碱例如DIEA或 Et_3N 的情况下,可以用氯甲酸4-硝基苯基酯处理二氢噻二唑II-3。在升高的温度下,将存在有适当的碱例如DIEA或 Et_3N 的胺、醇、羟胺或烷氧基胺加入到在适当的有机溶剂例如DCE或THF中的羧酸4-硝基苯基酯中分别得到式II-5、II-6及II-7的类似物。

[0153] 在以上流程图中,任何取代基 R 、 R^1 、 Ar^1 及 Ar^2 可以包含在所描述的反应程序中需要保护的官能团。保护基的选择及脱保护条件将取决于所述官能团并为本领域技术人员所熟知。流程图III中描述了使用保护基的例子。这些例子仅为代表性的并不意味着以任何方式限制本申请的范围。



[0155] 流程图III

[0156] 流程图III说明一种制备式III-4、III-5及III-6的化合物的方法。可以按流程图I及II中所描述的,用包含掩蔽为叠氮化物或经保护为氨基甲酸叔丁酯的氨基基团的适当的酮来制备化合物III-1及III-2。可以通过多种方法包括但不限于与 Ph_3P /水的Staudinger反应以及在存在 Pd/C 的情况下在1atm H_2 下氢化来从叠氮化物III-1生成胺III-3。还可以通过标准酸性脱保护条件包括但不限于在DCM中的TFA、在适当的有机溶剂例如二噁烷或乙醚中的HCl、以及纯的甲酸来从氨基甲酸叔丁酯III-2制备胺III-3。可以将以前未掩蔽的胺III-3进一步官能化。其中 R^2 及 R^3 独立地选自烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基及环炔基基团的衍生物III-4可以使用标准还原胺化条件加以制备。这些条件包括但不限于在存在脱水剂例如 $MgSO_4$ 的情况下用适当的醛或酮处理胺III-3,接着在适当的有机溶剂例如DCM、DCE、乙腈或THF中用 $NaBH_4$ 、 $Na(OAc)_3BH$ 或 $NaCNBH_3$ 还原。可选地,可以在适当的有机溶剂例如DCM、DCE、乙腈或THF中,在存在乙酸及还原剂例如 $Na(OAc)_3BH$ 或 $NaCNBH_3$ 的情况下,用适当的醛或酮处理胺III-3。在某些实施方案中,将III-3与适当的醛或酮混合在乙腈中并搅拌1小时。然后加入乙酸及 $Na(OAc)_3BH$,而后将反应混合物在升高的温度(45℃)下加热从而得到III-4。可以通过本领域技术人员已知的标准方法制备其中 R^2 或 R^3 为 $-C(=O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、氨基酸或多肽的类似物III-4。这些包括但不限于在存在或不存在叔胺碱的情况下用酰基氯、氨磺酰氯、磺酰氯或异氰酸酯处理胺III-3,以及在存在标准偶合试剂包括但不限于EDCI/HOBt、PyBOP、HATU或DIC的情况下,用羧酸、氨基酸或多肽处理III-3。还可以通过在适当的溶剂例如DMF或THF中使III-2经碱例如NaH、KH、LiHMDS、NaHMDS、KHMDS

或其他适当的碱以及适当的烷化剂处理来制备III-5,所述适当的烷化剂可以包括但不限于烷基卤、(未)取代的苄基卤、(未)取代的烯丙基卤、(未)取代的炔丙基卤、磺酸酯及硫酸酯。可以通过标准酸性脱保护条件,包括但不限于在DCM中的TFA、在适当的有机溶剂例如二噁烷或二乙醚中的HCl及纯的甲酸,来从III-5制备III-6。在某些实施方案中,在DMF中用NaH处理III-2,接着用碘代甲烷处理从而得到其中R²为甲基的III-5。例如,可以用在DCM中的TFA来实现BOC基团的去除从而提供III-6。可选地,可以通过在适当的溶剂例如乙腈、DMF或THF中用适当的烷化剂及适当的碱处理来从III-3生成III-6从而得到III-6,所述适当的碱可以包括但不限于叔胺、K₂CO₃、Na₂CO₃、Cs₂CO₃或CsOH。

[0157] 在所有制备式I-IV化合物的合成方法中,可以有利的是将各反应产物彼此和/或与起始原料分离开。通过本领域的常规技术,将每一步骤或系列步骤所希望的产物分离和/或纯化到所希望的均匀性。一般地,这样的分离方法包括多相萃取法、从溶剂或溶剂混合物结晶、蒸馏、升华或色谱法。色谱法可以包括众多方法,其包括,例如:反相及正相;尺寸排阻;离子交换;高、中及低压液相色谱法及装置;小规模分析;模拟移动床(SMB)及制备型薄或厚层色谱法,以及小规模薄层及快速色谱法技术。

[0158] 另一类分离方法包括用选择来与所希望的产物、未反应的起始材料或反应副产物等结合的试剂或者使得所希望的产物、未反应的起始材料或反应副产物等在其它情况下可分离的试剂处理反应混合物。这样的试剂包括吸附剂或吸收剂,例如活性碳、分子筛或离子交换介质等。可选地,所述试剂在碱性材料情况下可以为酸、在酸性材料情况下可以为碱、可以为接合试剂例如抗体、结合蛋白、选择性螯合剂例如冠醚或液体/液体离子萃取试剂(LIX)等。

[0159] 适当分离方法的选择取决于所涉及的材料性质。例如,蒸馏及升华中的沸点及分子量,色谱法中极性官能团的有或无,多相萃取法中材料在酸性及碱性介质中的稳定性,等等。本领域技术人员会采用最可能的技术以实现所希望的分离。

[0160] 非对映异构体混合物可以基于它们的物理化学差异通过本领域技术人员所熟知的方法,例如通过色谱法和/或分级结晶而分离成它们的单一非对映异构体。可以通过如下方法分离对映异构体,该方法为:通过与适当的旋光活性化合物(例如,手性助剂例如手性醇或Mosher's酰基氯)反应而将所述对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,分离所述非对映异构体以及将所述单一的非对映异构体转化(例如,进行水解)为相应的纯的对映异构体。另外,本发明的一些化合物可以为阻转异构体(例如,取代的联芳基)并被认为是本发明的一部分。还可以通过利用手性HPLC柱来分离对映异构体。

[0161] 单一的立体异构体,例如,基本上不含它的立体异构体的对映异构体,可以通过使用例如用旋光活性拆分试剂形成非对映异构体的方法将所述外消旋混合物拆分而得到(Eliel, E. 及 Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds" John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., (1975), 113(3): 283-302)。可以通过任何适当的方法将本发明的手性化合物的外消旋混合物分离及离析,包括:(1)与手性化合物形成离子的非对映异构体盐而后通过分级结晶或其他方法分离,(2)与手性衍生化试剂形成非对映异构体化合物,分离所述非对映异构体而后转化为纯的立体异构体,以及(3)直接在手性条件下分离基本上纯的或富集的立体异构体。参见:"Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology" Irving W. Wainer, Ed.,

Marcel Dekker, Inc., New York (1993)。

[0162] 在方法(1)的情况下,可以通过对映异构体纯的手性碱例如马钱子碱、奎宁、麻黄碱、土的宁、 α -甲基- β -苯乙胺(苯丙胺)等等与带有酸性官能团的不对称化合物例如羧酸及磺酸的反应形成非对映异构体盐。可以通过分级结晶或离子色谱法导致所述非对映异构体盐分离。对于氨基化合物的光学异构体的分离,加入手性羧酸或磺酸,例如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸可以导致所述非对映异构体盐的形成。

[0163] 可选地,通过方法(2),将待拆分的所述底物与手性化合物的一种对映异构体反应从而形成非对映异构体对(E. 及 Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, 322 页)。可以通过将不对称化合物与对映异构的纯的手性衍生化试剂例如薄荷基衍生物反应而形成非对映异构体化合物,接着分离所述非对映异构体并水解从而得到纯的或富集的对映异构体。一种确定光学纯度的方法包括制备所述外消旋混合物的手性酯,例如薄荷基酯,例如在存在碱的情况下的(-)氯甲酸薄荷酯,或者 Mosher 酯、 α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基乙酸酯(Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47: 4165), 以及对两种阻转异构的对映异构体或非对映异构体的存在进行¹H NMR 谱分析。可以通过正相-及反相-色谱法按照分离阻转异构的萘基-异喹啉(WO 96/15111)的方法来分离及离析阻转异构的化合物的稳定非对映异构体。通过方法(3),可以通过色谱法使用手性固定相分离两种对映异构体的外消旋混合物("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513: 375-378)。可以通过用于区分具有不对称碳原子的其他手性分子的方法,例如旋光性及圆二色性法来区分富集的或纯化的对映异构体。

[0164] 本发明的化合物在多种应用中存在着使用价值。根据某些实施方案,本发明提供阻断或抑制有丝分裂的方法,其通过给予有效量的式 I-IV 的化合物。正如本领域技术人员将理解的,有丝分裂可以以多种方法加以改变;也就是说,一种方法可以通过提高或降低有丝分裂途径中成分的活性而影响有丝分裂。换句话说,可以通过干扰平衡,即,或通过使用本发明的化合物抑制或活化某些组分,例如通过调节纺锤体功能或者阻断有丝分裂驱动蛋白,来影响(例如,干扰)有丝分裂。可以用类似方法来改变减数分裂。

[0165] 在某些实施方案中,可以用本发明的化合物调节有丝分裂纺锤体形成,因而在有丝分裂中引起延长的细胞周期停滞。在本文中“调节”是指改变有丝分裂纺锤体形成,包括增加及降低纺锤体形成。在本文中“有丝分裂纺锤体形成”是指微管通过有丝分裂驱动蛋白而组织成为双极结构。在本文中“有丝分裂纺锤体机能障碍”是指有丝分裂停滞及单极纺锤体形成。

[0166] 在某些实施方案中,本发明的化合物可用于结合和/或调节有丝分裂驱动蛋白的活性。在一个实施方案中,所述有丝分裂驱动蛋白为如美国专利 No. 6,284,480 所描述的有丝分裂驱动蛋白 bimC 亚家族的成员,其在此引入作为参考。在一个进一步的实施方案中,所述有丝分裂驱动蛋白为人类 KSP,但是用本发明的化合物也可以调节来自其他生物体的有丝分裂驱动蛋白的活性。在本文中,调节是指增加或降低纺锤体的极分离,引起有丝分裂纺锤体极的畸形,即展宽,或另外引起有丝分裂纺锤体的形态干扰。为此,KSP 的变种和/或片段也包括在 KSP 的定义之内。此外,用本发明的化合物可以抑制其他有丝分裂驱动蛋白。

[0167] 在某些实施方案中,可以通过给予治疗性有效量的式 I-IV 的化合物或其药学上可

接受的盐、前药、代谢物或溶剂合物而将本发明的化合物用于治疗异常或不希望的细胞生长疾病状态,例如但不限于,细胞增生性疾病,例如癌症、增生、再狭窄、心脏肥大、免疫性疾病、传染病、真菌或其他真核生物感染、炎性疾病、关节炎、移植物排斥反应、炎症性肠病、医学操作包括但不限于手术、血管成形术后诱发的增生,等等。

[0168] 在本申请中,术语“异常细胞生长”及“过度增生性疾病”可互换使用,并且除非另外说明,是指不依赖正常调节机制(例如,接触性抑制的丧失)的细胞生长。异常细胞生长疾病状态的例子包括但不限于癌症、自身免疫性疾病、关节炎、移植物排斥反应、炎症性肠病或医学操作后诱发的增生。

[0169] 短语“治疗有效量”是指(i)治疗或预防所述具体疾病、疾病状态或病症,(ii)减弱、改善或消除所述具体疾病、疾病状态或病症的一或多种症状,或者(iii)预防或延缓在此所描述的具体疾病、疾病状态或病症的一或多种症状发病的本发明的化合物的量。在癌症情况下,治疗有效量的所述药物可以减少癌细胞的数目;缩小肿瘤的尺寸;抑制(即,减缓到一定程度并优选停止)癌细胞浸润入周围器官;抑制(即,减缓到一定程度并优选停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上减轻与所述癌症有关的一或多种症状。在一定程度上,所述药物可以预防生长和/或杀死存在的癌细胞,其可以是抑制细胞生长的和/或毒害细胞的。对于癌症治疗,效力可以例如通过评估疾病发展的时间(TTP)和/或确定响应速率(RR)来测定。

[0170] 应理解的是在一些情况下所述细胞可能不处于过度-或过低增生状态(异常状态),但仍需要治疗。例如,在伤口愈合期间,所述细胞可能“正常地”增生,但是希望增生提高。类似地,如以上所讨论的,在农业领域中,细胞可以处于“正常”状态,但可能希望进行增生调节以通过直接提高农作物的生长或通过抑制对农作物有不利影响的植物或生物体的生长来提高产量。因而,在某些实施方案中,本发明在此包括对被这些病症或状态中任何一种折磨或最终变得受其折磨的细胞或个体进行的应用。

[0171] 本发明还提供一种用于在哺乳动物中治疗过度增生性病症的药物组合物,其包含治疗有效量的本发明的化合物,或其药学上可接受的盐、前药、代谢物或溶剂合物,以及药学上可接受的载体。在某些实施方案中,本发明提供一种用于治疗实体瘤,例如皮肤癌、乳腺癌、脑癌、宫颈癌、睾丸癌等等的药物组合物。更特别地,可以用本发明的组合物及方法治疗的癌症包括但不限于:心脏的:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤及畸胎瘤;肺:支气管癌(鳞状上皮细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤;胃肠的:食管(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管的腺癌、胰岛素瘤、胰升糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠多肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道:肾(腺癌、维尔姆斯瘤[肾胚胎瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱及尿道(鳞状细胞癌、过渡型细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);肝:肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;骨:骨原发性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、osteochondroma(骨软骨性

外生骨疣)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤及巨细胞瘤;神经系统:头颅(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黄瘤、畸形性骨炎)、脑脊膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤(meningiosarcoma)、神经胶质瘤病)、脑(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形性成胶质细胞瘤、少突胶质细胞瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);妇科的:子宫(子宫内膜癌)、宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈发育异常)、卵巢(卵巢癌[浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类的癌]、粒膜细胞瘤、塞-莱细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、阴门(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄簇状肉瘤[胚胎横纹肌肉瘤]、输卵管(癌);血液的:血液(髓性白血病[急性及慢性]、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、脊髓增生异常综合症)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤[恶性淋巴瘤];皮肤:恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、发育异常性痣(moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、银屑病;以及肾上腺:成神经细胞瘤。当在本文中给出时,术语“癌性细胞”包括受以上所指明的疾病状态中的任何一种所折磨的细胞。

[0172] 本发明还涉及一种在哺乳动物中治疗过度增生性病症的方法,其包括对所述哺乳动物给予治疗有效量的本发明化合物,或其药学上可接受的盐、前药、代谢物或溶剂合物。在某些实施方案中,所述方法涉及癌症的治疗,包括以上所指明的疾病状态。

[0173] 本发明还涉及一种用于在哺乳动物中治疗过度增生性病症的组合物,其包含治疗有效量的本发明的化合物,或其药学上可接受的盐、前药、代谢物或溶剂合物,与选自有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢剂、反义DNA或RNA、插入性抗生素、生长因子抑制剂、信号转导抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、类视色素受体调节剂、蛋白酶体抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物响应调节剂、抗激素、血管生成抑制剂、抗雄激素药、靶向抗体、HMG-CoA还原酶抑制剂以及异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂的抗肿瘤药剂相结合。

[0174] 本发明还涉及一种用于在哺乳动物中治疗过度增生性病症的方法,其包括以治疗有效量将本发明的化合物,或其药学上可接受的盐、前药、代谢物或溶剂合物,与选自有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢剂、反义DNA或RNA、插入性抗生素、生长因子抑制剂、信号转导抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、类视色素受体调节剂、蛋白酶体抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物响应调节剂、抗激素、血管生成抑制剂、抗雄激素药、靶向抗体、HMG-CoA还原酶抑制剂以及异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂的抗肿瘤药剂相结合对所述哺乳动物给药。

[0175] 本发明还涉及一种用于在哺乳动物中抑制异常细胞生长的药物组合物,其包含一定量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、代谢物或前药与一定量的化疗剂相结合,其中所述化合物、盐、溶剂合物或前药的量以及所述化疗剂的量在抑制异常细胞生长中是共同有效的。在本领域中已知许多化疗剂。在某些实施方案中,所述化疗剂选自有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢剂、反义DNA或RNA、插入性抗生素、生长因子抑制剂、信号转导抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、类视色素受体调节剂、蛋白酶体抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物响应调节剂、抗激素、血管生成抑制剂、抗雄激素药、靶向抗体、HMG-CoA还原酶抑制剂和/或异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂。

[0176] 本发明进一步涉及一种用于在哺乳动物中抑制异常细胞生长或治疗过度增生性病症的方法,该方法包括对所述哺乳动物给予一定量的本发明的化合物或其药学上可接受

的盐、代谢物、溶剂合物或前药,并与放射治疗法相结合,其中所述化合物、盐、溶剂合物或前药的量与所述放射治疗法相结合在哺乳动物中的抑制异常细胞生长或治疗过度增生性病症中是有效的。给予放射治疗的技术在本领域中是已知的,而且可以将这些技术用于本文中所描述的联合疗法。可以按照在此所描述的来确定在该联合疗法中本发明化合物的给药。

[0177] 应相信的是出于杀死和/或抑制异常细胞的生长的目的,本发明的化合物可以使这种细胞变得对放射治疗更为敏感。因此,本发明进一步涉及一种用于在哺乳动物中使异常细胞对放射治疗敏感的方法,其包括对所述哺乳动物给予一定量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、代谢物或前药,所述量在使异常细胞对放射治疗敏感中是有效的。在本方法中所使用的所述化合物、盐、溶剂合物、代谢物或前药的量可以根据如在此所描述的确定这种化合物的有效量的方法或通过本领域技术人员所已知的方法来确定。

[0178] 本发明还提供药物组合物以及使用其在哺乳动物中抑制异常细胞生长的方法,包括对需要其的哺乳动物以对抑制异常细胞生长有效的量给予一定量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、代谢物或前药,以及一定量的一或多种选自抗血管生成剂、信号转导抑制剂及抗增生剂物质。

[0179] 例如,抗血管生成剂,例如MMP-2(基质-金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质-金属蛋白酶9)抑制剂及COX-II(环加氧酶II)抑制剂可以与本发明的化合物或药物组合物相结合使用。有用的COX-II抑制剂的例子包括CELEBREX™(alecoxib) **BEXTRA**®(伐地考昔)、Arcoxia™(艾托考昔)、**Prexige**®(lumiracoxib)及**Vioxx**®(罗非考昔)。MMP-2及MMP-9抑制剂的例子为对抑制MMP-1几乎不具有活性的那些,以及包括相对于其他基质-金属蛋白酶(即,MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12及MMP-13)而选择性抑制MMP-2和/或MMP-9的那些。

[0180] 本发明还涉及一种用于在哺乳动物中治疗不希望的细胞生长例如真菌感染的组合物,其包含治疗有效量的本发明的化合物,或其药学上可接受的盐、前药、代谢物或溶剂合物。在某些实施方案中,本发明的组合物调节如美国专利No6,284,480中所描述的bimC驱动蛋白亚组的真菌成员的活性。

[0181] 本发明还涉及一种在哺乳动物中治疗不希望的细胞生长例如真菌感染的方法,其包括给予治疗有效量的本发明的化合物,或其药学上可接受的盐、前药、代谢物或溶剂合物。

[0182] 本发明的化合物可以单独使用或与其他用于治疗将会受益于KSP驱动蛋白抑制的疾病状态的药物及疗法相结合使用。例如,本发明的化合物可以与一或多种其他抗肿瘤物质相结合使用,所述抗肿瘤物质包括但不限于,有丝分裂抑制剂如长春碱;烷化剂如顺铂、卡铂及环磷酰胺;抗代谢剂如5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷及羟基脲;欧洲专利申请No.239362中所公开的优选抗代谢剂的一种例如N-(5-[N-(3,4-二氢-2-甲基-4-氧代喹唑啉-6-基甲基)-N-甲基氨基]-2-噻吩甲酰)-1-谷氨酸;反义RNA及DNA寡核苷酸如G3139、ODN698及GEM231;生长因子抑制剂;MEK抑制剂,信号转导抑制剂,例如可以抑制EGFR(表皮生长因子受体)响应的药剂,例如EGFR抗体、EGF抗体及为EGFR抑制剂的分子如化合物ZD-1839(AstraZeneca)及BIBX-1382(Boehringer Ingelheim);VEGF抑制剂如SU-6668(Sugen,

Inc., South San Francisco, CA)或抗VEGF单克隆抗体Avestin(Genentech, Inc., South San Francisco, CA);细胞周期抑制剂;插入性抗生素如多柔比星及博来霉素;酶,例如,干扰素;类视色素受体调节剂如贝沙罗汀、ILX23-7553及N-4-羧基苯基维甲酰胺(retinamide);蛋白酶体抑制剂如乳胞素及硼替佐米;拓扑异构酶抑制剂如托泊替康、rebutecan及替尼泊苷;抗激素例如抗雌激素药如NolvadexTM(他莫昔芬),抗雄激素药如CasodexTM(4'-氰基-3-(4-氟苯基磺酰基)-2-羟基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙酰苯胺);单克隆抗体靶向治疗剂,其具有与癌细胞特异性或靶细胞特异性单克隆抗体相连的细胞毒性剂或放射性同位素。HMG-CoA还原酶(3-羟基-3-甲基戊二酰基-CoA还原酶)抑制剂例如辛伐他汀(ZOCOR[®])及阿托伐他汀(LIPITOR[®]);异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂;转换细胞周期关卡信号的蛋白激酶(例如,ART、ARM、Chk1及Chk2激酶、cdk及cdc激酶)抑制剂例如7-羟基星形孢菌素、flavopiridol及CYC202(Cyclacel);以及在有丝分裂发展中涉及的激酶的抑制剂,其中这样的激酶包括但不限于Polo样激酶及极光激酶。这种联合治疗可以通过同时、顺序或分开给予治疗的单个组分的方式来实现。

[0183] 本发明的化合物还可以与其他已知的有丝分裂驱动蛋白抑制剂相结合使用。有丝分裂驱动蛋白、尤其是人类有丝分裂驱动蛋白KSP的抑制剂的例子包括在PCT公开文件WO 01/30768、WO 01/98278、WO 03/050,064、WO 03/050,122、WO 03/049,527、WO 03/049,679、WO 03/049,678、WO 03/051854、WO 03/39460、WO 03/079,973、WO 03/088,903、WO 03/094,839、WO 03/097,053、WO 03/099,211、WO 03/099,286、WO 03/103,575、WO 03/105,855、WO 03/106,426、WO 04/032,840、WO 04/034,879、WO 04/037,171、WO 04/039,774、WO 04/055,008、WO 04/058,148、WO 04/058,700、WO 04/064,741、WO 04/092147、WO 04/111023、WO 04/111024、WO 05/035512、WO 05/017190、WO 05/018547及WO 05/019206中所描述的抑制剂,它们在此特别引入作为参考。这种抑制剂的例子包括(2S)-4-(2,5-二氟苯基)-N-[(3S,4S)-3-氟代-1-甲基哌啶-4-基]-2-(羟甲基)-N-甲基-2-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酰胺、(2S)-4-(2,5-二氟苯基)-N-[(3S,4R)-3-氟代-1-甲基哌啶-4-基]-2-(羟甲基)-N-甲基-2-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酰胺、(2S)-4-(2,5-二氟苯基)-N-[(3R,4S)-3-氟代-1-甲基哌啶-4-基]-2-(羟甲基)-N-甲基-2-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酰胺、(2S)-4-(2,5-二氟苯基)-N-[(2R,4R)-2-(氟甲基)-1-甲基哌啶-4-基]-2-(羟甲基)-N-甲基-2-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酰胺以及(2S)-4-(2,5-二氟苯基)-N-[(3R,4S)-3-氟代-1-甲基哌啶-4-基]-N-甲基-2-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酰胺。

[0184] 本发明的化合物还可以在癌症的治疗中与非抗肿瘤化合物相结合使用。例如,本发明的化合物可以与一或多种物质相结合应用,所述物质包括但不限于,PPAR- γ 及PPAR- δ 激动剂例如曲格列酮、基因治疗剂以及固有的多药耐药性抑制剂(例如,p-糖蛋白抑制剂)。

[0185] 本发明的化合物还可以与抗呕吐药剂通过同时、顺序或分开给予治疗的单个组分的方式而相结合使用从而治疗恶心或呕吐。

[0186] 本发明的化合物还可以与用于治疗贫血的药剂如阿法依伯汀通过同时、顺序或分开给予治疗的单个组分的方式而相结合给药。

[0187] 本发明的化合物还可以与用于治疗中性白细胞减少症的药剂通过同时、顺序或分开给予治疗的单个组分的方式而相结合给药。这种中性白细胞减少治疗剂例如为调节嗜中

性白细胞的生成及功能的造血生长因子,如人类粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。G-CSF的例子为非格司亭。

[0188] 本发明的化合物还可以与免疫增强药物例如左旋咪唑、异丙肌苷及 Zadaxin[®] 通过同时、顺序或分开给予治疗的单个组分的方式而相结合给药。

[0189] 本发明进一步提供一种用作在温血动物中治疗如上所述的疾病或疾病状态的药物的式I-IV的化合物,所述温血动物例如患这种疾病或疾病状态的哺乳动物,例如人类。本发明还提供式I-IV的化合物在制备用于在温血动物中治疗如上所述的疾病或疾病状态的药物中的用途,所述温血动物例如患这种疾病状态的哺乳动物,例如人类。

[0190] 除非另外说明,当在此使用时,术语“治疗(treating)”是指逆转、减轻、抑制该术语所施加于的所述病症或疾病状态或者该病症或疾病状态的一或多种症状的发展或预防该术语所施加于的所述病症或疾病状态或者该病症或疾病状态的一或多种症状。除非另外说明,当在此使用时,术语“治疗(treatment)”是指刚才上面所定义的“治疗(treating)”的动作。“治疗(treating)”是用来指在哺乳动物如人类中至少减轻疾病状况,以及包括但不限于,调节和/或抑制所述疾病状况,和/或减轻所述疾病状况。

[0191] 在治疗受试者的过程中,应理解的是对于任何具体受试者的具体剂量水平和给药频率可以是变化的并且将取决于多种因素,包括式I-IV的具体化合物的活性、物种、年龄、体重、一般健康状态、所述受试者的性别及饮食、给药的方式及时间、排泄速率、药物组合及具体疾病状态的严重程度,尽管如此,这还是可以由本领域技术人员依照惯例加以确定。

[0192] 本发明的化合物可以通过任何适于所治疗疾病状态的途径给药。适当的途径包括肠胃外给药(包括皮下、肌内、静脉内、动脉内、皮内、鞘内及硬膜外)、透皮的、直肠的、鼻的、局部的(包括口腔的及舌下的),例如,通过快速浓注(bolus injection)或连续输注。其他适当的途径包括阴道的、腹膜内的、肺内的、口服的及鼻内的给药。可选地,本发明的化合物可以局部给药(例如,对皮肤)用于治疗局部疾病状态,例如,皮肤真菌感染。应理解的是,优选的途径可以随例如接受者的情况而变化。当所述化合物口服给药时,可以用药学上可接受的载体或赋形剂将其配制成丸剂、胶囊剂、片剂等等。当所述化合物胃肠外给药时,可以用药学上可接受的胃肠外载体且以可注射的单位剂量形式加以配制,如下所详述的。

[0193] 为了将式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、代谢物或前药用于包括人类的哺乳动物的治疗性治疗(包括预防性治疗),通常按照标准药物操作规程将其配制成药物组合物。根据本发明的这一方面,在此提供一种包含式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、代谢物或前药与药学上可接受的稀释剂或载体相结合的药物组合物。

[0194] 为了制备根据本发明的药物组合物,可根据常规药物配制技术将治疗有效量或预防有效量的式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、代谢物或前药(单独地或与其他如在此所公开的治疗剂一起)与例如药学上可接受的载体均匀混合从而制备剂量形式药剂。载体可以采取各式各样的形式,这取决于所希望的给药制剂形式,例如,口服的或胃肠外给药。适当的载体的例子包括任何及所有溶剂、分散介质、助剂、包衣、抗菌剂及抗真菌剂、等渗及吸收延迟试剂、甜味剂、稳定剂(从而促进长期储存)、乳化剂、粘合剂、增稠剂、盐、防腐剂、溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂及抗真菌剂、等渗及吸收延迟试剂、调味剂以及其他为了制备具体治疗组合物可能需要的材料例如缓冲液及吸收剂。这种介质及试剂与药学活性物质一起使用在本领域中是熟知的。除了任何常规介质或试剂与式I-IV的化合物不相

容之外,其在治疗组合物及制剂中的应用是可预料的。还可以按本文所描述的,将辅助性活性组分加入到所述组合物及制剂中。

[0195] 所述药物组合物可以以无菌可注射水或油性混悬液的形式,这可以根据已知的方法使用一或多种上文已所提及的适当的分散剂或润湿剂及助悬剂加以配制。可以根据本领域已知的方法使用上文已经提及的那些适当的分散剂或润湿剂及助悬剂来配制该混悬液。所述无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,例如,在1,3-丁二醇中的溶液或制备成经冷冻干燥的粉末。可以使用的可接受的载体及溶剂中有水、林格氏液及等渗氯化钠溶液。此外,可以照惯例使用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为了该目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油一或二酯。此外,同样可以在可注射制剂中使用脂肪酸,例如油酸。可以通过局部快速浓注将可注射溶液或微乳剂导入到患者的血流中。可选地,可有利的是所述溶液或微乳剂以使得保持该化合物的恒定循环浓度的方式给药。为了保持这样的恒定浓度,可以使用连续静脉内输送装置。这种装置的例子为DeltecCADD-PLUS™ 5400型静脉内泵。

[0196] 本发明的组合物还可以以适于口服使用(例如作为片剂、锭剂、硬或软胶囊、水或油性混悬液、乳剂、可分散的粉剂或粒剂、糖浆剂或酏剂)、适于局部使用(例如作为乳膏剂、软膏剂、凝胶剂或水或油性溶液或混悬液)、适于通过吸入给药(例如作为高度分散的粉末或液体气雾剂)、适于通过吹入给药(例如作为高度分散的粉末)或适于肠胃外给药(例如作为用于静脉注射、皮下注射或肌肉注射给药的无菌水或油性溶液或作为用于直肠给药的栓剂)的形式。例如,为口服使用而设计的组合物可以包含,例如,一或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0197] 适用于片剂制剂的药理学上可接受的赋形剂包括,例如,惰性稀释剂例如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙;造粒及崩解剂例如玉米淀粉或藻酸;粘合剂例如淀粉;润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉;防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯,以及抗氧化剂,例如抗坏血酸。片剂制剂可以是未经包衣的或经包衣的,从而或改进它们在胃肠道内的崩解以及所述活性组分的随后吸收,或改善它们的稳定性和/或外观,在两种情况下,都使用本领域中熟知的常规包衣剂及方法。

[0198] 口服使用的组合物可以以硬胶囊的形式,其中所述活性组分与惰性的固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土相混合,或以软胶囊的形式,其中所述活性组分与水或油例如花生油、液状石蜡或橄榄油相混合。

[0199] 水性混悬液一般包含与一或多种助悬剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯-吡咯烷酮、黄蓍胶及阿拉伯胶;分散剂或润湿剂例如卵磷脂或氧化烯与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、或氧化烯与长链脂族醇的缩合产物例如十七烯氧基鲸蜡醇、或氧化烯与来源于脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯、或氧化烯与来源于脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯一起的细粉状形式的活性组分。所述水性混悬液还可以包含一或多种防腐剂(例如,对羟基苯甲酸乙酯或丙酯、抗氧化剂(例如,抗坏血酸)、着色剂、调味剂、和/或甜味剂(例如,蔗糖、糖精或阿司帕坦)。

[0200] 油性混悬液可以通过将所述活性组分悬浮在植物油(例如,花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(例如,液状石蜡)中来配制。所述油性混悬液还可以包含增稠剂,例

如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂例如以上所列的那些以及调味剂从而提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸加以保存。

[0201] 适于通过加入水来制备水性混悬剂的可分散的粉剂及粒剂一般包含与分散剂或润湿剂、助悬剂以及一或多种防腐剂一起的所述活性组分。适当的分散剂或润湿剂以及助悬剂例如以上已提及的那些。还可以存在其他赋形剂例如甜味剂、调味剂及着色剂。

[0202] 本发明的药物组合物还可以以水包油乳剂的形式。所述油相可以为植物油,例如橄榄油或花生油,或者矿物油,例如液状石蜡或者任何这些的混合物。适当的乳化剂可以是,例如,天然存在的胶例如阿拉伯胶或黄蓍胶、天然存在的磷脂例如大豆、卵磷脂、来源于脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯(例如,脱水山梨糖醇单油酸酯)以及所述偏酯与氧化乙烯的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。所述乳剂还可以包含甜味剂、调味剂及防腐剂。

[0203] 糖浆剂及酏剂可以用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、阿司帕坦或蔗糖来配制,而且还可以包含缓和剂、防腐剂、调味剂和/或着色剂。

[0204] 栓剂制剂可以通过将所述活性组分与在常温下为固体而在直肠温度下为液体并因此在直肠中熔化从而释放所述药物的适当的无刺激性的赋形剂混合来制备。适当的赋形剂包括,例如,可可脂及聚乙二醇。

[0205] 局部制剂例如乳膏剂、软膏剂、凝胶剂以及水或油性溶液或混悬液一般可以通过使用本领域中熟知的常规方法将活性组分与常规的、局部可接受的载体或稀释剂一同配制来得到。

[0206] 通过吹入给药的组合物可以以高度分散的粉末的形式,其包含平均直径为例如30 μm 或更小的颗粒,该粉末本身或仅包含活性组分或者用一或多种生理学上可接受的载体例如乳糖加以稀释。然后,将用于吹入的粉末方便地保持在胶囊中,该胶囊包含例如1到50mg活性组分,供涡轮吸入装置使用,所述涡轮吸入装置例如用于已知药剂色甘酸钠的吹入的。

[0207] 通过吸入给药的组合物可以以常规加压气雾剂的形式,其被安排成作为包含高度分散的固体或液滴的气雾剂分配所述活性组分。可以使用常规的气雾剂推进剂例如挥发性氟代烃或烃以及将所述气雾剂装置方便地安排成分配经计量的量的活性组分。

[0208] 透皮给药的组合物可以以本领域普通技术人员所熟知的那些透过皮肤起作用的皮肤贴剂的形式。

[0209] 对于有关制剂的进一步的资料,参见Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch;Chairman of Editorial Board),Pergamon Press 1990的第5卷中的第25.2章,其在此特别引入作为参考。

[0210] 所述制剂可以包装于单位剂量或多次剂量容器中,例如密封的安瓿及管瓶,以及可以在冷冻干燥(冻干的)条件下存放,其仅需要在使用之前加入注射用无菌液体载体,例如水。即时注射溶液及混悬液可以从上文所描述过的种类的无菌粉剂、粒剂及片剂加以制备。优选的单位剂量制剂为包含所述活性组分的每日剂量或单位每日亚剂量,如以上本文所叙述的,或其适当的份额的那些。

[0211] 与一或多种赋形剂相混合从而制备单一剂量形式的本发明的化合物的量将必须取决于所治疗的受试者、所述病症或疾病状态的严重程度、给药速率、所述化合物的处置以及处方医生的判断而变化。在某些实施方案中,将适当量的式I-IV的化合物向进行癌症治

疗的哺乳动物给药。在某些实施方案中,以每日约0.001mg/kg体重到约60mg/kg体重的量进行给药。在另一个实施方案中,以每日0.5mg/kg体重到约40mg/kg体重的量进行给药。在有些情况下,低于上述范围的下限的剂量水平可能超过合适的量,而在其它情况下,即使可使用更大的剂量也不会引起任何不良副作用,条件是首先将这种更大的剂量分成数个小剂量用于在全天给药。对于有关给药途径及剂量范围的进一步的资料,参见Comprehensive Medicinal Chemistry(Corwin Hansch;Chairman of Editorial Board),Pergamon Press 1990的第5卷中的第25.3章,其在此特别引入作为参考。

[0212] 根据众所周知的药物原则,式I-IV的化合物的治疗性或预防性目的的剂量大小将自然地根据疾病状态的性质及严重程度、动物或患者的年龄及性别以及给药途径而变化。

[0213] 在本发明的另一个实施方案中,提供一种包含可用于治疗如上所述的病症的材料的制品或“试剂盒”。在某些实施方案中,所述试剂盒包括含有式I-IV化合物的容器。在某些实施方案中,本发明提供一种用于治疗过度增生性病症的试剂盒。在另一个实施方案中,本发明提供一种用于治疗或预防真菌或其他真核生物感染的试剂盒。所述试剂盒可以进一步包括在所述容器上的或随所述容器附的标签或包装插页。在某些实施方案中,所述标签或包装插页表明所述包含式I-IV的化合物的组合物可以用来例如治疗过度增生性病症或治疗真菌或其他真核生物感染。所述标签或包装插页还可以表明所述组合物可用于治疗其他病症。

[0214] 在某些实施方案中,所述试剂盒进一步包括容器。适当的容器包括,例如,瓶子、管瓶、注射器、水泡眼包装,等等。所述容器可以由各种材料例如玻璃或塑料形成。所述容器容纳有用于治疗所述疾病状态的有效量的式I-IV的化合物或其药物制剂,而且可以具有无菌进入孔(例如,所述容器可以为静脉注射溶液袋或具有可被皮下注射针穿过的塞子的管瓶)。

[0215] 可选地,或另外,所述试剂盒可以进一步包括包含药学上可接受的缓冲液例如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸缓冲盐水、林格氏液及葡萄糖溶液的第二容器。它可以进一步包括合乎商业及使用用户立场需要的其他材料,包括其他缓冲液、稀释剂、过滤器、针及注射器。

[0216] 所述试剂盒可以进一步包括关于式I-IV的化合物的以及如果存在,对于第二药物制剂的给药的用法指导说明。例如,如果所述试剂盒包含含有式I-IV的化合物的第一组合物以及第二药物制剂,所述试剂盒可以进一步包括对于向需要其的患者进行所述第一和第二药物组合物的同时、顺序或分开给药的用法指导说明。

[0217] 根据某些实施方案,所述试剂盒可以包括(a)其中包含有式I-IV的化合物的第一容器;以及任选地,(b)其中包含有第二药物制剂的第二容器,其中所述第二药物制剂包含具有例如抗过度增生或抗真菌活性的第二化合物。可选地,或另外,所述试剂盒可以进一步包括含有药学上可接受的缓冲液例如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸缓冲盐水、林格氏液及葡萄糖溶液的第三容器。它可以进一步包括合乎商业及使用用户立场需要的其他材料,包括其他缓冲液、稀释剂、过滤器、针及注射器。

[0218] 在某些其他实施方案中,其中所述试剂盒包含式I-IV化合物的药物制剂以及含有第二治疗剂的第二制剂,所述试剂盒可以包括用于容纳所述独立制剂的容器,例如,分隔开的瓶子或分隔开的箔材包;但是,所述独立组合物也可以容纳在单一的未分隔的容器内。一般地,所述试剂盒包括关于所述独立组分的给药的用法指导说明。当所述独立组分以不同

的剂量形式(例如,口服的以及胃肠外的)给药时,以不同的剂量间隔时间给药时,或当处方医生要求所述组合的各个组分的滴定时,所述试剂盒形式是特别有利的。

[0219] 在另一个实施方案中,所述试剂盒适于式I-IV化合物的固体口服形式的给药,例如如片剂或胶囊。这样的试剂盒包括,例如,许多单位剂量。这种试剂盒可以包括具有按它们的预期使用顺序指定的所述剂量的卡片。这种试剂盒的例子为“水泡眼包装”。水泡眼包装在包装工业中是大家所熟知的并广泛地用于包装药物单位剂量形式。如果需要,可以提供备忘录,例如以数字、字母或其他标记的形式或与表示在其中可以将所述剂量给药的治疗计划表中的日子的日程表插页一同的形式。

[0220] 尽管式I-IV化合物的主要价值是作为在温血动物(包括人类)中使用的治疗剂,但当需要抑制KSP驱动蛋白的作用的任何时候,它们也是有用的。因此,它们也可用作在新的生物试验的发展过程中的及在探求新的药理学试剂的过程中的药理学标准品。

[0221] 被本发明所包括的本发明的代表性化合物包括但不限于实施例的化合物及它们的药学上可接受的盐、溶剂合物、代谢物或前药。以下所给出的实施例是用来说明本发明的具体实施方案,并不意味着以任何方式限定说明书或权利要求书的范围。

实施例

[0222] 为了阐明本发明,包括以下实施例。然而,应理解的是这些实施例不限定本发明而仅仅意味着建议了一种实施本发明的方法。本领域技术人员将认识到所描述的化学反应可以轻易地修改用于制备许多其他本发明的KSP抑制剂,以及认为用于制备本发明化合物的替代方法在本发明范围之内。例如,可以通过对本领域技术人员显而易见的修改而成功地进行非例示性的根据本发明的化合物的合成,例如,通过适当地保护干扰性基团、通过运用除所描述的那些以外的本领域已知的其他适当的试剂,和/或通过进行反应条件的常规修改。可选地,在此所公开的或本领域已知的其他反应将被认识到对于制备本发明的其他化合物具有适用性。

[0223] 在以下所描述的实施例中,除非另外说明,所有温度均以摄氏温度给出。除非另外说明,试剂从商业供应商购置,例如Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI或Maybridge,并且不进一步纯化而使用其。四氢呋喃(THF)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)、甲苯、二噁烷及1,2-二氯乙烷(DCE)购自Aldrich,于Sure密封瓶中并以收到的试剂直接使用。

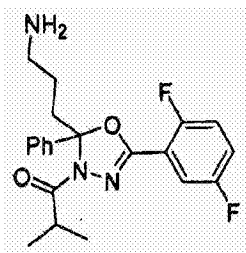
[0224] 以下所阐述的反应一般在无水溶剂中,在氮或氩正压下或配备有干燥管(除非另有说明)的条件下进行,而且所述反应烧瓶一般配备有橡胶隔片用于经由注射器导入底物及试剂。玻璃器皿经烘干和/或加热干燥处理。

[0225] 柱色谱在具有硅胶柱的Biotage系统(制造商:Dyax Corporation)上或在硅石SepPak柱(Waters)上进行。

[0226] 在以400MHz操作的Varian仪器上记录 ^1H -NMR谱。使用三甲基硅烷作为参照标准(0.00ppm),得到在 CDCl_3 、 d_6 -DMSO、 CD_3OD 或 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ 溶液下的 ^1H -NMR谱(以ppm报告)。当记录峰多重性时,使用以下缩写:s(单峰)、d(双峰)、t(三峰)、m(多重峰)、br(宽峰)、dd(双二重峰)及dt(双三重峰)。当给出时,偶合常数以赫兹(Hz)报告。

[0227] 实施例1

[0228]



[0229] 1-[2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噁二唑-3-基]-2-甲基丙烷-1-酮的合成

[0230] 步骤A：(4-氧代-4-苯基丁基)-氨基甲酸叔丁酯的制备：在-78℃下，向2-氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7.03g, 38mmol)在THF(130mL)中的溶液中加入溴化苯基镁(1.0M溶液, 50mL)。在-78℃下搅拌2小时后，加入HCl(2M, 35mL)来猝灭所述反应，然后将其升温到室温并用EtOAc(2×100mL)萃取所述水层。用盐水(50mL)洗涤所合并的有机物并用Na₂SO₄干燥、过滤及在减压下浓缩从而得到9.56g(96%收率)所希望的产物。

[0231] 步骤B：2,5-二氟苯甲酸酐肼的制备：向2,5-二氟苯甲酸(3.5g, 22mmol)在THF/DMF(20mL/20mL)中的溶液中加入EDCI(4.7g, 24mmol)、DMAP(50mg)及NH₂NHBoc(3.07g, 23.2mmol)。搅拌16小时后，用水(30mL)猝灭所述反应并用EtOAc(30mL)稀释。然后用HCl(0.5M, 20mL)、饱和NaHCO₃(20mL)及盐水(20mL)洗涤所述有机层。然后将所述有机层用Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩从而得到粗制的经Boc保护的产物，然后将其在0℃溶解于DCM(60mL)。将TFA(50mL)加入到上述DCM溶液中。搅拌2小时后，将所述反应混合物浓缩而后将所述残余物溶解于DCM(60mL)中。将所述溶液用饱和NaHCO₃(40mL)洗涤并用Na₂SO₄干燥、过滤及在减压下浓缩从而得到所希望的粗制产物。

[0232] 步骤C：{4-[(2,5-二氟苯甲酰基)-亚联氨基]-4-苯基丁基}-氨基甲酸叔丁酯的制备：向(4-氧代-4-苯基丁基)-氨基甲酸叔丁酯(3.2g, 12.2mmol)及2,5-二氟苯甲酸酐肼(2.1g, 12mmol)在EtOH(40mL)中的溶液中加入HOAc(0.5mL)。然后将所述反应加热到回流并搅拌3天。然后将所述反应混合物冷却到室温并浓缩从而得到所希望的产物(5.1g)。

[0233] 步骤D：{3-[5-(2,5-二氟苯基)-3-异丁酰基-2-苯基-2,3-二氢-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯的制备：向{4-[(2,5-二氟苯甲酰基)-亚联氨基]-4-苯基丁基}-氨基甲酸叔丁酯(420mg, 1.01mmol)在DCE(2mL)中的溶液中加入异丁酸酐(2mL)。然后将所述反应混合物密封并加热到110℃且搅拌5小时。然后将所述反应冷却并浓缩。用快速柱色谱法(12:1己烷/EtOAc)将所述残余物纯化从而得到所述产物(200mg, 41%)。

[0234] 步骤E：1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮的制备：在0℃下向{3-[5-(2,5-二氟苯基)-3-异丁酰基-2-苯基-2,3-二氢-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.123mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。搅拌10分钟后，将所述反应浓缩而后用制备型薄层色谱法(10:1:0.2EtOAc/MeOH/30%NH₄OH)将所述残余物纯化从而得到所希望的产物(25mg, 53%)。测得

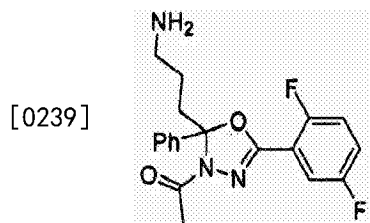
[0235] MS ESI(+)*m/z* 388(M+1);

[0236] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.59(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.39(m, 3H), 7.18(m, 2H), 3.17(m, 1H, J=7Hz), 3.02(m, 1H), 2.8(br, 2H), 2.56(m, 1H), 1.8(br, 2H), 1.6(m, 2H), 1.2(d, 3H,

$J=7\text{Hz}$), 1.13(d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

[0237] 以下化合物以类似方式用适当的酰肼及酸酐加以合成。

[0238] 实施例2

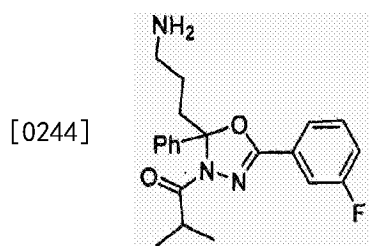


[0240] 1-[2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噁二唑-3-基]-乙酮

[0241] 测得

[0242] MS ESI(+) m/z 360(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.58(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.37(m, 3H), 7.18(m, 2H), 3.05(m, 1H), 2.9(m, 2H), 2.56(m, 1H), 2.28(s, 3H), 1.7(m, 2H).

[0243] 实施例3

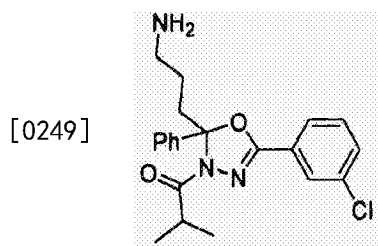


[0245] 1-[2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噁二唑-3-基]-2-甲基丙烷-1-酮

[0246] 测得

[0247] MS ESI(+) m/z 370(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.67(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.56(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.42(m, 1H), 7.35(m, 3H), 7.2(m, 1H), 3.35(m, 1H, $J=7\text{Hz}$), 3.05(m, 1H), 2.85(t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 2.52(m, 1H), 1.62(m, 2H), 1.17(d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.11(d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

[0248] 实施例4



[0250] 1-[2-(3-氨基丙基)-5-(3-氯苯基)-2-苯基-[1,3,4]噁二唑-3-基]-2-甲基丙烷-1-酮

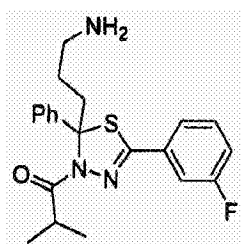
[0251] 测得

[0252] MS ESI(+) m/z 386(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.86(s, 1H), 7.77(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.54(m, 2H), 7.46(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.4-7.34(m, 4H), 3.37(m, 1H, $J=7\text{Hz}$), 3.05(m, 1H), 2.81(br, 2H), 2.52(m, 1H), 2.39(br, 3H), 1.61(m, 2H), 1.19(d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.13(d,

3H, J=7Hz).

[0253] 实施例5

[0254]



[0255] 1-[2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-基]-2-甲基丙烷-1-酮的合成

[0256] 步骤A: {3-[5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯的制备:在室温下向(4-氧代-4-苯基丁基)-氨基甲酸叔丁酯(2.2g, 8.5mmol)在乙醇/DCM(30mL/10mL)中的溶液中加入3-氟硫代苯甲酸酰肼(Takasugi, J.J.; Buckwalter, B.L欧洲专利EP 1004241, 2004)(1.2g, 7.1mmol)。搅拌3天后,将所述反应混合物浓缩并用快速柱色谱法(20:1己烷/EtOAc)纯化从而得到所述产物(2.65g, 90%)。

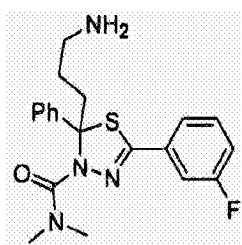
[0257] 步骤B: {3-[5-(3-氟苯基)-3-异丁酰基-2-苯基-2,3-二氢-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯的制备:向{3-[5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(400mg, 0.96mmol)在DCM(4mL)中的溶液中加入三乙胺(130mg, 1.3mmol),接着加入异丁酰氯(130mg, 1.3mmol)。搅拌1小时后,通过加入甲醇(0.1mL)猝灭所述反应。将所述反应混合物浓缩并用快速柱色谱法(15:1己烷/EtOAc)纯化从而得到所述产物(350mg, 75%)。

[0258] 步骤C: 1-[2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-基]-2-甲基丙烷-1-酮的制备:在0℃下将HCl(1mL, 4M在二噁烷中)加入到{3-[5-(3-氟苯基)-3-异丁酰基-2-苯基-2,3-二氢-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.21mmol)中。搅拌0.5小时后,将所述反应浓缩从而得到作为二盐酸盐的所希望的产物。测得

[0259] MS ESI(+) m/z 386(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.51(s, 2H), 7.55(m, 2H), 7.4-7.2(m, 6H), 7.15(m, 1H), 3.43(m, 2H), 3.06(m, 2H), 2.4(m, 1H), 2.1(m, 1H), 1.8(br, 1H), 1.2(d, 3H, J=7Hz), 1.1(d, 3H, J=7Hz)。

[0260] 实施例6

[0261]



[0262] 2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-甲酸二甲基酰胺

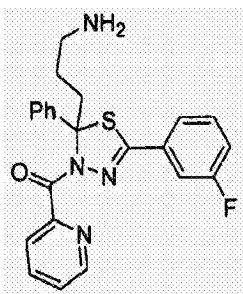
[0263] 以类似于实施例5中所描述的方式,用二甲基氨基甲酰氯替换异丁酰氯合成该化合物。测得

[0264] MS ESI(+) m/z 387(M+1); ^1H NMR(二-TFA盐, 400MHz, CDCl_3) δ 7.7(s, 3H), 7.5-7.2

(m, 8H), 7.15(m, 1H), 6.75(br, 3H), 3.2-2.9(m, 3H), 3.02(s, 6H), 2.38(m, 1H), 2.1(m, 1H), 1.8(m, 1H).

[0265] 实施例7

[0266]



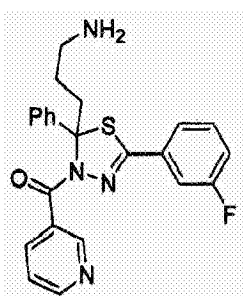
[0267] [2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-基]-吡啶-2-基-甲酮的合成

[0268] 在室温下向{3-[5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.72mmol)在DMF/THF(2mL/2mL)中的溶液中加入吡啶甲酸(100mg, 0.9mmol)、EDCI(170mg, 0.87mmol)、HOBt一水合物(130mg, 0.87mmol)、三乙胺(88mg, 0.87mmol)及DMAP(2mg)。搅拌1小时后, 将EtOAc(20mL)及饱和NaHCO₃(10mL)加入到所述反应溶液中。将各相分离而后用EtOAc(2×10mL)萃取所述水层。将所合并的有机物用Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法(8:1己烷/EtOAc)将所述残余物纯化从而得到经Boc保护的产物(130mg, 35%)。将51mg所述产物冷却到0℃, 向其加入HCl(1mL, 4M, 在二噁烷中)。搅拌0.5小时后, 将所述反应浓缩从而得到作为三盐酸盐的所希望的产物。测得

[0269] MS ESI(+)m/z 421(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ9.05(s, 1H), 8.6-8.2(m, 5H), 7.85(s, 1H), 7.7(m, 2H), 7.4-7.2(m, 9H), 7.1(m, 1H), 3.7(m, 1H), 3.2(m, 1H), 3.06(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.1(m, 2H).

[0270] 实施例8

[0271]



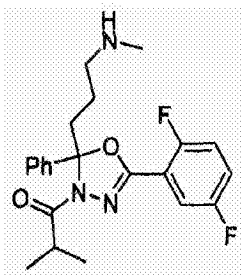
[0272] [2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-基]-吡啶-3-基-甲酮

[0273] 以类似于实施例7中所描述的方式合成该化合物的三盐酸盐。测得

[0274] MS ESI(+)m/z 421(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ9.6(s, 1H), 8.81(s, 2H), 8.43(s, 3H), 7.81(br, 1H), 7.6(m, 2H), 7.4-7.3(m, 5H), 7.2(m, 1H), 7.15(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 1H), 2.4(m, 1H), 2.15(m, 2H).

[0275] 实施例9

[0276]



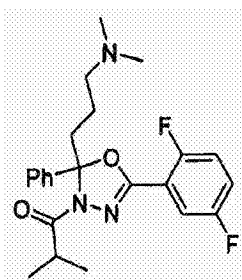
[0277] 1-[5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-甲基氨基丙基)-2-苯基-[1,3,4]噁二唑-3-基]-2-甲基丙烷-1-酮的合成

[0278] 向{3-[5-(2,5-二氟苯基)-3-异丁酰基-2-苯基-2,3-二氢-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丙基}-甲基氨基甲酸叔丁酯(13mg, 0.027mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入预先用己烷洗涤过的NaH(14mg, 0.58mmol, 在矿物油中的60%分散液)。在室温下搅拌30分钟后, 加入甲基碘(23mg, 0.16mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌30分钟, 然后用饱和NaHCO₃(20mL)稀释。用乙酸乙酯(2×30mL)萃取所述混合物。将所合并的有机物用盐水(20mL)洗涤、用Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法(在己烷中的8%到20%乙酸乙酯)将所述残余物纯化从而得到经Boc保护的产物(6.6mg, 48%)。在0℃下, 向在二氯甲烷(1mL)中的该产物加入TFA(6μL)。30分钟后, 加入更多的TFA(100μL)并将所述混合物搅拌1小时。将所述反应混合物在N₂流下浓缩, 用二氯甲烷(20mL)稀释并用10%Na₂CO₃(20mL)洗涤。用二氯甲烷(2×30mL)萃取所述混合物。将所合并的有机物用Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法(6:2:92甲醇/三乙胺/乙酸乙酯)将所述残余物纯化从而得到黄色薄膜状的最最终产物(3.8mg, 72%)。测得

[0279] MS ESI(+)m/z 402(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ7.57(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.36(m, 3H), 7.16(m, 2H), 3.37(m, 1H), 3.03(m, 1H), 2.68(m, 2H), 2.54(m, 1H), 2.42(s, 3H), 1.66(m, 2H), 1.20(d, 3H, J=6Hz), 1.14(d, 3H, J=7Hz)。

[0280] 实施例10

[0281]



[0282] 1-[5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-二甲基氨基丙基)-2-苯基-[1,3,4]噁二唑-3-基]-2-甲基丙烷-1-酮的合成

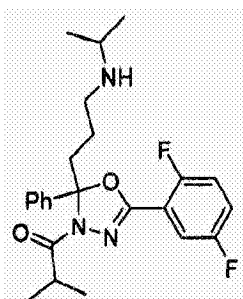
[0283] 向1-[2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噁二唑-3-基]-2-甲基丙烷-1-酮(9mg, 0.023mmol)在MeOH(0.5mL)中的溶液中加入多聚甲醛(paraformaldehyde)(11mg, 0.35mmol)。将所述反应混合物加热到70℃并搅拌2小时。冷却到室温后, 加入氰基硼氢化钠的溶液(0.070mL, 0.070mmol, 1M, 在THF中)。将所述混合物搅拌20分钟, 然后用半饱和的NaCl(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将所合并的有机

物用饱和NaCl洗涤、用Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法(2:40:60三乙胺/乙酸乙酯/己烷)将所述残余物纯化从而得到所述产物(5.1mg, 53%)。测得

[0284] MS ESI(+)m/z 416(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ7.57(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.36(m, 3H), 7.16(m, 2H), 3.37(m, 1H) 3.01(m, 1H), 2.51(m, 1H), 2.34(m, 2H), 2.20(s, 6H), 1.66(m, 2H), 1.20(d, 3H, J=6Hz), 1.14(d, 3H, J=7Hz).

[0285] 实施例11

[0286]



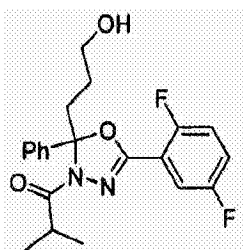
[0287] 1-[5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-异丙基氨基丙基)-2-苯基-[1,3,4]噁二唑-3-基]-2-甲基丙烷-1-酮的合成

[0288] 向1-[2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噁二唑-3-基]-2-甲基丙烷-1-酮(12mg, 0.031mmol)在乙腈(0.5mL)中的溶液中加入丙酮(60μL, 0.082mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(10mg, 0.045mmol)。在室温下搅拌45分钟后,加入更多的三乙酰氧基硼氢化钠(10mg, 0.045mmol)。在室温下将所述混合物搅拌5小时。将所述反应混合物用10% Na₂CO₃(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将所合并的有机物用盐水(45mL)洗涤、用Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法(在己烷中的40%到100%乙酸乙酯,含有2%三乙胺)将所述残余物纯化从而得到所述最终产物(3.3mg, 25%)。测得

[0289] MS ESI(+)m/z 430(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ7.56(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.36(m, 3H), 7.15(m, 2H), 3.36(m, 1H), 3.01(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.67(m, 2H), 2.53(m, 1H), 1.66(m, 2H), 1.20(d, 3H, J=7Hz), 1.14(d, 3H, J=6Hz), 1.04(d, 6H, J=6Hz).

[0290] 实施例12

[0291]



[0292] 1-[5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-2-苯基-[1,3,4]噁二唑-3-基]-2-甲基丙烷-1-酮的合成

[0293] 步骤A: 4-羟基-1-苯基丁烷-1-酮的制备: 在-78℃下向二氢呋喃-2-酮(5.71g, 66mmol)在乙醚(70mL)中的溶液中缓慢加入苯基锂(24mL, 40mmol, 1.67M在环己烷/乙醚中的溶液)。在-78℃下搅拌2小时后,通过加入10% NH₄Cl(35mL)将所述反应混合物猝灭。将所述混合物升温到室温并分离各层。用乙醚(2×40mL)萃取所述水层。将所合并的有机物用水

(2×40mL)洗涤、用Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法(2:3己烷/乙酸乙酯)将所述残余物纯化从而得到浅黄色油状的所述产物(6.4g, 97%)。

[0294] 步骤B: 4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-苯基丁烷-1-酮的制备: 向4-羟基-1-苯基-丁烷-1-酮(3.29g, 20mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入叔丁基氯二甲基-甲硅烷(4.5g, 30mmol)及咪唑(4.1g, 60mmol)。在室温下搅拌14小时后, 将所述反应混合物用乙醚(150mL)稀释并用1M HCl(2×70mL)、水(2×70mL)及盐水(100mL)洗涤。将所合并的有机物用Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法(在己烷中的6%乙酸乙酯)将所述残余物纯化从而得到无色油状的所述产物(5g, 90%)。

[0295] 步骤C: 2,5-二氟苯甲酸[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-苯基亚丁基]-酰肼的制备: 向4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-苯基丁烷-1-酮(420mg, 1.5mmol)在EtOH(4mL)中的溶液中加入2,5-二氟苯甲酸酰肼(260mg, 1.5mmol)及乙酸(0.07mL, 1.2mmol)。在90℃下搅拌所述反应混合物5小时后, 加入更多的乙酸(0.1mL)。在90℃将所述混合物搅拌40小时然后在减压下浓缩。将起始原料及产物的混合物在不进一步纯化的情况下转到下一步骤。

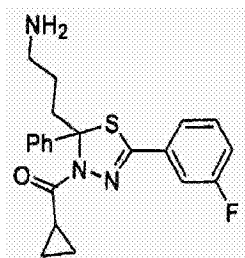
[0296] 步骤D: 1-[5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-2-苯基-[1,3,4]噁二唑-3-基]-2-甲基丙烷-1-酮的制备: 向来自前述步骤的粗制2,5-二氟苯甲酸[4-(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-1-苯基亚丁基]-酰肼(200mg)在二氯乙烷(1mL)中的溶液中加入异丁酸酐(73mg, 0.46mmol)。在110℃下加热8小时后, 将所述混合物在减压下浓缩。将所述残余物进行色谱处理(在己烷中的7%乙酸乙酯)从而得到经硅烷保护的产物(44mg)。向该产物(28mg, 0.056mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中加入48%HF水溶液(50μL)。在室温下搅拌30分钟后, 将所述混合物用饱和NaHCO₃(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将所合并的有机物用Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法(在己烷中的30%乙酸乙酯)将所述残余物纯化从而得到无色薄膜状的所述产物(9mg, 45%)。测得

[0297] MS ESI(+)m/z 389(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.57(m, 2H), 7.51(m, 1H), 7.39(m, 3H), 7.16(m, 2H), 3.72(m, 2H), 3.37(m, 1H), 3.06(m, 1H), 2.62(m, 1H), 1.77(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.21(d, 3H, J=7Hz), 1.15(d, 3H, J=7Hz)。

[0298] 按此前在实施例5或6中描述的方法, 使用适当的硫代酰肼、酮及酰基氯或氨基甲酰氯制备以下实施例。

[0299] 实施例13

[0300]



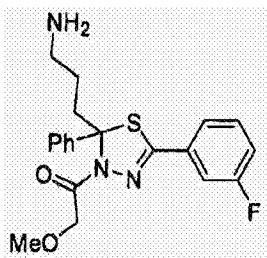
[0301] [2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噁二唑-3-基]-环丙基甲酮

[0302] 测得

[0303] MS APCI(+)m/z 384(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.40(br, 2H), 7.52(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.35(m, 4H), 7.22(m, 1H), 7.13(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.04(m, 1H), 2.98(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.09(m, 1H), 1.79(m, 2H), 1.20(m, 1H), 0.85(m, 2H)。

[0304] 实施例14

[0305]



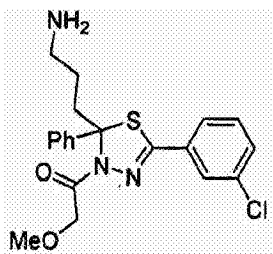
[0306] 1-[2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-基]-2-甲氧基乙酮

[0307] 测得

[0308] MS APCI(+) m/z 387(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.37(br, 2H), 7.52(m, 2H), 7.34(m, 5H), 7.23(m, 1H), 7.15(m, 1H), 4.66(d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 4.44(d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 3.56(m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.15(m, 1H), 3.07(m, 1H), 2.44(m, 1H), 2.13(m, 1H), 1.92(m, 1H).

[0309] 实施例15

[0310]



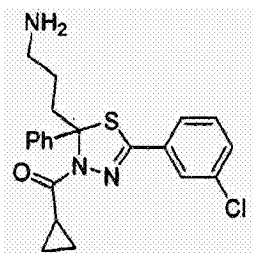
[0311] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基乙酮

[0312] 测得

[0313] MS APCI(+) m/z 404, 406(M+1, Cl类型); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.38(br, 2H), 7.65(s, 1H), 7.52(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.47(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.41(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.32(m, 3H), 7.24(m, 1H), 4.67(d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 7.45(d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 3.57(m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.16(m, 1H), 3.07(m, 1H), 2.44(m, 1H), 2.13(m, 1H), 1.93(m, 1H).

[0314] 实施例16

[0315]



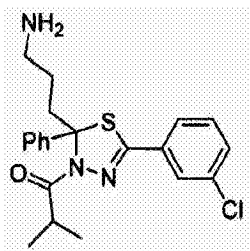
[0316] (2-(3-氨基丙基)-5-(3-氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(环丙基)甲酮

[0317] 测得

[0318] MS APCI(+) m/z 400, 402(M+1, Cl类型); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.40(br, 2H), 7.71(s, 1H), 7.50(m, 3H), 7.40(d, 1H), 7.34(m, 3H), 7.23(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.03(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.43(m, 1H), 2.09(m, 1H), 1.79(m, 1H), 1.2(m, 1H), 0.86(m, 3H).

[0319] 实施例17

[0320]



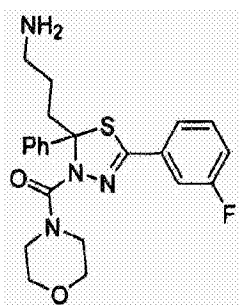
[0321] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮

[0322] 测得

[0323] MS APCI(+) m/z 402, 404(M+1, Cl类型); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.49(br, 2H), 7.67(s, 1H), 7.51(m, 3H), 7.41(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.33(m, 3H), 7.23(m, 1H), 3.44(m, 2H), 3.07(m, 2H), 2.43(m, 1H), 2.12(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.20(d, 3H, $J=6\text{Hz}$), 1.12(d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

[0324] 实施例18

[0325]



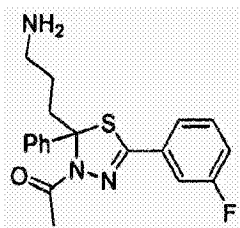
[0326] [2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-基]-吗啉-4-基-甲酮

[0327] 测得

[0328] MS APCI(+) m/z 429(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.43(br, 2H), 7.56(d, 2H), 7.34(m, 5H), 7.24(m, 1H), 7.11(m, 1H), 3.71(m, 4H), 3.56(m, 4H), 3.30(m, 1H), 3.03(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.41(m, 1H), 2.08(m, 1H), 1.89(m, 1H).

[0329] 实施例19

[0330]



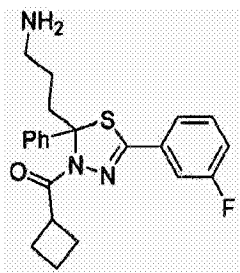
[0331] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)乙酮的合成

[0332] 测得

[0333] MS ESI(+) m/z 358(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.48(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.42(d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 7.36(m, 4H), 7.28(d, 1H), 7.14(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.87(m, 1H), 2.53(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.39(m, 1H), 1.94(m, 1H), 1.56(m, 1H).

[0334] 实施例20

[0335]



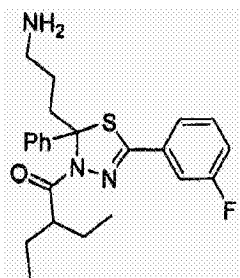
[0336] (2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(环丁基)甲酮

[0337] 测得

[0338] MS ESI(+) m/z 398(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.46(d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7.41(d, 1H, $J=11\text{Hz}$), 7.35(m, 4H), 7.27(m, 1H), 7.13(m, 1H), 3.87(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.88(m, 1H), 2.39(m, 1H), 2.26(m, 4H), 2.02(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.82(m, 1H), 1.56(m, 1H).

[0339] 实施例21

[0340]



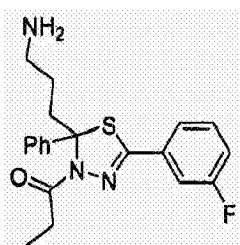
[0341] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-乙基丁烷-1-酮

[0342] 测得

[0343] MS ESI(+) m/z 414(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.50(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.40(m, 3H), 7.33(m, 2H), 7.25(m, 1H), 7.14(m, 1H), 3.26(m, 2H), 2.98(m, 2H), 2.58(br, 2H), 2.42(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.71(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.51(m, 3H), 0.95(t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 0.83(t, 3H, $J=7\text{Hz}$).

[0344] 实施例22

[0345]



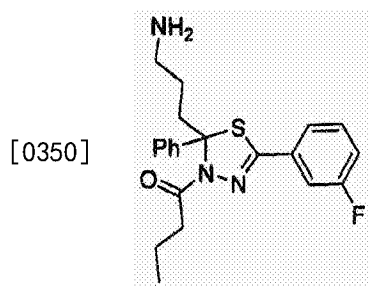
[0346] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)丙烷-1-酮

[0347] 测得

[0348] MS ESI(+) m/z 372(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.44(m, 2H), 7.37(m, 5H), 7.27(m, 1H), 7.14(m, 1H), 3.21(m, 1H), 2.84(m, 4H), 2.58(br, 2H), 2.39(m, 1H), 1.92(m, 1H),

1.55(m,1H),1.15(t,3H,J=7Hz).

[0349] 实施例23

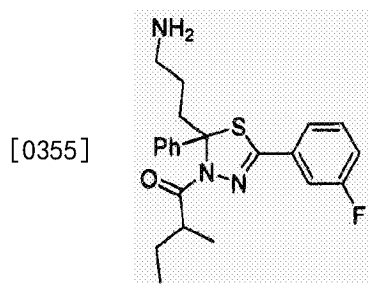


[0351] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)丁烷-1-酮

[0352] 测得

[0353] MS ESI(+) m/z 386(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.45(m,3H), 7.38(m,2H), 7.33(d,2H), 7.27(m,1H), 7.13(m,1H), 3.21(m,1H), 2.86(br,2H), 2.77(m,4H), 2.39(m,1H), 1.94(m,1H), 1.68(m,1H), 1.55(m,2H), 0.97(t,3H,J=7Hz).

[0354] 实施例24

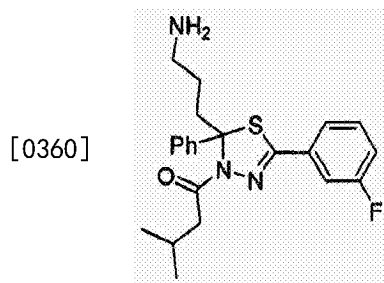


[0356] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丁烷-1-酮

[0357] 测得

[0358] MS ESI(+) m/z 400(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.44(m,3H), 7.34(m,4H), 7.26(m,1H), 7.14(m,1H), 3.36(m,1H), 3.23(m,1H), 2.86(br,2H), 2.39(m,3H), 1.93(m,1H), 1.75(m,1H), 1.54(m,1H), 1.43(m,1H), 1.17(dd,3H,J=6.9Hz,12.3Hz), 0.90(dt,3H,J=7.4Hz,37.6Hz).

[0359] 实施例25



[0361] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-3-甲基丁烷-1-酮

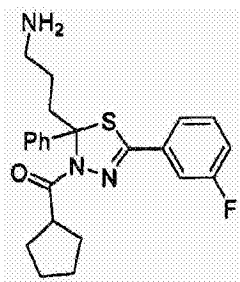
[0362] 测得

[0363] MS ESI(+) m/z 400(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.45(m,2H), 7.38(m,3H), 7.32

(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.14(m, 1H), 3.45(br, 2H), 3.23(m, 1H), 2.87(m, 2H), 2.74(dd, 1H, J=7Hz, 15Hz), 2.63(dd, 1H, J=7Hz, 15Hz), 2.39(m, 1H), 2.17(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.56(m, 1H), 0.95(m, 6H).

[0364] 实施例26

[0365]



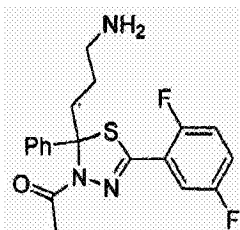
[0366] (2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(环戊基)甲酮

[0367] 测得

[0368] MS ESI(+)m/z 412(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.45(m, 2H), 7.38(m, 3H), 7.32(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.13(m, 1H), 3.61(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.85(m, 2H), 2.40(m, 3H), 1.95(m, 3H), 1.82(m, 1H), 1.63(m, 6H).

[0369] 实施例27

[0370]



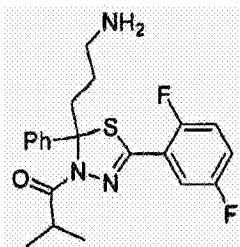
[0371] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)乙酮

[0372] 测得

[0373] MS ESI(+)m/z 376(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.59(m, 1H), 7.40(m, 4H), 7.30(m, 1H), 7.13(m, 2H), 3.20(m, 1H), 2.89(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.38(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.57(m, 1H).

[0374] 实施例28

[0375]



[0376] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮

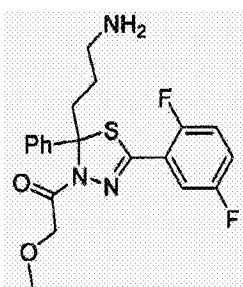
[0377] 测得

[0378] MS ESI(+)m/z 404(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.55(m, 1H), 7.42(m, 2H), 7.34(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.10(m, 2H), 3.48(m, 1H), 3.20(m, 2H), 2.88(m, 1H), 2.34(m, 1H), 1.97

(m, 1H), 1.55(m, 1H), 1.18(d, 3H, J=8Hz), 1.16(d, 3H, J=8Hz).

[0379] 实施例29

[0380]



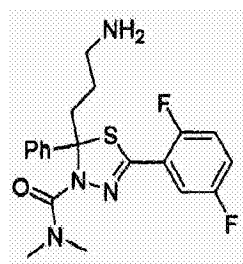
[0381] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基乙酮

[0382] 测得

[0383] MS ESI(+)m/z 406(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.53(m, 1H), 7.45(m, 2H), 7.35(m, 2H), 7.28(m, 1H), 7.12(m, 2H), 4.55(d, 1H, J=16Hz), 4.48(d, 1H, J=16Hz), 3.46(s, 3H), 3.28(m, 1H), 2.89(m, 2H), 2.40(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.58(m, 1H).

[0384] 实施例30

[0385]



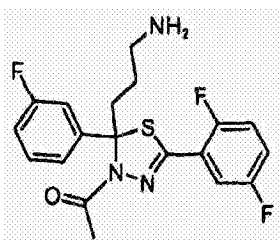
[0386] 2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N,N-二甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺

[0387] 测得

[0388] MS ESI(+)m/z 405(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.51(m, 2H), 7.45(m, 1H), 7.34(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.07(m, 2H), 3.12(m, 1H), 3.01(s, 6H), 2.85(m, 1H), 2.36(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.26(m, 1H).

[0389] 实施例31

[0390]



[0391] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)乙酮

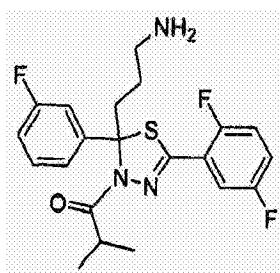
[0392] 测得

[0393] MS ESI(+)m/z 394(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.57(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.23(d, 1H, J=8Hz), 7.11(m, 3H), 6.97(m, 1H), 3.31(m, 2H), 3.19(m, 1H), 2.89(m, 2H), 2.43(s,

3H), 2.31(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.58(m, 1H).

[0394] 实施例32

[0395]



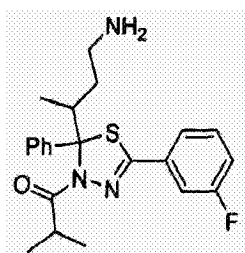
[0396] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮

[0397] 测得

[0398] MS ESI(+) m/z 422(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.55(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.23(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.11(m, 3H), 6.96(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.18(m, 1H), 2.92(m, 1H), 2.88(m, 1H), 2.45(br, 2H), 2.31(m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.52(m, 1H), 1.20(d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.18(d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

[0399] 实施例33

[0400]



[0401] 1-(2-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮(非对映异构体A)

[0402] 步骤A: 3-甲基-4-氧代-4-苯基丁基氨基甲酸叔丁酯的制备: 在 -78°C 下向3-甲基-2-吡咯烷酮(5.0g, 50.4mmol)在无水THF(100mL)中的溶液中加入正丁基锂(2.1M溶液, 25.2mL, 53mmol)。将所述混合物搅拌30min, 然后用Boc-酸酐(11.01g, 50.4mmol)在无水THF(50mL)中的溶液处理。在 -78°C 下3小时后, 经由套管加入溴化苯基镁(1.0M溶液, 65.6mL, 65.6mmol)。在 -78°C 下另外3小时后, 将所述混合物用2N HCl(100mL)处理, 升温到室温而后用乙酸乙酯($3 \times 100\text{mL}$)萃取。将所合并的有机相用盐水(100mL)洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将所述残余物进行色谱处理(9:1到4:1己烷/乙酸乙酯)从而得到黄色油状的产物(2.6g, 18%)。

[0403] 步骤B: 3-(5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丁基氨基甲酸叔丁酯的制备: 向3-氟苯甲酸硫代酰肼(3-fluorobenzothiohydrazide)(300mg, 1.76mmol)在乙醇/DCM(6mL/2mL)中的溶液中加入3-甲基-4-氧代-4-苯基丁基氨基甲酸叔丁酯(538mg, 1.94mmol)。在室温下搅拌16小时后, 加入乙酸(3滴)而后将所述混合物搅拌另外48小时。然后将所述反应混合物在减压下浓缩并进行色谱处理(9:1己烷/乙酸乙酯)从而得到黄色泡沫状的作为非对映异构体混合物的产物(366mg, 48%)。

[0404] 步骤C: 3-(5-(3-氟苯基)-3-异丁酰基-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丁

基氨基甲酸叔丁酯的制备:向3-(5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丁基氨基甲酸叔丁酯(50mg, 116mmol)在无水DCM(5mL)中的溶液中加入异丁酰氯(16μL, 151mmol),接着加入三乙胺(21μL, 151mmol)。在室温下搅拌16小时后,将所述混合物在饱和NaHCO₃(20mL)与DCM(20mL)之间分配。用DCM(10mL)萃取所述水层并将所合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥以及在减压下浓缩。将所述残余物进行色谱处理(19:1,己烷/乙酸乙酯)从而得到两个非对映异构体对,非对映异构体对A(极性较大,13.1mg)及非对映异构体对B(极性较小,11mg)。

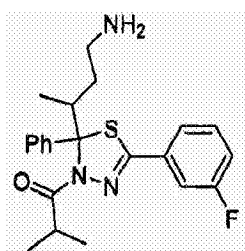
[0405] 步骤D:1-(2-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮(非对映异构体对A)的制备:向来自前述步骤的非对映异构体对A(13.1mg, 0.026mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.5mL)。在室温下搅拌2小时后,将所述混合物在减压下浓缩而后在饱和NaHCO₃(20mL)及乙酸乙酯(20mL)之间分配。将所述水层用乙酸乙酯(10mL)萃取而后将所合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥以及在减压下浓缩从而得到浅黄色油状的作为非对映异构体对的产物(10mg, 96%)。

[0406] 测得

[0407] MS ESI(+)m/z 400(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ7.72(m, 2H), 7.48(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.34(m, 2H), 7.25(m, 1H), 7.16(m, 1H), 3.76(m, 1H), 3.34(m, 1H), 2.91(br, 1H), 2.30(br, 1H), 1.68(m, 1H), 1.37(m, 1H), 1.13(m, 6H), 0.98(m, 3H), 0.88(m, 1H)。

[0408] 实施例34

[0409]



[0410] 1-(2-(4-氨基丁烷-2-基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮(非对映异构体对B)

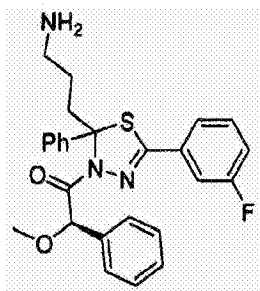
[0411] 按实施例33中所描述的方法用极性较小的非对映异构体对B进行制备。测得

[0412] MS ESI(+)m/z 400(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ7.71(m, 2H), 7.48(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.34(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.16(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.34(m, 1H, J=6Hz), 2.93(br, 1H), 2.85(br, 1H), 2.52(br, 1H), 1.66(m, 1H), 1.26(m, 1H), 1.12(dd, 6H, J=6.8Hz, 14Hz), 0.96(d, 3H, J=7Hz), 0.84(m, 1H)。

[0413] 按此前在实施例7中所描述的方法用适当的硫代酰肼、酮及羧酸制备以下实施例。

[0414] 实施例35

[0415]



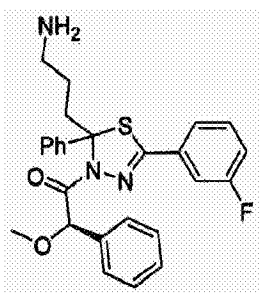
[0416] (2R)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基-2-苯基乙酮(非对映异构体A)

[0417] 与(R)-2-甲氧基-2-苯乙酸偶合得到非对映异构体产物,将其使用硅胶色谱法(4:1己烷/乙酸乙酯)分离。将所述极性较大的非对映异构体(经Boc保护的非对映异构体A)按实施例7的方法进行叔丁氧羰基基团的去除处理从而得到作为二HCl盐的产物。测得

[0418] MS ESI(+) m/z 464(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.51(br s, 3H), 7.4-7.0(m, 14H), 5.60(s, 1H), 3.8-3.1(m, 6H), 2.6-1.9(m, 3H)。

[0419] 实施例36

[0420]



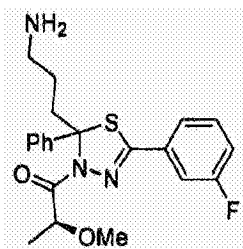
[0421] (2R)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基-2-苯基乙酮(非对映异构体B)

[0422] 按实施例35中所描述的方法使用所述极性较小的非对映异构体(经Boc保护的非对映异构体B)进行制备。测得

[0423] MS ESI(+) m/z 464(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.30(br s, 3H), 7.6-7.1(m, 14H), 5.54(s, 1H), 3.4-2.3(m, 8H), 1.7(m, 1H)。

[0424] 实施例37

[0425]



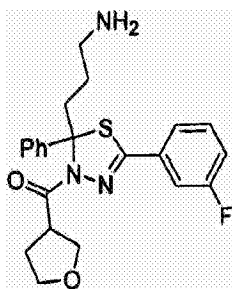
[0426] 1-[2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-基]-2-(S)-甲基氧丙烷-1-酮

[0427] 得到非对映异构体的混合物。测得

[0428] MS ESI(+) m/z 402(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.47(br, 4H), 7.50(m, 4H), 7.35(m, 10H), 7.22(m, 2H), 7.15(m, 2H), 4.66(m, 2H), 3.54(m, 2H), 3.38(s, 3H), 3.22(s, 3H), 3.12(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.15(m, 2H), 1.88(m, 1H), 1.78(m, 1H), 1.54(d, 3H, $J=6\text{Hz}$), 1.37(d, 3H, $J=7\text{Hz}$)。

[0429] 实施例38

[0430]



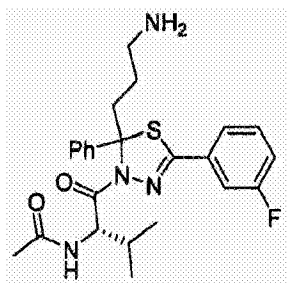
[0431] [2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-基]-(四氢呋喃-3-基)-甲酮

[0432] 得到非对映异构体的混合物:测得

[0433] MS ESI(+)m/z 414(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.19(br, 3H), 7.52(m, 2H), 7.35(m, 5H), 7.24(m, 1H), 7.14(m, 1H), 4.06-3.73(m, 5H), 3.5-3.3(m, 2H), 3.2-2.9(m, 2H), 2.45-2.05(m, 4H).

[0434] 实施例39

[0435]



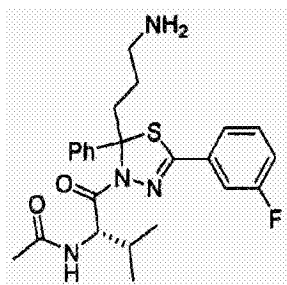
[0436] N-((S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)乙酰胺(非对映异构体A)

[0437] 与N-乙酰基L-缬氨酸偶合得到非对映异构体产物,将其使用硅胶色谱法(1:1己烷:乙酸乙酯)分离。将所述极性较大的非对映异构体(经Boc保护的非对映异构体A)按实施例7的方法进行叔丁氧羰基基团的去除处理从而得到作为二HCl盐的产物。测得

[0438] MS ESI(+)m/z 457(M+1); ^1H NMR(400MHz, 10:1 CDCl_3 : CD_3OD) δ 7.52-7.16(m, 8H), 7.20(m, 1H), 5.13(d, 1H, J=4Hz), 3.31-2.92(m, 2H), 2.98(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.07(s, 3H), 1.84(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.41(m, 1H), 1.08(d, 3H, J=6.3Hz), 0.87(d, 3H, J=7.0Hz).

[0439] 实施例40

[0440]



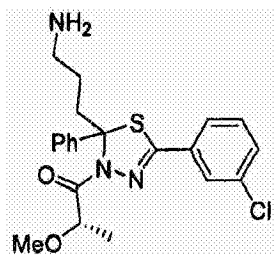
[0441] N-((S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)乙酰胺(非对映异构体B)

[0442] 按实施例39中所描述的方法使用所述极性较小的非对映异构体(经Boc保护的非对映异构体B)进行制备。测得

[0443] MS ESI(+) m/z 457(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.33(br s, 3H), 7.50–7.13(m, 8H), 6.76(m, 1H), 5.43(m, 1H), 3.31(m, 1H), 3.19–2.81(m, 2H), 2.57(m, 1H), 2.36(1H), 2.16(m, 1H), 1.81(m, 4H), 1.04(m, 3H), 0.93(d, 3H, $J=7.8\text{Hz}$).

[0444] 实施例41

[0445]



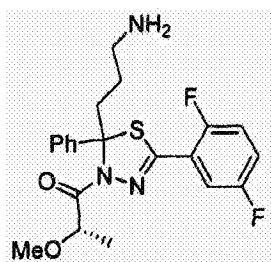
[0446] (2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮

[0447] 得到非对映异构体的混合物。测得

[0448] MS APCI(+) m/z 418, 420(M+1, Cl类型); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.46(br, 4H), 7.65(s, 2H), 7.50(m, 6H), 7.42(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.32(m, 6H), 7.22(m, 2H), 4.66(m, 2H), 3.52(m, 2H), 3.38(s, 3H), 3.22(s, 3H), 3.12(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.15(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.54(d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.37(d, 3H, $J=6\text{Hz}$).

[0449] 实施例42

[0450]



[0451] (2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的合成

[0452] 向3-(5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.11mmol)及(S)-2-甲氧基丙酸(22 μL , 0.23mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入HOBt(44mg, 0.29mmol), 接着加入EDCI(55mg, 0.29mmol)及三乙胺(48 μL , 0.35mmol)。搅拌64小时后, 将所述反应混合物在乙酸乙酯(20mL)与饱和 NaHCO_3 (20mL)之间分配。将所述水层用乙酸乙酯(20mL)萃取而后将所合并的有机物用水(5 $\times$ 10mL)及盐水(10mL)洗涤。将所述溶液用 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将所述残余物进行色谱处理(9:1到4:1己烷/乙酸乙酯)从而得到浅黄色胶状的经Boc保护的产物(33mg, 55%)。在0 $^\circ\text{C}$ 下向该产物(33mg, 0.06mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。搅拌20分钟后, 将所述混合物在减压下浓缩而后在乙酸乙酯(20mL)与饱和 NaHCO_3 (20mL)之间分配。用乙酸乙酯(20mL)萃取所述水层。将所合并的有机物用盐水(10mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩从而得到无色胶状的作为非对映异构体混合物的产物(26mg, 97%)。测得

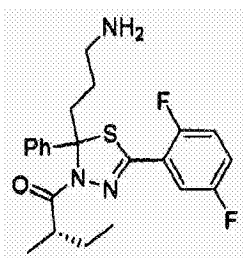
[0453] MS ESI(+) m/z 420(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.52(m, 1H), 7.45(m, 2H), 7.37(m, 2H), 7.27(m, 1H), 7.14(m, 2H), 4.71(m, 1H), 3.35(d, 3H, $J=34\text{Hz}$), 3.28(m, 1H), 2.91

(br, 2H), 2.72(br, 2H), 2.43(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.56(m, 1H), 1.47(dd, 3H, J=6.6Hz, 24.3Hz).

[0454] 按此前在实施例42中所描述的方法用适当的硫代酰肼、酮及酸制备以下实施例。

[0455] 实施例43

[0456]



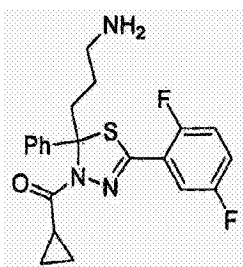
[0457] (2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丁烷-1-酮

[0458] 得到非对映异构体的混合物。测得

[0459] MS ESI(+)m/z 418(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.55(m, 1H), 7.45(m, 2H), 7.34(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.11(m, 2H), 3.34(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.87(br, 2H), 2.73(br, 2H), 2.38(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.54(m, 1H), 1.43(m, 1H), 1.16(m, 3H), 0.91(dt, 3H, J=7.4 Hz, 35.2 Hz).

[0460] 实施例44

[0461]



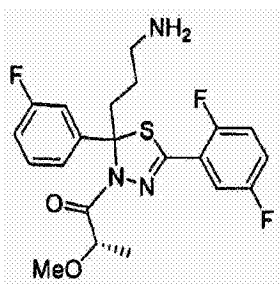
[0462] (2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(环丙基)甲酮

[0463] 测得

[0464] MS ESI(+)m/z 402(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.60(m, 1H), 7.43(m, 2H), 7.35(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.10(m, 2H), 3.30(br, 1H), 3.16(m, 1H), 2.87(br, 1H), 2.75(m, 1H), 2.35(m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.60(m, 1H), 1.03(m, 1H), 0.90(m, 3H).

[0465] 实施例45

[0466]



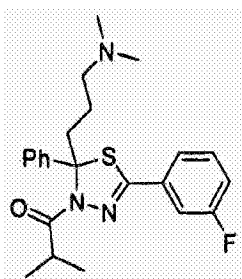
[0467] (2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮

[0468] 得到非对映异构体的混合物。测得

[0469] MS ESI(+) m/z 438(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.51(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.23(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.14(m, 3H), 6.98(m, 1H), 4.68(m, 1H), 3.37(m, 1H), 3.35(d, 3H, $J=34\text{Hz}$), 2.93(m, 2H), 2.40(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.48(dd, 3H, $J=6.6\text{Hz}, 26\text{Hz}$), 1.36(m, 1H), 1.25(m, 1H).

[0470] 实施例46

[0471]



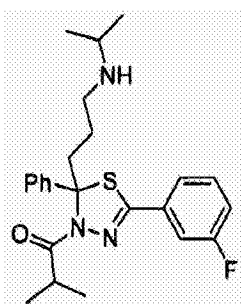
[0472] 1-[2-(3-二甲基氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-基]-2-甲基丙烷-1-酮的合成

[0473] 向1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮(9.0mg, 0.02mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中加入多聚甲醛(paraformaldehyde)(10mg, 0.40mmol)。将所述混合物加热到70℃持续2小时。让所述混合物冷却到室温并加入氰基硼氢化钠(0.07mL, 0.07mmol, 在THF中的1M溶液)。搅拌40分钟后, 将所述混合物用半饱和的NaCl(50mL)稀释而后用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将所合并的有机物用饱和NaCl洗涤、用 Na_2SO_4 干燥、过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法(在己烷中的2%三乙胺, 40%乙酸乙酯)将所述残余物纯化从而得到浅黄色薄膜状的最终产物(3.0mg, 30%)。测得

[0474] MS ESI(+) m/z 414(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.44(m, 3H), 7.36(m, 5H), 7.14(m, 1H), 3.51(m, 1H), 3.17(m, 1H), 2.40(m, 3H), 2.23(s, 6H), 1.92(m, 1H), 1.53(m, 1H), 1.20(d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.18(d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

[0475] 实施例47

[0476]



[0477] 1-[5-(3-氟苯基)-2-(3-异丙基氨基丙基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-基]-2-甲基丙烷-1-酮的合成

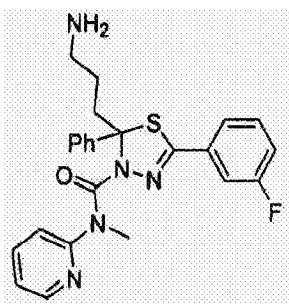
[0478] 在室温下将1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮(9.0mg, 0.02mmol)及丙酮(20mg, 0.40mmol)在乙腈(0.5mL)中的混合物搅拌1小时。向所述混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(33mg, 0.20mmol)。在室温下搅拌16小时后, 加入另外的丙酮(50μL)及三乙酰氧基硼氢化钠(14mg)。将所述反应混合物加热到45℃持续40小时, 然后用10% Na_2CO_3 (30mL)稀释。用乙酸乙酯(3×30mL)萃取所述混合物。

将所合并的有机物用Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法(在己烷中的2%三乙胺,40%乙酸乙酯)将所述残余物纯化从而得到浅黄色薄膜状的最终产物(5.4mg,50%)。测得

[0479] MS ESI(+)m/z 428(M+1); ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.45(d,2H,J=8Hz),7.42(d,1H,J=7Hz),7.37(m,4H),7.27(m,1H),7.14(m,1H),3.50(m,1H),3.21(m,1H),2.80(m,1H),2.73(m,2H),2.39(m,1H),1.95(m,1H),1.56(m,1H),1.19(d,3H,J=6Hz),1.17(d,3H,J=6Hz),1.05(d,6H,J=6Hz)。

[0480] 实施例48

[0481]



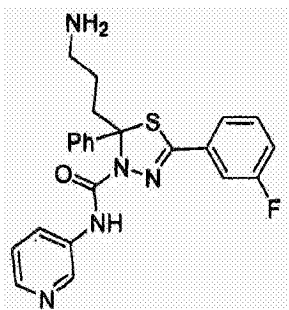
[0482] 2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-甲酸甲基-吡啶-2-基-酰胺的合成

[0483] 向甲基-吡啶-2-基-胺(77mg,0.71mmol)及三乙胺(150mg,0.15mmol)在二氯乙烷(3mL)中的溶液中加入三光气(110mg,0.37mmol)。在室温下搅拌1小时后,将所述反应混合物在减压下浓缩而后用二氯乙烷(3mL)稀释。向所述溶液中加入{3-[5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.60mmol)及DMAP(20mg)。在室温下搅拌3小时后,将所述反应混合物在减压下浓缩而后用快速柱色谱法(1:8乙酸乙酯/己烷)纯化从而得到经Boc保护的产物(210mg,54%)。在0℃下向该产物(65mg,0.12mmol)中加入HCl(3mL,在二噁烷中的4M)。升温到室温且搅拌3分钟后,将所述混合物浓缩从而得到作为三盐酸盐的最终产物(64mg,97%)。测得

[0484] MS APCI(+)m/z 450(M+1); ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.62(m,3H),7.60(d,2H,J=6Hz),7.35(m,5H),7.19(d,1H,J=7Hz),7.13(m,1H),7.06(d,1H,J=8Hz),3.67(s,3H),3.50(m,1H),3.25(m,1H),3.13(m,1H),2.50(m,1H),2.23(m,2H)。

[0485] 实施例49

[0486]



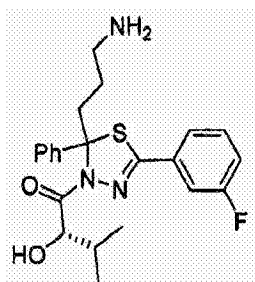
[0487] 2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-甲酸吡啶-3-基酰胺

[0488] 按此前在实施例48中所描述的方法用吡啶-3-胺代替甲基吡啶-2-基-胺进行制备。测得

[0489] MS APCI(+)m/z 436(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.31(s, 1H), 8.75(d, 1H), 8.29(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.73(m, 1H), 7.52(m, 3H), 7.40(m, 3H), 7.35(m, 2H), 7.18(m, 1H), 3.39(m, 2H), 3.23(m, 1H), 3.13(m, 1H), 3.06(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.25(br, 1H), 2.00(br, 1H).

[0490] 实施例50

[0491]



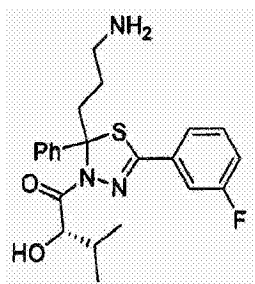
[0492] (2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基-3-甲基丁烷-1-酮(非对映异构体A)的合成

[0493] 将(S)-2-羟基-3-甲基丁酸(13.5mg, 0.11mmol)及PyBOP(60mg, 0.12mmol)在THF(0.4mL)中混合并搅拌10分钟。向该混合物中加入{3-[5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(20mg, 0.05mmol)及DIEA(31mg, 0.24mmol)。在室温下搅拌24小时后,将所述反应混合物用10% NaHCO_3 (20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将所合并的有机物用 Na_2SO_4 干燥、过滤并在减压下浓缩。将所述残余物进行色谱处理(1:4乙酸乙酯/己烷)从而得到经Boc保护的非对映异构体A(极性较小, 2.0mg)及经Boc保护的非对映异构体B(极性较大, 4.2mg)。在0℃下向经Boc保护的非对映异构体A加入HCl(1mL, 在二噁烷中的4M)。升温到室温且搅拌1小时后,将所述混合物在 N_2 流下浓缩。将所述残余物溶解于乙醚/二噁烷混合物中而后用己烷使之沉淀。将所述固体过滤并用己烷洗涤从而得到黄色固体状的最终产物。测得

[0494] MS ESI(+)m/z 416(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.4(br s, 3H), 7.5(m, 2H), 7.43-7.28(m, 4H), 7.24-7.11(m, 3H), 4.66(br s, 1H), 3.30(br s, 1H), 3.15-2.92(m, 2H), 2.73(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.18(m, 1H), 1.81-1.49(m, 2H), 1.10(br m, 3H), 0.9(br m, 3H).

[0495] 实施例51

[0496]



[0497] (2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基-3-甲基丁烷-1-酮(非对映异构体B)

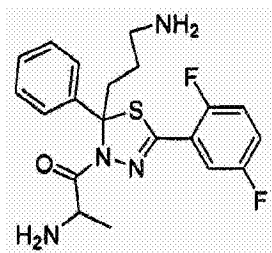
[0498] 按此前在实施例50中所描述的方法用所述极性较大的经Boc保护的非对映异构体B进行制备。测得

[0499] MS ESI(+)m/z 416(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.3(br s, 3H), 7.65(m, 2H), 7.45-7.30(m, 5H), 7.28-7.12(m, 2H), 4.89(br s, 1H), 3.86(br m, 1H), 3.13(br m, 1H)

3.05-2.82(m, 2H), 2.27-2.14(m, 2H), 2.05(br m, 1H), 1.91(br m, 1H), 1.02(d, 3H, J=7.0Hz), 0.60(d, 3H, J=6.3Hz).

[0500] 实施例52

[0501]



[0502] 2-氨基-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)丙烷-1-酮

[0503] 步骤A: 1-(2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-1-氧代丙烷-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备: 将2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑(50mg, 0.139mmol; 按实施例70制备)溶解于2.0mL DMF中。然后加入2-(叔丁氧羰基)丙酸(39mg, 0.208mmol)、EDCI(40mg, 0.208mmol)、HOBt(28mg, 0.208mmol)及TEA(0.058mL, 0.417mmol)并使所述反应在23℃下搅拌。12小时后, 通过加入饱和NaHCO₃溶液将所述反应猝灭, 萃取(3×15mL乙酸乙酯), 用水(1×50mL)洗涤所合并的有机物, 然后用Na₂SO₄干燥以及在真空中浓缩。用色谱法(20%乙酸乙酯/Hex)纯化所述粗制反应产物得到白色泡沫状的产物(70mg, 94%)。测得

[0504] MS APCI(-)m/z 529(M-1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ7.59(m, 1H), 7.43(m, 2H), 7.37(t, 2H, J=8Hz), 7.30(m, 1H), 7.12(m, 2H), 5.23(brs, 0.5H), 5.12(brs, 0.5H), 3.44(m, 2H), 3.19(m, 1H), 2.47(m, 1H), 1.57(d, 2H, J=9Hz), 1.43(m, 12H), 0.89(m, 1H).

[0505] 步骤B: 2-氨基-1-(2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)丙烷-1-酮的制备: 将1-(2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-1-氧代丙烷-2-基氨基甲酸叔丁酯(70mg, 0.131mmol)溶解于7.0mL EtOH中。然后加入HCl(0.65mL, 0.659mmol)并在23℃将所述反应搅拌4小时。然后浓缩所述反应并用色谱法(2-10%甲醇/DCM)纯化, 得到黄色油状的产物(54mg, 95%)。测得

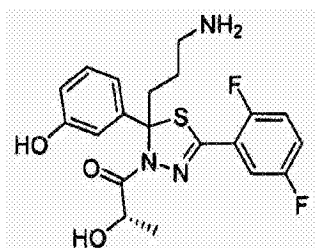
[0506] MS ESI(+)m/z 431(M+1); ¹H NMR(400MHz, CD₃OD)δ7.69(m, 1H), 7.53(d, 2H, J=8Hz), 7.42(t, 2H, J=7Hz), 7.34(m, 3H), 4.91(m, 3H), 3.21(m, 1H), 3.17(m, 2H), 2.68(m, 1H), 2.19(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.73(d, 1.5H, J=8Hz), 1.64(d, 1.5H, J=8Hz).

[0507] 步骤C: 2-氨基-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)丙烷-1-酮的制备: 将2-氨基-1-(2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)丙烷-1-酮(50mg, 0.116mmol)溶解于5.0mL MeOH中。加入HCl(0.46mL, 0.464mmol), 随后用N₂排气/再抽空。然后加入Pd/C(12mg, 0.011mmol), 随后加H₂气球。在23℃下40小时后, 将所述反应在真空中浓缩, 得到乳膏状/黄色泡沫状的产物(41mg, 87%)。测得

[0508] MS ESI(+)m/z 405(M+1); ¹H NMR(400MHz, CD₃OD)δ7.68(m, 1H), 7.53(m, 2H), 7.42(t, 2H, J=9Hz), 7.34(m, 3H), 4.92(m, 1H), 3.22(m, 2H), 3.17(m, 4H), 2.65(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.72(d, 1.5H, J=8Hz), 1.66d, 1.5H, J=8Hz).

[0509] 实施例53

[0510]



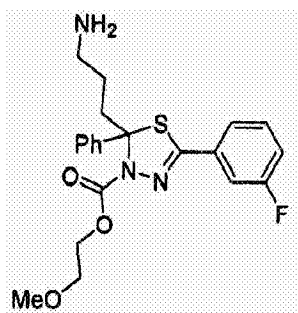
[0511] (2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基丙烷-1-酮

[0512] 按此前在实施例52中所描述的方法用适当的硫代酰肼、酮及羧酸进行制备从而得到经Boc保护的产物。向溶解于乙醚(5mL)中的该产物(0.087g, 0.167mmol)中加入HCl(0.654mL, 1.67mmol, 在乙醚中的溶液)。在室温下搅拌1小时后, 将所述混合物在减压下浓缩从而得到作为非对映异构体混合物的最终产物。测得

[0513] MS ESI(+) m/z 422(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.43(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.33(m, 1H), 7.15(m, 2H), 5.03(s, 1H), 4.83(m, 1H), 3.19(m, 1H), 2.93(m, 2H), 2.42(m, 1H), 1.57(m, 4H), 1.49(d, 3H).

[0514] 实施例54

[0515]



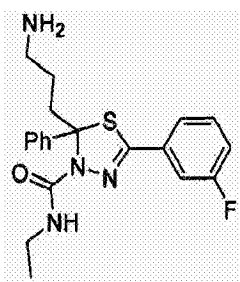
[0516] 2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-甲酸2-甲氧基乙基酯的合成

[0517] 在0℃向2-甲氧基乙醇(30mg, 0.4mmol)在乙腈(3mL)中的溶液中加入光气(54mg, 0.54mmol, 在甲苯中的20%wt)。升温到室温且搅拌6小时后, 将所述混合物在减压下浓缩。向所述残余物加入二氯甲烷(4mL)、{3-[5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(90mg, 0.22mmol)、三乙胺(33mg, 0.32mmol)及DMAP(10mg)。搅拌1小时后, 加入MeOH(0.5mL)猝灭所述反应。将所述混合物在减压下浓缩而后用快速柱色谱法(8:1己烷/乙酸乙酯)纯化从而得到经Boc保护的产物(90mg, 80%)。在0℃下向41mg该产物中加入HCl(3mL, 在二噁烷中的4M)。升温到室温且搅拌1小时后, 将所述混合物浓缩从而得到作为二盐酸盐的最终产物(39mg, 100%)。测得

[0518] MS APCI(+) m/z 418(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.45(br, 2H), 7.55(m, 2H), 7.36(m, 5H), 7.25(m, 1H), 7.10(m, 1H), 4.25(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.33(s, 3H), 3.22(m, 1H), 3.10(m, 2H), 2.53(m, 1H), 2.18(m, 1H), 1.91(m, 1H), 1.77(s, 2H).

[0519] 实施例55

[0520]

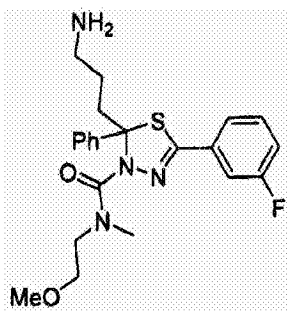
[0521] 2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-[1,3,4]噻二唑-3-甲酸乙基酰胺的合成

[0522] 向{3-[5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.096mmol)在二氯乙烷(3mL)中的溶液中加入异氰酸乙酯(140mg,1.9mmol)。在60℃下搅拌1小时后,将所述反应混合物冷却到室温并在减压下浓缩。用快速柱色谱法(8:1己烷/乙酸乙酯)将所述残余物纯化从而得到经Boc保护的产物(40mg,85%)。在0℃下向该产物中加入HCl(3mL,在二噁烷中的4M)。升温到室温且搅拌1小时后,将所述混合物浓缩从而得到作为二盐酸盐的最终产物(37mg,98%)。测得

[0523] MS APCI(+) m/z 387(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.44(br, 2H), 7.49(m, 2H), 7.34(m, 5H), 7.24(m, 1H), 7.10(m, 1H), 6.19(m, 1H), 3.26(m, 3H), 3.04(m, 1H), 2.99(m, 1H), 2.44(m, 1H), 2.11(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.15(t, 3H).

[0524] 实施例56

[0525]



[0526] 2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺的合成

[0527] 步骤A: 2-(3-(叔丁氧羰基)丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酸4-硝基苯基酯的制备:向3-(5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(350mg,0.84mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入三乙胺(110mg,1.10mmol)及氯甲酸4-硝基苯基酯(220mg,1.00mmol)。搅拌1小时后,将所述反应混合物用1M HCl(5mL)及二氯甲烷(10mL)稀释。将所述有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩从而得到所述产物。

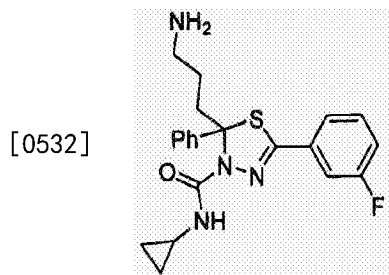
[0528] 步骤B: 2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺的制备:向2-(3-(叔丁氧羰基)丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酸4-硝基苯基酯(90mg,0.20mmol)在二氯乙烷(3mL)中的溶液中加入2-甲氧基-N-甲基乙胺(70mg,0.80mmol)及DIEA(100mg,0.80mmol)。在50℃下搅拌6小时后,将所述反应混合物冷却到室温并在减压下浓缩。用快速柱色谱法(1:10乙酸乙酯/己烷)将所述残余物纯化从而得到经Boc保护的产物(60mg,70%)。在0℃下向该产物加入HCl(3mL,在

二噁烷中的4M)。升温到室温且搅拌1小时后,将所述混合物浓缩从而得到作为二盐酸盐的最终产物(50mg,83%)。测得

[0529] MS APCI(+) m/z 431(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.41(br, 2H), 7.55(m, 2H), 7.32(m, 6H), 7.09(m, 1H), 3.63(m, 3H), 3.35(s, 3H), 3.01(s, 3H), 2.41(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.80(m, 2H), 1.26(m, 2H) 0.88(m, 1H).

[0530] 按此前在实施例56中所描述的方法用适当的胺制备以下实施例。

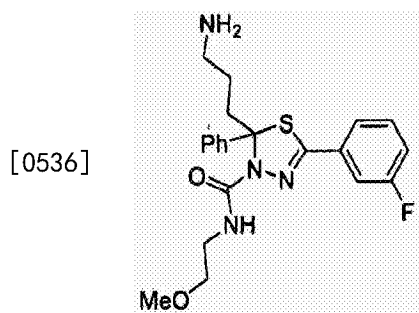
[0531] 实施例57



[0533] 2-(3-氨基丙基)-N-环丙基-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺

[0534] 测得MS APCI(+) m/z 399(M+1)。

[0535] 实施例58

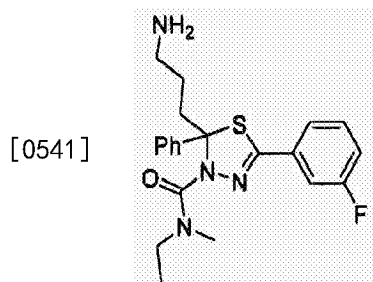


[0537] 2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺

[0538] 测得

[0539] MS APCI(+) m/z 417(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.30(br, 2H), 7.47(m, 2H), 7.32(m, 5H), 7.23(m, 1H), 7.10(m, 1H), 6.58(m, 1H), 3.42(m, 3H), 3.35(s, 3H), 3.25(m, 1H), 3.01(m, 2H), 2.46(m, 2H), 2.10(m, 1H), 1.88(m, 1H).

[0540] 实施例59

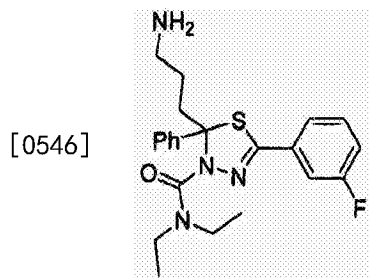


[0542] 2-(3-氨基丙基)-N-乙基-5-(3-氟苯基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺

[0543] 测得

[0544] MS APCI(+)m/z 401(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.36(br, 2H), 7.52(m, 2H), 7.32(m, 5H), 7.21(m, 1H), 7.09(m, 1H), 3.39(m, 2H), 3.25(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.92(s, 3H), 2.39(m, 1H), 2.16(m, 1H), 2.06(m, 1H), 1.84(m, 1H), 1.22(m, 3H).

[0545] 实施例60

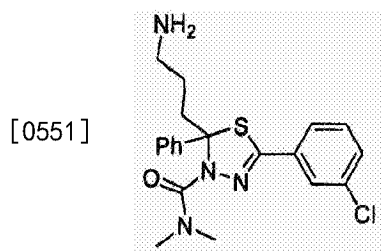


[0547] 2-(3-氨基丙基)-N,N-二乙基-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺

[0548] 测得

[0549] MS APCI(+)m/z 415(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.42(br, 2H), 7.52(m, 2H), 7.33(m, 5H), 7.21(m, 1H), 7.08(m, 1H), 3.35(m, 4H), 3.24(m, 1H), 2.96(m, 2H), 2.46(m, 1H), 2.07(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.20(m, 6H).

[0550] 实施例61

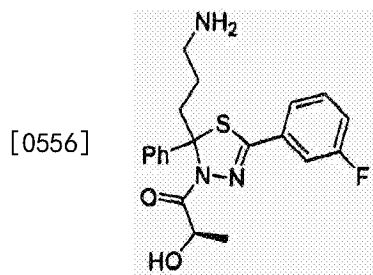


[0552] 2-(3-氨基丙基)-5-(3-氯苯基)-N,N-二甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺

[0553] 测得

[0554] MS APCI(+)m/z 403, 405(M+1, Cl类型); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.44(br, 2H), 7.62(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.45(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.32(m, 3H), 7.23(m, 1H), 3.29(m, 1H), 3.00(s, 6H), 2.91(m, 1H), 2.38(m, 1H), 2.07(m, 1H), 1.87(m, 1H), 1.72(m, 1H).

[0555] 实施例62



[0557] (2R)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基丙烷-1-酮(非对映异构体A)

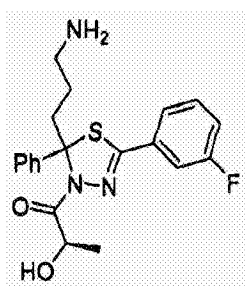
[0558] 步骤A: 3-(3-((R)-2-((2,2-二甲基-1,1-二苯基丙基)二甲基甲硅烷氧基)丙酰基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备: 向(R)-2-((2,2-二甲基-1,1-二苯基丙基)二甲基甲硅烷氧基)丙酸(181mg, 0.36mmol)及DIEA(78mg, 0.60mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中加入HATU(137mg, 0.36mmol)。在室温下搅拌10分钟后, 加入3-(5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.24mmol)在乙腈(1mL)中的溶液。搅拌3小时后, 加入PyBOP(150mg)、DIEA(100 μ L)以及另外的3-(5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(45mg)。搅拌16小时后, 将所述反应混合物用10% Na_2CO_3 (30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。将所合并的有机物用盐水(40mL)洗涤、用 Na_2SO_4 干燥、过滤并在减压下浓缩。将所述残余物进行色谱处理(1:9乙酸乙酯/己烷)从而得到经N-Boc-O-TBDPS-保护的非对映异构体A(极性较大, 74mg, 40%)以及经N-Boc-O-TBDPS-保护的非对映异构体B(极性较小, 35mg, 19%)

[0559] 步骤B: (2R)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基丙烷-1-酮(非对映异构体A)的制备: 向经N-Boc-O-TBDPS-保护的非对映异构体A(36mg, 0.047mmol)在THF(0.5mL)中的溶液中加入TBAF(94 μ L在THF中的1.0M溶液)。在室温下搅拌3小时后, 将所述混合物用半饱和的 NaHCO_3 (30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。将所合并的有机物用盐水(30mL)洗涤、用 Na_2SO_4 干燥、过滤并在减压下浓缩。将所述残余物进行色谱处理(在己烷中的30%乙酸乙酯)从而得到经N-Boc保护的的非对映异构体A(18mg, 80%)。向经冷却(0 $^\circ\text{C}$)的该产物在二噁烷(0.5mL)中的溶液中加入HCl(0.5mL在二噁烷中的4.0M溶液)。升温到室温后, 将所述混合物搅拌4.5小时。将所述反应混合物在减压下浓缩而后溶解于最小量的二噁烷, 然后用乙醚使之沉淀从而得到所述最终产物(3.9mg, 70%)。测得

[0560] MS ESI(+) m/z 388(M+1); ^1H NMR(400MHz, 10:1 CDCl_3 : CD_3OD) δ 7.40(m, 8H), 7.19(m, 1H), 4.98(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.05(m, 2H), 2.5(m, 1H), 2.18(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.57(m, 3H).

[0561] 实施例63

[0562]



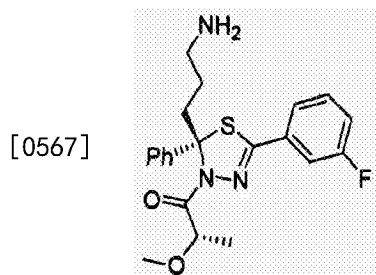
[0563] (2R)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基丙烷-1-酮(非对映异构体B)

[0564] 按此前在实施例62中所描述的方法使用来自实施例62步骤A的经N-Boc-O-TBDPS-保护的非对映异构体B进行制备。测得

[0565] MS ESI(+) m/z 388(M+1); ^1H NMR(400MHz, 10:1 CDCl_3 : CD_3OD) δ 7.53-7.30(m, 8H), 7.19(m, 1H), 5.10(m, 1H), 3.53(m, 1H), 3.24-2.95(m, 2H), 2.55(m, 1H), 2.19(m, 1H), 1.87

(m, 1H), 1.49(m, 3H).

[0566] 实施例64



[0568] (S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的合成

[0569] 步骤A: 3-((S)-3-((S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙酰基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备:向3-(5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(0.54g, 1.30mmol)及(S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙酸(0.64g, 1.95mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入PyBOP(1.01g, 1.95mmol),接着加入DIEA(0.34g, 2.60mmol)。在室温下搅拌14小时后,将所述反应混合物在10%Na₂CO₃(100mL)与乙酸乙酯(100mL)之间分配。用乙酸乙酯(40mL)萃取所述水层。将所合并的有机物用盐水(100mL)洗涤、用Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。将所述残余物进行色谱处理(1:9到1:4乙酸乙酯/己烷)从而得到黄色糊浆状的极性较小的非对映异构体产物(180mg, 19%)。

[0570] 步骤B: 3-((S)-5-(3-氟苯基)-3-((S)-2-羟基丙酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备:向经冷却(0℃)的3-((S)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(180mg, 0.25mmol)在THF(2.5mL)中的溶液中加入TBAF(0.40mL在THF中的1M溶液)。在室温下搅拌2小时后,在真空中减小体积而后用半饱和的NaHCO₃(30mL)稀释所述混合物。将所述混合物用乙酸乙酯(3×20mL)萃取并将所合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤以及在减压下浓缩。将所述残余物进行色谱处理(在己烷中的30%乙酸乙酯)从而得到粘稠的黄色糊浆状的所述产物(95mg, 79%)。

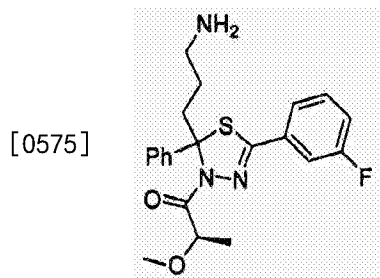
[0571] 步骤C: (S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的制备:向3-((S)-5-(3-氟苯基)-3-((S)-2-羟基丙酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(64mg, 0.13mmol)在乙腈(1.3mL)中的溶液中加入Ag₂O(150mg, 0.66mmol),接着加入碘代甲烷(190mg, 1.3mmol)。在室温下搅拌9小时后,将所述混合物过滤,在减压下浓缩而后进行色谱处理(在己烷中的20%乙酸乙酯)从而得到经Boc保护的产物(30mg, 45%)。向该产物中加入HCl(0.5mL在二噁烷中的4M溶液)。在0℃下搅拌10分钟后,然后在室温下搅拌90分钟,将所述混合物在减压下浓缩从而得到作为二HCl盐的产物(26mg, 95%)。测得

[0572] MS ESI(+)m/z 402(M+1); ¹H NMR(400MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ7.38(m, 6H), 7.30(m, 2H), 7.19(m, 1H), 4.86(br q, 1H, J=6.3Hz), 3.43(s, 3H), 3.36(m, 1H), 3.12(m, 2H), 2.56(m, 1H), 2.21(m, 2H), 1.44(m, 3H)。

[0573] 通过Eg5与(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3

(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的所述蛋白质:抑制剂共晶体结构的试验来给定绝对立体化学。

[0574] 实施例65

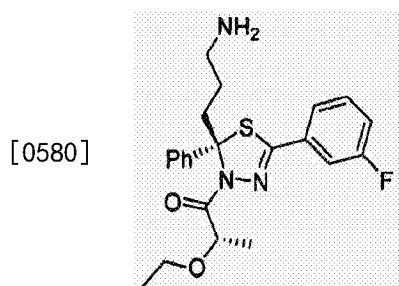


[0576] (2R)-1-((2S)-2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮

[0577] 按在实施例42中所描述的方法用适当取代的试剂进行制备。测得

[0578] MS(+)m/z 402(M+1); ^1H NMR(400MHz, 10:1 CDCl_3 : CD_3OD) δ 7.49-7.29(m, 8H), 7.20(m, 1H), 4.77(br 1, 1H, J=6.3Hz), 3.35-3.26(m, 4H), 3.10(m, 2H), 2.61(m, 1H), 2.22(m, 1H), 1.68(m, 1H), 1.52(m, 3H).

[0579] 实施例66



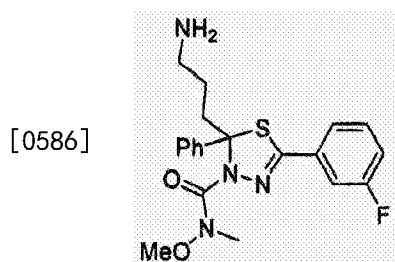
[0581] (S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-乙氧基丙烷-1-酮

[0582] 按在实施例64中所描述的方法用乙基碘代替甲基碘进行制备。测得

[0583] MS(+)m/z 416(M+1); ^1H NMR(400MHz, 10:1 CDCl_3 : CD_3OD) δ 7.39(m, 7H), 7.30(m, 1H), 7.20(m, 1H), 4.85(br q, 1H, J=6.3Hz), 3.68-3.53(m, 2H), 3.27(m, 1H), 3.11(m, 2H), 2.58(m, 1H), 2.21(m, 1H), 1.72(m, 1H), 1.47(d, 3H, J=6.3Hz), 1.24(m, 3H).

[0584] 通过从(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的推断来给定立体化学。

[0585] 实施例67



[0587] 2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺的合成

[0588] 步骤A: 3-(5-(3-氟苯基)-3-(1-羰基-3-甲基咪唑鎓碘化物)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备:向3-(5-(3-氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.20mmol)在THF(8mL)中的溶液中加入1,1'-羰基二咪唑(234mg, 1.44mmol)。在密封的容器中加热到70℃持续2小时后,将所述混合物冷却到室温并在减压下浓缩。将所述残余物溶解于二氯甲烷(20mL)而后用0.5M HCl(2×10mL)洗涤。将所述有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩从而得到粗制咪唑中间体。向该产物中加入乙腈(3mL),接着加入甲基碘(854mg, 6.02mmol)。在室温下搅拌24小时后,将所述混合物在减压下浓缩从而得到粗制产物(778mg, 99%)。

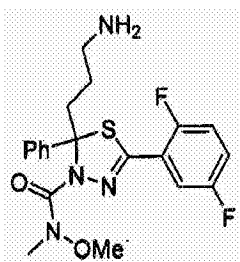
[0589] 步骤B: 2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺的制备:向3-(5-(3-氟苯基)-3-(1-羰基-3-甲基咪唑鎓碘化物)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(157mg, 0.241mmol)及三乙胺(122mg, 1.21mmol)在THF(3mL)中的溶液中加入N-甲氧基甲胺盐酸盐(47mg, 0.48mmol)。在室温下搅拌2小时后,将所述混合物在减压下浓缩而后进行色谱处理(10:1己烷/乙酸乙酯)从而得到经Boc保护的产物(87mg, 72%)。向该产物加入HCl(2mL在二噁烷中的4M溶液)。在室温下搅拌30分钟后,将所述混合物在减压下浓缩从而得到作为二盐酸盐的最终产物。测得

[0590] MS APCI(+)m/z 403(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.43(br, 2H), 7.54(br, 2H), 7.36(m, 5H), 7.22(m, 1H), 7.11(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.34(br, 1H), 3.16(s, 3H), 3.06(br, 2H), 2.50(br, 1H), 2.12(br, 1H), 1.91(br, 1H)。

[0591] 按此前在实施例67中所描述的方法用适当的硫代酰肼、酮及烷氧基胺或醇制备以下实施例。

[0592] 实施例68

[0593]



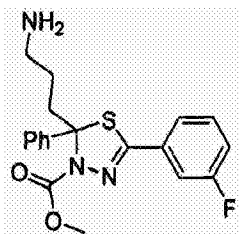
[0594] 2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺

[0595] 测得

[0596] MS ESI(+)m/z 421(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.79(br, 3H), 7.47(m, 1H), 7.40(d, 2H), 7.34(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.11(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.17(s, 3H), 3.13(m, 1H), 3.06(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.11(m, 1H), 1.74(m, 1H)。

[0597] 实施例69

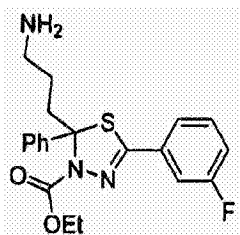
[0598]

[0599] 2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酸甲酯

[0600] 测得MS APCI(+)m/z 374(M+1)。

[0601] 实施例70

[0602]

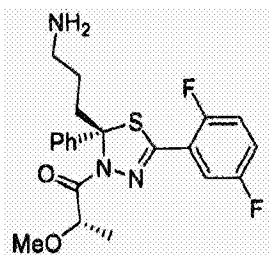
[0603] 2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酸乙酯

[0604] 测得

[0605] MS APCI(+)m/z 388(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.44(br, 2H), 7.55(br, 2H), 7.35(m, 5H), 7.24(m, 1H), 7.10(m, 1H), 4.22(br, 1H), 4.11(br, 1H), 3.26(br, 1H), 3.08(br, 2H), 2.50(br, 1H), 2.17(br, 1H), 1.91(br, 1H), 1.26(br, 3H).

[0606] 实施例71

[0607]



[0608] (S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的合成

[0609] 步骤A: 4-叠氮基-1-苯基丁烷-1-酮的制备:向4-氯代-1-苯基丁烷-1-酮(26.4mL, 164mmol)在DMSO(200mL)中的溶液中加入叠氮化钠(12.8g, 197mmol)。将所述溶液升温到55℃并搅拌16小时。然后将经冷却的混合物用水(600mL)处理而后用乙醚(3×200mL)萃取。将所合并的有机物用水(8×100mL)及盐水(100mL)洗涤,然后用 MgSO_4 干燥并浓缩从而得到橙色油状的产物(30.7g, 99%)。

[0610] 步骤B: 2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑的制备:向2,5-二氟代苯甲酸硫代酰肼(2,5-difluorobenzothiohydrazide)(1.5g, 7.97mmol)在EtOH/二氯甲烷(3:1, 16mL)中的溶液中加入4-叠氮基-1-苯基丁烷-1-酮(1.36g, 7.17mmol)。在室温下搅拌16小时后,加入乙酸(2滴)而后将所述混合物搅拌另外16小时。然后将所述反应混合物在减压下浓缩并进行色谱处理(9:1己烷/乙酸乙酯)从而得到嫩黄色糊浆状的产物(1.41g, 41%)。

[0611] 步骤C:(S)-1-((S)-2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙烷-1-酮及(S)-1-((R)-2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙烷-1-酮的制备:向(S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙酸(339mg, 1.09mmol)在乙腈(6mL)中的溶液中加入HATU(550mg, 1.45mmol),接着加入DIEA(0.378mL, 2.17mmol)。在室温下搅拌15分钟后,加入2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑(260mg, 0.72mmol)在乙腈(4mL)中的溶液。在室温下搅拌16小时后,将所述混合物在减压下浓缩而后在饱和NaHCO₃(50mL)与乙酸乙酯(50mL)之间分配。将所述水层用乙酸乙酯(2×30mL)萃取并将所合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤以及在减压下浓缩。将棕色油状物进行色谱处理(9:1己烷/乙酸乙酯)从而得到浅黄色油状的,极性较小的非对映异构体,(S)-1-((S)-2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙烷-1-酮(121mg)及极性较大的非对映异构体,(S)-1-((R)-2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙烷-1-酮(175mg)。通过Eg5与(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的蛋白质:抑制剂共晶体结构的试验来给定绝对立体化学。

[0612] 步骤D:(S)-1-((S)-2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基丙烷-1-酮的制备:在0℃下向(S)-1-((S)-2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙烷-1-酮(121mg, 0.18mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入TBAF(0.31mL, 1M, 0.31mmol)。在0℃下搅拌1小时及在室温下搅拌1小时后,将所述混合物用饱和NaHCO₃(20mL)处理而后用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将所合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤以及浓缩。将所述棕色油状物进行色谱处理(4:1己烷/乙酸乙酯)从而得到浅黄色油状的产物(41mg, 53%)。

[0613] 步骤E:(S)-1-((S)-2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的制备:在0℃下向(S)-1-((S)-2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基丙烷-1-酮(41mg, 0.095mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入甲基碘(50μL, 0.48mmol),接着加入氢化钠(10mg, 60%)。在0℃下搅拌30分钟及在室温下搅拌3小时后,将所述混合物用饱和NH₄Cl(20mL)处理而后用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将所合并的有机相用水(6×10mL)及盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤以及在减压下浓缩从而得到黄色油状的产物(40mg, 94%)。

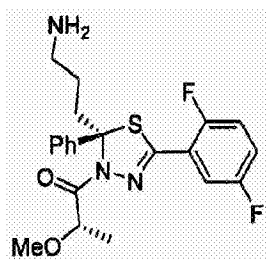
[0614] 步骤F:(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的制备:向(S)-1-((S)-2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基丙烷-1-酮(102mg, 0.23mmol)在MeOH(2.2mL)中的悬浮液中加入浓HCl(57μL, 0.69mmol),接着加入10%Pd/C(10mg, 湿润的, Degussa型)。在H₂气球下搅拌1小时后,将所述混合物过滤并在减压下浓缩。将无色的玻璃状物与乙醚一同研磨并过滤从而得到白色固体状的二HCl盐产物(89mg, 79%)。测得

[0615] MS ESI(+)m/z 420(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ7.52(m, 1H), 7.45(m, 2H), 7.35(m, 2H), 7.28(m, 1H), 7.13(m, 2H), 4.70(m, 1H), 3.40(s, 3H), 3.27(m, 1H), 2.88(m, 2H), 2.43(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.57(m, 1H), 1.45(d, 3H, J=7Hz)。

[0616] 通过Eg5与(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的蛋白质:抑制剂共晶体结构的试验来给定绝对立体化学。

[0617] 实施例72

[0618]



[0619] (S)-1-((R)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮

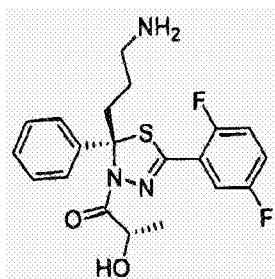
[0620] 按此前在实施例71中所描述的方法使用来自步骤C的(S)-1-((R)-2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙烷-1-酮进行制备。测得

[0621] MS ESI(+) m/z 420(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.51(m, 1H), 7.44(m, 2H), 7.36(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.12(m, 2H), 4.71(q, 1H, $J=6\text{Hz}$), 3.32(s, 3H), 3.23(m, 1H), 2.84(m, 2H), 2.43(m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.50(d, 3H, $J=6\text{Hz}$), 1.44(m, 2H), 1.34(m, 1H).

[0622] 通过从(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的推断来给定立体化学。

[0623] 实施例73

[0624]



[0625] (S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基丙烷-1-酮的合成

[0626] 向按实施例71中所描述的方法制备的(S)-1-((S)-2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基丙烷-1-酮(74mg, 0.172mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入1N HCl/MeOH(0.5mL),接着加入10%Pd/C(10mg,湿润的, Degussa型)。在 H_2 气球下搅拌1小时后,将所述混合物过滤并在减压下浓缩。将无色的玻璃状物与乙醚一同研磨并过滤从而得到白色固体状的二HCl盐产物(54mg, 66%)。测得

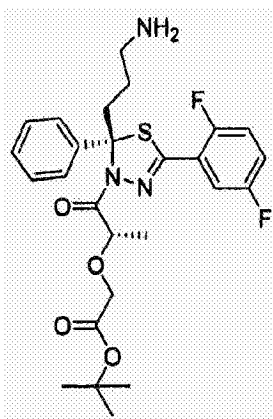
[0627] MS ESI(+) m/z 406(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.51(m, 1H), 7.47(m, 2H), 7.39(t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7.32(t, 1H, $J=7\text{Hz}$), 7.15(m, 2H), 4.89(q, 1H, $J=6\text{Hz}$), 3.18(m, 1H), 2.84(m, 2H), 2.42(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.58(br, 2H), 1.52(d, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 1.48(d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$).

[0628] 通过从(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-

3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的推断来给定立体化学。

[0629] 实施例74

[0630]



[0631] 2-((S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-1-氧代丙烷-2-基氧基)乙酸叔丁酯

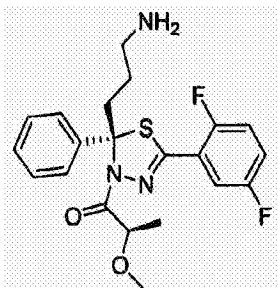
[0632] 按此前在实施例71中所描述的方法用2-溴乙酸叔丁酯代替甲基碘进行制备。测得

[0633] MS ESI(+) m/z 520(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.50(m, 1H), 7.46(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.34(m, 2H), 7.27(m, 1H), 7.13(m, 2H), 4.93(q, 1H, $J=6\text{Hz}$), 4.18(d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 3.96(d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 3.30(m, 1H), 2.96(m, 2H), 2.45(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.50(d, 3H, $J=6\text{Hz}$), 1.46(s, 9H).

[0634] 通过从(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的推断来给定立体化学。

[0635] 实施例75

[0636]



[0637] (R)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮

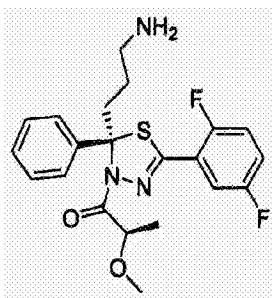
[0638] 按此前在实施例71中所描述的方法用(R)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙酸代替(S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙酸进行制备。测得

[0639] MS ESI(+) m/z 420(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.52(m, 1H), 7.46(d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7.37(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.30(t, 1H, $J=7\text{Hz}$), 7.13(m, 2H), 4.71(q, 1H, $J=6\text{Hz}$), 3.32(s, 3H), 3.24(m, 1H), 2.83(m, 2H), 2.43(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.51(d, 3H, $J=6\text{Hz}$), 1.45(m, 1H).

[0640] 通过与(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮及(S)-1-((R)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的比较来给定立体化学。

[0641] 实施例76

[0642]



[0643] (R)-1-((R)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮

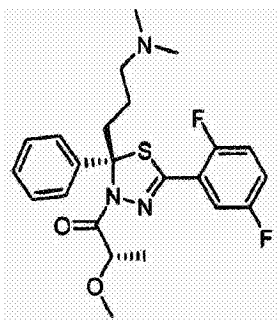
[0644] 按此前在实施例75中所描述的方法使用(R)-1-((R)-2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮制备。测得

[0645] MS ESI(+) m/z 420(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.52(m, 1H), 7.44(d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7.35(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.29(t, 1H, $J=7\text{Hz}$), 7.13(m, 2H), 4.68(q, 1H, $J=6\text{Hz}$), 3.41(s, 3H), 3.24(m, 1H), 2.85(m, 2H), 2.43(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.54(br, 3H), 1.46(d, 3H, $J=6\text{Hz}$).

[0646] 通过与(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮及(S)-1-((R)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的比较来给定立体化学。

[0647] 实施例77

[0648]



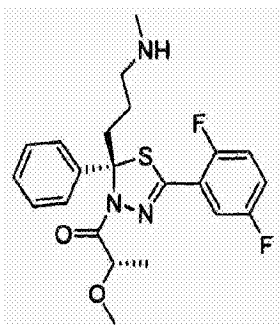
[0649] (S)-1-((S)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮

[0650] 按此前在实施例47中所描述的方法用(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮代替1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮进行制备。测得

[0651] MS ESI(+) m/z 448(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.56(m, 1H), 7.49(d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7.39(m, 2H), 7.32(m, 1H), 7.17(m, 2H), 4.73(m, 1H), 3.44(s, 3H), 3.26(m, 1H), 2.56(m, 1H), 2.49(m, 2H), 2.34(s, 6H), 2.05(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.50(d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

[0652] 实施例78

[0653]



[0654] (S)-1-((S)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-(甲基氨基)丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的合成

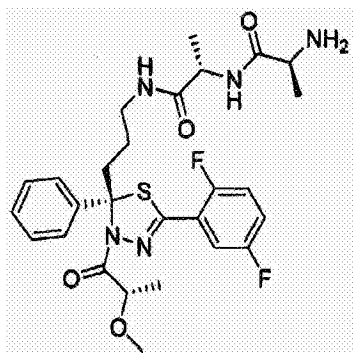
[0655] 步骤A:3-((S)-5-(2,5-二氟苯基)-3-((S)-2-甲氧基丙酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备:向经冷却(0℃)的(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮(50mg, 0.12mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入Boc-酸酐(31mg, 0.14mmol)。缓慢升温至室温且搅拌64小时后,将所述反应混合物在减压下浓缩而后进行色谱处理(DCM到在DCM中的2% MeOH)从而得到无色油状的产物(62mg, 100%)。

[0656] 步骤B:(S)-1-((S)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-(甲基氨基)丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的制备:向经冷却(0℃)的3-((S)-5-(2,5-二氟苯基)-3-((S)-2-甲氧基丙酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(62mg, 0.12mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入甲基碘(37μL, 0.6mmol),接着加入NaH(10mg, 60%)。缓慢升温至室温且搅拌16小时后,将所述混合物用饱和NH₄Cl(20mL)猝灭而后用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将所合并的有机物用水(5×20mL)及盐水(20mL)洗涤,然后用Na₂SO₄干燥。将所述混合物在减压下浓缩而后进行色谱处理(9:1到4:1己烷/乙酸乙酯)从而得到经Boc保护的产物(38mg, 0.071mmol)。向该产物中加入DCM(2mL)及TFA(0.5mL)。在室温下搅拌1小时后,将所述混合物在减压下浓缩而后在饱和NaHCO₃(10mL)与乙酸乙酯(10mL)之间分配。用乙酸乙酯(2×10mL)萃取所述水层。将所合并的有机物用NaHCO₃(10mL)及盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥以及在减压下浓缩从而得到黄色油状物。将该油状物溶解于乙醚(2mL)中而后用在乙醚中的2N HCl(2mL)处理。将该混合物搅拌30分钟,浓缩以及与乙醚一同研磨从而得到黄色固体状的二HCl产物(31mg, 51%)。测得

[0657] MS ESI(+)m/z 434(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.51(m, 1H), 7.44(d, 2H), 7.35(m, 2H), 7.27(m, 1H), 7.12(m, 2H), 4.68(q, 1H, J=6Hz), 3.40(s, 3H), 3.25(m, 1H), 2.76(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.45(m, 1H), 2.00(m, 2H), 1.61(m, 1H), 1.45(d, 3H, J=6Hz)。

[0658] 实施例79

[0659]



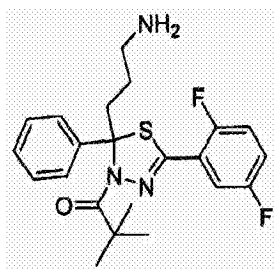
[0660] (S)-1-((S)-1-(3-((S)-5-(2,5-二氟苯基)-3-((S)-2-甲氧基丙酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基)-1-氧代丙烷-2-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基胺的合成

[0661] 向(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮(25mg, 0.051mmol)及Boc-Ala-Ala-OH(19.8mg, 0.0766mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入PyBOP(52.8mg, 0.102mmol),接着加入DIEA(44μL, 0.25mmol)。在室温下搅拌64小时后,将所述混合物在饱和NaHCO₃(20mL)与乙酸乙酯之间分配。用乙酸乙酯(10mL)萃取所述水层。将所合并的有机物用水(5×10mL)及盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥以及在减压下浓缩。将橙色的残余物进行色谱处理(在DCM中的0-3%MeOH)从而得到无色玻璃状的经Boc保护的产物(30mg, 89%)。向经冷却(0℃)的该产物在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.5mL)。搅拌5小时后,将所述混合物在减压下浓缩而后在饱和NaHCO₃(10mL)与乙酸乙酯之间分配。将所述水层用乙酸乙酯(10mL)萃取而后将所合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥以及在减压下浓缩从而得到无色玻璃状的产物(25mg, 98%)。测得

[0662] MS ESI(+)m/z 562(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ7.79(br, 1H), 7.50(m, 1H), 7.42(d, 2H, J=8Hz), 7.36(t, 2H, J=7Hz), 7.30(t, 1H, J=7Hz), 7.13(m, 2H), 7.04(t, 1H, J=5Hz), 4.65(q, 1H, J=6Hz), 4.39(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.36(s, 3H), 3.23(m, 1H), 3.07(m, 1H), 2.24(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.56(m, 1H), 1.41(d, 3H, J=7Hz), 1.34(d, 3H, J=7Hz), 1.26(m, 3H)。

[0663] 实施例80

[0664]



[0665] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮的合成

[0666] 步骤A: 1-(2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮的制备:向经冷却(0℃)的2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑(100mg, 0.278mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入三乙

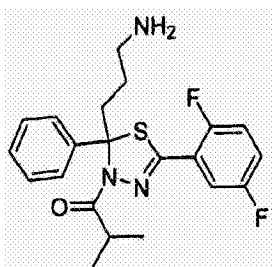
胺(50.4 μ L, 0.362mmol),接着加入新戊酰氯(45 μ L, 0.362mmol)。缓慢升温至室温且搅拌16小时后,将所述混合物在DCM(10mL)与饱和NaHCO₃(10mL)之间分配。用DCM(10mL)萃取所述水层并将所合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥以及在减压下浓缩。将所述残余物进行色谱处理(19:1己烷/乙酸乙酯)从而得到浅黄色油状的产物(114mg, 92%)。

[0667] 步骤B: 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮的制备:向1-(2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮(100mg, 0.225mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中加入1N HCl/MeOH(1mL),接着加入10%Pd/C(40mg, 湿润的, Degussa型)。在H₂气球下搅拌3小时后,将所述混合物过滤并在减压下浓缩从而得到白色泡沫状的产物。测得

[0668] MS ESI(+)m/z 418(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.47(m, 1H), 7.43(d, 2H, J=7Hz), 7.35(t, 2H, J=7Hz), 7.25(m, 1H), 7.11(m, 2H), 3.47(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.85(m, 2H), 2.33(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.48(m, 2H), 1.39(s, 9H)。

[0669] 实施例81

[0670]



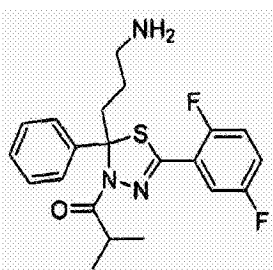
[0671] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮(对映异构体A)

[0672] 按此前在实施例80中所描述的方法使用异丁酰氯代替新戊酰氯进行制备。将所述1-(2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮对映异构体在手性柱(Chiralcel OJ-H 250 $\times$ 10mm)上用1:1EtOH/己烷洗脱来分离从而得到极性较大的对映异构体A及极性较小的对映异构体B。还原对映异构体A的叠氮基团得到所述最终产物。测得

[0673] MS ESI(+)m/z 404(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.55(m, 1H), 7.45(d, 2H, J=8Hz), 7.35(t, 2H, J=7Hz), 7.25(m, 1H), 7.11(m, 2H), 3.48(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.87(m, 2H), 2.36(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.57(m, 3H), 1.18(dd, 6H, J=11Hz, 6Hz)。

[0674] 实施例82

[0675]



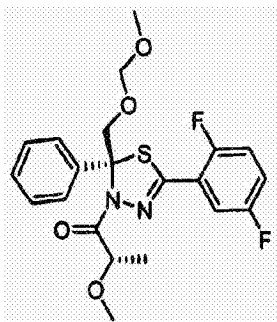
[0676] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮(对映异构体B)

[0677] 按实施例81中所描述的方法用极性较小的对映异构体B进行制备。测得

[0678] MS ESI(+) m/z 404(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.55(m, 1H), 7.45(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.35(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.28(m, 1H), 7.10(m, 2H), 3.48(m, 1H), 3.24(m, 1H), 2.88(m, 2H), 2.36(m, 1H), 2.11(br, 2H), 1.96(m, 1H), 1.57(m, 1H), 1.18(dd, 6H, $J=7\text{Hz}, 13\text{Hz}$).

[0679] 实施例83

[0680]



[0681] (S)-1-((R)-5-(2,5-二氟苯基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的合成

[0682] 步骤A: 2-(甲氧基甲氧基)-1-苯基乙酮的制备: 向经冷却(0°C)的2-羟苯乙酮(1.0g, 7.3mmol)在DMF(50mL)中的溶液中加入氢化锂(74mg, 95%, 8.8mmol)。搅拌30分钟后, 经由注射器缓慢加入MOM-Cl(0.73mL, 9.5mmol)并让所述混合物缓慢升温到室温并搅拌16小时。将所述反应混合物用饱和 NH_4Cl (100mL)处理而后用乙酸乙酯($3 \times 50\text{mL}$)萃取。将所合并的有机物用水($6 \times 50\text{mL}$)及盐水(50mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥以及在减压下浓缩。将棕色的残余物进行色谱处理(9:1到4:1己烷/乙酸乙酯)从而得到无色油状的产物(0.60g, 45%)。

[0683] 步骤B: 5-(2,5-二氟苯基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑的制备: 向2-(甲氧基甲氧基)-1-苯基乙酮(0.60g, 3.33mmol)在EtOH/DCM(3:1, 12mL)中的溶液中加入2,5-二氟代苯甲酸硫代酰肼(2,5-difluorobenzothiohydrazide)(0.63g, 3.33mmol)。在室温下搅拌16小时后, 将所述混合物在减压下浓缩。将棕色的残余物进行色谱处理(9:1己烷/乙酸乙酯)从而得到黄色油状的产物(0.73g, 63%)。

[0684] 步骤C: (S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-1-((R)-5-(2,5-二氟苯基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)丙烷-1-酮的制备: 向(S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙酸(0.70g, 2.14mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入5-(2,5-二氟苯基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑(0.50g, 1.43mmol), 接着加入PyBOP(1.11g, 2.14mmol)及DIEA(497 μL , 2.85mmol)。在室温下搅拌16小时后, 将所述混合物用饱和 NaHCO_3 (50mL)处理而后用乙酸乙酯($3 \times 30\text{mL}$)萃取。将所合并的有机物用水($6 \times 30\text{mL}$)及盐水(30mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥以及在减压下浓缩。将黄色残余物进行色谱处理(19:1到9:1己烷/乙酸乙酯)从而得到黄色油状的, 极性较小的非对映异构体(S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-1-((R)-5-(2,5-二氟苯基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)丙烷-1-酮(110mg, 12%), 以及极性较大的非对映异构体(S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-1-((S)-5-(2,5-二氟苯基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)丙烷-1-酮(146mg与起始材料的1:1混合物)。通过从(S)-1-((R)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(羟甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的推断来给定绝对立体化学。

[0685] 步骤D: (S)-1-((R)-5-(2,5-二氟苯基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基丙烷-1-酮的制备:向经冷却(0℃)的(S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-1-((R)-5-(2,5-二氟苯基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)丙烷-1-酮(110mg, 0.17mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入TBAF(0.28mL, 1.0M, 0.28mmol)。缓慢升温至室温且搅拌16小时后,将所述混合物用0.5N HCl(30mL)处理而后用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将所合并的有机物用NaHCO₃(30mL)及盐水(30mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将浅黄色残余物进行色谱处理(9:1到4:1己烷/乙酸乙酯)从而得到白色固体状的产物(0.045g, 64%)。

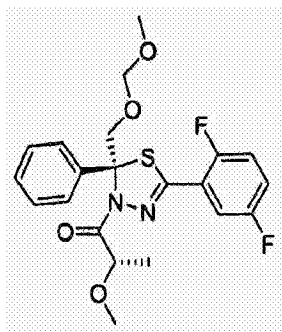
[0686] 步骤E: (S)-1-((R)-5-(2,5-二氟苯基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的制备:向经冷却(0℃)的(S)-1-((R)-5-(2,5-二氟苯基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基丙烷-1-酮(45mg, 0.11mmol)在DMF中的溶液中加入甲基碘(100μL, 1.6mmol),接着加入氢化钠(10mg)。缓慢升温至室温且搅拌16小时后,将所述混合物用饱和NH₄Cl(10mL)处理而后用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将所合并的有机物用水(6×10mL)及盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将所述浅黄色残余物进行色谱处理(4:1到2:1己烷/乙酸乙酯)从而得到浅黄色油状的产物(0.040g, 86%)。测得

[0687] MS ESI(+)m/z 437(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.54(m, 1H), 7.42(m, 2H), 7.35(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.12(m, 2H), 4.80(s, 2H), 4.78(d, 1H, J=10Hz), 4.71(q, 1H, J=7Hz), 4.59(d, 1H, J=10Hz), 3.43(s, 3H), 3.39(s, 3H), 1.48(d, 3H, J=7Hz)。

[0688] 通过从(S)-1-((R)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(羟甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的推断来给定立体化学。

[0689] 实施例84

[0690]



[0691] (S)-1-((S)-5-(2,5-二氟苯基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮

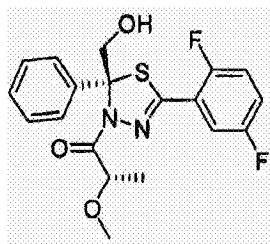
[0692] 按此前在实施例83中所描述的方法用来自步骤C的(S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-1-((S)-5-(2,5-二氟苯基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)丙烷-1-酮进行制备。测得

[0693] MS ESI(+)m/z 437(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.53(m, 1H), 7.43(m, 2H), 7.37(m, 2H), 7.31(m, 1H), 7.11(m, 2H), 4.76(m, 4H), 4.47(d, 1H, J=10Hz), 3.41(s, 3H), 3.35(s, 3H), 1.47(d, 3H, J=7Hz)。

[0694] 通过从(S)-1-((R)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(羟甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的推断来给定立体化学。

[0695] 实施例85

[0696]



[0697] (S)-1-((R)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(羟甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的合成

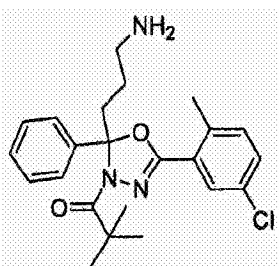
[0698] 向(S)-1-((R)-5-(2,5-二氟苯基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮(16mg, 0.037mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入HCl(300μL的6M溶液)。在50℃搅拌5小时后,将所述混合物冷却到室温而后在饱和NaHCO₃(20mL)与乙酸乙酯(10mL)之间分配。用乙酸乙酯(2×10mL)萃取所述水相。将所合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将所述浅黄色残余物进行色谱处理(9:1到2:1己烷/乙酸乙酯)从而得到无色胶状的产物(4.2毫克, 29%)。测得

[0699] MS ESI(+)m/z 393(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.52(m, 1H), 7.37(m, 5H), 7.13(m, 2H), 4.74(m, 2H), 4.48(d, 1H, J=11Hz), 4.19(d, 1H, J=10Hz), 3.44(s, 3H), 1.59(m, 3H)。

[0700] 通过Eg5与(S)-1-((R)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(羟甲基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的蛋白:抑制剂共晶体结构的试验来给定绝对立体化学。

[0701] 实施例86

[0702]



[0703] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(5-氯代-2-甲基苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮的合成

[0704] 步骤A:N'-(4-叠氮基-1-苯基亚丁基)-5-氯代-2-甲基苯甲酰肼的制备:向按实施例1步骤B制备的5-氯代-2-甲基苯甲酰肼(2.70g, 14.62mmol)在甲苯(100mL)中的溶液中加入按实施例70步骤A制备的4-叠氮基-1-苯基丁烷-1-酮(304g, 161mmol),接着加入对甲苯磺酸一水合物(0.28g, 146mmol)。将所述反应加热到回流并在迪安-斯达克榻分水器下搅拌16小时。将冷却后的混合物用EtOAc(300mL)稀释而后用NaHCO₃(100mL)洗涤。用EtOAc(100mL)萃取所述水层并将所合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩。将所述残余物与乙醚一同研磨并过滤从而得到棕褐色固体状的产物(309g, 59%)。

[0705] 步骤B:1-(2-(3-叠氮基丙基)-5-(5-氯代-2-甲基苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮的制备:向N'-(4-叠氮基-1-苯基亚丁基)-5-氯代-2-甲基苯甲酰肼(100mg, 0.28mmol)在吡啶(1mL)中的溶液中加入新戊酰氯(70μL, 0.56mmol)。在室

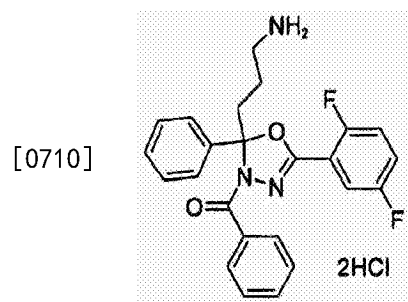
温下搅拌16小时后,将所述非均质的混合物用水(10mL)处理而后用EtOAc(3×10mL)萃取。将所合并的有机相依次用10%NaHSO₄(2×10mL)、NaHCO₃(10mL)及盐水(10mL)洗涤然后用Na₂SO₄干燥并浓缩。用制备型TLC(9:1己烷/EtOAc)将所述残余物纯化从而得到无色油状的产物(62mg,50%)。

[0706] 步骤C:1-(2-(3-氨基丙基)-5-(5-氯代-2-甲基苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮的制备:向1-(2-(3-叠氮基丙基)-5-(5-氯代-2-甲基苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮(62mg,0.141mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中加入PtO₂(5mg),接着加入1N HCl/MeOH(0.42mL,0.42mmol)。将所述混合物在气球气氛下氢化4小时,然后通过GF纸过滤并将所述滤液浓缩。用快速柱色谱法(CH₂Cl₂到3%MeOH/CH₂Cl₂到10%)将所述残余物纯化从而得到二HCl产物,将其与己烷一同研磨并过滤从而得到白色固体(18mg,26%)。测得

[0707] MS ESI(+)m/z 414(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.74(s,1H),7.54(d,2H,J=7Hz),7.33(m,4H),7.22(d,1H,J=9Hz),3.36(m,1H),3.08(m,1H),2.99(m,1H),2.63(s,3H),2.46(m,1H),1.78(m,2H),1.33(s,9H)。

[0708] 用适当取代的苯甲酰肼、酮及酰基氯制备以下实施例:

[0709] 实施例87

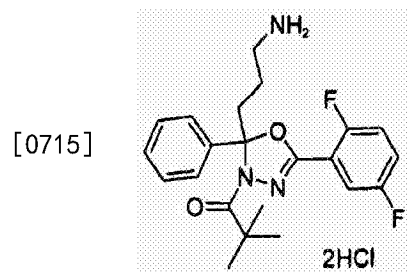


[0711] (2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(苯基)甲酮二盐酸盐

[0712] 测得

[0713] MS ESI(+)m/z 421.9(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.95(d,2H,J=8Hz),7.67(d,2H,J=8Hz),7.46(m,1H),7.36(m,6H),7.12(m,2H),3.37(m,1H),3.00(brs,2H),2.63(m,1H),1.86(m,2H)。

[0714] 实施例88



[0716] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,

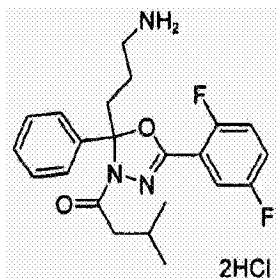
2-二甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0717] 测得

[0718] MS ESI(+)m/z 402(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.54(m, 2H), 7.45(m, 1H), 7.33(m, 3H), 7.14(m, 2H), 3.29(m, 1H), 3.04(m, 2H), 2.51(m, 1H), 1.79(m, 2H), 1.33(s, 9H).

[0719] 实施例89

[0720]

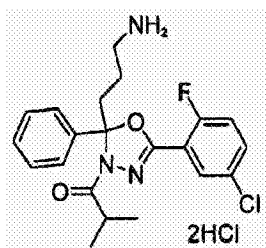
[0721] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-3-甲基丁烷-1-酮二盐酸盐

[0722] 测得

[0723] MS ESI(+)m/z 402(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.59(d, 2H, J=8Hz), 7.51(m, 1H), 7.34(m, 3H), 7.15(t, 2H, J=8Hz), 3.20(m, 1H), 3.02(m, 2H), 2.64(m, 2H), 2.49(m, 1H), 2.11(m, 1H), 1.82(m, 2H), 0.89(t, 6H, J=7Hz).

[0724] 实施例90

[0725]

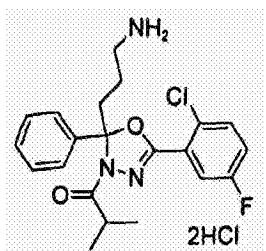
[0726] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(5-氯代-2-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0727] 测得

[0728] MS ESI(+)m/z 404.4(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.77(m, 1H), 7.57(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.35(m, 3H), 7.13(t, 1H, J=9), 3.31(m, 1H), 3.21(m, 1H), 3.04(brs, 2H), 2.56(m, 1H), 1.80(m, 2H), 1.17(d, 3H, J=7Hz), 1.07(d, 3H, J=7Hz).

[0729] 实施例91

[0730]

[0731] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氯代-5-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-

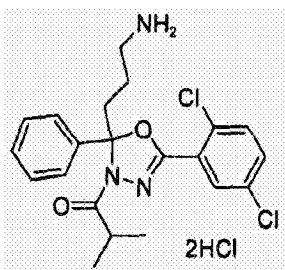
2-甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0732] 测得

[0733] MS ESI(+)m/z 404(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.56(m, 3H), 7.45(m, 1H), 7.33(m, 3H), 7.11(m, 1H), 3.30(m, 1H), 3.21(m, 1H), 3.06(brs, 2H), 2.58(m, 1H), 1.83(m, 2H), 1.19(d, 3H, J=7Hz), 1.09(d, 3H, J=7Hz).

[0734] 实施例92

[0735]



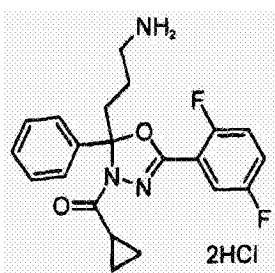
[0736] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0737] 测得

[0738] MS ESI(+)m/z 420(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.80(d, 1H, J=2Hz), 7.57(d, 2H, J=8Hz), 7.42(d, 1H, J=8Hz), 7.34(m, 4H), 3.30(m, 2H), 3.21(m, 1H), 3.07(brs, 1H), 2.57(m, 1H), 1.82(m, 2H), 1.19(d, 3H, J=7Hz), 1.09(d, 3H, J=7Hz).

[0739] 实施例93

[0740]



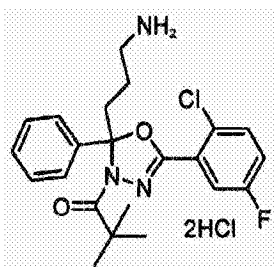
[0741] (2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(环丙基)甲酮二盐酸盐

[0742] 测得

[0743] MS ESI(+)m/z 386(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.58(m, 2H), 7.52(m, 1H), 7.36(m, 3H), 7.16(m, 2H), 3.02(m, 1H), 2.84(brs, 2H), 2.58(m, 3H), 1.65(m, 2H), 1.05(m, 1H), 1.05(m, 1H), 0.98(m, 1H), 0.87(m, 2H).

[0744] 实施例94

[0745]



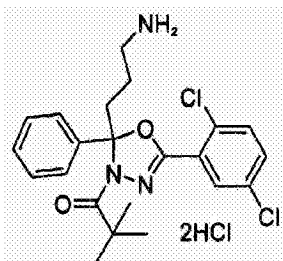
[0746] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氯代-5-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0747] 测得

[0748] MS ESI(+) m/z 418(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.54(m, 3H), 7.47(m, 1H), 7.33(m, 3H), 7.10(m, 1H), 3.28(m, 1H), 3.02(m, 2H), 2.52(m, 1H), 1.79(m, 2H), 1.35(s, 9H).

[0749] 实施例95

[0750]



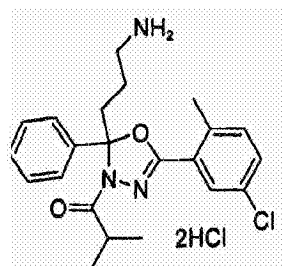
[0751] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0752] 测得

[0753] MS ESI(+) m/z 435(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.77(d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.55(d, 2H, $J=6$), 7.40(d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 7.34(m, 4H), 3.32(m, 1H), 3.08(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.50(m, 1H), 1.79(m, 2H), 1.35(s, 9H).

[0754] 实施例96

[0755]



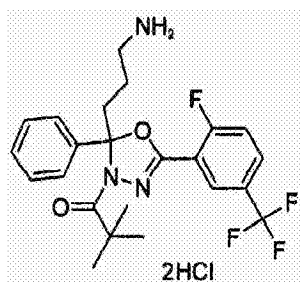
[0756] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(5-氯代-2-甲基苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0757] 测得

[0758] MS ESI(+) m/z 400(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.78(s, 1H), 7.56(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.33(m, 4H), 7.22(d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 3.26(m, 2H), 3.03(m, 2H), 2.58(s, 3H), 2.53(m, 1H), 1.80(m, 2H), 1.18(d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.07(d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

[0759] 实施例97

[0760]



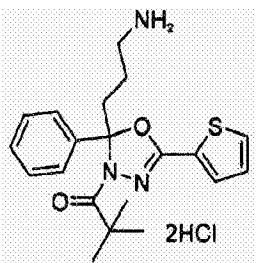
[0761] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氟代-5-(三氟甲基)苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0762] 测得

[0763] MS ESI(+) m/z 452(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.01(d, 1H, $J=6\text{Hz}$), 7.73(m, 1H), 7.55(d, 2H, $J=6\text{Hz}$), 7.34(m, 4H), 3.38(m, 1H), 3.12(m, 1H), 3.01(m, 1H), 2.48(m, 1H), 1.82(m, 2H), 1.34(s, 9H).

[0764] 实施例98

[0765]



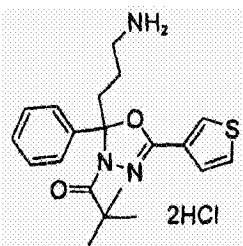
[0766] 1-(2-(3-氨基丙基)-2-苯基-5-(噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0767] 测得

[0768] MS ESI(+) m/z 372(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.53(m, 3H), 7.46(d, 1H, $J=6\text{Hz}$), 7.32(m, 3H), 7.07(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.95(m, 2H), 2.50(m, 1H), 1.72(m, 2H), 1.33(s, 9H).

[0769] 实施例99

[0770]



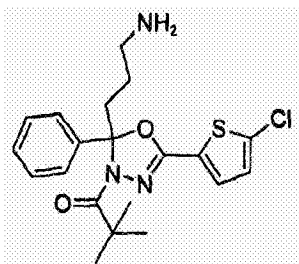
[0771] 1-(2-(3-氨基丙基)-2-苯基-5-(噻吩-3-基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0772] 测得

[0773] MS ESI(+) m/z 372(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.80(d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 7.53(d, 2H, $J=6\text{Hz}$), 7.48(d, 1H, $J=5\text{Hz}$), 7.33(m, 4H), 3.24(m, 1H), 2.99(brs, 2H), 2.48(m, 1H), 1.73(m, 2H), 1.33(s, 9H).

[0774] 实施例100

[0775]



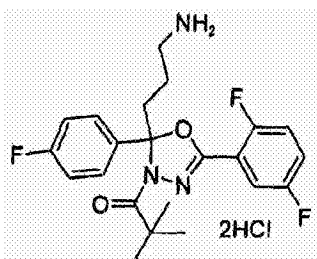
[0776] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(5-氯代噻吩-2-基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮

[0777] 测得

[0778] MS ESI(+) m/z 406(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.52(d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 7.33(m, 3H), 7.30(d, 1H, $J=4\text{Hz}$), 6.89(d, 1H, $J=4\text{Hz}$), 3.23(m, 1H), 2.95(m, 2H), 2.47(m, 1H), 1.72(m, 2H), 1.31(s, 9H).

[0779] 实施例101

[0780]



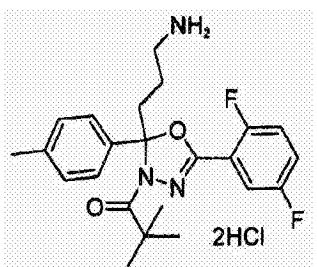
[0781] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0782] 测得

[0783] MS ESI(+) m/z 420(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.54(m, 2H), 7.45(m, 1H), 7.15(m, 2H), 7.02(m, 2H), 3.19(m, 1H), 2.97(brs, 2H), 2.48(m, 1H), 1.70(m, 2H), 1.34(s, 9H).

[0784] 实施例102

[0785]



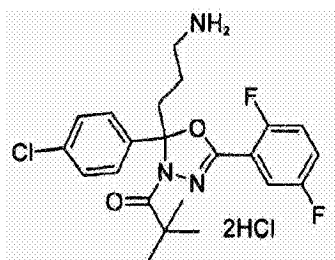
[0786] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-对甲苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0787] 测得

[0788] MS ESI(+) m/z 416(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.42(m, 3H), 7.13(m, 4H), 3.26(m, 1H), 3.04(m, 2H), 2.51(m, 1H), 2.29(s, 3H), 1.78(m, 2H), 1.33(s, 9H).

[0789] 实施例103

[0790]



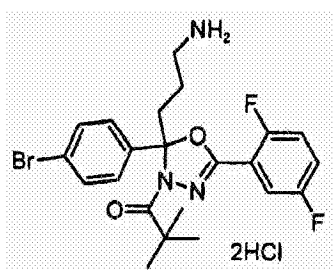
[0791] 1-(2-(3-氨基丙基)-2-(4-氯苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0792] 测得

[0793] MS ESI(+) m/z 436(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.51(d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 7.44(m, 1H), 7.30(d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 7.15(m, 2H), 3.25(m, 1H), 3.01(m, 2H), 2.48(m, 1H), 1.74(m, 2H), 1.33(s, 9H).

[0794] 实施例104

[0795]



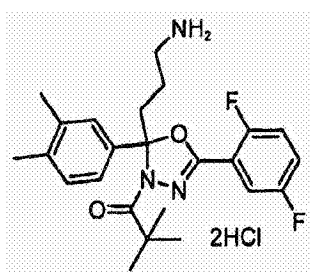
[0796] 1-(2-(3-氨基丙基)-2-(4-溴苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0797] 测得

[0798] MS ESI(+) m/z 480(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.45(m, 5H), 7.15(m, 2H), 3.28(m, 1H), 3.05(brs, 2H), 2.48(m, 1H), 1.77(m, 2H), 1.33(s, 9H).

[0799] 实施例105

[0800]



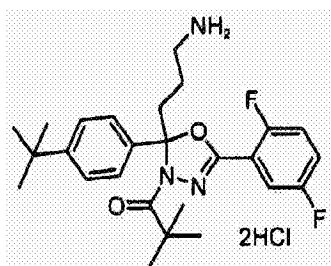
[0801] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3,4-二甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0802] 测得

[0803] MS ESI(+) m/z 429.9(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.44(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.25(m, 1H), 7.10(m, 3H), 3.25(m, 1H), 3.04(m, 2H), 2.50(m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.33(s, 9H).

[0804] 实施例106

[0805]



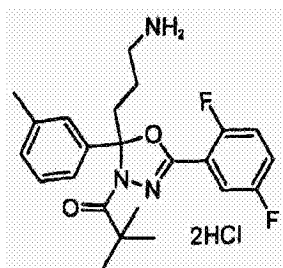
[0806] 1-(2-(3-氨基丙基)-2-(4-叔丁基苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0807] 测得

[0808] MS ESI(+)m/z 458(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.47(d, 2H, J=9Hz), 7.41(m, 1H), 7.34(d, 2H, J=9Hz), 7.12(m, 2H), 3.29(m, 1H), 3.04(brs, 2H), 2.52(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.35(s, 9H), 1.24(s, 9H).

[0809] 实施例107

[0810]



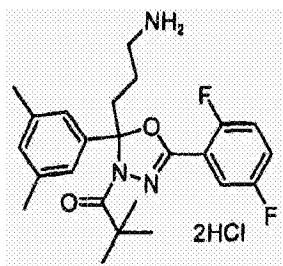
[0811] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-间甲苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0812] 测得

[0813] MS ESI(+)m/z 416(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.44(m, 1H), 7.32(d, 2H, J=9Hz), 7.22(t, 1H, J=7Hz), 7.13(m, 3H), 3.25(m, 1H), 3.04(brs, 2H), 2.50(m, 1H), 2.33(s, 3H), 1.78(m, 2H), 1.33(s, 9H).

[0814] 实施例108

[0815]



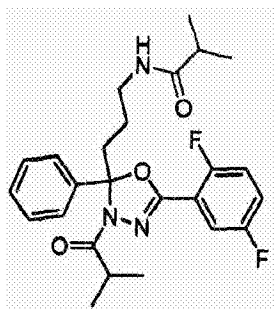
[0816] 1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3,5-二甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮二盐酸盐

[0817] 测得

[0818] MS ESI(+)m/z 429.9(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.45(m, 1H), 7.14(m, 4H), 6.95(s, 1H), 3.24(m, 1H), 3.04(m, 2H), 2.49(m, 1H), 2.28(s, 6H), 1.99(m, 2H), 1.33(s, 9H).

[0819] 实施例109

[0820]



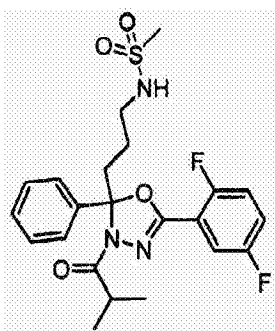
[0821] N-(3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-异丁酰基-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)异丁酰胺的合成

[0822] 向按上述实施例制备的1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮二盐酸盐(50mg,0.11mmol)在无水CH₂Cl₂(1mL)中的溶液中加入DIEA(95μL,0.54mmol),接着加入异丁酰氯(17μL,0.16mmol)。在室温下搅拌16小时后,将所述混合物用1N HCl(10mL)处理而后用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取。将所合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,然后用Na₂SO₄干燥并浓缩。将所述残余物进行色谱处理(4:1到2:1己烷/EtOAc)从而得到无色胶状的产物(31mg,62%)。测得

[0823] MS ESI(+)m/z 458.1(M+1); ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.55(m,3H),7.36(m,3H),7.17(m,2H),3.33(m,3H),3.04(m,1H),2.53(m,1H),2.35(m,1H),1.77(m,1H),1.56(m,1H),1.16(m,12H)。

[0824] 实施例110

[0825]



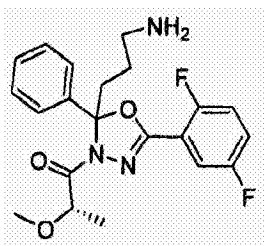
[0826] N-(3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-异丁酰基-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)甲烷磺酰胺

[0827] 按实施例109用甲磺酰氯代替异丁酰氯进行制备。测得

[0828] MS ESI(+)m/z 466.1(M+1); ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.51(m,3H),7.38(m,3H),7.17(m,2H),3.41(m,1H),3.21(m,2H),3.04(m,1H),2.95(s,3H),2.59(m,1H),1.74(m,2H),1.21(d,3H,J=6.8Hz),1.15(d,3H,J=6.8Hz)。

[0829] 实施例111

[0830]



[0831] (2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的合成

[0832] 步骤A: (S)-2-甲氧基丙酸酐的制备: 向(S)-2-甲氧基丙酸(0.25g, 4.80mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的溶液中加入EDCI(0.46g, 2.38mmol)。在室温下搅拌1小时后, 加入己烷而后过滤所述混合物从而得到所述产物(0.24g, 53%)。

[0833] 步骤B: (2S)-1-(2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的制备: 向按实施例85步骤A制备的N'-(4-叠氮基-1-苯基亚丁基)-2,5-二氟代苯甲酰肼(100mg, 0.29mmol)在DCE(1mL)中的溶液中加入来自前述步骤的(S)-2-甲氧基丙酸酐(277mg, 1.46mmol)。在回流下搅拌48小时后, 将所述粗制混合物进行色谱处理(CH₂Cl₂到2.5%MeOH/CH₂Cl₂)从而得到透明油状的所述产物(81mg, 65%)。

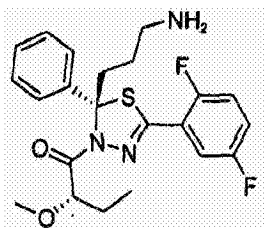
[0834] 步骤C: (2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的制备: 按实施例86步骤C将(2S)-1-(2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮(50mg, 0.11mmol)还原从而得到无色油状的所述产物(32mg, 68%)。测得

[0835] MS ESI(+)m/z 404(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.62(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.34(m, 3H), 7.17m, 2H), 4.58(q, 0.5H, J=7Hz), 4.52(q, 0.5H, J=7Hz), 3.38(s, 1.5H), 3.22(s, 1.5H), 3.10(m, 2H), 2.60(m, 1H), 1.90(m, 3H), 1.49(d, 1.5H, J=7Hz), 1.27(d, 1.5H, J=7Hz)。

[0836] 非对映异构体的1:1混合物。

[0837] 实施例112

[0838]



[0839] (S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丁烷-1-酮

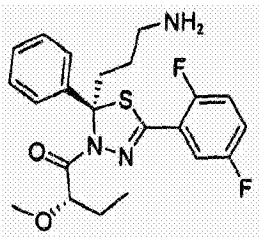
[0840] 按此前在实施例71中所描述的方法用(S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丁酸代替(S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙酸进行制备。测得

[0841] MS APCI(+)m/z 434(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.48(m, 3H), 7.35(app t, 2H, J=8Hz), 7.28(m, 1H), 7.13(m, 2H), 4.53(dd, 1H, J=7Hz, 4Hz), 3.40(s, 3H), 3.26(m, 1H), 2.86(m, 2H), 2.42(m, 1H), 1.94(m, 2H), 1.74(m, 2H), 0.96(t, 3H, J=8Hz)。

[0842] 通过与(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的比较来给定立体化学。

[0843] 实施例113

[0844]



[0845] (S)-1-((R)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丁烷-1-酮

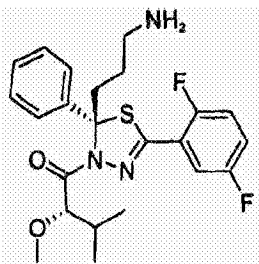
[0846] 按此前在实施例71中所描述的方法用(S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丁酸代替(S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙酸进行制备。测得

[0847] MS APCI(+)m/z 434(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.46(m, 3H), 7.36(app t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.13(m, 2H), 4.54(dd, 1H, $J=8\text{Hz}, 4\text{Hz}$), 3.31(s, 3H), 3.23(m, 1H), 2.84(m, 2H), 2.44(m, 1H), 1.94(m, 2H), 1.78(m, 1H), 1.48(m, 1H), 1.08(t, 3H, $J=7\text{Hz}$).

[0848] 通过与(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的比较来给定立体化学。

[0849] 实施例114

[0850]



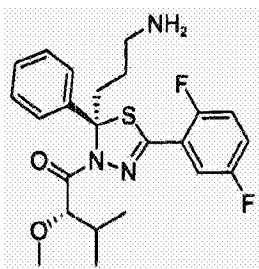
[0851] (S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基-3-甲基丁烷-1-酮

[0852] 按此前在实施例71中所描述的方法用2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-3-甲基丁酸代替(S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙酸进行制备。得到作为非对映异构体的2:1混合物的产物。测得

[0853] MS APCI(+)m/z 448(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.49(m, 3H), 7.35(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.13(m, 2H), 4.45(d, 0.33H, $J=5\text{Hz}$), 4.10(d, 0.66H, $J=5\text{Hz}$), 3.39(s, 2H), 3.27(m, 2H), 2.87(m, 2H), 2.44(m, 1H), 2.22(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.53(m, 1H), 1.09(d, 0.85H, $J=7\text{Hz}$), 0.99(m, 3H), 0.82(d, 2.15H, $J=7\text{Hz}$).

[0854] 实施例115

[0855]



[0856] (S)-1-((R)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基-3-甲基丁烷-1-酮

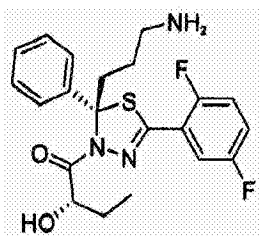
[0857] 按此前在实施例71中所描述的方法用2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-3-甲基丁酸代替(S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙酸进行制备。测得

[0858] MS APCI(+) m/z 448(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.47(m, 3H), 7.35(m, 2H), 7.28(m, 1H), 7.12(m, 2H), 4.45(d, 1H, $J=4\text{Hz}$), 3.27(s, 3H), 3.25(m, 1H), 2.87(m, 2H), 2.49(m, 1H), 2.23(m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.52(m, 1H), 1.09(d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 0.99(d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

[0859] 通过与(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的比较来给定立体化学。

[0860] 实施例116

[0861]



[0862] (S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基丁烷-1-酮

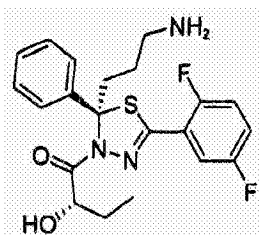
[0863] 按实施例73制备。测得

[0864] MS APCI(+) m/z 420(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.50(m, 3H), 7.38(m, 2H), 7.32(m, 1H), 7.14(m, 2H), 4.78(d, 1H, $J=7\text{Hz}$, 4Hz), 3.19(m, 1H), 2.86(m, 2H), 2.41(m, 1H), 1.98(m, 2H), 1.64(m, 2H), 0.96(t, 3H, $J=7\text{Hz}$).

[0865] 通过与(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的比较来给定立体化学。

[0866] 实施例117

[0867]



[0868] (S)-1-((R)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基丁烷-1-酮

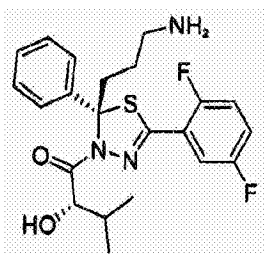
[0869] 按实施例73制备。测得

[0870] MS APCI(+)m/z 420(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.45(m, 3H), 7.38(app t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.31(m, 1H), 7.14(m, 2H), 4.77(dd, 1H, $J=7\text{Hz}$, 3Hz), 3.16(m, 1H), 2.85(m, 2H), 2.49(m, 1H), 1.99(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.07(t, 3H, $J=7\text{Hz}$).

[0871] 通过与(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的比较来给定立体化学。

[0872] 实施例118

[0873]



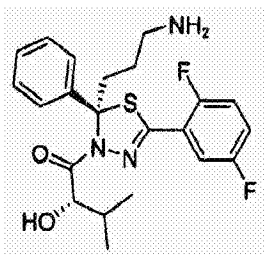
[0874] (S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基-3-甲基丁烷-1-酮

[0875] 按实施例73制备。得到作为非对映异构体的2:1混合物的产物。测得

[0876] MS APCI(+)m/z 434(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.49(m, 3H), 7.38(app t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.32(m, 1H), 7.15(m, 2H), 4.71(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.86(m, 2H), 2.41(m, 2H), 1.92(m, 1H), 1.51(m, 1H), 1.14(d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 1.12(m, 3H), 0.87(d, 1.4H, $J=7\text{Hz}$), 0.66(d, 1.6H, $J=6\text{Hz}$).

[0877] 实施例119

[0878]



[0879] (S)-1-((R)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-羟基-3-甲基丁烷-1-酮

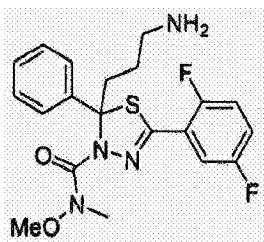
[0880] 按实施例73制备。测得

[0881] MS APCI(+)m/z 434(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.46(m, 3H), 7.34(app t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.26(m, 1H), 7.11(m, 2H), 4.65(d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 3.24(m, 1H), 2.98(t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 2.64(m, 1H), 2.28(m, 1H), 2.12(m, 1H), 1.66(m, 1H), 1.08(d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 0.86(d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

[0882] 通过与(S)-1-((S)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮的比较来给定立体化学。

[0883] 实施例120

[0884]



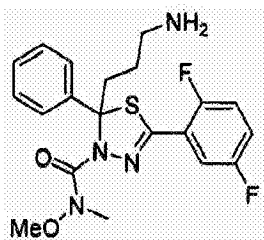
[0885] 2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺(对映异构体A)

[0886] 按此前在实施例68中所描述的方法制备。将3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯对映异构体在手性柱(Chiralcel ODH250×20mm)上用2%EtOH/己烷洗脱进行分离从而得到极性较小的对映异构体A及极性较大的对映异构体B。将对映异构体A脱Boc保护得到所述最终产物。测得

[0887] MS ESI(+)m/z 421(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.44(br, 3H), 7.52(m, 3H), 7.34(m, 2H), 7.24(m, 1H), 7.08(m, 2H), 3.35(m, 1H), 3.16(s, 3H), 3.06(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.13(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.61(s, 3H).

[0888] 实施例121

[0889]



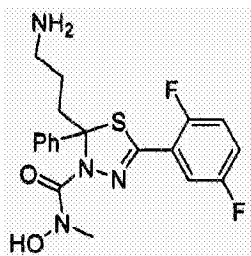
[0890] 2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺(对映异构体B)

[0891] 按实施例120用所述极性较大的对映异构体B进行制备。测得

[0892] MS ESI(+)m/z 421(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.44(br, 3H), 7.52(m, 3H), 7.34(m, 2H), 7.24(m, 1H), 7.08(m, 2H), 3.35(m, 1H), 3.16(s, 3H), 3.06(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.13(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.61(s, 3H).

[0893] 实施例122

[0894]



[0895] 2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺的合成

[0896] 步骤A: (2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-(1H-咪唑-1-基)甲酮的制备:向2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑(0.492g, 1.37mmol)在THF(8mL)中的溶液中加入1,1'-羰基二咪唑

(0.266g, 1.64mmol)。在75℃搅拌2小时后,将所述反应混合物在减压下浓缩而后溶解于二氯甲烷(20mL)中。将所述溶液用HCl(0.5M)洗涤,用Na₂SO₄干燥而后浓缩从而得到粗制产物。

[0897] 步骤B:2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(3-甲基咪唑鎓碘化物-1-基)甲酮的制备:向(2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(1H-咪唑-1-基)甲酮(0.621g, 1.37mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中加入碘代甲烷(0.972g, 6.85mmol)。在密封的烧瓶中搅拌24小时后,将所述混合物浓缩从而得到粗制产物。

[0898] 步骤C:2-(3-叠氮基丙基)-N-叔丁氧基-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺的制备:向(2-(3-叠氮基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(3-甲基咪唑鎓碘化物-1-基)甲酮(0.112g, 0.188mmol)及O-(叔丁基)羟胺盐酸盐(0.047g, 0.376mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入三乙胺(0.095g, 0.941mmol)。搅拌1小时后,将所述混合物在减压下浓缩而后进行色谱处理(10:1己烷/乙酸乙酯)从而得到所述产物(0.078g, 87%)。

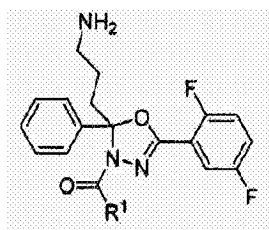
[0899] 步骤D:2-(3-叠氮基丙基)-N-叔丁氧基-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺的制备:向经冷却(0℃)的2-(3-叠氮基丙基)-N-叔丁氧基-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺(0.061g, 0.13mmol)及碘代甲烷(0.18g, 1.3mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入氢化钠(0.006g, 0.26mmol)。在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌1小时后,将所述混合物在乙酸乙酯(10mL)与饱和NH₄Cl(5mL)之间分配。将所述有机层用水(2×5mL)洗涤,干燥以及在减压下浓缩从而得到所述粗制产物。

[0900] 步骤E:2-(3-氨基丙基)-N-叔丁氧基-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺的制备:向2-(3-叠氮基丙基)-N-叔丁氧基-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺(0.032g, 0.065mmol)及氧化铂(15mg)在甲醇(3mL)中的溶液中加入HCl(在二噁烷中的5.3M溶液, 0.05mL)。在氢气气球下搅拌1小时后,将所述混合物过滤而后将所述滤液在减压下浓缩从而得到所述产物。

[0901] 步骤F:2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺的制备:向2-(3-氨基丙基)-N-叔丁氧基-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺(0.023g, 0.05mmol)中加入TFA(2mL)。搅拌18小时后,将所述混合物浓缩而后进行色谱处理(10:1:0.2二氯甲烷/甲醇/30%NH₄OH)从而得到所述产物(0.01g, 49%)。测得

[0902] MS ESI(+)m/z 407(M+1); ¹HNMR(400MHz, CDCl₃)δ7.45(d, 2H), 7.36(m, 3H), 7.29(m, 1H), 7.11(m, 2H), 3.28(s, 3H), 3.12(m, 1H), 2.90(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.24(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.62(m, 1H)。

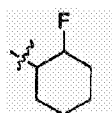
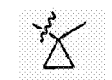
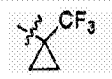
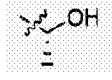
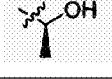
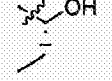
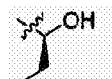
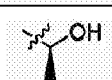
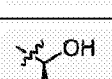
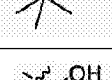
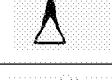
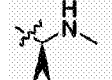
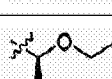
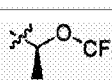
[0903] 通过使用以上所描述的方法,应用适当取代的试剂来制备以下化合物。



[0904]

R ¹	名称
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(吡啶-3-基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(吡啶-2-基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(3-甲基呋喃-2-基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(2-甲基噻唑-5-基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(5-甲基噻吩-2-基)甲酮
	(3-氨基苯基)(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)甲酮
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)丙烷-1-酮
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)丁烷-1-酮
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丁烷-1-酮
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-乙基丁烷-1-酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(环丁基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(环戊基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(四氢呋喃-2-基)甲酮

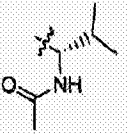
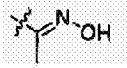
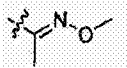
[0905]

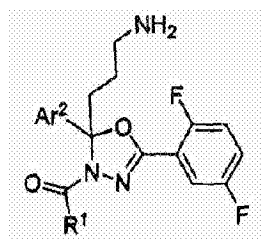
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(2-氟代环己基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(1-甲基环丙基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮
	(2R)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-羟基丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-羟基丙烷-1-酮
	(2R)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-羟基丁烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-羟基丁烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-羟基-3-甲基丁烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-羟基-3,3-二甲基丁烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-环丙基-2-羟基乙酮
	(2S)-2-氨基-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-环丙基乙酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-环丙基-2-(甲基氨基)乙酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-乙氧基丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-(三氟甲氧基)丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-环丙氧基丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基-3-甲基丁烷-1-酮

[0906]

	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(1-羟基环丙基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(1-甲氧基环丙基)甲酮
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-羟基-2-甲基丙烷-1-酮
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基-2-甲基丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	(2R)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丁烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基-3,3-二甲基丁烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-异丁氧基丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-异丙氧基丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-叔丁氧基丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-苯氧基丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-(吡啶-2-基氧基)丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-(吡啶-3-基氧基)丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-(苄基氧基)丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基-2-苯基乙酮
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮

[0907]

	N-((S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)乙酰胺
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)丙烷-1,2-二酮
	(Z)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-(羟基亚氨基)丙烷-1-酮
	(Z)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-(甲氧基亚氨基)丙烷-1-酮

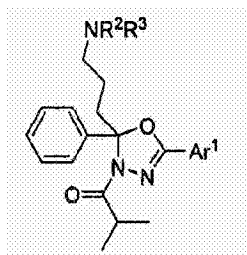


[0908]

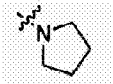
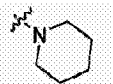
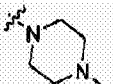
Ar ²	R ¹	名称
4-甲基苯基	(S)-1-甲氧基乙基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-对甲苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
4-氯苯基	(S)-1-甲氧基乙基	1-(2-(3-氨基丙基)-2-(4-氯苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
4-溴苯基	(S)-1-甲氧基乙基	1-(2-(3-氨基丙基)-2-(4-溴苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
4-叔丁基苯基	(S)-1-甲氧基乙基	1-(2-(3-氨基丙基)-2-(4-叔丁基苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
3,4-二甲基苯基	(S)-1-甲氧基乙基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3,4-二甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
3-甲基苯基	(S)-1-甲氧基乙基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-间甲苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
3,5-二甲基苯基	(S)-1-甲氧基乙基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3,5-二甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
2-氯苯基	叔丁基	1-(2-(3-氨基丙基)-2-(2-氯苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
2-乙基苯基	叔丁基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(2-乙基苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
3-硝基苯基	叔丁基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-硝基苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
3-羟基苯基	叔丁基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
3-氨基苯基	叔丁基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-氨基苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮

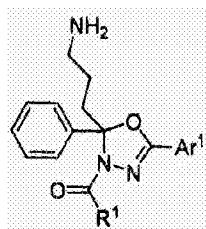
[0909]

		基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
3-羧基苯基	叔丁基	3-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-3-新戊酰基-2,3-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲酸
3-氟基苯基	叔丁基	4-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-3-新戊酰基-2,3-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苄腈
3,4-二氟苯基	叔丁基	1-(2-(3-氨基丙基)-2-(3,4-二氟苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
3-氟苯基	叔丁基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
3-氟苯基	叔丁基	1-(2-(3-氨基丙基)-2-(3-氟苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
4-氟苯基	(S)-2-甲氧基乙基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
3-氟苯基	(S)-2-甲氧基乙基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
2-氟苯基	(S)-2-甲氧基乙基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-(2-氟苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
3-甲基苯基	异丙基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-间甲苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
3-乙基苯基	异丙基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-乙基苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
3-吡啶基	异丙基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
5-甲基噻吩-2-基	异丙基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(5-甲基噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
1-甲基-1H-咪唑-2-基)	异丙基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
2-甲基噻唑-4-基	异丙基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
2-甲基苯基	异丙基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-邻甲苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
2-吡啶基	异丙基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
2-(1H-咪唑-4-基)	异丙基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-4-基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
3-氨基-1H-吡唑-5-基	异丙基	1-(2-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮



[0910]

NR ² R ³	Ar ¹	名称
NH ₂	2-氟苯基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
NH ₂	2-氯苯基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
NH-Ala-Ala	2,5-二氟苯基	
NHC(=O)(CH ₂) ₂ NMe ₂	2,5-二氟苯基	N-(3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-异丁酰基-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)-3-(二甲基氨基)丙酰胺
	2,5-二氟苯基	1-(5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2-(3-吡咯烷-1-基)丙基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
	2,5-二氟苯基	1-(5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
	2,5-二氟苯基	1-(5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮



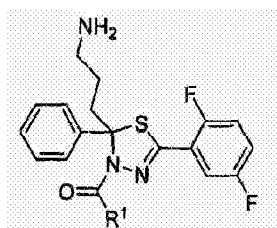
[0911]

R ¹	Ar ¹	名称
叔丁基	2-氟苯基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
叔丁基	2-氯苯基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮

[0912]

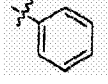
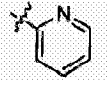
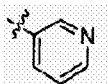
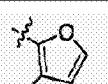
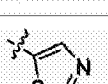
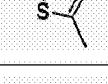
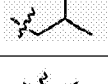
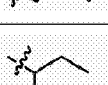
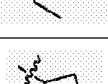
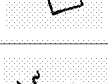
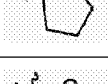
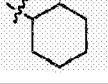
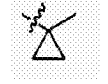
叔丁基	3-氟苯基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
叔丁基	3-氯苯基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
叔丁基	2-氟-5-氯苯基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(5-氯-2-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
叔丁基	2-氯-5-甲基苯基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氯-5-甲基苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
叔丁基	2-三氟甲基-5-氟苯基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	2-氯-5-氟苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氯-5-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	2,5-二氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	2-氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	2-氟苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	3-氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	3-氟苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	2-氟代-5-甲氧基苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氟代-5-甲氧基苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	2,3-二氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,3-二氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	3,4-二氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3,4-二氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	3,5-二氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3,5-二氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮

基乙基		-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	噻吩-2-基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-苯基-5-(噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	噻吩-3-基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-苯基-5-(噻吩-3-基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	5-氯代噻吩-2-基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(5-氯代噻吩-2-基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	2-吡啶基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-苯基-5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	3-吡啶基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-苯基-5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	4-氯代吡啶-3-基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(4-氯代吡啶-3-基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
(S)-2-甲氧基乙基	3-氯代吡啶-2-基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氯代吡啶-2-基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
乙酰基	2,5-二氟苯基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)乙酮
叔丁基	2-氟代-5-甲氧基苯基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氟代-5-甲氧基苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
叔丁基	3,6-二氟吡啶-2-基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3,6-二氟吡啶-2-基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
叔丁基	4-氟代吡啶-3-基	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(4-氟代吡啶-3-基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮



R ¹	名称
----------------	----

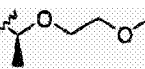
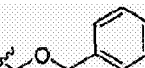
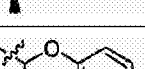
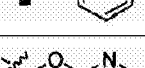
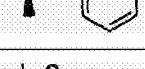
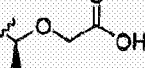
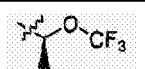
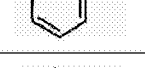
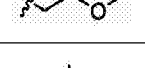
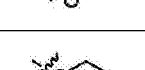
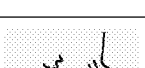
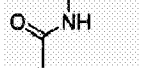
[0913]

	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(苯基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(吡啶-2-基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(吡啶-3-基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(3-甲基呋喃-2-基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(2-甲基噻唑-5-基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(5-甲基噻吩-2-基)甲酮
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-3-甲基丁烷-1-酮
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)丙烷-1-酮
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)丁烷-1-酮
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-乙基丁烷-1-酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(环丁基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(环戊基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(四氢呋喃-2-基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(2-氟代环己基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(1-甲基环丙基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮

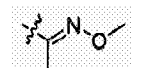
[0914]

	(2R)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-羟基丙烷-1-酮
	(2R)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-羟基丁烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-羟基-3,3-二甲基丁烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-环丙基-2-羟基乙酮
	(2S)-2-氨基-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-环丙基乙酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(1-羟基环丙基)甲酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(1-甲氧基环丙基)甲酮
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-羟基-2-甲基丙烷-1-酮
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基-2-甲基丙烷-1-酮
	(2R)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丁烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基-3,3-二甲基丁烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-环丙基-2-甲氧基乙酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-环丙基-2-(甲基氨基)乙酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-乙氧基丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-异丁氧基丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-异丙氧基丙烷-1-酮

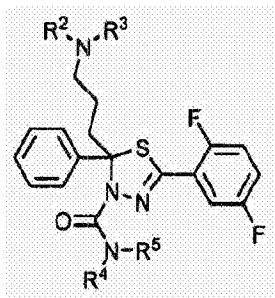
[0915]

	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-环丙氧基丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-叔丁氧基丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-(苄基氧基)丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-苯氧基丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-(吡啶-2-基氧基)丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-(吡啶-3-基氧基)丙烷-1-酮
	2-((2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-1-氧代丙烷-2-基氧基)乙酸
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-(三氟甲氧基)丙烷-1-酮
	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基-2-苯基乙酮
	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)(四氢呋喃-3-基)甲酮
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮
	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酸甲酯
	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酸乙酯
	N-((2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)乙酰胺
	1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)丙烷-1,2-二酮
	(Z)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-(羟基亚氨基)丙烷-1-酮

[0916]

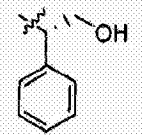
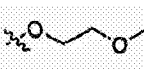
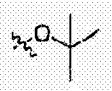
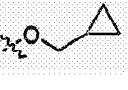
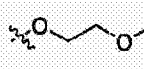
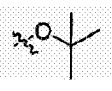
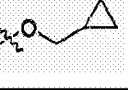
	(Z)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-(甲氧基亚氨基)丙烷-1-酮
---	---

[0917]

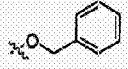
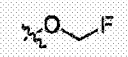
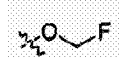
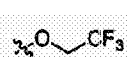
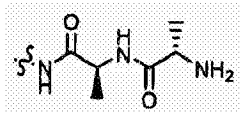
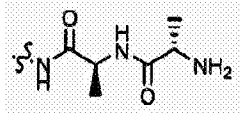


R ⁴	R ⁵	NR ² R ³	名称
H	H	NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
H	Me	NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	Et	NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-乙基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
Et	Et	NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N,N-二乙基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
H	Et	NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-乙基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
H	3-吡啶基	NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-N-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
H	环丙基	NH ₂	2-(3-氨基丙基)-N-环丙基-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	2-吡啶基	NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲基-2-苯基-N-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
H		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
Me		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺

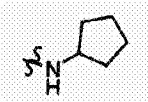
[0918]

Me		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-((S)-2-羟基-1-苯基乙基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
		NH ₂	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(吗啉代)甲酮
H	OH	NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H	OMe	NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H	OEt	NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-乙氧基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-(2-甲氧基乙氧基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-N-叔丁氧基-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-N-(环丙基甲氧基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OH	NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OEt	NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-乙氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-N-叔丁氧基-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-N-(环丙基甲氧基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
异丙基	OH	NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-N-异丙基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺

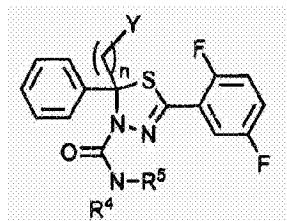
[0919]

		NH ₂	(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-(异噁唑烷-2-基)甲酮
苯基		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-N-(苄基氧基)-5-(2,5-二氟苯基)-N,2-二苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-N-环丙氧基-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-(氟甲氧基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-(氟甲氧基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-N-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me		NH ₂	2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲基-2-苯基-N-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OMe	NHMe	5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-(3-(甲基氨基)丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OMe	NHMe	5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-(二甲基氨基)丙基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OMe		2-(3-((S)-2-((S)-2-氨基丙酰氨基)丙酰氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OEt	NHMe	5-(2,5-二氟苯基)-N-乙氧基-N-甲基-2-(3-(甲基氨基)丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OEt	NMe ₂	5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-(二甲基氨基)丙基)-N-乙氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OEt		2-(3-((S)-2-((S)-2-氨基丙酰氨基)丙酰氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-乙氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺

[0920]

Me	OEt		2-(3-((S)-2-((S)-2-氨基丙酰氨基)丙酰氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-乙氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
----	-----	---	---

[0921]

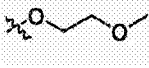
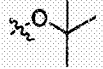
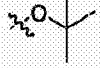
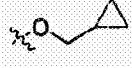
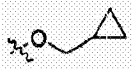
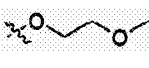


R ⁴	R ⁵	n	Y	名称
H	OH	2	OH	5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-2-(2-羟基乙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H	OH	3	OH	5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-2-(3-羟基丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H	OH	2	OP(O)(OH) ₂	2-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(羟基氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基磷酸二氢酯
H	OH	3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(羟基氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
Me	OH	1	OH	5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-2-(羟基甲基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OH	2	OH	5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-2-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OH	3	OH	5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-2-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OH	1	OP(O)(OH) ₂	(5-(2,5-二氟苯基)-3-(羟基(甲基)氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基磷酸二氢酯
Me	OH	2	OP(O)(OH) ₂	2-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(羟基(甲基)氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基磷酸二氢酯
Me	OH	3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(羟基(甲基)氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯

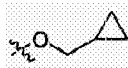
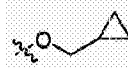
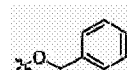
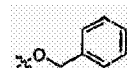
[0922]

H	OMe	1	OH	5-(2,5-二氟苯基)-2-(羟基甲基)-N-甲氧基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H	OMe	2	OH	5-(2,5-二氟苯基)-2-(2-羟基乙基)-N-甲氧基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H	OMe	3	OH	5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-N-甲氧基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H	OMe	1	OP(O)(OH) ₂	(5-(2,5-二氟苯基)-3-(甲氧基氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基磷酸二氢酯
H	OMe	2	OP(O)(OH) ₂	2-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(甲氧基氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基磷酸二氢酯
H	OMe	3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(甲氧基氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
Me	OMe	1	OH	5-(2,5-二氟苯基)-2-(羟基甲基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OMe	2	OH	5-(2,5-二氟苯基)-2-(2-羟基乙基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OMe	3	OH	5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OMe	4	OH	5-(2,5-二氟苯基)-2-(4-羟基丁基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OMe	1	OP(O)(OH) ₂	(5-(2,5-二氟苯基)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基磷酸二氢酯
Me	OMe	2	OP(O)(OH) ₂	2-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基磷酸二氢酯
Me	OMe	3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
Me	OMe	4	OP(O)(OH) ₂	4-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丁基磷酸二氢酯

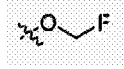
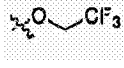
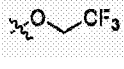
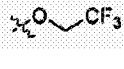
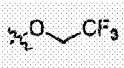
[0923]

H	OEt	3	OH	5-(2,5-二氟苯基)-N-乙氧基-2-(3-羟基丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H	OEt	3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(乙氧基氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
H		3	OH	5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-N-(2-甲氧基乙氧基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H		3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
H		3	OH	N-叔丁氧基-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H		3	OP(O)(OH) ₂	3-(3-(叔丁氧基氨基甲酰基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
H		3	OH	N-(环丙基甲氧基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H		3	OP(O)(OH) ₂	3-(3-(环丙基甲氧基氨基甲酰基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
Me	OEt	3	OH	5-(2,5-二氟苯基)-N-乙氧基-2-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me	OEt	3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(乙氧基(甲基)氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
Me		3	OH	5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-N-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me		3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-((2-甲氧基乙氧基)(甲基)氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
Me		3	OH	N-叔丁氧基-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺

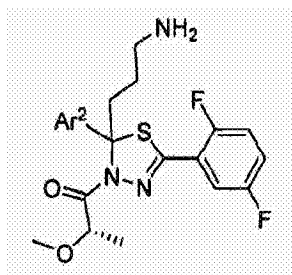
[0924]

Me		3	OP(O)(OH) ₂	3-(3-(叔丁氧基(甲基)氨基甲酰基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基 磷酸二氢酯
Me		3	OH	N-(环丙基甲氧基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me		3	OP(O)(OH) ₂	3-(3-((环丙基甲氧基)(甲基)氨基甲酰基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
异丙基	OH	3	OH	5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-2-(3-羟基丙基)-N-异丙基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
异丙基	OH	3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(羟基(异丙基)氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
		3	OH	(5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)(异噁唑烷-2-基)甲酮
		3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(异噁唑烷-2-羰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
苯基		3	OH	N-(苄基氧基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-N,2-二苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
苯基		3	OP(O)(OH) ₂	3-(3-(苄基氧基(苯基)氨基甲酰基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
H		3	OH	N-环丙氧基-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H		3	OP(O)(OH) ₂	3-(3-(环丙氧基氨基甲酰基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
H		3	OH	5-(2,5-二氟苯基)-N-(氟甲氧基)-2-(3-羟基丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H		3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(氟代甲氧基氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
Me		3	OH	5-(2,5-二氟苯基)-N-(氟甲氧基)-2-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噻二

[0925]

				唑-3(2H)-甲酰胺
Me		3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-((氟代甲氧基)(甲基)氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基 磷酸二氢酯
H		3	OH	5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-2-苯基-N-(2,2,2-三氟代乙氧基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
H		3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-3-(2,2,2-三氟代乙氧基氨基甲酰基)-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯
Me		3	OH	5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-苯基-N-(2,2,2-三氟代乙氧基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
Me		3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-(甲基(2,2,2-三氟代乙氧基)氨基甲酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基磷酸二氢酯

[0926]

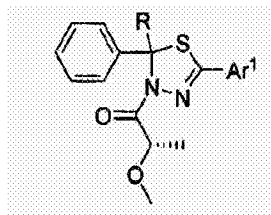


Ar ²	名称
4-氟苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
4-甲基苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-对甲苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
4-氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-(4-氯苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
4-溴苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-(4-溴苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
4-叔丁基苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-(4-叔丁基苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
3,4-二甲基苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3,4-二甲基苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
3-甲基苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-间甲苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
3,5-二甲基苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3,5-二甲基苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮

[0927]

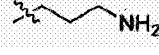
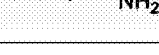
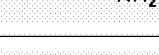
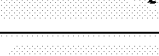
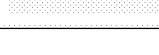
2-氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-(2-氯苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
2-乙基苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(2-乙基苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
3-硝基苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-硝基苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
3-羟基苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
3-氨基苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基苯基)-2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
3-羧基苯基	3-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-3-((S)-2-甲氧基丙酰基)-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酸
3-氰基苯基	3-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-3-((S)-2-甲氧基丙酰基)-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)苄腈
3,4-二氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-(3,4-二氯苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
3-氟苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-(3-氟苯基)-5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
3-乙基苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-乙基苯基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
3-吡啶基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
2-吡啶基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
5-甲基噻吩-2-基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(5-甲基噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
1-甲基-1H-咪唑-2-基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
5-甲基噻唑-2-基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-(5-甲基噻唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮

[0928]

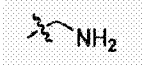
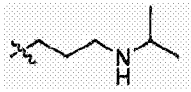
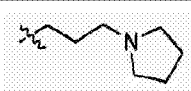
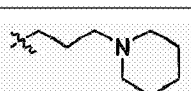
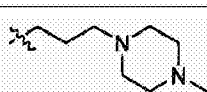
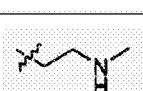
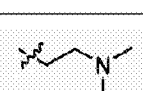
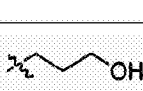
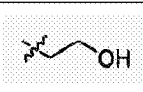
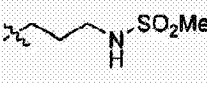
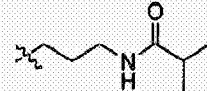
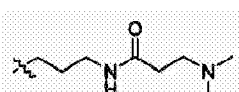


R	Ar ¹	名称
	2-氟苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮

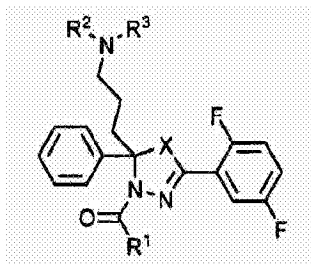
[0929]

	2-氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2-氯-5-氟苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氯-5-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2-氟-5-氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(5-氯-2-氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2,5-二氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,5-二氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	5-氯-2-甲基苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(5-氯-2-甲基苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2-氟-5-三氟甲基苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2-氟-5-甲氧基苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2,3-二氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(2,3-二氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	3,4-二氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3,4-二氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	3,5-二氯苯基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3,5-二氯苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	噻吩-2-基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-苯基-5-(噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	噻吩-3-基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-苯基-5-(噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	5-氯代噻吩-2-基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(5-氯代噻吩-2-基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2-吡啶基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-苯基-5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	3-吡啶基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-2-苯基-5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	3-氯代吡啶-2-基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(3-氯代吡啶-2-基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	4-氯代吡啶-3-基	(2S)-1-(2-(3-氨基丙基)-5-(4-氯代吡啶-3-基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2,5-二氟苯基	(2S)-1-(2-(2-氨基乙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮

[0930]

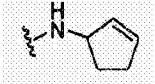
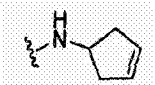
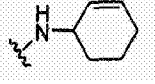
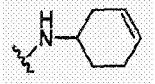
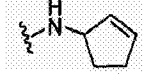
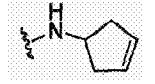
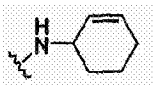
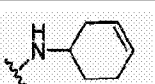
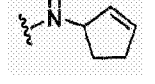
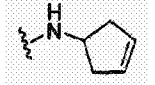
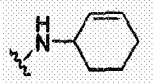
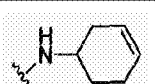
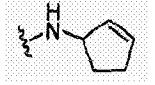
	2,5- 二 氟 苯基	(2S)-1-(2-(氨基甲基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2,5- 二 氟 苯基	(2S)-1-(5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-(异丙基氨基)丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2,5- 二 氟 苯基	(2S)-1-(5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2,5- 二 氟 苯基	(2S)-1-(5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-2-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2,5- 二 氟 苯基	(2S)-1-(5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2,5- 二 氟 苯基	(2S)-1-(5-(2,5-二氟苯基)-2-(2-(甲基氨基)乙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2,5- 二 氟 苯基	(2S)-1-(5-(2,5-二氟苯基)-2-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2,5- 二 氟 苯基	(2S)-1-(5-(2,5-二氟苯基)-2-(3-羟基丙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2,5- 二 氟 苯基	(2S)-1-(5-(2,5-二氟苯基)-2-(2-羟基乙基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
	2,5- 二 氟 苯基	N-(3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-((S)-2-甲氧基丙酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基)甲磺酰胺
	2,5- 二 氟 苯基	N-(3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-((S)-2-甲氧基丙酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基)异丁酰胺
	2,5- 二 氟 苯基	N-(3-(5-(2,5-二氟苯基)-3-((S)-2-甲氧基丙酰基)-2-苯基-2,3-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)丙基)-3-(二甲基氨基)丙酰胺

[0931]

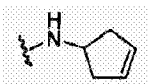
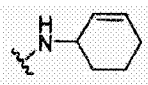
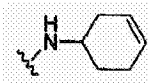
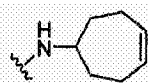
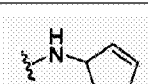
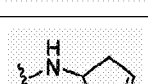
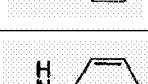
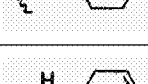
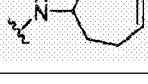
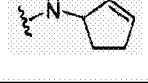
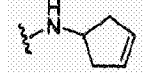
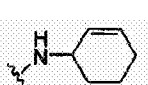
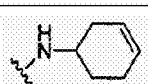
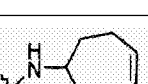


X	R ¹	NR ² R ³	名称
---	----------------	--------------------------------	----

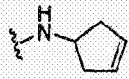
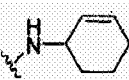
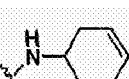
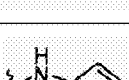
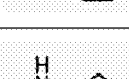
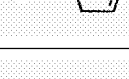
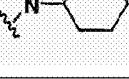
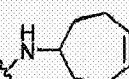
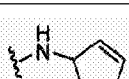
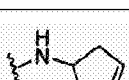
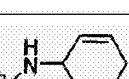
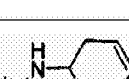
[0932]

S	(S)-2-甲氧基乙基		(2S)-1-(2-(3-(环戊-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
S	(S)-2-甲氧基乙基		(2S)-1-(2-(3-(环戊-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
S	(S)-2-甲氧基乙基		(2S)-1-(2-(3-(环己-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
S	(S)-2-甲氧基乙基		(2S)-1-(2-(3-(环己-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
S	(S)-2-甲氧基乙基		(2S)-1-(2-(3-((Z)-环庚-4-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
S	异丙基		1-(2-(3-(环戊-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
S	异丙基		1-(2-(3-(环戊-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
S	异丙基		1-(2-(3-(环己-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
S	异丙基		1-(2-(3-(环己-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
S	NMe ₂		2-(3-(环戊-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N,N-二甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	NMe ₂		2-(3-(环戊-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N,N-二甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	NMe ₂		2-(3-(环己-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N,N-二甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	NMe ₂		2-(3-(环己-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N,N-二甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	NHOH		2-(3-(环戊-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺

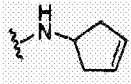
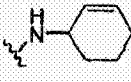
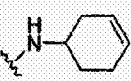
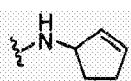
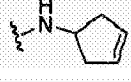
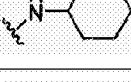
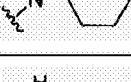
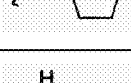
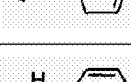
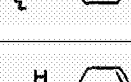
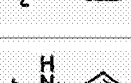
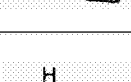
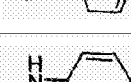
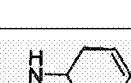
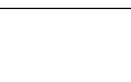
[0933]

S	NHOH		2-(3-(环戊-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -羟基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	NHOH		2-(3-(环己-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -羟基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	NHOH		2-(3-(环己-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -羟基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	NHOH		(Z)-2-(3-(环庚-4-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -羟基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	N(Me)OH		2-(3-(环戊-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -羟基- <i>N</i> -甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	N(Me)OH		2-(3-(环戊-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -羟基- <i>N</i> -甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	N(Me)OH		2-(3-(环己-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -羟基- <i>N</i> -甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	N(Me)OH		2-(3-(环己-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -羟基- <i>N</i> -甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	N(Me)OH		(Z)-2-(3-(环庚-4-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -羟基- <i>N</i> -甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	NHOMe		2-(3-(环戊-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -甲氧基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	NHOMe		2-(3-(环戊-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -甲氧基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	NHOMe		2-(3-(环己-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -甲氧基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	NHOMe		2-(3-(环己-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -甲氧基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	NHOMe		(Z)-2-(3-(环庚-4-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -甲氧基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺
S	N(Me)OMe		2-(3-(环戊-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)- <i>N</i> -甲氧基- <i>N</i> -甲基-2-苯基-1,3,4-噻二唑-3(2H)-甲酰胺

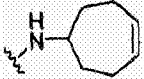
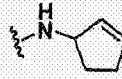
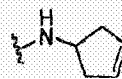
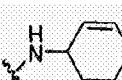
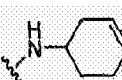
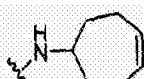
[0934]

S	N(Me)OMe		2-(3-(环戊-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
S	N(Me)OMe		2-(3-(环己-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
S	N(Me)OMe		2-(3-(环己-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
S	N(Me)OMe		(Z)-2-(3-(环庚-4-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	(S)-2-甲氧基乙基		(2S)-1-(2-(3-(环戊-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
O	(S)-2-甲氧基乙基		(2S)-1-(2-(3-(环戊-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
O	(S)-2-甲氧基乙基		(2S)-1-(2-(3-(环己-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
O	(S)-2-甲氧基乙基		(2S)-1-(2-(3-(环己-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
O	(S)-2-甲氧基乙基		(2S)-1-(2-(3-((Z)-环庚-4-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮
O	异丙基		1-(2-(3-(环戊-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
O	异丙基		1-(2-(3-(环戊-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
O	异丙基		1-(2-(3-(环己-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
O	异丙基		1-(2-(3-(环己-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)-2-甲基丙烷-1-酮
O	NMe ₂		2-(3-(环戊-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N,N-二甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺

[0935]

O	NMe ₂		2-(3-(环戊-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N,N-二甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	NMe ₂		2-(3-(环己-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N,N-二甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	NMe ₂		2-(3-(环己-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N,N-二甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	NHOH		2-(3-(环戊-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	NHOH		2-(3-(环戊-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	NHOH		2-(3-(环己-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	NHOH		2-(3-(环己-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	N(Me)OH		2-(3-(环戊-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	N(Me)OH		2-(3-(环戊-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	N(Me)OH		2-(3-(环己-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	N(Me)OH		2-(3-(环己-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-羟基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	NHOMe		2-(3-(环戊-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	NHOMe		2-(3-(环戊-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	NHOMe		2-(3-(环己-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	NHOMe		2-(3-(环己-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺

[0936]

			胺
O	NHOMe		(Z)-2-(3-(环庚-4-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	N(Me)OMe		2-(3-(环戊-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	N(Me)OMe		2-(3-(环戊-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	N(Me)OMe		2-(3-(环己-2-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	N(Me)OMe		2-(3-(环己-3-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺
O	N(Me)OMe		(Z)-2-(3-(环庚-4-烯基氨基)丙基)-5-(2,5-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-甲酰胺

[0937] 实施例123

[0938] 本发明化合物的活性可以通过以下方法加以确定。所述检测在30℃下在Costar 3695(96-孔,聚苯乙烯,1/2-区域,透明的)平板中以50μL最终体积进行。在使用丙酮酸激酶及乳酸脱氢酶将所述产物ADP偶合到NADH的氧化的系统中监测ATP的水解。检测混合物包含以下成分:20mM K⁺Pipes、pH值7.0、0.01%Triton X-100、2%DMSO、25mM KCl、2mM MgCl₂、1mM DTT、25μM ATP、1mM磷酸(烯醇)丙酮酸、200μM NADH、7.9U/mL丙酮酸激酶、9U/mL乳酸脱氢酶、0.25μM牛微管、20μM紫杉醇及20nMEg5。抑制剂浓度一般在10-200,000nM的范围内变化。以基于吸光度的平板读数仪对所述反应进行动力学监测10分钟。由对进展曲线的线性拟合来估算速率并表示为POC(未抑制的对照物孔的百分比)。使用标准4-参数对数模型(standard 4-parameter logistical model)从所述POC数据来估算IC₅₀并与在每个平板中试验的对照抑制剂相比较。在该检测中,本发明的化合物显示出小于50μM的IC₅₀。

[0939] 实施例124

[0940] 本发明化合物抑制细胞生存力的能力可以通过以下方法加以确定。将来自各种确立肿瘤细胞株的细胞,例如HeLa,铺于Costar 3904 96-孔平板中,其在所述细胞株的生长培养基(对于HeLa:DMEM高葡萄糖、L-谷氨酰胺、20mM Hepes、10%FBS)中,并处于允许在所述检测的72小时期间对数生长的密度(HeLa:1000细胞/孔),并在37℃,5%CO₂下培养过夜。随后几天,将十分之一体积的10X浓度的化合物以11次稀释系列加入到所述孔中。为了使细胞上的最终DMSO浓度为0.5%,所述稀释系列组成如下:初始在DMSO中做1:2稀释,接着在生长培养基中做1:20稀释。用0.5%DMSO处理对照物孔。稀释的一般范围为2.5μM到1nM,其取决于所述化合物的效能而扩增到为50μM到50pM。一旦将化合物加入到所述细胞,按以上方法培养各板。培养72小时后,将20μL刃天青溶液(Cell Titer Blue, Promega G8081)加入到所有

孔中并将所述平板另外培养2小时。活细胞将刃天青转化为试卤灵,一种荧光的最终产物。将所述平板在以560nm激发/590nm发射的荧光板读数仪上读数。所述对照物孔的荧光信号定义为100%而所述化合物稀释系列的每个孔相对于对照物信号的百分数定义为:(经处理的孔的荧光信号) $\times$ (所述对照物孔的平均荧光信号) $^{-1} \times 100$ 。抑制生存力的EC₅₀从拟合到所获得值的标准4-参数对数曲线的拐点确定。在该检测中,本发明的化合物显示出小于50 μ M的EC₅₀。

[0941] 上述说明仅被认为是本发明原则的例证性说明。进一步地,因为许多修改及变化对于本领域技术人员而言将是显而易见的,这并不意欲将本发明限定于如以上描述所显示的确切结构以及方法。因此,所有适宜的修改及等价物可以归属于如以下权利要求书所定义的本发明的范围之内。

[0942] 单词“包含”及“包括”当用于本说明书及以下的权利要求书中时,是用来表示所陈述的特征、整体、组分或步骤的存在,但它们并未排除其一或多种其他特征、整体、组分、步骤或种类的存在或加入。

[0943] 前述说明仅被认为是本发明原则的例证性说明。进一步地,因为许多修改及变化对于本领域技术人员而言将是显而易见的,这并不意欲将本发明限定于如以上描述所显示的确切结构以及方法。因此,所有适宜的修改及等价物可以归属于如以下权利要求书所定义的本发明的范围之内。

[0944] 单词“包含”及“包括”当用于本说明书及以下的权利要求书中时,是用来表示所陈述的特征、整体、组分或步骤的存在,但它们并未排除其一或多种其他特征、整体、组分、步骤或种类的存在或加入。