



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101263131 B

(45) 授权公告日 2013. 04. 24

(21) 申请号 200680033512. 1

(22) 申请日 2006. 07. 14

(30) 优先权数据

05106449. 1 2005. 07. 14 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 03. 12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2006/064289 2006. 07. 14

(87) PCT申请的公布数据

W02007/006814 EN 2007. 01. 18

(73) 专利权人 特兰斯特克药品公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 J·刘 A·默里 P·弗德索

M·克里斯蒂安森 L·杰佩森

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 刘冬 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07D 277/48 (2006. 01)

C07D 285/08 (2006. 01)

C07D 285/12 (2006. 01)

A61K 31/426 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 01/44217 A1, 2001. 06. 21, 说明书表 1

中化合物 271, 272, 277, 278, 284, 290, 292, 293, 295.

WO 00/26203 A1, 2000. 05. 11, 化合物 113.

WO 2004/085388 A2, 2004. 10. 07, 说明书

110 — 111 页, 化合物 187 — 191, 193, 199.

US 4183856 A, 1980. 02. 15, 全文.

WO 2004/002481 A1, 2004. 01. 08, 权利要求

1, 200 — 206, 251, 256, 257, 281, 304 — 316; 实施例 103 — 115, 126 — 128, 131 — 173 们 15 — 220, 224 — 226, 453.

GB 1282308 A, 1972. 07. 19, 说明书表 2 中编号为 2、4、5 的化合物.

DE 2129418 A1, 1971. 12. 23, 说明书表 2 中第 10 行的化合物.

GB 771147 A, 1957. 03. 27, 说明书实施例 6.

US 3551442 A, 1970. 12. 29, 实施例 13.

WO 03/055482 A1, 2003. 07. 10, 权利要求 2, 104, 108 — 113, 实施例 92, 118 — 137, 140 — 143.

Arlindo L. Castelhamo et al. Glucokinase-activating ureas.

《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2005, 第 15 卷 (第 5 期), 1501-1504.

审查员 韩镭

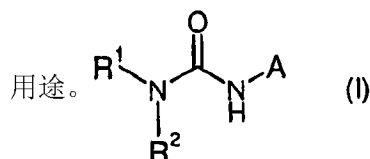
权利要求书1页 说明书164页

(54) 发明名称

脲葡萄糖激酶活化剂

(57) 摘要

本发明提供其中取代基在说明书中定义的模式 (I) 化合物, 和在附带实施方案中所述的其进一步实施方案。本发明还提供本发明化合物在制备治疗各种疾病例如治疗 2 型糖尿病的药物中的



1. 化合物,其选自:
 - 2-{2-[3-[2-(2-氯-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基丙酸;和
 - 2-{2-[3-[2-(2-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基丙酸;或其药学上可接受的盐。
2. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物选自:
 - 2-{2-[3-[2-(2-氯-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基丙酸;或其药学上可接受的盐。
3. 权利要求 2 的化合物,其中所述化合物是
 - 2-{2-[3-[2-(2-氯-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基丙酸。
4. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物选自:
 - 2-{2-[3-[2-(2-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基丙酸;或其药学上可接受的盐。
5. 权利要求 4 的化合物,其中所述化合物是
 - 2-{2-[3-[2-(2-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基丙酸。
6. 一种药物组合物,其包含作为活性成分的至少一种权利要求 1-5 中任一项的化合物和药学上可接受的载体。
7. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于治疗代谢障碍的药物中的用途。
8. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于降低血糖的药物中的用途。
9. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于治疗高血糖症的药物中的用途。
10. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于治疗葡萄糖耐量减低的药物中的用途。
11. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于治疗 X 综合征的药物中的用途。
12. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于治疗空腹血糖异常的药物中的用途。
13. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于治疗 2 型糖尿病的药物中的用途。
14. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于治疗 1 型糖尿病的药物中的用途。
15. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于治疗异常脂血症的药物中的用途。
16. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于治疗高脂血症的药物中的用途。
17. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于治疗高血压的药物中的用途。
18. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于调节食欲的药物中的用途。
19. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于治疗肥胖症的药物中的用途。
20. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于增强肠促胰岛素的分泌的药物中的用途。

脲葡萄糖激酶活化剂

发明领域

[0001] 本申请涉及新的脲葡萄糖激酶活化剂及其治疗相关疾病的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 葡萄糖激酶 (GK) 是在哺乳动物中发现的 4 种己糖激酶中的一种 [Colowick, S. P., *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, N. Y., p 1-48, 1973]。己糖激酶催化葡萄糖代谢的第一步,即将葡萄糖转化为 6-磷酸-葡萄糖。葡萄糖激酶分布在有限范围的细胞中,主要存在于胰腺 β 细胞和肝实质细胞。另外,在已知的全身葡萄糖稳态中起关键作用的这两种细胞中,GK 还是葡萄糖代谢的控速酶 [Chipkin, S. R., Kelly, K. L., and Ruderman, N. B. *Joslin's Diabetes* (C. R. Khan and G. C. Wier, eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, Pa., p 97-115, 1994]。GK 出现半数最大活性的葡萄糖浓度为约 8mM。其它三种己糖激酶被在低得多的浓度 ($< 1\text{mM}$) 的葡萄糖所饱和。因此,当血糖浓度由禁食 (5mM) 升至含碳水化合物食物后的餐后 ($\approx 10\text{--}15\text{mM}$) 水平时,通过 GK 途径的葡萄糖通量增加 [Printz, R. G., Magnuson, M. A., and Granner, D. K. *Ann. Rev. Nutrition* Vol. 13 (R. E. Olson, D. M. Bier, and D. B. McCormick, eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, Calif., p463-496, 1993]。在十多年前,由于这些发现导致提出了 GK 在 β 细胞和肝细胞中起葡萄糖传感器作用的假说 (Meglasson, M. D. and Matschinsky, F. M. *Amer. J. Physiol.* 246, E1-E13, 1984)。近年来,转基因动物研究证实 GK 的确在全身葡萄糖稳态中起关键作用。不表达 GK 的动物因患有严重糖尿病,在出生后几天内死亡,而过度表达 GK 的动物的葡萄糖耐量提高 (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. 等, *Cell* 83, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. 等, *FASEB J.*, 10, 1213-1218, 1996)。通过 β 细胞中 GK, 葡萄糖暴露增加与胰岛素分泌增加相关;通过肝细胞中 GK, 葡萄糖暴露增加与糖原沉积增加相关,且可能与葡萄糖生成减少有关。

[0004] II 型青少年成年型糖尿病 (MODY-2) 是因 GK 基因中功能突变丧失所致的发现提示, GK 在人中还起葡萄糖传感器的作用 (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L 等, *Biochem. J.* 309, 167-173, 1995)。通过对表达突变型 GK 和酶活性增加的患者的鉴定,提供了支持 GK 在调节人葡萄糖代谢中起重要作用的另外证据。这些患者出现与不适当的血浆胰岛素水平升高有关的禁食低血糖症 (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. 等, *New England J. Med.* 338, 226-230, 1998)。虽然在绝大多数 2 型糖尿病患者中未发现 GK 基因突变,但激活 GK 并因此增加 GK 传感器系统敏感性的化合物应可用于治疗所有 2 型糖尿病的高血糖特征。葡萄糖激酶活化剂应可增加 β 细胞和肝细胞中葡萄糖代谢通量,这种增加应与胰岛素分泌增加相关。此类药物应可有效治疗 II 型糖尿病。已知几种 GK 活化剂,参见例如美国专利 2004/0014968 (Hofmann-La Roche Inc.)、WO 2003/055482 (Novo Nordisk A/S) 和 WO 2004/002481 (Novo Nordisk A/S)。糖尿病的特征在于葡萄糖代谢受损,其中它表现为糖尿病患者的血糖水平升高。糖尿病潜在的缺点导致其分为主要的两组:1 型糖尿病或胰岛素依赖型糖尿病 (IDDM),当患者在胰腺中缺乏产生胰岛素的 β 细胞时,出现这种疾病;和 2 型糖尿病或非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM),它出现在除具有多种其它异常原因外 β 细胞

功能受损的患者中。

[0005] 目前,1型糖尿病患者用胰岛素治疗,而大多数2型糖尿病患者用刺激 β 细胞功能的磺酰脲或增加患者对胰岛素的组织敏感性的药物或胰岛素治疗。在用于增加组织对胰岛素敏感性的药物中,甲福明为代表性实例。

[0006] 尽管磺酰脲广泛用于治疗NIDDM,但在多数情况下,该疗法不理想。在很多NIDDM患者中,磺酰脲不足以使血糖水平正常化,因此,患者具有发生糖尿病并发症的高风险。许多患者还逐渐失去对磺酰脲治疗产生应答的能力,从而被迫逐渐进入胰岛素治疗中。患者由口服降糖药变为胰岛素疗法的这种转变通常归因于NIDDM患者中 β 细胞衰竭。

[0007] 在正常患者和糖尿病患者中,肝脏产生葡萄糖以免出现低血糖。这种葡萄糖产生来自糖原贮库所释放的葡萄糖或糖原异生,糖原异生使细胞内葡萄糖再合成。但在2型糖尿病中,肝糖产量调控差,肝糖产量增加,且过夜禁食后可能加倍。此外,在这些患者中,高禁食血浆葡萄糖水平与肝糖生成速度存在紧密相关性。类似地,在1型糖尿病中,如果该疾病未通过胰岛素治疗适当控制,则肝糖生成应为增加。因为现有形式的糖尿病疗法不能导致有效控制血糖过多(glycaemic),因此这些疗法不理想,所以非常需要新的治疗方法。

[0008] 动脉粥样硬化是动脉病,据认为它是美国和西欧死亡的主要原因。导致动脉粥样硬化和栓塞性心脏病的病理学顺序众所周知。该顺序的最早期阶段是在颈动脉、冠状动脉和脑动脉以及主动脉中形成“脂肪斑块”。由于发现脂质沉淀主要存在于平滑肌细胞和动脉和主动脉的内膜层的巨噬细胞中,因此这些损害为黄色。另外,有假设提出存在于脂肪斑块中的大部分胆固醇又导致“纤维斑块”发生,纤维斑块由蓄积的充满脂质的内膜平滑肌细胞组成,周围环绕细胞外脂质、胶原、弹性蛋白和蛋白多糖。这些细胞加基质形成纤维帽,该帽覆盖了细胞碎片的更厚的沉淀和更多的细胞外脂质。脂质主要是游离且酯化的胆固醇。纤维斑块缓慢形成,且很可能及时钙化和坏死,发展为“并发性损伤”,它是动脉梗塞和出现特征为晚期动脉粥样硬化的腔壁血栓形成和动脉肌肉痉挛趋势的原因。流行病学证据十分明确,高脂血症是造成动脉粥样硬化类心血管疾病(CVD)的主要风险因素。近年来,医学界的领袖们重新强调,降低血浆胆固醇水平,尤其低密度脂蛋白胆固醇是防止CVD的关键步骤。现已知“正常”的上限显著低于目前所认识的限度。结果,现认识到大部分西方国家的人群处于特别高风险状态。独立的风险因素包括葡萄糖不耐症、左心室肥大、高血压和具有男性性征。心血管疾病在糖尿病患者中尤其普遍,在该群体中至少部分因为存在多种独立风险因素。因此,在普通群体,尤其在糖尿病患者中成功治疗高脂血症具有格外的医学重要性。

[0009] 高血压(或血压高)是一种病症,它以各种其它病症例如肾动脉狭窄、嗜铬细胞瘤或内分泌障碍的继发性症状出现在人群中。但是,高血压还出现在许多其中病原体或病症不明的患者中。虽然这种“原发性”高血压通常与病症例如肥胖症、糖尿病和高甘油三酸酯血症有关,但这些病症之间的关系尚未阐明。另外,许多患者还在完全不存在疾病或病症的任何其它体征下出现高血压症状。

[0010] 已知高血压可直接导致心力衰竭、肾衰竭和中风(脑出血)。这些病症可造成患者短期死亡。高血压还可能导致动脉粥样硬化和冠心病发生。这些病症逐步使患者虚弱,且可导致长期死亡。

[0011] 原发性高血压的确切原因未知,尽管据信多种因素与该疾病发作有关。此类因素中有紧张、情绪失控、失调的激素释放(肾素、血管紧张素醛固酮系统)、因肾功能障碍所致

过量盐和水；血管系统壁增厚和肥大所致血管收缩和遗传因素。

[0012] 已根据前述因素进行原发性高血压治疗。因此开发出大量 β 阻滞剂、血管收缩药、血管紧张素转换酶抑制剂等，并作为降压药上市。用这些化合物治疗高血压证明有利于预防短期死亡例如心力衰竭、肾衰竭和脑出血。但因长期高血压所致动脉粥样硬化或心脏病发生仍存在问题。这暗示，尽管高血压下降但原发性高血压的潜在原因未对该治疗产生反应。高血压与高血液胰岛素水平有关，高血液胰岛素水平是一种称为高胰岛素血症的病症。胰岛素是一种肽激素，其主要作用是促进葡萄糖利用；蛋白质合成、形成和贮存中性脂质；还起促进血管细胞生长和增加肾钠潴留的作用等。可在不影响葡萄糖水平下实现后面这些功能，它们是高血压的已知原因。外周血管系统生长可造成例如周围毛细血管收缩，而钠潴留增加血液体积。因此，降低高胰岛素血症中胰岛素水平可防止高胰岛素水平所致异常血管生长和肾钠潴留，从而缓解高血压。

[0013] 心肥大是发生猝死、心肌梗塞和充血性心力衰竭的显著风险因素。这些心脏事件至少部分是由于对局部缺血和再灌注后心肌损伤的敏感性增加所致，它们可发生在门诊患者和围手术场所的患者中。仍然存在防止不良心肌围手术结果，尤其围手术心肌梗塞或使之最少化的医疗需求。非心脏和心脏外科手术与心肌梗塞或死亡的重大风险有关。据认为，约 7 百万经历非心脏手术的患者有风险，在某些情况中，发生围手术死亡和严重心脏并发症的风险高达 20-25%。另外，每年在经历冠状动脉分流术的 400,000 名患者中，估计发生围手术心肌梗塞占 5%，死亡占 1-2%。在该领域中，目前没有减少围手术心肌缺血对心脏组织的损害或增强心脏组织对局部缺血发作的抵抗的药物疗法。期望这种疗法对高风险患者而言是救命的且减少住院治疗；提高生活质量并减少总体健康护理开支。

[0014] 肥胖是熟知的发生多种极普通疾病例如动脉粥样硬化、高血压和糖尿病的风险因素。肥胖人群以及由此导致的这些疾病的发生率在整个工业化国家中正在增加。除锻炼、膳食和食物控制外，目前尚无有效和可接受的减轻体重的便利药理学治疗方法。但是，因为其作为致命和普通疾病的风险因素具有间接但重要的作用，因而找到治疗肥胖和 / 或调节食欲的方法应很重要。

[0015] 术语肥胖是指脂肪组织过量。在本文上下文中，最好将肥胖视为赋予健康风险的任何程度的过度肥胖。正常和肥胖个体的界线可以仅是大致的，但肥胖赋予的健康风险可能是随肥胖增加的累积。Framingham 研究证实，超过理想重量 20% 肯定赋予健康风险 (MannGV N. Engl. J. Med 291 :226,1974)。在美国，National Institutes of Health 肥胖专题组一致认为青少年的相对重量增加 20% 或身体质量指数 ($BMI = \text{体重 kg} / (\text{身高 m})^2$) 超过 85%，构成健康风险。按照这些标准，在美国，20-30% 成年男性和 30-40% 成年妇女属于肥胖 (NIH, Ann InternMed 103 :147,1985)。

[0016] 甚至轻度肥胖也能增加发生早产死亡、糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、胆囊疾病和某些种类的癌症的风险。在西方工业化国家，肥胖流行状况在过去几十年显著增加。因为肥胖非常流行及其健康后果，它的预防和治疗应为重要的公共健康的优先课题。

[0017] 当能量摄取超过消耗时，过量的热量贮存在脂肪组织中，如果长期保持该净正平衡，将导致肥胖，即有两个体重平衡的因素，任一方面（摄取或消耗）异常均可导致肥胖。饮食行为的调节机制尚未完全明了。在某种程度上，食欲受下丘脑中的离散区域控制：下丘脑的腹外侧核 (VLH) 中的进食中枢和腹侧正中下丘脑 (VMH) 的饱满感中枢。大脑皮层收到

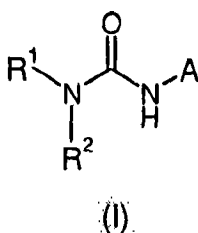
进食中枢刺激饮食的正向信号,饱满感中枢通过向进食中枢发送抑制脉冲调节该过程。几种调节过程可影响这些下丘脑中枢。可通过饮食后血浆葡萄糖和 / 或胰岛素增加,激活饱满感中枢。食物引起的胃膨胀是另一个可能的抑制因素。另外,下丘脑中枢对儿茶酚胺敏感,β 肾上腺素能刺激抑制进食行为。最终,大脑皮层控制饮食行为,由进食中枢发送到大脑皮层的脉冲是唯一的输入信号。心理、社交和遗传因素也影响食物摄取。

[0018] 目前,多种技术可用于实现初始体重减轻。遗憾的是,初始体重减轻不是最佳的治疗目标。而是问题在于多数肥胖患者最终恢复其原有体重。建立和 / 或维持体重减轻的有效方法是目前治疗肥胖症的主要挑战。

[0019] 发明概述

[0020] 本发明提供通式 (I) 化合物

[0021]



[0022] 其中取代基定义如下 ;和在附带的实施方案中所述的其进一步实施方案。

[0023] 本发明还提供本发明化合物在制备治疗各种疾病例如治疗 2 型糖尿病的药物中的用途。

[0024] 定义

[0025] 在此和本发明说明书全文中给出的结构式中,以下术语具有规定的含义:

[0026] 本文中使用的术语“任选取代”表示任选取代的部分未被取代或被具体说明的一个或多个取代基取代。当论述中的部分被一个以上的取代基取代时,取代基可相同或不同。

[0027] 本文中使用的术语“相邻”是指两个原子或变量的相对位置,这两个原子或变量共用键,或按变量规定,一个变量在另一个变量之前或之后。作为实例,“原子 A 与原子 B 相邻”表示两个原子 A 和 B 共用键。

[0028] 术语“卤素”或“卤基”表示氟、氯、溴或碘。

[0029] 术语“全卤代甲基”表示三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基或三碘甲基。

[0030] 该结构: C_{x-y} -烷基、 C_{x-y} -烯基、 C_{x-y} -炔基、 C_{x-y} -环烷基或 C_{x-y} -环烷基- C_{x-y} -烯基-等的前缀用法表示具有 x-y 个碳原子的指定类型的基团。

[0031] 本文中单独或联合使用的术语“烷基”是指具有 1-10 个碳原子的直链或支链饱和单价烃基,例如 C_{1-8} -烷基或 C_{1-6} -烷基。典型的 C_{1-8} -烷基和 C_{1-6} -烷基包括但不限于例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、4-甲基戊基、新戊基、正戊基、正己基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基等。本文中使用的术语“ C_{1-8} -烷基”还包括仲 C_{3-8} -烷基和叔 C_{4-8} -烷基。本文中使用的术语“ C_{1-6} -烷基”还包括仲 C_{3-6} -烷基和叔 C_{4-6} -烷基。

[0032] 本文中单独或联合使用的术语“烯基”是指含有 2-10 个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链单价烃基,例如 C_{2-8} -烯基或 C_{2-6} -烯基。典型的 C_{2-8} -烯基和 C_{2-6} -烯基包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1,3-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、

3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、2,4-己二烯基、5-己烯基等。

[0033] 本文中单独或联合使用的术语“炔基”是指含有 2-10 个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链单价烃基,例如 C_{2-8} -炔基或 C_{2-6} -炔基。典型的 C_{2-8} -炔基和 C_{2-6} -炔基包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、5-己炔基、2,4-己二炔基等。

[0034] 本文中单独或联合使用的术语“环烷基”是指具有 3-12 个碳原子的饱和单、双或三碳环基团,例如 C_{3-8} -环烷基。典型的 C_{3-8} -环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环 [3.2.1] 辛基、双环 [2.2.1] 庚基、降蒎烷基、降冰片烷基 (norbornyl)、降莰烷基 (norbornyl)、金刚烷基等。

[0035] 本文中单独或联合使用的术语“环烯基”是指具有 3-12 个碳原子的非芳族不饱和单、双或三碳环基团,例如 C_{3-8} -环烯基。典型的 C_{3-8} -环烯基 (cycloalkyl) 包括但不限于环己烯、环庚烯和环戊烯等。

[0036] 本文中单独或联合使用的术语“杂环”或术语“杂环基”是指饱和的单、双或三碳环基团,具有 3-12 个碳原子和 1 或 2 个选自以下的另外杂原子或基团:氮、氧、硫、S₀ 或 S₀₂, 例如 C_{3-8} -杂环基。典型的 C_{3-8} -杂环基包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1,4-二烷基、1,3-二烷基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基等。

[0037] 本文中单独或联合使用的术语“杂环烯基”是指非芳族不饱和单、双或三环基团,具有 3-12 个碳原子和 1 或 2 个选自以下的另外杂原子或基团:氮、氧、硫、S₀ 或 S₀₂;例如 C_{3-8} -杂环烯基。典型的 C_{3-8} -杂环烯基包括但不限于四氢吡啶、氮杂环庚烯、2-吡咯啉、3-吡咯啉、2-吡唑啉、咪唑啉、4H-吡喃等。

[0038] 本文中单独或联合使用的术语“烷氧基”或“烷基氧基”在本文中可互换使用,是指一价基团 R^aO-,其中 R^a 为定义同上的烷基,例如 C_{1-8} -烷基给出 C_{1-8} -烷氧基。典型的 C_{1-8} -烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基、异己氧基等。

[0039] 本文中单独或联合使用的术语“烯氧基”是指一价基团 R^aO-,其中 R^a 为定义同上的烯基,例如 C_{2-8} -烷基给出 C_{2-8} -烯氧基。典型的 C_{2-8} -烯氧基包括但不限于乙烯氧基、丙烯氧基、2-甲基-丙烯氧基、丁烯氧基等。

[0040] 本文中单独或联合使用的术语“烯硫基”是指一价基团 R^aS-,其中 R^a 为定义同上的烯基,例如 C_{2-8} -烷基给出 C_{2-8} -烯硫基。典型的 C_{2-8} -烯氧基包括但不限于乙烯硫基、丙烯硫基、2-甲基-丙烯硫基等。

[0041] 本文中单独或联合使用的术语“烷硫基”是指直链或支链一价基团,含有通过二价硫原子连接的上述烷基,硫原子上具有其自由价键,例如 C_{1-6} -烷硫基。典型的 C_{1-6} -烷硫基包括但不限于甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、戊硫基、己硫基等。

[0042] 本文中使用的术语“烷氧基羰基”是指一价基团 R^aOC(O)-,其中 R^a 为描述同上的烷基,例如 C_{1-8} -烷氧基羰基。典型的 C_{1-8} -烷氧基羰基包括但不限于甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、3-甲基丁氧基羰基、正己氧基羰基等。

[0043] 本文中使用的术语“芳基”是指碳环芳环基团或芳环系统基团。芳基还应包括碳

环系统的部分氢化衍生物。

[0044] 本文中单独或联合使用的术语“杂芳基”是指含有选自氮、氧或硫杂原子的一个或多个杂原子的具有例如 5-7 个成员原子的芳环基团或具有例如 7-18 个成员原子的芳环系统基团,其中 N-氧化物和硫一氧化物及硫 dioxide 是允许的杂芳族取代;例如呋喃基、噻吩基、苯硫基(thio-phenyl)、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、

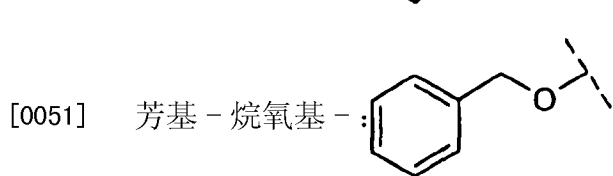
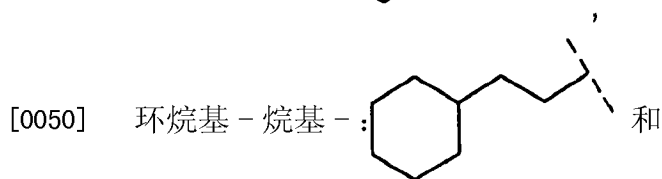
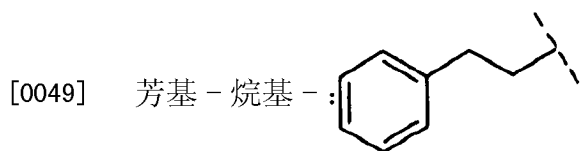
[0045] 唑基、异唑基、二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基和吲唑基等。杂芳基还应包括以下杂环系统的部分氢化衍生物。

[0046] “芳基”和“杂芳基”的实例包括但不限于苯基、联苯基、茚基、茱基、萘基(1-萘基、2-萘基)、蒽基(1-蒽基、2-蒽基、3-蒽基)、噻吩基(2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基(2-呋喃基、3-呋喃基)、吲哚基、二唑基、异唑基、噻二唑基、三唑基、噻三唑基、喹唑啉、茱基、吨基、异茱满基、二苯甲基、吡啶基、噻唑基、吡咯基(1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、吡唑基(1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基)、咪唑基(1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、三唑基(1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基)、唑基(2-唑基、4-唑基、5-唑基)、异唑基(异唑-3-基、异唑-4-基、异唑-5-基)、异噻唑基(异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基)、噻唑基(2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基)、吡嗪基、哒嗪基(3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基)、喹啉基(2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基)、异喹啉基(1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基、8-异喹啉基)、苯并[b]呋喃基(2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、5-苯并[b]呋喃基、6-苯并[b]呋喃基、7-苯并[b]呋喃基)、2,3-二氢-苯并[b]呋喃基(2-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基))、苯并[b]噻吩基(苯并[b]噻吩-2-基、苯并[b]噻吩-3-基、苯并[b]噻吩-4-基、苯并[b]噻吩-5-基、苯并[b]噻吩-6-基、苯并[b]噻吩-7-基)、2,3-二氢-苯并[b]噻吩基(2,3-二氢-苯并[b]噻吩-2-基、2,3-二氢-苯并[b]噻吩-3-基、2,3-二氢-苯并[b]噻吩-4-基、2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基、2,3-二氢-苯并[b]噻吩-6-基、2,3-二氢-苯并[b]噻吩-7-基)、吲哚基(1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、4-吲哚基、5-吲哚基、6-吲哚基、7-吲哚基)、吲唑基(1-吲唑基、3-吲唑基、4-吲唑基、5-吲唑基、6-吲唑基、7-吲唑基)、苯并咪唑基(1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、7-苯并咪唑基、8-苯并咪唑基)、苯并唑基(2-苯并唑基、3-苯并唑基、4-苯并唑基、5-苯并唑基、6-苯并唑基、7-苯并唑基)、苯并噻唑基(2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基)、呋唑基(1-呋唑基、2-呋唑基、3-呋唑基、4-呋唑基)、5H-二苯并[b,f]氮杂基(5H-二苯并[b,f]氮杂-1-基、5H-二苯并[b,f]氮杂-2-基、5H-二苯并[b,f]氮杂-3-基、5H-二苯并[b,f]氮杂-4-基、5H-二苯并[b,f]氮杂-5-基)、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂基(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂-1-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂-2-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂-3-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮

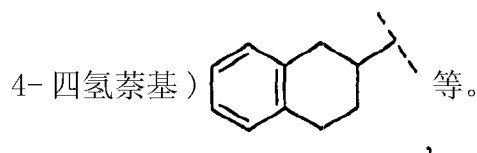
杂-4-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂-5-基)、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基(2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、7-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基)、嘌呤基和四唑基(5-四唑基、N-四唑基)。

[0047] 本发明还涉及上述环系统的部分或完全饱和的类似物。

[0048] 当两个或多个以上定义的术语联用时,例如芳基-烷基、杂芳基-烷基、环烷基-C₁₋₆-烷基等,应理解为先描述的基团是后描述基团上的取代基,其中取代位点即与分子其它部分连接的位点在后描述基团上,例如



[0052] 本文中使用的术语“稠合的芳基环烷基”是指与定义同上的环烷基稠合的定义同上的芳基,且具有指定数目的碳原子,该芳基和环烷基具有两个共用原子,其中环烷基为取代位点。本文中使用的“稠合的芳基环烷基”的实例包括 1-茚满基、2-茚满基、1-(1,2,3,



[0053] 本文中使用的术语“稠合的杂芳基环烷基”是指与定义同上的环烷基稠合的定义同上的杂芳基,且具有指定数目的碳原子,该芳基和环烷基具有两个共用原子,其中环烷基为取代位点。本文中使用的稠合的杂芳基环烷基的实例包括 6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶、5,6,7,8-四氢喹啉、5,6,7,8-四氢异喹啉、5,6,7,8-四氢喹唑啉等。

[0054] 本文中使用的术语“烷硫基”是指基团 R^aS-,其中 R^a 为描述同上的烷基。

[0055] 本文中使用的术语“烷基亚磺酰基”是指基团 R^aS(O)-,其中 R^a 为描述同上的烷基。

[0056] 本文中使用的术语“烷基磺酰基”是指基团 R^aSO₂-,其中 R^a 为描述同上的烷基。

[0057] 本文中使用的术语“烷基氨磺酰基”是指基团 R^aNHSO₂-,其中 R^a 为描述同上的烷基。

[0058] 本文中使用的术语“二烷基氨磺酰基”是指基团 R^aR^bNSO₂-,其中 R^a 和 R^b 为描述同上的烷基。

[0059] 本文中使用的术语“烷基氨亚磺酰基(sulfinamoyl)”是指基团 R^aNHSO-,其中 R^a 为描述同上的烷基。

[0060] 本文中使用的术语“二烷基氨亚磺酰基”是指基团 R^aR^bNSO-,其中 R^a 和 R^b 为描述

同上的烷基。

[0061] 本文中使用的术语“烷基氨基”是指基团 R^aNH- ，其中 R^a 为描述同上的烷基。

[0062] 本文中使用的术语“酰基”是指基团 $R^aC(O)-$ ，其中 R^a 为描述同上的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或杂环基。

[0063] 本文中单独或联合使用的术语“杂芳氧基”是指一价基团 R^aO- ，其中 R^a 为定义同上的杂芳基。

[0064] 本文中使用的术语“芳氧基羰基”是指基团 $R^a-O-C(O)-$ ，其中 R^a 为描述同上的芳基。

[0065] 本文中使用的术语“酰氧基”是指基团 $R^aC(O)O-$ ，其中 R^a 为描述同上的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或杂环基。

[0066] 本文中使用的术语“芳氧基”是指基团 R^a-O- ，其中 R^a 为描述同上的芳基。

[0067] 本文中使用的术语“芳酰基氧基”是指基团 $R^aC(O)O-$ ，其中 R^a 为描述同上的芳基。

[0068] 本文中使用的术语“杂芳酰基氧基”是指基团 $R^aC(O)O-$ ，其中 R^a 为描述同上的杂芳基。

[0069] 无论何时术语“烷基”、“环烷基”、“芳基”、“杂芳基”等或它们的前缀词根任一在取代基名称（例如芳基烷氧基芳氧基）中出现时，应将它们视为包括以上对“烷基”和“芳基”给出的那些限制。

[0070] 本文中使用的术语“氧代基”是指取代基 $=O$ 。

[0071] 本文中使用的术语“巯基”是指取代基 $-SH$ 。

[0072] 本文中使用的术语“羧基”是指取代基 $-C(O)OH$ 。

[0073] 本文中使用的术语“氰基”是指取代基 $-CN$ 。

[0074] 本文中使用的术语“硝基”是指取代基 $-NO_2$ 。

[0075] 本文中使用的术语“氨基磺酰基”是指取代基 $-SO_2NH_2$ 。

[0076] 本文中使用的术语“硫基”是指取代基 $-S-$ 。

[0077] 本文中使用的术语“亚磺酰基”是指取代基 $-S(O)-$ 。

[0078] 本文中使用的术语“磺酰基”是指取代基 $-S(O)_2-$ 。

[0079] 本文中使用的术语“直键”，在为结构变量说明的一部分时，是指被视为“直键”的变量旁侧（之前和之后）的取代基直接连接。

[0080] 本文中使用的术语“低级”是指具有 1-6 个碳的基团，且可用前缀 $C_{1-6}-$ 表示。因此低级烷基可表示为 $C_{1-6}-$ 烷基，而低级亚烷基可表示为 $C_{2-6}-$ 亚烷基。

[0081] 基团例如 $C_{x-y}-$ 环烷基 $-C_{a-b}-$ 烯基应表示该基团的连接点在最后所述基团的部分上。

[0082] 本文所用的术语“任选（地）”是指随后描述的事件可能发生或可能不发生，包括发生事件和不发生事件这两种情形。

[0083] 本文所用的术语“取代的”是指被所指定的一个或多个取代基取代，除非另有规定允许多个取代度。

[0084] 本文所用的术语“连接”或“-”（例如 $-C(O)R^{11}$ ，是指骨架上的羰基连接点）表示稳定的共价键。

[0085] 本文所用的术语“含有”可以指在沿着如上所定义的烷基、烯基、炔基或环烷基

取代基的任何位置被 O、S、SO、SO₂、N 或 N- 烷基中的任何一个或多个在线取代 (in-line substitution), 包括例如 -CH₂-O-CH₂-、-CH₂-SO₂-CH₂-、-CH₂-NH-CH₃ 等。

[0086] 某些如上所定义的术语可以在结构式中不止出现一次, 在这类出现时每一术语都应当独立于其它术语定义。

[0087] 本文所用的术语“溶剂化物”是由溶质 (在本发明中为式 (I) 化合物) 和溶剂生成的化学计量可变的复合物。这类溶剂出于本发明目的可以干扰溶质的生物活性。溶剂例如可以是水、乙醇或乙酸。

[0088] 本文所用的术语“生物可水解的酯”是药物 (在本发明中为式 (I) 化合物) 的酯, 它 a) 不干扰母体物质的生物活性, 但是赋予该物质有利的体内特性, 例如起效的持续时间、起效的开始等, 或者 b) 无生物活性, 但是容易被患者体内转化为生物活性成分。优点在于例如生物可水解的酯经口被肠吸收, 在血浆中转化为 (I)。很多这样的实例都是本领域已知的, 例如包括低级烷基酯 (例如 C₁₋₄)、低级酰氧基烷基酯、低级烷氧基酰氧基烷基酯、烷氧基酰氧基酯、烷基酰氨基烷基酯和胆碱酯。

[0089] 本文所用的术语“生物可水解的酰胺”是药物 (在本发明中为式 (I) 化合物) 的酰胺, 它 a) 不干扰母体物质的生物活性, 但是赋予该物质有利的体内特性, 例如起效的持续时间、起效的开始等, 或者 b) 无生物活性, 但是容易被患者体内转化为生物活性成分。优点在于例如生物可水解的酰胺经口被肠吸收, 在血浆中转化为 (I)。很多这样的实例都是本领域已知的, 例如包括低级烷基酰胺、α-氨基酸酰胺、烷氧基酰基酰胺和烷基氨基烷基羰基酰胺。

[0090] 本文所用的术语“前体药物”包括生物可水解的酰胺和生物可水解的酯, 还涵盖 a) 某些其中在此前体药物中生物可水解的官能团包含在式 (I) 化合物中的化合物, 和 b) 某些可以在给定官能团被生物氧化或还原得到式 (I) 药物的化合物。这些官能团的实例包括但不限于 1,4- 二氢吡啶、N- 烷基羰基-1,4- 二氢吡啶、1,4- 环己二烯、叔丁基等。

[0091] 术语“药理学有效量”应当指由研究人员或临床医生所确定的药物或药剂在组织、动物或人中引发生物反应或医学反应的量。此量可为治疗有效量。术语“治疗有效量”应当指所确定的药物或药剂在动物或人中引发治疗反应的量。

[0092] 本文所用的术语“治疗”是指出于对抗疾病、障碍或病症的目的而对患者进行的处理和护理。该术语用于包括对患者所患有的给定疾病的全谱治疗, 例如延缓疾病、障碍或病症的发展, 减轻或缓解症状和并发症, 预防疾病和 / 或治愈或消除疾病、障碍或病症。所要治疗的患者优选地是哺乳动物, 特别是人。

[0093] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐、药学上可接受的碱加成盐、药学上可接受的金属盐、铵盐和烷基化铵盐。酸加成盐包括无机酸的盐以及有机酸的盐。适宜的无机酸的代表性实例包括: 盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸和硝酸。适宜的有机酸的代表性实例包括: 甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、乙醇酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、酒石酸、抗坏血酸、双羟基萘甲酸、双亚甲基水杨酸、乙二磺酸、葡萄糖酸、柠康酸 (citraconic)、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、硫酸酯 (盐)、硝酸酯 (盐)、磷酸酯 (盐)、高氯酸酯 (盐)、硼酸酯 (盐)、乙酸酯 (盐)、苯甲酸酯 (盐)、羟基萘甲酸酯 (盐)、甘油磷酸酯 (盐) 和酮基戊

二酸酯（盐）。药学上可接受的无机酸加成盐或有机酸加成盐的其它实例包括在 J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2 中列举的药学上可接受的盐, 该文献通过引用结合到本文中。金属盐的实例包括: 锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、锌盐和钙盐。胺和有机胺的实例包括: 铵盐、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、丁胺、四甲胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺、乙二胺、胆碱、N, N'-二苄基乙二胺、N-苄基苯乙胺、N-甲基-D-葡萄糖胺和胍。阳离子氨基酸的实例包括赖氨酸、精氨酸和组氨酸。

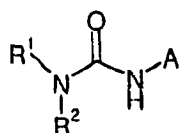
[0094] 药学上可接受的盐通过使式 I 化合物与 1-4 当量的碱在溶剂中反应而制得, 所述碱例如为氢氧化钠、甲醇钠、氢化钠、叔丁醇钾、氢氧化钙和氢氧化镁, 所述溶剂例如为醚、THF、甲醇、叔丁醇、二烷、异丙醇、乙醇等。可使用溶剂混合物。还可使用有机碱, 例如赖氨酸、精氨酸、二乙醇胺、胆碱、胍及其衍生物等。或者, 通过在诸如乙酸乙酯、醚、醇、丙酮、THF、二烷等的溶剂中, 用诸如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸、柠檬酸、马来酸、水杨酸、羟基萘甲酸、抗坏血酸、棕榈酸、琥珀酸、苯甲酸、苯磺酸和酒石酸的酸处理制备无论应用在哪里的酸加成盐。也可使用溶剂混合物。

[0095] 本文使用的术语“联合治疗”、“联用”、“与 联用”等是指给予一种包含本发明的葡萄糖激酶活化剂化合物和其它活性剂的药物制剂, 以及每种活性剂以其自身单独药物制剂用药。在使用独立制剂的情况下, 本发明的化合物和其它活性剂可以在基本相同的时间内（即同时）给予患者, 或者在分开的交错时间内（即序贯地）给予患者。当给予不同的制剂时, 每种药物的给药途径可以相同或不同。已知或设想用于各药物的任何给药途径都适用于实施本发明。

[0096] 发明描述

[0097] 在实施方案 1 中, 本发明提供通式 (I) 化合物及其与药学上可接受的酸或碱形成的任何盐, 或任何旋光异构体或包括外消旋混合物在内的旋光异构体混合物, 或任何互变异构形式

[0098]



[0099] 其中 R¹ 为 C₁₋₈-烷基、C₂₋₈-烯基、C₂₋₈-炔基、芳基、杂芳基、C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-环烷基-C₂₋₆-烯基、C₃₋₈-环烷基-C₂₋₆-炔基、C₃₋₈-环烯基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-环烯基-C₂₋₆-烯基、C₃₋₈-环烯基-C₂₋₆-炔基、C₃₋₈-杂环基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-杂环基-C₂₋₆-烯基、C₃₋₈-杂环基-C₂₋₆-炔基、C₃₋₈-杂环烯基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-杂环烯基-C₂₋₆-烯基、C₃₋₈-杂环烯基-C₂₋₆-炔基、芳基-C₁₋₆-烷基、芳基-C₂₋₆-烯基、芳基-C₂₋₆-炔基、杂芳基-C₁₋₆-烷基、杂芳基-C₂₋₆-烯基、杂芳基-C₂₋₆-炔基、(稠合的芳基-C₃₋₈-环烷基)-C₁₋₆-烷基、(稠合的芳基-C₃₋₈-环烷基)-C₂₋₆-烯基、(稠合的芳基-C₃₋₈-环烷基)-C₂₋₆-炔基、(稠合的杂芳基-C₃₋₈-环烷基)-C₁₋₆-烷基、(稠合的杂芳基-C₃₋₈-环烷基)-C₂₋₆-烯基或(稠合的杂芳基-C₃₋₈-环烷基)-C₂₋₆-炔基), 它们各自任选被一个或多个 R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 取代基取代;

[0100] R² 为 C₁₋₈-烷基、C₃₋₈-环烷基、C₃₋₈-环烷基-C₁₋₈-烷基、C₃₋₈-环烯基、C₃₋₈-杂环基、C₃₋₈-杂环烯基、稠合的芳基-C₃₋₈-环烷基或稠合的杂芳基-C₃₋₈-环烷基, 它们各自任选被一个或多个 R³⁰、R³¹、R³² 和 R³³ 取代基取代;

[0101] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 独立选自

[0102] • 卤素、硝基、氰基、羟基、氧代基、羧基、 $-\text{CF}_3$ ；或

[0103] • $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ；或

[0104] • C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{3-6} -烯基、芳基、芳基- C_{1-6} -烷基、芳基- C_{2-6} -烯基、杂芳基- C_{1-6} -烷基、杂芳基- C_{2-6} -烯基、杂环基- C_{1-6} -烷基、杂环基- C_{2-6} -烯基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-6} -烯氧基、 C_{3-8} -环烷氧基、 C_{3-6} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -环烯基- C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷氧基、稠合的芳基- C_{3-8} -环烯基- C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -环烷基- C_{3-6} -烯氧基、 C_{3-8} -环烯基- C_{3-6} -烯氧基、 C_{3-8} -杂环基- C_{3-6} -烯氧基、稠合的 C_{3-8} -环烷基-芳氧基、稠合的杂环基-芳氧基、稠合的芳基- C_{3-8} -环烯基- C_{3-6} -烯氧基、芳基- C_{1-6} -烷氧基、芳基- C_{3-6} -烯氧基、杂芳基、杂芳基- C_{1-6} -烷氧基、杂芳基- C_{3-6} -烯氧基、芳氧基、杂芳氧基、 C_{1-6} -烷硫基、 C_{3-6} -烯硫基、 C_{3-6} -环烷基- C_{1-6} -烷硫基、 C_{3-8} -环烯基- C_{1-6} -烷硫基、 C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷硫基、稠合的芳基- C_{3-8} -环烯基- C_{1-6} -烷硫基、 C_{3-8} -环烷基- C_{3-6} -烯硫基、 C_{3-8} -环烯基- C_{3-6} -烯硫基、 C_{3-8} -杂环基- C_{3-6} -烯硫基、稠合的芳基- C_{3-8} -环烯基- C_{3-6} -烯硫基、芳基- C_{1-6} -烷硫基、芳基- C_{3-6} -烯硫基、杂芳基- C_{1-6} -烷硫基、杂芳基- C_{3-6} -烯硫基、芳硫基、杂芳硫基氨基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氨基- C_{1-6} -烷基、二- $(\text{C}_{1-6}$ -烷基)氨基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氨基磺酰基、二- $(\text{C}_{1-6}$ -烷基)氨基磺酰基、 C_{1-6} -烷基氨基亚磺酰基或二- $(\text{C}_{1-6}$ -烷基)氨基亚磺酰基，它们各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自 R^{12} ；或

[0105] • $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{27}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ -烷基- $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ；或

[0106] • 选自与相同或相邻原子连接的 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 或 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 的两个取代基一起可形成基团 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{O}-$ ；

[0107] R^{10} 和 R^{11} 独立代表氢、 C_{1-6} -烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-8}$ -环烷基、羧基- C_{1-6} -烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -烷基- $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -烷基或芳基，它们各自任选被一个或多个卤素取代；

[0108] R^{27} 为 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{2-6} -烯基、芳基、芳基- C_{1-6} -烷基、芳氧基- C_{1-6} -烷基、芳基- C_{2-6} -烯基、杂芳基、 C_{3-8} -杂环基、杂芳基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基、杂芳氧基- C_{1-6} -烷基、羧基- C_{1-6} -烷基、羧基- C_{2-6} -烯基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{2-6} -烯基、 C_{1-6} -烷硫基- C_{1-6} -烷基、 $\text{R}^{10}\text{HN}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{R}^{10}\text{R}^{11}-\text{N}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{R}^{10}\text{R}^{11}-\text{N}-\text{C}_{2-6}$ -烯基、 $\text{R}^{10}\text{R}^{11}-\text{N}-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{R}^{10}\text{R}^{11}-\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 C_{1-6} -烷基- $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、芳基- $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、杂芳基- $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 C_{3-8} -环烷基- $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 C_{1-6} -烷基- $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、芳基- $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、杂芳基- $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -烷基或 C_{3-8} -环烷基- $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -烷基，它们各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自 R^{12} ；

[0109] R^{12} 为卤素、氰基、羟基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、羧基、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} -烷基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{2-6} -烯氧基、 C_{3-8} -环烷氧基、 C_{3-8} -环烯基氧基、 C_{3-8} -杂环基氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳基- C_{1-6} -烷氧基、芳基- C_{1-6} -烯氧基、杂芳基- C_{1-6} -烷氧基、杂芳基- C_{1-6} -烯氧基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烯氧基、 C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -杂环

基-C₁₋₆-烯氧基、稠合的芳基-C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷氧基、稠合的芳基-C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烯氧基、C₁₋₆-烷硫基、C₂₋₆-烯硫基、C₃₋₈-环烷基硫基、C₃₋₈-环烯基硫基、C₃₋₈-杂环基硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳基-C₁₋₆-烷硫基、芳基-C₁₋₆-烯硫基、杂芳基-C₁₋₆-烷硫基、杂芳基-C₁₋₆-烯硫基、C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷硫基、C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烯硫基、C₃₋₈-杂环基-C₁₋₆-烷硫基、C₃₋₈-杂环基-C₁₋₆-烯硫基、稠合的芳基-C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷硫基、稠合的芳基-C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烯硫基、-NR¹⁰R¹¹、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂CF₃或-S(O)₂NH₂，它们各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自R³⁸；

[0110] R¹³和R¹⁴独立选自氢、C₁₋₆-烷基、羟基-C₁₋₆-烷基、羧基-C₁₋₆-烷基、芳基或杂芳基，它们各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自R¹⁵；或R¹³和R¹⁴与它们连接的氮一起形成含所述氮原子的3元-8元杂环，所述杂环任选含有选自以下的1或2个另外的杂原子：氮、氧和硫；

[0111] R¹⁵为卤素、氰基、羟基、羧基、-CF₃、C₁₋₆-烷基、-S(O)₂CH₃或-S(O)₂NH₂；

[0112] R³⁸为卤素或C₁₋₆-烷基；

[0113] A是被至少一个取代基取代的杂芳基，所述取代基独立选自R⁷、R⁸和R⁹；其中

[0114] R⁷、R⁸和R⁹独立选自

[0115] • C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基、C₁₋₆-烷硫基、C₃₋₆-环烷基硫基、C₁₋₆-烷基氨基、C₁₋₆-烷基亚磺酰基、-C₁₋₆-烷基-O-C(O)-C₁₋₆-烷基、-NH-C(O)-C₁₋₆-烷基、-C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基-S-C₁₋₆-烷基或羟基-C₁₋₆-烷基，它们各自被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自R³⁴；或

[0116] • -C₁₋₆-烷基-NR¹⁹R²⁰、-C₂₋₆-烯基-NR¹⁹R²⁰、-C₁₋₆-烷基-S-R²¹、-C₁₋₆-烷基-S(O)-R²¹、-C₁₋₆-烷基-S(O)₂-R²¹、-S(O)₂-N(R¹⁹)(C₁₋₆-烷基)-C(O)-NR²²R²³或-S(O)₂-NR¹⁹R²⁰，它们各自被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自R²⁵；或

[0117] • -C(O)NR²²R²³、-C₁₋₆-烷基-C(O)NR²²R²³，它们各自被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自R²⁵；或R⁷、R⁸和R⁹中的两个可结合在一起形成C₂₋₅-亚烷基桥；该C₂₋₅-亚烷基桥任选被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自R¹⁶；或

[0118] • 羧基、硝基、羟基、-SCN；或

[0119] • C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₁₋₆-烯氧基、C₂₋₆-烯硫基、C₃₋₆-环烷基、C₃₋₆-环烷基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-环烷氧基、C₃₋₆-环烷基-C₁₋₆-烷硫基、-C(O)-O-C₁₋₆-烷基、甲酰基、-C(O)-C₁₋₆-烷基、-C₁₋₆-烷基-C(O)-O-C₁₋₆-烷基、羧基-C₁₋₆-烷基，它们各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自R¹⁶；或

[0120] • 杂芳基、杂芳基-C₁₋₆-烷基、杂芳基-C₁₋₆-烷氧基、杂芳基-C₁₋₆-烷硫基、杂芳基-硫基-C₁₋₆-烷基、杂芳基-氧基-C₁₋₆-烷基、杂芳氧基、杂芳硫基、-C(O)-芳基或-C(O)-杂芳基，它们各自的芳基或杂芳基部分任选被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自R¹⁷；或

[0121] • C₃₋₈-环烷基、C₃₋₈-环烯基、C₃₋₈-环烷基硫基、C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-环烯基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-环烷基-C₁₋₆-烷氧基、C₃₋₆-环烷基-C₁₋₆-烷硫基，它们各自的环境基部分任选被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自R¹⁸；或

[0122] • C₃₋₈-杂环基、C₃₋₈-杂环基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-杂环基-C₁₋₆-烷硫基、C₃₋₈-杂环基硫基、C₃₋₈-杂环基-氨基-C₁₋₆-烷基或-C(O)-C₃₋₈-杂环基，它们各自任选被一个或多个取代

基取代,所述取代基独立选自 R^{16} ;或

[0123] $\bullet$ $-C_{1-6}$ -烷基 $-NR^{36}R^{37}$ 、 $-C_{2-6}$ -烯基 $-NR^{36}R^{37}$ 或 $-S(O)_2-NR^{36}R^{37}$,它们各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立选自 R^{25} ;或 $-C(O)NR^{36}R^{37}$ 、 $-C_{1-6}$ -烷基 $-C(O)NR^{36}R^{37}$ 、 $-C_{1-6}$ -烷基 $-NH-NR^{22}R^{23}$ 、 $-C_{1-6}$ -烷基 $-NH-C(O)-C_{1-6}$ -烷基 $-NR^{22}R^{23}$,各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立选自 R^{26} ;

[0124] 如果 A 上存在一个以上的 R^7 、 R^8 和 R^9 取代基,则另外的 R^7 、 R^8 和 R^9 可选自卤素或 C_{1-6} -烷基;

[0125] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立为 C_{1-6} -烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、羧基、氧代基、 $-CF_3$ 、羧基 $-C_{1-6}$ -烷基、羟基 $-C_{1-6}$ -烷基、 $-C_{1-6}$ -烷基 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基、 $-C_{1-6}$ -烷基 $-C(O)-NR^{19}R^{20}$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ -烷基 $-C(O)-C_{1-6}$ -烷基、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NHS(O)_2C_{1-6}$ -烷基、 $-NHS(O)_2CF_3$ 、 $-C(O)NR^{19}R^{20}$ 、 $-S(O)_2C_{1-6}$ -烷基、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CF_3$ 或 $-S(O)_2NR^{19}R^{20}$;

[0126] R^{34} 为卤素、硝基、氰基、羟基、羧基、 $-CF_3$;或

[0127] 羧基 $-C_{1-6}$ -烷基、 $-C_{1-6}$ -烷基 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基或 $-C(O)-C_{1-6}$ -烷基 $-C(O)-C_{1-6}$ -烷基各自任选被一个或多个卤素取代;

[0128] R^{19} 和 R^{20} 独立代表氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、羟基 $-C_{1-6}$ -烷基、羧基 $-C_{1-6}$ -烷基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷基 $-C_{1-6}$ -烷基、 C_{3-8} -杂环基、芳基 $-C_{1-6}$ -烷基、 C_{3-8} -杂环基 $-C_{1-6}$ -烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基、 $-C_{1-6}$ -烷基 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基、 $-C_{1-6}$ -烷基 $-NR^{22}R^{23}$ 或 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -烷基,它们各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立选自 R^{24} ,或 R^{19} 和 R^{20} 与它们连接的氮一起形成含所述氮原子的 3 元-8 元杂环,所述杂环任选含有选自以下的 1 或 2 个另外的杂原子:氮、氧和硫,所述杂环任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立选自 R^{24} ;

[0129] R^{21} 选自

[0130] $\bullet$ C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、羧基 $-C_{1-6}$ -烷基、 C_{1-6} -烷基氨基 $-C_{1-6}$ -烷基或羟基 $-C_{1-6}$ -烷基、 $-C_{1-6}$ -烷基 $-NR^{22}R^{23}$;或

[0131] $\bullet$ 芳基、杂芳基、芳基 $-C_{1-6}$ -烷基或杂芳基 $-C_{1-6}$ -烷基,其中芳基或杂芳基部分任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立选自 R^{24} ;或

[0132] $\bullet$ C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烯基、 C_{3-8} -环烷基 $-C_{1-6}$ -烷基、 C_{3-8} -环烯基 $-C_{1-6}$ -烷基;

[0133] R^{22} 和 R^{23} 独立选自氢、 C_{1-6} -烷基、羧基 $-C_{1-6}$ -烷基、 $-C_{1-6}$ -烷基 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基、 $-C_{1-6}$ -烷基 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -烷基、 $-C_{1-6}$ -烷基 $-S(O)_3H$ 、 C_{3-8} -环烷基、芳基或杂芳基;或 R^{22} 和 R^{23} 与它们连接的氮一起形成含所述氮原子的 3 元-8 元杂环,所述杂环任选含有选自以下的 1 或 2 个另外的杂原子:氮、氧和硫,所述杂环任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立选自 R^{24} ;

[0134] R^{36} 和 R^{37} 独立选自羧基 $-C_{1-6}$ -烷基、 $-C_{1-6}$ -烷基 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基、 $-C_{1-6}$ -烷基 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -烷基、 C_{3-8} -环烷基、芳基或杂芳基;或 R^{36} 和 R^{37} 与它们连接的氮一起形成含所述氮原子的 3 元-8 元杂环,所述杂环任选含有选自以下的 1 或 2 个另外的杂原子:氮、氧和硫,所述杂环任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立选自 R^{24} ;

[0135] R^{24} 为卤素、硝基、氰基、羟基、羧基、氧代基、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} -烷基、羟基 $-C_{1-6}$ -烷

基、羧基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}-$ 烷基、 $-C(O)-C_{3-8}-$ 环烷基、 $-C(O)-$ 芳基、 $-C(O)-$ 杂芳基、 $-C(O)-C_{3-8}-$ 杂环基 $-C(O)-O-C_{1-6}-$ 烷基、 $-C_{1-6}-$ 烷基 $-C(O)-O-C_{1-6}-$ 烷基、芳基、杂芳基、芳基 $-C_{1-6}-$ 烷基、杂芳基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $C_{3-8}-$ 环烷基、 $C_{3-8}-$ 杂环基、 $C_{3-8}-$ 环烷基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $C_{3-8}-$ 杂环基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $-C_{1-6}-$ 烷基 $-C(O)-C_{3-8}-$ 杂环基、 $-C(O)-O-C_{1-6}-$ 烷基 - 芳基、 $-NH-S(O)_2R^{28}$ 或 $-S(O)_2R^{28}$, 其中各环部分任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立选自 R^{29} ;

[0136] R^{25} 和 R^{26} 独立为 $C_{1-6}-$ 烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、 $-C(O)-O-C_{1-6}-$ 烷基、羧基、 $-C_{1-6}-$ 烷基 $-C(O)-O-C_{1-6}-$ 烷基、羧基 $-C_{1-6}-$ 烷基、羧基 $-C_{3-8}-$ 环烷基、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 或 $-S(O)_2NH_2$;

[0137] R^{28} 为任选被以下基团取代的 $C_{1-6}-$ 烷基、羧基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $-C_{1-6}-$ 烷基 $-C(O)-O-C_{1-6}-$ 烷基、 $C_{3-8}-$ 环烷基、芳基、芳基 $-C_{1-6}-$ 烷基、杂芳基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $-NH_2$ 或 $-N(CH_3)_2$;

[0138] R^{29} 为卤素、硝基、氰基、羟基、羧基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $C_{1-6}-$ 烷基或 $C_{1-6}-$ 烷氧基;

[0139] R^{35} 为卤素、硝基、氰基、羟基、 $-C(O)-O-C_{1-6}-$ 烷基、羧基、 $-C_{1-6}-$ 烷基 $-C(O)-O-C_{1-6}-$ 烷基、羧基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 或 $-S(O)_2NH_2$ 。

[0140] 实施方案 2: 实施方案 1 的化合物, 其中 R^1 为 $C_{1-8}-$ 烷基、 $C_{2-8}-$ 烯基、芳基、杂芳基、 $C_{3-8}-$ 环烷基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $C_{3-8}-$ 环烷基 $-C_{2-6}-$ 烯基、 $C_{3-8}-$ 环烯基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $C_{3-8}-$ 环烯基 $-C_{2-6}-$ 烯基、 $C_{3-8}-$ 杂环基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $C_{3-8}-$ 杂环基 $-C_{2-6}-$ 烯基、 $C_{3-8}-$ 杂环烯基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $C_{3-8}-$ 杂环烯基 $-C_{2-6}-$ 烯基、芳基 $-C_{1-6}-$ 烷基或芳基 $-C_{2-6}-$ 烯基, 它们各自任选被一个或多个 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 取代基取代。

[0141] 实施方案 3: 实施方案 2 的化合物, 其中 R^1 为 $C_{1-8}-$ 烷基、 $C_{2-8}-$ 烯基、芳基、杂芳基、 $C_{3-8}-$ 环烷基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $C_{3-8}-$ 环烷基 $-C_{2-6}-$ 烯基、 $C_{3-8}-$ 环烯基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $C_{3-8}-$ 环烯基 $-C_{2-6}-$ 烯基、芳基 $-C_{1-6}-$ 烷基或芳基 $-C_{2-6}-$ 烯基, 它们各自任选被一个或多个 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 取代基取代。

[0142] 实施方案 4: 实施方案 3 的化合物, 其中 R^1 为 $C_{1-8}-$ 烷基、 $C_{2-8}-$ 烯基、芳基、杂芳基、 $C_{3-8}-$ 环烷基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $C_{3-8}-$ 环烯基 $-C_{1-6}-$ 烷基或芳基 $-C_{1-6}-$ 烷基, 它们各自任选被一个或多个 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 取代基取代。

[0143] 实施方案 5: 实施方案 4 的化合物, 其中 R^1 为 $C_{1-8}-$ 烷基、 $C_{2-8}-$ 烯基、苯基、吡啶基、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯基、 $C_{3-8}-$ 环烷基 $-C_{1-6}-$ 烷基、 $C_{3-8}-$ 环烯基 $-C_{1-6}-$ 烷基或苯基 $-C_{1-6}-$ 烷基, 它们各自任选被一个或多个 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 取代基取代。

[0144] 实施方案 6: 实施方案 5 的化合物, 其中 R^1 为甲基、乙基、丙基、丁基、3-甲基-丁基、2,2-二甲基丙基、1,3-二甲基丁基、异丙基、3-甲基-丁-2-烯基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、环丙基-甲基、环丙基-乙基、环丙基-丙基、环丁基-甲基、环丁基-乙基、环丁基-丙基、环戊基-甲基、环戊基-乙基、环戊基-丙基、环己基-甲基、环己基-乙基、环己基-丙基、环庚基-甲基、环庚基-乙基、环庚基-丙基、环己烯基-甲基、环己烯基-乙基、环己烯基-丙基、环庚烯基-甲基、环庚烯基-乙基、环庚烯基-丙基、苯基、吡啶基、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯基、苄基、苄乙基、苄丙基、双环 [2.2.1] 庚烯基-甲基或双环 [2.2.1] 庚基-甲基, 它们各自任选被一个或多个 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 取代基取代。

[0145] 实施方案 7: 实施方案 6 的化合物, 其中 R^1 为甲基、乙基、丙基、丁基、3-甲基-丁基、2,2-二甲基丙基、1,3-二甲基丁基、异丙基、3-甲基-丁-2-烯基、乙烯基、环己基-甲

基、环己基-乙基、环己基-丙基、环己烯基-甲基、环己烯基-乙基、环己烯基-丙基、环庚烯基-甲基、环庚烯基-乙基、苯基、吡啶基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苄基、苯乙基、苯丙基、双环[2.2.1]庚烯基-甲基或双环[2.2.1]庚基-甲基,它们各自任选被一个或多个 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 取代基取代。

[0146] 实施方案 8:实施方案 7 的化合物,其中 R^1 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或 3-甲基-丁基,它们各自任选被一个或多个 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 取代基取代。

[0147] 实施方案 9:实施方案 7 的化合物,其中 R^1 为苄基、苯乙基或苯丙基,任选被一个或多个 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 取代基取代。

[0148] 实施方案 10:实施方案 7 的化合物,其中 R^1 为任选被一个或多个 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 取代基取代的苯基。

[0149] 实施方案 11:实施方案 1-10 中任一个的化合物,其中 R^2 为 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-8} -烷基或 C_{3-8} -环烯基,它们各自任选被一个或多个 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 取代基取代。

[0150] 实施方案 12:实施方案 11 的化合物,其中 R^2 为 C_{3-8} -环烷基或 C_{3-8} -环烷基- C_{1-8} -烷基,任选被一个或多个 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 取代基取代。

[0151] 实施方案 13:实施方案 12 的化合物:其中 R^2 为任选被一个或多个 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 取代基取代的 C_{3-8} -环烷基。

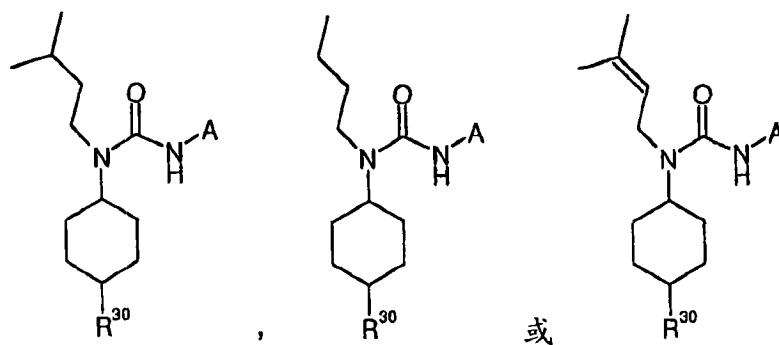
[0152] 实施方案 14:实施方案 11 的化合物,其中 R^2 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、3-甲基丁基、3,3-二甲基丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、甲基环丙基、甲基环丁基、甲基环戊基、甲基环己基或乙基环戊基,它们各自可任选被 R^{30} 取代。

[0153] 实施方案 15:实施方案 14 的化合物,其中 R^2 为甲基环戊基或甲基环己基,它们各自可任选被 R^{30} 取代。

[0154] 实施方案 16:实施方案 14 的化合物,其中 R^2 为任选被 R^{30} 取代的环己基。

[0155] 实施方案 17:实施方案 1-16 中任一个的化合物,所述化合物为

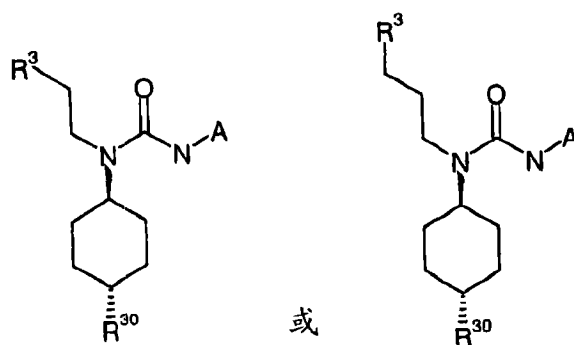
[0156]



[0157] 其中 A 和 R^{30} 定义同实施方案 1。

[0158] 实施方案 18:实施方案 1-16 中任一个的化合物,所述化合物为

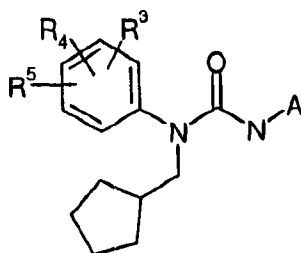
[0159]



[0160] 其中 A、 R^3 和 R^{30} 定义同实施方案 1。

[0161] 实施方案 19: 实施方案 1-16 中任一个的化合物, 所述化合物为

[0162]



[0163] 其中 A、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^{30} 定义同实施方案 1。

[0164] 实施方案 20: 实施方案 1-19 中任一个的化合物, 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自

[0165] • 卤素、羟基、羧基、 $-\text{CF}_3$; 或

[0166] • $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; 或

[0167] • C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-6} -烯氧基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷氧基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -环烯基- C_{1-6} -烷氧基、苯基- C_{1-6} -烷氧基, 它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代; 或

[0168] • 苯基、苯氧基、苄氧基、茚满基氧基、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯氧基、苯硫基或苄硫基; 或

[0169] • $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{27}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; 或

[0170] • 选自与相同或相邻原子连接的 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的两个取代基一起可形成 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{O}-$ 基团。

[0171] 实施方案 21: 实施方案 20 的化合物, 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{1-6} -烷氧基、苯基、苯氧基、苄氧基、茚满基氧基、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯氧基、苯硫基、苄硫基、苯基- C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷氧基或 C_{3-6} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代; 或 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{27}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 。

[0172] 实施方案 22: 实施方案 21 的化合物, 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自卤素、 CF_3 、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、苯氧基、苄氧基、苯硫基、苄硫基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷氧基或 C_{3-6} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代; 或 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{27}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 。

[0173] 实施方案 23: 实施方案 21 的化合物, 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自 F、Cl、Br、 $-\text{CF}_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、环丙基、环丁基、环戊基、

环己基、苯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、异丁氧基、叔丁氧基、环己基氧基、苯氧基、苄氧基、茛满基氧基、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯氧基、环丙基 - 甲氧基、环丙基 - 乙氧基、环丙基 - 丙氧基、环丁基 - 甲氧基、环丁基 - 乙氧基、环丁基 - 丙氧基、环戊基 - 甲氧基、环戊基 - 乙氧基、环戊基 - 丙氧基、环己基 - 甲氧基、环己基 - 乙氧基、环己基 - 丙氧基、环庚基 - 甲氧基、环庚基 - 乙氧基、环庚基 - 丙氧基、苯基乙氧基、苯硫基或苄硫基,它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代;或 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)-R^{27}$ 、 $-S(O)_2-R^{27}$ 、 $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ 或 $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$ 。

[0174] 实施方案 24:实施方案 23 的化合物,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自 F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、异丁氧基、叔丁氧基、环己基氧基、苯氧基、苄氧基、茛满基氧基、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯氧基、苯基甲氧基、苯基乙氧基、苯硫基或苄硫基,它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代;或 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)-R^{27}$ 、 $-S(O)_2-R^{27}$ 、 $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ 或 $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$ 。

[0175] 实施方案 25:实施方案 24 的化合物,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自 F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、苯氧基、苄氧基、苯硫基或苄硫基,它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代。

[0176] 实施方案 26:实施方案 25 的化合物,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自苯氧基和苄氧基,它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代。

[0177] 实施方案 27:实施方案 25 的化合物,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立选自 F、Cl、Br 或 $-CF_3$ 。

[0178] 实施方案 28:实施方案 1-27 中任一个的化合物,其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 独立选自

[0179] • 卤素、羟基、羧基、 $-CF_3$;或

[0180] • $-NR^{10}R^{11}$;或

[0181] • C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-6} -烯氧基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷氧基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -环烯基- C_{1-6} -烷氧基,它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代;或

[0182] • 苯基、苯氧基、苄氧基、茛满基氧基、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯氧基、苯硫基或苄硫基;或

[0183] • $-C(O)-R^{27}$ 、 $-S(O)_2-R^{27}$ 、 $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ 或 $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$;或

[0184] • 选自与相同或相邻原子连接的 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 或 R^{33} 的两个取代基一起可形成 $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$ 基团。

[0185] 实施方案 29:实施方案 28 的化合物,其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 独立选自卤素、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{1-6} -烷氧基、苯氧基、苯基、苄氧基、苯硫基、苄硫基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷氧基或 C_{3-6} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基,它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代;或 $-C(O)-R^{27}$ 、 $-S(O)_2-R^{27}$ 、 $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ 或 $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$ 。

[0186] 实施方案 30:实施方案 28 的化合物,其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 独立选自 F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、环己基氧基、苯氧基、苄氧基、茛满基氧基、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯氧基、环丙基 - 甲氧基、环丙基 - 乙氧基、环丙基 - 丙氧基、环丁基 - 甲氧基、环丁基 - 乙氧基、环丁基 - 丙氧基、环戊基 - 甲氧基、环戊基 - 乙氧基、环戊基 - 丙氧基、环己基 - 甲氧基、环己基 - 乙氧基、环己基 - 丙氧基、环庚

基-甲氧基、环庚基-乙氧基、环庚基-丙氧基、苯硫基或苄硫基，它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代；或 $-C(O)-R^{27}$ 、 $-S(O)_2-R^{27}$ 、 $-C(O)-NR^{13}R^{14}$ 或 $-S(O)_2-NR^{13}R^{14}$ 。

[0187] 实施方案 31：实施方案 30 的化合物，其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 独立选自甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、苯基、苯氧基、苄氧基、环丙基-甲氧基、环丙基-乙氧基、环丁基-甲氧基、环丁基-乙氧基、环戊基-甲氧基、环戊基-乙氧基、环己基-甲氧基、环己基-乙氧基，它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代。

[0188] 实施方案 32：实施方案 31 的化合物，其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 独立选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、苄氧基或环丙基-甲氧基，它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代。

[0189] 实施方案 33：实施方案 32 的化合物，其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 独立选自甲基或乙基，它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代。

[0190] 实施方案 34：实施方案 32 的化合物，其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 独立选自环戊基或环己基，任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代。

[0191] 实施方案 35：实施方案 1-34 中任一个的化合物，其中 R^{10} 和 R^{11} 独立代表氢、 C_{1-6} -烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ -烷基、羧基- C_{1-6} -烷基、 $-C(O)-C_{3-8}$ -环烷基或 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -烷基。

[0192] 实施方案 36：实施方案 35 的化合物，其中 R^{10} 和 R^{11} 独立代表氢、 $-C(O)-C_{1-6}$ -烷基、 $-C(O)-C_{3-8}$ -环烷基或 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -烷基。

[0193] 实施方案 37：实施方案 35 的化合物，其中 R^{10} 和 R^{11} 独立代表氢、甲基、乙基、丙基、丁基、 $-C(O)-$ 甲基、 $-C(O)-$ 乙基、 $-C(O)-$ 丙基、 $-C(O)-$ 异丙基、 $-C(O)-$ 丁基、 $-C(O)-$ 环戊基、 $-S(O)_2-$ 甲基、羧基-乙基、羧基-丙基或羧基-丁基。

[0194] 实施方案 38：实施方案 1-37 中任一个的化合物，其中 R^{27} 为 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基、芳基、芳基- C_{1-6} -烷基、芳基- C_{2-6} -烯基、杂芳基、杂芳基- C_{1-6} -烷基、羧基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷硫基- C_{1-6} -烷基、 $R^{10}HN-C_{1-6}$ -烷基、 $R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$ -烷基、 $R^{10}R^{11}N-S(O)_2-C_{1-6}$ -烷基或 $R^{10}R^{11}N-C(O)-C_{1-6}$ -烷基，它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代。

[0195] 实施方案 39：实施方案 38 的化合物，其中 R^{27} 为 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基、芳基- C_{1-6} -烷基、芳基- C_{2-6} -烯基、芳基、杂芳基、杂芳基- C_{1-6} -烷基、羧基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、 $R^{10}HN-C_{1-6}$ -烷基、 $R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$ -烷基、 $R^{10}R^{11}N-S(O)_2-C_{1-6}$ -烷基或 $R^{10}R^{11}N-C(O)-C_{1-6}$ -烷基，它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代。

[0196] 实施方案 40：实施方案 39 的化合物，其中 R^{27} 为 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基、芳基、杂芳基- C_{1-6} -烷基、芳基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、羧基- C_{1-6} -烷基或杂芳基，它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代。

[0197] 实施方案 41：实施方案 40 的化合物，其中 R^{27} 为甲基、乙基、丙基、正丁基、异丁基、环丙基、环戊基、环丙基甲基、苯基、吡啶基、噻吩基、咪唑基或噻唑基，它们各自任选被独立选自 R^{12} 的一个或多个取代基取代。

[0198] 实施方案 42：实施方案 41 的化合物，其中 R^{27} 为甲基、乙基、丙基、正丁基、异丁基、

环丙基、环戊基、环丙基甲基、苯基、吡啶基、噻吩基、咪唑基或噻唑基。

[0199] 实施方案 43 : 实施方案 42 的化合物, 其中 R^{27} 为甲基、乙基或丙基。

[0200] 实施方案 44 : 实施方案 1-43 中任一个的化合物, 其中 R^{12} 为卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷硫基、 C_{2-6} -烯氧基、 C_{3-8} -环烷氧基、 C_{3-8} -环烯基氧基、芳氧基、芳基- C_{1-6} -烷氧基、芳基- C_{1-6} -烯氧基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烯氧基、 C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷氧基或 C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烯氧基, 它们各自任选被独立选自 R^{38} 的一个或多个取代基取代; 或 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -烷基。

[0201] 实施方案 45 : 实施方案 44 的化合物, 其中 R^{12} 为卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷硫基、 C_{3-8} -环烷氧基、芳氧基、芳基- C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基或 C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷氧基, 它们各自任选被独立选自 R^{38} 的一个或多个取代基取代; 或 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -烷基。

[0202] 实施方案 46 : 实施方案 45 的化合物, 其中 R^{12} 为 F、Cl、Br、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基、甲氧基、甲硫基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、苯氧基、苄氧基、环丙基-甲氧基、环丙基-乙氧基、环丁基-甲氧基、环丁基-乙氧基、环戊基-甲氧基、环戊基-乙氧基、环己基-甲氧基、环己基-乙氧基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 。

[0203] 实施方案 47 : 实施方案 46 的化合物, 其中 R^{12} 为 F、Cl、Br、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、甲硫基、乙氧基、环丙基-甲氧基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 。

[0204] 实施方案 48 : 实施方案 47 的化合物, 其中 R^{12} 为 F、Cl、Br、甲基或乙基。

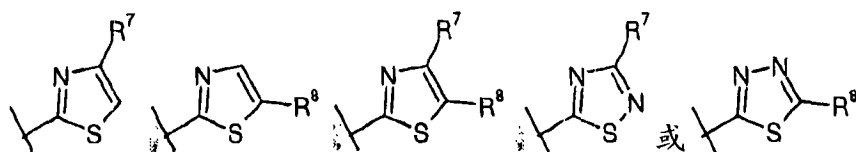
[0205] 实施方案 49 : 实施方案 1-48 中任一个的化合物, 其中 R^{13} 和 R^{14} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基; 或 R^{13} 和 R^{14} 与它们连接的氮一起形成含所述氮原子的 3 元-8 元杂环。

[0206] 实施方案 50 : 实施方案 1-49 中任一个的化合物, 其中 R^{15} 选自 F、Cl、Br、羟基、羧基、 $-\text{CF}_3$ 或 C_{1-6} -烷基。

[0207] 实施方案 51 : 实施方案 1-50 中任一个的化合物, 其中 R^{38} 为 F、Cl、Br、甲基或乙基。

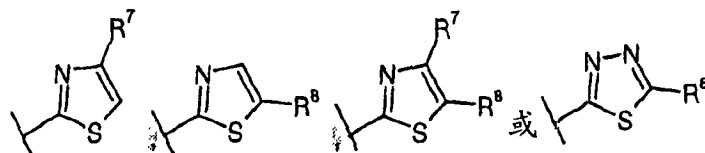
[0208] 实施方案 52 : 实施方案 1-51 中任一个的化合物, 其中 A 为

[0209]



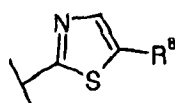
[0210] 实施方案 53 : 实施方案 52 的化合物, 其中 A 为

[0211]



[0212] 实施方案 54 : 实施方案 53 的化合物, 其中 A 为

[0213]



[0214] 实施方案 55 : 实施方案 1-54 中任一个的化合物, 其中 A 被至少一个 R^7 、 R^8 或 R^9 取

代基取代,所述取代基独立选自

[0215] • C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷硫基、 C_{3-6} -环烷基硫基,它们各自被独立选自 R^{34} 的一个或多个取代基取代;或

[0216] • $-C_{1-6}$ -烷基 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-S(O)_2-NR^{19}R^{20}$ 或 $-S(O)_2-N(R^{19})(C_{1-6}-烷基)-C(O)-NR^{22}R^{23}$,它们各自被独立选自 R^{25} 的一个或多个取代基取代;或

[0217] • $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基、 C_{3-6} -环烷基 $-C_{1-6}$ -烷硫基或羧基 $-C_{1-6}$ -烷基,它们各自任选被独立选自 R^{16} 的一个或多个取代基取代;或

[0218] • C_{3-8} -环烷基或 C_{3-8} -环烷基硫基,它们各自的环烷基部分任选被独立选自 R^{18} 的一个或多个取代基取代;或

[0219] • $-C_{1-6}$ -烷基 $-NR^{36}R^{37}$ 或 $-S(O)_2-NR^{36}R^{37}$,各自任选被独立选自 R^{25} 的一个或多个取代基取代;或

[0220] • $-C_{1-6}$ -烷基 $-C(O)NR^{36}R^{37}$ 或 $-C_{1-6}$ -烷基 $-NH-C(O)-C_{1-6}$ -烷基 $-NR^{22}R^{23}$,各自任选被独立选自 R^{26} 的一个或多个取代基取代。

[0221] 实施方案 56:实施方案 55 的化合物,其中 A 被至少一个 R^7 、 R^8 或 R^9 取代基取代,所述取代基独立选自

[0222] • 被一个或多个取代基取代的 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷硫基,所述取代基独立选自 R^{34} ;或

[0223] • $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-S(O)_2-NR^{19}R^{20}$ 或 $-S(O)_2-N(R^{19})(C_{1-6}-烷基)-C(O)-NR^{22}R^{23}$;或

[0224] • 任选被一个或多个取代基取代的 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基,所述取代基独立选自 R^{16} 。

[0225] 实施方案 57:实施方案 56 的化合物,其中 A 被至少一个 R^7 、 R^8 或 R^9 取代基取代,所述取代基独立选自

[0226] • 甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基或 2-甲基丙硫基,它们各自被独立选自 R^{34} 的一个或多个取代基取代;或

[0227] • $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-S(O)_2-NR^{19}R^{20}$ 或 $-S(O)_2-N(R^{19})-CH_2-C(O)-NR^{22}R^{23}$ 。

[0228] 实施方案 58:实施方案 57 的化合物,其中 A 被至少一个 R^7 、 R^8 或 R^9 取代基取代,所述取代基独立选自

[0229] • 甲硫基、异丙硫基、乙硫基或 2-甲基丙硫基,它们各自被独立选自 R^{34} 的一个或多个取代基取代。

[0230] 实施方案 59:实施方案 57 的化合物,其中 R^7 、 R^8 或 R^9 独立选自 $-S(O)_2-R^{21}$ 。

[0231] 实施方案 60:实施方案 1-59 中任一个的化合物,其中如果一个以上的取代基 R^7 、 R^8 和 R^9 存在于 A 上,则另外的 R^7 、 R^8 和 R^9 可选自甲基、乙基、丙基、丁基、Cl、F 或 Br。

[0232] 实施方案 61:实施方案 1-60 中任一个的化合物,其中 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立为卤素、羧基或羧基 $-C_{1-6}$ -烷基。

[0233] 实施方案 62:实施方案 1-61 中任一个的化合物,其中 R^{34} 为羧基、羧基 $-C_{1-6}$ -烷基或 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基。

[0234] 实施方案 63:实施方案 62 的化合物,其中 R^{34} 为羧基。

[0235] 实施方案 64:实施方案 1-63 中任一个的化合物,其中 R^{19} 和 R^{20} 独立代表氢、 C_{1-6} -烷基或羧基 $-C_{1-6}$ -烷基,或 R^{19} 和 R^{20} 与它们连接的氮一起形成含所述氮原子的 3 元-8 元杂环,所述杂环任选含有选自以下的另外 1 或 2 个杂原子:氮、氧和硫,所述杂环任选被独立选自 R^{24} 的一个或多个取代基取代。

[0236] 实施方案 65: 实施方案 1-64 中任一个的化合物, 其中 R^{21} 选自 C_{1-6} -烷基或羧基- C_{1-6} -烷基。

[0237] 实施方案 66: 实施方案 1-65 中任一个的化合物, 其中 R^{22} 和 R^{23} 独立选自 C_{1-6} -烷基。

[0238] 实施方案 67: 实施方案 1-66 中任一个的化合物, 其中 R^{36} 和 R^{37} 独立选自羧基- C_{1-6} -烷基。

[0239] 实施方案 68: 实施方案 1-67 中任一个的化合物, 其中 R^{24} 为羧基或羧基- C_{1-6} -烷基。

[0240] 实施方案 69: 实施方案 1-68 中任一个的化合物, 其中 R^{25} 和 R^{26} 独立选自羧基或羧基- C_{1-6} -烷基。

[0241] 实施方案 70: 实施方案 1-69 中任一个的化合物, 其中 R^{28} 为 C_{1-6} -烷基、羧基- C_{3-8} -环烷基或羧基- C_{1-6} -烷基。

[0242] 实施方案 71: 实施方案 1-70 中任一个的化合物, 其中 R^{29} 为 F、Cl、Br 或羧基。

[0243] 实施方案 72: 实施方案 1-71 中任一个的化合物, 其中 R^{35} 为 F、Cl、Br 或羧基。

[0244] 在另一个实施方案中, 本发明提供新的化合物, 其中所述化合物选自以下化合物:

[0245] 1) [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸;

[0246] 2) [2-(3-丁基-3-环己基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸;

[0247] 3) {2-[3-环己基-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0248] 4) {2-[3-环己基-3-(2,2-二甲基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0249] 5) {2-[3-(2-环己-1-烯基-乙基)-3-环己基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0250] 6) [2-(3-双环[2.2.1]庚-2-基甲基-3-环己基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸;

[0251] 7) [2-(3-双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基-3-环己基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸;

[0252] 8) {2-[3-环己基-3-(2-环己基-乙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0253] 9) 3-[2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-丙酸;

[0254] 10) 3-[2-(3-丁基-3-环己基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-丙酸;

[0255] 11) 3-{2-[3-环己基-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

[0256] 12) 3-{2-[3-(反式-4-甲基-环己基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

[0257] 13) 3-{2-[3-丁基-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

[0258] 14) 3-{2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

[0259] 15) 3-{2-[3-(2-环己-1-烯基-乙基)-3-环己基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

[0260] 16) {2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

基}-乙酸；

[0261] 17) {2-[3-(反式-4-甲基-环己基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0262] 18) {2-[3-(2-环己-1-烯基-乙基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0263] 19) {2-[3-(3-甲基-丁-2-烯基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0264] 20) 3-{2-[3-(3-甲基-丁-2-烯基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0265] 21) {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0266] 22) {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0267] 23) {2-[3-(2-环己基-乙基)-3-(4-反式-乙基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0268] 24) 3-{2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0269] 25) 3-{2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0270] 26) 3-{2-[3-(2-环己基-乙基)-3-(4-反式-乙基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0271] 27) 2-{2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸；

[0272] 28) 2-{2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸；

[0273] 29) {2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-乙酸；

[0274] 30) 3-{2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-丙酸；

[0275] 31) (甲基-{2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-氨基)-乙酸；

[0276] 32) (S)-1-{2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-吡咯烷-2-甲酸；

[0277] 33) {2-[3-(4-反式-叔丁基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0278] 34) {2-[3-(4-反式-异丙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0279] 35) 3-{2-[3-(4-反式-叔丁基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0280] 36) 3-{2-[3-(4-反式-异丙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

[0281] 37) {2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0282] 38) {2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0283] 39) {2-[3-(反式-4-叔丁氧基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0284] 40) {2-[3-(反式-4-环丙基甲氧基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0285] 41) {2-[3-[反式-4-(2-甲氧基-乙氧基)-环己基]-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0286] 42) {2-[3-(反式-4-苄氧基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0287] 43) {2-[3-(反式-4-甲氧基甲基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0288] 44) {2-[3-(反式-4-乙氧基甲基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0289] 45) {2-[3-(反式-4-环丙基甲氧基甲基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0290] 46) {2-[3-丁基-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0291] 47) {2-[3,3-二-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0292] 48) {2-[3-丁基-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0293] 49) 3-{2-[3,3-二-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

[0294] 50) 2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(2-苯氧基-乙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0295] 51) {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(4-苯氧基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0296] 52) 3-{2-[3-丁基-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

[0297] 53) 2-甲基-2-{2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

[0298] 54) 2-{2-[3-环己基-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸;

[0299] 55) 5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯;

[0300] 56) {5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二唑-2-基硫基}-乙酸乙酯;

[0301] 57) 2-甲基-2-{5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二唑-2-基硫基}-丙酸;

[0302] 58) {5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二唑-2-基硫基}-乙酸;

[0303] 59) 3-{5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二唑-2-基硫基}-丙酸乙酯;

[0304] 60) 3-{5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-丙酸甲酯;

[0305] 61) {2-[3-(1,3-二甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0306] 62) 2-{2-[3-(1,3-二甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸;

[0307] 63) 3-{2-[3-(1,3-二甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

[0308] 64) 3-{5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二唑-2-基硫基}-丙酸;

[0309] 65) 3-{5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-丙酸;

[0310] 66) {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0311] 67) {2-[3-(2-异丙氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0312] 68) {2-[3-(2-叔丁氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0313] 69) {2-[3-(2-环己基氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0314] 70) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2,2,2-三氟-1-三氟甲基-乙氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸;

[0315] 71) {2-[3-(2-乙氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0316] 72) {2-[3-(2-异丁氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0317] 73) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸;

[0318] 74) {2-[3-(3-甲氧基-3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0319] 75) 3-{2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

[0320] 76) 3-{2-[3-(2-异丙氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

[0321] 77) 3-{2-[3-(2-叔丁氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻

唑-5-基硫基}-丙酸；

[0322] 78) 3-{2-[3-(2-环己基氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0323] 79) 3-(2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2,2,2-三氟-1-三氟甲基-乙氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-丙酸；

[0324] 80) 3-{2-[3-(2-异丁氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0325] 81) 3-(2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-丙酸；

[0326] 82) 3-{2-[3-(3-甲氧基-3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0327] 83) {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(2-苯氧基-乙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0328] 84) {2-[3-(3-乙氧基-丙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0329] 85) {2-[3-(3-甲氧基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0330] 86) {2-[3-(3-苄氧基-丙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0331] 87) 3-{2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(2-苯氧基-乙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0332] 88) 3-{2-[3-(3-乙氧基-丙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0333] 89) {2-[3-(2-苄氧基-1-甲基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0334] 90) {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-苯氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0335] 91) 3-{2-[3-(2-苄氧基-1-甲基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0336] 92) 3-{2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-苯氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0337] 93) {2-[3-[2-(2-氯-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0338] 94) {2-[3-[2-(3-氯-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0339] 95) {2-[3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0340] 96) {2-[3-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0341] 97) {2-[3-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0342] 98) {2-[3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0343] 99) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(1-苯基-乙氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸;

[0344] 100) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2-三氟甲基硫基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸;

[0345] 101) {2-[3-[2-(2-氰基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0346] 102) {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0347] 103) {2-[3-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0348] 104) {2-[3-[2-(2-氟-6-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0349] 105) {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(2-苯基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0350] 106) {2-[3-[2-(2-氯-4-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0351] 107) {2-[3-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0352] 108) {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(2-对甲苯基-乙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0353] 109) {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(2-五氟苯基甲氧基-乙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0354] 110) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸;

[0355] 111) {2-[3-[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0356] 112) {2-[3-[2-(4-异丙氧基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0357] 113) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(4-丙氧基-苯基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸;

[0358] 114) {2-[3-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0359] 115) {2-[3-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0360] 116) {2-[3-[2-(4-异丙基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0361] 117) {2-[3-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0362] 118) {2-[3-[2-(3-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0363] 119) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(3-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸;

[0364] 120) {2-[3-[2-(4-甲磺酰基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0365] 121) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(4-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸;

[0366] 122) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸;

[0367] 123) {2-[3-[2-(2-甲氧基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0368] 124) {2-[3-[2-(4-叔丁基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0369] 125) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(4-三氟甲氧基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸;

[0370] 126) {2-[3-[2-(2,4-二氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0371] 127) {2-[3-[2-(4-异丙基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0372] 128) {2-[3-[2-(4-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0373] 129) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(3-三氟甲氧基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸;

[0374] 130) {2-[3-[2-(2-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0375] 131) {2-[3-[2-(2-氯-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0376] 132) {2-[3-[2-(2,3-二氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0377] 133) {2-[3-[2-(2,6-二氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0378] 134) {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0379] 135) {2-[3-[3-(4-甲氧基-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0380] 136) {2-[3-[3-(4-氟-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0381] 137) {2-[3-[3-(茚满-5-基氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0382] 138) {2-[3-[3-(3,4-二氟-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0383] 139) {2-[3-[3-(2,4-二氟-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0384] 140) {2-[3-[3-(4-叔丁基-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0385] 141) {2-[3-[3-(4-异丙基-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0386] 142) {2-[3-[3-(3-乙酰基氨基-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0387] 143) {2-[3-[3-(2-氟-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0388] 144) {2-[3-[3-(3-异丙基-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0389] 145) {2-[3-[3-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0390] 146) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[3-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-丙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸;

[0391] 147) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[3-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-丙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸;

[0392] 148) {2-[3-[3-(3-氟-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0393] 149) 3-{2-[3-[3-(2-氯-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

[0394] 150) 3-{2-[3-[3-(4-氯-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸;

[0395] 151) {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸;

[0396] 152) {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0397] 153) 2-{2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸;

[0398] 154) 2-({2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-甲基-氨基)-N,N-二乙基-乙酰胺;

[0399] 155) (S)-1-{2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-吡咯烷-2-甲酸;

- [0400] 156) {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-乙酸；
- [0401] 157) 3-{2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-丙酸；
- [0402] 158) {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸；
- [0403] 159) {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；
- [0404] 160) 2-{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸；
- [0405] 161) (S)-1-{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-吡咯烷-2-甲酸；
- [0406] 162) {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-乙酸；
- [0407] 163) 3-{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-丙酸；
- [0408] 164) 3-{2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；
- [0409] 165) 3-{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；
- [0410] 166) {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；
- [0411] 167) 3-{2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；
- [0412] 168) {2-[3-环戊基甲基-3-(3-二甲基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；
- [0413] 169) 3-{2-[3-环戊基甲基-3-(3-二甲基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；
- [0414] 170) {2-[3-(3-氨基甲酰基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；
- [0415] 171) 3-{2-[3-(3-氨基甲酰基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；
- [0416] 172) {2-[3-环戊基甲基-3-(3-甲基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；
- [0417] 173) 3-{2-[3-环戊基甲基-3-(3-甲基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；
- [0418] 174) {2-[3-环戊基甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；
- [0419] 175) {2-[3-环戊基甲基-3-(4-氮磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0420] 176) {2-[3-环戊基甲基-3-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0421] 177) {2-[3-环戊基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0422] 178) {2-[3-环戊基甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0423] 179) {2-[3-环戊基甲基-3-(3-氨磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0424] 180) [2-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-3-环戊基甲基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸;

[0425] 181) {2-[3-环戊基甲基-3-(3-三氟甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0426] 182) {2-[3-环戊基甲基-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0427] 183) {2-[3-(6-乙酰基氨基-吡啶-3-基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0428] 184) {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-戊基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0429] 185) {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-环己基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0430] 186) {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0431] 187) {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-己基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0432] 188) {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-环丙基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0433] 189) {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-(3,3-二甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0434] 190) {2-[3-环己基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0435] 191) [2-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-3-环己基甲基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸;

[0436] 192) {2-[3-环己基甲基-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0437] 193) {2-[3-环戊基甲基-3-(3-乙基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0438] 194) {2-[3-环丁基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0439] 195) {2-[3-环戊基甲基-3-(3-异丙基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0440] 196) (2-{3-[3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-苯基]-3-环戊基甲基-脲基}-噻

唑-5-基硫基)-乙酸;

[0441] 197) {2-[3-(3,4-二氟-苯基)-3-(4-甲基-环己基甲基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0442] 198) {2-[3-(3,4-二氟-苯基)-3-(4-三氟甲基-环己基甲基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0443] 199) {2-[3-(4-叔丁基-环己基甲基)-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0444] 200) {2-[3-环戊基甲基-3-(2,3,4-三氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0445] 201) {2-[3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0446] 202) {2-[3-环戊基甲基-3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0447] 203) {2-[3-环戊基甲基-3-(2,3-二氯-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0448] 204) {2-[3-环戊基甲基-3-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0449] 205) {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-苄基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0450] 206) {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-苄基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0451] 207) {2-[3-(2-环戊基乙基)-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0452] 208) {2-[3-(3,4-二氟-苯基)-3-(反式-4-甲基-环己基甲基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0453] 209) {2-[3-(3-乙酰基氨基-4-氟-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0454] 210) {2-[3-环戊基甲基-3-(3-丙酰基氨基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0455] 211) {2-[3-环戊基甲基-3-(3-异丁酰基氨基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0456] 212) (2-{3-[3-(环戊烷羰基-氨基)-苯基]-3-环戊基甲基-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸;

[0457] 213) {2-[3-(反式-4-甲基-环己基甲基)-3-(2,3,4-三氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0458] 214) {2-[3-环己基甲基-3-(2,3,4-三氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0459] 215) {2-[3-环戊基甲基-3-(2,3-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;

[0460] 216) {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙

酸；

[0461] 217) {2-[3-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0462] 218) {2-[3-环戊基甲基-3-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0463] 219) {2-[3-环戊基甲基-3-(3-甲磺酰基氨基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0464] 220) {2-[3-环戊基甲基-3-(2,4,6-三氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0465] 221) {2-[3-(3-氯-2-氟-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0466] 222) {2-[3-环戊基甲基-3-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0467] 223) {2-[3-环戊基甲基-3-(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0468] 224) {2-[3-环戊基甲基-3-(4-异丙氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0469] 225) {2-[3-环戊基甲基-3-(3-氟-2-甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0470] 226) {2-[3-(3-氯-2-甲氧基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0471] 227) {2-[3-(3-氯-2-甲基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0472] 228) {2-[3-环戊基甲基-3-(2-氟-3-甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0473] 229) {2-[3-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0474] 230) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(3,4,5-三氟-苯基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸；

[0475] 231) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2,4,5-三氟-苯基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸；

[0476] 232) (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2,3,4-三氟-苯基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸；

[0477] 233) 2-{2-[3-[2-(2-氯-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸；

[0478] 234) 2-{2-[3-[2-(2-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸；

[0479] 235) {2-[3-(2-氯-3-氟-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

- [0480] 236) {2-[3-(3-溴-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;
- [0481] 237) {2-[3-(4-溴-2-氟-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;
- [0482] 238) {2-[3-(2-溴-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;
- [0483] 239) {2-[3-环戊基甲基-3-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;
- [0484] 240) {2-[3-(3-乙酰基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;
- [0485] 241) {2-[3-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸;
- [0486] 242) {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸;
- [0487] 243) {2-[3-[2-(2-甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸;
- [0488] 244) {2-[3-[2-(2-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸;
- [0489] 245) {2-[3-[2-(2-氯-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸;
- [0490] 246) (2-{3-(4-甲基-环己基)-3-[2-(2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-磺酰基)-乙酸;
- [0491] 247) {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸;
- [0492] 248) {2-[3-[2-(2-氯-4-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸;
- [0493] 249) {2-[3-[2-(2,4-二氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸;
- [0494] 250) 2-{2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸;
- [0495] 251) 2-甲基-2-{2-[3-[2-(2-甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-丙酸;
- [0496] 252) 2-{2-[3-[2-(2-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸;
- [0497] 253) 2-{2-[3-[2-(2-氯-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸;
- [0498] 254) 2-甲基-2-(2-{3-(4-甲基-环己基)-3-[2-(2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-磺酰基)-丙酸;
- [0499] 255) 2-{2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸;
- [0500] 256) 2-{2-[3-[2-(2,4-二氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻

唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸；

[0501] 257) {2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸；

[0502] 258) 2-甲基-2-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-丙酸；

[0503] 259) {2-[3-(4-甲基-环己基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸；

[0504] 260) {2-[3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸；

[0505] 261) {2-[3-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸；

[0506] 262) {2-[3-[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸；

[0507] 263) 2-甲基-2-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-丙酸；

[0508] 264) 2-{2-[3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸；

[0509] 265) 2-{2-[3-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸；

[0510] 266) 2-{2-[3-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸；

[0511] 267) 3-{2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸；

[0512] 268) 3-{2-[3-[2-(2-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸；

[0513] 269) 2,2-二甲基-3-{2-[3-[2-(2-甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0514] 270) 3-{2-[3-[2-(2-氯-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸；

[0515] 271) 2,2-二甲基-3-(2-{3-(4-甲基-环己基)-3-[2-(2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-丙酸；

[0516] 272) 2,2-二甲基-3-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0517] 273) 3-{2-[3-[3-(2-氯-苯氧基)-丙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸；

[0518] 274) 3-{2-[3-[3-(3-氯-苯氧基)-丙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸；

[0519] 275) 3-{2-[3-[3-(4-氯-苯氧基)-丙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸；

[0520] 276) 2,2-二甲基-3-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-基

硫基}-丙酸；

[0521] 277) 3-{2-[3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸；

[0522] 278) 3-{2-[3-[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸；

[0523] 279) 3-{2-[3-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸；

[0524] 280) {2-[3-(2-苄基硫基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0525] 281) 2-{2-[3-(2-苄基硫基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸；

[0526] 282) {2-[3-(2-苄基硫基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸；

[0527] 283) 2-{2-[3-(2-苄基硫基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸；

[0528] 284) 3-{2-[3-(2-苄基硫基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸；

[0529] 285) 3-{2-[3-(2-苄基硫基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2,2-二甲基-丙酸；

[0530] 286) 2,2-二甲基-3-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯基硫基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0531] 287) 2,2-二甲基-3-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯基硫基-丙基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-丙酸；

[0532] 288) {2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯基硫基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸；

[0533] 289) 2-甲基-2-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯基硫基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸；

[0534] 290) {2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯基硫基-丙基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸；

[0535] 291) 2-甲基-2-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯基硫基-丙基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-丙酸；

[0536] 或其药学上可接受的盐。

[0537] 在另一个实施方案中，本发明提供新的药用组合物，该组合物含有：药学上可接受的载体和本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0538] 在另一个实施方案中，本发明提供新的治疗 2 型糖尿病的方法，该方法包括给予有需要的患者治疗有效量的本发明化合物。

[0539] 在本发明的一个方面，提供预防低血糖症的方法，该方法包括给予本发明化合物。

[0540] 在本发明的另一方面，提供本发明化合物在制备预防低血糖症的药物中的用途。

[0541] 在本发明的另一方面，提供本文中所述化合物，该化合物是治疗选自以下适应症

的有效药物：高血糖症、IGT、胰岛素耐量综合征、X 综合征、2 型糖尿病、1 型糖尿病、异常脂血症、高血压和肥胖。

[0542] 另一方面，本发明提供用作药物的本文所述化合物。

[0543] 另一方面，本发明提供具有以下用途的本文所述化合物：治疗高血糖症、治疗 IGT、治疗 X 综合征、治疗 2 型糖尿病、治疗 1 型糖尿病、治疗异常脂血症、治疗高脂血症、治疗高血压、治疗肥胖症、减少食物摄入量、调节食欲、调节摄食行为或增强肠促胰岛素如 GLP-1 的分泌。

[0544] 另一方面，本发明提供一种药用组合物，其包含至少一种作为活性成分的本文所述化合物，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0545] 在一个实施方案中，所述药用组合物可为单位剂型，包含约 0.05mg 至约 1000mg、优选约 0.1mg 至约 500mg、尤其优选约 0.5mg 至约 200mg 的本发明化合物。

[0546] 另一方面，本发明提供本发明化合物在增加葡萄糖激酶活性中的用途。

[0547] 另一方面，本发明提供本发明化合物在制备具有以下作用的药物中的用途：治疗代谢障碍、降低血糖、治疗高血糖症、治疗 IGT、治疗 X 综合征、治疗空腹血糖异常 (impaired fasting glucose) (IFG)、治疗 2 型糖尿病、治疗 1 型糖尿病、延缓葡萄糖耐量减低 (IGT) 发展为 2 型糖尿病、延缓非胰岛素依赖性 2 型糖尿病发展为胰岛素依赖性 2 型糖尿病、治疗异常脂血症、治疗高脂血症、治疗高血压、减少食物摄入量、调节食欲、治疗肥胖症、调节摄食行为或增强肠促胰岛素的分泌。另一方面，本发明提供本发明化合物在制备用于 1 型糖尿病辅助治疗以预防糖尿病并发症发作的药物中的用途。

[0548] 另一方面，本发明提供本发明化合物在制备具有以下作用的药物中的用途：增加哺乳动物患者中的 β 细胞数量和 / 或大小，治疗 β 细胞变性，特别是 β 细胞的凋亡，或者治疗功能性消化不良，特别是肠易激综合征。

[0549] 在一个实施方案中，本发明提供以上任一项的用途，用于包括其它抗糖尿病药物治疗的方案中。

[0550] 再一方面，本发明提供本发明化合物或上述药用组合物以下的用途：用于治疗代谢障碍、降低血糖、治疗高血糖症、治疗 IGT、治疗 X 综合征、治疗空腹血糖异常 (IFG)、治疗 2 型糖尿病、治疗 1 型糖尿病、延缓葡萄糖耐量减低 (IGT) 发展为 2 型糖尿病、延缓非胰岛素依赖性 2 型糖尿病发展为胰岛素依赖性 2 型糖尿病、治疗异常脂血症、治疗高脂血症、治疗高血压、治疗或预防肥胖症、减少食物摄入量、调节食欲、调节摄食行为或增强肠促胰岛素的分泌。

[0551] 再一方面，本发明提供本发明化合物或上述药用组合物在用于 1 型糖尿病辅助治疗以预防糖尿病并发症发作中的用途。

[0552] 再一方面，本发明提供本发明化合物或上述药用组合物以下的用途：用于增加哺乳动物患者中的 β 细胞数量和 / 或大小，治疗 β 细胞变性，特别是 β 细胞的凋亡，或者治疗功能性消化不良，特别是肠易激综合征。

[0553] 在另一个实施方案中，本发明提供用于由葡萄糖激酶缺乏介导的由葡萄糖激酶突变引起的病症 / 疾病的治疗。

[0554] 在另一个实施方案中，本发明提供一种方法，其中葡萄糖激酶缺乏介导的病症 / 疾病是青年人成年型糖尿病、新生儿糖尿病或持久性新生儿糖尿病。

[0555] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于预防或改善表现出以下症状的患者的糖尿病发生的方法:葡萄糖耐量减低、妊娠糖尿病、多囊性卵巢综合征、库欣综合征(Cushings syndrome)或代谢综合征,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物,其中出现血糖正常化和低血糖风险降低。

[0556] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于预防或改善微血管病的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物。

[0557] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于预防表现出以下症状的患者的大血管病的方法:葡萄糖耐量减低、妊娠糖尿病或代谢综合征,该方法包括将本发明的化合物或其药用组合物单独给予或与降血脂药联合给予需要这种治疗的患者,其中出现血糖正常化和低血糖风险降低。

[0558] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于保留 β -细胞量和功能的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物,其中出现血糖正常化和低血糖风险降低。

[0559] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于预防淀粉样 β 肽诱导的细胞死亡的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物,其中出现血糖正常化和低血糖风险降低。

[0560] 在另一个实施方案中,本发明提供一种方法,其中所述患者是脊椎动物患者。

[0561] 在另一个实施方案中,本发明提供一种方法,其中本发明的化合物作为食物添加剂给予。

[0562] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于治疗因血糖正常化而受益的肝病的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物,其中出现血糖正常化和低血糖风险降低。

[0563] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于治疗因肝功能改善而受益的肝病的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物。

[0564] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于治疗由重大疾病引起或由于治疗干预造成的高血糖病的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物,其中出现血糖正常化和低血糖风险降低。

[0565] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于治疗由重大疾病例如癌症引起或由于治疗例如癌症治疗或HIV治疗造成的肝病的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物。

[0566] 在另一个实施方案中,本发明提供一种在胰岛素依赖性2型糖尿病中辅助胰岛素的治疗方法或作为胰岛素替代疗法的治疗方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物,其中出现血糖正常化和低血糖风险降低。

[0567] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于治疗脂肪代谢障碍的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物,其中出现血糖正常化和低血糖风险降低。

[0568] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于治疗由严重身体应激引起但没有肝衰竭症状的高血糖症的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物,其中出现血糖正常化和低血糖风险降低。

[0569] 在另一个实施方案中,本发明提供一种方法,其中所述严重身体应激是身体多处创伤或糖尿病性酮酸中毒。

[0570] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于预防凋亡性肝损伤的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物。

[0571] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于预防低血糖症的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物,其中出现血糖正常化和低血糖风险降低。

[0572] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于增加 β -细胞量和功能的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物,其中出现血糖正常化和低血糖风险降低。

[0573] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于预防 1 型糖尿病的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物,其中出现血糖正常化和低血糖风险降低。

[0574] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于保留和 / 或增加经受胰岛移植的患者的 β -细胞量和功能的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物。

[0575] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于改善手术期间和手术后葡萄糖控制的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物。

[0576] 在另一个实施方案中,本发明提供一种用于改善经受肝移植患者的肝功能 and / 或延长肝移植患者生存期的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物。在另一个实施方案中,本发明提供一种方法,其中这种用药在移植之前、期间或之后或其任何组合中进行。

[0577] 在另一个实施方案中,本发明提供一种获得血糖正常化的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物,其中出现血糖正常化和低血糖风险降低。

[0578] 在另一个实施方案中,本发明提供一种预防或改善糖尿病晚期并发症的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物。

[0579] 在另一个实施方案中,本发明提供一种治疗 1 型或 2 型糖尿病的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物,其中所述治疗不会引起体重增加。

[0580] 在另一个实施方案中,本发明提供一种预防糖尿病性酮酸中毒的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者本发明的化合物或其药用组合物。

[0581] 联合治疗

[0582] 在本发明的再一方面,本发明化合物与一种或多种其它的活性物质以任何适合的比例联合用药。这类其它的活性物质可以选自抗糖尿病药、抗高脂血症药、抗肥胖症药、抗高血压药和治疗因糖尿病所致或与糖尿病有关的并发症的药物。

[0583] 合适的抗糖尿病药包括胰岛素、GLP-1 (胰高血糖素样肽 -1) 衍生物,例如在 WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S) 中公开的那些抗糖尿病药,该文献通过引用结合至本文中,以及口服活性降血糖药。

[0584] 合适的口服活性降血糖药优选地包括咪唑啉类；磺酰脲类；双胍类；格列奈类；二噻烷二酮类；噻唑烷二酮类；胰岛素增敏剂； α -葡萄糖苷酶抑制剂；作用于胰 β 细胞的 ATP 依赖型钾通道的药物，例如钾通道开放剂，例如公开在 WO 97/26265、WO 99/03861 和 W000/37474(Novo Nordisk A/S) 中的那些，这些文献通过引用结合至本文中，钾通道开放剂，例如 ormitiglinide；钾通道阻滞剂，例如那格列奈或 BTS-67582，胰高血糖素拮抗剂，例如在 WO 99/01423 和 W000/39088(Novo Nordisk A/S 和 Agouron Pharmaceuticals, Inc.) 中公开的那些，所有这些文献均通过引用结合至本文中，GLP-1 激动剂，例如在 WO 00/42026(Novo Nordisk A/S 和 Agouron Pharmaceuticals, Inc.) 中公开的那些，该文献通过引用结合至本文中，DPP-IV(二肽基肽酶-IV)抑制剂，PTP 酶(蛋白质酪氨酸磷酸酶)抑制剂，参与刺激糖原异生和/或糖原分解的肝酶的抑制剂，葡萄糖摄取调节剂，GSK-3(糖原合成酶激酶-3)抑制剂，调节脂质代谢的化合物，例如升高血脂药和降血脂药，减少食物摄入量的化合物，以及 PPAR(过氧化物酶体增殖物-活化受体)和 RXR(维甲酸类 X 受体)激动剂，例如 ALRT-268、LG-1268 或 LG-1069。

[0585] 在本发明的一个实施方案中，本发明化合物与磺酰脲联合用药，例如甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲、格列本脲(glibenclamide)、格列吡嗪、格列美脲、格列齐特或格列本脲(glyburide)。

[0586] 在本发明的一个实施方案中，本发明化合物与双胍例如二甲双胍联合用药。

[0587] 在本发明的一个实施方案中，本发明化合物与格列奈类药物例如瑞格列奈或色那列奈(senaglinide)/那格列奈联合用药。

[0588] 在本发明的一个实施方案中，本发明化合物与噻唑烷二酮胰岛素增敏剂联合用药，例如曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、罗格列酮、伊格列酮、达格列酮、恩格列酮、CS-011/CI-1037 或 T 174 或者在 WO 97/41097(DRF-2344)、WO 97/41119、WO 97/41120、WO 00/41121 和 WO 98/45292(Dr. Reddy's Research Foundation) 中公开的化合物，这些文献通过引用结合至本文中。

[0589] 在本发明的一个实施方案中，本发明化合物可以与胰岛素增敏剂联合用药，例如 GI 262570、YM-440、MCC-555、JTT-501、AR-H039242、KRP-297、GW-409544、CRE-16336、AR-H049020、LY510929、MBX-102、CLX-0940、GW-501516 或者在 WO 99/19313(NN622/DRF-2725)、WO 00/50414、WO 00/63191、WO 00/63192、WO 00/63193(Dr. Reddy's Research Foundation) 以及 WO 00/23425、WO 00/23415、WO 00/23451、WO 00/23445、WO 00/23417、W000/23416、WO 00/63153、WO 00/63196、WO 00/63209、WO 00/63190 和 WO 00/63189(Novo Nordisk A/S) 中公开的化合物，这些文献通过引用结合至本文中。

[0590] 在本发明的一个实施方案中，本发明化合物与 α -糖苷酶抑制剂联合用药，例如伏格列波糖、乙格列酯、米格列醇或阿卡波糖。

[0591] 在本发明的一个实施方案中，本发明化合物与糖原磷酸化酶抑制剂联合用药，例如描述在 WO 97/09040(Novo Nordisk A/S) 中的化合物。

[0592] 在本发明的一个实施方案中，本发明化合物与作用于胰 β -细胞的 ATP 依赖型钾通道的药物联合用药，例如甲苯磺丁脲、格列本脲(glibenclamide)、格列吡嗪、格列齐特、BTS-67582 或瑞格列奈。

[0593] 在本发明的一个实施方案中，本发明化合物与那格列奈联合用药。

[0594] 在本发明的一个实施方案中,本发明化合物与降高血脂药或降血脂药联合用药,例如考来烯胺、考来替泊、氯贝特、吉非贝齐、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、普罗布考或右甲状腺素。

[0595] 此外,本发明化合物可以与一种或多种抗肥胖症药或食欲调节药联合用药。

[0596] 这类药物可以选自: CART(可卡因苯丙胺调节的转录物)激动剂、NPY(神经肽 Y)拮抗剂、MC3(黑素皮质素 3)激动剂、MC4(黑素皮质素 4)激动剂、食欲素拮抗剂、TNF(肿瘤坏死因子)激动剂、CRF(促皮质素释放因子)激动剂、CRF BP(促皮质素释放因子结合蛋白)拮抗剂、尿皮质素激动剂、 β 3 肾上腺素能激动剂(例如 CL-316243、AJ-9677、GW-0604、LY362884、LY377267 或 AZ-40140)、MSH(促黑激素)激动剂、MCH(黑素细胞浓缩激素)拮抗剂、CCK(缩胆囊素)激动剂、5-羟色胺再摄取抑制剂(氟西汀、赛乐特或西酞普兰)、5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂、5HT(5-羟色胺)激动剂、铃蟾肽激动剂、甘丙肽拮抗剂、生长激素、生长因子(例如促乳素或胎盘催乳素)、生长激素释放性化合物、TRH(促甲状腺素释放激素)激动剂、UCP 2 或 3(解偶联蛋白 2 或 3)调节剂、瘦素(leptin)激动剂、DA(多巴胺)激动剂(溴隐亭、doprexin)、脂酶/淀粉酶抑制剂、PPAR 调节剂、RXR 调节剂、TR β 激动剂、肾上腺素能 CNS 刺激剂、AGRP(刺豚鼠相关性蛋白)抑制剂、H3 组胺拮抗剂(例如公开在 WO 00/42023、WO 00/63208 和 W000/64884 中的那些,这些文献通过引用结合至本文中)、毒蜥外泌肽-4(exendin-4)、GLP-1 激动剂、睫状神经营养因子和胃泌酸调节素。其它的抗肥胖症药是安非他酮(抗抑郁药)、托吡酯(抗惊厥药)、依考匹泮(多巴胺 D1/D5 拮抗剂)和纳曲酮(阿片类拮抗剂)。

[0597] 在本发明的一个实施方案中,抗肥胖症药是瘦素。

[0598] 在本发明的一个实施方案中,抗肥胖症药是 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂,例如西布曲明。

[0599] 在本发明的一个实施方案中,抗肥胖症药是脂酶抑制剂,例如奥利司他。

[0600] 在本发明的一个实施方案中,抗肥胖症药是肾上腺素能 CNS 刺激剂,例如右苯丙胺、苯丙胺、芬特明、马吲哚、苯甲曲秦、安非拉酮、芬氟拉明或右芬氟拉明。

[0601] 此外,本发明化合物可与一种或多种抗高血压药联合用药。抗高血压药的实例是 β -阻滞药,例如阿普洛尔、阿替洛尔、噻吗洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔和美托洛尔;ACE(血管紧张素转化酶)抑制药,例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、喹那普利和雷米普利;钙通道阻滞药,例如硝苯地平、非洛地平、尼卡地平、依拉地平、尼莫地平、地尔硫和维拉帕米;和 α -阻滞药,例如多沙唑嗪、乌拉地尔、哌唑嗪和特拉唑嗪。可进一步参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995。

[0602] 在本发明的一个实施方案中,本发明化合物与胰岛素、胰岛素衍生物或胰岛素类似物联合用药。

[0603] 在本发明的一个实施方案中,胰岛素是选自以下的胰岛素衍生物: B29-N^e-肉豆蔻酰-去(B30)人胰岛素、B29-N^e-棕榈酰-去(B30)人胰岛素、B29-N^e-肉豆蔻酰人胰岛素、B29-N^e-棕榈酰人胰岛素、B28-N^e-肉豆蔻酰 Lys^{B28}Pro^{B29}人胰岛素、B28-N^e-棕榈酰 Lys^{B28}Pro^{B29}人胰岛素、B30-N^e-肉豆蔻酰-Thr^{B29}Lys^{B30}人胰岛素、B30-N^e-棕榈酰-Thr^{B29}Lys^{B30}人胰岛素、B29-N^e-(N-棕榈酰- γ -谷氨酰)-去(B30)人胰岛素、

B29-N^e-(N- 石胆酰 - γ - 谷氨酰) - 去 (B30) 人胰岛素、B29-N^e-(ω - 羧基十七烷酰) - 去 (B30) 人胰岛素和 B29-N^e-(ω - 羧基十七烷酰) 人胰岛素。

[0604] 在本发明的另一个实施方案中,胰岛素衍生物是 B29-N^e- 肉豆蔻酰 - 去 (B30) 人胰岛素。

[0605] 在本发明再一个实施方案中,胰岛素是一种酸稳定化胰岛素。酸稳定化胰岛素可以选自具有下列氨基酸残基取代之一的人胰岛素类似物:

[0606] A21G

[0607] A21G、B28K、B29P

[0608] A21G、B28D

[0609] A21G、B28E

[0610] A21G、B3K、B29E

[0611] A21G、desB27

[0612] A21G、B9E

[0613] A21G、B9D

[0614] A21G、B10E 胰岛素。

[0615] 在本发明的再一个实施方案中,胰岛素是胰岛素类似物。胰岛素类似物可以选自:

[0616] 一种类似物,其中 B28 位是 Asp、Lys、Leu、Val 或 Ala, B29 位是 Lys 或 Pro ;和

[0617] 去 (B28-B30)、去 (B27) 或去 (B30) 人胰岛素。

[0618] 在另一个实施方案中,该类似物是一种人胰岛素类似物,其中 B28 位是 Asp 或 Lys, B29 位是 Lys 或 Pro。

[0619] 在另一个实施方案中,该类似物是去 (B30) 人胰岛素。

[0620] 在另一个实施方案中,胰岛素类似物是一种人胰岛素类似物,其中 B28 位是 Asp。

[0621] 在另一个实施方案中,该类似物是这样一种类似物:其中 B3 位是 Lys, B29 位是 Glu 或 Asp。

[0622] 在另一个实施方案中,与本发明化合物联用的 GLP-1 衍生物,是指 GLP-1 (1-37)、毒蜥外泌肽 -4 (1-39)、其促胰岛素片段、其促胰岛素类似物和其促胰岛素衍生物。GLP-1 (1-37) 的促胰岛素片段是可在 GLP-1 (1-37) 的序列中找到其完整序列的促胰岛素肽,并且其中至少一个末端氨基酸已缺失。GLP-1 (1-37) 的促胰岛素片段实例有其中 GLP-1 (1-37) 的 1-6 位氨基酸残基已被缺失的 GLP-1 (7-37) 和其中 GLP-1 (1-37) 的 1-6 位和 37 位氨基酸残基已被缺失的 GLP-1 (7-36)。毒蜥外泌肽 -4 (1-39) 的促胰岛素片段实例有毒蜥外泌肽 -4 (1-38) 和毒蜥外泌肽 -4 (1-31)。化合物的促胰岛素性质可以借助本领域熟知的体内或体外测定法进行测定。例如,可以将化合物给予动物,监测胰岛素浓度随时间的变化。GLP-1 (1-37) 和毒蜥外泌肽 -4 (1-39) 的促胰岛素类似物是指各自这样的分子:其中一个或多个氨基酸残基已被其它氨基酸残基置换和 / 或一个或多个氨基酸残基已被缺失和 / 或一个或多个氨基酸残基已被添加入其中,只要所述类似物是促胰岛素的或是促胰岛素化合物的前体药物即可。GLP-1 (1-37) 的促胰岛素类似物实例有例如 Met⁸-GLP-1 (7-37), 其中 8 位的丙氨酸已被甲硫氨酸置换,1-6 位的氨基酸残基已被缺失,和 Arg³⁴-GLP-1 (7-37), 其中 34 位的缬氨酸已被精氨酸置换,1-6 位的氨基酸残基已被缺失。毒蜥外泌肽 -4 (1-39)

的促胰岛素类似物实例有 Ser²Asp³- 毒蜥外泌肽 -4(1-39), 其中 2 和 3 位的氨基酸残基已分别被丝氨酸和天冬氨酸置换(这种特殊的类似物在本领域中也称为毒蜥外泌肽 -3)。GLP-1(1-37)、毒蜥外泌肽 -4(1-39) 的促胰岛素衍生物及其类似物被本领域技术人员视为这些肽的衍生物, 也就是具有至少一个不存在于母体肽分子中的取代基, 只要所述衍生物是促胰岛素的或是促胰岛素化合物的前体药物即可。取代基的实例为酰胺、糖、烷基和亲脂性取代基。GLP-1(1-37)、毒蜥外泌肽 -4(1-39) 的促胰岛素衍生物及其类似物的实例为 GLP-1(7-36)- 酰胺、Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε-(γ-Glu(N^α- 十六烷酰))) -GLP-1(7-37) 和 Tyr³¹- 毒蜥外泌肽 -4(1-31)- 酰胺。GLP-1(1-37)、毒蜥外泌肽 -4(1-39)、其促胰岛素片段、其促胰岛素类似物和其促胰岛素衍生物的其他实例描述于 W098/08871、W0 99/43706、US 5424286 和 W0 00/09666。

[0623] 在本发明的另一方面, 本发明化合物与一种以上的上述化合物联合用药, 例如与下列药物组合: 二甲双胍与磺酰脲, 例如格列本脲; 磺酰脲与阿卡波糖; 那格列奈与二甲双胍; 阿卡波糖与二甲双胍; 磺酰脲、二甲双胍与曲格列酮; 胰岛素与磺酰脲; 胰岛素与二甲双胍; 胰岛素、二甲双胍与磺酰脲; 胰岛素与曲格列酮; 胰岛素与洛伐他汀等。

[0624] 应当理解, 本发明化合物与饮食和 / 或锻炼、一种或多种上述化合物和任选地一种或多种其它活性物质的任何适宜组合都被视为属于本发明的范围。在本发明的一个实施方案中, 本发明的药用组合物包含例如本发明化合物与二甲双胍和磺酰脲如格列本脲的组合; 本发明化合物与下述药物的组合: 磺酰脲和阿卡波糖; 那格列奈与二甲双胍; 阿卡波糖与二甲双胍; 磺酰脲、二甲双胍与曲格列酮; 胰岛素与磺酰脲; 胰岛素与二甲双胍; 胰岛素、二甲双胍与磺酰脲; 胰岛素与曲格列酮; 胰岛素与洛伐他汀等。

[0625] 药用组合物

[0626] 本发明化合物可以单独或者与药学上可接受的载体或赋形剂组合, 以单剂量或多剂量给药。可按照常规技术, 例如公开于 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995 中的那些技术, 用药学上可接受的载体或稀释剂以及任何其它已知的助剂和赋形剂配制本发明药用组合物。

[0627] 药用组合物可以被具体配制通过任何适合途径给药, 例如口服、直肠、鼻、肺、局部(包括口腔和舌下)、透皮、脑池内、腹膜内、阴道和胃肠外(包括皮下、肌内、鞘内、静脉内和真皮内)途径, 优选口服途径。要认识到的是, 优选途径将取决于受治疗者的一般状况与年龄、所治疗病症的性质和所选择的活性成分。

[0628] 用于口服给药的药用组合物包括固体剂型, 例如硬或软胶囊剂、片剂、糖锭剂、糖衣丸剂、丸剂、锭剂、散剂和颗粒剂。在适当时, 它们可以带有包衣, 例如肠溶衣, 或者它们可以按照本领域熟知的方法配制, 以提供活性成分的控制释放, 例如持续或延长的释放。

[0629] 用于口服给药的液体剂型包括溶液剂、乳剂、水性或油性混悬剂、糖浆剂和酏剂。

[0630] 用于胃肠外给药的药用组合物包括无菌的水性与非水性可注射溶液剂、分散液、混悬剂或乳剂, 以及使用前重配为无菌可注射溶液剂或分散液的无菌粉末。贮库型注射剂也被涵盖在本发明范围内。

[0631] 其它合适的给药形式包括栓剂、喷雾剂、软膏剂、霜剂、凝胶剂、吸入剂、皮肤贴剂、植入物等。

[0632] 典型的口服剂量为约 0.001mg/kg 体重 / 天至约 100mg/kg 体重 / 天, 优选约

0.01mg/kg 体重 / 天至约 50mg/kg 体重 / 天,更优选约 0.05mg/kg 体重 / 天至约 10mg/kg 体重 / 天,按一个剂量或多个剂量,例如 1 至 3 个剂量给药。精确的剂量将取决于给药的频率与方式、受治疗者的性别、年龄、体重与一般状况、所治疗病症和所治疗的任何伴发疾病的性质与严重性以及对本领域技术人员显而易见的其它因素。

[0633] 借助本领域技术人员已知的方法,制剂可方便地以单位剂型提供。每天一或多次、例如每天 1-3 次口服给药的典型单位剂型可含有 0.05mg 至约 1000mg,优选约 0.1mg 至约 500mg,更优选约 0.5mg 至约 200mg。

[0634] 就胃肠外途径而言,例如静脉内、鞘内、肌内和相似的给药,典型的剂量大约是口服给药所用剂量的一半的数量级。

[0635] 本发明化合物一般采用游离物质或其药学上可接受的盐。实例有具有可用游离碱的化合物的酸加成盐和具有可用游离酸的化合物的碱加成盐。术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的无毒性盐,其一般如下制备:使游离碱与合适的有机酸或无机酸反应,或者使酸与合适的有机碱或无机碱反应。当本发明化合物含有游离碱时,通过用化学当量的药学上可接受的酸处理化合物的溶液或混悬液以常规方式制备这类盐。当本发明化合物含有游离酸时,通过用化学当量的药学上可接受的碱处理化合物的溶液或悬浮液以常规方式制备这类盐。含羟基化合物的生理上可接受的盐包括所述化合物的阴离子与适宜阳离子如钠离子或铵离子的组合。其它非药学上可接受的盐也可用于制备本发明化合物,这些构成本发明的再一方面。

[0636] 就胃肠外给药而言,可使用新型式 (I) 化合物在无菌水溶液、丙二醇水溶液或者芝麻或花生油中的溶液。如果必要的话,这类水溶液应当被适当缓冲,首先用足量盐水或葡萄糖使液体稀释液等渗。水溶液特别适合于静脉内、肌内、皮下和腹膜内给药。所采用的无菌水性介质都可容易地通过本领域技术人员已知的标准技术获得。

[0637] 合适的药用载体包括惰性固体稀释剂或填充剂、无菌水溶液和各种有机溶剂。固体载体的实例有乳糖、白土、蔗糖、环糊精、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸和纤维素的低级烷基醚。液体载体的实例有糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧乙烯和水。类似地,载体或稀释剂可包括单独的或与蜡混合的本领域已知的任何缓释材料,例如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。那么,将新型本发明化合物与药学上可接受载体组合在一起所构成的药用组合物容易以多种适合于所公开的给药途径的剂型给药。根据制药领域已知的方法,制剂可以方便地以单位剂型提供。

[0638] 适合于口服给药的本发明制剂可以离散单位提供,例如胶囊剂或片剂,各自含有预定量的活性成分,并且可含有合适的赋形剂。此外,口服制剂可以是散剂或颗粒剂、在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂或者水包油型或油包水型液体乳剂的形式。

[0639] 预期经口使用的组合物可按照任何已知方法制备,这类组合物可含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质,以便提供药学上美观可口的制剂。片剂可含有活性成分与无毒的药学上可接受赋形剂的混合物,所述赋形剂适合于片剂的制备。这些赋形剂例如可以是惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂与崩解剂,例如玉米淀粉或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的,或者它们可以用已知技术包衣,以延缓在胃肠道中的崩解和吸收,从而长时间提供持续作用。例如,可以使用延时材料,例如甘油单硬脂

酸酯或甘油二硬脂酸酯。也可以利用美国专利 4,356,108、4,166,452 和 4,265,874(通过引用结合至本文中)所述技术进行包衣,制成用于控制释放的渗透性治疗片。

[0640] 口用制剂也可以硬明胶胶囊剂提供,其中活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者以软明胶胶囊剂提供,其中活性成分与水或油介质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0641] 水性混悬液可含有活性化合物与适于水性混悬液制备的赋形剂的混合物。这类赋形剂有悬浮剂,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、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂,例如卵磷脂,或者环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或者环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七碳乙烯氧基鲸蜡醇,或者环氧乙烷与脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或者环氧乙烷与脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物,例如聚乙烯脱水山梨醇单油酸酯。水性混悬液还可以含有一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂以及一种或多种甜味剂,例如蔗糖或糖精。

[0642] 可通过将活性成分悬浮在植物油或矿物油中配制油性混悬液,所述植物油例如为花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,所述矿物油例如为液体石蜡。油性混悬液可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂,例如上述那些,以及矫味剂,以提供适口的口服制剂。可通过加入抗氧化剂如抗坏血酸对这些组合物进行防腐。

[0643] 适于通过加水制备水性混悬液的可分散剂和颗粒剂提供活性化合物与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂的混合物。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂由上文已提到的那些为例。也可以存在另外的赋形剂,例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0644] 本发明的药用组合物也可以是水包油型乳剂形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油,或者矿物油,例如液体石蜡,或其混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶,例如阿拉伯胶或黄蓍胶;天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂,以及衍生于脂肪酸与己糖醇酐的酯或偏酯,例如脱水山梨醇单油酸酯,和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂和矫味剂。

[0645] 糖浆剂和酏剂可以用甜味剂配制,例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。这类制剂还可以含有缓和剂、防腐剂和矫味与着色剂。药用组合物可以是无菌的可注射水性或油性混悬液的形式。这种混悬液可使用上述合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂按照已知方法配制。无菌的可注射制剂也可以是在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂,例如 1,3-丁二醇的溶液。其中可使用的可接受溶媒和溶剂有水、林格氏(Ringer)溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发油可方便地用作溶剂或悬浮介质。为此,可采用使用合成的甘油单酯或甘油二酯的任何品牌的不挥发油。另外,诸如油酸的脂肪酸可用于注射剂的制备。

[0646] 组合物也可以是栓剂形式,用于本发明化合物的直肠给药。这些组合物可如下制备:将药物与合适的无刺激性赋形剂混合,所述赋形剂在常温下是固体,但是在直肠温度下是液体,因而将在直肠中融化,释放出药物。这类材料例如包括可可脂和聚乙二醇。

[0647] 就局部使用而言,考虑霜剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂等,其含有本发明的化合物。出于这种应用的目的,局部应用应包括漱口水和漱口剂。

[0648] 本发明化合物还可以脂质体递药系统的形式给予,例如小单层脂质体、大单层脂

质体和多层脂质体。脂质体可以由多种磷脂制成,例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱。

[0649] 另外,一些本发明化合物可以与水或普通有机溶剂生成溶剂化物。这类溶剂化物也涵盖在本发明的范围内。

[0650] 因而,在再一个实施方案中,提供一种药用组合物,其包含本发明化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物,以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0651] 如果使用固体载体进行口服给药,可以将制剂压成片,以粉末或颗粒形式置于硬明胶胶囊中,或者制剂可以是糖锭剂或锭剂的形式。固体载体的量可以变化很大,但是通常为约 25mg 至约 1g。如果使用液体载体,制剂可以是糖浆剂、乳剂、软明胶胶囊剂或无菌的可注射液体制剂,例如水性或非水性液体混悬剂或溶液剂。

[0652] 可以借助常规压片技术制备的典型片剂可含有:

[0653] 片芯:

[0654] 活性化合物(游离化合物或其盐) 5.0mg

[0655] 乳糖,欧洲药典级 67.8mg

[0656] 微晶纤维素(Avicel) 31.4mg

[0657] Amberlite® IRP88* 1.0mg

[0658] 硬脂酸镁,欧洲药典级 适量

[0659] 包衣材料:

[0660] 羟丙基甲基纤维素 约 9mg

[0661] Mywacett 9-40 T** 约 0.9mg

[0662] * 聚克立林钾 NF,片剂崩解剂,Rohm and Haas.

[0663] ** 酰化甘油单酯,用作薄膜衣增塑剂。

[0664] 如果需要的话,本发明的药用组合物可包含本发明化合物与其它活性物质如上文所述那些物质的组合。

[0665] 本发明还提供合成可用作式(I)化合物制备中间体的化合物的方法以及制备式(I)化合物的方法。这些化合物可以按照下列反应流程使用容易获得的原料、试剂和常规合成工艺容易地制备(其中全部变量都如前文所定义,另有说明除外)。在这些反应中,也有可能利用一些变化,它们本身是本领域普通技术人员已知的,但是没有更详细地提到。

[0666] 药理学方法

[0667] 葡糖激酶活性测定法(I)

[0668] 葡糖激酶活性是通过光谱法测定的,其与葡萄糖 6-磷酸脱氢酶偶联,用于测定化合物对葡糖激酶的活化作用。最终的测定物含有 50mM Hepes(pH 7.1)、50mM KCl、5mM MgCl₂、2mM 二硫苏糖醇、0.6mM NADP、1mM ATP、0.195 μM G-6-P 脱氢酶(得自 Roche,127671)、15nM 重组人葡糖激酶。葡糖激酶是 N-末端被 N-末端 His 标记((His)₈-VEQILA.....Q466)截短的人肝葡糖激酶,在大肠杆菌中表达为可溶性蛋白质,酶活性与从肝脏提取的 GK 相当。

[0669] His-标记的人葡糖激酶(hGK)的纯化如下进行:将来自 50mL 大肠杆菌培养物的细胞团块重悬浮在 5ml 加入 0.25mg/mL 溶菌酶和 50 μg/ml 叠氮化钠的提取缓冲液 A(25mM HEPES(pH 8.0),1mM MgCl₂,150mM NaCl,2mM 巯基乙醇)中。在室温下 5 分钟后,加入 5ml

提取缓冲液 B (1.5M NaCl, 100mM CaCl₂, 100mM MgCl₂, 0.02mg/ml DNA 酶 1, 蛋白酶抑制剂片 (Complete® 1697498) : 1 片对 20ml 缓冲液)。然后, 将提取液以 15,000g 离心 30 分钟。将所得上清液上样至带有 Ni²⁺ 电荷的 1ml 金属螯合亲和色谱 (MCAC) 柱。将柱子用含有 20mM 咪唑的 2 体积缓冲液 A 洗涤, 随后用含 20–500mM 咪唑的缓冲液 A 的 20 分钟梯度洗脱结合的 His- 标记的 hGK。利用 SDS- 凝胶电泳检查各流分, 合并含有 hGK (MW : 52KDa) 的流分。最后, 利用凝胶过滤步骤进行最终的精制和缓冲液交换。将含有 hGK 的流分上样至 Superdex 75 (16/60) 凝胶过滤柱, 用缓冲液 B (25mM HEPES (pH 8.0), 1mM MgCl₂, 150mM NaCl, 1mM 二硫苏糖醇) 洗脱。用 SDS- 凝胶电泳和 MALDI 质谱检查纯化过的 hGK, 最后在冷冻之前加入 20% 甘油。由 50mL 大肠杆菌培养物得到的收率一般约为 2–3mg hGK, 纯度 > 90%。

[0670] 以 2.5% 的 DMSO 终浓度向各孔中加入待测化合物, 加入量足以得到所需的化合物浓度, 例如 1 μM、5 μM、10 μM、25 μM 或 50 μM。加入葡萄糖至终浓度为 2mM、5mM、10mM 或 15mM 后, 开始反应。测定采用 96 孔 UV 板, 所用最终测定体积是 200 μl / 孔。将该板在 25℃ 下孵育 5 分钟, 在 SpectraMax 中于 340nm 测量动力学, 每 30 秒测量一次, 测量 5 分钟。每种化合物的结果表示为扣除“空白”(即没有葡萄糖激酶以及没有化合物) 后葡萄糖激酶活性相比于在没有化合物的测定中的葡萄糖激酶活化的活化倍数。每一实施例中的化合物在本测定法中都表现葡萄糖激酶活化作用。在 30 μM 或 30 μM 以下的浓度产生为没有化合物的测定结果 1.5 倍高的葡萄糖激酶活性的化合物被视为葡萄糖激酶的活化剂。

[0671] 化合物的葡萄糖敏感性在 10 μM 化合物浓度以及 5mM 和 15mM 的葡萄糖浓度下测量。

[0672] 葡萄糖激酶活性测定法 (II)

[0673] 分离的大鼠肝细胞中糖原沉积的测定:

[0674] 借助两步灌注技术, 从随意进食的大鼠中分离肝细胞。根据锥虫蓝排除法所评估的细胞活力始终大于 80%。将细胞以 30,000 细胞 / 孔的细胞密度接种到涂有胶原蛋白的 96 孔板上的基础培养基 (Medium199 (5.5mM 葡萄糖), 补加 0.1 μM 地塞米松、100 单位 / ml 青霉素、100mg/ml 链霉素、2mM L- 谷氨酰胺和 1nM 胰岛素) 中, 该培养基含有 4% FCS。在最初接种后 1 小时将培养基更换成基础培养基, 以便去除死细胞。24 小时后将培养基更换为补加 9.5mM 葡萄糖和 10nM 胰岛素的基础培养基, 以诱导糖原合成, 实验在第二天进行。将肝细胞用预热 (37℃) 的缓冲液 A (117.6mM NaCl, 5.4mM KCl, 0.82mM MgSO₄, 1.5mM KH₂PO₄, 20mM HEPES, 9mM NaHCO₃, 0.1% 重量 / 体积的 HSA 和 2.25mM CaCl₂, pH 7.4, 37℃) 洗涤两次, 在 100 μl 缓冲液 A (含有 15mM 葡萄糖和递增浓度的试验化合物, 例如 1 μM、5 μM、10 μM、25 μM、50 μM 或 100 μM) 中孵育 180 分钟。利用标准方法 (Agius, L. 等, Biochem J. 266, 91–102 (1990) 检测糖原含量。当在本测定法中使用时给出糖原含量比没有化合物的测定法中的结果显著增加的化合物被视为在本测定法中具有活性。

[0675] 葡萄糖激酶活性测定法 (III)

[0676] 葡萄糖激酶活化剂刺激 INS-1E 细胞中的胰岛素分泌

[0677] 如 Asfari M 等, Endocrinology, 130, 167–178 (1992) 所述, 培养葡萄糖响应性 β- 细胞系 INS-1E。然后, 将细胞接种到 96 孔细胞培养板中, 生长至密度约为 5 × 10⁴ 个 / 孔。如下测试葡萄糖依赖性胰岛素分泌的刺激: 在有或没有加入浓度例如为 1 μM、5 μM、10 μM、25 μM、50 μM 或 100 μM 的葡萄糖激酶激活化合物的情况下, 于 2.5–15mM 葡萄糖浓度在

Krebs Ringer Hepes 缓冲液中孵育 2 小时,收集上清液,通过 ELISA 测量胰岛素浓度 (n = 4)。当在本测定法中使用时给出响应于葡萄糖的胰岛素分泌比没有化合物的测定法中的结果显著增加的化合物被视为在本测定法中具有活性。

[0678] 尽管本发明已经参照其某些优选实施方案进行了描述和说明,但本领域技术人员会认识到,在不偏离本发明的精神和范围的情况下,可以对本发明进行各种变化、修改和替换。例如,本文所述优选剂量以外的有效剂量也是可用的,这是针对葡糖激酶缺乏所介导的疾病进行治疗的哺乳动物的反应性有差异的结果。同样,所观察到的具体药理学反应可因所选择的具体活性化合物或者是否存在药物载体以及所采用的制剂类型和给药方式而异,并且按照本发明的目的和实践,这些结果上的预期差异或区别也涵盖在内。

[0679] 实施例

[0680] 流程图和实施例中使用的缩写词如下:

[0681]	d	=天
[0682]	g	=克
[0683]	h	=小时
[0684]	MHz	=兆赫
[0685]	L	=升
[0686]	M	=摩尔浓度
[0687]	mg	=毫克
[0688]	min	=分钟
[0689]	mL	=毫升
[0690]	mM	=毫摩尔浓度
[0691]	mmol	=毫摩尔
[0692]	mol	=摩尔
[0693]	N	=正常的
[0694]	ppm	=百万分数
[0695]	i. v.	=静脉内
[0696]	m/z	=质荷比
[0697]	mp	=熔点
[0698]	MS	=质谱
[0699]	HPLC	=高压液相色谱
[0700]	HPLC-MS	=高压液相色谱 - 质谱
[0701]	NMR	=核磁共振波谱
[0702]	p. o.	=口服
[0703]	R _t	=保留时间
[0704]	rt	=室温
[0705]	s. c.	=皮下
[0706]	TLC	=薄层色谱
[0707]	BuOK	=叔丁醇钾
[0708]	Boc	=叔丁氧羰基

- [0709] CDI = 羰基二咪唑
- [0710] DBU = 1,8- 二氮杂双环 [5.4.0]- 十一碳 -7- 烯
- [0711] DCM(CH_2Cl_2) = 二氯甲烷
- [0712] DHOBt = 3,4- 二氢 -3- 羟基 -4- 氧代 -1,2,3- 苯并三嗪
- [0713] DIC = 1,3- 二异丙基碳二亚胺
- [0714] DCC = 1,3- 二环己基碳二亚胺
- [0715] DIEA = N,N- 二异丙基乙胺
- [0716] DIPEA = N,N- 二异丙基乙胺
- [0717] DMA = N,N- 二甲基乙酰胺
- [0718] DMAP = 4-(N,N- 二甲氨基) 吡啶
- [0719] DMF = N,N- 二甲基甲酰胺
- [0720] DMF = N,N- 二甲基甲酰胺
- [0721] DMPU = N,N'- 二甲基丙烯脲, 1,3- 二甲基 -2- 氧代六氢嘧啶
- [0722] EDAC = 1-(3- 二甲氨基丙基)-3- 乙基 - 碳二亚胺盐酸盐
- [0723] Et_2O = 乙醚
- [0724] EtOAc = 乙酸乙酯
- [0725] HMPA = 六甲基磷酰三胺
- [0726] HOBT = N- 羟基苯并三唑
- [0727] HOAt = 7- 氮杂 -1- 羟基苯并三唑
- [0728] LAH, (LiAlH_4) = 氢化铝锂
- [0729] LDA = 二异丙基氨基化锂
- [0730] MeCN = 乙腈
- [0731] MeOH = 甲醇
- [0732] NMP = N- 甲基吡咯烷 -2- 酮
- [0733] NaH = 氢化钠
- [0734] NH_2OH = 羟胺
- [0735] PyBroP = 六氟磷酸溴化三吡咯烷基
- [0736] TEA(Et_3N) = 三乙胺
- [0737] TFA = 三氟乙酸
- [0738] THF = 四氢呋喃
- [0739] CDCl_3 = 氘代氯仿
- [0740] CD_3OD = 四氘代甲醇
- [0741] DMSO-d_6 = 六氘代二甲基亚砷
- [0742] HPLC-MS
- [0743] 在配有 Agilent MS 检测器系统 Model SL(MW 0-3000) 和 S.E.D.E.R.E Model Sedex 75ELS 检测器系统,使用 Waters X-terra MSC18 柱 ($5\mu\text{m}$, $3.0\text{mm}\times 50\text{mm}$) 的 Agilent HPLC 系统 (1100 脱气器,1100 泵,1100 注射器和 1100DAD) 上进行 RP- 分析,5% -100% 溶剂 B(0.05% TFA/ 乙腈)/ 溶剂 A(0.05% TFA/ 水) 梯度洗脱 6.75min,1.5mL/min。
- [0744] 制备 HPLC

[0745] 在使用 Waters X-terra RP(10 μ m, 30mm $\times$ 150mm) 的 Gilson 系统 (3 Gilson 306 泵, Gilson 170 DAD 检测器和 Gilson 215 液体处理器) 上进行 RP- 纯化。用 5% -95% 溶剂 B(0.05% TFA/ 乙腈) / 溶剂 A(0.05% TFA/ 水) 梯度洗脱 15min, 40mL/min, 在 210nm 处检测, 温度为室温。将合并的流分蒸发至干, 或真空蒸发直至除去乙腈, 然后冷冻并冷冻干燥。

[0746] NMR

[0747] 在环境温度下, 用四甲基硅烷作内标, 用 Bruker Avance DPX 400(400MHz) 记录质子 NMR 图谱。化学位移 (δ) 以 ppm 给出。

[0748] 通则

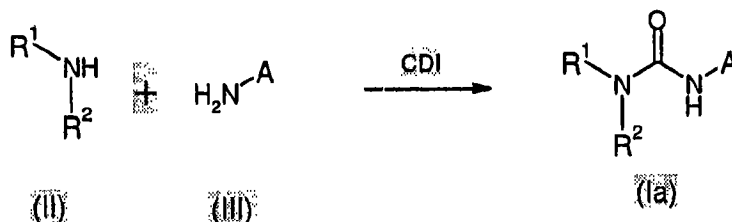
[0749] 以下实施例和通用方法是指在本说明书和合成流程中鉴定的通式 (I) 的中间体化合物和终产物。用以下实施例详细阐述本发明通式 (I) 化合物的制备。有时, 所述反应可能不适用于包括在本发明公开范围内的各化合物。本领域技术人员可容易地认识到发生该情况的化合物。在这些情况下, 可通过本领域技术人员已知的常规修改即通过将干扰基团适当保护; 通过改换其它常规试剂或通过反应条件进行常规改进, 成功地进行这些反应。或者, 本文中公开的其它反应或常规反应将适用于制备相应的本发明化合物。在所有的制备方法中, 所有的原料均为已知, 或本领域技术人员可通过类似于制备类似已知化合物的方法或通过本文中所述通用方法 A-K 制备。

[0750] 通过核磁共振 (NMR) 和 / 或 HPLS-MS 确证化合物的结构。

[0751] 通用方法 (A)

[0752] 可按以下所示方法制备本发明式 (Ia) 化合物, 其中 R^1 、 R^2 和 A 定义同式 (I) :

[0753]



[0754] 步骤 1

[0755] 可用标准文献方法 (例如 WO 2004/002481), 用羰基二咪唑 (CDI) 或该化合物的等同物, 在溶剂例如二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃或 DMF 中, 将其中 A 定义同式 (I) 的氨基杂环 (NH_2A) (III) 转化为酰基咪唑

[0756] 中间体。用其中 R^1 和 R^2 定义同上的 R^1R^2NH (II) 处理, 得到式 (Ia) 化合物。氨基杂环 (NH_2A) 或仲胺 (R^1R^2NH) 可以是市售化合物, 或为可按照文献中所述方法或按相关实施例和通用方法中所述制备的化合物。

[0757] 步骤 2

[0758] 在某些情况下, 形成脲后可更便利地在取代基 R^1 、 R^2 和 A 上生成最终取代基。在实施例中, 如果在式 (Ia) 中 A 上的取代基含酯官能团, 可用标准酯水解条件, 将该官能团水解为相应的羧酸。适用于该水解的碱是溶于溶剂例如二烷、THF、EtOH、MeOH 和水或这些的混合物的 NaOH 和 LiOH 或这些的等同物。可在室温或高温下进行这些反应。

[0759] 在通用方法 I 和 J 中阐述其它实例。

[0760] 通用方法 (B)

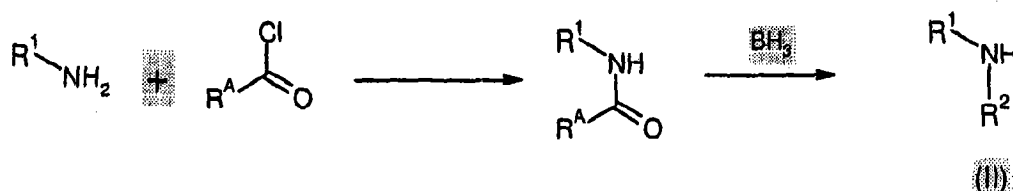
[0761]



[0762] 在实施例中,可通过还原性胺化,用合适的伯胺和酮或醛制备通用方法 (A) 中所述需要的 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ 胺。可在 THF-MeOH 或类似溶剂中,在分子筛 ($4 \text{ \AA}$) 或 10% AcOH 的存在下,用 NaBH_3CN 或该化合物的合适等同物作还原剂,进行该反应。伯胺、酮和醛可以是市售化合物,或为可按照文献中所述方法或按相关实施例和通用方法中所述制备的化合物。

[0763] 通用方法 (C)

[0764]

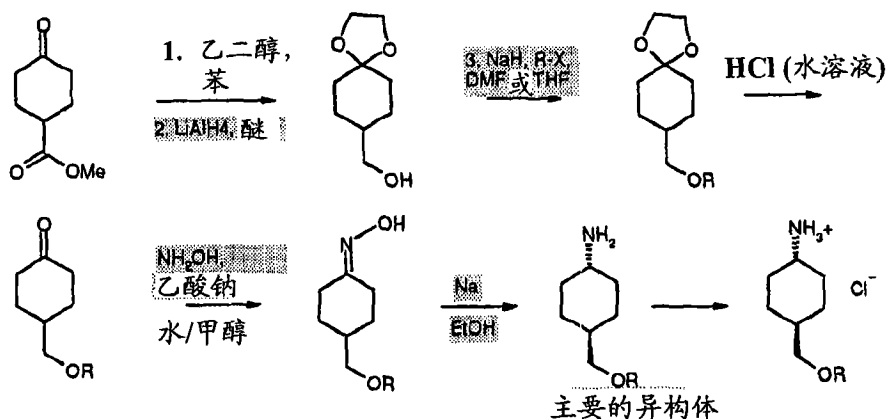


[0765] 如果伯胺 (R^1NH_2) 的活性不足以进行还原性胺化 (通用方法 B),则可通过先用伯胺和酰氯或其等同物形成仲酰胺,然后将酰胺还原,制备需要的仲胺。可在 THF 或类似溶剂中,用硼烷或合适的等同物还原酰胺。伯胺和酰氯可以是市售化合物,或为可按照文献中所述方法或按相关实施例和通用方法中所述制备的化合物。

[0766] 通用方法 (D)

[0767] 反式烷氧基甲基环己胺等的制备

[0768]



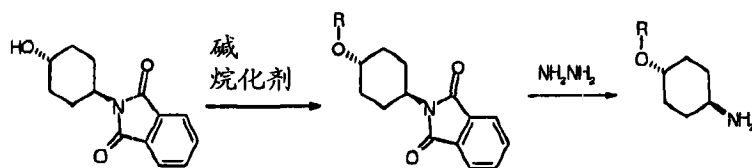
[0769] 可通过与乙二醇在苯中反应,共沸蒸馏除去水,将 4-氧代-环己酮甲酸甲酯的羰基保护为缩酮。然后可在合适的溶剂例如乙醚或四氢呋喃中,用氢化铝锂将酯基还原。可在溶剂例如四氢呋喃或 DMF 中,用氢化钠和合适的烷基卤 (R-X , 其中 R 为本发明定义的适当基团) 将醇烷基化。在标准酸性条件下,使产物的缩酮脱保护,得到相应的酮,用羟胺和合适的碱 (例如乙酸钠) 处理后,可将其转化为相应的肟。将该肟用钠在乙醇中还原,得到反式-4-烷氧基甲基-环己胺,为主要的异构体,如果必要,可通过使相应的 HCl 盐重结晶,将

其纯化。

[0770] 通用方法 (E)

[0771] 反式 4- 烷氧基 - 环己胺等的制备

[0772]

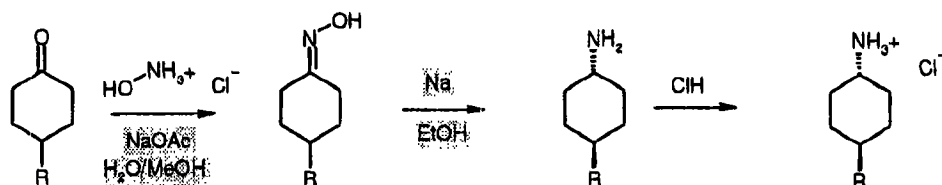


[0773] 可在 -10 至 120°C 下,在溶剂例如 DMF、NMP、DMSO、THF 中,用烷化剂例如 R- 卤 (其中 R 为本发明定义的基团) 或该化合物的等同物,用碱例如 NaH、叔丁醇钾、DBU 等,将 2-(反式-4-羟基-环己基)-异吲哚-1,3-二酮 (Glennon 等. J. Med. Chem. 1996, 39, 1, 314-322) 烷基化。可在室温或高温下,用肼在乙醇中使反式 4- 烷氧基 - 环己基 - 异吲哚-1,3-二酮脱保护。

[0774] 通用方法 (F)

[0775] 反式 -4- 烷基 - 环己胺等的制备

[0776]



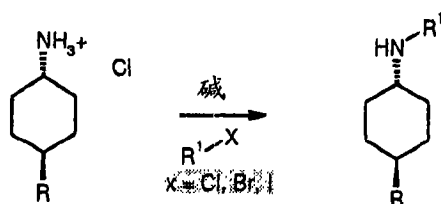
主要的异构体

[0777] 在溶剂混合物例如水 /MeOH 中,在高温下,用盐酸羟胺和合适的碱例如乙酸钠处理,可将 4- 取代的环己酮 (其中 R 为本发明定义的基团) 转化为相应的肟。在高温下,用钠在乙醇中将该肟还原,得到反式-4- 烷基 / 芳基 - 环己胺,为主要的异构体,如果必要,可通过使相应的 HCl 盐重结晶,将其纯化。

[0778] 通用方法 (G)

[0779] 烷基 - (反式 -4- 烷基 - 环己基) - 胺等的制备

[0780]

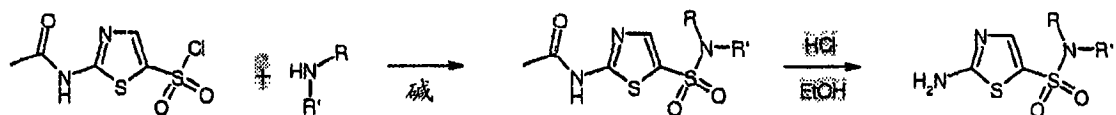


[0781] 向 4- 反式 - 取代的环己胺盐酸盐 (其中 R 为本发明定义的基团) 在 DMF、NMP、MeCN 或类似溶剂中的混合物加入碳酸钾、NaOH 或这种碱的等同物。加入烷基卤 (其中 R^1 同本发明定义), 将反应混合物加热直至反应完全。粗产物可在后续反应中未处理使用, 或可在进一步反应前将其纯化。

[0782] 通用方法 (H)

[0783] 2- 氨基 - 噻唑 -5- 磺酰胺的制备

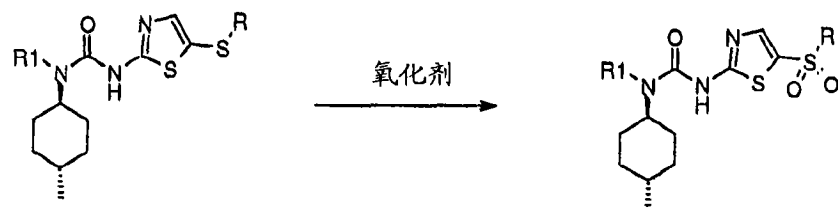
[0784]



[0785] 在碱例如 DIPEA 的 DCM 溶液存在下,使胺、保护的氨基酸等(其中 R 和 R' 为本发明定义的基团)的混合物与按 J. Am. Chem. Soc, 1947, 69, 2063) 中所述制备的 2-乙酰氨基-噻唑-5-磺酰氯反应。可在 HCl 的二烷/EtOH 溶液存在下加热,使中间体的 N-脱乙酰化,得到需要的磺酰氨基-2-氨基噻唑。

[0786] 通用方法 (I)

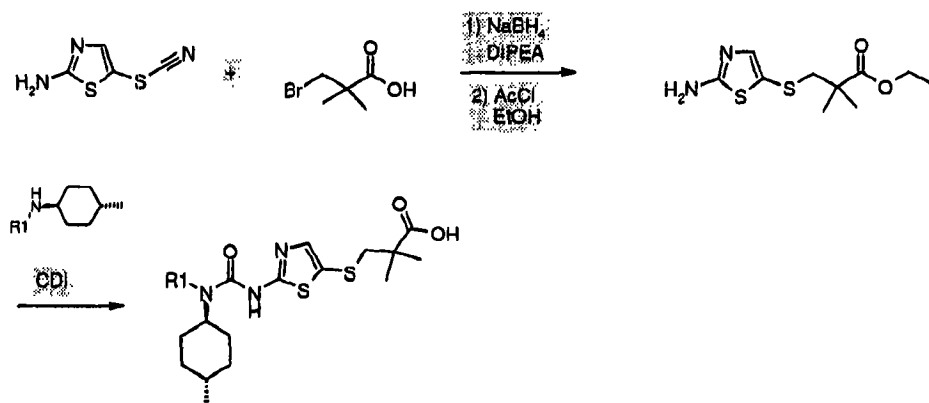
[0787]



[0788] 可用氧化剂例如间氯过苯甲酸在 DCM 中;用过硫酸氢钾制剂和蒙脱石在水/DCM 中或用过氧化氢在 AcOH 中 (J. Org. Chem. 1965, 2688-2691) 将 5-硫取代的氨基噻唑-脲衍生物氧化,得到相应的磺酰基衍生物。

[0789] 通用方法 (J)

[0790]

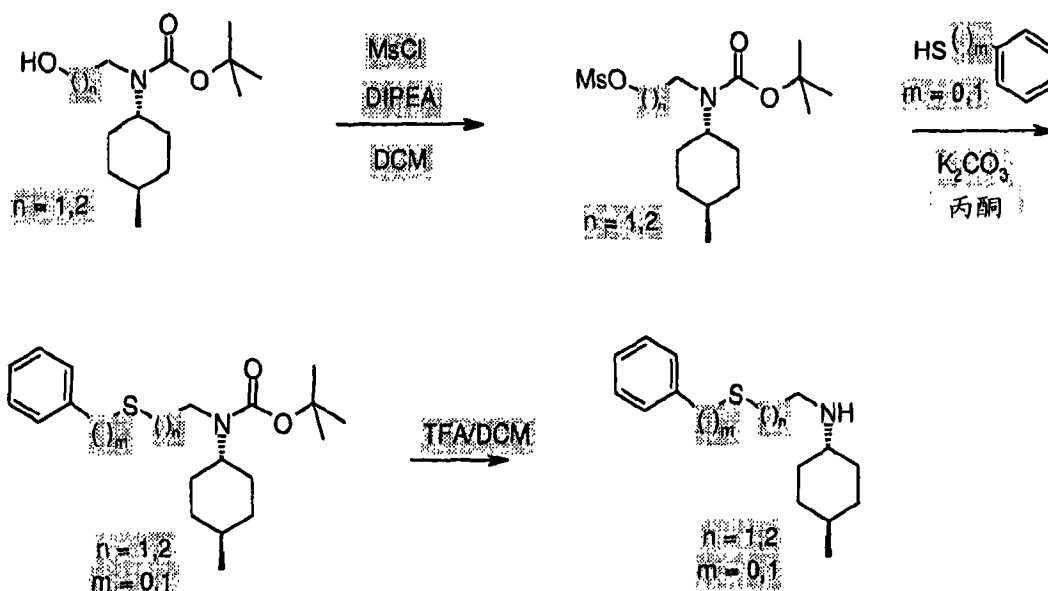


[0791] 可通过将 5-氰硫基-噻唑-2-基胺用硼氢化钠在 MeOH 中处理,然后加入 3-溴-2,2-二甲基-丙酸,制备 3-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-2,2-二甲基-丙酸乙酯。水后处理后,可将该中间体酸用 HCl 的 EtOH 溶液处理,得到 3-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-2,2-二甲基-丙酸乙酯。

[0792] 可按照通用方法 (A),使该氨基噻唑酯与最后的脲衍生物偶合。

[0793] 通用方法 (K)

[0794]

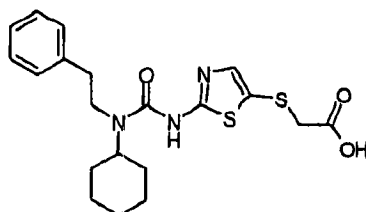


[0795] 可用甲磺酰氯和 DIPEA 在 DCM 中处理按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸和 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸中所述制备的羟丙基-和羟乙基衍生物,得到相应的甲磺酸酯。可用碳酸钾作碱,用硫醇例如苯硫酚或苯基-甲硫醇在丙酮中处理该产物。将 Boc 基团除去后,可用通用方法 (A) 中所述方法,使该仲胺偶合,水解,得到最终的脲噻唑。

[0796] 实施例 1

[0797] [2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸 (通用方法 (A) 和 (B))

[0798]



[0799] (还原性胺化:

[0800] 环己基苯乙胺的制备

[0801] 向苯乙胺 (121mg, 1.0mmol) 在 2 : 1 的 THF-MeOH 混合物 (2ml) 中的溶液中加入环己酮 (98mg, 1.0mmol) 和分子筛 ($4 \text{ \AA}$, 80mg)。将反应混合物振摇 1h, 然后加入 NaBH_3CN (126mg, 2.0mmol)。将反应混合物振摇 24h, 然后过滤, 将滤液真空浓缩, 得到环己基苯乙胺中间体。

[0802] 偶合:

[0803] 制备: (2-氨基噻唑-5-基硫基) 乙酸乙酯

[0804] 将 5-溴-2-氨基噻唑 (25g, 96mmol) 和 K_2CO_3 (26.5g, 192mmol) 悬浮于 DMF (50ml), 搅拌至 0°C 。在 10min 内, 加入巯基乙酸乙酯 (11.6ml, 96mmol)。让反应混合物升至室温, 再搅拌 16h。加入水 (100ml) 和 EtOAc (150ml)。将有机相分离, 然后将水相用 EtOAc ($2 \times 100\text{ml}$) 萃取。将合并的有机相用 NaHCO_3 水溶液 (2000ml)、盐水 ($2 \times 200\text{ml}$) 洗涤, 干燥 (MgSO_4),

过滤,蒸发。将粗产物溶于少量 DCM,经闪层析 (ISCO 330g 硅胶柱,洗脱液 A:庚烷 /B:2% TEA/EtOAc,30% B $\rightarrow$ 100% B 梯度) 纯化,得到 50-65% 纯 (2-氨基噻唑-5-基硫基) 乙酸乙酯,为深红棕色油状物。

[0805] ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.16 (s, 1H), 5.45 (bs, 2H), 4.26 (q, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.28 (t, 3H).

[0806] 向 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯 (218mg, 1.0mmol) 的 DCM(2ml) 溶液中依次加入 CDI(162mg, 1.0mmol)、DMAP(6mg, 0.05mmol) 和 DIPEA(129mg, 1.0mmol), 将混合物搅拌 1h, 然后将它加入环己基苯乙胺中间体。将反应混合物搅拌 16h, 然后将挥发物真空除去。

[0807] 水解:

[0808] 依次加入 MeOH(1ml)、NaOH(0.50ml, 10N, 5mmol), 振摇 16h, 然后将混合物用 AcOH(0.286ml, 5mmol) 淬灭, 然后加入 MeOH(0.5ml) 和 DMSO(0.5ml)。混合物经制备 HPLC 纯化, 得到 120mg (29%) [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸。

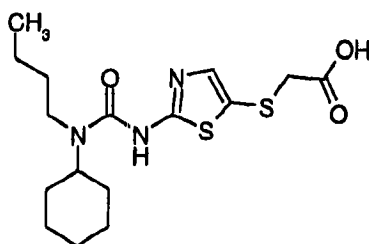
[0809] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.5 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65-1.40 (m, 5H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 1H).

[0810] HPLC-MS: $m/z = 420$ (M+1), $R_t = 2.1\text{min}$

[0811] 实施例 2

[0812] [2-(3-丁基-3-环己基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸

[0813]



[0814] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述, 由正丁胺、环己酮和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

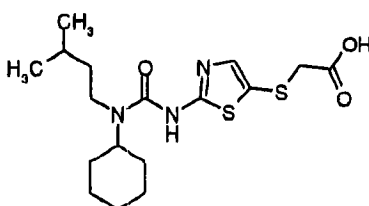
[0815] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 (s, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 1.8-1.0 (m, 14H), 0.89 (t, 3H).

[0816] HPLC-MS: $m/z = 372$, $R_t = 2.0\text{min}$

[0817] 实施例 3

[0818] {2-[3-环己基-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[0819]



[0820] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述, 由 3-甲基-丁胺、环己酮和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

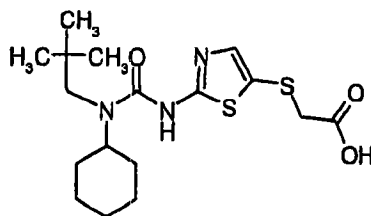
[0821] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 (s, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 1.80-1.00 (m, 13H), 0.90 (d, 6H).

[0822] HPLC-MS :m/z = 386, R_t = 2.1min

[0823] 实施例 4

[0824] {2-[3-环己基-3-(2,2-二甲基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[0825]



[0826] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 3,3-二甲基-丙胺、环己酮和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

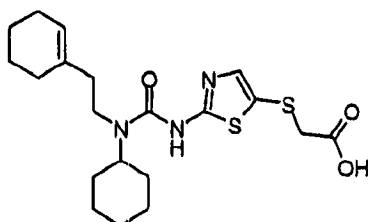
[0827] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.08-1.85 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.30-1.00 (m, 3H), 0.91 (s, 9H).

[0828] HPLC-MS :m/z = 386, R_t = 2.1min

[0829] 实施例 5

[0830] {2-[3-(2-环己-1-烯基-乙基)-3-环己基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[0831]



[0832] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 2-(1-环己烯基)-乙胺、环己酮和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

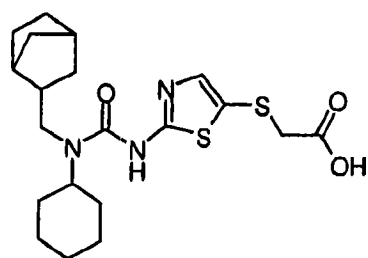
[0833] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (s, 1H), 4.42 (bs, 1H), 4.0-3.9 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.38-3.22 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.0-1.9 (m, 4H), 1.80-1.00 (m, 12H)

[0834] HPLC-MS :m/z = 424, R_t = 2.3min

[0835] 实施例 6

[0836] [2-(3-双环[2.2.1]庚-2-基甲基-3-环己基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸

[0837]



[0838] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 c-双环[2.2.1]庚-2-基-甲胺、环己酮和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

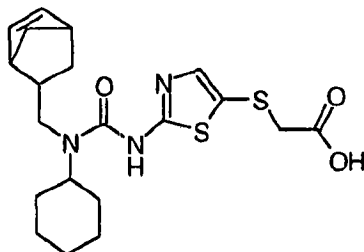
[0839] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.40 (s, 1H), 3.9-3.7 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.40-3.25 (d, 2H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.80-0.70 (m, 20H).

[0840] HPLC-MS :m/z = 424, R_t = 2.3min

[0841] 实施例 7

[0842] [2-(3-双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基-3-环己基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸

[0843]



[0844] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 c-双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基-甲胺、环己酮和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

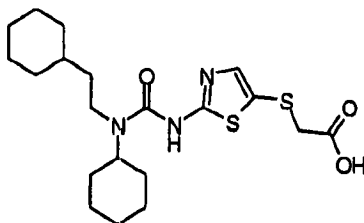
[0845] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (两种异构体的混合物) δ 7.40 (s, 1H), 6.24-6.19 (m, 0.7H), 6.10-6.03 (m, 1.3H), 3.95-3.70 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.10-2.88 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.87-1.00 (m, 11.3H), 0.65-0.55 (m, 0.7H)

[0846] HPLC-MS :m/z = 422, R_t = 2.2min

[0847] 实施例 8

[0848] {2-[3-环己基-3-(2-环己基-乙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[0849]



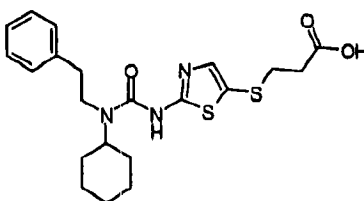
[0850] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 2-环己基乙胺、环己酮和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[0851] HPLC-MS :m/z = 426 R_t = 2.4min。

[0852] 实施例 9

[0853] 3-[2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-丙酸

[0854]



[0855] 3-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯的制备:

[0856] 向 5-溴-2-氨基噻唑 (25g, 96mmol) 的 DMF (150ml) 溶液中加入 K_2CO_3 (26.5g,

192mmol), 将混合物用 N_2 吹扫 5min。将混合物在冰浴上冷却至 $0^\circ C$, 然后在 30min 内, 滴加 3-巯基丙酸乙酯 (12.9g, 96mmol)。将反应混合物搅拌 16 小时, 然后加入水 (400ml)。将水混合物用 Et_2O ($1 \times 500ml$, $2 \times 250ml$) 萃取。将合并的有机相用饱和 NH_4Cl ($3 \times 150ml$) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$)。将溶剂真空除去, 得到深色残渣, 通过柱层析 (SiO_2 , $EtOAc$ -庚烷 (1 : 1)) 纯化。将溶剂真空除去, 得到 11g (49%) 需要的化合物。

[0857] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.1 (s, 1H), 5.2 (bs, 2H), 4.2 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 1.3 (t, 3H)。

[0858] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述, 由 2-苄胺、环己酮和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备 3-[2-(3-环己基-3-苄基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-丙酸。

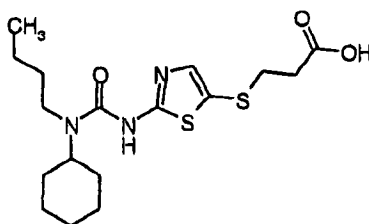
[0859] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.41 (s, 1H), 7.45-7.15 (m, 5H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.5 (t, 2H), 1.8-1.0 (m, 10H)

[0860] HPLC-MS : m/z = 386, R_t = 2.1min

[0861] 实施例 10

[0862] 3-[2-(3-丁基-3-环己基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-丙酸

[0863]



[0864] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述, 由 正丁胺、环己酮和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

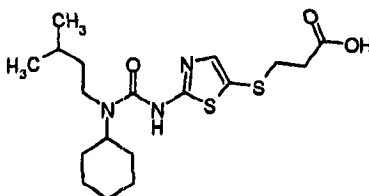
[0865] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.40 (s, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.2 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 1.80-1.00 (m, 14H), 0.89 (t, 3H)

[0866] HPLC-MS : m/z = 434, R_t = 2.2min

[0867] 实施例 11

[0868] 3-{2-[3-环己基-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[0869]



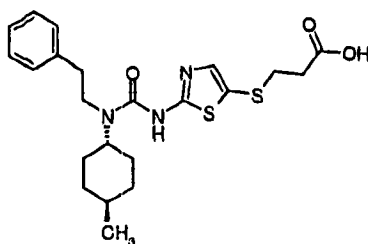
[0870] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述, 由 3-甲基丁胺、环己酮和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

[0871] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.40 (s, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 1.80-1.00 (m, 13H), 0.90 (d, 6H)

[0872] HPLC-MS : m/z = 400, R_t = 2.2min

[0873] 实施例 12

[0874] 3-{2-[3-(反式-4-甲基-环己基)-3-苄基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸
[0875]



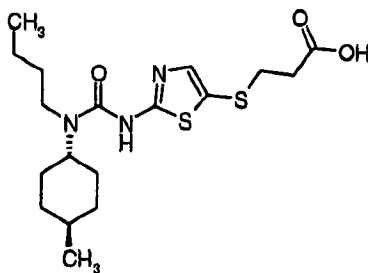
[0876] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由苄乙醛、反式-4-甲基环己胺盐酸盐(通过 J. Med. Chem. 1971, vol14, p. 610 中所述方法制备)和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。在反应前,向盐酸盐中加入 1 当量 DIPEA。

[0877] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.42(s, 1H), 7.35-7.25(m, 5H), 4.08-3.92(m, 1H), 3.50-3.35(m, 2H), 2.87(t, 2H), 2.82-2.72(m, 2H), 1.80-0.95(m, 9H), 0.88(d, 3H).

[0878] HPLC-MS :m/z = 448, R_t = 2.3min

[0879] 实施例 13

[0880] 3-{2-[3-丁基-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸
[0881]



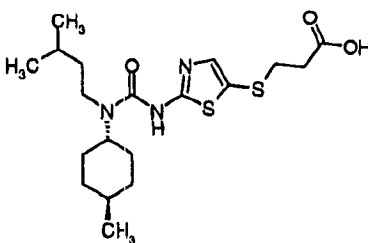
[0882] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由丁醛、反式-4-甲基环己胺盐酸盐和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。在反应前,向盐酸盐中加入 1 当量 DIPEA。

[0883] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40(s, 1H), 4.02-3.90(m, 2H), 3.25-3.15(m, 2H), 2.83(t, 2H), 2.50(t, 2H), 1.75-0.95(m, 13H), 0.92-0.82(m, 6H)

[0884] HPLC-MS :m/z = 400, R_t = 2.3min

[0885] 实施例 14

[0886] 3-{2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸
[0887]



[0888] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由

异戊醛、反式-4-甲基环己胺盐酸盐和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。在反应前,向盐酸盐中加入1当量DIPEA。

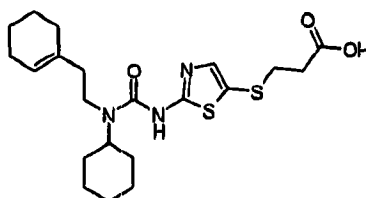
[0889] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 11.2(bs, 1H), 7.28(s, 1H), 3.25(m, 2H), 3.00(m, 2H), 2.75(m, 2H), 2.00-1.00(m, 13H), 0.95-0.87(m, 9H).

[0890] HPLC-MS :m/z = 414, R_t = 2.4min

[0891] 实施例 15

[0892] 3-{2-[3-(2-环己-1-烯基-乙基)-3-环己基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[0893]



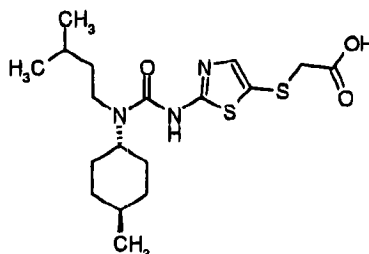
[0894] 按合成[2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由2-(1-环己烯基)乙胺盐酸盐、环己酮和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。在反应前,向盐酸盐中加入1当量DIPEA。

[0895] HPLC-MS :m/z = 439, R_t = 2.5min。

[0896] 实施例 16

[0897] {2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[0898]



[0899] 按合成[2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由4-反式-甲基-环己胺盐酸盐、异戊醛和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。在反应前,向盐酸盐中加入1当量DIPEA。

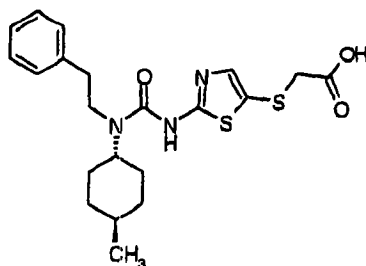
[0900] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.40(s, 1H), 4.00-3.95(m, 1H), 3.48(s, 2H), 3.25-3.18(m, 2H), 1.73-1.65(m, 2H), 1.65-1.44(m, 5H), 1.40-1.25(m, 3H), 1.14-1.00(m, 2H), 0.92-0.84(m, 9H).

[0901] HPLC-MS :m/z = 435, R_t = 2.3min

[0902] 实施例 17

[0903] {2-[3-(反式-4-甲基-环己基)-3-苄乙基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[0904]



[0905] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 4-反式-甲基-环己胺盐酸盐、苯乙醛和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。在反应前,向盐酸盐中加入 1 当量 DIPEA。

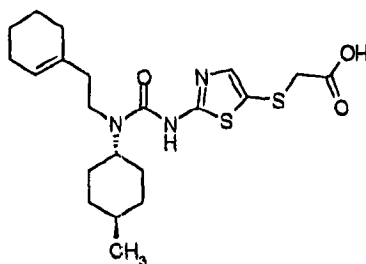
[0906] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.40-1.30 (1H), 1.12-1.00 (m, 2H), 0.87 (d, 3H)

[0907] HPLC-MS :m/z = 400, R_t = 2.3min

[0908] 实施例 18

[0909] {2-[3-(2-环己-1-烯基-乙基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[0910]



[0911] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 4-反式-甲基-环己胺盐酸盐、环己烯-1-基-乙醛 (按照 Oppolzer, W. 等, Tetrahedron, 1985, 41, 17, 3497-3509 给出的方法制备) 和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。在反应前,向盐酸盐中加入 1 当量 DIPEA。

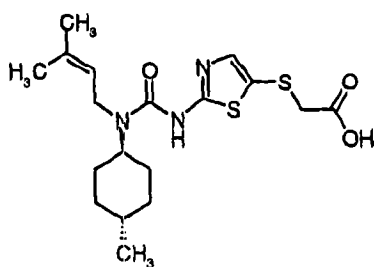
[0912] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.5 (bs, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.64-1.45 (m, 9H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 2H), 0.88 (d, 3H).

[0913] HPLC-MS :m/z = 438, R_t = 2.4min

[0914] 实施例 19

[0915] {2-[3-(3-甲基-丁-2-烯基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[0916]



[0917] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 4-反式-甲基-环己胺盐酸盐、3-甲基-丁-2-烯醛和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。在反应前,向盐酸盐中加入 1 当量 DIPEA。

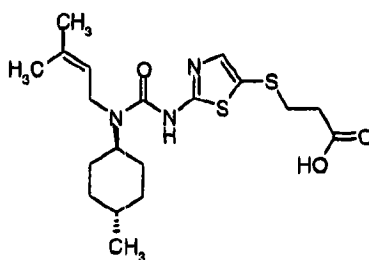
[0918] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.25 (s, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.80-1.70 (m, 3H), 1.70 (s, 6H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 2H), 1.20-1.05 (m, 2H), 0.90 (d, 3H).

[0919] HPLC-MS :m/z = 398, R_t = 2.1min

[0920] 实施例 20

[0921] 3-{2-[3-(3-甲基-丁-2-烯基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[0922]



[0923] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 4-反式-甲基-环己胺盐酸盐、3-甲基-丁-2-烯醛和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。在反应前,向盐酸盐中加入 1 当量 DIPEA。

[0924] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.25 (s, 1H), 5.15-5.05 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.75-2.68 (1, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.60-1.40 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 3H), 0.91 (d, 3H).

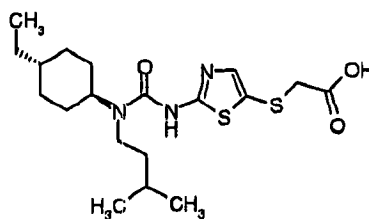
[0925] HPLC-MS :m/z = 412, R_t = 2.2min

[0926] 实施例 21

[0927] {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[0928] (通用方法 (F)、(G)、(B) 和 (A, 步骤 2))

[0929]



[0930] 反式-4-烷基-环己胺的制备：

[0931] 将钠 (45g, 1.96mol) 缓慢加入 4-乙基环己酮肟 (33g, 0.23mol) (按照 litt. R. O. Hutchins et al. J. Org. Chem. 60 (1995) 7396-7405 制备)) 的 99.9% 乙醇 (500ml) 溶液中, 同时保持温度低于 65°C。将反应混合物在回流温度下加热 1.5h, 然后再在室温下搅拌 16h。加入水 (500ml) 和乙醇 (100ml) 的混合物, 将混合物用乙醚 (3×250ml) 萃取。将合并的有机相用盐水 (150ml) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 蒸发至干。将残渣溶于乙醇 (100ml), 用 4N 盐酸 (60ml) 将 pH 调至约 3, 将溶液真空蒸发至干, 得到粗乙基环己胺。使产物在乙醇/乙腈 (4 : 1) 中重结晶纯化, 得到 4-反式-乙基环己胺盐酸盐, 为白色结晶。

[0932] 烷基-(反式-4-烷基-环己基)-胺的制备：

[0933] 向 4-反式-乙基环己胺盐酸盐 (1.5g, 9.2mmol)、无水 DMF (40ml) 和碳酸钾 (3.75g, 27.2mmol) 的混合物中加入 1-溴-3-甲基丁烷 (1.125ml, 9.4mmol)。将混合物在 55°C 下加热 24h, 过滤, 真空蒸发至干后, 通过加入氯化氢的乙醚溶液将 pH 调至 3-4。粗产物 (4-反式-乙基环己基)-(3-甲基丁基)-胺盐酸盐用于下一步骤, 无须进一步纯化。

[0934] 偶合：

[0935] 向 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯 (200mg, 0.92mmol) 的无水 THF (2ml) 溶液中加入 CDI (152mg, 0.92mmol) 和 DMAP (50mg, 0.046mmol)。将混合物在室温下搅拌 1.5h 后, 加入 4-反式-乙基环己胺盐酸盐 (220mg, 0.94mmol) 的 THF (3ml) 和 DIPEA (0.83ml, 4.77mmol) 溶液。在室温下继续搅拌过夜。将反应混合物真空蒸发至干, 经硅胶 (庚烷: 乙酸乙酯 (9 : 1)-庚烷: 乙酸乙酯 (4 : 6) 梯度) 纯化, 得到 86mg (收率: 21%) {2-[3-(4-反式-乙基环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯。

[0936] 水解：

[0937] 向 {2-[3-(4-反式-乙基环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯 (86mg, 0.195mmol) 的二烷 (1ml) 溶液中加入 1N 氢氧化钠 (0.75ml)。将混合物在室温下搅拌 4h。加入 2N 盐酸 (0.38ml), 在真空中, 将混合物部分蒸发除去二烷。将残渣与水一起搅拌, 真空干燥, 得到标题化合物, 为白色结晶。

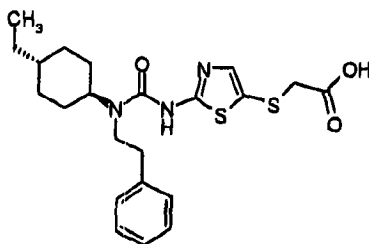
[0938] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.26 (s, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 3H), 1.18-1.05 (m, 3H), 0.93 (d, 6H), 0.89 (t, 3H)

[0939] HPLC-MS : $m/z = 415$, $R_t = 2.4\text{min}$

[0940] 实施例 22

[0941] {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[0942]



[0943] 按合成 {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述, 由 4-反式-乙基-环己胺盐酸盐、2-苯乙基溴和 (2-氨基-噻

唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

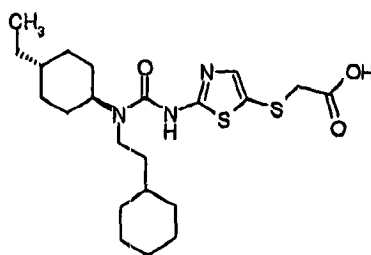
[0944] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.20 (m, 6H), 3.51 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 1.83 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.12 (m, 3H), 0.89 (t, 3H)

[0945] HPLC-MS :m/z = 448, R_t = 2.4min

[0946] 实施例 23

[0947] {2-[3-(2-环己基-乙基)-3-(4-反式-乙基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[0948]



[0949] 按合成 {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,由 4-反式-乙基-环己胺盐酸盐、2-环己基乙基溴和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

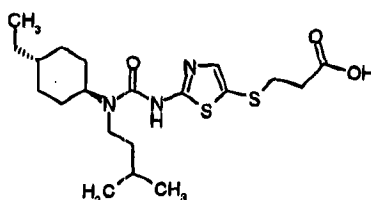
[0950] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.26 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 1.84-1.64 (m, 10H), 1.47 (m, 4H), 1.34 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 9H), 0.95 (m, 2H), 0.89 (t, 3H);

[0951] HPLC-MS :m/z = 455, R_t = 2.7min

[0952] 实施例 24

[0953] 3-{2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[0954]



[0955] 按合成 {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,由 4-反式-乙基-环己胺盐酸盐、1-溴-3-甲基丁烷和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

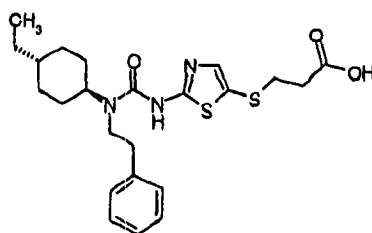
[0956] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.25 (s, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 1.12 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 9H).

[0957] HPLC-MS :m/z = 429, R_t = 2.5min

[0958] 实施例 25

[0959] 3-{2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[0960]



[0961] 按合成 {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸所述,由4-反式-乙基-环己胺盐酸盐、2-苯乙基溴和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

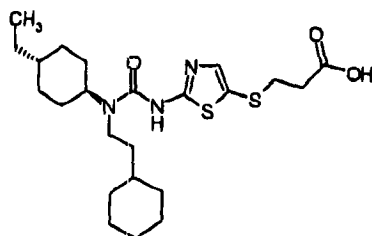
[0962] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.18 (m, 6H), 3.43 (broad s, 2H), 2.87 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.26-1.09 (m, 5H), 0.88 (m, 3H).

[0963] HPLC-MS :m/z = 463, R_t = 2.5min

[0964] 实施例 26

[0965] 3-{2-[3-(2-环己基-乙基)-3-(4-反式-乙基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[0966]



[0967] 按合成 {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,由4-反式-乙基-环己胺盐酸盐、2-环己基乙基溴和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

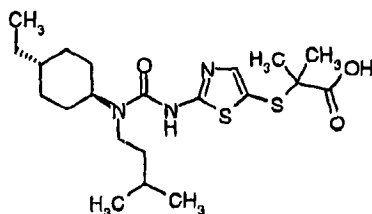
[0968] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.25 (s, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 6H), 1.50-1.42 (m, 4H), 1.28-1.10 (m, 10H), 0.98-0.86 (m, 6H)

[0969] HPLC-MS :m/z = 469, R_t = 2.8min

[0970] 实施例 27

[0971] 2-{2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸

[0972]



[0973] 2-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-2-甲基-丙酸乙酯的制备:

[0974] 将2-氨基噻唑 (35g, 350mmol) 和硫氰酸钠 (89g, 1.08mol) 的 MeOH (400ml) 溶液在 -10°C 下搅拌。缓慢加入用 NaBr 饱和的溴 (18.0ml, 350mmol) 的 MeOH (100ml) 溶液, 将内温保持在 -10 至 0°C 。加入后, 将混合物在 0°C 下搅拌 3h, 将反应混合物倾入冰水 (1500ml)。加入 NH_4OH 水溶液至 pH 约 8.5, 得到浅黄色结晶沉淀, 将其过滤分离, 用冰水洗涤, 在真空干

燥箱中干燥,得到 30g(55%)5-氰硫基-噻唑-2-基胺,为浅黄色结晶。

[0975] 步骤 2:

[0976] 在氮气氛下,向 5-氰硫基-噻唑-2-基胺(10g,64mmol)的 MeOH(300ml)溶液中加入 2,3-二羟基-1,4-二巯基(dithiol)丁烷(DTT,9.8g,64mmol),在室温下搅拌 1.5h。然后加入 2-溴-2-甲基-丙酸乙酯(13.6g,70mmol)和 K_2CO_3 (10.5g,76mmol),再将反应混合物搅拌 16h。加入水(500ml)和 EtOAc(500ml)。将有机相分离,然后将水相用 EtOAc(2×300 ml)萃取。将合并的有机相用水(500ml)和盐水(2×400 ml)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤,蒸发¹。将粗产物溶于少量 DCM,通过闪层析(庚烷/EtOAc 2:1 $\rightarrow$ 1:2)纯化。将含产物的流分合并,蒸发,得到含 DDT 杂质的产物(约 14g)。将粗产物溶于乙醚(100ml),用水洗涤 8 次。将醚相干燥($MgSO_4$),过滤,蒸发,得到 8.45g(54%)95%纯 2-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-2-甲基-丙酸乙酯,为浅棕色结晶。

[0977] 按合成 {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,由 4-反式-乙基-环己胺盐酸盐、1-溴-3-甲基丁烷和 2-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-2-甲基-丙酸乙酯制备 2-{2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸。

[0978] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.05(s, 1H), 3.31(m, 2H), 1.85(m, 4H), 1.67(m, 2H), 1.59(s, 6H), 1.51(m, 4H), 1.23(m, 3H), 1.12(m, 3H), 0.94(d, 6H), 0.89(t, 3H)

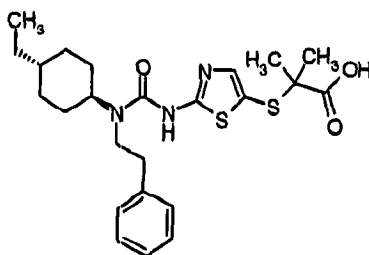
[0979] HPLC-MS :m/z = 442, R_t = 2.5min

[0980] ¹ 因为 DTT 杂质不易通过闪层析除去,因此建议将粗产物溶于 Et_2O ,然后用水洗涤几次,然后通过闪层析纯化。

[0981] 实施例 28

[0982] 2-{2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸

[0983]



[0984] 按合成 {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,由 4-反式-乙基-环己胺盐酸盐、2-苯乙基溴和 2-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-2-甲基-丙酸乙酯制备。

[0985] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.21(m, 5H), 7.07(s, 1H), 3.54(bs, 2H), 2.94(m, 2H), 1.87(m, 4H), 1.59(s, 6H), 1.54(m, 2H), 1.25-1.20(m, 4H), 1.13(宽峰 m, 2H), 0.89(t, 3H)

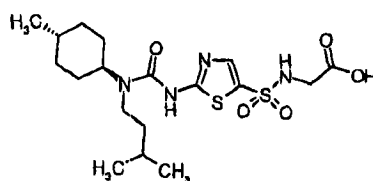
[0986] HPLC-MS :m/z = 477, R_t = 2.6min

[0987] 实施例 29

[0988] {2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-乙酸

[0989] (通用方法 (H)、(B) 和 (A 步骤 2))

[0990]



[0991] 2-氨基-噻唑-5-磺酰胺的制备:

[0992] 步骤 1

[0993] 将甘氨酸乙酯盐酸盐 (15mmol)、2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯 (12mmol) (按 J. Am. Chem. Soc. 69, 2063, 1947 中所述制备)、DIPEA (35mmol) 在 DCM (50ml) 中的混合物在室温下搅拌过夜。加入水和 1N HCl 至 pH 2, 得到沉淀。将沉淀过滤分离, 用水洗涤, 干燥, 得到 (2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-乙酸乙酯 (64%), 为结晶。将该结晶悬浮于 EtOH (15ml), 加入 4N HCl 的二烷 (15ml) 溶液, 在 80°C 下加热 4h, 然后冷却至室温。加入 NaHCO₃ 水溶液至中性 pH。将有机相分离, 将水相用 CH₂Cl₂ 萃取, 将合并的有机相干燥, 真空浓缩, 得到 (2-氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-乙酸乙酯 (80%), 为无色结晶。

[0994] 偶合:

[0995] 将等摩尔的 1,1-羰基二咪唑、(2-氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-乙酸乙酯和 DMAP (5mol%) 在 THF 中的混合物在 50-60°C 下加热 5h, 然后冷却至室温。然后加入 (3-甲基-丁基)-(4-甲基-环己基)-胺 (1 当量; 按制备 [2-(3-环己基-3-苄基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述制备), 将反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭。将有机相分离, 将水相用 CH₂Cl₂ 萃取, 将合并的有机相干燥, 真空浓缩。将粗产物溶于 MeCN, 用 HPLC 纯化, 得到 {2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-乙酸乙酯, 为结晶。

[0996] 水解:

[0997] 在室温下, 将 {2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-乙酸乙酯溶于 MeOH, 用 15 当量的 1N NaOH 处理 2 天。将 MeOH 蒸发除去。加入 1N HCl 至 pH < 1, 得到沉淀。将沉淀过滤分离, 用水洗涤, 干燥, 得到 {2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-乙酸, 为结晶。

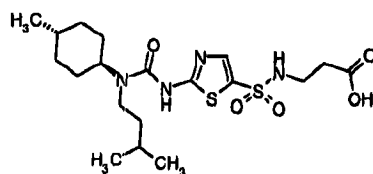
[0998] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃+2dr DMSO) δ 7.80 (s, 1H), 6.68 (br t, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 1.80-1.08 (m, 12H), 0.95 (d, 6H), 0.91 (d, 3H).

[0999] HPLC-MS :m/z = 447, R_t = 2.13min

[1000] 实施例 30

[1001] 3-{2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-丙酸

[1002]



[1003] 按制备 {2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基

氨基}-乙酸方法所述,用步骤1中合适的氨基酯制备。

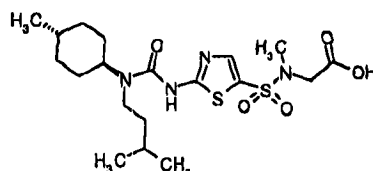
[1004] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3+2dr DMSO) δ 7.80(s, 1H), 6.38(br t, 1H), 3.99(br s, 1H), 3.28-3.21(m, 4H), 2.55(t, 2H), 1.80-1.07(m, 12H), 0.97(d, 6H), 0.92(d, 3H).

[1005] HPLC-MS :m/z = 461, R_t = 2.13min

[1006] 实施例 31

[1007] (甲基-{2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-氨基)-乙酸

[1008]



[1009] 按制备 {2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-乙酸方法所述,用步骤1中合适的氨基酯制备。

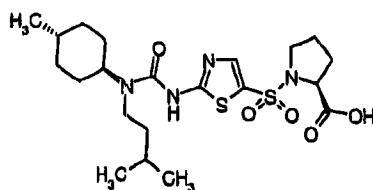
[1010] ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 7.89(s, 1H), 3.97(br t, 1H), 3.88(s, 2H), 3.26(br t, 2H), 2.82(s, 3H), 1.73-1.01(m, 12H), 0.90(d, 6H), 0.88(d, 3H).

[1011] HPLC-MS :m/z = 461, R_t = 2.24min

[1012] 实施例 32

[1013] (S)-1-{2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-吡咯烷-2-甲酸

[1014]



[1015] 按制备 {2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-乙酸方法所述,用步骤1中合适的氨基酯制备。

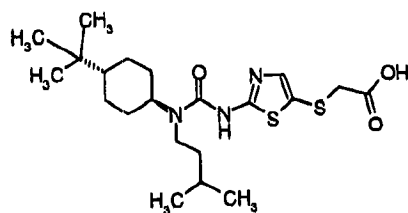
[1016] ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.75(br s, 1H), 11.4(br s, 1H), 7.93(s, 1H), 4.02(dd, 1H), 3.97(br t, 1H), 3.45-3.39(m, 1H), 3.27-3.18(m, 3H), 2.05-1.02(m, 16H), 0.90(d, 6H), 0.88(d, 3H).

[1017] HPLC-MS :m/z = 487, R_t = 2.27min

[1018] 实施例 33

[1019] {2-[3-(4-反式-叔丁基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1020]



[1021] 按合成 {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,由 4-反式-叔丁基-环己胺盐酸盐、1-溴-3-甲基丁烷和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

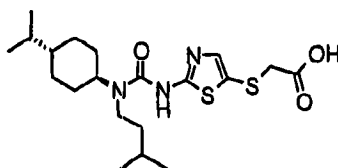
[1022] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.26(s, 1H), 3.95(bs, 1H), 3.32(s, 2H), 3.27(m, 2H), 1.84(m, 4H), 1.65(m, 1H), 1.48(m, 4H), 1.25(m, 2H), 0.98(m, 1H), 0.94(d, 6H), 0.87(s, 9H).

[1023] HPLC-MS :m/z = 442, R_t = 2.5min

[1024] 实施例 34

[1025] {2-[3-(4-反式-异丙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1026]



[1027] 按合成 {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,由 4-反式-异丙基-环己胺盐酸盐、1-溴-3-甲基丁烷和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

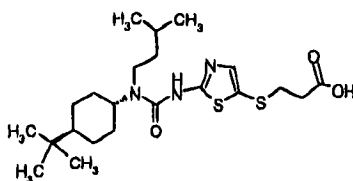
[1028] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.22(s, 1H), 4.02(宽峰 s, 1H), 3.31(s, 2H), 3.27(m, 2H), 1.81(m, 4H), 1.66(m, 1H), 1.53-1.43(m, 5H), 1.23(m, 2H), 1.05(m, 1H), 0.94(d, 6H), 0.88(d, 6H).

[1029] HPLC-MS :m/z = 428, R_t = 2.5min

[1030] 实施例 35

[1031] 3-{2-[3-(4-反式-叔丁基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1032]



[1033] 按合成 {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,由 4-反式-叔丁基-环己胺盐酸盐、1-溴-3-甲基丁烷和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

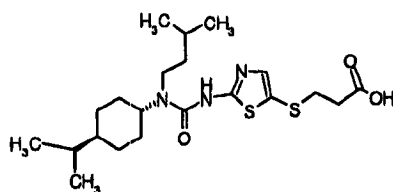
[1034] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.25(s, 1H), 3.65(宽峰 s, 1H), 3.21(m, 2H), 2.99(宽峰 m, 2H), 2.72(m, 2H), 1.88(m, 4H), 1.62(m, 1H), 1.44(m, 3H), 1.31(m, 1H), 0.98(m, 2H), 0.93(d, 6H), 0.89(s, 9H)

[1035] HPLC-MS :m/z = 456, R_t = 2.6min

[1036] 实施例 36

[1037] 3-{2-[3-(4-反式-异丙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1038]



[1039] 按合成 {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,由 4-反式-异丙基-环己胺盐酸盐、1-溴-3-甲基丁烷和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

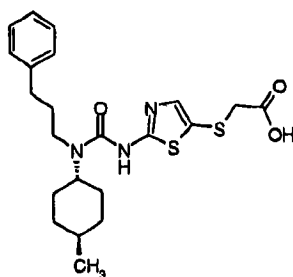
[1040] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.25(s, 1H), 3.65(宽峰 s, 1H), 3.21(m, 2H), 2.99(宽峰 m, 2H), 2.73(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.82(m, 3H), 1.61(m, 2H), 1.45(m, 4H), 1.27(m, 1H), 1.04(m, 1H), 0.93(d, 6H), 0.89(s, 9H).

[1041] HPLC-MS :m/z = 442, R_t = 2.5min

[1042] 实施例 37

[1043] {2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1044]



[1045] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,用 3-苯基丙醛、反式-4-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1046] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.41(s, 1H), 7.32-7.25(m, 5H), 4.10-3.9(m, 1H), 3.48(s, 2H), 3.3-3.2(m, 2H), 2.59(t, 2H), 1.95-0.95(m, 11H), 0.87(d, 3H)

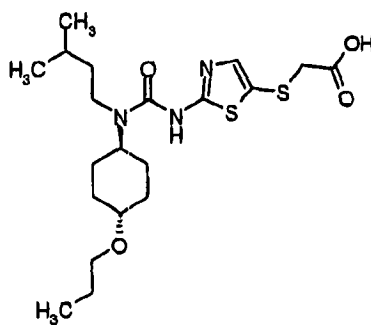
[1047] HPLC-MS :m/z = 448 (M+1)

[1048] 实施例 38

[1049] {2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1050] (通用方法 (E)、(A) 和 (B))

[1051]



[1052] 反式-4-烷氧基-环己胺中间体的通用合成方法:

[1053] 向反式-4-氨基环己醇 (25g, 0.22mol) 的水 (350ml) 溶液中加入碳酸钾 (3.0g,

0.022mol) 和 N-乙酯基邻苯二甲酰亚胺 (47.6g, 0.22mol), 将反应混合物搅拌 16 小时。将白色沉淀滤出, 用水洗涤, 干燥得到 37.7g (71%) 反式-2-(4-羟基环己基)-异吲哚-1,3-二酮 (J. Med. Chem. 1996, 39, 314-322)。

[1054] 向反式-2-(4-羟基环己基)-异吲哚-1,3-二酮 (13g, 53mmol) 的无水 DMF (50ml) 溶液中加入分子筛 (4 Å, 6ml)。将混合物在室温下搅拌 30min。将 NaH (5.3g 60% 油悬浮液, 132.5mmol) 用己烷洗涤, 然后分次加入反应混合物。将混合物搅拌 30min, 然后加入丙基溴 (48.1ml, 530mmol)。将反应混合物搅拌 16 小时, 然后将反应混合物过滤。向滤液中加入水 (100ml), 用 Et₂O (250ml) 萃取。将有机相用盐水 (3×50ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 将溶剂真空除去。将粗产物通过柱层析 (硅胶, 庚烷-EtOAc (4 : 1) 纯化。将第一带收集, 得到 6.6g (43%) 反式-2-(4-丙氧基环己基)-异吲哚-1,3-二酮。

[1055] ¹H-NMR (CDCl₃) : 7.8 (s, 2H), 7.7 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.6 (h, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)

[1056] 将水合肼 (1.76g, 55mmol) 加入反式-2-(4-丙氧基环己基)-异吲哚-1,3-二酮 (7.90g, 27.5mmol) 的无水 EtOH (100ml) 溶液中。将反应物在 50℃ 下搅拌 3h, 然后将反应混合物过滤。将溶剂真空除去, 加入 Et₂O (250ml), 搅拌 30min 后, 将固体滤出, 向滤液中加入 150mL 1N HCl, 将各液相分离, 将水相用 Et₂O (150mL) 洗涤, 然后加入 10N NaOH (至 pH = 11-12)。将水相用 EtOAc (200mL+2×100mL) 萃取, 将有机流分收集, 干燥 (MgSO₄), 得到 3.11g (72%) 反式-4-丙氧基-环己胺。

[1057] ¹H-NMR (CDCl₃) : 3.4 (t, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.55 (h, 2H), 1.4-1.1 (m, 4H), 0.9 (t, 3H)。

[1058] (还原性胺化、偶合和水解) :

[1059] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述, 用异戊醛、反式-4-丙氧基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备 {2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸。

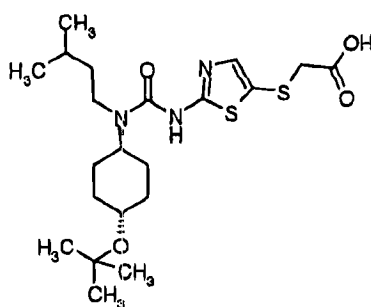
[1060] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 (s, 1H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.25-3.15 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.7-1.2 (m, 13H), 0.90 (d, 6H), 0.87 (t, 3H)。

[1061] HPLC-MS : m/z = 444 (M+1)

[1062] 实施例 39

[1063] {2-[3-(反式-4-叔丁氧基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1064]



[1065] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述, 用

异戊醛、反式-4-叔丁氧基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

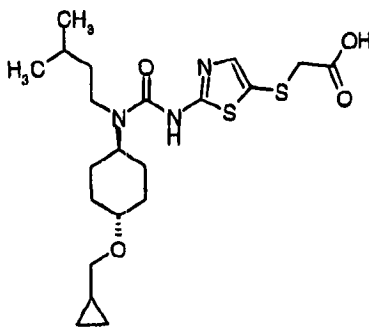
[1066] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40(s, 1H), 4.00-3.38(m, 1H), 3.48(s, 2H), 3.5-3.3(m, 1H), 3.25-3.15(m, 2H), 1.8-1.2(m, 11H), 1.15(s, 9H), 0.90(d, 6H).

[1067] HPLC-MS :m/z = 458 (M+1)

[1068] 实施例 40

[1069] {2-[3-(反式-4-环丙基甲氧基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1070]



[1071] 按合成[2-(3-环己基-3-苄基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,用异戊醛、反式-4-环丙基甲氧基(methoxy)-环己胺(按制备{2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸给出的通用方法制备)和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

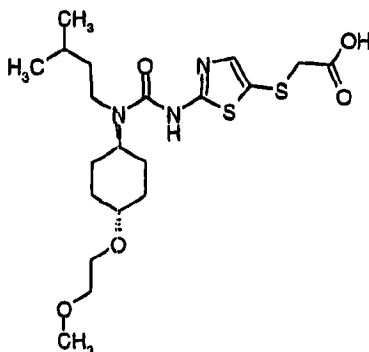
[1072] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40(s, 1H), 4.05-1.90(m, 1H), 3.48(s, 1H), 3.23(d, 2H), 3.25-3.15(m, 3H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.70-1.15(m, 9H), 1.0-0.9(m, 1H), 0.90(d, 6H), 0.48-0.40(m, 2H), 0.18-0.10(m, 2H).

[1073] HPLC-MS :m/z = 456 (M+1)

[1074] 实施例 41

[1075] {2-[3-[反式-4-(2-甲氧基-乙氧基)-环己基]-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1076]



[1077] 按合成[2-(3-环己基-3-苄基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,用异戊醛、反式-4-(2-甲氧基-乙氧基)-环己胺(按制备{2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸给出的通用方法制备)和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1078] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40(s, 1H), 4.05-3.85(m, 1H), 3.05-3.38(m, 4H),

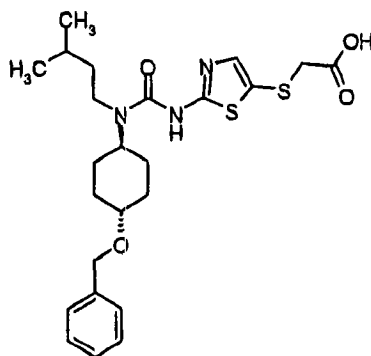
3.49 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.28-3.15 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.65-1.15 (m, 10H), 0.90 (d, 6H).

[1079] HPLC-MS :m/z = 460 (M+1)

[1080] 实施例 42

[1081] {2-[3-(反式-4-苄氧基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1082]



[1083] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,用异戊醛、反式-4-苄氧基-环己胺(按制备 {2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸给出的通用方法制备)和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1084] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 4.50 (s, 2H); 4.05-3.95 (m, 1H); 3.48 (s, 2H), 3.40-3.25 (s, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H); 2.12-2.02 (m, 2H), 1.70-1.28 (m, 9H), 0.88 (d, 6H).

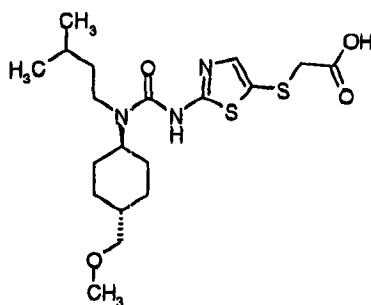
[1085] HPLC-MS :m/z = 492 (M+1)

[1086] 实施例 43

[1087] {2-[3-(反式-4-甲氧基甲基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1088] (通用方法 (D)、(A) 和 (B))

[1089]



[1090] 反式-4-烷氧基甲基-环己胺的制备:

[1091] 将 4-羧基甲基环己酮 (21g)、乙二醇 (19g) 和苯 (250ml) 的混合物加热回流 20h, 用 Dean Stark 共沸蒸馏除去水。冷却后, 将溶液用碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 浓缩。然后将粗缩酮溶于乙醚 (250ml), 加入氢化铝锂 (7g)。将混合物搅拌过夜, 然后小心加入水 (20ml)、10% 氢氧化钠 (30ml) 和水 (30ml)。然后加入硫酸钠 (30g), 将混合物搅拌 20min。

将不溶物过滤除去,将有机相真空浓缩,得到(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-甲醇(21g)。

[1092] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.80, (m, 10H), 3.45(d, 2H), 3.95(s, 4H)

[1093] 在冰浴中,向(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-甲醇(10g)的四氢呋喃(300ml)溶液加入氢化钠(3.6g 60%矿物油悬浮液),将混合物搅拌 30min。滴加入 7.8ml 甲基碘的 THF(20ml) 溶液,让反应物缓慢升温至室温过夜。加入水(20ml),将反应混合物部分浓缩,然后使其在水(100ml)和乙醚(300ml)之间分配。将有机相分离,干燥,真空浓缩。然后将粗产物溶于四氢呋喃(250ml),加入 40ml 3N HCl 水溶液。将反应物在室温下搅拌 2h,部分浓缩,然后将粗产物用乙醚萃取,干燥,浓缩,经闪层析(4 己烷:1 乙酸乙酯)纯化,得到 4-甲氧基甲基-环己酮 4.9g。

[1094] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.40-1.55(m, 2H), 1.98-2.15(m, 3H), 2.20-2.45(m, 4H), (d, 2H), 3.36(d, 4H), 3.31(s, 3H)。

[1095] 将 4-甲氧基甲基-环己酮(5g)、盐酸羟胺(4.7g)和乙酸钠(5.6g)在水(125ml)和甲醇(25ml)中的混合物加热至 60℃,保持 18h,加入乙醚,将有机相分离,用饱和碳酸氢钠洗涤,经硫酸镁干燥,真空浓缩。加入乙醇,然后分批加入钠(8g)。然后将混合物加热至 65℃保持 1.5h,在冰浴中冷却,小心加入水(10ml)。将反应物部分浓缩,加入水(30ml),将水相用乙醚萃取,浓缩,得到粗产物。加入 6N HCl,得到相应的 HCl 盐,将其在乙腈中重结晶,得到反式-4-甲氧基甲基-环己胺盐酸盐(3g)。

[1096] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.90-1.15(m, 2H), 1.20-1.37(m, 2H), 1.38-1.54(m, 1H), 1.73(d, 2H), 1.95(d, 2H), 2.80-2.95(m, 1H), 3.12(d, 2H), 3.22(s, 3H), 8.21(s, 3H)。

[1097] (还原性胺化、偶合和水解):

[1098] 按合成[2-(3-环己基-3-苄基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,用反式-4-甲氧基甲基-环己胺、异戊醛和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备{2-[3-(反式-4-甲氧基甲基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸。

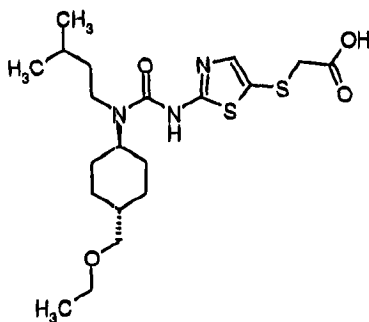
[1099] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.40(s, 1H), 4.02-3.95(m, 1H), 3.48(s, 2H), 3.28-3.17(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.13(d, 2H), 1.80-1.30(m, 10H), 1.15-0.98(m, 2H), 0.90(d, 6H)。

[1100] HPLC-MS :m/z = 430 (M+1)

[1101] 实施例 44

[1102] {2-[3-(反式-4-乙氧基甲基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1103]



[1104] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,用异戊醛、反式-4-乙氧基甲基-环己胺(按制备 {2-[3-(4-甲氧基甲基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸给出的通用方法制备)和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

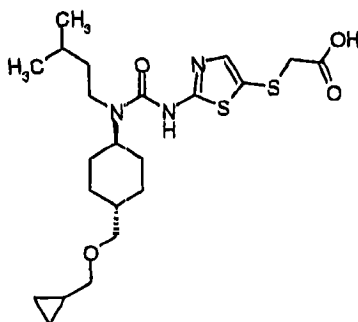
[1105] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40(s, 1H), 4.10-3.90(m, 1H), 3.48(s, 2H), 3.38(q, 2H), 3.26-3.15(m, 2H), 3.18(d, 2H), 1.80-1.70(m, 2H), 1.70-1.30(m, 9H), 1.10(t, 3H), 0.90(d, 6H)

[1106] HPLC-MS :m/z = 444 (M+1)

[1107] 实施例 45

[1108] {2-[3-(反式-4-环丙基甲氧基甲基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1109]



[1110] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,用异戊醛、反式-4-环丙基-甲氧基甲基-环己胺(按制备 {2-[3-(4-甲氧基甲基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸给出的通用方法制备)和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

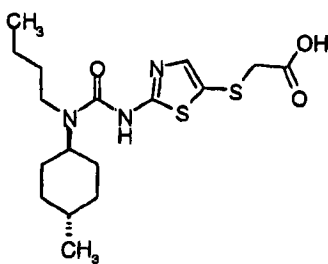
[1111] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40(s, 1H), 4.05-3.90(m, 1H), 3.48(s, 2H), 3.25-3.50(m, 6H), 1.85-0.95(m, 13H), 0.90(d, 6H), 0.50-0.40(m, 2H), 0.20-0.10(m, 2H)

[1112] HPLC-MS :m/z = 470 (M+1)

[1113] 实施例 46

[1114] {2-[3-丁基-3-(反式-4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1115]



[1116] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,用丁醛、反式-4-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

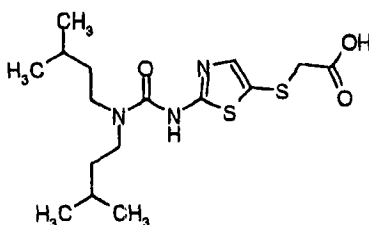
[1117] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 (s, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 1.75-0.95 (m, 13H), 0.93-0.81 (m, 6H)

[1118] HPLC-MS :m/z = 386 (M+1)

[1119] 实施例 47

[1120] {2-[3,3-二-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1121]



[1122] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,用异戊醛、3-甲基丁胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

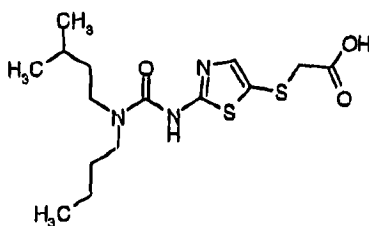
[1123] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.40-3.20 (m, 4H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 4H), 0.90 (d, 12H).

[1124] HPLC-MS :m/z = 374 (M+1)

[1125] 实施例 48

[1126] {2-[3-丁基-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1127]



[1128] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,用异戊醛、丁胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

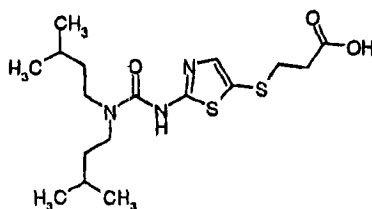
[1129] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.35-3.2 (m, 4H), 1.60-1.20 (m, 7H), 0.92-0.82 (m, 9H).

[1130] HPLC-MS :m/z = 360 (M+1)

[1131] 实施例 49

[1132] 3-{2-[3,3-二-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1133]



[1134] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,用异戊醛、3-甲基-丁胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

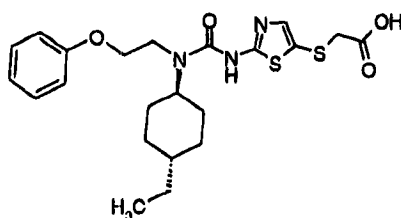
[1135] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (s, 1H), 3.40-3.28 (m, 4H), 2.84 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 4H), 0.89 (d, 6H).

[1136] HPLC-MS :m/z = 388 (M+1)

[1137] 实施例 50

[1138] 2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(2-苯氧基-乙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基]-乙酸

[1139]



[1140] 按合成 {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,由 4-反式-乙基-环己胺盐酸盐、2-溴乙氧基苯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

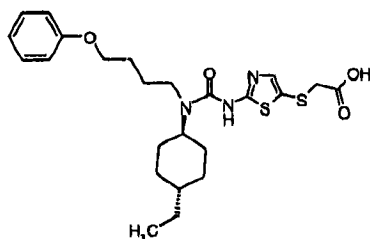
[1141] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.25 (m, 3H), 6.97-6.88 (m, 3H), 4.11 (m, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 7H), 0.88 (m, 4H).

[1142] HPLC-MS :m/z = 464 (M+1)

[1143] 实施例 51

[1144] {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(4-苯氧基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1145]



[1146] 按合成 {2-[3-(4-反式-乙基-环己基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,由 4-反式-乙基-环己胺盐酸盐、4-溴丁氧基苯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

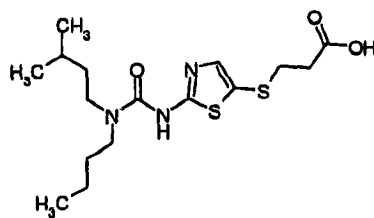
[1147] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.23 (m, 3H), 6.95-6.85 (m, 3H), 3.99 (m, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.87-1.75 (m, 8H), 1.50 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).

[1148] HPLC-MS :m/z = 514 (M+1)

[1149] 实施例 52

[1150] 3-{2-[3-丁基-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1151]



[1152] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,用异戊醛、丁胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

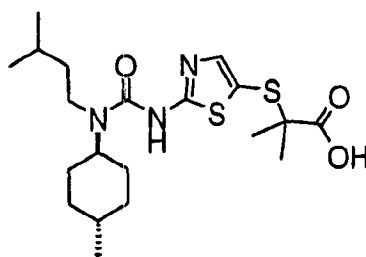
[1153] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 7.39 (s, 1H), 3.80-3.25 (m, 4H), 2.84 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 1.60-1.20 (7H), 0.95-0.84 (m, 9H).

[1154] HPLC-MS :m/z = 374 (M+1)

[1155] 实施例 53

[1156] 2-甲基-2-{2-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1157]



[1158] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 4-反式-甲基-环己胺、异戊醛和 2-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-2-甲基-丙酸乙酯制备。

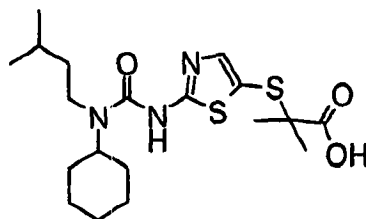
[1159] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 1.75-1.25 (m, 10H), 1.39 (s, 6H), 1.15-1.00 (m, 2H), 0.90 (d, 6H), 0.87 (d, 3H)

[1160] HPLC-MS :m/z = 428

[1161] 实施例 54

[1162] 2-{2-[3-环己基-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸

[1163]



[1164] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由环己酮、3-甲基丁胺和 2-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-2-甲基-丙酸乙酯准备。

[1165] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 1.80-1.00 (m,

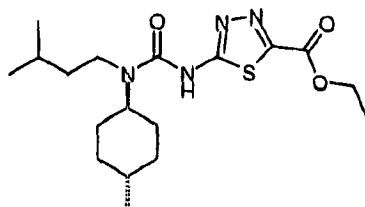
13H), 1.40 (s, 6H)

[1166] HPLC-MS :m/z = 415

[1167] 实施例 55

[1168] 5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯

[1169]



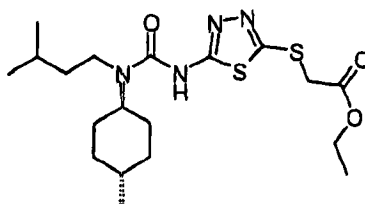
[1170] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 4-反式-甲基-环己胺、异戊醛和 5-氨基-[1,3,4] 噻二唑-2-甲酸乙酯制备。

[1171] HPLC-MS :m/z = 383。

[1172] 实施例 56

[1173] {5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二唑-2-基硫基}-乙酸乙酯

[1174]



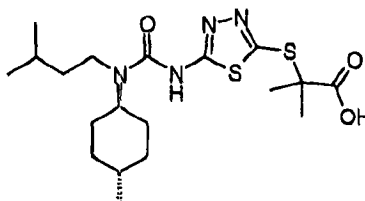
[1175] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 4-反式-甲基-环己胺、异戊醛和 (5-氨基-[1,3,4] 噻二唑-2-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1176] HPLC-MS :m/z = 429。

[1177] 实施例 57

[1178] 2-甲基-2-{5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二唑-2-基硫基}-丙酸

[1179]



[1180] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 4-反式-甲基-环己胺、异戊醛和 (2-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-2-甲基-丙酸乙酯) 制备。

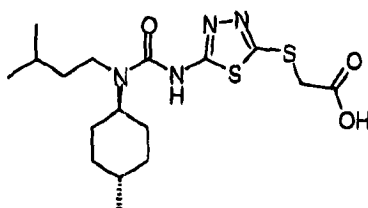
[1181] HPLC-MS :m/z = 429。

[1182] 实施例 58

[1183] {5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二

唑-2-基硫基}-乙酸

[1184]



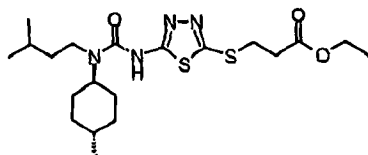
[1185] 按照合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,通过水解 {5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二唑-2-基硫基}-乙酸乙酯制备。

[1186] HPLC-MS :m/z = 401。

[1187] 实施例 59

[1188] 3-{5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二唑-2-基硫基}-丙酸乙酯

[1189]



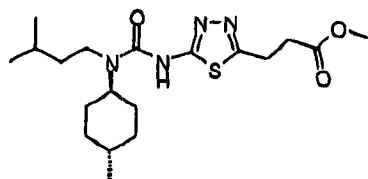
[1190] 按照合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 4-反式-甲基-环己胺、异戊醛和 3-(5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-丙酸乙酯制备。

[1191] HPLC-MS :m/z = 443。

[1192] 实施例 60

[1193] 3-{5-[3-(3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-丙酸甲酯

[1194]



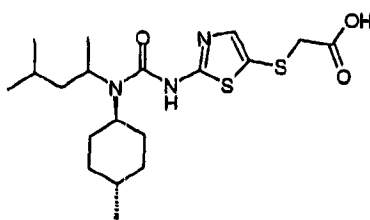
[1195] 按照合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 4-反式-甲基-环己胺、异戊醛和 3-(5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-丙酸甲酯制备。

[1196] HPLC-MS :m/z = 397。

[1197] 实施例 61

[1198] {2-[3-(1,3-二甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1199]



[1200] 按照合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 (1,3-二甲基-丁基)-(4-反式-甲基-环己基)-胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1201] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 (s, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 1.80-0.95 (m, 15H), 0.92-0.80 (m, 9H)

[1202] HPLC-MS :m/z = 415

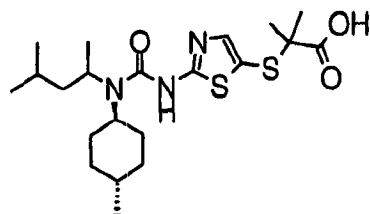
[1203] (1,3-二甲基-丁基)-(4-反式-甲基-环己基)-胺的制备:

[1204] 向 4-反式-甲基-环己胺盐酸盐 (3.74, 24.96mmol) 的无水 MeOH (40mL) 溶液中依次加入 NaOH (1.0g, 24.96mmol)、异丁基甲基酮 (2.5g, 24.96mmol), 将反应混合物搅拌 30min, 然后加入冰乙酸 (15mL) 和 Pd/C (10%, 375mg)。在 H_2 (1 大气压) 下, 将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后再加入异丁基甲基酮 (1.25g, 12.48mmol)。然后在 H_2 下, 将反应物搅拌 72 小时, 然后通过硅藻土垫过滤。将滤液真空浓缩, 将浓缩物溶于乙醚, 用饱和碳酸氢钠 (50mL) 洗涤两次。加入 1N HCl 的乙醚溶液 (25mL), 将有机相酸化。将沉淀产物过滤, 收集, 得到 2.9g (1,3-二甲基-丁基)-(4-反式-甲基-环己基)-胺。

[1205] 实施例 62

[1206] 2-{2-[3-(1,3-二甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸

[1207]



[1208] 按合成 [2-(3-环己基-3-苯乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 (1,3-二甲基-丁基)-(4-反式-甲基-环己基)-胺和 (2-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-2-甲基-丙酸乙酯制备。

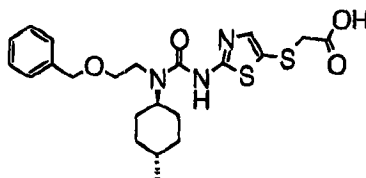
[1209] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (s, 1H), 3.60-3.10 (m, 2H), 1.72-0.95 (m, 15H), 1.38 (s, 6H), 0.92-0.82 (m, 9H)

[1210] HPLC-MS :m/z = 443

[1211] 实施例 63

[1212] 3-{2-[3-(1,3-二甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1213]



[1230] 在冰浴冷却下,向 2-苄氧基乙醇 (305mg, 2.0mmol) 和 DIPEA (0.69mL, 4.0mmol) 的 DCM (5mL) 溶液中加入甲磺酰氯 (0.19mL, 2.5mmol)。将反应混合物搅拌 15min, 然后撤去冰浴。再搅拌 45min 后, 将反应混合物用 HCl 水溶液 (0.1N, 5mL) 洗涤。将水相用二氯甲烷 (2×5mL) 萃取, 将合并的有机相干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩。将残渣溶于乙腈 (5mL), 然后加入 DIPEA (0.34mL, 2.0mmol) 和 4-反式-甲基-环己胺 (226mg, 2.0mmol)。将反应混合物回流 18 小时, 然后将挥发物真空除去。

[1231] 将残渣溶于四氢呋喃 (2mL), 并加入 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯 (655mg, 3.0mmol)、羰基二咪唑 (487mg, 3.0mmol) 和 4-(二甲基氨基)吡啶 (12mg, 0.1mmol)。将反应混合物搅拌 2 小时, 然后将挥发物真空除去。

[1232] 将残渣溶于甲醇 (2.5mL), 加入 NaOH (2N, 5mL, 10mmol)。将混合物搅拌 2 小时, 然后加入 HCl (1mL, 浓)。将溶剂真空除去, 然后加入四氢呋喃 (5mL), 将混合物过滤。滤液经制备 HPLC 纯化, 得到 230mg {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸。

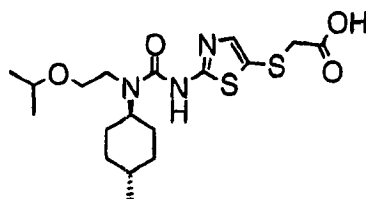
[1233] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 6H), 1.73-1.45 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.10-0.95 (m, 1H), 0.86 (d, 3H)

[1234] HPLC-MS :m/z = 465

[1235] 实施例 67

[1236] {2-[3-(2-异丙氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1237]



[1238] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述, 用 2-异丙氧基乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

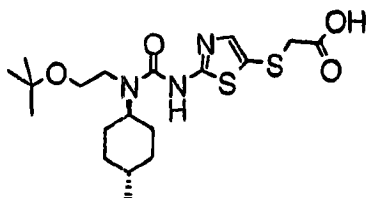
[1239] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 (s, 1H), 4.0-3.84 (m, 1H), 3.70-3.20 (m, 7H), 1.80-0.93 (m, 18H) (具有下列特征性信号: 1.12 (d, 6H), 0.86 (d, 3H))

[1240] HPLC-MS :m/z = 417

[1241] 实施例 68

[1242] {2-[3-(2-叔丁氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1243]



[1244] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用2-叔丁氧基乙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

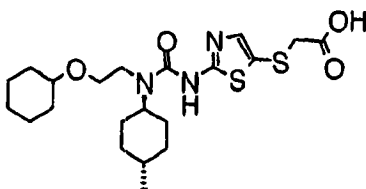
[1245] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 (s, 1H), 3.92 (t, 1H), 3.53-3.33 (m, 6H), 1.75-1.25 (m, 7H), 1.19 (s, 9H), 1.10-0.95 (m, 2H), 0.87 (d, 3H)

[1246] HPLC-MS ;m/z = 431

[1247] 实施例 69

[1248] {2-[3-(2-环己基氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1249]



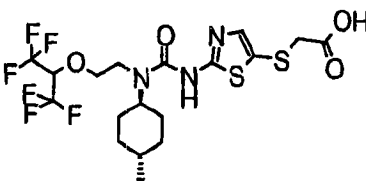
[1250] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用2-环己基氧基乙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1251] HPLC-MS ;m/z = 457。

[1252] 实施例 70

[1253] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2,2,2-三氟-1-三氟甲基-乙氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[1254]



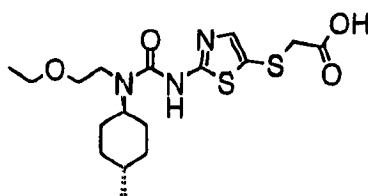
[1255] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用2-(2,2,2-三氟-1-三氟甲基-乙氧基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1256] HPLC-MS ;m/z = 525。

[1257] 实施例 71

[1258] {2-[3-(2-乙氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1259]



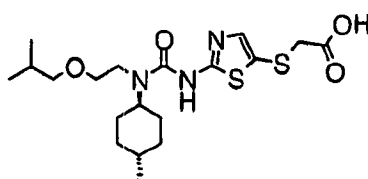
[1260] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-乙氧基乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1261] HPLC-MS :m/z = 403。

[1262] 实施例 72

[1263] {2-[3-(2-异丁氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1264]



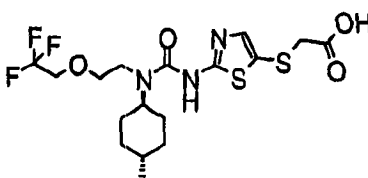
[1265] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-异丁氧基乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1266] HPLC-MS :m/z = 431。

[1267] 实施例 73

[1268] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[1269]



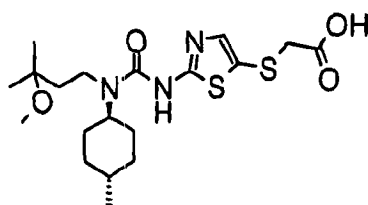
[1270] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1271] HPLC-MS :m/z = 457。

[1272] 实施例 74

[1273] {2-[3-(3-甲氧基-3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1274]



[1275] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 3-甲氧基-3-甲基丁-1-醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

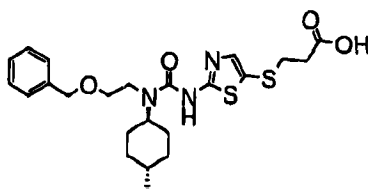
[1276] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 (s, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.47-3.27 (m, 4H), 3.26-3.16 (m, 3H), 1.75-0.95 (m, 15H), (具有下列特征性信号: 1.13 (s, 6H), 0.87 (d, 3H))

[1277] HPLC-MS :m/z = 431

[1278] 实施例 75

[1279] 3-{2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1280]



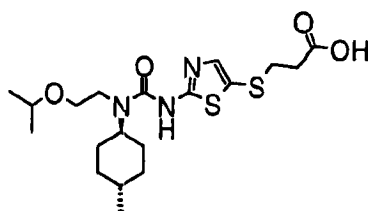
[1281] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-苄氧基乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

[1282] HPLC-MS :m/z = 479。

[1283] 实施例 76

[1284] 3-{2-[3-(2-异丙氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1285]



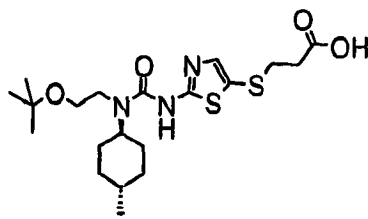
[1286] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-异丙氧基乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

[1287] HPLC-MS :m/z = 431。

[1288] 实施例 77

[1289] 3-{2-[3-(2-叔丁氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1290]



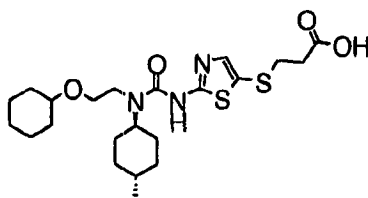
[1291] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用2-叔丁氧基乙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

[1292] HPLC-MS :m/z = 445。

[1293] 实施例 78

[1294] 3-{2-[3-(2-环己基氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1295]



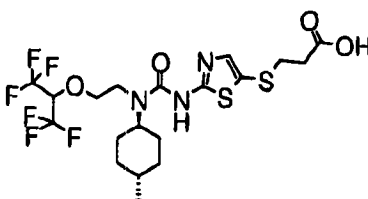
[1296] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用2-环己基氧基乙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

[1297] HPLC-MS :m/z = 471。

[1298] 实施例 79

[1299] 3-(2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2,2,2-三氟-1-三氟甲基-乙氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-丙酸

[1300]



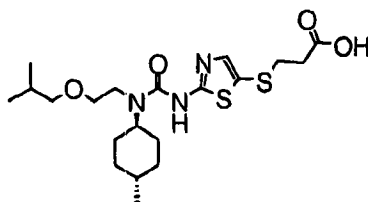
[1301] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用2-(2,2,2-三氟-1-三氟甲基-乙氧基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

[1302] HPLC-MS :m/z = 539。

[1303] 实施例 80

[1304] 3-{2-[3-(2-异丁氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1305]



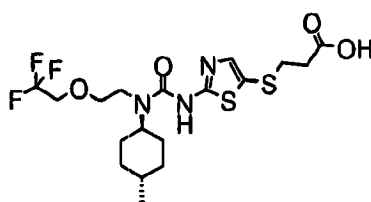
[1306] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用2-异丁氧基乙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

[1307] HPLC-MS :m/z = 444。

[1308] 实施例 81

[1309] 3-(2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-丙酸

[1310]



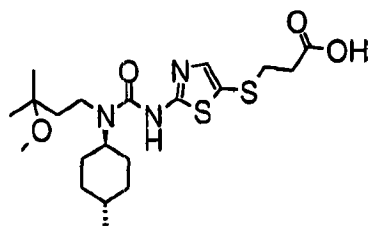
[1311] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用2-(2,2,2-三氟乙氧基乙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

[1312] HPLC-MS :m/z = 471。

[1313] 实施例 82

[1314] 3-{2-[3-(3-甲氧基-3-甲基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1315]



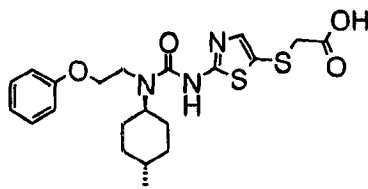
[1316] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用3-甲氧基-3-甲基丁-1-醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

[1317] HPLC-MS :m/z = 445。

[1318] 实施例 83

[1319] {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(2-苄氧基-乙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1320]



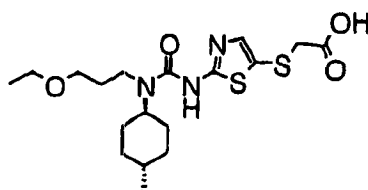
[1321] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-苄氧基乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1322] HPLC-MS :m/z = 451。

[1323] 实施例 84

[1324] {2-[3-(3-乙氧基-丙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1325]



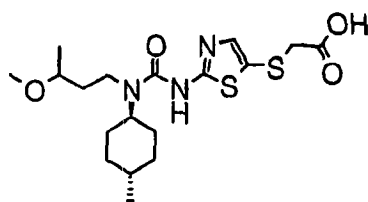
[1326] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 3-乙氧基丙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1327] HPLC-MS :m/z = 417。

[1328] 实施例 85

[1329] {2-[3-(3-甲氧基-丁基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1330]



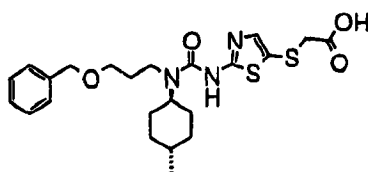
[1331] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 3-甲氧基-丁-1-醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1332] HPLC-MS :m/z = 417。

[1333] 实施例 86

[1334] {2-[3-(3-苄氧基-丙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1335]



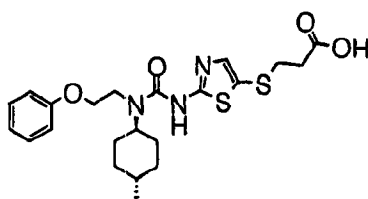
[1336] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基巯基}-乙酸方法所述,用 3-苄氧基丙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基巯基)-乙酸乙酯制备。

[1337] HPLC-MS :m/z = 479。

[1338] 实施例 87

[1339] 3-{2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(2-苯氧基-乙基)-脲基]-噻唑-5-基巯基}-丙酸

[1340]



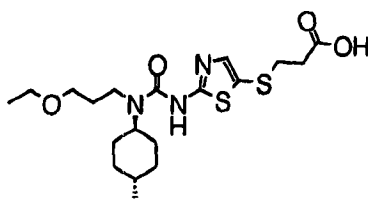
[1341] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基巯基}-乙酸方法所述,用 2-苄氧基乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基巯基)-丙酸乙酯制备。

[1342] HPLC-MS :m/z = 465。

[1343] 实施例 88

[1344] 3-{2-[3-(3-乙氧基-丙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基巯基}-丙酸

[1345]



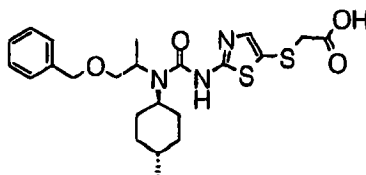
[1346] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基巯基}-乙酸方法所述,用 2-乙氧基丙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基巯基)-丙酸乙酯制备。

[1347] HPLC-MS :m/z = 431。

[1348] 实施例 89

[1349] {2-[3-(2-苄氧基-1-甲基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基巯基}-乙酸

[1350]



[1351] 在15min内,按少量多次方式,向苄氧基丙酮(0.50g,3.0mmol)和4-反式-甲基-环己胺(0.313g,2.79mmol)的THF-MeOH(50mL,2:1)和AcOH(5mL)溶液中加入氰基硼氢化钠(0.26g,4.15mmol)。将反应混合物搅拌16小时,然后将溶剂真空除去。使残渣在Et₂O(150ml)和NaOH水溶液(10M,50ml)之间分配。将水相用Et₂O(100ml)萃取两次,将合并的有机萃取液干燥(MgSO₄),过滤,真空干燥,得到(2-苄氧基-1-甲基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-胺。

[1352] 然后用合成[2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸所述方法,由(2-苄氧基-1-甲基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备{2-[3-(2-苄氧基-1-甲基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸。

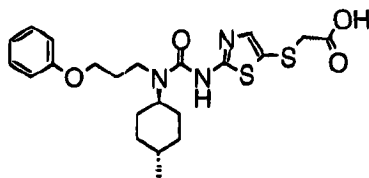
[1353] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.40(s, 1H), 7.37-7.22m, 5H), 4.5(s, 2H), 4.0-3.4(m, 4H), 1.90-1.48(m, 6H), 1.39-1.22(m, 4H), 1.15-0.97(2H), 0.87(d, 3H)

[1354] HPLC-MS :m/z = 478

[1355] 实施例90

[1356] {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-苄氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1357]



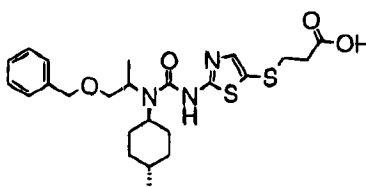
[1358] 按合成{2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用3-苄氧基丙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1359] HPLC-MS :m/z = 464。

[1360] 实施例91

[1361] 3-{2-[3-(2-苄氧基-1-甲基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1362]



[1363] 按合成{2-[3-(2-苄氧基-1-甲基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用苄氧基(benzylo)丙酮、4-反式-甲基-环己胺

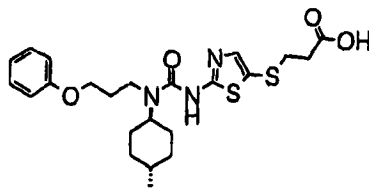
和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

[1364] HPLC-MS :m/z = 492。

[1365] 实施例 92

[1366] 3-{2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-苯氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1367]



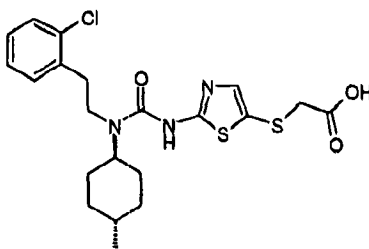
[1368] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 3-苯氧基丙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

[1369] HPLC-MS :m/z = 478。

[1370] 实施例 93

[1371] {2-[3-[2-(2-氯-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1372]



[1373] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-(2-氯-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

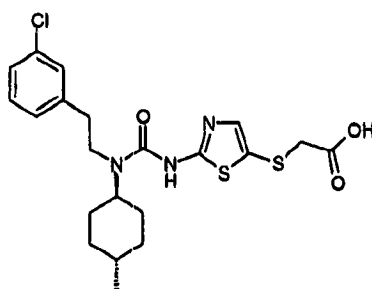
[1374] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.46-7.22 (m, 5H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.49-3.30 (m, 2H), 3.93 (t, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 4H), 1.38-1.22 (m, 1H), 1.12-1.00 (m, 2H), 0.87 (d, 3H)

[1375] HPLC-MS :m/z = 468

[1376] 实施例 94

[1377] {2-[3-[2-(3-氯-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1378]



[1379] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-(3-氯-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

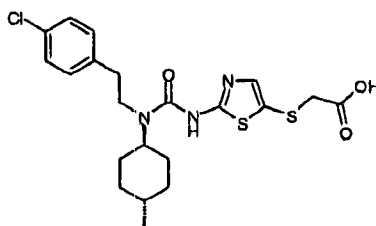
[1380] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (s, 1H), 7.42-7.22 (m, 4H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.49-3.30 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 4H), 1.15-1.00 (m, 2H), 0.88 (d, 3H)

[1381] HPLC-MS :m/z = 468

[1382] 实施例 95

[1383] {2-[3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1384]



[1385] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-(4-氯-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

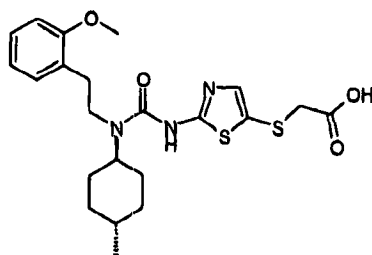
[1386] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 4.07-3.92 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.12-0.90 (m, 2H), 0.87 (d, 3H)

[1387] HPLC-MS :m/z = 469

[1388] 实施例 96

[1389] {2-[3-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1390]



[1391] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻

唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用2-(2-甲氧基-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

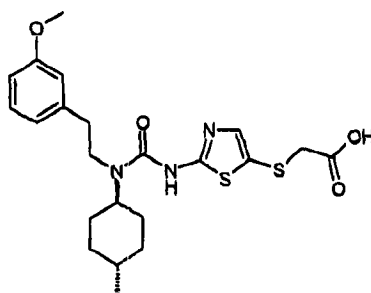
[1392] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.45(s, 1H), 7.28-7.18(m, 2H), 7.01-6.98(m, 1H), 6.92-6.85(m, 1H), 4.08-3.93(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.50(s, 2H), 3.40-3.30(m, 2H), 2.80-2.74(m, 2H), 1.73-1.68(m, 2H), 1.62-1.52(m, 4H), 1.40-1.25(m, 1H), 1.12-1.00(m, 2H), 0.89(d, 3H)

[1393] HPLC-MS :m/z = 454

[1394] 实施例 97

[1395] {2-[3-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1396]



[1397] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用2-(3-甲氧基-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

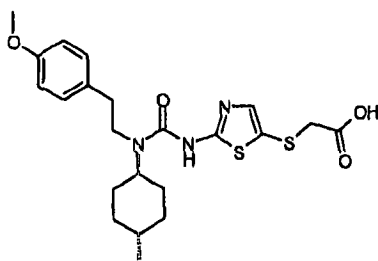
[1398] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.19(m, 2H), 6.90-6.82(m, 2H), 6.79-6.72(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.57-3.45(m, 2H), 3.32(s, 2H), 2.92-2.83(m, 2H), 1.87-1.73(m, 4H), 1.62-1.48(m, 2H), 1.42-1.29(m, 1H), 1.28-1.09(m, 2H), 0.92(d, 3H)

[1399] HPLC-MS :m/z = 464

[1400] 实施例 98

[1401] {2-[3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1402]



[1403] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用2-(4-甲氧基-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1404] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.38(s, 1H), 7.22(d, 2H), 6.83(d, 2H), 4.20-3.90(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.55-3.42(m, 2H), 3.38(s, 2H), 2.90-2.80(m, 2H), 1.85-1.72(m, 4H),

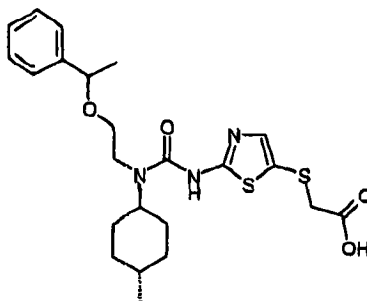
1.62-1.48 (m, 2H), 1.40-1.05 (m, 3H), 0.92 (d, 3H)

[1405] HPLC-MS :m/z = 464

[1406] 实施例 99

[1407] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(1-苯基-乙氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[1408]



[1409] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-(1-苯基-乙氧基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

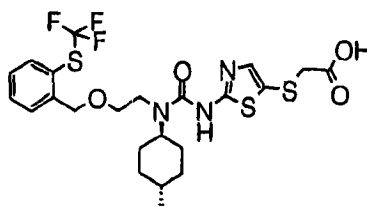
[1410] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39 (s, 1H), 7.37-7.22 (m, 4H), 4.43 (q, 1H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 1.78-1.56 (m, 4H), 1.48 (d, 3H) 1.43-1.00 (m, 5H), 0.87 (d, 3H)

[1411] HPLC-MS :m/z = 478

[1412] 实施例 100

[1413] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2-三氟甲硫基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[1414]



[1415] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-三氟甲硫基-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1416] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.73-7.68 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.71-1.46 (m, 6H), 1.36-1.23 (m, 1H), 1.10-0.96 (m, 2H), 0.86 (d, 3H)

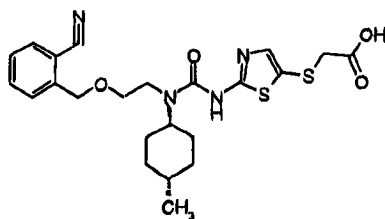
[1417] HPLC-MS :m/z = 564

[1418] 实施例 101

[1419] {2-[3-[2-(2-氰基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻

唑-5-基硫基}-乙酸

[1420]



[1421] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-氰基-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

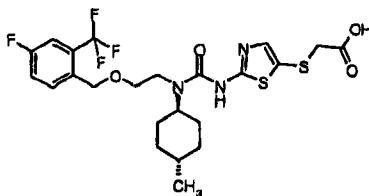
[1422] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.85-7.81(m, 1H), 7.70-7.59(m, 2H), 7.53-7.46(m, 1H), 7.39(s, 1H), 4.69(s, 2H), 3.99-3.87(m, 1H), 3.65-3.58(m, 2H), 3.54-3.46(m, 2H), 3.48(s, 2H), 1.72-1.46(m, 6H), 1.36-1.23(m, 1H), 1.10-0.95(m, 2H), 0.86(d, 3H)

[1423] HPLC-MS :m/z = 489

[1424] 实施例 102

[1425] {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1426]



[1427] 回流下,在 30min 内,向 4-反式-甲基-环己胺盐酸盐 (13.9g,93mmol) 和碳酸钾 (25.6g,186mmol) 的乙腈 (100ml) 溶液中加入 2-(苄氧基)-乙基溴 (20g,93mmol) 的乙腈 (50ml) 溶液。将混合物回流 2 小时,然后让反应物温度达到室温,加入二碳酸二叔丁酯溶液 (1M, THF, 93ml)。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时,然后将挥发物真空除去。将残渣溶于乙醚 (150ml),用水 (2×100ml) 洗涤,干燥 (MgSO_4),过滤,真空浓缩。残渣经闪层析 (SiO_2 , 庚烷-10% EtOAc/庚烷) 纯化,得到 23.7g (2-苄氧基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯。

[1428] 将该产物溶于无水乙醇 (250ml),加入 Pd/C (10%, 2.0g)。在 H_2 下,将反应混合物在室温下搅拌 4 小时,然后通过硅藻土垫过滤,然后真空浓缩,得到 17.5g (2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯。

[1429] 向 (2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 1.94mmol) 和 4-氟-2-三氟甲基-苄基溴 (500mg, 2.33mmol) 的 DMF (10ml) 溶液中加入 NaH (60% 矿物油悬浮液, 155mg, 3.89mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。使反应混合物在己烷 (50ml) 和水 (50ml) 之间分配 (当心)。将水相用己烷 (50ml) 萃取两次,将合并的有机流分干燥 (MgSO_4),真空浓缩。将残渣在二氯甲烷 (5ml) 和三氟乙酸 (5ml) 的混合物中搅拌 2 小时,然后将挥发物真空除去。残渣经制备 HPLC 纯化,得到 500mg [2-(4-氟-2-三

氟甲基-苄氧基)-乙基]-(4-反式-甲基-环己基)-胺。

[1430] 按合成 [2-(3-环己基-3-苄乙基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述,由 [2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-(4-反式-甲基-环己基)-胺和 5-氨基-[1,3,4] 噻二唑-2-甲酸乙酯制备 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸。

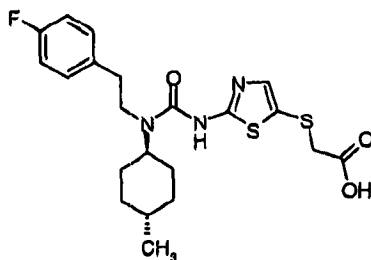
[1431] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.78-7.22(m, 1H), 7.65-7.59(m, 1H), 7.55-7.48(m, 1H), 7.40(s, 1H), 4.65(s, 2H), 4.00-3.87(m, 1H), 3.62-3.55(m, 2H), 3.54-3.48(m, 2H), 3.48(s, 2H), 1.72-1.45(m, 6H), 1.38-1.18(m, 1H), 1.10-0.95(m, 2H), 0.87(d, 3H)

[1432] HPLC-MS :m/z = 550

[1433] 实施例 103

[1434] {2-[3-[2-(4-氟-苄基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1435]



[1436] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-(4-氟-苄基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

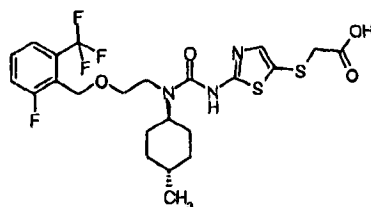
[1437] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.22(m, 3H), 7.02-6.95(m, 2H), 4.15-3.80(m, 1H), 3.52-3.40(m, 2H), 3.33(s, 2H), 2.92-2.83(m, 2H), 1.83-1.72(m, 4H), 1.60-1.43(m, 2H), 1.43-1.10(m, 3H), 0.92(d, 3H)

[1438] HPLC-MS :m/z = 452

[1439] 实施例 104

[1440] {2-[3-[2-(2-氟-6-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1441]



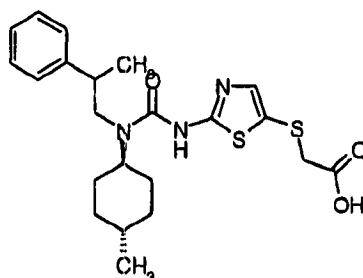
[1442] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-氟-6-三氟甲基-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1443] HPLC-MS :m/z = 550。

[1444] 实施例 105

[1445] {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(2-苯基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1446]



[1447] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-苯基-丙-1-醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

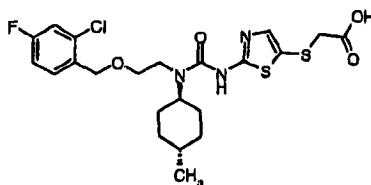
[1448] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.12 (m, 6H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.30-3.08 (m, 2H), 1.80-1.00 (m, 12H, 具有下列独特的信号; 1.31 (d, 3H)), 0.88 (d, 3H)

[1449] HPLC-MS :m/z = 448

[1450] 实施例 106

[1451] {2-[3-[2-(2-氯-4-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1452]



[1453] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-氯-4-氟-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

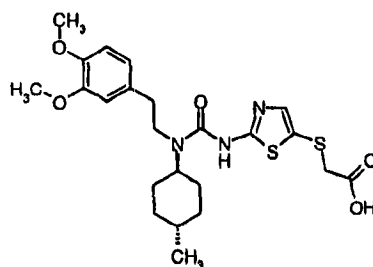
[1454] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83-7.76 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.24-4.12 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.98-1.47 (m, 8H), 1.37-1.20 (m, 2H), 1.11 (d, 3H)

[1455] HPLC-MS :m/z = 517

[1456] 实施例 107

[1457] {2-[3-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1458]



[1459] 按合成 {2-[3-(2- 苄氧基 - 乙基)-3-(4- 反式 - 甲基 - 环己基)- 脲基]- 噻唑 -5- 基硫基}- 乙酸方法所述,用 3,4- 二甲氧基 - 苯基 - 乙醇、4- 反式 - 甲基 - 环己胺和 (2- 氨基 - 噻唑 -5- 基硫基)- 乙酸乙酯制备。

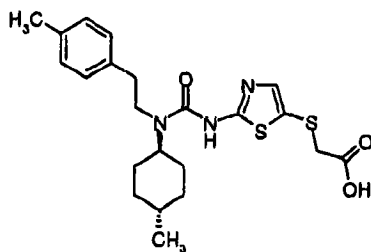
[1460] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 1H), 6.82-6.76 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 4H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.42-1.10 (m, 3H), 0.92 (d, 3H)

[1461] HPLC-MS :m/z = 494

[1462] 实施例 108

[1463] {2-[3-(4- 反式 - 甲基 - 环己基)-3-(2- 对甲苯基 - 乙基)- 脲基]- 噻唑 -5- 基硫基}- 乙酸

[1464]



[1465] 按合成 {2-[3-(2- 苄氧基 - 乙基)-3-(4- 反式 - 甲基 - 环己基)- 脲基]- 噻唑 -5- 基硫基}- 乙酸方法所述,用 4- 甲基 - 苯基 - 乙醇、4- 反式 - 甲基 - 环己胺和 (2- 氨基 - 噻唑 -5- 基硫基)- 乙酸乙酯制备。

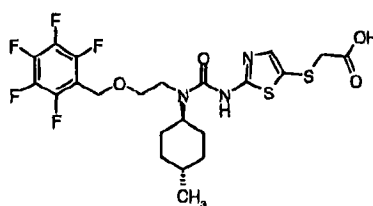
[1466] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, 2H); 7.11 (d, 2H), 4.3-3.8 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.87-1.72 (m, 4H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.42-1.10 (m, 3H), 0.92 (d, 3H)

[1467] HPLC-MS :m/z = 448

[1468] 实施例 109

[1469] {2-[3-(4- 反式 - 甲基 - 环己基)-3-(2- 五氟苯基甲氧基 - 乙基)- 脲基]- 噻唑 -5- 基硫基}- 乙酸

[1470]



[1471] 按合成 {2-[3-[2-(4- 氟 -2- 三氟甲基 - 苄氧基)- 乙基]-3-(4- 反式 - 甲基 - 环己基)- 脲基]- 噻唑 -5- 基硫基}- 乙酸方法所述,用 1,2,3,4,5- 五氟 - 苄基溴、(2- 羟

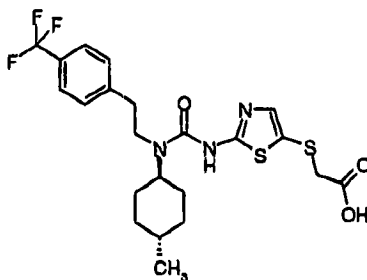
基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1472] HPLC-MS :m/z = 554。

[1473] 实施例 110

[1474] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[1475]



[1476] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 4-三氟甲基-苯基-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

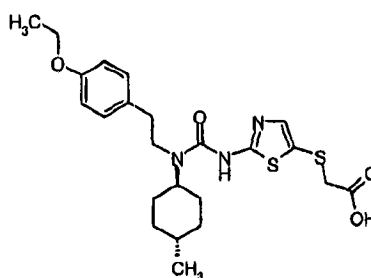
[1477] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.67(d, 2H), 7.52(d, 2H), 7.43(s, 1H), 4.05-3.92(m, 1H), 3.50(s, 2H), 3.50-3.42(m, 2H), 2.92-2.85(m, 2H), 1.73-1.65(m, 2H), 1.62-1.50(m, 4H), 1.40-1.25(m, 1H), 1.13-0.98(m, 2H), 0.87(d, 3H)

[1478] HPLC-MS :m/z = 502

[1479] 实施例 111

[1480] {2-[3-[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1481]



[1482] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-(4-乙氧基-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1483] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.42(s, 1H), 7.18(d, 2H), 6.85(d, 2H), 4.03-3.92(m, 3H), 3.50(s, 2H), 3.42-3.40(m, 2H), 2.75-2.67(m, 2H), 1.73-1.63(m, 2H), 1.62-1.59(m, 4H), 1.39-1.28(m, 4H), 1.12-1.00(m, 2H), 0.87(d, 3H)

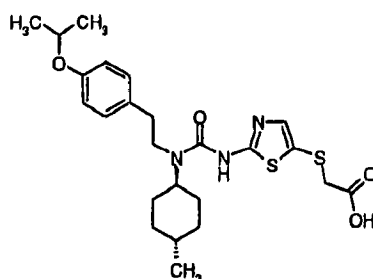
[1484] HPLC-MS :m/z = 478

[1485] 实施例 112

[1486] {2-[3-[2-(4-异丙氧基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻

唑-5-基硫基}-乙酸

[1487]



[1488] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-(4-异丙氧基-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

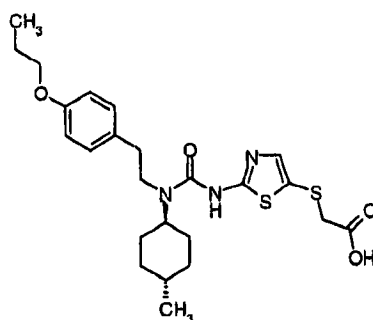
[1489] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.57 (h, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.49-3.30 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 4H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.25 (d, 6H), 1.12-1.00 (m, 2H), 0.87 (d, 3H)

[1490] HPLC-MS :m/z = 492

[1491] 实施例 113

[1492] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(4-丙氧基-苯基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[1493]



[1494] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-(4-丙氧基-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

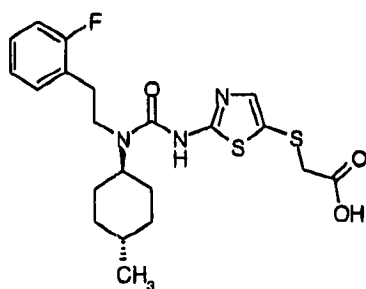
[1495] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.42-3.30 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.62-1.48 (m, 4H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.13-1.00 (m, 2H), 0.98 (t, 3H), 0.87 (d, 3H)

[1496] HPLC-MS :m/z = 492

[1497] 实施例 114

[1498] {2-[3-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1499]



[1500] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-(2-氟-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

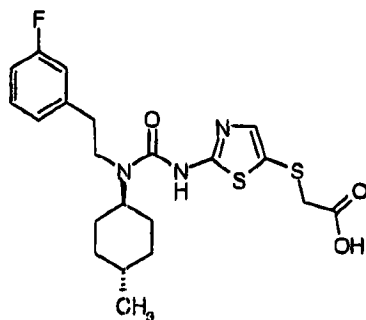
[1501] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 4H), 1.38-1.22 (m, 1H), 1.13-0.97 (m, 2H), 0.88 (d, 3H)

[1502] HPLC-MS :m/z = 452

[1503] 实施例 115

[1504] {2-[3-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1505]



[1506] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-(3-氟-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

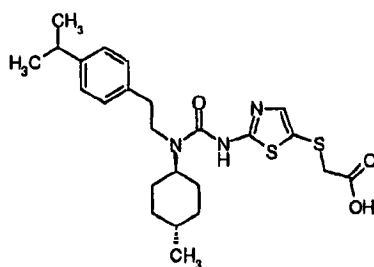
[1507] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.42 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.42-1.29 (m, 1H), 1.15-0.98 (m, 2H), 0.88 (d, 3H)

[1508] HPLC-MS :m/z = 452

[1509] 实施例 116

[1510] {2-[3-[2-(4-异丙基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1511]



[1512] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-(3-异丙基-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

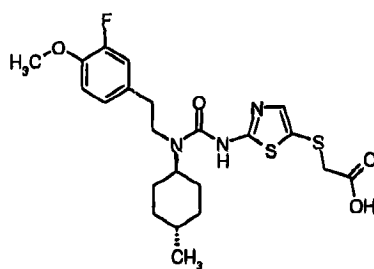
[1513] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.43(s, 1H) 7.22-7.15(m, 4H), 4.03-3.90(m, 1H), 3.50(s, 2H), 3.45-3.35(m, 2H), 2.85(h, 1H), 2.78-2.70(m, 2H), 1.72-1.64(m, 2H), 1.63-1.48(m, 4H), 1.39-1.26(m, 1H), 1.18(d, 6H), 1.13-0.98(m, 2H), 0.87(d, 3H)

[1514] HPLC-MS :m/z = 476

[1515] 实施例 117

[1516] {2-[3-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1517]



[1518] 按合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

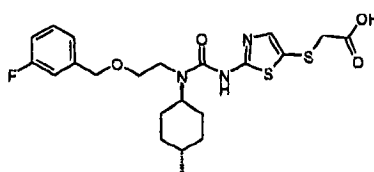
[1519] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.43(s, 1H), 7.20-7.13(m, 1H), 7.12-7.00(m, 2H), 4.04-3.93(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.50(s, 2H), 3.43-3.32(m, 2H), 2.78-2.68(m, 2H), 1.73-1.64(m, 2H), 1.63-1.50(m, 4H), 1.42-1.28(m, 1H), 1.12-0.98(m, 2H), 0.87(d, 3H)

[1520] HPLC-MS :m/z = 489

[1521] 实施例 118

[1522] {2-[3-[2-(3-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1523]



[1524] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 3-氟-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反

式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

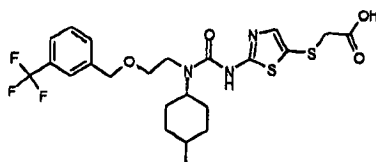
[1525] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40(s, 1H), 7.39-7.33(m, 1H), 7.18-7.05(m, 3H), 4.55(s, 2H), 3.99-3.85(m, 1H), 3.60-3.45(m, 6H) 具有下列独特的信号(3.49(s, 2H))

[1526] HPLC-MS :m/z = 482

[1527] 实施例 119

[1528] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(3-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[1529]



[1530] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 3-三氟甲基-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

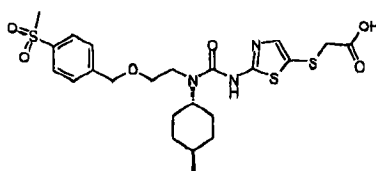
[1531] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.70-7.52(m, 4H), 7.39(s, 1H), 4.63(s, 2H), 3.98-3.86m, 1H), 3.62-3.55(m, 2H), 3.55-3.48(m, 2H), 3.48(s, 2H), 1.72-1.62(m, 2H), 1.62-1.47(m, 4H), 1.40-1.22(m, 1H), 1.11-0.96(m, 2H), 0.87(d, 3H)

[1532] HPLC-MS :m/z = 532

[1533] 实施例 120

[1534] {2-[3-[2-(4-甲磺酰基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1535]



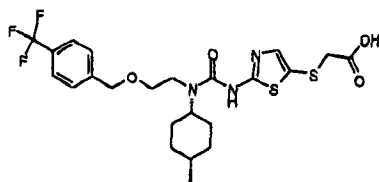
[1536] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 4-甲磺酰基-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1537] HPLC-MS :m/z = 532。

[1538] 实施例 121

[1539] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(4-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[1540]



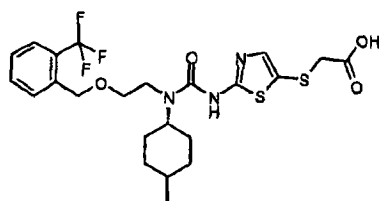
[1541] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 4-三氟甲基-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1542] HPLC-MS :m/z = 532。

[1543] 实施例 122

[1544] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[1545]



[1546] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-三氟甲基-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

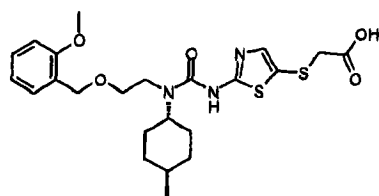
[1547] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.74-7.18(m, 2H), 7.68-7.58(m, 1H), , 7.53-7.47(m, 1H), 7.40(s, 1H), 4.69(s, 2H), 4.00-3.88(m, 1H), 3.65-3.57(m, 2H) 3.57-3.49(m, 2H), 3.49(s, 2H), 1.72-1.63(m, 2H), 1.62-1.47(m, 4H), 1.38-1.20(m, 1H), 1.10-0.97(m, 2H), 0.87(sd, 3H)

[1548] HPLC-MS :m/z = 532

[1549] 实施例 123

[1550] {2-[3-[2-(2-甲氧基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1551]



[1552] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-甲氧基-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1553] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40(s, 1H), 7.28-7.20(m, 1H), 6.92-6.87(m, 2H),

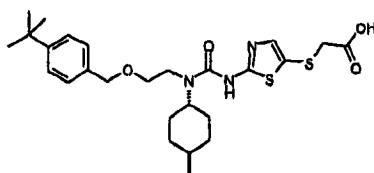
6.85-6.80(m, 1H), 4.50(s, 2H), 3.98-3.85(m, 1H), 3.8-3.4(m, 9H), 具有下列特征性信号; 3.72(s) and 3.50(s), 1.72-1.62(m, 2H), 1.62-1.42(m, 4H), 1.38-1.20(m, 1H), 1.10-0.93(m, 2H), 0.88(d, 3H)

[1554] HPLC-MS :m/z = 494

[1555] 实施例 124

[1556] {2-[3-[2-(4-叔丁基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1557]



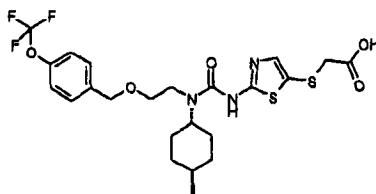
[1558] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 4-叔丁基-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1559] HPLC-MS :m/z = 520。

[1560] 实施例 125

[1561] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(4-三氟甲氧基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[1562]



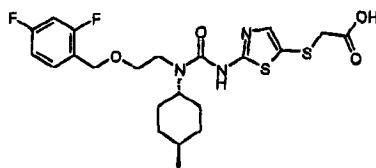
[1563] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 4-三氟甲氧基-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1564] HPLC-MS :m/z = 548。

[1565] 实施例 126

[1566] {2-[3-[2-(2,4-二氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1567]



[1568] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2,4-二氟-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

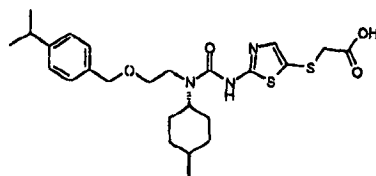
基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1569] HPLC-MS :m/z = 500。

[1570] 实施例 127

[1571] {2-[3-[2-(4-异丙基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脒基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1572]



[1573] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脒基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 3-异丙基-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

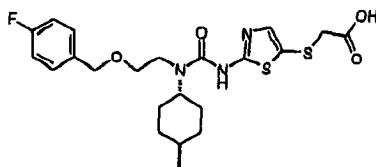
[1574] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 4H), 4.49 (s, 2H), 3.98-3.35 (m, 1H), 3.6-3.3 (m, 4H) 具有下列特征性信号; 3.50 (s, 2H), 2.87 (h, 1H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.60-1.39 (m, 4H), 1.37-1.22 (m, 1H), 1.19 (d, 6H), 1.10-0.94 (m, 2H), 0.85 (d, 3H)

[1575] HPLC-MS :m/z = 506

[1576] 实施例 128

[1577] {2-[3-[2-(4-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脒基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1578]



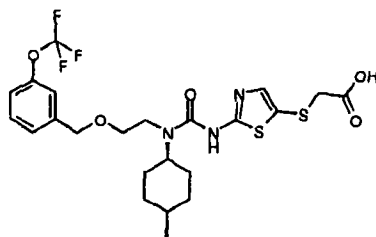
[1579] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脒基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 4-氟-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1580] HPLC-MS :m/z = 482。

[1581] 实施例 129

[1582] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(3-三氟甲氧基-苄氧基)-乙基]-脒基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[1583]



[1584] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 3-三氟甲基-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

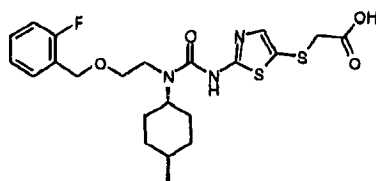
[1585] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.50-6.17(m, 5H, 具有下列特征性信号; 7.40(s, 1H), 4.59(s, 2H), 3.99-3.85(m, 1H), 3.60-3.55(m, 2H), 3.55-3.45(m, 4H 具有下列特征性信号; 3.49(s, 2H), 1.72-1.63(m, 2H), 1.63-1.45(m, 4H), 1.39-1.22(m, 1H), 1.10-0.95(m, 2H), 0.78(d, 3H)

[1586] HPLC-MS :m/z = 548

[1587] 实施例 130

[1588] {2-[3-[2-(2-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1589]



[1590] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 2-氟-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

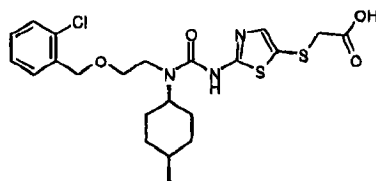
[1591] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.48-7.30(m, 3H, 具有下列特征性信号; 7.40(s, 1H)), 7.21-7.13(m, 2H), 4.58(s, 2H), 3.98-3.83(m, 1H), 3.60-3.54(m, 4H, 具有下列特征性信号 3.49(s, 2H)), 1.72-1.63(m, 2H), 1.62-1.38(m, 4H), 1.38-1.20(m, 1H), 1.10-0.94(m, 2H), 0.87(d, 3H)

[1592] HPLC-MS :m/z = 482

[1593] 实施例 131

[1594] {2-[3-[2-(2-氯-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1595]



[1596] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 3-三氟甲基-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用2-氯-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

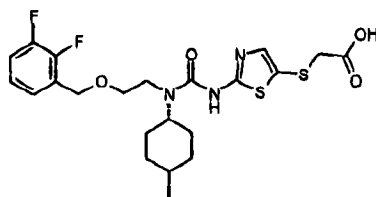
[1597] ^1H NMR(400MHz,, DMSO- d_6) δ 7.52-7.49(m, 1H), 7.47-7.41(m, 1H), 7.40(s, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 4.60(s, 2H), 4.00-3.87(m, 1H), 3.64-3.58(m, 2H), 3.50-3.50(m, 2H), 3.49(s, 2H), 1.73-1.46(m, 6H), 1.40-1.20(m, 1H), 1.12-0.95(m, 2H), 0.87(d, 3H)

[1598] HPLC-MS :m/z = 499

[1599] 实施例 132

[1600] {2-[3-[2-(2,3-二氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1601]



[1602] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用2,3-二氟-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

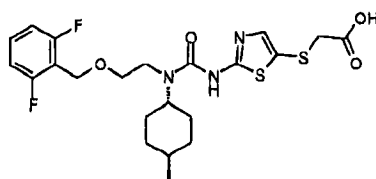
[1603] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.42-7.12(m, 4H), 4.62(s, 2H), 3.98-3.85(m, 1H), 3.62-3.30(m, 6H) 具有下列特征性信号:3.47(s), 1.73-1.62(m, 2H), 1.62-1.20(m, 5H), 1.12-0.95(m, 2H), 0.88(d, 3H)

[1604] HPLC-MS :m/z = 500

[1605] 实施例 133

[1606] {2-[3-[2-(2,6-二氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1607]



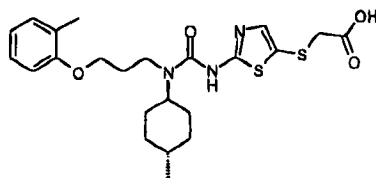
[1608] 按合成 {2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用2,6-二氟-苄基溴、(2-羟基-乙基)-(4-反式-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1609] HPLC-MS :m/z = 500。

[1610] 实施例 134

[1611] {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1612]



[1613] 将 4-反式-甲基-环己胺 (6.65g, 44.4mmol) 和碳酸钾 (12.3g, 88.8mmol) 的乙腈 (50mL) 溶液加热至回流, 然后在 30min 内, 加入 (3-溴-丙氧基甲基)-苯 (10.2g, 44.4mmol) 的乙腈 (25mL) 溶液。将反应混合物回流 2 小时, 然后将溶剂真空除去。使残渣在乙醚 (100mL) 和氢氧化钠水溶液 (1N, 50mL) 之间分配。将有机相干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩。将残渣用柱层析 (SiO_2 , 庚烷-乙酸乙酯 1 : 1) 纯化, 得到 8.4g (3-苄氧基-丙基)-(4-甲基-环己基)-胺。向该物质加入二碳酸二叔丁酯溶液 (32mmol, 1N 的 THF 溶液), 将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后将溶剂真空除去。将残渣溶于乙醚 (150mL), 用水 ($2 \times 100\text{mL}$) 洗涤。将有机相干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩, 得到 10.6g (3-苄氧基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯。然后将该产物溶于乙醇 (100mL), 加入 Pd/C (10%, 1g)。将反应混合物在 H_2 (1 大气压) 下搅拌 4 小时。使反应混合物通过硅藻土垫过滤, 真空浓缩, 得到 7.9g (3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯。

[1614] 将 2-甲基-苯酚 (147mg, 1.36mmol)、三苯基膦聚苯乙烯 (0.67g, 3mmol/g) 和偶氮二甲酸二乙酯 (diethyl azodicarboxylate) (DEAD) (261mg, 1.5mmol) 的 THF 溶液在室温下搅拌 16 小时, 然后将固体滤出。加入三氟乙酸 (1.5mL), 将反应混合物搅拌 1 小时, 然后加入氢氧化钠 (10%, 5mL)。将混合物用乙醚 ($3 \times 5\text{mL}$) 萃取, 有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤, 将溶剂真空除去, 得到 (4-反式-甲基-环己基)-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-胺。

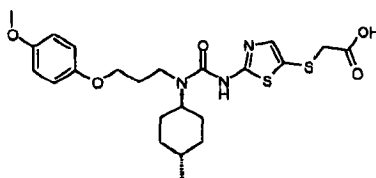
[1615] 用合成 [2-(3-环己基-3-苄基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸方法所述, 由 (4-反式-甲基-环己基)-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸。

[1616] HPLC-MS :m/z = 478。

[1617] 实施例 135

[1618] {2-[3-[3-(4-甲氧基-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1619]



[1620] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述, 用 (3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、4-甲氧基-苯酚和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

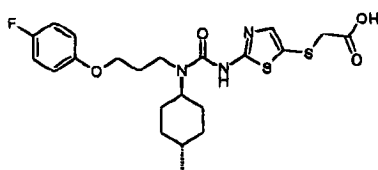
[1621] HPLC-MS :m/z = 494。

[1622] 实施例 136

[1623] {2-[3-[3-(4-氟-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻

唑-5-基硫基}-乙酸

[1624]



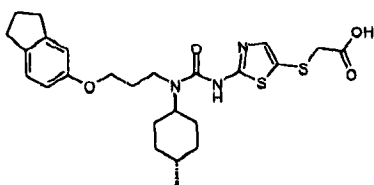
[1625] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 (3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、4-氟-苯酚和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1626] HPLC-MS :m/z = 482。

[1627] 实施例 137

[1628] {2-[3-[3-(茚满-5-基氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1629]



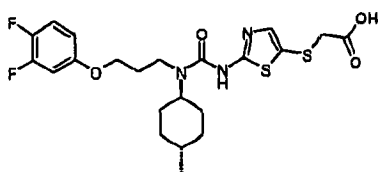
[1630] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 (3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、茚满-5-醇和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1631] HPLC-MS :m/z = 504。

[1632] 实施例 138

[1633] {2-[3-[3-(3,4-二氟-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1634]



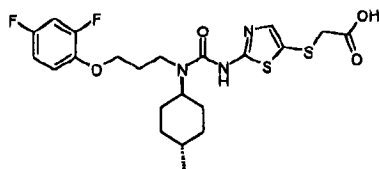
[1635] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用 (3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、3,4-二氟苯酚和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1636] HPLC-MS :m/z = 500。

[1637] 实施例 139

[1638] {2-[3-[3-(2,4-二氟-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1639]



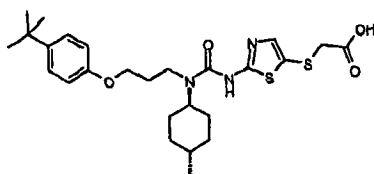
[1640] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用(3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、2,4-二氟苯酚和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1641] HPLC-MS :m/z = 500。

[1642] 实施例 140

[1643] {2-[3-[3-(4-叔丁基-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1644]



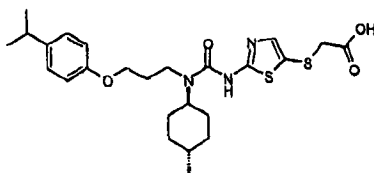
[1645] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用(3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、4-叔丁基苯酚和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1646] HPLC-MS :m/z = 520。

[1647] 实施例 141

[1648] {2-[3-[3-(4-异丙基-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1649]



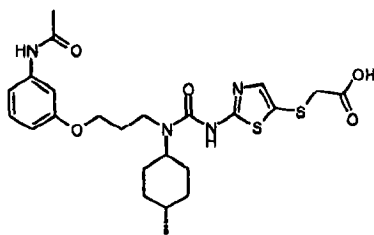
[1650] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用(3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、4-异丙基苯酚和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1651] HPLC-MS :m/z = 506。

[1652] 实施例 142

[1653] {2-[3-[3-(3-乙酰基氨基-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1654]



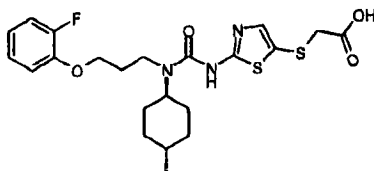
[1655] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用(3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、3-乙酰基氨基苯酚和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1656] HPLC-MS :m/z = 521。

[1657] 实施例 143

[1658] {2-[3-[3-(2-氟-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1659]



[1660] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用(3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、2-氟苯酚和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

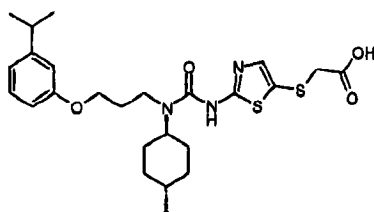
[1661] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.42 (bs, 1H), 7.25-7.09 (m, 3H), 6.97-6.90 (m, 1H), 4.09 (t, 2H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.73-1.44 (m, 6H), 1.35-1.21 (m, 1H), 1.12-0.97 (m, 2H), 0.87 (d, 3H)

[1662] HPLC-MS :m/z = 482

[1663] 实施例 144

[1664] {2-[3-[3-(3-异丙基-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1665]



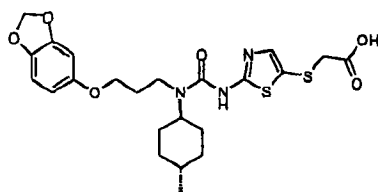
[1666] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用(3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、2-异丙氧基苯酚和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1667] HPLC-MS :m/z = 506。

[1668] 实施例 145

[1669] {2-[3-[3-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1670]



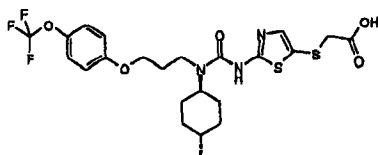
[1671] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用(3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-醇和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1672] HPLC-MS :m/z = 508。

[1673] 实施例 146

[1674] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[3-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-丙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[1675]



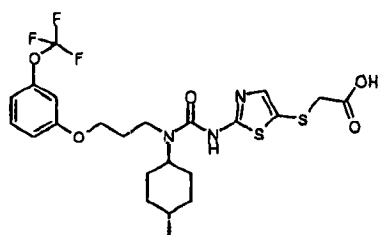
[1676] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用(3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、4-三氟甲氧基苯酚和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1677] HPLC-MS :m/z = 548。

[1678] 实施例 147

[1679] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[3-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-丙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[1680]



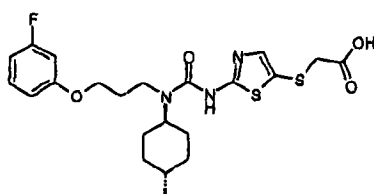
[1681] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用(3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、3-三氟甲氧基苯酚和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1682] HPLC-MS :m/z = 548。

[1683] 实施例 148

[1684] {2-[3-[3-(3-氟-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1685]



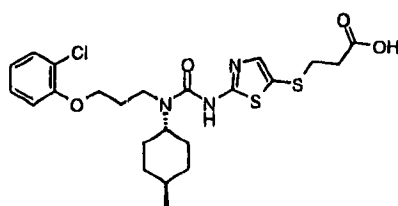
[1686] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用(3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、3-氟苯酚和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[1687] HPLC-MS :m/z = 482。

[1688] 实施例 149

[1689] 3-{2-[3-[3-(2-氯-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1690]



[1691] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用(3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、2-氯苯酚和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

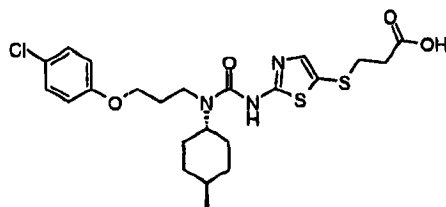
[1692] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.71-1.46 (6H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.11-0.97 (m, 2H), 0.87 (d, 3H)

[1693] HPLC-MS :m/z = 512

[1694] 实施例 150

[1695] 3-{2-[3-[3-(4-氯-苯氧基)-丙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1696]



[1697] 按合成 {2-[3-(4-反式-甲基-环己基)-3-(3-邻甲苯基氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法所述,用(3-羟基-丙基)-(4-甲基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯、4-氯苯酚和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯制备。

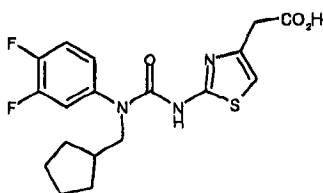
[1698] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 4.01 (t, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.47-3.27 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.73-1.42 (m, 6H), 1.38-1.22 (1H), 1.12-0.96 (m, 2H), 0.87 (d, 3H)

[1699] HPLC-MS :m/z = 512

[1700] 实施例 151

[1701] {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸

[1702]



[1703] (通用方法 (A) 和 (B))

[1704] 仲胺的制备:

[1705] 制备环戊基甲基-(3,4-二氟-苯基)-胺

[1706] 向 3,4-二氟苯胺 (18, 5mmol) 的 50ml THF : MeOH (1 : 1) 溶液中加入环戊烷甲醛 (20, 4mmol) 和 3 Å 分子筛 (5g), 在室温下搅拌 0.5h。然后加入 NaBH₃CN (37, 1mmol = 2 当量), 将反应混合物在室温下搅拌 13h, 然后过滤, 将滤液真空浓缩, 得到粗环戊基甲基-(3,4-二氟-苯基)-胺。

[1707] 偶合:

[1708] 向 (2-氨基-噻唑-4-基)-乙酸乙酯 (1.0mmol) 和环戊基甲基-(3,4-二氟-苯基)-胺 (1.0mmol) 的无水甲苯 (10ml) 溶液中加入 CDI (1.5mmol) 和 DMAP (0.05mmol)。将混合物在 60℃ 下搅拌 3h, 然后真空蒸发至干。粗产物经硅胶 (庚烷: 乙酸乙酯 (10 : 1)-庚烷: 乙酸乙酯 (3 : 1) 梯度) 纯化, 得到 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸乙酯。

[1709] 水解:

[1710] 将 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸乙酯 (0.5mmol) 溶于二烷 (2ml), 在室温下用 1N NaOH (2ml) 处理 1h。将二烷蒸发除去。加入 1N HCl 至 pH 1, 得到沉淀。将沉淀过滤分离, 用水洗涤, 干燥, 得到标题化合物, 为结晶。

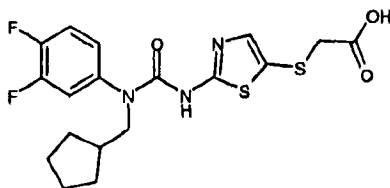
[1711] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.42-7.53 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.87-2.01 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 3H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.11-1.21 (m, 1H)

[1712] HPLC-MS :m/z = 396, R_t = 1.9min

[1713] 实施例 152

[1714] {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1715]



[1716] (2-氨基噻唑-5-基硫基) 乙酸乙酯的制备:

[1717] 使 5-溴-2-氨基噻唑 (25g, 96mmol) 和 K₂CO₃ (26.5g, 192mmol) 悬浮于 DMF (50ml), 搅拌至 0℃。在 10min 内, 加入巯基乙酸乙酯 (11.6ml, 96mmol)。让反应混合物升至室温, 再

搅拌 13h。加入水 (100ml) 和 EtOAc (150ml)。将有机相分离,然后将水相用 EtOAc (2×100ml) 萃取。将合并的有机相用 NaHCO₃ 水溶液 (2000ml)、盐水 (2×200ml) 洗涤,干燥 (MgSO₄), 过滤,蒸发。将粗产物溶于少量 DCM,经闪层析 (ISCO 330g 硅胶柱,洗脱液 A:庚烷 /B:2% TEA/EtOAc. 30% B → 100% B 梯度) 纯化,得到 50-65% 纯 (2-氨基噻唑-5-基硫基) 乙酸乙酯,为深红棕色油状物。

[1718] ¹H NMR(CDC1₃) : δ 7.16 (s, 1H), 5.45 (bs, 2H), 4.26 (q, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.28 (t, 3H).

[1719] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 3,4-二氟苯胺、环戊烷甲醛和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基) 乙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

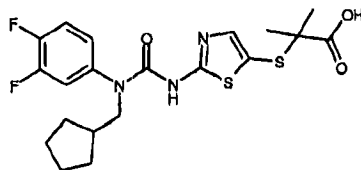
[1720] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.44-7.55 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 3H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.12-1.21 (m, 1H)

[1721] HPLC-MS :m/z = 428, R_t = 2.5min

[1722] 实施例 153

[1723] 2-{2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸

[1724]



[1725] 2-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-2-甲基-丙酸乙酯的制备:

[1726] 步骤 1:

[1727] 将 2-氨基噻唑 (35g, 350mmol) 和硫氰酸钠 (89g, 1.08mol) 的 MeOH(400ml) 溶液在 -10℃ 搅拌。缓慢加入用 NaBr 饱和的溴 (18.0ml, 350mmol) 的 MeOH(100ml) 溶液,将内温保持在 -10℃ 至 0℃。加入后,将混合物在 0℃ 下搅拌 3h,将反应混合物倾入冰水 (1500ml)。加入 NH₄OH 水溶液至 pH 约 8.5,得到浅黄色结晶沉淀,将其过滤分离,用冰水洗涤,在真空干燥箱中干燥,得到 30g (55%) 5-氰硫基-噻唑-2-基胺,为浅黄色结晶。

[1728] 步骤 2:

[1729] 在氮气氛围下,向 5-氰硫基-噻唑-2-基胺 (10g, 64mmol) 的 MeOH(300ml) 溶液中加入 2,3-二羟基-1,4-二巯基丁烷 (DTT, 9.8g, 64mmol),在室温下搅拌 1.5h。然后加入 2-溴-2-甲基-丙酸乙酯 (13.6g, 70mmol) 和 K₂CO₃ (10.5g, 76mmol),将反应混合物再搅拌 13h。加入水 (500ml) 和 EtOAc (500ml)。将有机相分离,然后将水相用 EtOAc (2×300ml) 萃取。将合并的有机相用水 (500ml) 和盐水 (2×400ml) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤,蒸发。将粗产物溶于少量 DCM,通过闪层析 (庚烷 /EtOAc 2:1 → 1:2) 纯化。将含产物的流分合并,蒸发,得到含 DDT 杂质的产物。将该产物溶于乙醚 (100ml),用水洗涤几次。将醚相干燥 (MgSO₄),过滤,蒸发,得到 8.45g (54%) 95% 纯 2-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-2-甲

基-丙酸乙酯,为浅棕色结晶。

[1730] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用3,4-二氟苯胺、环戊烷甲醛和2-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-2-甲基-丙酸乙酯,通过2-{2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸乙酯制备标题化合物。

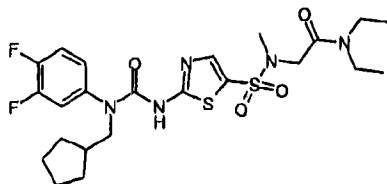
[1731] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.46-7.57 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17-7.26 (m, 1H), 3.68 (d, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 3H), 1.41-1.49 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.12-1.21 (m, 1H)

[1732] HPLC-MS :m/z = 456, R_t = 2.2min

[1733] 实施例 154

[1734] 2-({2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-甲基-氨基)-N,N-二乙基-乙酰胺

[1735]



[1736] 2-[(2-氨基-噻唑-5-磺酰基)-甲基-氨基]-N,N-二乙基-乙酰胺的制备:

[1737] 将N,N-二乙基-2-甲基氨基-乙酰胺 (12mmol)、2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯 (12mmol) (按 J. Am. Chem. Soc 69, 2063, 1947 中所述制备)、DIPEA (15mmol) 在 DCM (50ml) 中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用 DCM (50ml) 稀释,用 10% NaHSO_4 水溶液、水和盐水洗涤,干燥,浓缩,得到 2-[(2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰基)-甲基-氨基]-N,N-二乙基-乙酰胺 (59%),为浅黄色结晶。将该结晶悬浮于 EtOH (10ml),加入 8N HCl 的二烷溶液 (10ml),在 80°C 下加热 3h,然后冷却至室温,真空浓缩,得到 2-[(2-氨基-噻唑-5-磺酰基)-甲基-氨基]-N,N-二乙基-乙酰胺盐酸盐,为无色结晶。

[1738] 按合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法所述,用3,4-二氟苯胺、环戊烷甲醛和2-[(2-氨基-噻唑-5-磺酰基)-甲基-氨基]-N,N-二乙基-乙酰胺制备标题化合物,为盐酸盐。

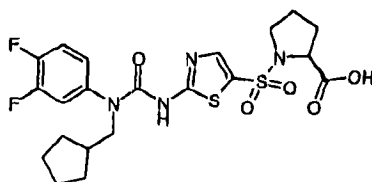
[1739] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.73 (s, 1H), 7.28-7.39 (m, 1H), 7.07-7.21 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.30-3.43 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.49-1.76 (m, 3H), 1.24-1.33 (m, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.11 (t, 3H), 0.81-0.95 (m, 1H)

[1740] HPLC-MS :m/z = 544, R_t = 2.2min

[1741] 实施例 155

[1742] (S)-1-{2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-吡咯烷-2-甲酸

[1743]



[1744] (通用方法 (A)、(B) 和 (H))

[1745] 步骤 1

[1746] 将 L-脯氨酸甲酯盐酸盐 (15mmol)、2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰氯 (12mmol) (按 J. Am. Chem. Soc. 69, 2063, 1947 中所述制备)、DIPEA (35mmol) 在 DCM (50ml) 中的混合物在室温下搅拌过夜。加入水和 1N HCl 至 pH 2。将有机相分离,用水和盐水洗涤,干燥,浓缩,得到 (S)-1-(2-乙酰基氨基-噻唑-5-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸甲酯,为棕色结晶。将该产物悬浮于 EtOH (15ml),加入 4N HCl 的二烷溶液 (15ml),在 80°C 下加热 3H,然后冷却至室温。加入 NaHCO₃ 水溶液至中性 pH。将有机相分离,将水相用 CH₂Cl₂ 萃取,将合并的有机相干燥,真空浓缩,得到 (S)-1-(2-氨基-噻唑-5-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸甲酯,为无色结晶。

[1747] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸的方法,用 3,4-二氟苯胺、环戊烷甲醛和 (S)-1-(2-氨基-噻唑-5-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸甲酯,通过 (S)-1-{2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-吡咯烷-2-甲酸甲酯制备标题化合物。

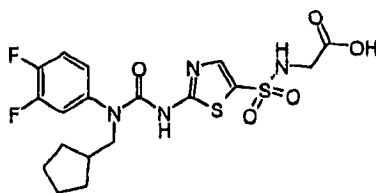
[1748] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.48-7.60 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 1H), 3.99-4.09 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.17-3.25 (m, 1H), 1.80-2.06 (m, 3H), 1.52-1.72 (m, 3H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.11-1.22 (m, 1H)

[1749] HPLC-MS :m/z = 515, R_t = 2.1min

[1750] 实施例 156

[1751] {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-乙酸

[1752]



[1753] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸的方法,用 3,4-二氟苯胺、环戊烷甲醛和按制备 (S)-1-(2-氨基-噻唑-5-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸甲酯的类似方法制备的 (2-氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-乙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

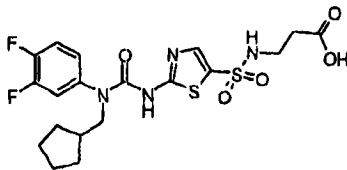
[1754] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48-7.59 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 1.87-2.00 (m, 1H), 1.53-1.65 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.12-1.23 (m, 1H)

[1755] HPLC-MS :m/z = 475, R_t = 1.9min

[1756] 实施例 157

[1757] 3-{2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-丙酸

[1758]



[1759] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 3,4-二氟苯胺、环戊烷甲醛和按类似于制备 (S)-1-(2-氨基-噻唑-5-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸甲酯方法制备的 3-(2-氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-丙酸乙酯,通过 3-{2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-丙酸乙酯制备标题化合物。

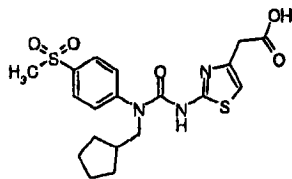
[1760] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 2.41 (t, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 3H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.12-1.21 (m, 1H)

[1761] HPLC-MS :m/z = 489, R_t = 1.9min

[1762] 实施例 158

[1763] {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸

[1764]



[1765] (通用方法 (C) 和 (A))

[1766] 仲胺的制备:

[1767] 环戊基甲基-(4-甲磺酰基-苯基)-胺的制备

[1768] 步骤 1:

[1769] 向 4-(甲磺酰基)苯胺盐酸盐 (19mmol) 的 25ml Et₂O 的悬浮液中加入 Et₃N (48mmol), 然后在 10min 内, 滴加入环戊烷碳酰氯 (19mmol) 的 25ml Et₂O 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 3h, 然后用 EtOAc (100ml) 稀释, 用 1N HCl 水溶液、水和饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。将有机相干燥, 真空浓缩, 得到粗 N-(4-甲磺酰基-苯基)-环戊烷甲酰胺, 其使用时无须进一步纯化。

[1770] 步骤 2:

[1771] 在氮气氛围下, 向 N-(4-甲磺酰基-苯基)-环戊烷甲酰胺 (10mmol) 的 THF (20ml) 溶液中加入 1M BH₃ 的 THF (20ml) 溶液。将混合物回流 3h, 冷却至室温。加入 10ml MeOH, 然后回流 15min。将混合物冷却, 加入水 (100ml) 和 EtOAc (200ml)。将有机相分离, 用 1N NaOH、水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到环戊基甲基-(4-甲磺酰基-苯基)-胺, 为黄色固体。

[1772] 用合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸中使用的偶合和水解方案, 用环戊基甲基-(4-甲磺酰基-苯基)-胺和 (2-氨基-噻

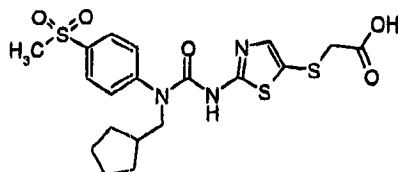
唑-4-基)-乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[1773] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 3H), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.11-1.23 (m, 1H)

[1774] HPLC-MS :m/z = 438, R_t = 1.6min

[1775] 实施例 159

[1776] {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸
[1777]



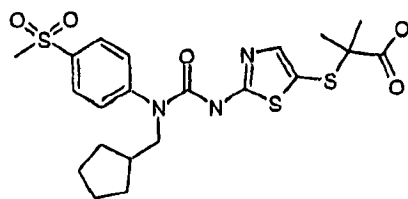
[1778] 按类似于所述合成{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(4-甲磺酰基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[1779] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 3H), 1.40-1.49 (m, 1H), 1.13-1.23 (m, 1H)

[1780] HPLC-MS :m/z = 470, R_t = 1.7min

[1781] 实施例 160

[1782] 2-{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸
[1783]



[1784] 按类似于所述合成{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(4-甲磺酰基-苯基)-胺和2-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-2-甲基-丙酸乙酯,通过2-{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸乙酯制备标题化合物。

[1785] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.37-1.48 (m, 1H), 1.13-1.24 (m, 1H)

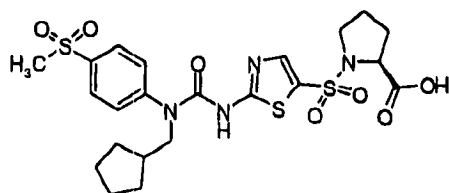
[1786] HPLC-MS :m/z = 498, R_t = 1.9min

[1787] 实施例 161

[1788] (S)-1-{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-吡

咯烷-2-甲酸

[1789]



[1790] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(4-甲磺酰基-苯基)-胺和 (S)-1-(2-氨基-噻唑-5-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸甲酯,通过 (S)-1-{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-吡咯烷-2-甲酸甲酯制备标题化合物。

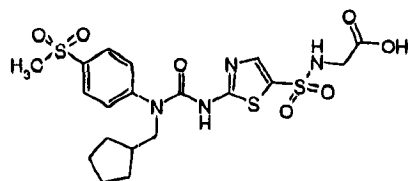
[1791] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.26-3.28 (m, 3H), 3.18-3.25 (m, 1H), 1.80-2.08 (m, 3H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.12-1.23 (m, 1H)

[1792] HPLC-MS :m/z = 557, R_t = 1.8min

[1793] 实施例 162

[1794] {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-乙酸

[1795]



[1796] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(4-甲磺酰基-苯基)-胺和按类似于合成 (S)-1-(2-氨基-噻唑-5-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸甲酯方法制备的 (2-氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-乙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

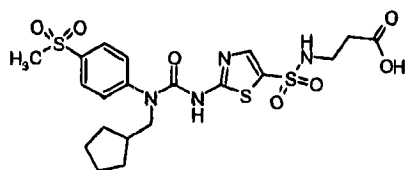
[1797] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.89-2.02 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.40-1.49 (m, 1H), 1.13-1.24 (m, 1H)

[1798] HPLC-MS :m/z = 517, R_t = 1.6min

[1799] 实施例 163

[1800] 3-{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-丙酸

[1801]



[1802] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻

唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(4-甲磺酰基-苯基)-胺和按类似于合成(S)-1-(2-氨基-噻唑-5-磺酰基)-吡咯烷-2-甲酸甲酯方法制备的3-(2-氨基-噻唑-5-磺酰基氨基)-丙酸乙酯,通过3-{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脒基]-噻唑-5-磺酰基氨基}-丙酸乙酯制备标题化合物。

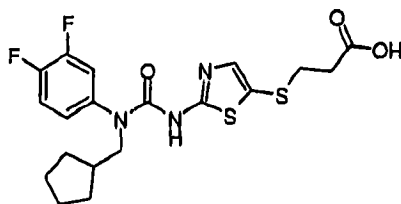
[1803] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.95(d, 1H), 7.86(t, 1H), 7.78(s, 1H), 7.62(d, 1H), 3.82(d, 1H), 3.27(s, 3H), 2.97-3.05(m, 1H), 2.41(t, 1H), 1.89-2.03(m, 1H), 1.52-1.63(m, 3H), 1.39-1.49(m, 1H), 1.13-1.24(m, 1H)

[1804] HPLC-MS :m/z = 531, R_t = 1.6min

[1805] 实施例 164

[1806] 3-{2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脒基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1807]



[1808] 3-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯的制备:

[1809] 向5-溴-2-氨基噻唑(25g, 96mmol)的DMF(150ml)溶液加入 K_2CO_3 (26.5g, 192mmol),将混合物用 N_2 吹扫5min。将混合物在冰浴上冷却至 0°C ,然后在30min内,滴加入3-巯基丙酸乙酯(12.9g, 96mmol)。将反应混合物搅拌13小时,然后加入水(400ml)。将含水混合物用 Et_2O ($1 \times 500\text{ml}$, $2 \times 250\text{ml}$)萃取。合并的有机相用饱和 NH_4Cl ($3 \times 150\text{ml}$)洗涤,干燥(MgSO_4)。将溶剂真空除去,得到深色残渣,通过柱层析(SiO_2 , EtOAc -庚烷(1:1))纯化,将溶剂真空除去,得到11g(49%)3-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯。

[1810] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.1(s, 1H), 5.2(bs, 2H), 4.2(q, 2H), 2.8(t, 2H), 2.6(t, 2H), 1.3(t, 3H).

[1811] 按类似于所述合成{2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脒基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用3,4-二氟苯胺、环戊烷甲醛和3-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯,通过3-{2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脒基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸乙酯制备标题化合物。

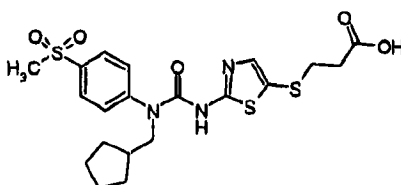
[1812] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 7.43-7.55(m, 1H), 7.37(s, 1H), 7.15-7.22(m, 1H), 3.68(d, 1H), 2.85(t, 1H), 2.46-2.50(m, 1H), 1.88-1.99(m, 1H), 1.53-1.64(m, 3H), 1.41-1.50(m, 1H), 1.11-1.21(m, 1H)

[1813] HPLC-MS :m/z = 422, R_t = 2.1min

[1814] 实施例 165

[1815] 3-{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脒基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1816]



[1817] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(4-甲磺酰基-苯基)-胺和 3-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯,通过 3-{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸乙酯制备标题化合物。

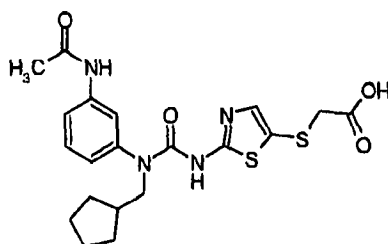
[1818] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.86 (t, 1H), 2.47-2.50 (m, 1H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 3H), 1.40-1.49 (m, 1H), 1.12-1.23 (m, 1H)

[1819] HPLC-MS :m/z = 484, R_t = 1.8min

[1820] 实施例 166

[1821] {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1822]



[1823] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 N-(3-氨基-苯基)-乙酰胺、环戊烷甲醛和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基) 乙酸乙酯,通过 {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

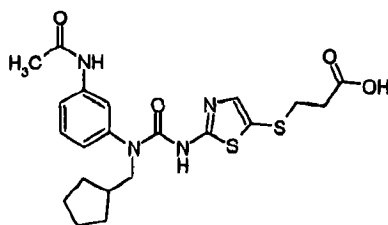
[1824] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.06 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 3H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.14-1.24 (m, 1H)

[1825] HPLC-MS :m/z = 449, R_t = 1.7min

[1826] 实施例 167

[1827] 3-{2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1828]



[1829] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 N-(3-氨基-苯基)-乙酰胺、环戊烷甲醛和 3-(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-丙酸乙酯,通过 3-{2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸乙酯制备标题化合物。

[1830] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.07 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 2.85 (t, 1H), 2.47-2.50 (m, 1H), 2.04 (s, 3H),

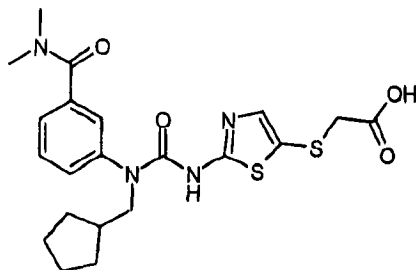
1.92-2.01 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.14-1.24 (m, 1H)

[1831] HPLC-MS :m/z = 463, R_t = 1.8min

[1832] 实施例 168

[1833] {2-[3-环戊基甲基-3-(3-二甲基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1834]



[1835] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 3-(环戊基甲基-氨基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(3-二甲基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

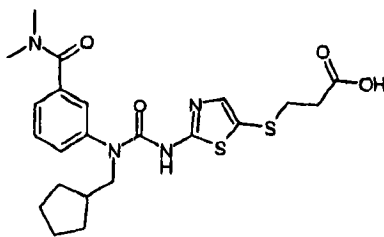
[1836] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.48(s, 1H), 7.27-7.42(m, 3H), 3.65-3.77(m, 1H), 3.49(s, 1H), 2.97(s, 3H), 1.87-2.00(m, 1H), 1.51-1.62(m, 3H), 1.40-1.48(m, 1H), 1.12-1.23(m, 1H).

[1837] HPLC-MS :M/Z = 463, R_t = 1.77min.

[1838] 实施例 169

[1839] 3-{2-[3-环戊基甲基-3-(3-二甲基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1840]



[1841] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 3-(环戊基甲基-氨基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)丙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(3-二甲基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸乙酯制备标题化合物。

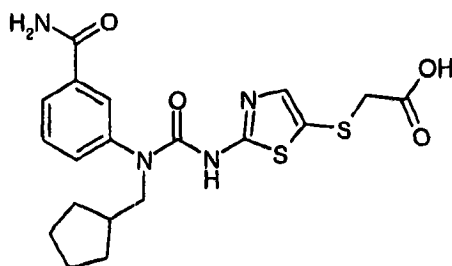
[1842] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.44-7.51(m, 1H), 7.30-7.40(m, 3H), 3.72(d, 1H), 2.96(s, 3H), 2.85(t, 1H), (2.46-2.55, m, 2H), 1.89-1.99(m, 1H), 1.51-1.62(m, 3H), 1.36-1.49(m, 1H), 1.07-1.28(m, 1H).

[1843] HPLC-MS :M/Z = 477, R_t = 1.82min

[1844] 实施例 170

[1845] {2-[3-(3-氨基甲酰基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1846]



[1847] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 3-(环戊基甲基-氨基)-苯甲酰胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(3-氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

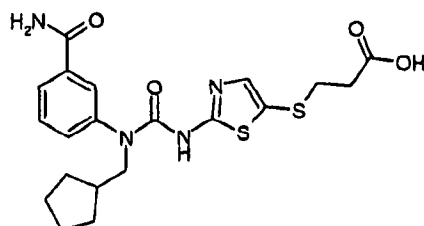
[1848] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 3.73 (d, 1H), (3.33-3.4m, 2H), 3.49 (s, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 3H), 1.40-1.49 (m, 1H), 1.13-1.24 (m, 1H).

[1849] HPLC-MS ;M/Z = 435, Rt = 1,65min

[1850] 实施例 171

[1851] 3-{2-[3-(3-氨基甲酰基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1852]



[1853] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 3-(环戊基甲基-氨基)-苯甲酰胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)丙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(3-氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸乙酯制备标题化合物。

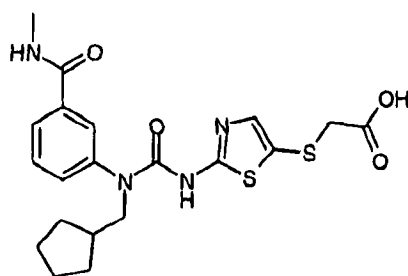
[1854] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.77-7.87 (m, 1H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 3.73 (d, 1H), 2.85 (t, 1H), (2.45-2.55, m, 2H), 1.88-2.01 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.09-1.27 (m, 1H).

[1855] HPLC-MS ;M/Z = 449, Rt = 1,71min.,

[1856] 实施例 172

[1857] {2-[3-环戊基甲基-3-(3-甲基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1858]



[1859] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 3-(环戊基甲基-氨基)-N-甲基-苯甲酰胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基) 乙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(3-甲基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

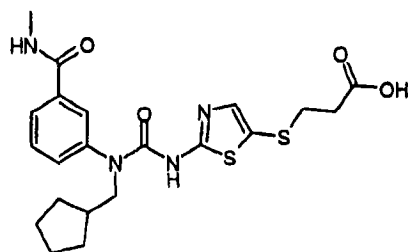
[1860] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.49 (d, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42-7.53 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.79 (d, 3H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.11-1.23 (m, 1H).

[1861] HPLC-MS :M/Z = 449, Rt = 1.71min

[1862] 实施例 173

[1863] 3-{2-[3-环戊基甲基-3-(3-甲基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸

[1864]



[1865] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 3-(环戊基甲基-氨基)-N-甲基-苯甲酰胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基) 丙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(3-甲基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸乙酯制备标题化合物。

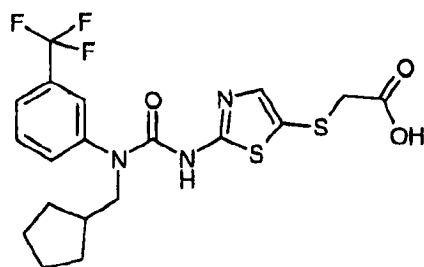
[1866] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.47-8.53 (m, 1H), 7.77-7.83 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.42-7.54 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.73 (d, 1H), 2.85 (t, 1H), 2.79 (d, 3H), 2.46-2.50 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.50-1.64 (m, 3H), 1.40-1.46 (m, 1H), 1.09-1.25 (m, 1H).

[1867] HPLC-MS :M/Z = 463, Rt = 1.78min

[1868] 实施例 174

[1869] {2-[3-环戊基甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1870]



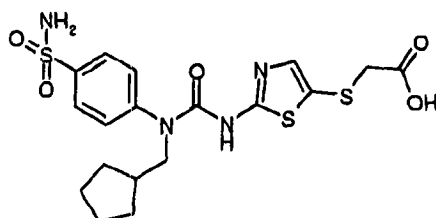
[1871] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(3-三氟甲基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[1872] HPLC-MS :M/Z = 460, 2, 15min。

[1873] 实施例 175

[1874] {2-[3-环戊基甲基-3-(4-氨磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1875]



[1876] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(4-氨磺酰基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(4-氨磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

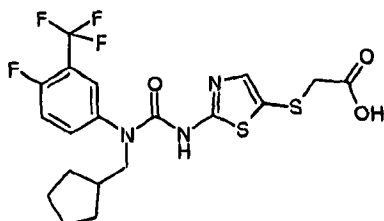
[1877] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 3H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.11-1.21 (m, 1H).

[1878] HPLC-MS :M/Z = 471, R_t = 1, 63min

[1879] 实施例 176

[1880] {2-[3-环戊基甲基-3-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1881]



[1882] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

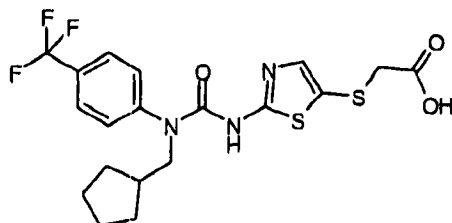
[1883] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73-7.77 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.11-1.21 (m, 1H).

[1884] HPLC-MS :M/Z = 478, Rt = 2, 19min

[1885] 实施例 177

[1886] {2-[3-环戊基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1887]



[1888] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(4-三氟甲基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

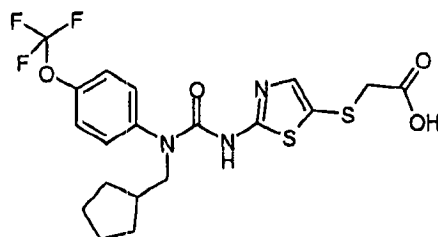
[1889] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.76 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 3H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.12-1.23 (m, 1H).

[1890] HPLC-MS :M/Z = 457, Rt = 2, 18min. ,

[1891] 实施例 178

[1892] {2-[3-环戊基甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1893]



[1894] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(4-三氟甲氧基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

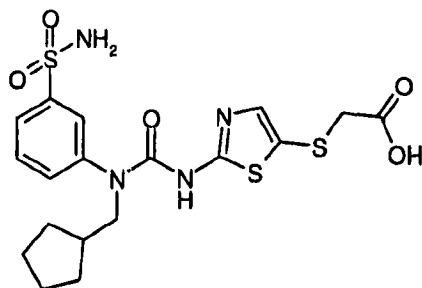
[1895] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.37-7.46 (m, 3H), 3.71 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.12-1.22 (m, 1H).

[1896] HPLC-MS :M/Z = 476, Rt = 2, 16min

[1897] 实施例 179

[1898] {2-[3-环戊基甲基-3-(3-氨磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1899]



[1900] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(3-氨磺酰基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(3-氨磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

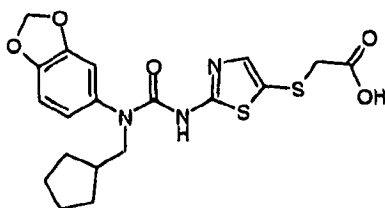
[1901] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.68-7.76 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.52-1.64 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.13-1.23 (m, 1H).

[1902] HPLC-MS :M/Z = 471, Rt = 1,63min

[1903] 实施例 180

[1904] [2-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-3-环戊基甲基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸

[1905]



[1906] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-环己基甲胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过[2-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-3-环戊基甲基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸乙酯制备标题化合物。

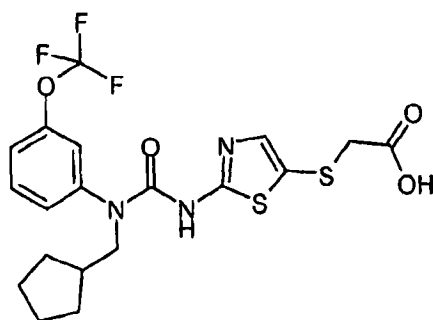
[1907] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.36 (s, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.48 (s, 1H), 1.89-2.00 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.13-1.24 (m, 1H).

[1908] HPLC-MS :M/Z = 436, Rt = 1,96min.

[1909] 实施例 181

[1910] {2-[3-环戊基甲基-3-(3-三氟甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1911]



[1912] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(3-三氟甲氧基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(3-三氟甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

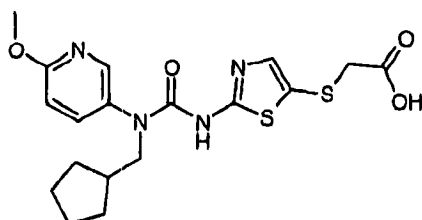
[1913] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 3H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.10-1.21 (m, 1H).

[1914] HPLC-MS :M/Z = 476, Rt = 2, 20min

[1915] 实施例 182

[1916] {2-[3-环戊基甲基-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1917]



[1918] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

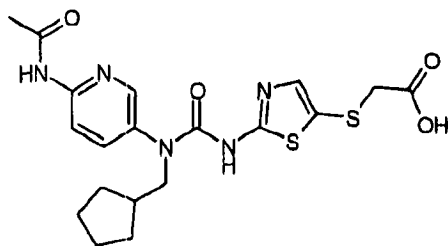
[1919] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.87-2.00 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.11-1.25 (m, 1H).

[1920] HPLC-MS :M/Z = 423, Rt = 1, 83min

[1921] 实施例 183

[1922] {2-[3-(6-乙酰基氨基-吡啶-3-基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1923]



[1924] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 N-[5-(环戊基甲基-氨基)-吡啶-2-基]-乙酰胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基) 乙酸乙酯,通过 {2-[3-(6-乙酰基氨基-吡啶-3-基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

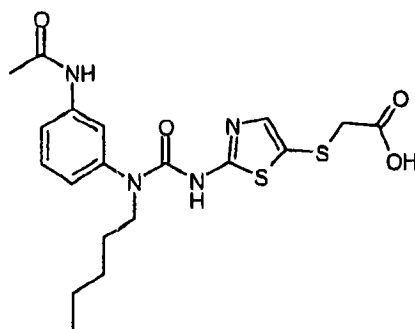
[1925] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.63 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.12-1.22 (m, 1H).

[1926] HPLC-MS :M/Z = 450, Rt = 1,55min

[1927] 实施例 184

[1928] {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-戊基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1929]



[1930] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 N-(3-氨基-苯基)-乙酰胺、戊醛和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基) 乙酸乙酯,通过 {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-戊基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

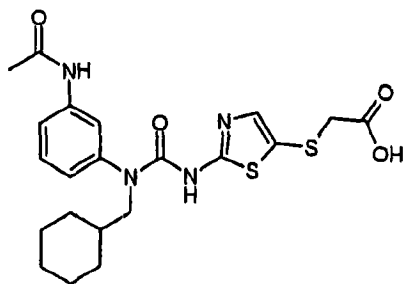
[1931] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.05 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.41-1.49 (m, 1H), 1.20-1.30 (m, 3H), 0.83 (t, 3H).

[1932] HPLC-MS :M/Z = 437, Rt = 1,70min

[1933] 实施例 185

[1934] {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-环己基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1935]



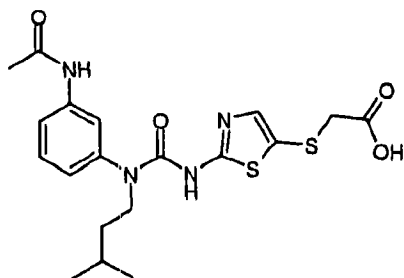
[1936] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用N-(3-氨基-苯基)-乙酰胺、环己基甲醛和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-环己基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[1937] HPLC-MS :M/Z = 463, Rt = 1,80min。

[1938] 实施例 186

[1939] {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1940]



[1941] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用N-(3-氨基-苯基)-乙酰胺、3-甲基丁醛和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-(3-甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

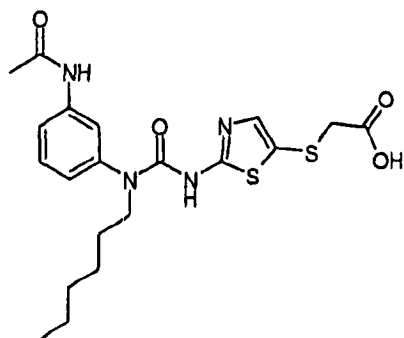
[1942] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.05 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.31-1.39 (m, 1H), 0.85 (d, 3H).

[1943] HPLC-MS :M/Z = 437, Rt = 1,68min

[1944] 实施例 187

[1945] {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-己基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1946]



[1947] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用N-(3-氨基-苯基)-乙酰胺、己醛和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-己基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

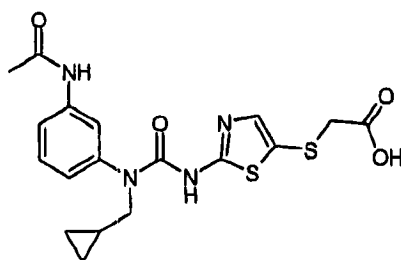
[1948] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.05(s, 1H), 7.57(d, 1H), 7.47(s, 1H), 7.30-7.39(m, 1H), 6.94(d, 1H), 3.59-3.69(m, 1H), 3.49(s, 1H), 2.04(s, 3H), 1.39-1.49(m, 1H), 1.19-1.29(m, 3H), 0.80-0.87(m, 3H).

[1949] HPLC-MS :M/Z = 451, Rt = 1.83min. ,

[1950] 实施例 188

[1951] {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-环丙基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1952]



[1953] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用N-(3-氨基-苯基)-乙酰胺、环丙烷甲醛和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-环丙基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

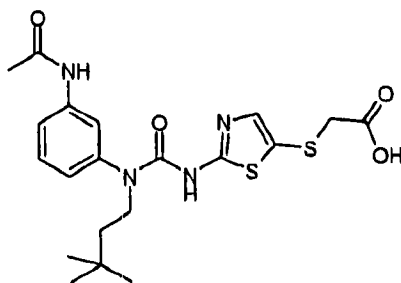
[1954] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.05(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.52(s, 1H), 7.30-7.39(m, 1H), 6.97(d, 1H), 3.55(d, 1H), 3.49(s, 1H), 2.04(s, 3H), 0.91-1.00(m, 1H), 0.36-0.42(m, 1H), 0.09-0.15(m, 1H).

[1955] HPLC-MS :M/Z = 421, Rt = 1.47min. ,

[1956] 实施例 189

[1957] {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-(3,3-二甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1958]



[1959] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用N-(3-氨基-苯基)-乙酰胺、3,3-二甲基丁醛和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-(3,3-二甲基-丁基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[1960] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.05(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.45(s, 1H),

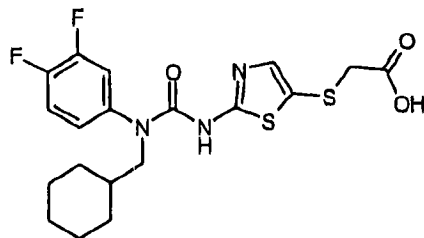
7.31-7.38(m, 1H), 6.95(d, 1H), 3.64-3.71(m, 1H), 3.49(s, 1H), 2.04(s, 3H), 1.35-1.44(m, 1H), 0.87(s, 9H).

[1961] HPLC-MS :M/Z = 451, Rt = 1,76min

[1962] 实施例 190

[1963] {2-[3-环己基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1964]



[1965] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环己基甲基-(3,4-二氟苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 {2-[3-环己基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

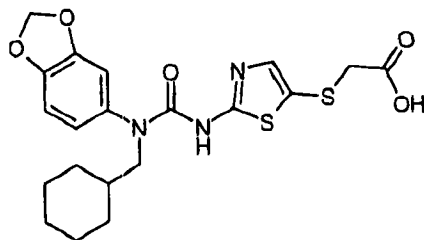
[1966] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.45-7.55(m, 1H), 7.38(s, 1H), 7.15-7.20(m, 1H), 3.58(d, 1H), 3.49(s, 1H), 1.54-1.69(m, 3H), 1.35-1.46(m, 1H), 1.05-1.13(m, 3H), 0.86-0.97(m, 1H).

[1967] HPLC-MS :M/Z = 442, Rt = 2,16min. ,

[1968] 实施例 191

[1969] [2-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-3-环己基甲基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸

[1970]



[1971] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-环己基甲基-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 [2-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-3-环己基甲基-脲基)-噻唑-5-基硫基]-乙酸乙酯制备标题化合物。

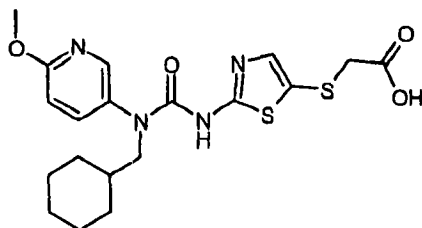
[1972] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.36(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.93(d, 1H), 6.76(dd, 1H), 6.08(s, 1H), 3.51(d, 1H), 3.48(s, 1H), 1.55-1.72(m, 3H), 1.35-1.46(m, 1H), 1.06-1.17(m, 3H), 0.87-0.97(m, 1H).

[1973] HPLC-MS :M/Z = 450, Rt = 2,08min

[1974] 实施例 192

[1975] {2-[3-环己基甲基-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1976]



[1977] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环己基甲基-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环己基甲基-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

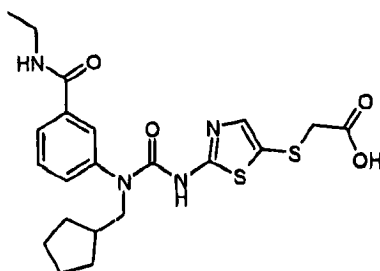
[1978] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.09 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.55-1.71 (m, 3H), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.06-1.17 (m, 3H), 0.86-0.97 (m, 1H)

[1979] HPLC-MS :M/Z = 437, Rt = 1,96min. ,

[1980] 实施例 193

[1981] {2-[3-环戊基甲基-3-(3-乙基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1982]



[1983] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 3-(环戊基甲基-氨基)-N-乙基-苯甲酰胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(3-乙基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

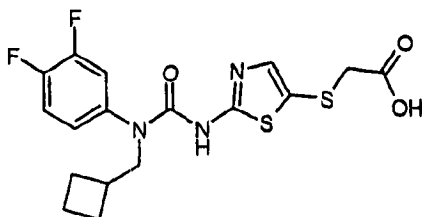
[1984] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.53 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42-7.56 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.26-3.32 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.14-1.23 (m, 1H), 1.12 (t, 3H).

[1985] HPLC-MS :M/Z = 463, Rt = 1,75min.

[1986] 实施例 194

[1987] {2-[3-环丁基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1988]



[1989] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环丁基甲基-(3,4-二氟苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环丁基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

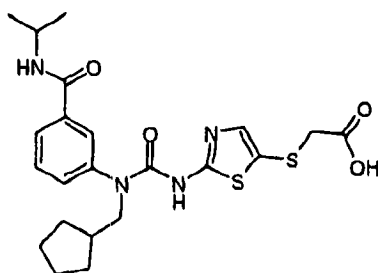
[1990] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.42-7.51 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.35-2.44 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 1H).

[1991] HPLC-MS :M/Z = 414, Rt = 1.96min

[1992] 实施例 195

[1993] {2-[3-环戊基甲基-3-(3-异丙基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[1994]



[1995] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 3-(环戊基乙基-氨基)-N-异丙基-苯甲酰胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(3-异丙基氨基甲酰基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

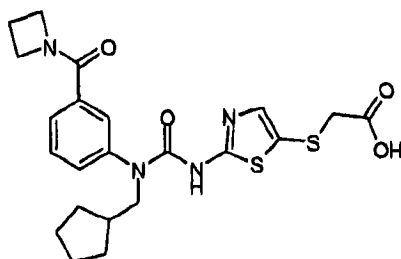
[1996] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.26 (d, 1H), 7.78-7.88 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.05-4.16 (m, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.88-2.00 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.18-1.24 (m, 1H), 1.17 (d, 3H)

[1997] HPLC-MS :M/Z = 477, Rt = 1.86min. ,

[1998] 实施例 196

[1999] (2-{3-[3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-苯基]-3-环戊基甲基-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[2000]



[2001] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用氮杂环丁烷-1-基-[3-(环戊基甲基-氨基)-苯基]-甲酮和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过(2-{3-[3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-苯基]-3-环戊基甲基-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备标题化合物。

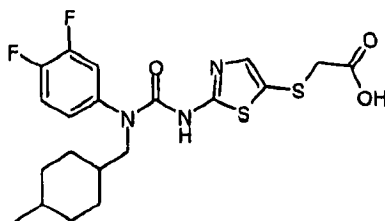
[2002] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47-7.55 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.27-4.34 (t, 1H), 4.04 (t, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.21-2.29 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 3H), 1.40-1.49 (m, 1H), 1.12-1.21 (m, 1H)

[2003] HPLC-MS :M/Z = 475, Rt = 1, 74min

[2004] 实施例 197

[2005] {2-[3-(3,4-二氟-苯基)-3-(4-甲基-环己基甲基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2006]



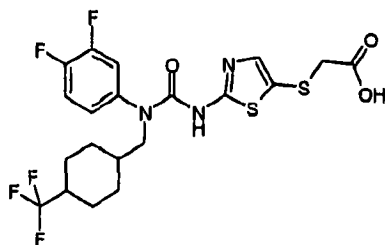
[2007] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 4-甲基-环己基甲基-(3,4-二氟苯基)-胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基) 乙酸乙酯,通过 {2-[3-(3,4-二氟-苯基)-3-(4-甲基-环己基甲基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[2008] HPLC-MS :M/Z = 456, Rt = 2, 29min.

[2009] 实施例 198

[2010] {2-[3-(3,4-二氟-苯基)-3-(4-三氟甲基-环己基甲基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2011]



[2012] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 4-三氟甲基-环己基甲基-(3,4-二氟苯基)-胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基) 乙酸乙酯,通过 {2-[3-(3,4-二氟-苯基)-3-(4-三氟甲基-环己基甲基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

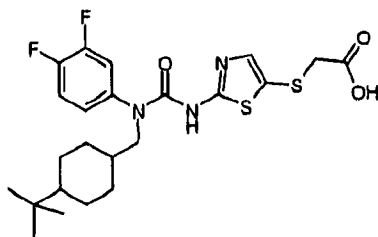
[2013] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51-7.58 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.39-1.64 (m, 8H)

[2014] HPLC-MS :M/Z = 510, Rt = 2, 20min

[2015] 实施例 199

[2016] {2-[3-(4-叔丁基-环己基甲基)-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2017]



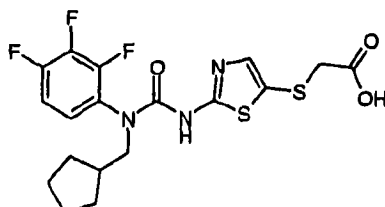
[2018] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 4-叔丁基-环己基甲基-(3,4-二氟苯基)-胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 {2-[3-(3,4-二氟-苯基)-3-(4-叔丁基-环己基甲基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[2019] HPLC-MS :M/Z = 498, Rt = 2,59min。

[2020] 实施例 200

[2021] {2-[3-环戊基甲基-3-(2,3,4-三氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2022]



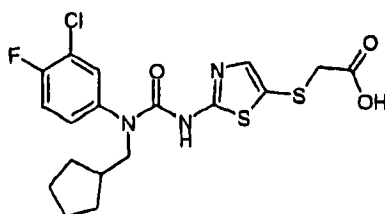
[2023] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(2,3,4-三氟苯基)-胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(2,3,4-三氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[2024] HPLC-MS :M/Z = 446, Rt = 2,59min。

[2025] 实施例 201

[2026] {2-[3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2027]



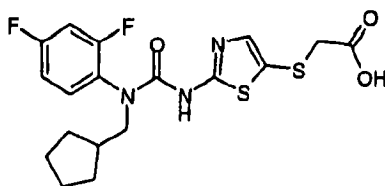
[2028] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(3-氯-4-氟-苯基)-胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(3-氯-4-氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[2029] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.62 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.93 (ddd, 1H), 1.52-1.64 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.11-1.21 (m, 1H)

[2030] HPLC-MS :M/Z = 444, Rt = 2,28min. ,

[2031] 实施例 202

[2032] {2-[3-环戊基甲基-3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸
[2033]

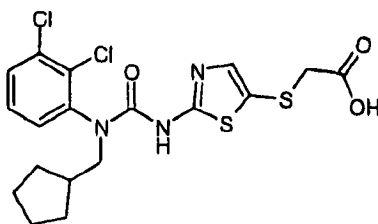


[2034] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(2,4-二氟苯基)-胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[2035] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45-7.52 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.12-1.22 (m, 1H) HPLC-MS :M/Z = 367, R_t = 2, 14min

[2036] 实施例 203

[2037] {2-[3-环戊基甲基-3-(2,3-二氯-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸
[2038]



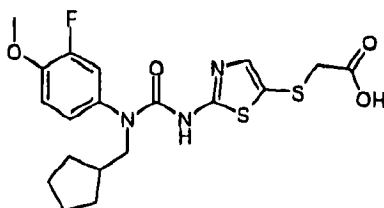
[2039] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(2,3-二氯苯基)-胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(2,3-二氯-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[2040] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.65 (dd, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.97 (ddd, 1H), 1.51-1.70 (m, 3H), 1.41-1.51 (m, 1H), 1.12-1.27 (m, 1H)

[2041] HPLC-MS :M/Z = 460, R_t = 2, 31min.

[2042] 实施例 204

[2043] {2-[3-环戊基甲基-3-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸
[2044]



[2045] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-胺和 (2-氨基-噻

唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

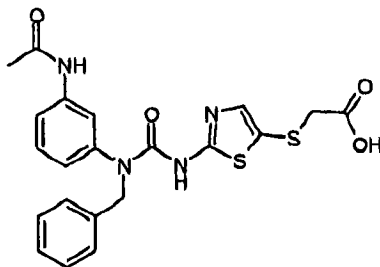
[2046] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.37(s, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.19(t, 1H), 7.09(dd, 1H), 3.87(s, 3H), 3.63(d, 1H), 3.49(s, 1H), 1.87-1.97(m, 1H), 1.52-1.64(m, 3H), 1.40-1.50(m, 1H), 1.12-1.22(m, 1H)

[2047] HPLC-MS :M/Z = 304, Rt = 2.11min. ,

[2048] 实施例 205

[2049] {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-苄基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2050]



[2051] 按类似于所述合成{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用(3-乙酰基氨基-苯基)-苄胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-苄基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

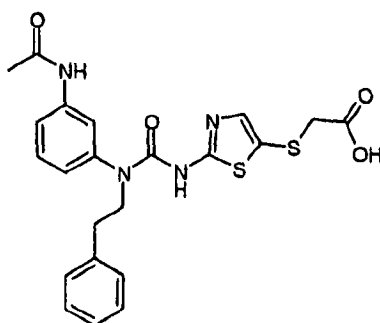
[2052] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.99(s, 1H), 7.53(d, 1H), 7.41(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.26-7.33(m, 1H), 7.20-7.26(m, 3H), 6.88(d, 1H), 4.94(s, 1H), 3.51(s, 1H), 2.01(s, 3H)

[2053] HPLC-MS :M/Z = 457, Rt = 1.64min. ,

[2054] 实施例 206

[2055] {2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2056]



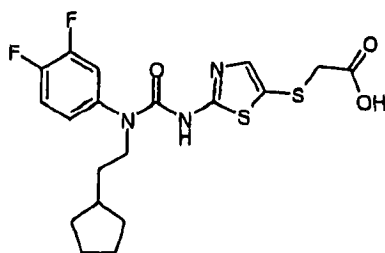
[2057] 按类似于所述合成{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用(3-乙酰基氨基-苯基)-苯乙胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[2058] HPLC-MS :M/Z = 471, Rt = 1.82min. .

[2059] 实施例 207

[2060] {2-[3-(2-环戊基乙基)-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2061]



[2062] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基乙基-(3,4-二氟苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基乙基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

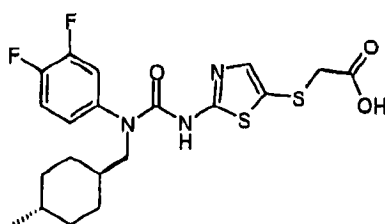
[2063] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.43-7.54(m, 1H), 7.38(s, 1H), 7.13-7.19(m, 1H), 3.63-3.73(m, 1H), 3.49(s, 1H), 1.66-1.76(m, 3H), 1.51-1.56(m, 1H), 1.43-1.49(m, 3H), 0.99-1.09(m, 1H)

[2064] HPLC-MS :M/Z = 442, Rt = 2, 31min.

[2065] 实施例 208

[2066] {2-[3-(3,4-二氟-苯基)-3-(反式-4-甲基-环己基甲基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2067]



[2068] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用反式-4-甲基-环己基甲基-(3,4-二氟苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{{2-[3-(3,4-二氟-苯基)-3-(反式-4-甲基-环己基甲基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

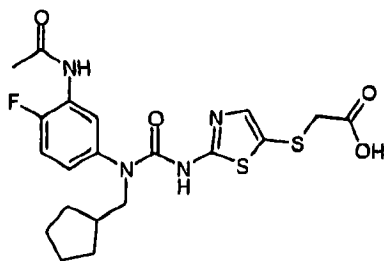
[2069] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45-7.55(m, 1H), 7.39(s, 1H), 7.15-7.21(m, 1H), 3.58(d, 1H), 3.49(s, 1H), 1.59-1.69(m, 3H), 1.18-1.39(m, 1H), 0.86-0.98(m, 1H), 0.73-0.84(m, 3H)

[2070] HPLC-MS :M/Z = 456, Rt = 2, 39min

[2071] 实施例 209

[2072] {2-[3-(3-乙酰基氨基-4-氟-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2073]



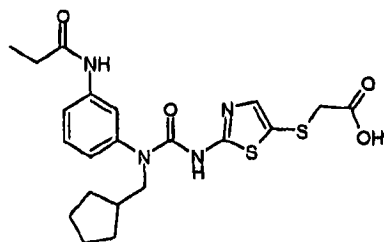
[2074] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用N-(3-氨基-4-氟-苯基)-乙酰胺、环戊烷甲醛和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(3-乙酰基氨基-4-氟-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[2075] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.85(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.37(s, 1H), 7.24-7.31(m, 1H), 7.02-7.08(m, 1H), 3.63(d, 1H), 3.49(s, 1H), 2.09(s, 3H), 1.96(ddd, 1H), 1.52-1.65(m, 3H), 1.40-1.51(m, 1H), 1.12-1.24(m, 1H)

[2076] HPLC-MS :M/Z = 467, R_t = 1.74min

[2077] 实施例 210

[2078] {2-[3-环戊基甲基-3-(3-丙酰基氨基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸
[2079]



[2080] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用N-(3-氨基-苯基)-丙酰胺、环戊烷甲醛和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(3-丙酰基氨基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

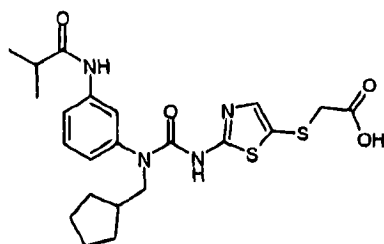
[2081] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.01(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.33(t, 1H), 6.96(d, 1H), 3.66(d, 1H), 3.50(s, 1H), 2.32(q, 1H), 1.91-2.01(m, 1H), 1.53-1.64(m, 3H), 1.40-1.51(m, 1H), 1.14-1.24(m, 1H), 1.07(t, 3H)

[2082] HPLC-MS :M/Z = 463, R_t = 1.82min.

[2083] 实施例 211

[2084] {2-[3-环戊基甲基-3-(3-异丁酰基氨基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2085]



[2086] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 N-(3-氨基-苯基)-异丁酰胺、环戊烷甲醛和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基) 乙酸乙酯,通过 {2-[3-环戊基甲基-3-(3-异丁酰基氨基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

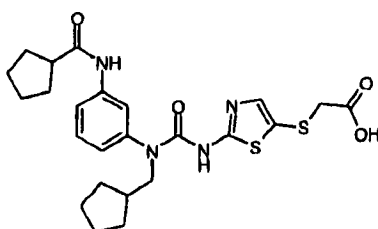
[2087] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.96 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.15-1.27 (m, 1H), 1.09 (d, 3H)

[2088] HPLC-MS :M/Z = 477, Rt = 1,92min.

[2089] 实施例 212

[2090] (2-{3-[3-(环戊烷羰基-氨基)-苯基]-3-环戊基甲基-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[2091]



[2092] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用 N-(3-氨基-苯基)-环戊烷甲酰胺、环戊烷甲醛和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基) 乙酸乙酯,通过 (2-{3-[3-(环戊烷羰基-氨基)-苯基]-3-环戊基甲基-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备标题化合物。

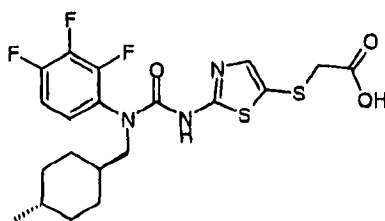
[2093] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.00 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.77 (dq, 1H), 1.91-2.02 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.65-1.71 (m, 3H), 1.53-1.62 (m, 3H), 1.40-1.49 (m, 1H), 1.14-1.25 (m, 1H)

[2094] HPLC-MS :M/Z = 503, Rt = 2,09min

[2095] 实施例 213

[2096] {2-[3-(反式-4-甲基-环己基甲基)-3-(2,3,4-三氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2097]



[2098] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用反式-4-甲基-环己基甲基-(2,3,4-三氟苯基)-胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基) 乙酸乙酯,通过 {2-[3-(反式-4-甲基-环己基甲基)-3-(2,3,4-三氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[2099] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.31-7.43 (m, 3H), 3.55 (d, 1H), 3.50 (s, 1H),

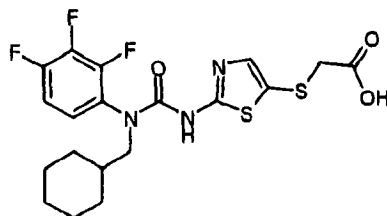
1.65 (t, 3H), 1.20-1.38 (m, 1H), 0.87-0.99 (m, 1H), 0.83 (d, 3H), 0.74-0.86 (m, 1H)

[2100] HPLC-MS :M/Z = 474, Rt = 2, 41min. ,

[2101] 实施例 214

[2102] {2-[3- 环己基甲基 -3-(2,3,4- 三氟 - 苯基)- 脲基]- 噻唑 -5- 基硫基 }- 乙酸

[2103]



[2104] 按类似于所述合成 {2-[3- 环戊基甲基 -3-(4- 甲磺酰基 - 苯基)- 脲基]- 噻唑 -4- 基 }- 乙酸方法,用 (甲基 - 环己基甲基 -(2,3,4- 三氟苯基)- 胺和 (2- 氨基 - 噻唑 -5- 基硫基) 乙酸乙酯,通过 {2-[3-(环己基甲基)-3-(2,3,4- 三氟 - 苯基)- 脲基]- 噻唑 -5- 基硫基 }- 乙酸乙酯制备标题化合物。

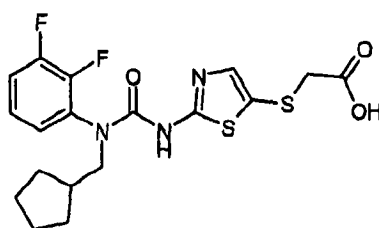
[2105] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.31-7.44 (m, 3H), 3.55 (d, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.56-1.70 (m, 3H), 1.34-1.47 (m, 1H), 1.06-1.20 (m, 3H), 0.85-1.00 (m, 1H)

[2106] HPLC-MS :M/Z = 460, Rt = 2, 32min. ,

[2107] 实施例 215

[2108] {2-[3- 环戊基甲基 -3-(2,3- 二氟 - 苯基)- 脲基]- 噻唑 -5- 基硫基 }- 乙酸

[2109]



[2110] 按类似于所述合成 {2-[3- 环戊基甲基 -3-(4- 甲磺酰基 - 苯基)- 脲基]- 噻唑 -4- 基 }- 乙酸方法,用 (甲基 - 环己基甲基 -(2,3- 二氟苯基)- 胺和 (2- 氨基 - 噻唑 -5- 基硫基) 乙酸乙酯,通过 {2-[3-(环己基甲基)-3-(2,3- 二氟 - 苯基)- 脲基]- 噻唑 -5- 基硫基 }- 乙酸乙酯制备标题化合物。

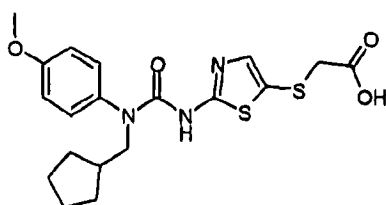
[2111] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.35-7.46 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.89-2.00 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.09-1.24 (m, 1H)

[2112] HPLC-MS :M/Z = 427, Rt = 2, 07min

[2113] 实施例 216

[2114] {2-[3- 环戊基甲基 -3-(4- 甲氧基 - 苯基)- 脲基]- 噻唑 -5- 基硫基 }- 乙酸

[2115]



[2116] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用(甲基-环己基甲基-(4-甲氧基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(环己基甲基)-3-(4-甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

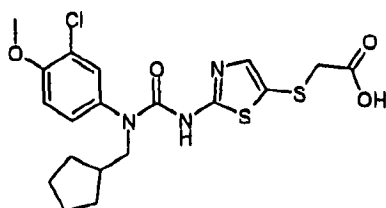
[2117] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.36(s, 1H), 7.22(d, 1H), 6.98(d, 1H), 3.78(s, 3H), 3.62(d, 1H), 3.49(s, 1H), 1.87-1.98(m, 1H), 1.52-1.64(m, 3H), 1.39-1.50(m, 1H), 1.13-1.24(m, 1H)

[2118] HPLC-MS :M/Z = 422, Rt = 2.03min.

[2119] 实施例 217

[2120] {2-[3-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2121]



[2122] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用(甲基-环己基甲基-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(环己基甲基)-3-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

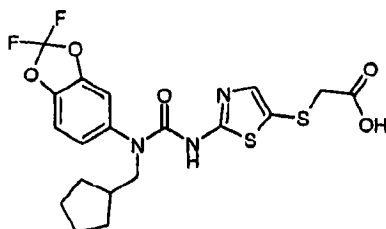
[2123] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.41(d, 1H), 7.37(s, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 3.88(s, 3H), 3.63(d, 1H), 3.49(s, 1H), 1.87-1.98(m, 1H), 1.52-1.64(m, 3H), 1.40-1.51(m, 1H), 1.12-1.23(m, 1H)

[2124] HPLC-MS :M/Z = 456, Rt = 2.16min.

[2125] 实施例 218

[2126] {2-[3-环戊基甲基-3-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2127]



[2128] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻

唑-4-基}-乙酸方法,用2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-环己基甲胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

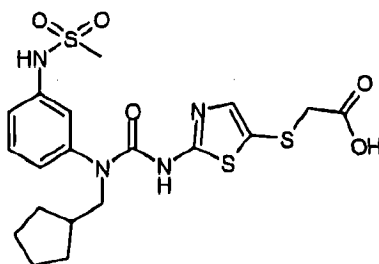
[2129] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.50(d, 1H), 7.44(d, 1H), 7.38(s, 1H), 7.15(dd, 1H), 3.66(d, 1H), 3.49(s, 1H), 1.89-1.99(m, 1H), 1.54-1.65(m, 3H), 1.40-1.52(m, 1H), 1.13-1.23(m, 1H)

[2130] HPLC-MS :M/Z = 472, Rt = 2, 24min.

[2131] 实施例 219

[2132] {2-[3-环戊基甲基-3-(3-甲磺酰基氨基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2133]



[2134] 按类似于所述合成{2-[3-环戊基甲基-3-(3,4-二氟-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用N-(3-氨基-苯基)-甲磺酰胺、环戊烷甲醛和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(3-甲磺酰基氨基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

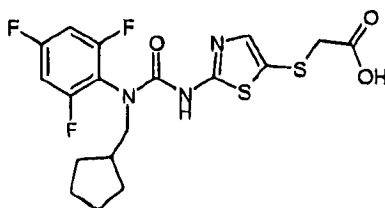
[2135] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.84(s, 1H), 7.35-7.41(m, 1H), 7.11-7.18(m, 1H), 7.04(d, 1H), 3.65(d, 1H), 3.50(s, 1H), 3.04(s, 3H), 1.91-2.02(m, 1H), 1.52-1.64(m, 3H), 1.39-1.50(m, 1H), 1.13-1.24(m, 1H)

[2136] HPLC-MS :M/Z = 485, Rt = 1, 78min

[2137] 实施例 220

[2138] {2-[3-环戊基甲基-3-(2,4,6-三氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2139]



[2140] 按类似于所述合成{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(2,4,6-三氟苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(2,4,6-三氟-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

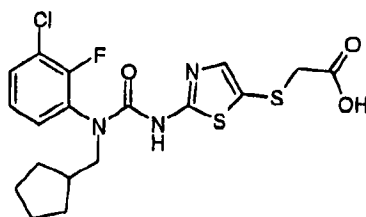
[2141] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.31-7.41(m, 3H), 3.35-3.61(m, 3H), 1.89-1.99(m, 1H), 1.52-1.63(m, 3H), 1.42-1.50(m, 1H), 1.13-1.24(m, 1H)

[2142] HPLC-MS :M/Z = 446, Rt = 2, 06min

[2143] 实施例 221

[2144] {2-[3-(3-氯-2-氟-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2145]



[2146] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(3-氯-2-氟-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 {2-[3-(3-氯-2-氟-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

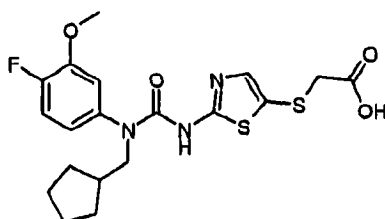
[2147] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53-7.62(m, 1H), 7.35-7.45(m, 1H), 7.27(t, 1H), 3.66(d, 1H), 3.51(s, 1H), 1.87-1.98(m, 1H), 1.52-1.64(m, 3H), 1.42-1.50(m, 1H), 1.12-1.23(m, 1H)

[2148] HPLC-MS :M/Z = 444, R_t = 2, 11min

[2149] 实施例 222

[2150] {2-[3-环戊基甲基-3-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2151]



[2152] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 {2-[3-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

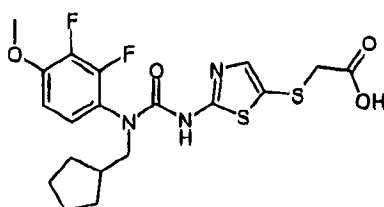
[2153] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.38(s, 1H), 7.24(dd, 1H), 7.13(dd, 1H), 6.84-6.90(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.66(d, 1H), 3.49(s, 1H), 1.90-2.01(m, 1H), 1.54-1.65(m, 3H), 1.40-1.51(m, 1H), 1.13-1.24(m, 1H)

[2154] HPLC-MS :M/Z = 440, R_t = 2, 02min.

[2155] 实施例 223

[2156] {2-[3-环戊基甲基-3-(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2157]



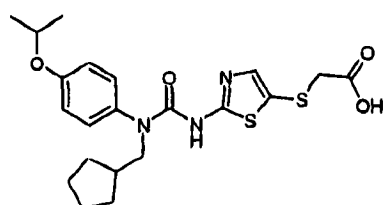
[2158] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[2159] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.38 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (d, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.13-1.23 (m, 1H)

[2160] HPLC-MS :M/Z = 458. R_t = 2.07min.

[2161] 实施例 224

[2162] {2-[3-环戊基甲基-3-(4-异丙氧基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸
[2163]



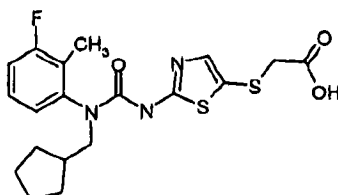
[2164] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(4-异丙氧基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(4-异丙氧基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[2165] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 3H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.29 (d, 3H), 1.13-1.24 (m, 1H)

[2166] HPLC-MS :M/Z = 450, R_t = 2.18min.

[2167] 实施例 225

[2168] {2-[3-环戊基甲基-3-(3-氟-2-甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸
[2169]



[2170] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(3-氟-2-甲基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-环戊基甲基-3-(3-氟-2-甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

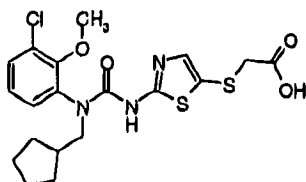
[2171] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.36 (s, 1H), 7.26–7.32 (m, 1H), 7.14–7.22 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.74–3.86 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.35–3.43 (m, 1H), 2.04 (d, 3H), 1.92–2.01 (m, 1H), 1.53–1.65 (m, 4H), 1.41–1.51 (m, 2H), 1.14–1.26 (m, 2H)

[2172] HPLC-MS :M/Z = 424, Rt = 2, 10min.

[2173] 实施例 226

[2174] {2-[3-(3-氯-2-甲氧基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2175]



[2176] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(3-氯-2-甲氧基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 {2-[3-(3-氯-2-甲氧基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

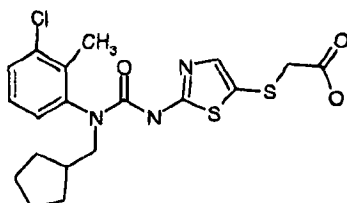
[2177] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47–7.51 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23–7.27 (m, 1H), 7.16–7.20 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 1.88–1.98 (m, 1H), 1.53–1.64 (m, 4H), 1.40–1.50 (m, 2H), 1.11–1.22 (m, 2H)

[2178] HPLC-MS :M/Z = 456, Rt = 2, 15min.

[2179] 实施例 227

[2180] {2-[3-(3-氯-2-甲基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2181]



[2182] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(3-氯-2-甲基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过 {2-[3-(3-氯-2-甲基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

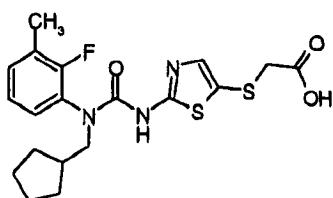
[2183] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26–7.31 (m, 1H), 7.21–7.25 (m, 1H), 3.78–3.87 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.91–2.01 (m, 1H), 1.53–1.65 (m, 4H), 1.41–1.51 (m, 2H), 1.14–1.26 (m, 2H)

[2184] HPLC-MS :M/Z = 439, Rt = 2, 23min.

[2185] 实施例 228

[2186] {2-[3-环戊基甲基-3-(2-氟-3-甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2187]



[2188] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(2-氟-3-甲基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(2-氟-3-甲基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

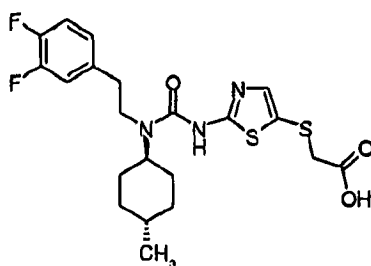
[2189] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.37 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 3.62 (d, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.26 (d, 3H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 4H), 1.40-1.49 (m, 2H), 1.13-1.24 (m, 2H)

[2190] HPLC-MS :M/Z = 424, Rt = 2, 12min.

[2191] 实施例 229

[2192] {2-[3-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2193]



[2194] 按所述合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸的方法,用 2-(3,4-二氟-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

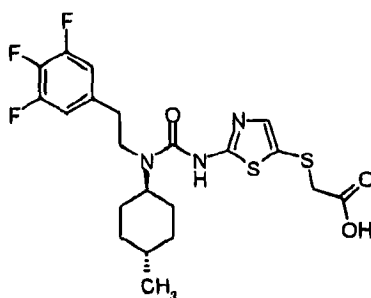
[2195] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.32 (s, 1H), 7.20-6.94 (m, 3H), 4.18-3.81 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.93-2.78 (m, 2H), 1.87-1.68 (m, 4H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.42-1.10 (m, 3H), 0.92 (d, 3H)

[2196] HPLC-MS :m/z = 470

[2197] 实施例 230

[2198] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(3,4,5-三氟-苯基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[2199]



[2200] 按所述合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸的方法,用 2-(3,4,5-三氟-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

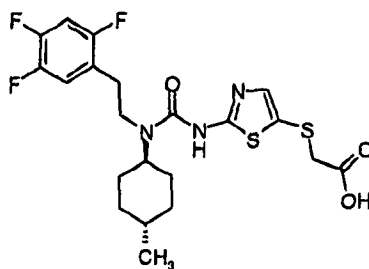
[2201] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.30 (s, 1H), 7.03-6.85 (m, 2H), 4.14-3.77 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.91-2.78 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 4H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.42-1.10 (m, 3H), 0.92 (d, 3H)

[2202] HPLC-MS :m/z = 488

[2203] 实施例 231

[2204] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2,4,5-三氟-苯基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[2205]



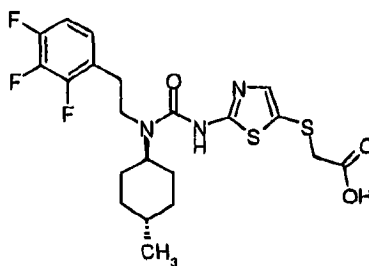
[2206] 按所述合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸方法,用 2-(2,4,5-三氟-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[2207] HPLC-MS :m/z = 488。

[2208] 实施例 232

[2209] (2-{3-(4-反式-甲基-环己基)-3-[2-(2,3,4-三氟-苯基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-乙酸

[2210]



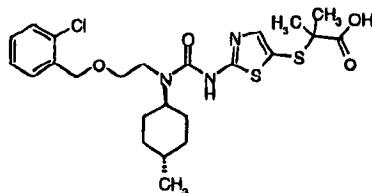
[2211] 按所述合成 {2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸的方法,用 2-(2,3,4-三氟-苯基)-乙醇、4-反式-甲基-环己胺和 (2-氨基-噻唑-5-基硫基)-乙酸乙酯制备。

[2212] HPLC-MS :m/z = 488。

[2213] 实施例 233

[2214] 2-{2-[3-[2-(2-氯-苄氧基)-乙基]-3-(4-反式-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸

[2215]



[2216] 按所述合成 {2-[3-[2-(4- 氟 -2- 三氟甲基 - 苄氧基) - 乙基]-3-(4- 反式 - 甲基 - 环己基) - 脲基] - 噻唑 -5- 基硫基} - 乙酸的方法, 用 2- 氯 - 苄基溴、(2- 羟基 - 乙基) - (4- 反式 - 甲基 - 环己基) - 氨基甲酸叔丁酯和 2-(2- 氨基 - 噻唑 -5- 基硫基) - 2- 甲基 - 丙酸乙酯制备。

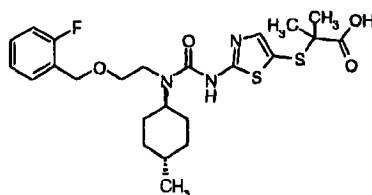
[2217] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 7.53-7.49 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.36-1.22 (m, 1H), 1.11-0.95 (m, 2H), 0.86 (d, 3H)

[2218] HPLC-MS :m/z = 526

[2219] 实施例 234

[2220] 2-{2-[3-[2-(2- 氟 - 苄氧基) - 乙基]-3-(4- 反式 - 甲基 - 环己基) - 脲基] - 噻唑 -5- 基硫基} - 2- 甲基 - 丙酸

[2221]



[2222] 按所述合成 {2-[3-[2-(4- 氟 -2- 三氟甲基 - 苄氧基) - 乙基]-3-(4- 反式 - 甲基 - 环己基) - 脲基] - 噻唑 -5- 基硫基} - 乙酸的方法, 用 2- 氟 - 苄基溴、(2- 羟基 - 乙基) - (4- 反式 - 甲基 - 环己基) - 氨基甲酸叔丁酯和 2-(2- 氨基 - 噻唑 -5- 基硫基) - 2- 甲基 - 丙酸乙酯制备。

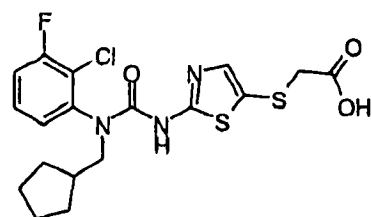
[2223] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 7.48-7.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.36-1.23 (m, 1H), 1.10-0.95 (m, 2H), 0.86 (d, 3H)

[2224] HPLC-MS :m/z = 510

[2225] 实施例 235

[2226] {2-[3-(2- 氯 -3- 氟 - 苯基) -3- 环戊基甲基 - 脲基] - 噻唑 -5- 基硫基} - 乙酸

[2227]



[2228] 按类似于所述合成 {2-[3- 环戊基甲基 -3-(4- 甲磺酰基 - 苯基) - 脲基] - 噻

唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(2-氯-3-氟-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(2-氯-3-氟-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

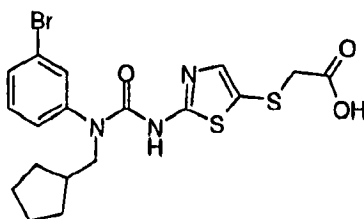
[2229] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.67(dd, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.37(s, 1H), 3.63(d, 2H), 3.50(s, 2H), 1.87-1.97(m, 1H), 1.51-1.64(m, 4H), 1.40-1.50(m, 2H), 1.11-1.21(m, 2H)

[2230] HPLC-MS :M/Z = 425, Rt = 1.82min.

[2231] 实施例 236

[2232] {2-[3-(3-溴-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2233]



[2234] 按类似于所述合成{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(3-溴-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(3-溴-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

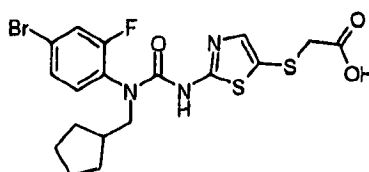
[2235] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.55(t, 1H), 7.50(d, 1H), 7.30-7.39(m, 3H), 3.71(d, 2H), 3.50(s, 2H), 1.88-1.97(m, 1H), 1.52-1.63(m, 4H), 1.40-1.49(m, 2H), 1.12-1.20(m, 2H)

[2236] HPLC-MS :M/Z = 470, Rt = 2.19min.

[2237] 实施例 237

[2238] {2-[3-(4-溴-2-氟-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2239]



[2240] 按类似于所述合成{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(4-溴-2-氟-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(4-溴-2-氟-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

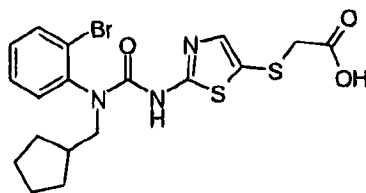
[2241] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.67(dd, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.37(s, 1H), 3.63(d, 2H), 3.50(s, 2H), 1.87-1.97(m, 1H), 1.51-1.64(m, 4H), 1.40-1.50(m, 2H), 1.11-1.21(m, 2H)

[2242] HPLC-MS :M/Z = 488, Rt = 2.25min.

[2243] 实施例 238

[2244] {2-[3-(2-溴-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2245]



[2246] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(2-溴-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(2-溴-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

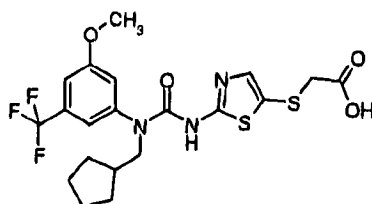
[2247] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.71-7.76 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 2H), 3.83-3.99 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.21-3.32 (m, 1H), 1.93-2.04 (m, 1H), 1.52-1.71 (m, 4H), 1.41-1.51 (m, 2H), 1.11-1.28 (m, 2H)

[2248] HPLC-MS :M/Z = 470, Rt = 2.18min.

[2249] 实施例 239

[2250] {2-[3-环戊基甲基-3-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2251]



[2252] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

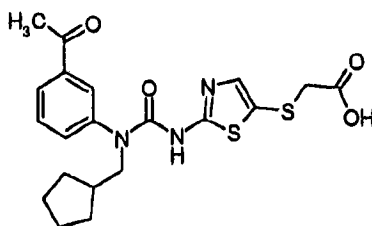
[2253] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.38 (s, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.19 (br. s., 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (d, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.51-1.64 (m, 4H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.12-1.23 (m, 2H)

[2254] HPLC-MS :M/Z = 490, Rt = 2.39min.

[2255] 实施例 240

[2256] {2-[3-(3-乙酰基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2257]



[2258] 按类似于所述合成 {2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用环戊基甲基-(3-乙酰基-苯基)-胺和(2-氨基-噻唑-5-基

硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(3-乙酰基-苯基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

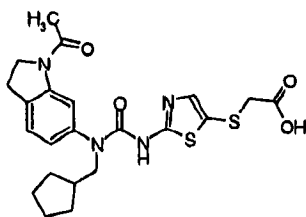
[2259] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86-7.92(m, 1H), 7.84(s, 1H), 7.54-7.60(m, 2H), 7.37(s, 1H), 3.75(d, 2H), 3.50(s, 2H), 2.60(s, 3H), 1.88-2.00(m, 1H), 1.51-1.64(m, 4H), 1.38-1.50(m, 2H), 1.12-1.24(m, 2H)

[2260] HPLC-MS :M/Z = 434, Rt = 2.08min.

[2261] 实施例 241

[2262] {2-[3-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸

[2263]



[2264] 按类似于所述合成{2-[3-环戊基甲基-3-(4-甲磺酰基-苯基)-脲基]-噻唑-4-基}-乙酸方法,用1-[6-(环戊基甲基-氨基)-2,3-二氢-吡啶-1-基]-乙酮和(2-氨基-噻唑-5-基硫基)乙酸乙酯,通过{2-[3-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-3-环戊基甲基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸乙酯制备标题化合物。

[2265] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) ppm 7.92(d, 1H), 7.35(s, 1H), 7.26(d, 1H), 6.92(dd, 1H), 4.14(t, 2H), 3.63(d, 2H), 3.49(s, 2H), 3.16(t, 2H), 2.16(s, 3H), 1.90-2.01(m, 1H), 1.51-1.65(m, 4H), 1.39-1.50(m, 2H), 1.14-1.24(m, 2H).

[2266] HPLC-MS :M/Z = 475, Rt = 1.82min.

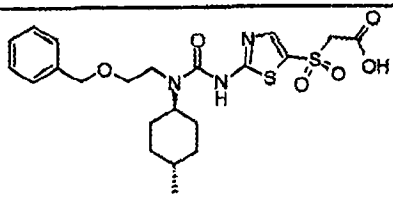
[2267] 实施例 242

[2268] 本发明其它化合物

[2269] 本发明其它化合物的非限定性实例列于表1。可按照表1中说明的用于各化合物的一种或多种所述方法I-K,制备本发明通式(I)化合物Aa-Bx。有时,所述反应可能不适用本发明公开范围中包括的各化合物。本领域技术人员可容易地认识到出现这种情况的化合物。在这些情况下,本领域技术人员通过已知的常规修改,可成功地进行这些反应,这些修改为适当保护干扰基团、改为其它常规试剂或对反应条件进行常规改进。或者,本文中公开的其它反应或其它常规反应将可适用于制备相应的本发明化合物。在所有的制备方法中,所有的原料均已知,或本领域技术人员可通过制备类似已知化合物的方法或通过本文中所述通用方法A-K制备。

[2270] 表1

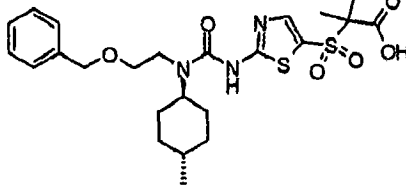
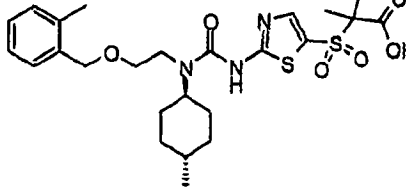
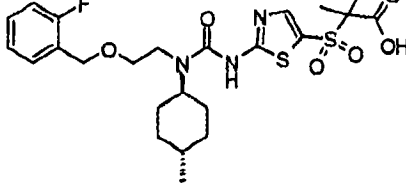
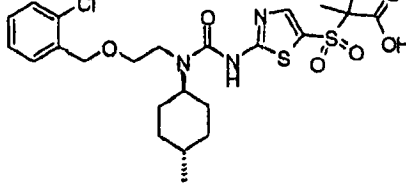
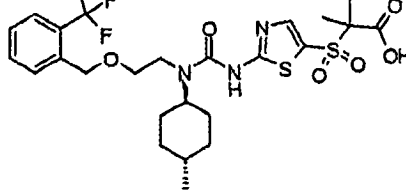
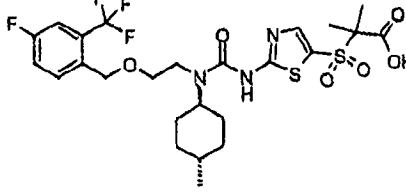
[2271]

化合物	结构	名称	方法
Aa		{2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸	(II)

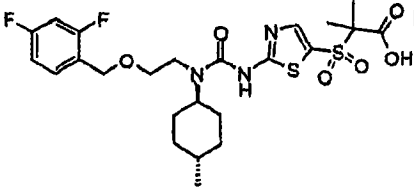
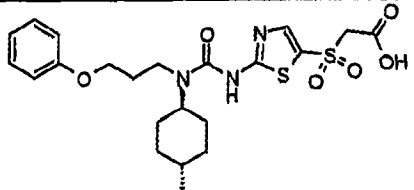
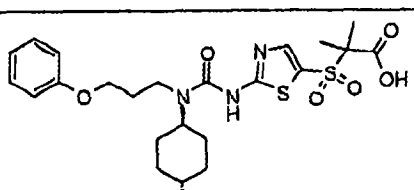
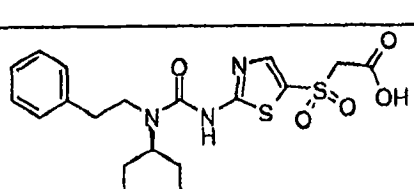
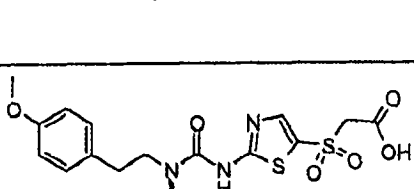
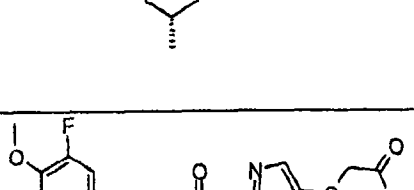
[2272]

Ab		{2-[3-[2-(2-甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸	(I)
Ac		{2-[3-[2-(2-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸	(I)
Ad		{2-[3-[2-(2-氯-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸	(I)
Ae		{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-[2-(2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸	(I)
Af		{2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸	(I)
Ag		{2-[3-[2-(2-氯-4-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸	(I)
Ah		{2-[3-[2-(2,4-二氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸	(I)

[2273]

Ai		2-{2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸	(I)
Aj		2-甲基-2-{2-[3-(2-(2-甲基-苄氧基)-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-丙酸	(I)
Ak		2-{2-[3-[2-(2-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸	(I)
Al		2-{2-[3-[2-(2-氯-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸	(I)
Am		2-甲基-2-(2-{3-(4-甲基-环己基)-3-[2-(2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-磺酰基)-丙酸	(I)
An		2-{2-[3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸	(I)

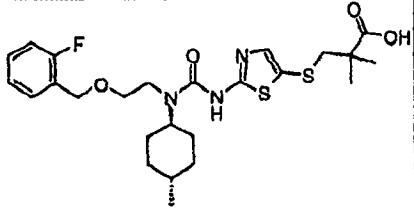
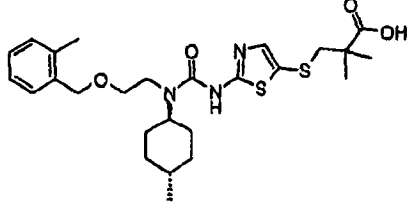
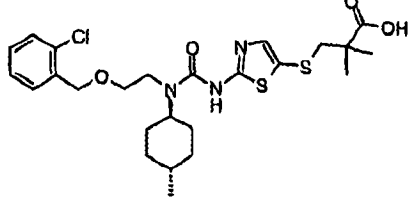
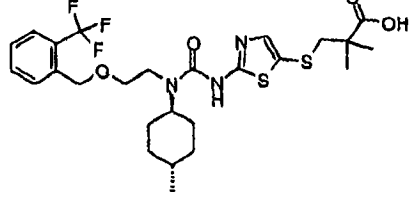
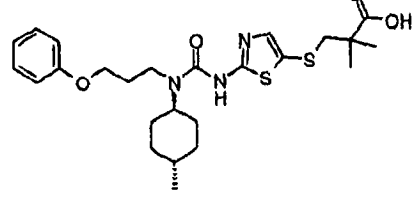
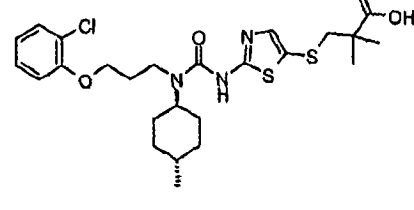
[2274]

Ao		2-{2-[3-[2-(2,4-二氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸	(I)
Ap		{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸	(I)
Aq		2-甲基-2-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-丙酸	(I)
Ar		{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸	(I)
As		{2-[3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸	(I)
At		{2-[3-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸	(I)

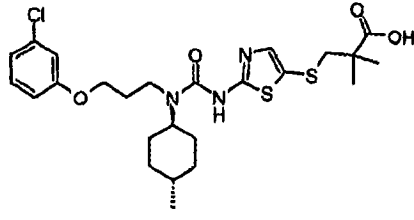
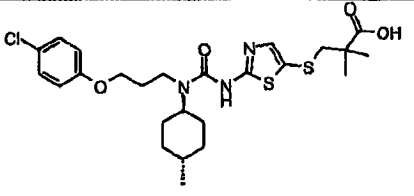
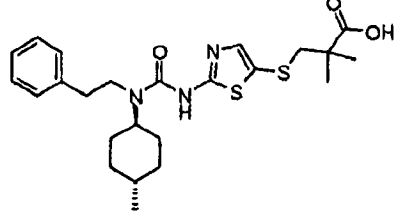
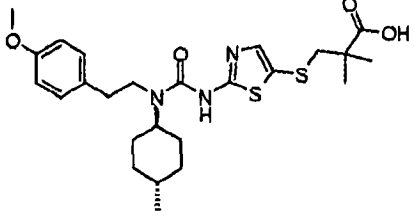
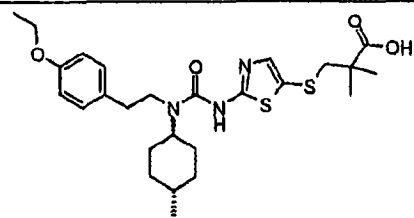
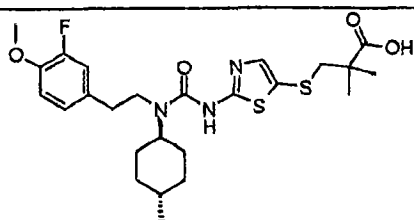
[2275]

Au		{2-[3-[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸	(I)
Av		2-甲基-2-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-丙酸	(I)
Aw		2-{2-[3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸	(I)
Ax		2-{2-[3-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸	(I)
Ay		2-{2-[3-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-2-甲基-丙酸	(I)
Az		3-{2-[3-(2-苄氧基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸	(J)

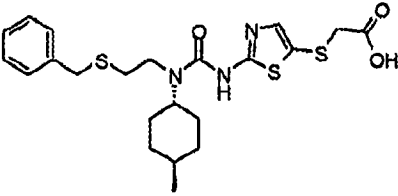
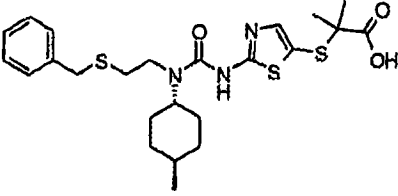
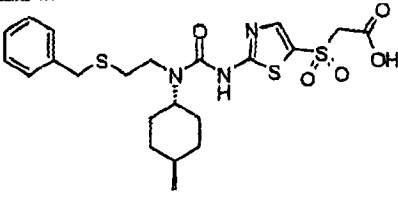
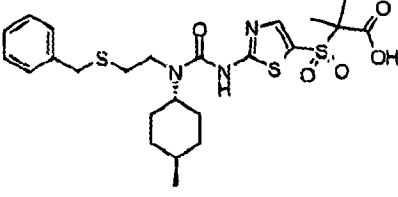
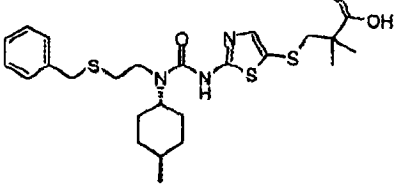
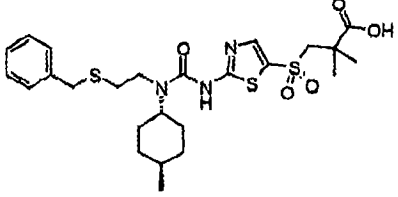
[2276]

Ba		3-{2-[3-[2-(2-氟-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸	(J)
Bb		2,2-二甲基-3-{2-[3-[2-(2-甲基-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸	(J)
Bc		3-{2-[3-[2-(2-氯-苄氧基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸	(J)
Bd		2,2-二甲基-3-(2-{3-(4-甲基-环己基)-3-[2-(2-三氟甲基-苄氧基)-乙基]-脲基}-噻唑-5-基硫基)-丙酸	(J)
Be		2,2-二甲基-3-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苄氧基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸	(J)
Bf		3-{2-[3-[3-(2-氯-苄氧基)-丙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸	(J)

[2277]

Bg		3-{2-[3-[3-(3-氯-苯氧基)-丙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸	(J)
Bh		3-{2-[3-[3-(4-氯-苯氧基)-丙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸	(J)
Bi		2,2-二甲基-3-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-苯乙基-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸	(J)
Bj		3-{2-[3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸	(J)
Bk		3-{2-[3-[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸	(J)
Bl		3-{2-[3-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基]-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸	(J)

[2278]

Bm		{2-[3-(2-苄硫基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸	(K)
Bn		2-{2-[3-(2-苄硫基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2-甲基-丙酸	(K)
Bo		{2-[3-(2-苄硫基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基磺基}-乙酸	(K) + (I)
Bp		2-{2-[3-(2-苄硫基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基磺基}-2-甲基-丙酸	(K) + (I)
Bq		3-{2-[3-(2-苄硫基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-2,2-二甲基-丙酸	(K) + (J)
Br		3-{2-[3-(2-苄硫基-乙基)-3-(4-甲基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基磺基}-2,2-二甲基-丙酸	(K) + (I)

Bs		2,2-二甲基-3-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯硫基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸	(K) + (J)
Bt		2,2-二甲基-3-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯硫基-丙基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-丙酸	(K) + (I) + (J)
Bu		{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯硫基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-乙酸	(K)
Bv		2-甲基-2-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯硫基-丙基)-脲基]-噻唑-5-基硫基}-丙酸	(K)
Bw		{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯硫基-丙基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-乙酸	(K) + (I)
Bx		2-甲基-2-{2-[3-(4-甲基-环己基)-3-(3-苯硫基-丙基)-脲基]-噻唑-5-磺酰基}-丙酸	(K) + (I)

[2279]