



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101023079 B

(45) 授权公告日 2010. 05. 05

(21) 申请号 200580031048. 8

(22) 申请日 2005. 09. 15

(30) 优先权数据

60/610, 655 2004. 09. 17 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 03. 15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2005/009926 2005. 09. 15

(87) PCT申请的公布数据

W02006/029862 EN 2006. 03. 23

(73) 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 罗伯特·阿兰·吉尔·古德诺

尼古拉斯·约翰·西尔韦斯托夫·于
比

诺尔曼·孔

李·阿波斯托·麦克德莫特

约翰·安松里·莫利泰尔尼 张筑明

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 程金山

(51) Int. Cl.

C07D 417/12 (2006. 01)

A61K 31/427 (2006. 01)

C07D 417/14 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 0183478 A1, 2001. 11. 08, 全文.

W0 9905117 A1, 1999. 02. 04, 全文.

审查员 雷琴

权利要求书 9 页 说明书 89 页

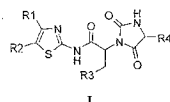
(54) 发明名称

用于治疗癌症的取代的乙内酰脲类化合物

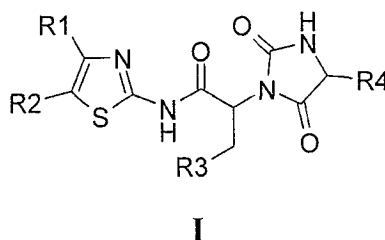
(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的化合物, 该化合物用于治疗以 MEK 活性过高为特征的疾病。因此, 该化合物用于治疗疾病如癌症、认知性和 CNS 病症和炎

性 / 自身免疫疾病。



1. 一种下式 I 的化合物：



其中

R^1 为 COR^5 ；

R^2 为氢；

R^3 选自：取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基和取代或未取代的杂环、芳基或杂芳基；

R^4 选自：取代或未取代的芳基或杂芳基；

R^5 选自： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或胺，其独立地被选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的取代基取代；

其中

“芳基”是指一价的、单环或双环的芳族碳环烷基；

“杂芳基”是指含有最多达两个环的芳族杂环系统；

“杂环”是指 5 至 8 元的单或双环的芳族或非芳族烃，其中 1 至 3 个碳原子被选自氮、氧或硫原子中的杂原子所代替；

C_{1-6} 烷基的取代基选自硫 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷基砷，卤素， C_{1-6} 烷氧基，和羟基；

取代的芳基或杂芳基的取代基选自羟基， C_{1-6} 烷氧基，羟基 C_{1-6} 烷氧基，卤素， C_{1-6} 烷基胺， C_{1-6} 烷氧基胺，磺酰胺，乙酰胺和甲磺酰基， C_{1-6} 烷基，硝基，氨基，氰基，苯基，甲硫基，甲基亚磺酰基，甲磺酰基和三氟甲基；

或其药用盐。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 为 COR^5 ，其中 R^5 为 C_{1-6} 烷氧基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^3 为苯基。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^3 为 2-丙基。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 R^4 为苯基。

6. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 为 COR^5 ，其中 R^5 为 C_{1-6} 烷氧基；并且 R^3 选自：苯基和 2-丙基。

7. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 为 COR^5 ，其中 R^5 为 C_{1-6} 烷氧基；且 R^4 为苯基。

8. 权利要求 1 的化合物，其中 R^5 为甲氧基。

9. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 为 COR^5 ，其中 R^5 为 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 为取代的芳基或取代的杂芳基；并且

R^4 为取代的芳基或取代的杂芳基。

10. 权利要求 9 的化合物，其中 R^5 为甲氧基。

11. 权利要求 1 的化合物，其选自：

2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-3-环己基-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-丙酰氨基]-噻

唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-己酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-2-苯基-乙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(R)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-(4-羟基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-4-甲硫基-丁酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-噻吩-2-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-4-苯基-丁酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(R)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(R)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-((R)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-萘-2-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-3-联苯-4-基-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-(2-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-呋喃-2-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-萘-2-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(4-羟基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(3-羟基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}

2-{(S)-2-[2,5-二氧代-4-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(2-氯-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(3-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}

基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(2,5-二氧化-4-(3-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(2,5-二氧化-4-(4-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(4-异丙基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(4-氯-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-呋喃-2-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-4-甲基-2-(4-萘-2-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(2,5-二氧化-4-噻吩-3-基-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(4-氟-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(3-碘-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(4-羟基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(3-羟基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[2,5-二氧化-4-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(2-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(2-氯-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(2-氟-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(3-氟-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(3-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-(3-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-(4-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[2-(2,5-二氧代-4-噻吩-3-基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(2,3-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(3,5-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(2,6-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(4-二甲基氨基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-(4-氰基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-(4-氨基甲酰基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-((S)-2-{2,5-二氧代-4-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-咪唑烷-1-基}-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-((S)-2-{(R)-4-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-2,5-二氧代-咪唑

烷-1-基}-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(4-甲硫基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(4-甲亚磺酰基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(2,5-二氧化-4-噻吩-2-基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(1H-吡啶-3-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(3,5-二甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-吡啶-3-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-(四氢-吡喃-4-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(4-甲磺酰氨基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(2,3-二氟-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[3-环戊基-(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

(S)-2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-环戊基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

(S)-2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-环丙基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

(S)-2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-4-甲磺酰基-丁酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-(3-氯-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-(2-氯-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-(3-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-(4-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-邻甲基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-2,3-二氢化茚-1-基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-氟-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(3-甲氧羰基甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-3-苯并噁唑-5-基-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯, 异构体 1；

2-{(S)-3-苯并噁唑-5-基-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯, 异构体 2；

2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-二甲基氨基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯, 异构体 1；

2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-二甲基氨基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯, 异构体 2；

2-{(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-4-基丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-噻唑-4-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-4-基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-呋

喃-2-基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-吡啶-3-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(S)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(3,5-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-((R)-4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-环丙基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-((R)-4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-环戊基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[3-环戊基-(S)-2-[(R)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-噻吩-3-基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-2-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-(2,5-二氧代-(R)-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-氟-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[3-(3,5-二氟-苯基)-(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-氟-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{3-(2-甲氧基-苯基)-(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(3-氟-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-{3-(3,4-二氟-苯基)-(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-((S)-2-[(R)-4-[4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻吩-2-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-4-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-2-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-4-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻吩-3-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-吡唑-1-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(R)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(S)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-((S)-2-[(R)-4-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(3-硝基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-硝基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-3-(4-氨基-苯基)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-3-(4-二甲基氨基-苯基)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-2-{4-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基}-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

2-[(S)-3-(2-氰基-苯基)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑

烷-1-基]-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯;

2-((S)-3-(2-氰基-苯基)-2-[4-[(R)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯;

2-[(S)-2-[4-((R)-4-乙氧基-苯基))-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯;

2-((S)-2-[(R)-4-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯;

2-[(S)-2-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯;

2-[(S)-2-[4-(3-异丙基-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯;

2-[(S)-2-[4-(3-乙基-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯;

2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺;

(S)-N-(4-乙酰基-噻唑-2-基)-2-(2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰胺;

2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸酰胺;和

2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸二甲基酰胺。

12. 权利要求1的化合物在制备用于治疗由MEK1/2介导的疾病的药物中的应用。

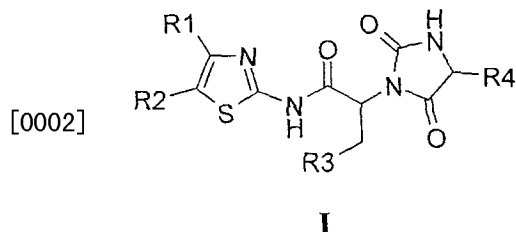
13. 根据权利要求12的应用,其中将权利要求1的化合物用于制备用于治疗癌症的药物。

14. 一种用于由MEK1/2介导的疾病的药物组合物,该药物组合物包含权利要求1的化合物和药用载体或赋形剂。

用于治疗癌症的取代的乙内酰脲类化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及下式 I 的乙内酰脲衍生物：



[0003] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 下面定义。

[0004] 该化合物具有作为通常称作 MEK1 和 MEK2 的两种蛋白激酶的抑制剂的活性，用于治疗人类疾病如癌症。MEK 是 MAP 激酶 / ERK 激酶的通用缩写，所述的 MAP 激酶 / ERK 激酶又是促分裂原活化蛋白 / 胞外信号调节激酶激酶的缩写。有时也将 MEK 称作 MAPK 激酶或 MAP 激酶激酶。

[0005] 发明背景

[0006] 癌症是以具有非限制性生长、局部膨胀和全身转移潜力的恶性细胞和肿瘤增殖为特征的疾病。这种不受控制的生长来源于与正常细胞中发现的那些不同的信号转导途径和对各种生长因子响应的异常。这些异常包括在信号级联放大中的一种或多种信号蛋白的内在活性或细胞浓度的改变。这些改变经常是由可以导致细胞内假的促细胞分裂信号的胞内信号蛋白的遗传突变或过度表达所导致的。

[0007] 促分裂原活化蛋白 (MAP) 激酶途径表示参与人类癌症的发展和进程的被最佳表征的信号转导途径之一 (J. M. English 等, Trends in Pharm. Sci. 2002, 23(1), 40)。该途径，通过 Ras/Raf/MEK/ERK 信号级联放大，负责将促细胞分裂信号从细胞表面传送并且放大到细胞核，在此活化的转录因子调节基因表达并且确定细胞命运。该途径的组成型活化对于诱导细胞转化是足够的。由于异常受体酪氨酸激酶活化、Ras 突变或 Raf 突变导致的 MAP 激酶途径的异常调节活化已经经常在人类癌症中发现，并且代表确定异常生长控制的主要因素。在人类癌中，Ras 突变是常见的，已在约 30% 的癌症中被鉴定出 (J. L. Bos, Cancer Res. 1989, 49, 4682)。Ras 族的 GTPase 酶蛋白 (将鸟苷三磷酸转化为鸟苷二磷酸的蛋白) 将信号从活化生长因子受体转播到下游的胞内伙伴。由活性膜结合的 Ras 募集的靶点中占优势的是 Raf 族丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶。Raf 族由起 Ras 下游效应物作用的三种相关激酶 (A-、B- 和 C-Raf) 构成。Ras- 介导的 Raf 活化又引发 MEK1 和 MEK2 (MAP/ERK 激酶 1 和 2) 的活化，其又将同时在酪氨酸 -185 和苏氨酸 -183 上将 ERK1 和 ERK2 (胞外信号调节激酶 1 和 2) 磷酸化。活化的 ERK1 和 ERK2 在细胞核中移位和累积，在此它们可以磷酸化各种底物，包括控制细胞生长和存活的转录因子 (A. Bonni 等, Science 1999, 286, 1358)。近来，在激酶结构域中的 B-Raf 体细胞突变也发现于 66% 的恶性黑素瘤中，并且在更宽范围的人类癌症中以更低的频率被发现 (H. Davies 等, Nature 2002, 417, 949)。如同突变的 Ras，在各种动物模型中，组成型活性的突变 Raf 可以转化体外的细胞，并且诱发癌 (H. Davies 等, Nature 2002, 417, 949)。考虑到 Ras/Raf/MEK/ERK 途径在人类癌症发展中的重要性，此信

号级联放大中的激酶组分是作为用于调节癌症和其它增殖性疾病中的疾病进展的潜在重要靶点而出现的 (R. Herrera 等, Trends Mol. Med. 2002, 8(4, Suppl.), S27)。

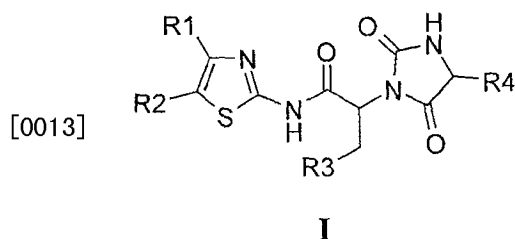
[0008] MEK1 和 MEK2 是磷酸化各种 MAP 激酶的苏氨酸和酪氨酸残基的更大家族的双特异性激酶 (MEK1-7) 的成员。MEK1 和 MEK2 由不同的基因编码,但它们共享在 C-末端催化激酶结构域和大部分 N-末端调节域两者内的高同源性 (80%) (C. F. Zheng 等, J. Biol. Chem. 1993, 268, 11435)。在人类癌症中还没有发现致癌形式的 MEK1 和 2。但是,已经表明 MEK 的组成型活化导致细胞转化 (S. Cowley 等, Cell 1994, 77, 841)。除了 Raf 之外,MEK 也可以被其它致癌基因活化。迄今为止,MEK1 和 2 唯一已知的底物是 ERK1 和 2 (R. Seger 等, J. Biol. Chem. 1992, 267, 14373)。除了同时磷酸化酪氨酸和苏氨酸残基的独特能力外,这不常见的底物特异性还将 MEK1 和 2 置于信号转导级联系统中的关键点处,这使它们将许多胞外信号整合入 MAPK 途径中。

[0009] 用也称作 CI-1040 (Pfizer Inc., 描述于 PCT 公布 WO 99/01426) 的 MEK 抑制剂 2-(2-氯-4-碘-苯基氨基)-N-环丙基甲氧基-3,4-二氟-苯甲酰胺的在先报道的研究提供了以下进一步的证据,即,对于以 MEK 的活性过高为特征的癌症或其它人类疾病和由 MAPK 途径调节的疾病中的药理干涉,MEK1 和 2 代表有吸引力的靶点。

[0010] 早先已经报道了与本发明化合物相关的化合物为葡萄糖激酶活化剂 (F. Hoffmann-La Roche AG, PCT 公开 WO 01/83478)。早先已经报道的化合物被定义为:含有在乙内酰脲环和包括连同其它限定的取代基一道的未取代或取代的芳基环的另外的取代基之间的亚甲基间隔基 (CH_2 基团)。本发明要求保护的化合物定义为包括那些在乙内酰脲环和取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基环之间没有亚甲基间隔基的化合物。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明提供下 I 的化合物:



[0014] 其中

[0015] R^1 为 COR^5 ;

[0016] R^2 为氢;

[0017] R^3 选自:取代或未取代的烷基、链烯基或炔基、环烷基和取代或未取代的杂环、芳基或杂芳基;

[0018] R^4 选自:取代或未取代的芳基或杂芳基;

[0019] R^5 选自:低级烷基、低级烷氧基或胺,其独立地被选自氢、低级烷基和低级烷氧基中的取代基取代;

[0020] 所述的化合物的形式任选地为它们的外消旋物,它们的对映异构体,它们的非对映异构体或其混合物,

[0021] 或其药用盐或酯或前药。

[0022] “烷基”表示直链、支链或环状饱和脂族烃。优选地,烷基表示低级烷基,即, C_1 - C_6

烷基,并且包括甲基,乙基,丙基,异丙基,2-丙基,丁基,叔丁基,2-丁基,戊基,己基等。通常,低级烷基优选为C1-C4烷基,并且更优选为C1-C3烷基。最优选为异丙基或2-丙基。环烷基的实例是含有3至10个,优选3至7个碳原子的部分,包括环丙基,环戊基和环己基。作为在R³烷基、链烯基或炔基上的单-、二-或三-取代基,它可以包括硫烷基(thioalkyl),烷基砜,如甲基磺酰基,甲硫基,卤素,烷氧基,羟基,醛基,羧酰胺,腈,酮和羧酸和酯。

[0023] “芳基”是指一价的、单环或双环的芳族碳环烃基,优选6-10元芳族环系统。优选的芳基包括但不限于苯基,萘基,甲苯基和二甲苯基。

[0024] “杂芳基”是指含有最多达两个环的芳族杂环系统。优选的杂芳基包括但不限于噻吩基,呋喃基,吡咯基,吡啶基,吡啶,吡嗪基,噁唑基,噻唑基(thiazolyl),喹啉基,嘧啶基,咪唑基和四唑基。

[0025] 在作为双环的芳基或杂芳基的情况下,应当理解一个环可以是芳基,而另一个环是杂芳基,并且它们都可以是取代或未取代的。

[0026] “杂环”是指取代或未取代的5至8元的单或双环的芳族或非芳族烃,其中1至3个碳原子被选自氮、氧或硫原子中的杂原子所代替。实例包括吡咯烷-2-基;吡咯烷-3-基;咪唑-4-基;吡唑-3-基;吗啉-4-基等。

[0027] 作为在芳基或杂芳基环上的单-、二-或三-取代基,它可以包括:羟基,烷氧基,羟基烷氧基,卤素,烷基胺,烷氧基胺,磺酰胺,乙酰胺和甲磺酰基。其它的取代基包括烷基或含有如上所述的取代基的取代的烷基。其它的取代基选自:硝基,氨基,氰基,苯基,甲硫基,甲基亚磺酰基,甲磺酰基和三氟甲基。在多个取代基的情况下,它们也可以形成稠合到原始芳基或杂芳基环上的第二个环。优选的第二环包括但不限于选自下列中的第二环:[2,3]二氢苯并呋喃基:[2,2]二氟苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基;苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基和苯并[1,4]二氧杂环己烯基。

[0028] “烷氧基或低级烷氧基”是指与氧原子连接的上述低级烷基中的任何一种。典型的低级烷氧基包括甲氧基,乙氧基,异丙氧基或丙氧基,丁氧基等。还包括在烷氧基的含义中的有:多烷氧基侧链,如乙氧基乙氧基,甲氧基乙氧基,甲氧基乙氧基乙氧基等,以及取代的烷氧基侧链,如二甲基氨基乙氧基,二乙基氨基乙氧基,二甲氧基-磷酰基甲氧基等。

[0029] “药用酯”是指常规酯化的含有羧基的式I的化合物,该酯保留式I化合物的生物学功效和性质,并且在活体内(在有机体内)裂解为相应的活性羧酸。

[0030] 关于用于递送药物化合物的酯和应用的更多信息在Design of Prodrugs. Bundgaard Hans ed. (Elsevier, 1985) 中提供。还参见Ansel等, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995) 第108-109页;Krogsgaard-Larsen,等, Textbook of Drug Design and Development (2d Ed. 1996) 第152-191页。

[0031] “药用盐”指保留了本发明化合物的生物学效力和性质,并由合适的非毒性有机或无机酸或有机或无机碱形成的常规酸加成盐或碱加成盐。酸加成盐的实例包括从无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氢磺酸、磷酸和硝酸衍生的那些盐,和从有机酸如对-甲苯磺酸、水杨酸、甲磺酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、三氟乙酸等衍生的那些盐。碱加成盐的实例包括从铵、钾、钠和季铵的氢氧化物如氢氧化四甲铵衍生的那些盐。为了获得改善的化合物的物理和化学稳定性、吸湿性、流动性和溶解性,药物化合物(即,药)形成盐的化学修饰是药物化学家公知的技术。参见,例如Ansel等, Pharmaceutical Dosage

Forms and Drug Delivery Systems(第6版,1995)第196和1456-1457页。

[0032] “药用的”,如药用载体、赋形剂等,指对给药具体化合物的患者是药理学上可接受的、并基本上无毒性的。

[0033] “取代的”,如在被取代的芳基或杂芳基中,是指取代可以发生在一个或多个位置,并且除非另有说明,在每个取代位置的取代基独立地选自具体的选项。

[0034] “治疗有效量”是指明显抑制增殖和/或防止人类肿瘤细胞,包括人类肿瘤细胞系的分化的至少一种指定化合物的量。

[0035] 本发明的化合物可以用于治疗或控制细胞增殖性疾病,如炎性/自身免疫疾病如再狭窄,认知(cognitive)障碍如痴呆和阿尔茨海默氏病,CNS病症如神经病性疼痛,特别是肿瘤病症。这些化合物和含有所述化合物的制剂可以用于治疗或控制实体瘤,如乳房、直肠、肺和前列腺肿瘤。

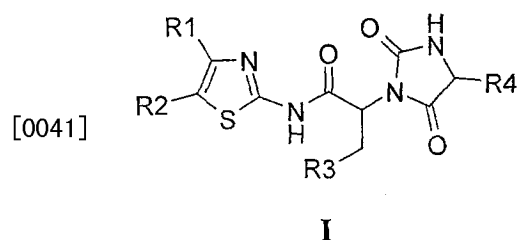
[0036] 式I的化合物以及它们的盐具有至少一个不对称碳原子,因此,可以是不同立体异构体的混合物形式存在。可以由已知的分离方法如色谱法分离各种异构体。

[0037] 按照本发明的化合物的治疗有效量指能够有效预防、减缓或改善被治疗患者疾病症状或延长治疗患者生存时间的量。本领域普通技术人员可以确定治疗有效量。

[0038] 按照本发明的化合物的治疗有效量或剂量可以在很宽的范围内变化,并可以根据本领域已知的方法确定。根据各具体病例的个体需要调节该剂量,所述个体需要包括给药的一种或多种具体化合物,给药途径,治疗的疾病状况,以及治疗的患者。一般说来,在对体重约70Kg的成人口服或肠胃外给药的情况下,日剂量约10mg至约10,000mg,优选约200mg至约1,000mg将是合适的,尽管当指示时上限可以被超过。日剂量可以作为单剂量或以分剂量给药,或者对于肠胃外给药,可以作为连续输注提供。

[0039] 发明详述

[0040] 本发明涉及下式I的化合物:



[0042] 其中

[0043] R^1 为 $CO R^5$;

[0044] R^2 为氢;

[0045] R^3 选自:取代或未取代的烷基、链烯基或炔基、环烷基和取代或未取代的杂环、芳基或杂芳基;

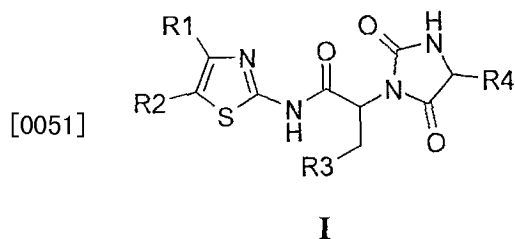
[0046] R^4 选自:取代或未取代的芳基或杂芳基;

[0047] R^5 选自:低级烷基、低级烷氧基或胺,其独立地被选自氢、低级烷基和低级烷氧基中的取代基取代;

[0048] 所述的化合物的形式任选地为它们的外消旋物,它们的对映异构体,它们的非对映异构体或其混合物,

[0049] 或其药用盐或酯或前药。

[0050] 优选地,本发明涉及下式 I 的化合物:



[0052] 其中

[0053] R^1 为 COR^5 ;

[0054] R^2 为氢;

[0055] R^3 选自:取代或未取代的烷基、链烯基或炔基、环烷基和取代或未取代的杂环、芳基或杂芳基;

[0056] R^4 选自:取代或未取代的芳基或杂芳基;

[0057] R^5 选自:低级烷基、低级烷氧基或胺,其被氢、低级烷基或低级烷氧基取代;

[0058] 及其药用盐、酯或前药。

[0059] 在式 I 的化合物中还优选的是以下的那些:其中 R^1 为 COR^5 ,其中 R^5 为低级烷氧基,并且最优选为甲氧基。

[0060] 在式 I 的化合物中还优选的是以下的那些:其中 R^3 为苯基。

[0061] 在式 I 的化合物中还优选的是以下的那些:其中 R^3 为丙基,并且最优选的是丙基或 2-丙基。

[0062] 在式 I 的化合物中还优选的是以下的那些:其中 R^4 为苯基。

[0063] 在式 I 的化合物中还优选的是以下的那些:其中 R^1 为 COR^5 ,其中 R^5 为低级烷氧基;且 R^3 选自:苯基、丙基和 2-丙基。

[0064] 在式 I 的化合物中还优选的是以下的那些:其中 R^1 为 COR^5 ,其中 R^5 为低级烷氧基;并且 R^4 为苯基。

[0065] 在式 I 的化合物中还优选的是以下的那些:其中

[0066] R^1 为 COR^5 ,其中 R^5 为低级烷氧基,特别是甲氧基;

[0067] R^2 为氢;

[0068] R^3 为取代的芳基或取代的杂芳基;

[0069] R^4 为取代的芳基或取代的杂芳基。

[0070] 特别优选的是下列式的化合物:

[0071] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0072] 2-[(S)-3-环己基-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0073] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-己酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0074] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-2-苯基-乙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0075] 2-[(R)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-(4-羟基-苯基)-丙

酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0076] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-4-甲硫基-丁酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0077] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-噻吩-2-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0078] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-4-苯基-丁酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0079] 2-[(R)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0080] 2-[(R)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0081] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0082] 2-[(S)-2-((R)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0083] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-萘-2-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0084] 2-[(S)-3-联苯-4-基-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0085] 2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-(2-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0086] 2-[(S)-2-(4-呋喃-2-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0087] 2-[(S)-2-(4-萘-2-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0088] 2-[(S)-2-[4-(4-羟基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0089] 2-[(S)-2-[4-(3-羟基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0090] 2-[(S)-2-[2,5-二氧代-4-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0091] 2-[(S)-2-[4-(2-氯-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0092] 2-[(S)-2-[4-(3-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0093] 2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-(3-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0094] 2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-(4-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0095] 2-[(S)-2-[4-(4-异丙基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0096] 2-[(S)-2-[4-(4-氯-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0097] 2-[(S)-2-[4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0098] 2-[(S)-2-(4-呋喃-2-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0099] 2-[(S)-4-甲基-2-(4-萘-2-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0100] 2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-噻吩-3-基-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0101] 2-[(S)-2-[4-(4-氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0102] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0103] 2-[(S)-2-[4-(3-碘-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0104] 2-[(S)-2-[4-(4-羟基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0105] 2-[(S)-2-[4-(3-羟基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0106] 2-[(S)-2-[2,5-二氧代-4-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0107] 2-[(S)-2-[4-(2-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0108] 2-[(S)-2-[4-(2-氯-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0109] 2-[(S)-2-[4-(2-氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0110] 2-[(S)-2-[4-(3-氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0111] 2-[(S)-2-[4-(3-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0112] 2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-(3-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0113] 2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-(4-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0114] 2-[2-(2,5-二氧代-4-噻吩-3-基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻

唑-4-羧酸甲酯；

[0115] 2-{(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0116] 2-{(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0117] 2-{(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0118] 2-{(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0119] 2-{(S)-2-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0120] 2-{(S)-2-[4-(2,3-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0121] 2-{(S)-2-[4-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0122] 2-{(S)-2-[4-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0123] 2-{(S)-2-[4-(3,5-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0124] 2-{(S)-2-[4-(2,6-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0125] 2-{(S)-2-[4-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0126] 2-{(S)-2-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0127] 2-{(S)-2-[4-(4-二甲基氨基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0128] 2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0129] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-氨基甲酰基-苯基)-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0130] 2-((S)-2-{2,5-二氧代-4-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-咪唑烷-1-基}-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0131] 2-((S)-2-((R)-4-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0132] 2-{(S)-2-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0133] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0134] 2-[(S)-2-[4-(4-甲硫基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0135] 2-[(S)-2-[4-(4-甲亚磺酰基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0136] 2-[(S)-2-(2,5-二氧化-4-噻吩-2-基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0137] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(1H-吡啶-3-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0138] 2-[(S)-2-[4-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0139] 2-[(S)-2-[4-(3,5-二甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0140] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-吡啶-3-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0141] 2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-(四氢-吡喃-4-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0142] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0143] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(4-甲磺酰氨基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0144] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0145] 2-[(S)-2-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0146] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氟-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0147] 2-[(S)-2-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0148] 2-[3-环戊基-(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0149] (S)-2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-环戊基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0150] (S)-2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-环丙基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0151] (S)-2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-4-甲磺酰基-丁酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0152] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-(3-氯-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0153] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑

烷-1-基)-(2-氯-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0154] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0155] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-(3-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0156] 2-[(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0157] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-(4-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0158] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-邻甲苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0159] 2-{2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-2,3-二氢化茚-1-基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0160] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-氟-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0161] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0162] 2-[(2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(3-甲氧羰基甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0163] 2-{(S)-3-苯并噁唑-5-基-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯,异构体1；

[0164] 2-{(S)-3-苯并噁唑-5-基-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯,异构体2；

[0165] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-二甲基氨基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯,异构体1；

[0166] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-二甲基氨基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯,异构体2；

[0167] 2-{(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-4-基丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0168] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-噻唑-4-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0169] 2-{(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-4-基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0170] 2-{(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-呋喃-2-基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0171] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0172] 2-{(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-吡啶-3-基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0173] 2-[(S)-2-[(R)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0174] 2-[(S)-2-[(S)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0175] 2-[(S)-2-[(R)-4-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0176] 2-[(S)-2-[(R)-4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0177] 2-[(S)-2-[(R)-4-(3,5-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0178] 2-[(S)-2-[(R)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0179] 2-[(S)-2-[(R)-4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-环丙基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0180] 2-[(S)-2-[(R)-4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-环戊基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0181] 2-[(S)-2-[(R)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-环戊基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0182] 2-[(S)-2-[(S)-2,5-二氧代-4-噻吩-3-基-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0183] 2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-2-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0184] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0185] 2-[(S)-2-(2,5-二氧代-(R)-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0186] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0187] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-氟-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0188] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(3,5-二氟-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0189] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-氟-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0190] 2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0191] 2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0192] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧

代-咪唑烷-1-基]-3-(3-氟-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0193] 2-{3-(3,4-二氟-苯基)-(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0194] 2-((S)-2-[(R)-4-[4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0195] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-3-噻吩-2-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0196] 2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-4-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0197] 2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-2-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0198] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-4-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0199] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-3-噻吩-3-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0200] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-3-吡唑-1-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0201] 2-[(R)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0202] 2-[(S)-2-[(S)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0203] 2-((S)-2-[(R)-4-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0204] 2-[2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-3-(3-硝基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0205] 2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-3-(4-硝基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0206] 2-[(S)-3-(4-氨基-苯基)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0207] 2-[(S)-3-(4-二甲基氨基-苯基)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0208] 2-[(S)-2-[4-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0209] 2-[(S)-3-(2-氰基-苯基)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0210] 2-((S)-3-(2-氰基-苯基)-2-[4-[(R)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0211] 2-[(S)-2-[4-((R)-4-乙氧基-苯基))-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯；

[0212] 2-((S)-2-{(R)-4-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基}-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0213] 2-{(S)-2-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0214] 2-{(S)-2-[4-(3-异丙基-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0215] 2-{(S)-2-[4-(3-乙基-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯;

[0216] 2-{(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺;

[0217] (S)-N-(4-乙酰基-噻唑-2-基)-2-(2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰胺;

[0218] 2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸酰胺;和

[0219] 2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸二甲基酰胺。

[0220] 通过使用固相合成方法或使用溶液相反应条件,可以制备本发明中所要求保护的化合物。用于所述化合物的固相合成所采用的方法列于反应方案 1 和 2 中。用于所述化合物的溶液相合成所采用的方法列于反应方案 3 至 8 中,方案 8 包括在内。还包括在本发明中的有由如下所述的方法得到的或可得到的产物。

[0221] 本发明化合物的合成的几个步骤包括:将含有氨基酸的片断一次一个相继地或以所需要的次序连接至另一个氨基酸或其残基,或通过这样的程序,由该程序,首先常规地合成含有适宜氨基酸序列的肽片断,然后缩合以提供所需要的化合物。根据固相方法的一般原理 [Merrifield, R. B., J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 2149-2154; Barany 等, The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology, Vol. 2, Gross, E. and Meienhofer, J., Eds. Academic Press 1-284 (1980); Bunin, B., Combinatorial Index, Academic Press (1998)], 通过将需要的氨基酸残基一次一个结合入生长肽链中,可以进行本发明化合物的合成。

[0222] 肽化学合成所共用的有:用适宜的保护基保护各种氨基酸部分的活性侧链基团,这将防止在该位置处发生化学反应,直到最后除去保护基。通常还共用的有:在保护氨基酸或片断的 α 氨基的同时,使整体在羧基处反应,接着选择性除去 α 氨基保护基,并且使随后的反应在该位置处发生。虽然对于固相合成方法,下面提及具体的保护基,但是应当理解的是,可以由常规用于溶液相合成中的相应氨基酸的任何保护基保护每种氨基酸。

[0223] 例如,可以由适宜的保护基保护 α 氨基,所述的保护基选自:芳族氨基甲酸酯型保护基,如苄氧羰基 (Z) 和取代的苄氧羰基,如对-氯苄氧羰基,对-硝基苄氧羰基,对-联苯基-异丙氧羰基,9-苄基甲氧羰基 (Fmoc) 和对-甲氧基苄氧羰基 (Moz);脂族氨基甲酸酯型保护基,如叔-丁氧羰基 (Boc),二异丙基甲氧羰基,异丙氧羰基和烯丙氧羰基。在本发明的情况下,Fmoc 对于 α 氨基保护是最优选的。胍基可以由适宜的保护基保护,所述的保护基选自:硝基,对甲苯磺酰基 (Tos), Z, 五甲基色烷磺酰基 (Pmc), 金刚烷氧羰基和 Boc 保护。Pmc 对于精氨酸 (Arg) 是最优选的。

[0224] 可以采用按照由 Merrifield 或由 Bunin 所述的原理或通用方法（参考上面）的固相合成，制备本发明的化合物，尽管如上所述可以使用本领域中已知的其它等价化学合成技术。固相合成通过将 N-保护的氨基酸偶合到适宜的树脂而开始于肽的 C-末端。可以通过由酯键将 N-保护的氨基酸连接到对-苄氧基苄醇（Wang）树脂，或由 Fmoc-接头如 对-[（R，S）- α -[1-（9H-芴-9-基）-甲氧基甲酰氨基]-2,4-二甲基氧基苄基]-苄氧基乙酸（Rink 接头）之间的酰胺链连接到二苯甲基胺（BHA）树脂，来制备这样的原料。羟甲基树脂的制备是本领域中周知的。Wang 树脂载体是可商购的，并且通常在合成的适宜肽在 C-末端具有酯或取代的酰胺时使用。为了形成结合氨基酸的原料树脂，通过形成混合酸酐而活性 Fmoc N-保护的氨基酸，所述的混合酸酐又通过酯链与羟甲基树脂偶合。将几种试剂用来形成混合酸酐，其中优先活化源自 C-末端氨基酸的羰基，以由在 Wang 树脂中的羟甲基残基通过电子效应或位阻效应进行亲核攻击。例如，形成混合酸酐中使用的适宜化合物是三甲基乙酰氯，2,6-二氯苯甲酰氯和 2,4,6-三氯苯甲酰氯，优选 2,6-二氯苯甲酰氯。

[0225] 随后，然后通过使用 Fmoc 保护形式的氨基酸或类似物，用 2-5 当量的氨基酸和适宜的偶合试剂，将氨基酸或类似物偶合到 Wang 树脂上。在每次偶合后，可以将树脂洗涤和真空干燥。可以通过等份部分的脱保护氨基酸或仍然结合到树脂的肽的氨基酸分析或通过由光谱方法如 UV 分析测定 Fmoc 基团，来测定氨基酸在树脂上的负载。

[0226] 通过一个或两个循环来携带树脂，以相继地添加氨基酸。在每个循环中，在碱性条件下从树脂结合的氨基酸中除去 N-末端 Fmoc 保护基。在惰性溶剂如 N，N-二甲基甲酰胺中的仲胺碱如哌啶、哌嗪或吗啉，优选哌啶（20-40% v/v）对于该目的是特别有用的。在除去 α 氨基保护基之后，将随后保护的氨基酸以适宜的顺序逐步地偶合，得到 N-Fmoc 保护的肽-树脂。用于在肽的固相合成中的氨基酸偶合的活化试剂是本领域中周知的。例如，用于这些合成的适宜偶合试剂是[(苯并三唑-1-基)氧基]三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP)，[(苯并三唑-1-基)氧基]三(吡咯烷子基 (pyrrolidino))-磷六氟磷酸盐 (PyBOP)，O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HBTU)，和二异丙基碳酰亚胺 (DIC)，优选 HBTU 和 DIC。可以采用如由 Barany 和 Merrifield [The Peptides, Vol. 2, J. Meienhofer, ed., Academic Press, 1979, pp 1-284] 所述的其它活性试剂。在以下条件下合适地进行偶合：在惰性溶剂如 N，N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮，优选 N-甲基吡咯烷酮中，任选在使外消旋最小化并且提高反应速率的物质存在下。这些物质中，有 1-羟基苯并三唑 (HOBt)，3,4-二氢-3-羟基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪 (HOOBT)，1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAT) 和 N-羟基琥珀酰亚胺 (HOSu)。在本发明的情况下，优选 HOBt。

[0227] 用于典型偶合循环的草案如下（方法 A）：

	步骤	试剂	时间
	1	20% 哌啶/ <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	30 分钟
	2	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	3 × 30 秒
	3	甲醇	3 × 30 秒
[0228]	4	二氯甲烷	3 × 30 秒
	5	偶合	过夜
	6	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	3 × 30 秒
	7	甲醇	3 × 30 秒
	8	二氯甲烷	3 × 30 秒

[0229] 可以测量用于全部洗涤和偶合的试剂,其体积为例如 10-20ml/g 树脂。整个合成期间的反应可以由分析如 Kaiser 茚三酮试验监测,以确定完成的程度 [Kaiser 等 . Anal. Biochem. 1970, 34, 595-598]。

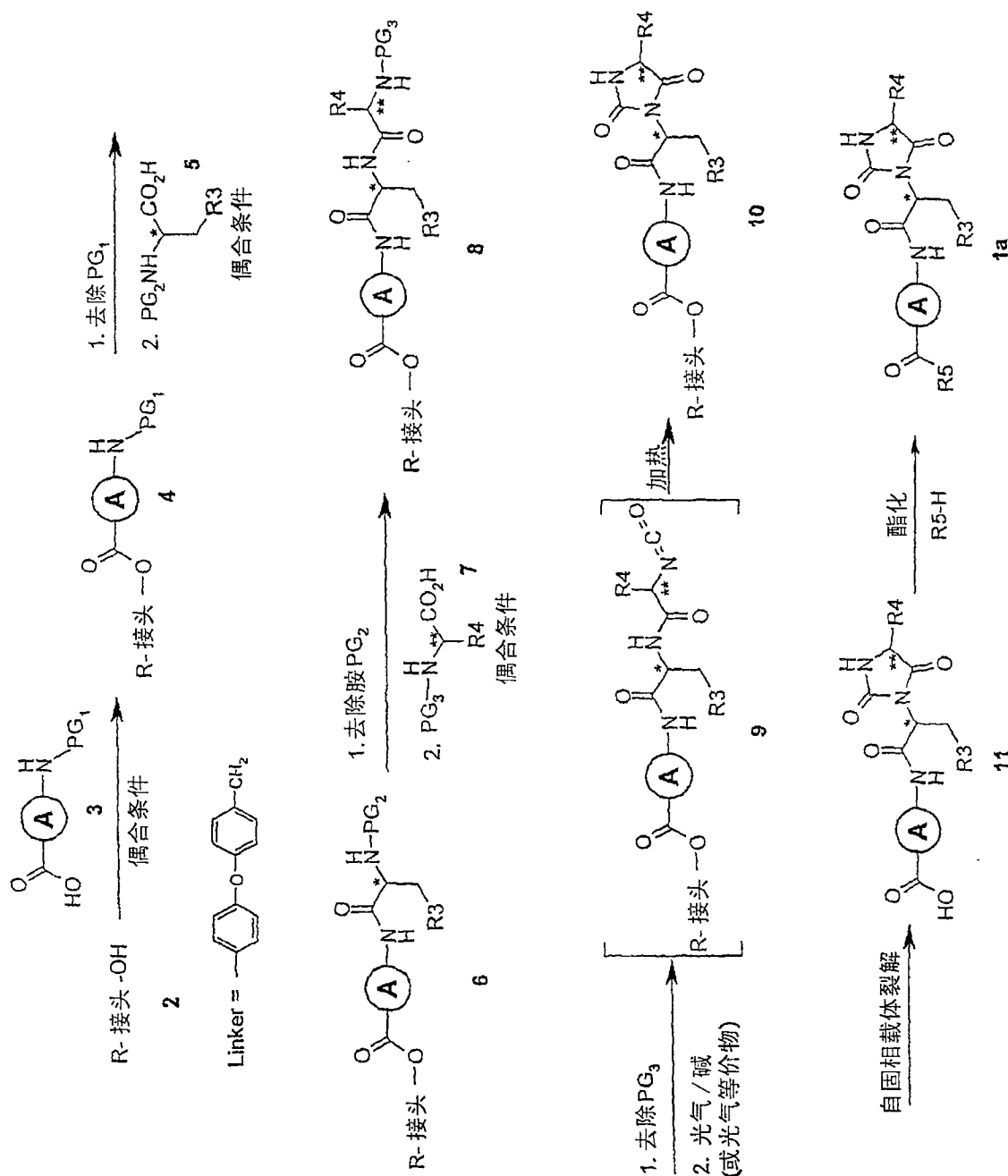
[0230] 在将需要数量的氨基酸单元组合到树脂上时,使用方法 A 中的步骤 1-4,可以裂开 N- 末端 Fmoc 基团,并且脱保护的胺与光气或光气等价物反应,生成异氰酸酯。在此转化中选择的试剂是氯甲酸三氯甲酯(双光气)。该反应在惰性溶剂例如二氯甲烷在质子受体存在下进行。当加热树脂结合的异氰酸酯时,发生环化,其中异氰酸酯部分与相邻酰胺基的氮缩合,生成 2,5- 二氧代咪唑烷环。

[0231] 通过下面的过程,条件从树脂中裂开所述的化合物,所述的条件也除去其它的保护基团,如果它们存在的话。将肽-树脂在以下条件摇动 60 分钟:在二氯甲烷中的三氟乙酸的混合物(1 : 1)中,任选在阳离子清除剂如乙二硫醇,二甲硫醚,茴香醚或三乙基硅烷存在下,在室温。可以将裂开溶液过滤以没有树脂,浓缩至干燥,然后将产物本身用于随后的转化。

[0232] 通过采用如上所述的典型固相反应程序,可以如方案 1 中所示制备通式 1a 的化合物,其中 R3 和 R4 如上所述,R5 为低级烷氧基,并且 PG₁、PG₂ 和 PG₃ 是胺保护基,其可以是也可以不是等量的,它们可以在与接头 -O 键相容的条件下除去。

[0233] 方案 1

[0234]



[0235] 方案 1, 通过在 Wang 树脂 2 和质子受体如三乙胺, 二异丙基乙胺或吡啶存在下, 优选在吡啶存在下, 用 2,6-二氯苯甲酰氯处理, 而将 N-保护的-氨基酸 3 转化为混合酸酐, 得到结构 4 的树脂结合的氨基酸。该反应方便地以下条件下进行: 在惰性溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮, 优选 N-甲基吡咯烷酮中, 在 0°C 至室温, 最方便地在室温。

[0236] 可以通过使用方法 A 中示出的方案,实现 4 向结构 6 的树脂结合的化合物的转化。因此,在结构 4 的树脂结合的氨基酸 N- 脱保护(在 PG₁ 为 Fmoc 时,用 N, N- 二甲基甲酰胺中的哌啶)后,然后将产物在 N- 甲基吡咯烷酮中的二异丙基碳酰亚胺和 HOBT 存在下,用结构 5 的 N- 保护的 α - 氨基酸酰化。脱保护和 N- 酰化在约 0℃ 和约室温之间的温度,优选在约室温进行。通过使用用于将通式 4 的化合物转化为通式 6 的化合物的上述偶合循环,将通式 5 的 N- 保护的 α - 氨基酸结合入通用结构 6 的树脂结合的化合物中。通过反复使用此反应次序,通过用通用结构 7 的 N- 保护的 α - 氨基酸脱保护和偶合,将通用结构 6 的化合物转化为通用结构 8 的化合物。

[0237] 将通式 8 的化合物中的 N- 末端保护基 PG₃ 除去, 并且释放出游离胺, 然后用光气或光气等价试剂反应, 最终以两步次序得到通用结构 10 的 2,5- 二氧化咪唑烷类。通过使用氯甲酸三氯甲酯 (双光气) 在下面的条件下方便地进行得到中间体异氰酸酯 9 的反应: 在惰性溶剂如卤代烃中, 在质子受体如吡啶, 三乙胺或二异丙基乙胺, 优选二异丙基乙胺存在下, 在约 0℃ 和约室温之间的温度, 优选在约室温。通过下面的方法进行中间体异氰酸酯的热诱导的环化: 在 50℃ 和混合物的回流温度之间的温度, 优选在约 70℃, 加热通用结构 9 的树脂结合的异氰酸酯在惰性溶剂如甲苯中的悬浮液, 得到通用结构 10 的树脂结合的化合物。

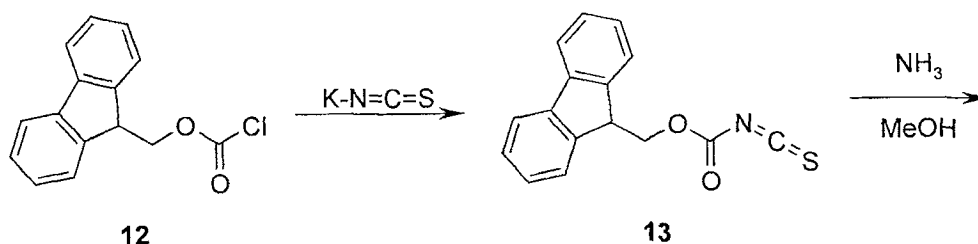
[0238] 通用结构 10 的组成的肽残基从固体载体上裂开得到通用结构 11 的羧酸是通过下面的方法实现的: 任选在阳离子清除剂和惰性共溶剂存在下, 将通式 10 的化合物在强酸如甲磺酸、氢氟酸或三氟乙酸, 优选三氟乙酸中的悬浮液摇动。在约 0℃ 和约室温之间的温度, 优选在约室温, 方便地进行该反应。

[0239] 为了完成该合成, 使通用结构 11 的羧酸与醇 (R₅-H, R₅ = 低级烷氧基) 反应, 生成通式 1a 的酯。通过使用有机化学领域中的普通技术人员所周知的许多方法, 可以完成酯化。使用偶合试剂, 例如许多有用的碳二亚胺中的一种, 优选水溶性 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺, 任选使用 R₅-H (R₅ = 低级烷氧基) 或 R₅-H 与惰性共溶剂如二氯甲烷的混合物作为反应介质, 从而方便地进行该转化。在约 0℃ 和约室温之间的温度, 优选在约室温, 进行该反应。

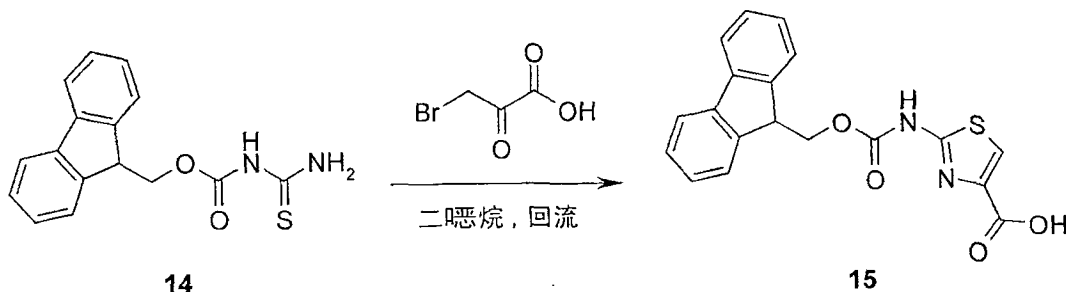
[0240] 在通式 5 和 7 的 N- 保护的 α- 氨基酸分别在标记为 * 和 ** 的位置含有手性中心的情况下, 在反应次序或化合物分离的过程中, 在这些位置的手性将维持到随后的衍生物中, 而在一个或两个手性中心不发生任何异构化。在一个或两个手性中心发生的任何异构化将降低在所涉及的手性中心处的立体化学纯度, 并且可能导致所涉及的中心的完全外消旋化。因此, 通过氨基酸 5 和 7 的构型的选择, 确定在通式 6、8、9、10 和 11 的中间体和通式 1a 的最终化合物中对于标记中心的适宜构型。

[0241] 在方案 1 中的通式 3、4、6、8、9、10、11 和 1a 的化合物中的基团 A 为在环的 2- 位具有胺取代基的噻唑的情况下, 合成方案的最终产物, 通式 1a 的化合物等同于通式 I 的化合物 (R₅ = 低级烷氧基)。用于代替方案 1 中的化合物 3 的 N-Fmoc- 氨基噻唑-4- 羧酸 15 的制备总结于方案 2 中, 并且已经由 Le, K. 等, Syn. Commun. 2004, 34 (10), 1891 报道。

[0242] 方案 2



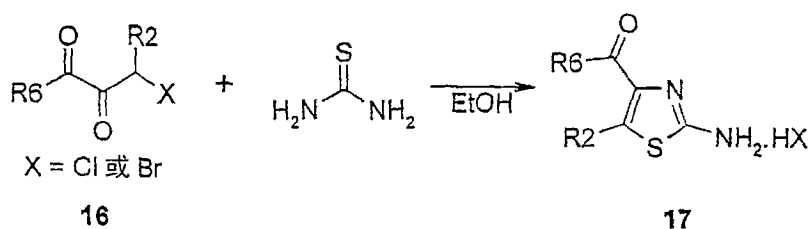
[0243]



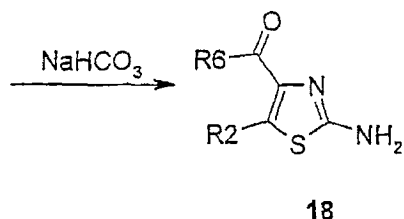
[0244] 首先,在惰性溶剂,优选乙酸乙酯中,在 0 和 5℃之间的温度,使 9-芴基甲氧碳酸氯(Fmoc 氯)12 与硫氰酸钾反应。然后,使该反应在 0 至 40℃的温度,优选在室温进行,得到 N-Fmoc-异氰酸酯 13。将 13 用在惰性溶剂如甲醇或乙醇,优选甲醇中的氨溶液在 0℃至室温,优选在 0℃处理,提供 N-Fmoc-硫脲 14。在方案 2 的最后一步中,然后使硫脲 14 与溴代丙酮酸反应,生成结构 15 的噻唑。该反应方便地在以下条件下进行:在惰性溶剂如环醚,例如四氢呋喃或二噁烷,优选二噁烷中,在从 40℃至混合物的回流温度的温度,优选在约 70℃。

[0245] 还可以采用与上面对固相合成所述的那些方法非常类似的溶液相方法,来制备本发明所要求保护的化合物。如方案 3 中所示,以适宜于通式 I. 的化合物的溶液相合成的形式,制备通式 18 的 2-氨基噻唑衍生物。

[0246] 方案 3



[0247]



[0248] 方案 3 中,R6 可以是烷基或烷氧,并且 R2 为氢或低级烷基。在 R6 为烷氧基的情况下,通式 16 的化合物是卤代丙酮酸的烷基酯衍生物。溴代丙酮酸乙酯是可商购的,并且可以用作化合物通式 16 的化合物 (R2 = H, R6 = 乙氧基, X = Br) 的具体实例。在将溴代丙酮酸乙酯与硫脲在惰性溶剂如乙醇中混合时,试剂缩合并环化,生成 2-氨基噻唑-4-羧酸乙酯,其从反应混合物中作为氢溴酸盐 17 (R2 = H, R6 = 乙氧基, X = Br) 沉淀出来,并且可以通过过滤以良好的收率和纯度直接从反应混合物中收集。用碳酸氢钠中和该盐,得到

作为游离碱 18 (R6 = 乙氧基) 的 2-氨基噻唑-4-羧酸乙酯, 然后将其如本文中所述的活性伯氨基处进一步官能化。

[0249] 在通式 18 的化合物中, R6 取代基与它连接的羰基一起等同于通式 I 的化合物中所示的取代基 R1, 并且 R6 取代基与如上所述的 R5 相同。对由通式 18 的化合物制备的衍生物, 相同的相关性也成立。

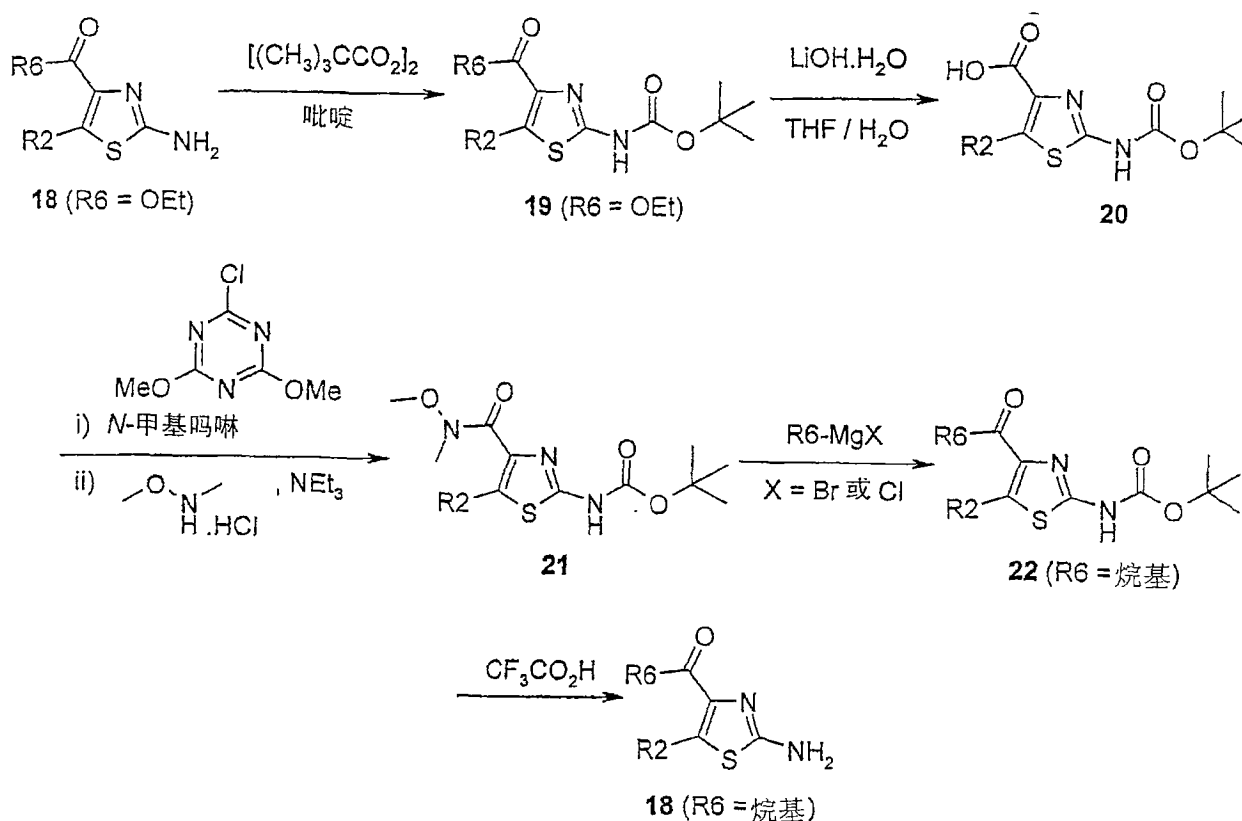
[0250] 在通式 18 的化合物中适宜的 R6 基团是除乙氧基之外的烷氧基时, 通过使用本领域技术人员所知的典型程序, 进行通式 18 的化合物和适宜的醇之间的酯交换反应, 可以得到这些化合物。在适宜的 R6 基团是甲氧基的具体情况下, 在碱性条件下, 例如通过使用甲醇钠, 最方便地进行酯交换。

[0251] 在 R6 是甲基的具体情况下, 根据 Bonnema, J. 等, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1960, 79, 1137 的程序, 可以由丁-2,3-二酮和磺酰氯制备化合物 16 (X = Cl)。

[0252] 在 R6 为烷基的更普通的情况下, 可以如方案 4 中所示, 通过通式 21 的 Weinreb 酰胺, 制备通式 18 的化合物。

[0253] 方案 4

[0254]



[0255] 如方案 4 中所示, 2-氨基噻唑-4-羧酸乙酯 18 (R6 = OEt) 在用在回流的吡啶中的二碳酸二叔丁酯处理时, 得到化合物 19 (R6 = OEt)。然后, 将化合物 19 (R6 = OEt) 用在四氢呋喃和水的混合物中的氢氧化锂水解, 得到相应的羧酸 20。首先, 使化合物 20 与在四氢呋喃中的 2-氯-4,5-二甲氧基-1,3,5-三嗪和 N-甲基吗啉反应, 然后与 N,O-二甲羟基胺盐酸盐和三乙胺反应, 得到 21 式的化合物。通过使用在醚溶剂中的烷基镁化氯或溴盐 (格利雅试剂), 可以将化合物 21 转化为通式 22 的酮。然后, 在用酸处理通式 22 的化合物后, 得到通式 18 的化合物 (R6 = 烷基), 以进行叔丁氧羰基的去除, 如三氟乙酸。

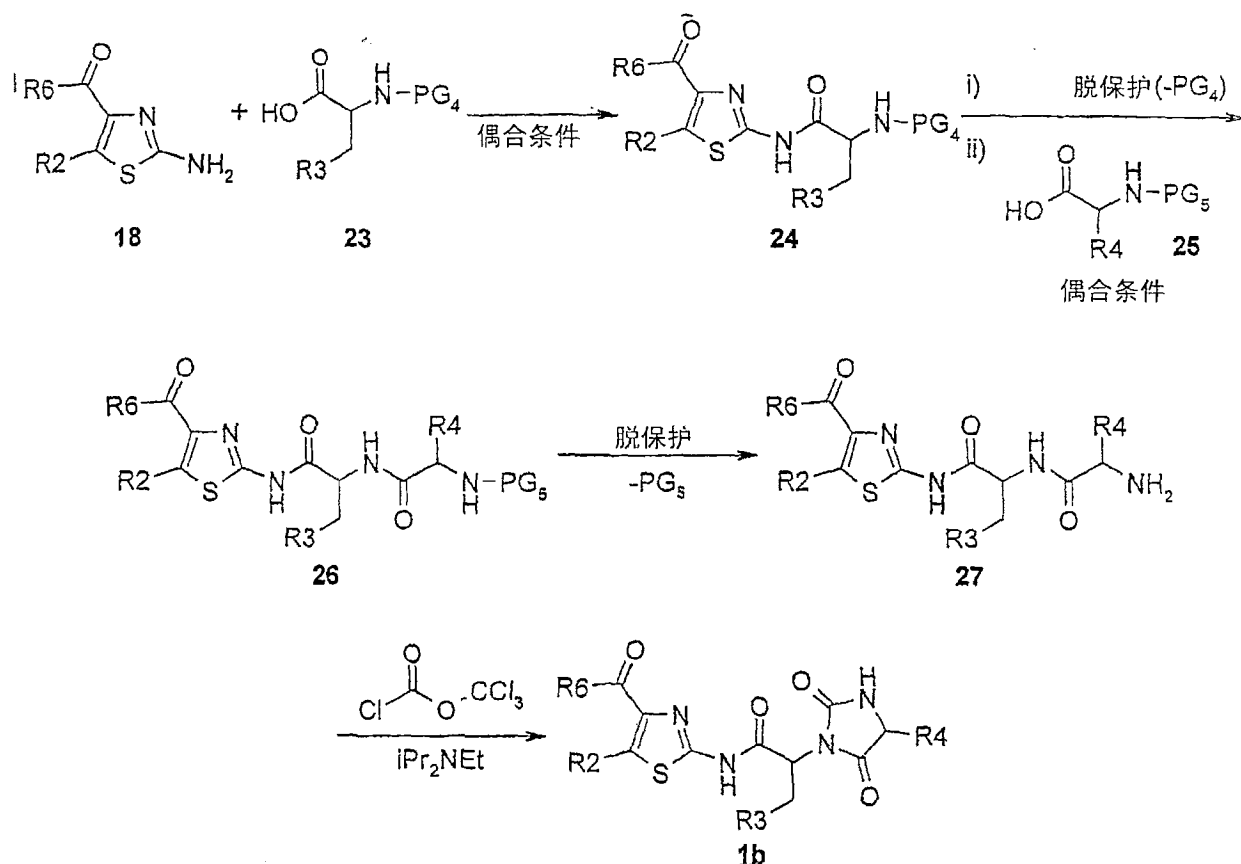
[0256] 在需要通式 18 的化合物（其中 R6 = 烷氧基烷基取代的胺）时，可以通过与用于制备 Weinreb 酰胺 21 的方法相类似的方法，接着在典型条件如三氟乙酸下，去除叔丁氧羰基，来制备它们。

[0257] 在需要通式 18 的化合物（其中 R6 = 胺或取代的胺）时，可以通过下面的方面来制备它们：适宜的胺与通式 19 的酯（R = OEt）直接缩合，伴随乙醇的消去，或使用如上所述的肽合剂，或通过羧酸的预活化，通式 20 的羧酸与使用的胺偶合，例如向羧酸的酰基氯衍生物转化。

[0258] 然后，可以将如方案 3 或 4 中所示制备的通式 18 的 2-氨基噻唑衍生物结合入如方案 5 中所示的溶液相合成次序中。

[0259] 方案 5

[0260]



[0261] 由这样的程序，通过该程序，首先方便地合成具有适宜氨基酸序列的肽片段，然后缩合，以提供所需要的化合物。

[0262] 使用在本领域中已知的各种标准氨基酸偶合条件，可以将通式 18 的 2-氨基噻唑衍生物与通式 23 适宜保护的氨基酸衍生物偶合。R3 可以选自：烷基、环烷基、杂环、芳基或杂芳基，以及取代的杂环，杂芳基和芳基。在 R3 含有与在反应方案 5 中的后面步骤中采用的反应条件不相容的官能团的情况下，必须使用对于在反应方案 5 中的后面步骤中采用的条件是稳定的并且可以使用不影响分子其余部分的条件下除去的基团，来保护 R3 部存在的官能团。在合成次序结束时，即在通式 1b 的分子上，或者当在 R3 中存在的新释放的官能团将干涉仍将要进行的反应的情况下后面的步骤不进行时，在合成的更早阶段，可以进行保护基的去除。适宜的保护基是上面如对于方案 1 中所示的固相合成路径所述的，并

且另外地如在 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, T.W. Greene 和 P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience 中所述。对于 α -氨基 (方案 5 中的 PG₄) 的优选保护基是叔丁氧羰基 (Boc) 和 9-苄基甲氧羰基 (Fmoc)。

[0263] 对于通式 18 的化合物与通式 23 的化合物偶合得到通式 24 的化合物可以采用的典型偶合条件是上面如对于方案 1 中所示的固相合成路径所述的, 优选的偶合条件是 1-羟基苯并三唑 (HOBt), O-苄基三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HBTU), 化学计量的碱如二异丙基乙胺, 在惰性溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中, 或者使用 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳酰亚胺盐酸盐 (EDCI), 在惰性溶剂如二氯甲烷中。备选地, 通过通式 23 的化合物衍生化使得它们为活性酰化剂, 例如通过生成酰基氟衍生物, 可以进行该偶合。通过加热, 例如使用标准加热浴, 加热夹套或通过微波辐照, 可以在室温进行由通式 23 的化合物制备的酰化剂与通式 18 的 2-氨基噻唑衍生物的反应。

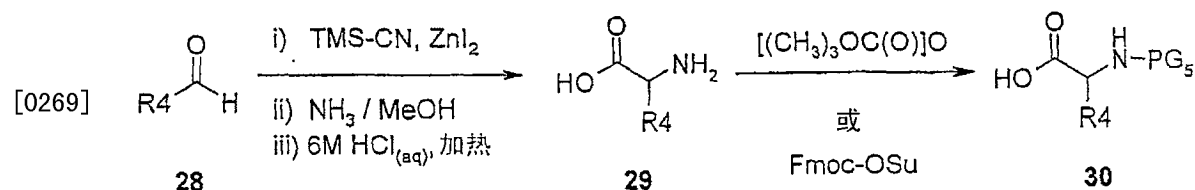
[0264] 从通式 24 的化合物除去保护基 PG₄ 释放出伯胺, 其可以与保护的氨基酸衍生物 25 缩合, 得到通式 26 的化合物。在通式 24 的化合物中的 PG₄ = Boc 的情况下, 可以在酸性条件, 例如净的三氟乙酸或在惰性溶剂如二氯甲烷中的三氟乙酸下, 进行脱保护, 并且在通式 24 的化合物中的 PG₄ = Fmoc 的情况下, 可以在碱性条件下, 例如在 N,N-二甲基甲酰胺中, 进行脱保护。对于通式 25 的化合物中的保护基 PG₅ 的优选实施方案与上面对于保护基 PG₄, 即 Boc 和 Fmoc 所述的相同。优选的偶合条件是 1-羟基苯并三唑 (HOBt), O-苄基三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HBTU), 化学计量的碱如二异丙基乙胺, 在惰性溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中, 或者使用 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳酰亚胺盐酸盐 (EDCI), 在惰性溶剂如二氯甲烷中。

[0265] 通过从通式 26 的化合物中除去保护基 PG₅, 得到含有伯胺的通式 27 的化合物。基 PG₅ 的优选实施方案和脱保护方法与上面对于 PG₄ 所述的相同。使用光气或与光气相当的试剂, 在整合随着反应进行而生成的任何酸的足够碱存在下, 可以环化通式 27 的化合物, 得到通式 1b 的化合物, 优选的是双光气 (氯甲酸三氯甲酯) 和二异丙基乙胺。生成通式 1b 的化合物的反应最好在惰性溶剂如二氯甲烷, 四氢呋喃或四氢呋喃和甲苯的混合物中进行。

[0266] 如方案 5 中所示, 通过顺序地结合通式 23 和 25 的 2 种 α -氨基酸, 进行通式 27 的预环化中间体的生成。此策略的一个备选方案是: 将预生成的二肽连接到通式 18 的 2-氨基噻唑上。使用已经描述的并且对于有机合成领域的技术人员已知的保护基策略和偶合条件, 可以制备适宜的二肽片段。

[0267] 方案 5 中所使用的通式 23 和 25 的保护的 α -氨基酸可以是可商购的化合物, 文献中已知的化合物, 可以以与文献中已知的方法非常类似的方式制备的化合物, 或如本文中报道的化合物。在通式 25 的化合物的情况下, R₄ 选自: 芳基、杂芳基、取代的芳基和取代的杂芳基。可以如方案 6、7 或 8 所示制备通式 25 的化合物。

[0268] 方案 6



[0270] 通用结构 28 的醛向通式 30 的 Boc-保护的氨基酸的转化基于由 K. Mai

等. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25(41), 4583 报道的并且方案 6 中举例说明的改进的 Strecker 程序。在催化剂量的碘化锌存在下, 通式 28 的醛与氰化三甲基硅烷反应, 生成 α -氰基硅醇, 然后 α -氰基硅醇与甲醇中的氨转化为 α -氨基腈。该腈在酸性条件下水解, 得到通式 29 的 α -氨基酸, 其在进一步合成转化使用前, 可以对酸或胺官能团进行保护。如方案 6 中所示, 可以将通式 29 的化合物作为通式 30 的氨基甲酸叔丁酯或 9-苄基甲酯 (分别地, $\text{PG}_5 = \text{Boc}$ 或 Fmoc) 进行保护, 但是, 根据随后将要采用的反应化学, 备选保护基的选择可能是适宜的。

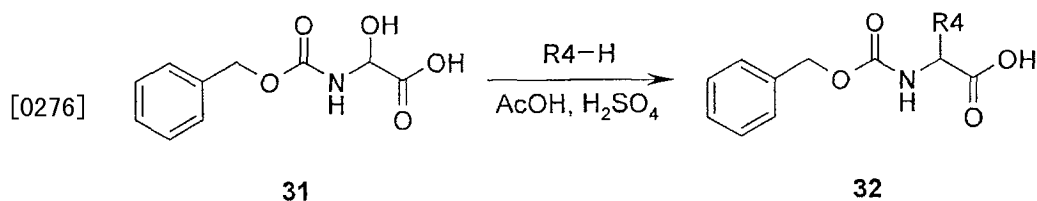
[0271] 方案 6 中的通式 30 的化合物与方案 5 中的通式 25 的化合物相当。

[0272] 当所选择的 R4 对于方案 6 中所采用的条件化学不稳定时的情况下, 必须改变所采用的反应条件, 以在不引起 R4 的化学修饰的情况下进行所需要的转化, 或者使用以保护形式含有不稳定化学官能团的 R4。在引起 R4 发生不需要的化学修饰的步骤之后的合成次序中的任何步骤, 进行 R4 的脱保护。避免不需要的副反应的反应条件的改变和保护基的使用是本领域中并且对于本领域中有经验的专业人员是已知的。此外, 方案 6 中所示的 R4 可以含有一个或多个活性化学基团, 它们是能够忍受进一步化学修饰的。在 R4 中存在的活性化学基团的化学修饰可以在引入 R4 基团之后的合成次序中的任何适宜点进行。

[0273] 方案 6 中的 R4 的优选选择来自: 芳基、杂芳基、取代的芳基和取代的杂芳基。通式 30 的化合物在 R4 连接的 α -碳处含有手性中心。使用在方案 6 中列出的条件, 对 α -碳的绝对立体化学没有控制, 也就是说, 通式 30 的化合物是作为外消旋混合物得到的。在将通式 30 的化合物与其它富对映异构体的手性分子化学结合之后, 可以拆分通式 30 的化合物或由通式 30 的化合物制备的化合物。这种化学结合可以是可逆地与富对映异构体的酸或碱生成非对映异构体盐的形式。这种化学结合还可以采用共价键生成含有富对映异构体的手性中心的分子的形式。除了在本发明中描述的具体拆分程序之外, 具体实例已经报道于文献中, 并且对于拆分含有酸性或碱性的可离子化基团的外消旋化合物的一般原理在本领域技术人员的范围和知识之内。

[0274] 以类似于由 E. Bohme 等, *J. Med. Chem.* 1980, 23, 405 报道的方式, 通过如方案 7 中所示的亲电子加成到电子足够富的芳族环上, 也可以制备取代的苯基甘氨酸衍生物。

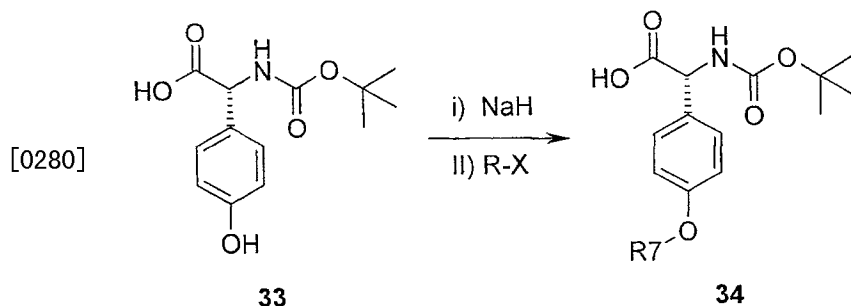
[0275] 方案 7



[0277] 方案 7 中, R4 为富电子的芳族环如取代的芳基或杂芳基, 其中取代基自然是供电子的, 如烷基或烷氧基。通式 32 的化合物与方案 5 中的通式 25 的化合物相同, 其中 $\text{PG}_5 = \text{苄氧羰基}$ 。通式 32 的化合物是 N-保护的苯基甘氨酸衍生物, 其在 α -碳处是手性的, 并且在外消旋形式制备, 因为对绝对立体化学没有控制。如上所述, 通过非对映异构体加成物或化合物的拆分, 可以将通式 32 的外消旋化合物分离成为它们的单个异构体。

[0278] 此外, 方案 7 中所示的 R4 可以含有一个或多个活性化学基团, 它们是能够忍受进一步化学修饰的。在 R4 中存在的活性化学基团的化学修饰可以在引入 R4 基团之后的合成次序中的任何适宜点进行。

[0279] 方案 8



[0281] 通过如方案 8 中所示的通式 33 的 4-羟基苯基甘氨酸衍生物的反应,也可以制备取代的苯基甘氨酸衍生物。4-羟基苯基甘氨酸的两种对映异构体是可以商购的,并且可以根据如方案 8 中所示的 M. H. Hyun 等, J. Liq. Chrom. & Rel. Technol. 2002, 25, 573 的程序,在不失去立体化学纯度的情况下在酚式羟基处衍生化。方案 8 中,描述了具有 R 绝对立体化学的苯基甘氨酸衍生物的官能化,但是可以将所述的反应次序同等地应用于 4-羟基苯基甘氨酸的 S 异构或应用于两种异构体的混合物。

[0282] 当 R4 为 4-羟基苯基或其衍生物并且 PG₅ = 叔丁氧羰基时,方案 8 中的通式 34 的化合物与方案 5 中的通式 25 的化合物等价。

[0283] 可以在一定程序上改变上述反应的反应条件。进行上述反应的方法和工艺是本领域中已知的,或者可以从实施例类似地导出的。原料是可商购的,或者可以由与实施例所述的那些方法类似的方法制备的。

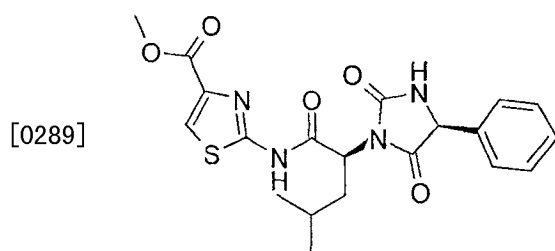
[0284] 下面的实施例将举例说明本发明的优选实施方案,但不意欲限制本发明的范围。

[0285] 一般方法

[0286] 除非另外指出,在下列实施例中使用的试剂和溶剂是商购的,并且是在没有纯化的情况下直接使用供应商提供的产品。

[0287] 实施例 1

[0288] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0290] 向冷却至 0°C 的硫氰酸钾 (8.55g, 88mmol) 在乙酸乙酯 (100mL) 中的悬浮液中,在 15 分钟的期限内滴加 9-苄基甲氧羰酰氯 (20.7g, 80mmol) 在乙酸乙酯 (100mL) 中的溶液。使得到的悬浮液在搅拌下温热至环境温度过夜。将所形成的固体过滤掉并将滤液真空浓缩,提供橙色油。在没有进一步纯化的条件下,将该油溶解于乙醇 (50mL),并且通过滴加氨在乙醇中的冷溶液 (7N, 91mL, 637mmol) 而处理。通过氨溶液的加入形成沉淀物。将悬浮液于 0°C 强力搅拌 15 分钟,然后将固体过滤掉,用冷乙醇 (3×20mL) 洗涤,并且干燥,提供 N-Fmoc-硫脒 (16.8g, 70%), 为灰白色固体。

[0291] EI-HRMS: 实测的质量, 298.0770。计算的质量, 298.0776 (M⁺)。

[0292] 将 N-Fmoc- 硫脲 (5.96g, 20mmol) 在二噁烷 (40mL) 中的溶液用溴代丙酮酸 (3.34g, 20mmol) 处理。将反应混合物回流 1 小时, 然后通过过滤回收沉淀的固体, 并且用二乙醚 (3×20mL) 洗涤, 提供 N-Fmoc-2- 氨基噻唑-4- 羧酸 (7.1g, 97%), 为白色固体。

[0293] EI-HRMS: 实测的质量, 366.0679。计算的质量, 366.0674 (M⁺)。

[0294] 将 N-Fmoc-2- 氨基噻唑-4- 羧酸 (6.0g, 16.5mmol)、2,6- 二氯苯甲酰氯 (7.9mL, 55mmol) 在 N- 甲基吡咯烷酮 (50mL) 中的混合物加入到多孔的聚丙烯柱中, 所述的聚丙烯柱装有 Wang 树脂 HL (羟甲基苯氧基结合到聚苯乙烯基质中, 如由 Wang 等, J. Org. Chem. 1976, 41, 3258 和 Rich 等, J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 1575 所公开的) (Midwest Bio-Tech, 10g, 11mmol)。在将悬浮液摇动 5 分钟后, 慢慢地加入吡啶 (6.2mL, 77mmol), 并且将得到的深色混合物于环境温度摇动过夜。然后, 将混合物过滤, 并且将树脂用 N, N- 二甲基甲酰胺 (3×100mL), 甲醇 (3×100mL), 二氯甲烷 (3×100mL) 洗涤, 并且真空干燥。

[0295] 向前一步骤的树脂产物 (110mg, 0.1mmol) 中, 加入在 N, N- 二甲基甲酰胺 (2mL) 中的 20% 吡啶。将反应混合物于环境温度摇动 30 分钟。将混合物过滤, 并且将树脂用 N, N- 二甲基甲酰胺 (3×5mL), 甲醇 (3×5mL), 二氯甲烷 (3×5mL) 洗涤。然后, 将树脂悬浮于 N- 甲基吡咯烷酮 (2mL) 中, 并且加入 (S)-N-Fmoc- 亮氨酸 (106mg, 0.3mmol), 二异丙基碳酰亚胺 (47 μL, 0.3mmol) 和 1- 羟基苯并三唑 (41mg, 0.3mmol)。将得到的混合物于环境温度摇动过夜, 并且过滤。将树脂用 N, N- 二甲基甲酰胺 (3×10mL), 甲醇 (3×10mL), 二氯甲烷 (3×10mL) 洗涤, 并且真空干燥。

[0296] 向前一步骤的树脂产物 (0.1mmol) 中, 加入在 N, N- 二甲基甲酰胺 (2mL) 中的 20% 吡啶, 并且将反应混合物于环境温度摇动 30 分钟。将混合物过滤, 并且将树脂用 N, N- 二甲基甲酰胺 (3×5mL), 甲醇 (3×5mL) 和二氯甲烷 (3×5mL) 洗涤。然后将树脂悬浮于 N- 甲基吡咯烷酮 (2mL) 中, 加入 (S)-N-Fmoc- 苯基甘氨酸 (112mg, 0.3mmol), 二异丙基碳酰亚胺 (47 μL, 0.3mmol) 和 1- 羟基苯并三唑 (41mg, 0.3mmol)。将得到的混合物于环境温度摇动过夜, 并且过滤。将树脂用 N, N- 二甲基甲酰胺 (3×10mL), 甲醇 (3×10mL), 二氯甲烷 (3×10mL) 洗涤, 并且真空干燥。

[0297] 向前一步骤的树脂产物 (0.1mmol) 中, 加入在 N, N- 二甲基甲酰胺 (2mL) 中的 20% 吡啶, 并且将反应混合物于环境温度摇动 30 分钟。将混合物过滤, 并且将树脂用 N, N- 二甲基甲酰胺 (3×10mL), 甲醇 (3×10mL) 和二氯甲烷 (3×10mL) 洗涤。然后, 将树脂悬浮于二氯甲烷 (2mL), 并且用二异丙基乙胺 (52 μL, 0.3mmol) 处理。然后, 将反应混合物冷却至 0℃, 并且滴加双光气 (36 μL, 0.3mmol)。将得到的混合物温热至环境温度, 并且搅拌 3 小时。将混合物过滤, 并且将树脂用二氯甲烷 (3×10mL) 洗涤, 并且真空干燥。然后将树脂悬浮于甲苯 (2mL), 并且将搅拌的反应混合物于 70℃ 加热 4 小时。将冷却的树脂混合物过滤, 并且将树脂用二氯甲烷 (3×10mL) 洗涤。通过用在二氯甲烷 (3mL) 中的 50% 三氟乙酸处理 1 小时, 进行从载体上的裂开。浓缩滤液得到褐色固体。

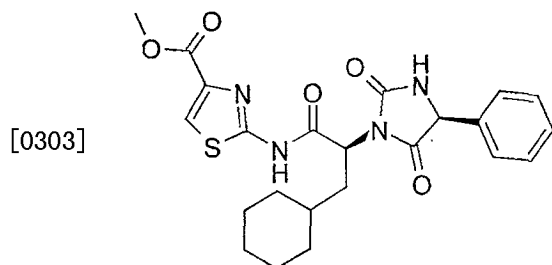
[0298] 在没有进一步纯化的条件下, 将来自步骤 (7) 的固体溶解于甲醇 (1mL) 中, 然后用 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳酰亚胺 (29mg, 0.15mmol) 处理。将混合物于环境温度搅拌过夜, 然后真空浓缩。将得到的油溶解于 99 : 1 二氯甲烷 / 甲醇 (3×5mL) 中, 并且通过硅胶塞过滤。将滤液真空浓缩, 提供 2-[(S)-2-((S)-2,5- 二氧化-4- 苯基-咪唑烷-1-基)-4- 甲基-戊酰氨基]-噻唑-4- 羧酸甲酯 (9mg), 为白色泡沫。

[0299] 检测分子离子为 430 ;预期的分子量为 430.1311。

[0300] 实施例 2

[0301] 以如实施例 1 中所述的类似方式,制备下列化合物:

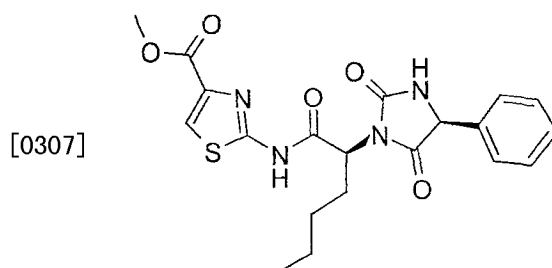
[0302] 2-[(S)-3-环己基-2-((S)-2,5-二氧化-4-苯基-咪唑烷-1-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0304] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-环己基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸。

[0305] 检测分子离子为 470 ;预期的分子量为 470.1624。

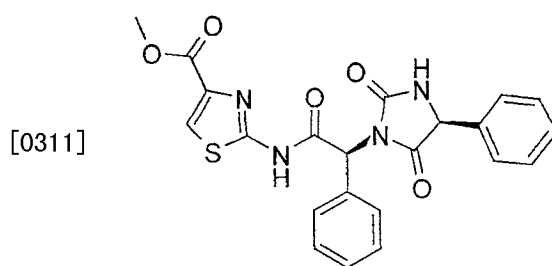
[0306] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧化-4-苯基-咪唑烷-1-基)-己酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0308] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-正亮氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸。

[0309] 检测分子离子为 430 ;预期的分子量为 430.1311。

[0310] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧化-4-苯基-咪唑烷-1-基)-2-苯基-乙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

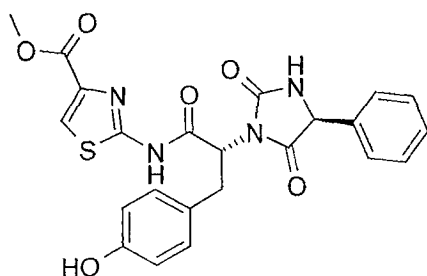


[0312] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸。

[0313] 检测分子离子为 450 ;预期的分子量为 450.0998。

[0314] 2-[(R)-2-((S)-2,5-二氧化-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-(4-羟基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0315]

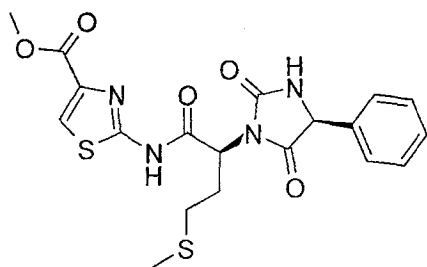


[0316] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (R)-N-Fmoc-酪氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸。

[0317] 检测分子离子为 480;预期的分子量为 480.1104。

[0318] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-4-甲硫基-丁酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0319]

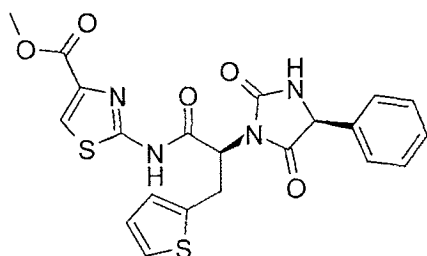


[0320] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-蛋氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸。

[0321] 检测分子离子为 448;预期的分子量为 448.0875。

[0322] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-噻吩-2-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0323]

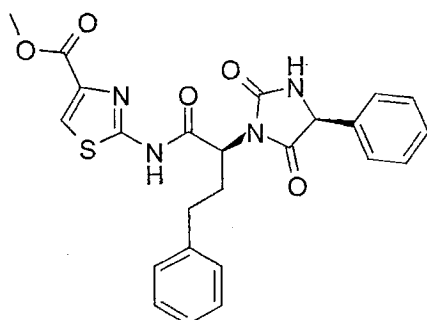


[0324] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-2-噻吩基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸。

[0325] 检测分子离子为 470;预期的分子量为 470.0719。

[0326] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧代-4-苯基-咪唑烷-1-基)-4-苯基-丁酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

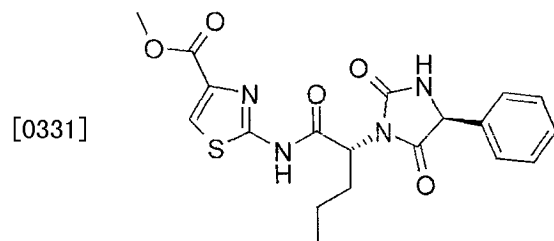
[0327]



[0328] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc- 高苯丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc- 亮氨酸。

[0329] 检测分子离子为 478 ;预期的分子量为 478. 1311。

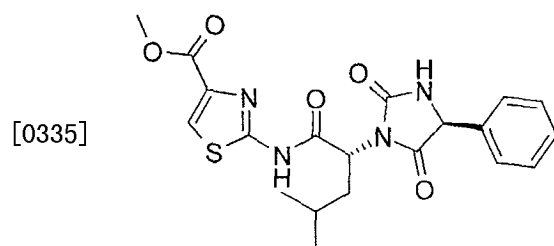
[0330] 2-[(R)-2-((S)-2,5- 二氧化代 -4- 苯基 - 咪唑烷 -1- 基) - 戊酰氨基]- 噻唑 -4- 羧酸甲酯



[0332] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (R)-N-Fmoc- 正缬氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc- 亮氨酸。

[0333] 检测分子离子为 416 ;预期的分子量为 416. 1154。

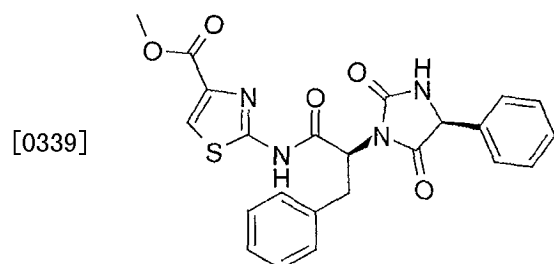
[0334] 2-[(R)-2-((S)-2,5- 二氧化代 -4- 苯基 - 咪唑烷 -1- 基) -4- 甲基 - 戊酰氨基]- 噻唑 -4- 羧酸甲酯



[0336] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (R)-N-Fmoc- 亮氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc- 亮氨酸。

[0337] 检测分子离子为 430 ;预期的分子量为 430. 1311。

[0338] 2-[(S)-2-((S)-2,5- 二氧化代 -4- 苯基 - 咪唑烷 -1- 基) -3- 苯基 - 丙酰氨基]- 噻唑 -4- 羧酸甲酯

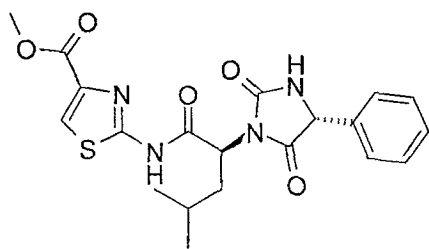


[0340] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc- 苯基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc- 亮氨酸。

[0341] 检测分子离子为 464 ;预期的分子量为 464. 1154。

[0342] 2-[(S)-2-((R)-2,5- 二氧化代 -4- 苯基 - 咪唑烷 -1- 基) -4- 甲基 - 戊酰氨基]- 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0343]

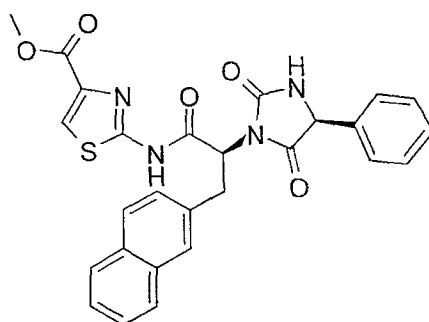


[0344] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (R)-N-Fmoc-苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基-甘氨酸。

[0345] 检测分子离子为 430;预期的分子量为 430.1311。

[0346] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧化-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-萘-2-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0347]

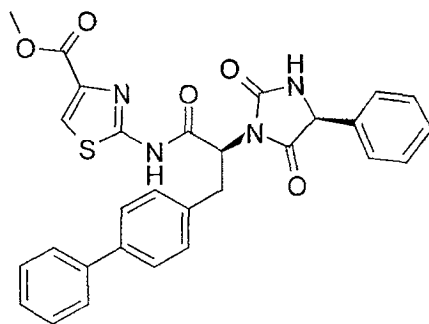


[0348] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-2-萘基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸。

[0349] 检测分子离子为 514;预期的分子量为 514.1311。

[0350] 2-[(S)-3-联苯-4-基-2-((S)-2,5-二氧化-4-苯基-咪唑烷-1-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0351]

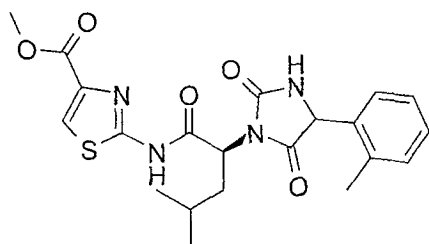


[0352] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-4-联苯基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸。

[0353] 检测分子离子为 540;预期的分子量为 540.1467。

[0354] 2-[(S)-2-(2,5-二氧化-4-(2-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0355]



[0356] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。

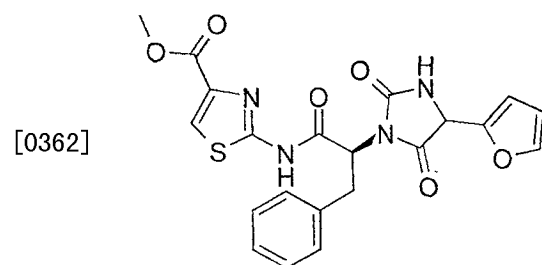
[0357] 根据 K.Mai 等, Tetrahedron Lett. 1984, 25 (41), 4583 的通用程序, 制备 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸, 其中具体的细节如下所述:

[0358] 向 2-甲基苯甲醛 (3.6g, 30mmol) 和氰化三甲基硅烷 (Aldrich, 95 % 纯度) (5.0mL, 3.75g, 38mmol) 的搅拌混合物中, 加入催化量的碘化锌。发生放热反应, 并且将反应混合物于环境温度搅拌 15 分钟。然后将反应混合物用饱和的甲醇氨溶液 (30mL) 稀释, 并且将混合物在连接至水冷凝器的烧瓶中加热至 40℃ 2 小时, 所述的水冷凝器顶部装有干冰 / 丙酮冷凝器。将反应混合物真空浓缩, 将剩余物溶解于乙醚中, 干燥 (硫酸镁), 并且过滤。将醚溶液冷却至 0℃, 并且用氯化氢气体饱和。在搅拌 20 分钟之后, 通过过滤收集氨基-邻甲苯基-乙腈盐酸盐的淡黄色沉积物, 并且用乙醚 (2.97g) 洗涤。通过将滤液浓缩至其原始体积的一半, 用氯化氢气体再次酸化, 并且通过过滤除去新的沉淀物, 得到第二批产物 (1.75g)。将粗的氨基-邻甲苯基-乙腈盐酸盐在 6M 盐酸水溶液 (55mL) 中加热回流 10 小时, 之后冷却至环境温度, 并且真空浓缩。将剩余物与乙醚 / 2-丙醇一起研磨, 得到粗的氨基-邻甲苯基-乙腈盐酸盐, 为白色固体, 将其真空干燥 (2.5g, 41%)。LRMS: 实测的质量, 166.0。计算的质量, 166.1 (M+H)。

[0359] 向粗的氨基-邻甲苯基-乙腈盐酸盐 (2.5g, 12.4mmol) 在 9% w/v 碳酸钠水溶液 (25mL, 21mmol) 中的溶液中, 于 0℃ 加入 Fmoc-O-琥珀酰亚胺 (2.7g, 8.0mmol) 在对-二噁烷 (55mL) 中的溶液。10 分钟后, 将反应混合物温热至环境温度, 并且将其搅拌 24 小时。加入另外的 Fmoc-O-琥珀酰亚胺 (0.67g, 2.0mmol) 在对-二噁烷 (15mL) 中的溶液, 并且将在环境温度的搅拌继续另外 24 小时。然后将反应混合物真空浓缩, 以除去对-二噁烷, 并且将水性剩余物用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取。将水层用 6M 盐酸水溶液调节至 pH = 2, 然后用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取, 将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥, 并且真空浓缩。将粗的材料由使用硅胶的色谱, 用 99 : 1 乙酸乙酯 / 乙酸洗脱, 得到 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸, 为无色固体 (2.09g, 44%)。HRMS: 实测的质量, 410.1367。计算的质量, 410.1363 (M+Na)。

[0360] 检测分子离子为 444; 预期的分子量为 444.1467。

[0361] 2-[(S)-2-(4-呋喃-2-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



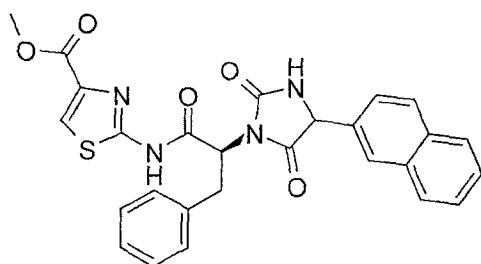
[0363] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-苯基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸, 并且使用 N-Fmoc-2-呋喃基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。

[0364] 检测分子离子为 454; 预期的分子量为 454.0947。

[0365] 2-[(S)-2-(4-萘-2-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻

唑-4-羧酸甲基

[0366]

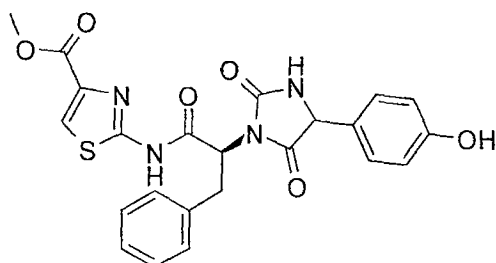


[0367] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-苯基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸,并且使用 N-Fmoc-2-萘基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。

[0368] 检测分子离子为 514;预期的分子量为 514.1311。

[0369] 2-{(S)-2-[4-(4-羟基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0370]

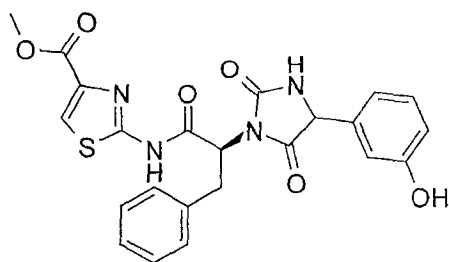


[0371] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-苯基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸,并且使用 N-Fmoc-4-羟基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。

[0372] 检测分子离子为 480;预期的分子量为 480.1104。

[0373] 2-{(S)-2-[4-(3-羟基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0374]

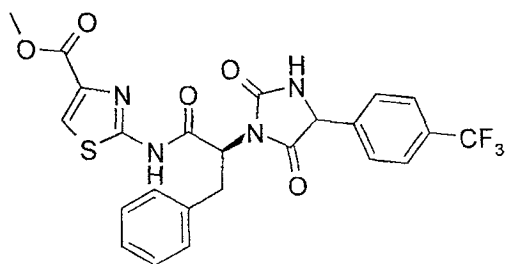


[0375] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-苯基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸,并且使用 N-Fmoc-3-羟基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-3-羟基苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 3-羟基苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0376] 检测分子离子为 480;预期的分子量为 480.1104。

[0377] 2-{(S)-2-[2,5-二氧化-4-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0378]

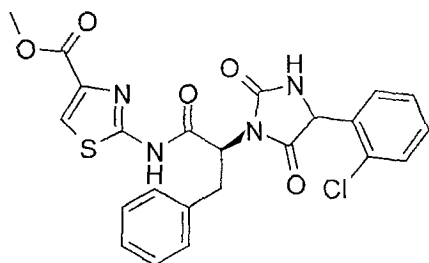


[0379] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-苯基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸,并且 N-Fmoc-4-三氟甲基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-4-三氟甲基苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 4-三氟甲基苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0380] 检测分子离子为 532;预期的分子量为 532.1028。

[0381] 2-{(S)-2-[4-(2-氯-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0382]

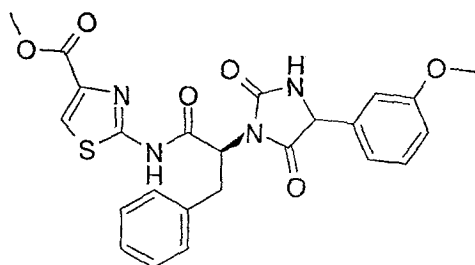


[0383] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-苯基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸,并且 N-Fmoc-2-氯苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-2-氯苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 2-氯苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0384] 检测分子离子为 498;预期的分子量为 498.0765。

[0385] 2-{(S)-2-[4-(3-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯 R04593792-000-001

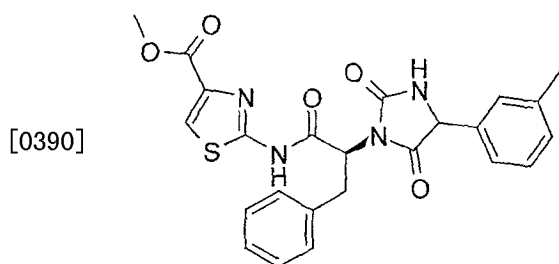
[0386]



[0387] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-苯基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸,并且使用 N-Fmoc-3-甲氧基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-3-甲氧基苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 3-甲氧基苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0388] 检测分子离子为 494;预期的分子量为 494.1260。

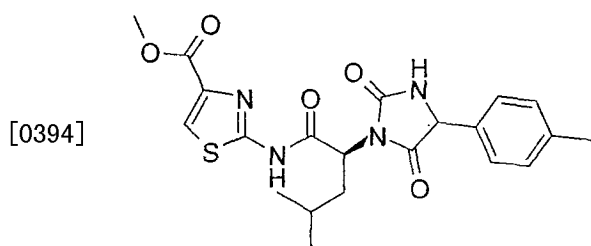
[0389] 2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-(3-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0391] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-苯基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸,并且使用 N-Fmoc-3-甲基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-3-甲基苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 3-甲基苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0392] 检测分子离子为 478;预期的分子量为 478.1311。

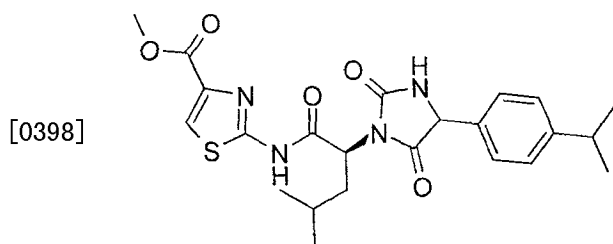
[0393] 2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-(4-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0395] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-4-甲基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-4-甲基苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 4-甲基苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0396] 检测分子离子为 444;预期的分子量为 444.1467。

[0397] 2-[(S)-2-[4-(4-异丙基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

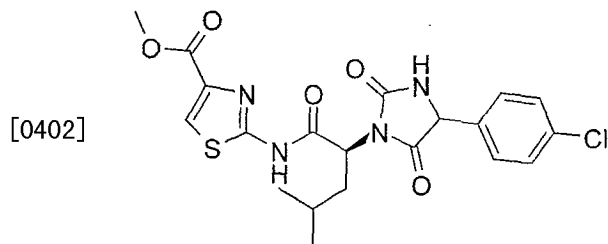


[0399] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-4-异丙基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-4-异丙基苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 4-异丙基苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0400] 检测分子离子为 472;预期的分子量为 472.1780。

[0401] 2-[(S)-2-[4-(4-氯-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

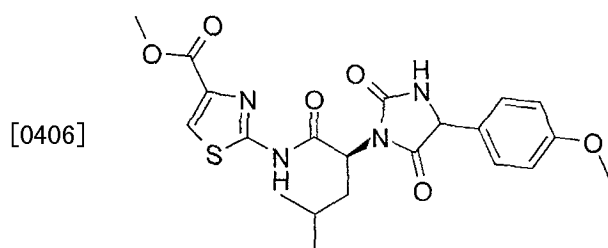
基}-噻唑-4-羧酸甲酯



[0403] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-4-氯苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-4-氯苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 4-氯苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0404] 检测分子离子为 464;预期的分子量为 464.0921。

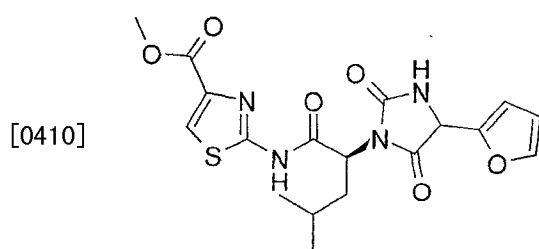
[0405] 2-[(S)-2-[4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0407] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-4-甲氧基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-4-甲氧基苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 4-甲氧基苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0408] 检测分子离子为 460;预期的分子量为 460.1417。

[0409] 2-[(S)-2-(4-呋喃-2-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

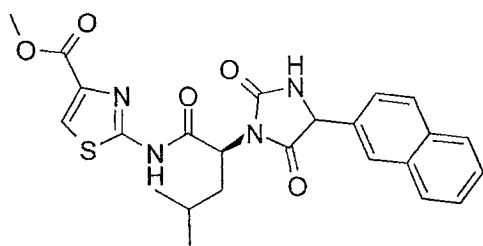


[0411] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-2-呋喃基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。

[0412] 检测分子离子为 420;预期的分子量为 420.11036。

[0413] 2-[(S)-4-甲基-2-(4-萘-2-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0414]

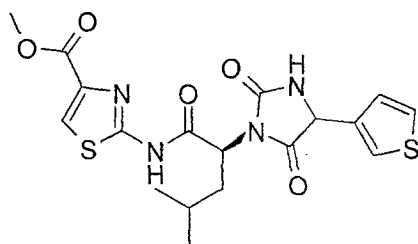


[0415] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物, 不同之处在于: 使用 N-Fmoc-2-萘基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。

[0416] 检测分子离子为 480 ; 预期的分子量为 480.14674。

[0417] 2-[(S)-2-(2,5-二氧化-4-噻吩-3-基-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0418]

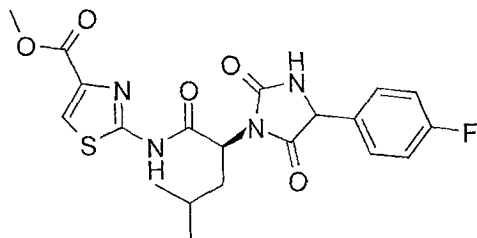


[0419] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物, 不同之处在于: 使用 N-Fmoc-3-噻吩基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。

[0420] 检测分子离子为 436 ; 预期的分子量为 436.08752。

[0421] 2-[(S)-2-[4-(4-氟-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0422]

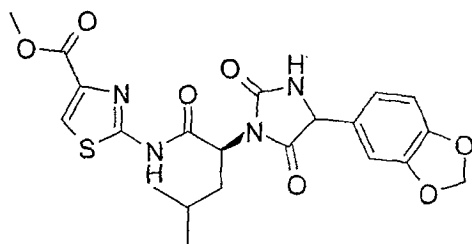


[0423] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物, 不同之处在于: 使用 N-Fmoc-4-氟苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。

[0424] 检测分子离子为 448 ; 预期的分子量为 448.12167。

[0425] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0426]

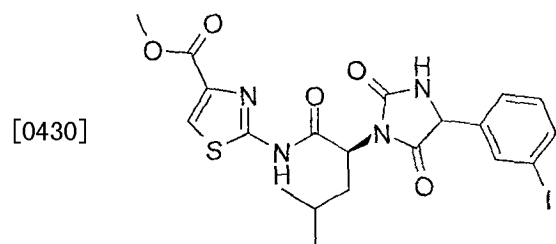


[0427] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物, 不同之处在于: 使用 N-Fmoc-3,4-亚甲二氧基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-3,4-亚甲二氧基苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的

方式制备的,不同之处在于:使用 3,4- 亚甲二氧基苯甲醛代替 2- 甲基苯甲醛。

[0428] 检测分子离子为 474 ;预期的分子量为 474. 1209。

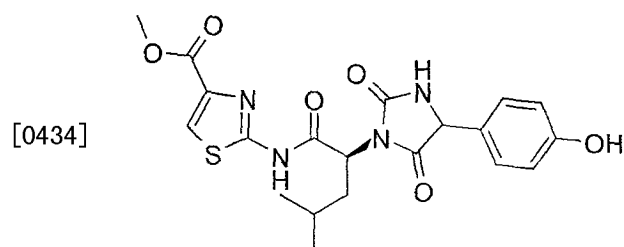
[0429] 2-{(S)-2-[4-(3- 碘 - 苯基)-2,5- 二氧化 - 咪唑烷 -1- 基]-4- 甲基 - 戊酰氨基}-噻唑-4- 羧酸甲酯



[0431] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-3- 碘苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc- 苯基甘氨酸。N-Fmoc-3- 碘苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2 (n) 中使用的 N-Fmoc-2- 甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 3- 碘苯甲醛代替 2- 甲基苯甲醛。

[0432] 检测分子离子为 556 ;预期的分子量为 556. 0278。

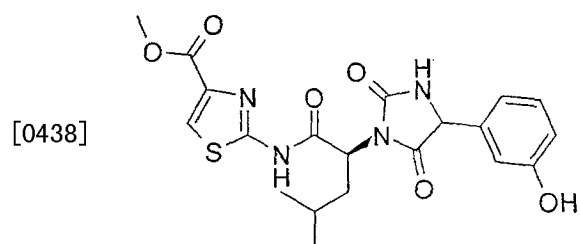
[0433] 2-{(S)-2-[4-(4- 羟基 - 苯基)-2,5- 二氧化 - 咪唑烷 -1- 基]-4- 甲基 - 戊酰氨基}-噻唑-4- 羧酸甲酯



[0435] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-4- 羟基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc- 苯基甘氨酸。

[0436] 检测分子离子为 446 ;预期的分子量为 446. 1260。

[0437] 2-{(S)-2-[4-(3- 羟基 - 苯基)-2,5- 二氧化 - 咪唑烷 -1- 基]-4- 甲基 - 戊酰氨基}-噻唑-4- 羧酸甲酯

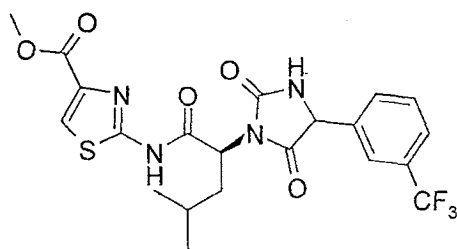


[0439] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-3- 羟基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc- 苯基甘氨酸。N-Fmoc-3- 羟基苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2 (n) 中使用的 N-Fmoc-2- 甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 3- 羟基苯甲醛代替 2- 甲基苯甲醛。

[0440] 检测分子离子为 446 ;预期的分子量为 446. 1260。

[0441] 2-{(S)-2-[2,5- 二氧化 -4-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 咪唑烷 -1- 基]-4- 甲基 - 戊酰氨基}-噻唑-4- 羧酸甲酯

[0442]

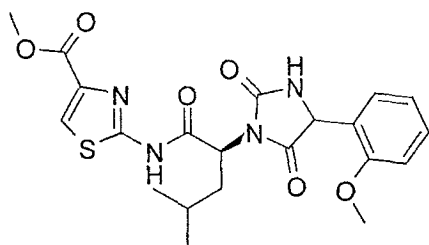


[0443] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-3-三氟甲基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-3-三氟甲基苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 3-三氟甲基苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0444] 检测分子离子为 498;预期的分子量为 498.1185。

[0445] 2-{(S)-2-[4-(2-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0446]

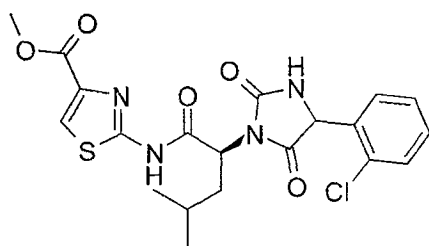


[0447] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-2-甲氧基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-2-甲氧基苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 2-甲氧基苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0448] 检测分子离子为 460;预期的分子量为 460.1417。

[0449] 2-{(S)-2-[4-(2-氯-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0450]

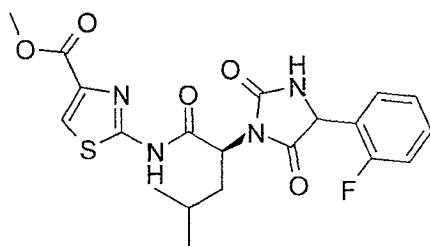


[0451] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-2-氯苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-2-氯苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 2-氯苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0452] 检测分子离子为 464;预期的分子量为 464.0921。

[0453] 2-{(S)-2-[4-(2-氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0454]

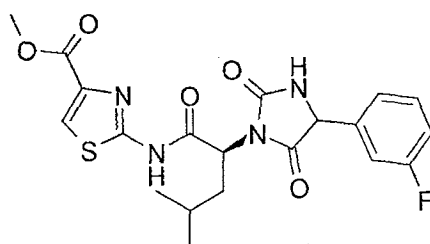


[0455] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-2-氟苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-2-氟苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 2-氟苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0456] 检测分子离子为 448;预期的分子量为 448.1217。

[0457] 2-[(S)-2-[4-(3-氟-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0458]

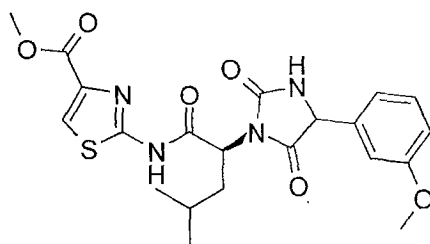


[0459] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-3-氟苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-3-氟苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 3-氟苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0460] 检测分子离子为 448;预期的分子量为 448.1217。

[0461] 2-[(S)-2-[4-(3-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0462]

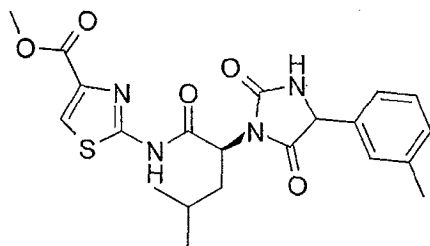


[0463] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-3-甲氧基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-3-甲氧基苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 3-甲氧基苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0464] 检测分子离子为 460;预期的分子量为 460.1417。

[0465] 2-[(S)-2-(2,5-二氧化-4-(3-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-4-甲基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0466]

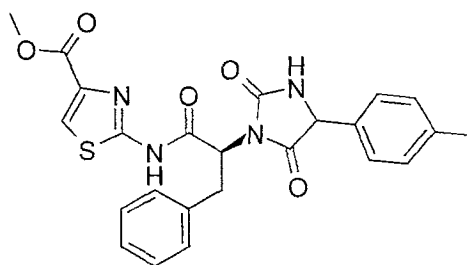


[0467] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 N-Fmoc-3-甲基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-3-甲基苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 3-甲基苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0468] 检测分子离子为 444;预期的分子量为 444.1467。

[0469] 2-[(S)-2-(2,5-二氧化代-4-(4-甲基-苯基)-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0470]

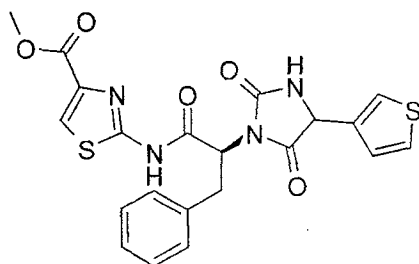


[0471] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-苯基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸,并且使用 N-Fmoc-4-甲基苯基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-4-甲基苯基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用 4-甲基苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0472] 检测分子离子为 478;预期的分子量为 478.1311。

[0473] 2-[2-(2,5-二氧化代-4-噻吩-3-基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0474]

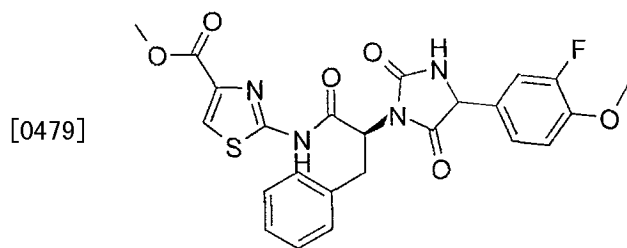


[0475] 如实施例 1 中所述制备所述的化合物,不同之处在于:使用 (S)-N-Fmoc-苯基丙氨酸代替实施例 1 步骤 (4) 中的 (S)-N-Fmoc-亮氨酸,并且使用 N-Fmoc-3-噻吩基甘氨酸代替实施例 1 步骤 (5) 中的 (S)-N-Fmoc-苯基甘氨酸。N-Fmoc-3-噻吩基甘氨酸是以类似于制备实施例 2(n) 中使用的 N-Fmoc-2-甲基苯基甘氨酸所述的方式制备的,不同之处在于:使用噻吩-3-甲醛代替 2-甲基苯甲醛。

[0476] 检测分子离子为 470;预期的分子量为 470.0719。

[0477] 实施例 3

[0478] 2-[(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0480] (1) 由对 Kumar, R.; Rai, D. 等, Heterocyclic Communications 2002, 8, 521-530 的程序的改进方法, 制备 2-氨基-噻唑-4-羧酸乙酯。将硫脲 (18.45g, 240mmol) 悬浮于无水乙醇 (192mL) 中, 并且向其中, 在 5 分钟内加入溴代丙酮酸乙酯 (52g, 240mmol)。将溶液于室温搅拌过夜, 然后真空浓缩, 并且放入水 (400mL) 和 6N 盐酸水溶液 (44mL) 中。将水性混合物用乙酸乙酯 (2×) 洗涤, 并且用水 (50mL) 反萃取。将合并的水溶液用氢氧化钠调节至 pH = 10, 并且用在四氢呋喃中的 10% 二氯甲烷 (3×200mL) 萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥, 浓缩, 并且真空干燥。将淡黄色固体放入二氯甲烷 (25mL) 中, 并且向浆液中, 加入己烷 (300mL)。将混合物强力搅拌 15 分钟, 然后在 9cm 漏斗上过滤, 并且真空干燥, 得到 2-氨基-噻唑-4-羧酸乙酯, 为灰白色固体 (38g, 92%)。

[0481] 将 2-氨基-噻唑-4-羧酸乙酯 (38g, 221mmol) 在甲醇 (400mL) 中的混合物在冰浴中冷却, 并且向其中, 在 30 分钟内加入 25% 甲醇钠。30 分钟后, 移除冰浴。将少量细粒子过滤掉, 并且向此黄色溶液中, 加入饱和氯化铵水溶液, 并且将其浓缩以除去多余的甲醇。将混合物用碳酸氢钠调节至 pH = 9.0, 并且使用 1 : 1 乙醚 / 四氢呋喃 (3×200mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且浓缩, 得到仍然含量一些溶剂的淡黄色固体。将其放入己烷中, 在 5.5cm 漏斗上过滤, 然后真空干燥, 得到 2-氨基-噻唑-4-羧酸甲酯, 为淡黄色固体 (15.6g, 45%)。

[0482] 将 2-氨基-噻唑-4-羧酸甲酯 (2.4g, 15.17mmol), (S)-N-Boc-苯基丙氨酸 (4.518g, 16.69mmol), 1-羟基苯并三唑 (2.255g, 16.69mmol) 和 1,3-二异丙基碳酰亚胺 (2.127g, 16.69mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (25mL) 的混合物中的溶液于环境温度搅拌 24 小时。将混合物用二氯甲烷稀释, 用水、盐水洗涤, 并且用硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 并且剩余物由硅胶色谱, 使用在二氯甲烷中的 0 和 25% 乙酸乙酯之间的梯度, 得到 2-((S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (4.97g, 81%)。

[0483] (4) 将 2-((S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (2.4g, 5.919mmol) 混合在冰浴中的二氯甲烷 (25mL) 中。加入三氟乙酸 (18mL, 235mmol), 并且将溶液搅拌 1.5 小时。将反应混合物蒸发, 并且将剩余物与乙醚一起研磨。将悬浮液强力搅拌 10 分钟, 然后过滤。将固体在碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷之间分配。将有机层分离, 并且将水层用二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 并且用硫酸钠干燥。蒸发溶剂得到 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯, 为灰白色固体 (1.58g, 87%)。

[0484] 向 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛 (6.80g, 41.91mmol) 和氰化三甲基硅烷 (5.47g, 52.39mmol) 的混合物中, 加入催化量的碘化锌。发生放热反应 (反应混合物的内部温度升高至 $\approx 50^{\circ}\text{C}$), 并且将反应混合物于室温搅拌 20 分钟。向混合物中, 加入氨在甲醇中的溶

液 (37.6mL, 7N, 在甲醇中), 并且将其在油浴上, 于 40℃, 在密封压力管中温热。将混合物浓缩, 得到橙色固体。将橙色固体和 6N 盐酸水溶液 (76mL) 于 110℃ 加热 3.5 小时。除去油状褐色剩余物, 并且将溶液浓缩至干燥。将茶色固体溶解于水中, 并且慢慢地加入饱和碳酸氢钠水溶液, 以调节反应混合物至 pH = 6.0。将得到的悬浮液在冰浴中冷却, 在 5.5cm 漏斗上过滤, 并且用冷水洗涤。在干燥过夜后, 得到氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸, 为淡茶色固体 (7.05g, 85%)。

[0485] 将氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸 (2.0g, 10.04mmol) 溶解于对-二噁烷 (24mL) 中, 并且加入 0.5M 氢氧化钠水溶液 (22mL, 11mmol), 同时在冰浴中冷却。向此溶液中, 加入二碳酸二叔丁酯 (2.653g, 12mmol), 并且将混合物于 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后于环境温度搅拌 1 小时。将混合物浓缩以除去二噁烷, 并且用 3M 硫酸氢钾水溶液调节至 pH = 3, 同时在冰浴中冷却。将反应混合物用乙酸乙酯 (3×) 萃取, 并且将有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 并且浓缩, 得到褐色粘性油。该油在乙醚/己烷中结晶, 得到叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸 (2.19g, 73%)。

[0486] 将 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (0.50g, 1.637mmol), 叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸 (0.514g, 1.719mmol), 二异丙基乙胺 (1.164mol, 6.55mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (0.24g, 1.80mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液在冰浴中搅拌 5 分钟, 形成黄-橙色溶液。加入 0-苯并三唑-1-基-N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (0.68g, 1.80mmol)。将混合物搅拌 5 分钟, 并且移除冰浴, 将反应于环境温度搅拌 1 小时。将反应混合物放入乙酸乙酯, 并且用盐水洗涤, 将盐水层用乙酸乙酯反萃取。将合并的有机萃取物过滤通过在 60mL 容量真空过滤漏斗中含有硫酸钠层, 上面是硅胶垫过滤。将硫酸钠和硅胶垫用乙酸乙酯洗涤通过, 并且将滤液真空浓缩, 得到 2-((S)-2-[2-叔丁氧羰基氨基-2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酰氨基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (0.98g, 96%)。

[0487] (8) 将 2-((S)-2-[2-叔丁氧羰基氨基-2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酰氨基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (0.98g, 2.28mmol) 放入在氩气中并且在冰浴中冷却的无水二氯甲烷 (20mL) 中。向其中, 加入三氟乙酸 (10mL, 130mmol), 并且将混合物于 0℃ 搅拌 1 小时。然后将反应混合物浓缩至干燥。将该油溶解二氯甲烷中, 并且用乙醚沉淀, 将得到的悬浮液搅拌 15 分钟。通过过滤分离出沉淀物, 用乙醚洗涤, 并且干燥, 得以茶色固体。将固体溶解于二氯甲烷中, 并且用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机溶液用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩和干燥, 得到 2-((S)-2-[2-氨基-2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酰氨基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯, 为茶色泡沫 (0.70g, 92%)。

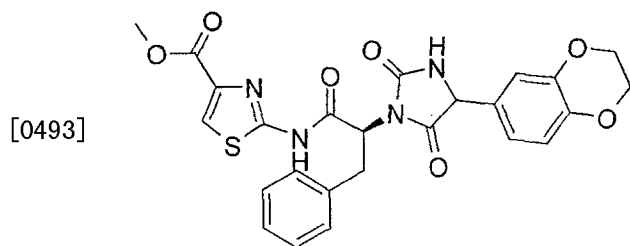
[0488] 向 2-((S)-2-[2-氨基-2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酰氨基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (0.335g, 0.688mmol) 和二异丙基乙胺 (0.48mL, 2.75mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液中, 在 10 分钟内于 0℃, 加入双光气 (0.057mL, 0.48mmol) 在甲苯 (10mL) 和四氢呋喃 (10mL) 的混合物中的溶液中。将混合物于 0℃ 搅拌 15 分钟, 然后用乙酸乙酯稀释。将混合物用水、盐水洗涤, 并且用硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 并且剩余物由硅胶色谱, 用 3 : 97 甲醇/二氯甲烷洗脱而纯化, 得到 2-((S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (0.28g, 79%)。

[0489] HRMS : 实测的质量, 513.1245。计算的质量, 513.1239 (M+H)。

[0490] 实施例 4

[0491] 以与实施例 3 中所述类似的方式,制备下列化合物:

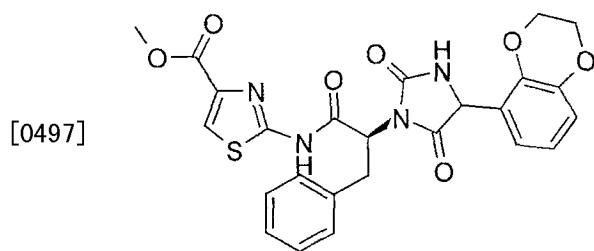
[0492] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0494] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-亚乙二氧基苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0495] HRMS:实测的质量,523.1286。计算的质量,523.1282 (M+H)。

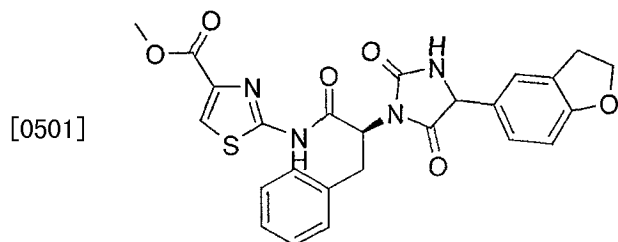
[0496] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0498] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-5-基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-5-基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 2,3-亚乙二氧基苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0499] HRMS:实测的质量,523.1287。计算的质量,523.1282 (M+H)。

[0500] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

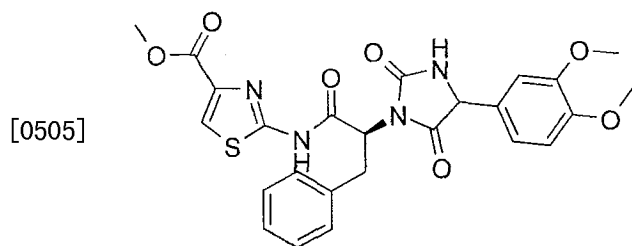


[0502] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用苄氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苄氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-乙酸如在 Bohme, E. H. W. 等, J. Med. Chem. 1980,

23,405-412 中所述制备。

[0503] LRMS :实测的质量,507。计算的质量,507.1338 (M+H)。

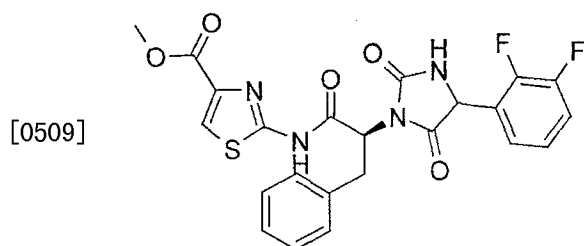
[0504] 2-{(S)-2-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯



[0506] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-二甲氧基苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0507] HRMS :实测的质量,525.1442。计算的质量,525.1439 (M+H)。

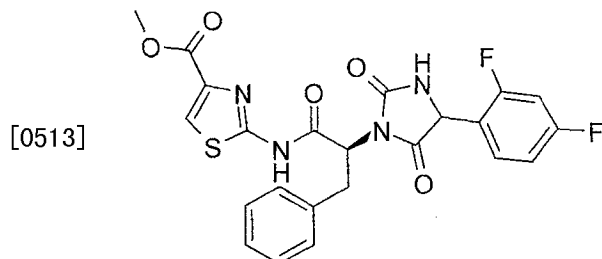
[0508] 2-{(S)-2-[4-(2,3-二氟-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯



[0510] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氟苯基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氟苯基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 2,3-二氟苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0511] HRMS :实测的质量,501.1043。计算的质量,501.1039 (M+H)。

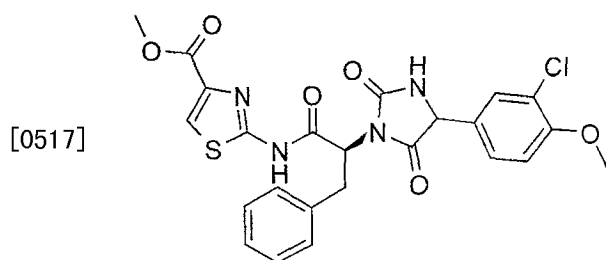
[0512] 2-{(S)-2-[4-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯



[0514] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-(2,4-二氟苯基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,4-二氟苯基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 2,4-二氟苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0515] HRMS :实测的质量,501.1045。计算的质量,501.1039 (M+H)。

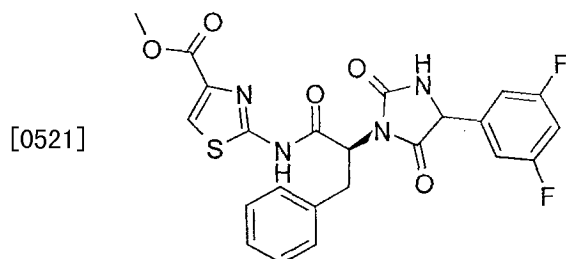
[0516] 2-[(S)-2-[4-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0518] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3-氯-4-甲氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0519] HRMS:实测的质量,529.0948。计算的质量,529.0943 (M+H)。

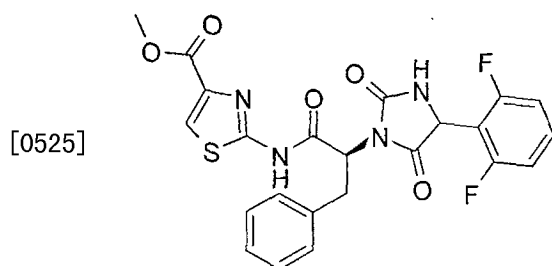
[0520] 2-[(S)-2-[4-(3,5-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0522] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-(3,5-二氟-苯基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(3,5-二氟-苯基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,5-二氟-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0523] HRMS:实测的质量,501.1042。计算的质量,501.1039 (M+H)。

[0524] 2-[(S)-2-[4-(2,6-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

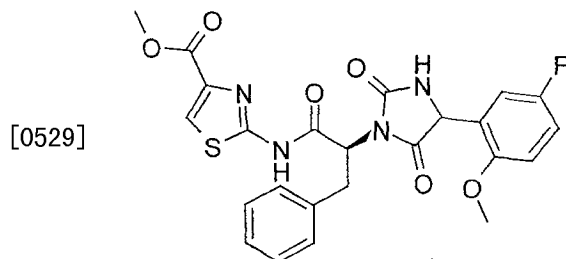


[0526] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-(2,6-二氟-苯基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,6-二氟-苯基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 2,6-二氟-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0527] HRMS:实测的质量,510.1043。计算的质量,510.1039。

[0528] 2-[(S)-2-[4-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

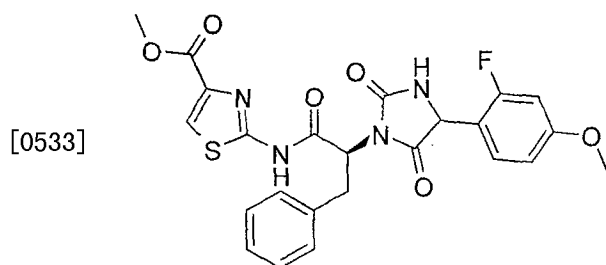
基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯



[0530] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 5-氟-2-甲氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0531] HRMS:实测的质量,513.1243。计算的质量,513.1239(M+H)。

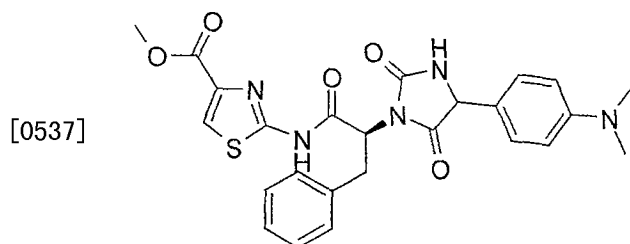
[0532] 2-[(S)-2-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0534] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 2-氟-4-甲氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0535] HRMS:实测的质量,513.1244。计算的质量,513.1239(M+H)。

[0536] 2-[(S)-2-[4-(4-二甲基氨基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

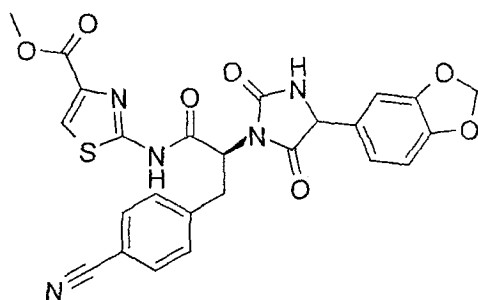


[0538] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-(4-二甲基氨基-苯基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(4-二甲基氨基-苯基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 4-二甲基氨基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0539] HRMS:实测的质量,508.1641。计算的质量,508.1649(M+H)。

[0540] 2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0541]

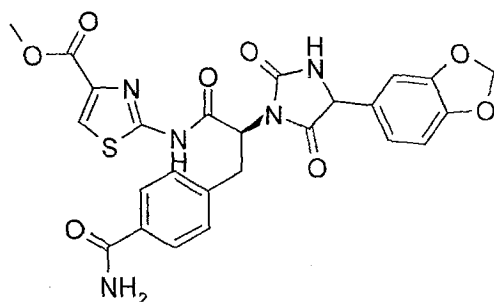


[0542] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(4-氰基-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0543] LRMS:实测的质量,534.2。计算的质量,534.1083(M+H)。

[0544] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-(4-氨基甲酰基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0545]



[0546] 向 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-(4-氰基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯(131mg,0.25mmol)在二甲亚砜(2.5mL)中的溶液中,加入碳酸钾(92mg,0.67mmol),水(2.0mL),接着加入过氧化氢(0.17mL,1.7mmol,30重量%,在水中)。将得到的溶液于室温搅拌过夜。将反应用 10% w/v 柠檬酸水溶液中和,并且在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用盐水洗涤,并且用硫酸镁干燥。将粗产物由硅胶色谱,使用乙酸乙酯洗脱而纯化,得到 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-4-羟基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-(4-氨基甲酰基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯,为白色固体(90mg,65%)。

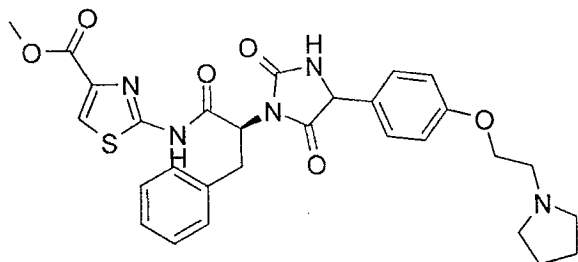
[0547] 向 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-4-羟基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-(4-氨基甲酰基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯(80mg,0.14mmol)在乙酸(4.0mL)中的溶液中,加入锌(183mg,2.8mmol)。将混合物加热至 65℃ 6 小时。将反应用饱和碳酸氢钠于 0℃ 中和,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,并且用硫酸镁干燥。除去溶剂,并且将产物与甲醇/二乙醚一起研磨,过滤,并且干燥,得到 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-(4-氨基甲酰基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯(23mg,30%)。

[0548] HRMS:实测的质量,552.1191。计算的质量,552.1184。

[0549] 2-((S)-2-{2,5-二氧化-4-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-咪唑

烷-1-基}-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯

[0550]



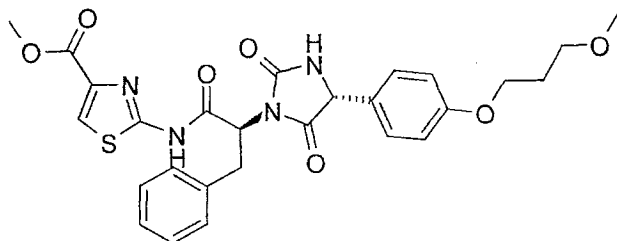
[0551] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸是如下制备的:

[0552] 向 (R)-N-叔丁氧羰基-4-羟基苯基甘氨酸 (1.0g, 3.74mmol) 在无水 N,N-二甲基甲酰胺中的冰冷却溶液中,在氮气气氛下,加入氢化钠 (60 重量%的悬浮液,于矿物油中) (480mg, 12.0mmol)。将混合物搅拌于 0℃ 15 分钟,然后于室温搅拌 15 分钟。向将得到的稠浆液中,加入氯乙基吡咯烷盐酸盐 (765mg, 4.5mmol) 和碘化钾 (310mg, 1.87mmol)。将混合物于室温搅拌 3 天,接着真空除去 N,N-二甲基甲酰胺。将含有不纯的叔丁氧羰基氨基-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸的剩余物在没有纯化的情况下用于后面的反应。

[0553] HRMS:实测的质量,578.2066。计算的质量,578.2068 (M+H)。

[0554] 2-((S)-2-{(R)-4-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基}-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯

[0555]

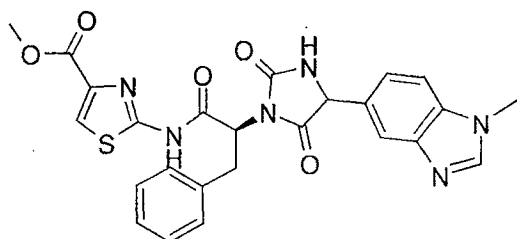


[0556] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。(R)-叔丁氧羰基氨基-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-乙酸是与制备实施例 4(o) 中的叔丁氧羰基氨基-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸所述类似的方式制备的,不同之处在于:使用 1-溴-3-甲氧基-丙烷代替氯乙基吡咯烷盐酸盐。

[0557] HRMS:实测的质量,553.1754。计算的质量,553.1752 (M+H)。

[0558] 2-((S)-2-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯

[0559]



[0560] 向 1-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲醛 (如 W00037473 中所述制备) (420mg, 2.62mmol) 在氰化三甲基硅烷 (2mL, 15.0mmol) 中的溶液中, 加入催化量的碘化锌。将反应混合物于环境温度搅拌过夜, 真空浓缩, 并且在密封管中, 将得到的剩余物溶解于 7N 氨在甲醇中的溶液 (10mL, 70mmol)。将混合物于 55℃ 加热 1.5 小时, 然后冷却至环境温度, 并且真空浓缩。在密封管中, 将剩余物溶解于 6N 盐酸水溶液 (≈ 10mL)。将混合物于 110℃ 搅拌 6 小时, 然后冷却, 并且真空浓缩, 提供固体剩余物。将该固体溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (≈ 20mL)。加入三乙胺 (4mL, 28.7mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (850mg, 3.93mmol), 并且将混合物于环境温度搅拌 4 小时。然后除去溶剂, 将剩余物用乙醚洗涤, 干燥, 然后溶解于四氢呋喃 (55mL) 中。向此溶液中, 加入 (S)-2-(2-氨基-3-苯基丙炔基氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (如实施例 3 中所述制备) (800mg, 2.62mmol), 并且将反应混合物冷却至 0℃。加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳酰亚胺盐酸盐 (500mg, 2.61mmol), 将反应混合物慢慢地温热至环境温度, 然后搅拌 48 小时。然后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 将乙酸乙酯层用硫酸钠干燥, 过滤, 并且浓缩。剩余物由硅胶色谱, 在二氯甲烷中的 0 和 50% v/v 之间的乙酸乙酯梯度洗脱, 然后在二氯甲烷中的 0 至 4% 之间的甲醇梯度洗脱而纯化。分离的产物从含有过量己烷的四氢呋喃溶液中沉淀, 提供 2-[(S)-2-[2-叔丁氧羰基氨基-2-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-乙酰氨基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯, 为无定形白色固体 (510mg, 33%)。

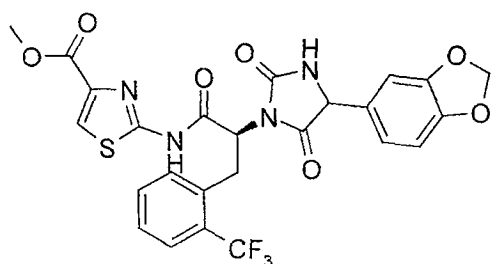
[0561] HRMS: 实测的质量, 593.2167。计算的质量, 593.2177 (M+H)

[0562] (2) 将 2-[(S)-2-[2-叔丁氧羰基氨基-2-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-乙酰氨基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯 (185mg, 0.193mmol) 于 0℃ 溶液于三氟乙酸在二氯甲烷中的 30% v/v 溶液 (10mL, 38.9mmol) 中。将反应混合物慢慢地温热至室温, 并且搅拌约 3.5 小时。然后将反应混合物冷却至 0℃, 并且通过加入固体碳酸氢钠而中和, 直到再没有二氧化碳逸出。然后将反应混合物在二氯甲烷和水之间分配, 并且将水层用二氯甲烷彻底地萃取, 直到根据在含有在 254nm 处吸收的荧光指示剂的硅胶薄层色谱板上的紫外辐照吸收判断, 在有机萃取物中不能检测到产物。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并且浓缩。将剩余物溶解于四氢呋喃 (≈ 5mL), 加入二异丙基乙胺 (180 μL, 1.00mmol), 并且将得到的溶液通过套管转移至 0℃ 的双光气 (20 μL, 0.18mmol) 在四氢呋喃 (≈ 10mL) 中的溶液中。在搅拌 10 分钟后, 将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 分离水层, 并且用乙酸乙酯萃取, 直到根据在含有在 254nm 处吸收的荧光指示剂的硅胶薄层色谱板上的紫外辐照吸收判断, 在有机萃取物中不能检测到产物。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥, 过滤, 并且浓缩。将剩余物由硅胶色谱, 使用在二氯甲烷中的 0 和 5% v/v 之间的甲醇梯度洗脱而纯化, 并且将分离的产物从含有过量己烷的二氯甲烷溶液中沉淀, 提供 2-[(S)-2-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯, 为灰白色固体 (60mg, 60%)。

[0563] HRMS: 实测的质量, 519.1442。计算的质量, 519.1445 (M+H)。

[0564] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0565]

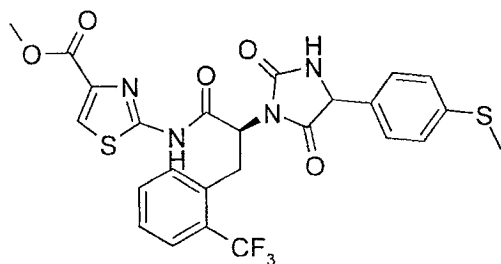


[0566] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0567] HRMS:实测的质量,577.1002。计算的质量,577.1000 (M+H)

[0568] 2-[(S)-2-[4-(4-甲硫基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0569]

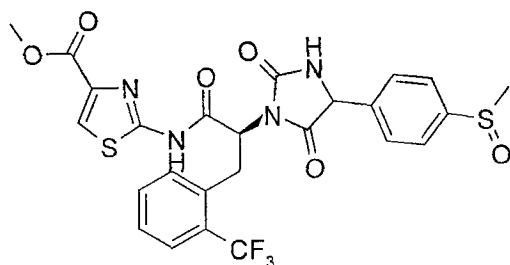


[0570] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用叔丁氧羰基氨基-(4-甲硫基-苯基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(4-甲硫基-苯基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 4-甲硫基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0571] HRMS:实测的质量,579.0975。计算的质量,579.0978 (M+H)

[0572] 2-[(S)-2-[4-(4-甲亚磺酰基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0573]

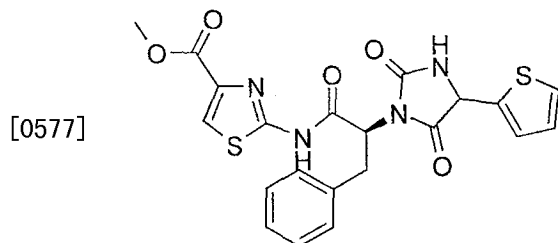


[0574] 向 2-[(S)-2-[4-(4-甲硫基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯 (95mg, 0.16mmol) 在二氯甲烷 (15mL) 中的溶液中,于 0℃ 加入 3-氯过苯甲酸 (75%纯度) (45mg, 0.19mmol)。在搅拌 10 分钟后,将反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸钠水溶液之间分配。将有机层用硫酸钠干燥,过滤,浓缩和将剩余物由硅胶色谱,使用丙酮洗脱而纯化。将分离出的材料从含有过量己烷的丙酮中沉

淀,提供 2-[(S)-2-[4-(4-甲亚磺酰基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯,为无定形白色固体(50mg,52%)。

[0575] HRMS:实测的质量,595.0930。计算的质量,595.0928(M+H)

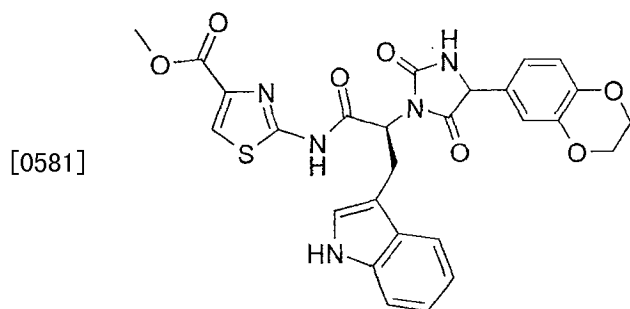
[0576] 2-[(S)-2-(2,5-二氧代-4-噻吩-2-基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0578] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-噻吩-2-基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-噻吩-2-基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用噻吩-2-甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0579] HRMS:实测的质量,471.0788。计算的质量,471.0792(M+H)。

[0580] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(1H-吡啶-3-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0582] (1) 将 3-[(S)-2-羧基-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-乙基]-吡啶-1-羧酸叔丁酯(700mg,1.33mmol)溶解于二氯甲烷(20mL)中。加入吡啶(107 μ L,1.33mmol),将混合物冷却至-10℃,并且加入氰尿酸氟(270mg,1.99mmol)。将反应混合物于-10℃搅拌 2 小时,然后在二氯甲烷和水之间分配。将有机层用硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩。将剩余物立即溶解于对-二噁烷($\approx$ 4mL)中。将得到的混合物用 2-氨基噻唑-3-羧基甲酯(320mg,1.99mmol)处理,然后在密封容器中于 120℃微波辐照 10 分钟。在冷却至室温后,蒸发溶剂。将粗产物由硅胶色谱,用在己烷中的 0 和 50%之间的乙酸乙酯梯度洗脱而纯化。将分离出的材料通过从含有过量己烷的二氯甲烷中沉淀而进一步纯化,提供 3-[(S)-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-2-(4-甲氧羰基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基]-吡啶-1-羧酸叔丁酯,为白色固体(750mg,84%)。

[0583] HRMS:实测的质量,667.2223。计算的质量,667.2221(M+H)

[0584] 向 3-[(S)-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-2-(4-甲氧羰基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基]-吡啶-1-羧酸叔丁酯(667mg,1.00mmol)在二氯甲烷中的溶液中,加入哌啶(1mL,10.1mmol)。将溶液于室温搅拌 3 小时,然后,真空除去挥发物。将油状剩余物溶解于二氯甲烷(10mL),并且加入过量己烷,得到沉淀物,真空除去溶剂,并且将沉淀过

程重复两次。将得到的固体与己烷一起研磨,然后过滤,并且干燥,得到中间体 3-[2-氨基-2-(4-甲氧羰基-噻唑-2-基氧基羰基)-乙基]-吡啶-1-羧酸叔丁酯(420mg,94%)。向 3-[2-氨基-2-(4-甲氧羰基-噻唑-2-基氧基羰基)-乙基]-吡啶-1-羧酸叔丁酯(242mg,0.544mmol)在二氯甲烷(20mL)中的冷溶液中,加入(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-[(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)]-乙酸(282mg,0.654mmol)(如实施例 2(n)中所述制备,不同之处在于:使用 3,4-亚乙二氧基苯甲醛代替 2-甲基苯甲醛),接着加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳酰亚胺盐酸盐(125mg,0.652mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜,用二氯甲烷(50mL)稀释,然后相继用 0.2M 盐酸水溶液,饱和碳酸氢钠水溶液,水,盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并且真空浓缩。将剩余物由硅胶色谱,用在二氯甲烷中的 10%和 20%之间的乙酸乙酯梯度洗脱而纯化。得到 2-[(S)-2-[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-乙酰氨基]-2-(4-甲氧羰基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基]-吡啶-1-羧酸叔丁酯,为灰白色固体(228mg,48%)。

[0585] HRMS:实测的质量,858.2801。计算的质量,858.2804(M+H)。

[0586] 向 2-[(S)-2-[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-乙酰氨基]-2-(4-甲氧羰基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基]-吡啶-1-羧酸叔丁酯(147mg,0.171mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中,加入吡啶(500 μ L, 5.0mmol)。将溶液于室温搅拌 2 小时,然后真空除去挥发物。将剩余物溶解于二氯甲烷(10mL),并且加入过量己烷,以生成沉淀物。真空除去溶剂,并且将沉淀过程重复两次。将得到的固体与己烷一起研磨,得到中间体 3-[2-[2-氨基-2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酰氨基]-2-(4-甲氧羰基-噻唑-2-基氧基羰基)-乙基]-吡啶-1-羧酸叔丁酯。向双光气(0.021 μ L,0.171mmol)在二氯甲烷(10mL)中的冰冷却溶液中,在 10 分钟内滴加该中间体胺和二异丙基乙胺(0.120 μ L,0.684mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。通过加入碎冰而使反应猝灭,用乙酸乙酯(75mL)萃取,并且用 0.2M 盐酸水溶液,饱和碳酸氢钠水溶液,水,盐水洗涤两次,并且用硫酸钠干燥。将混合物过滤,并且浓缩至干燥,得到 3-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-2-(4-甲氧羰基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基]-吡啶-1-羧酸叔丁酯(78mg,69%)。

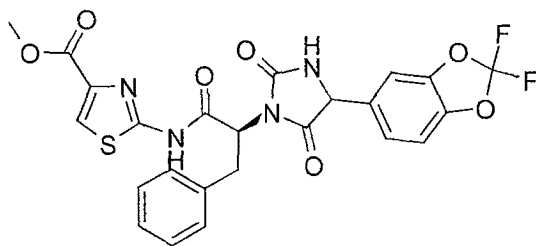
[0587] HRMS:实测的质量,662.1912。计算的质量,662.1915(M+H)

[0588] 向 3-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-2-(4-甲氧羰基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基]-吡啶-1-羧酸叔丁酯(78mg,0.118mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中,加入三氟乙酸(2mL,26.0mmol)。将反应混合物于室温搅拌 1 小时。真空除去挥发物,并且将剩余物溶解于乙酸乙酯(100mL)中,用冷饱和碳酸氢钠水溶液,水,盐水洗涤一次,并且用硫酸钠干燥。除去溶剂,并且将剩余物由硅胶色谱,用在己烷中的 50%和 75%之间的乙酸乙酯梯度洗脱,提供 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(1H-吡啶-3-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯(37mg,55%)。

[0589] HRMS:实测的质量,562.1389。计算的质量,562.1391(M+H)

[0590] 2-[(S)-2-[4-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0591]

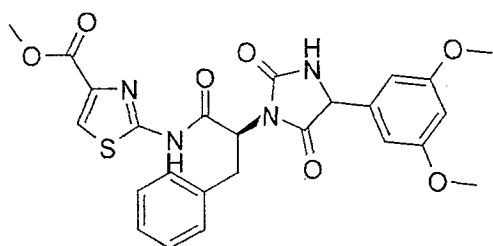


[0592] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-(二氟亚甲二氧基)-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0593] HRMS:实测的质量,545.0940。计算的质量,545.0937。

[0594] 2-[(S)-2-[4-(3,5-二甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0595]



[0596] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用叔丁氧羰基氨基-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙酸是如下所述制备的:

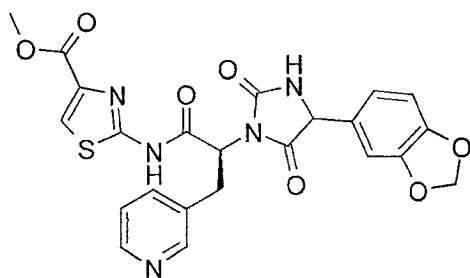
[0597] 向 3,5-二甲氧基苯甲醛 (3.69g, 22.2mmol) 和氰化三甲基硅烷 (2.2g, 22.2mmol) 的混合物中,加入催化量的碘化锌。将反应混合物于室温搅拌 20 分钟,接着加入 7N 氨在甲醇中的溶液 (50mL, 0.35mol)。将反应混合物转移至密封管中,并且于 80℃ 加热 4 小时。将混合物浓缩至干燥,并且将剩余物用 1N 氯化氢在乙醚中的溶液处理。将沉淀物过滤,干燥,并且收集。将橙色固体溶解于 6N 盐酸水溶液 (50mL) 中。将反应混合物于 110℃ 加热 5 小时,然后浓缩至干燥。得到粗的氨基-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙酸的盐酸盐,为茶色固体,将其在没有进一步纯化下用于下一步骤 (5.5g, 100%)。

[0598] 向于 0℃ 的氨基-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙酸盐酸盐 (1.5g, 6.05mmol) 在对-二噁烷 (20mL) 中的溶液中,加入氢化钠 (0.58g, 14.5mmol) 在水 (10mL) 中的溶液。向得到的溶液中,加入二碳酸二叔丁酯 (1.6g, 7.26mmol)。于 0℃ 搅拌 30 分钟后,将反应温热至环境温度,并且搅拌另外 1 小时。将混合物浓缩,以除去对-二噁烷,并且用稀盐酸水溶液酸化至 pH ≈ 2。将混合物用乙酸乙酯 (3×) 萃取。合并有机层,用硫酸钠干燥,并且浓缩,得到叔丁氧羰基氨基-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙酸,为黄色胶 (1.6g, 85%)。

[0599] HRMS:实测的质量,525.1432。计算的质量,525.1439 (M+H)。

[0600] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-吡啶-3-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0601]

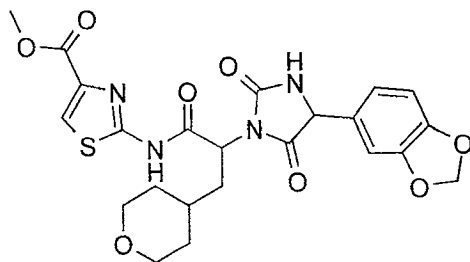


[0602] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-吡啶-3-基-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的, 不同之处在于: 使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0603] HRMS: 实测的质量, 510.1082。计算的质量, 510.1078 (M+H)。

[0604] 2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-(四氢-吡喃-4-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0605]

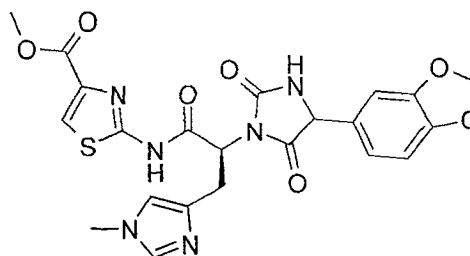


[0606] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 2-叔丁氧羰基氨基-3-(四氢-吡喃-4-基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的, 不同之处在于: 使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0607] HRMS: 实测的质量, 517.1392。计算的质量, 517.1388 (M+H)。

[0608] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0609]

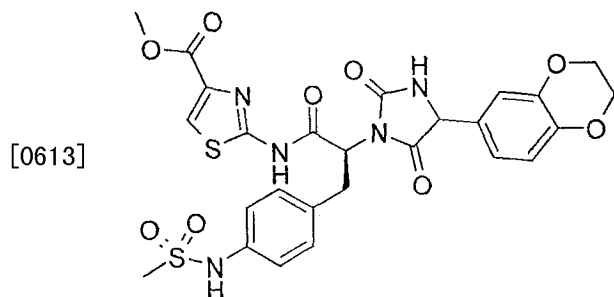


[0610] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧

羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0611] HRMS:实测的质量,513.1192。计算的质量,513.1187(M+H)。

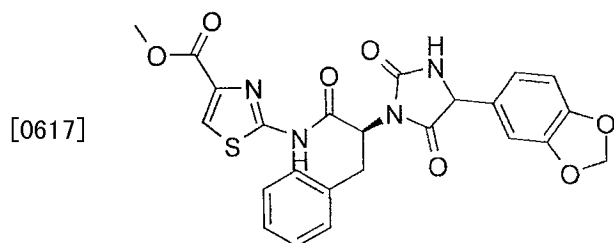
[0612] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-甲磺酰氨基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0614] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(4-甲磺酰氨基-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-亚乙二氧基苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0615] LR-MS:实测的质量,616.0(正离子)和 614.0(负离子)。计算的质量,616.1172(M+H) 和 614.1016(M-H)。

[0616] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0618] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

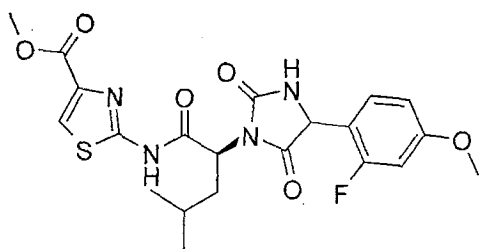
[0619] HRMS:实测的质量,509.1130。计算的质量,509.1126(M+H)。

[0620] 实施例 5

[0621] 以与实施例 3 中所述类似的方式,制备下列化合物:

[0622] 2-[(S)-2-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲氧基-戊酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0623]

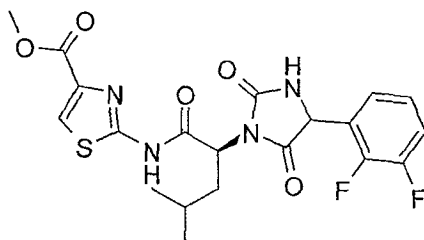


[0624] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-4-甲基-戊酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用叔丁氧羰基氨基-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 2-氟-4-甲氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0625] HRMS:实测的质量,479.1400。计算的质量,479.1395 (M+H)。

[0626] 2-{(S)-2-[4-(2,3-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0627]

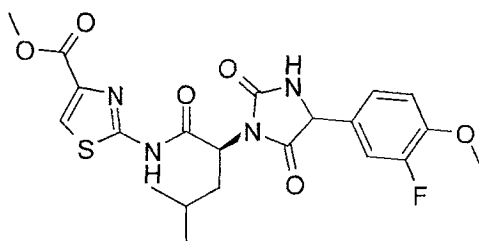


[0628] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-4-甲基-戊酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氟-苯基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氟-苯基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 2,3-二氟-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0629] HRMS:实测的质量,467.1200。计算的质量,467.1195 (M+H)。

[0630] 2-{(S)-2-[4-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-4-甲基-戊酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0631]

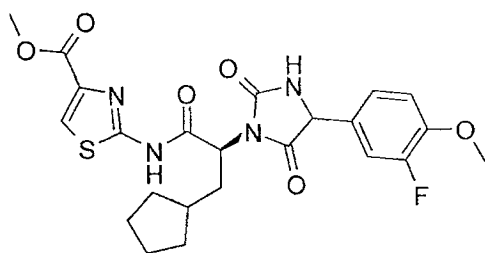


[0632] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-4-甲基-戊酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0633] HRMS:实测的质量,479.1399。计算的质量,479.1395 (M+H)。

[0634] 2-{3-环戊基-(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0635]

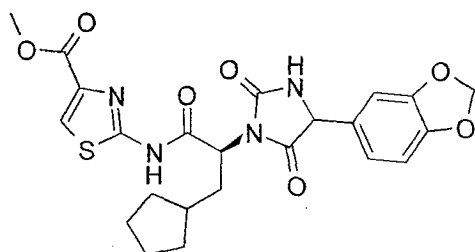


[0636] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-环戊基-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0637] HRMS:实测的质量,505.1555。计算的质量,505.1552 (M+H)。

[0638] (S)-2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基)-3-环戊基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0639]

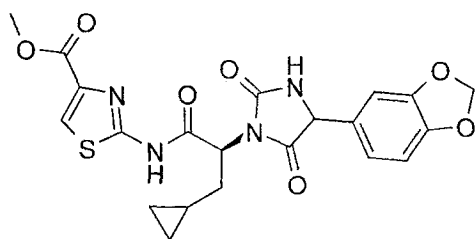


[0640] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-环戊基-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0641] HRMS:实测的质量,501.1443。计算的质量,501.1439 (M+H)。

[0642] (S)-2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基)-3-环丙基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0643]

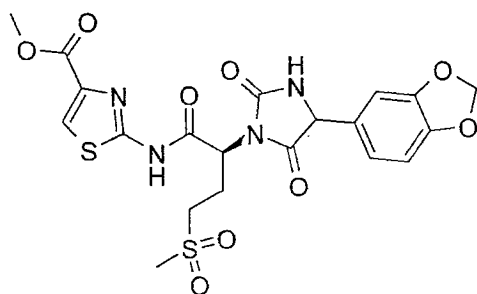


[0644] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-环丙基-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0645] HRMS:实测的质量,473.1130。计算的质量,473.1126 (M+H)。

[0646] (S)-2-[2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化代-咪唑烷-1-基)-4-甲磺酰基-丁酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0647]



[0648] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-4-甲磺酰基-butyrlic acid 代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的, 不同之处在于: 使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

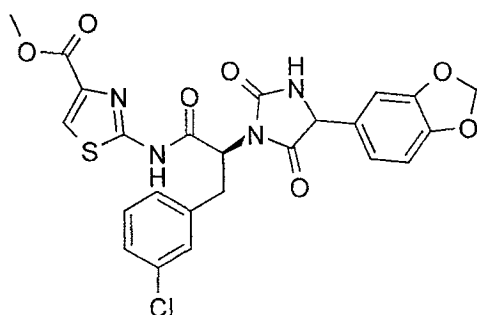
[0649] HRMS: 实测的质量, 525.0747。计算的质量, 525.0745 (M+H)。

[0650] 实施例 6

[0651] 以与实施例 3 中所述类似的方式, 制备下列化合物:

[0652] 2-[(S)-2-(4-苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-(3-氯-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0653]

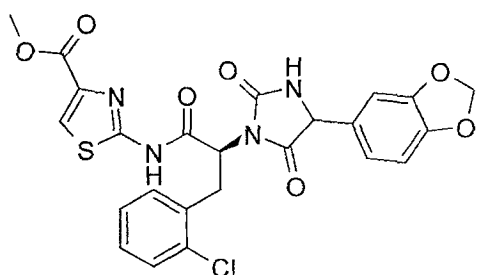


[0654] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(3-氯-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的, 不同之处在于: 使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0655] HRMS: 实测的质量, 543.0742。计算的质量, 543.0736 (M+H)。

[0656] 2-[(S)-2-(4-苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-(2-氯-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

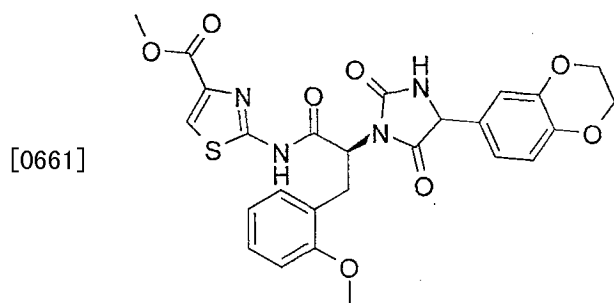
[0657]



[0658] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(2-氯-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的, 不同之处在于: 使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0659] HRMS: 实测的质量, 543.0736。计算的质量, 543.0736 (M+H)。

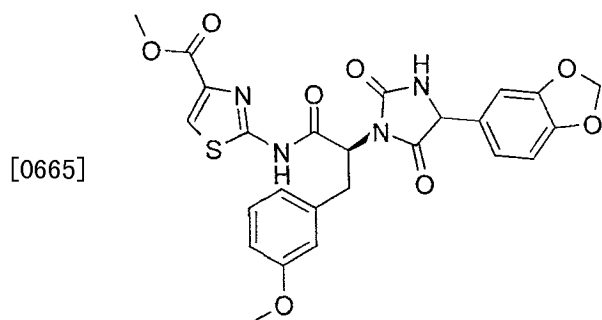
[0660] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0662] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的, 不同之处在于: 使用 3,4-亚乙二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0663] HRMS: 实测的质量, 553.1391。计算的质量, 553.1388 (M+H)。

[0664] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(3-甲氧基-苯基)丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

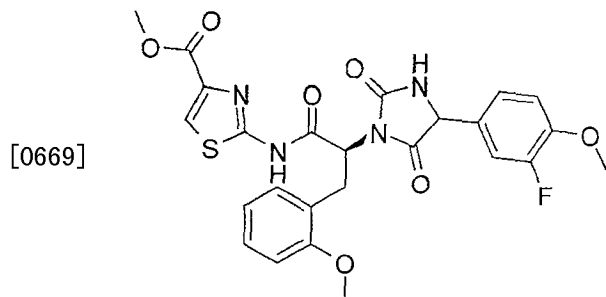


[0666] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(3-甲氧基-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的, 不同之处在于: 使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0667] HRMS: 实测的质量, 539.1235。计算的质量, 535.1231 (M+H)。

[0668] 2-[(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-甲

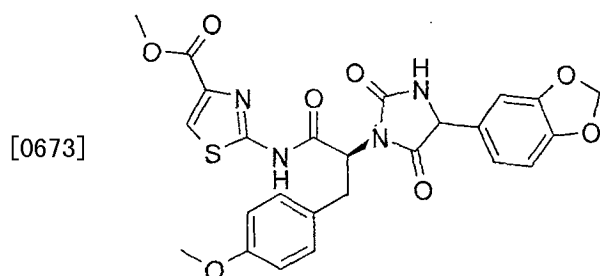
氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0670] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(3-甲氧基-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0671] HRMS:实测的质量,543.1352。计算的质量,543.1344 (M+H)。

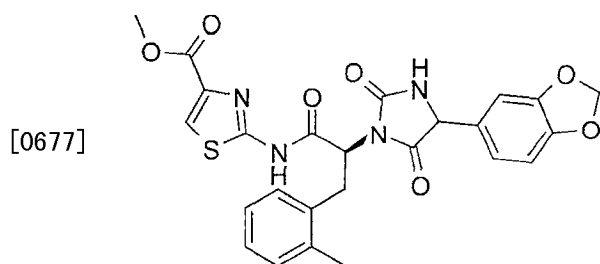
[0672] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-(4-甲氧基-苯基)丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0674] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(4-甲氧基-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0675] HRMS:实测的质量,539.1235。计算的质量,539.1231 (M+H)。

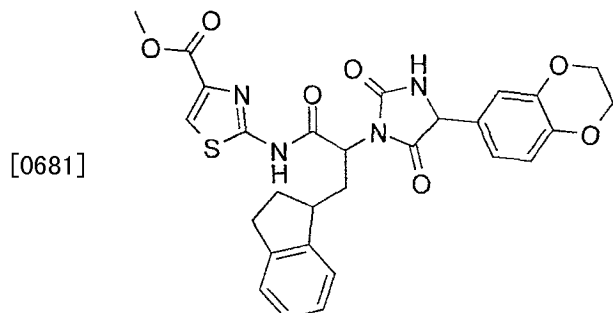
[0676] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-邻甲苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0678] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(2-甲基-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0679] HRMS:实测的质量,522.1223。计算的质量,522.1209(M⁺)。

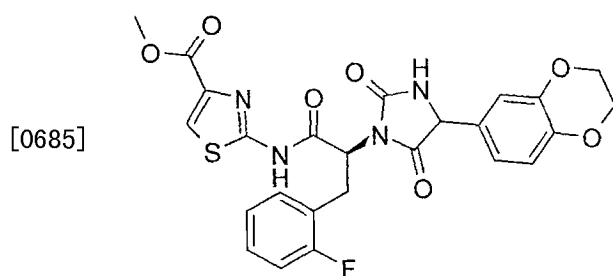
[0680] 2-{2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-2,3-二氢化茚-1-基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯



[0682] 如实施例3中所述制备,不同之处在于:使用2-叔丁氧羰基氨基-3-2,3-二氢化茚-1-基-丙酸代替步骤3中的(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸代替步骤7中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸是如实施例3步骤5和6所述制备的,不同之处在于:使用3,4-亚乙二氧基-苯甲醛代替3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0683] HRMS:实测的质量,549.1437。计算的质量,549.1439(M+H)。

[0684] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(2-氟-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

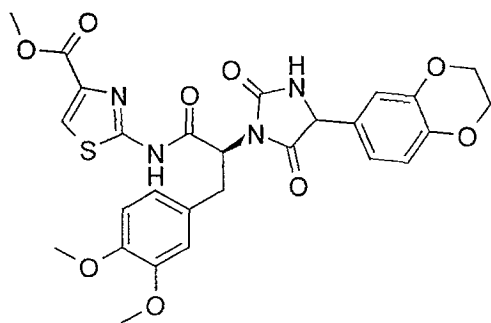


[0686] 如实施例3中所述制备,不同之处在于:使用(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(2-氟-苯基)-丙酸代替步骤3中的(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸代替步骤7中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸是如实施例3步骤5和6所述制备的,不同之处在于:使用3,4-亚乙二氧基-苯甲醛代替3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0687] HRMS:实测的质量,541.1195。计算的质量,541.1188(M+H)。

[0688] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0689]

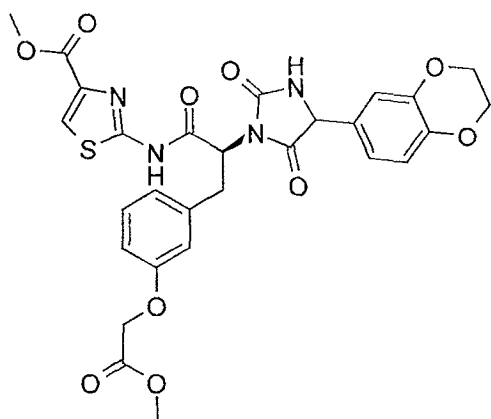


[0690] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-亚乙二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0691] HRMS:实测的质量,583.1499。计算的质量,583.1493(M+H)。

[0692] 2-[(2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(3-甲氧羰基甲氧基-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯

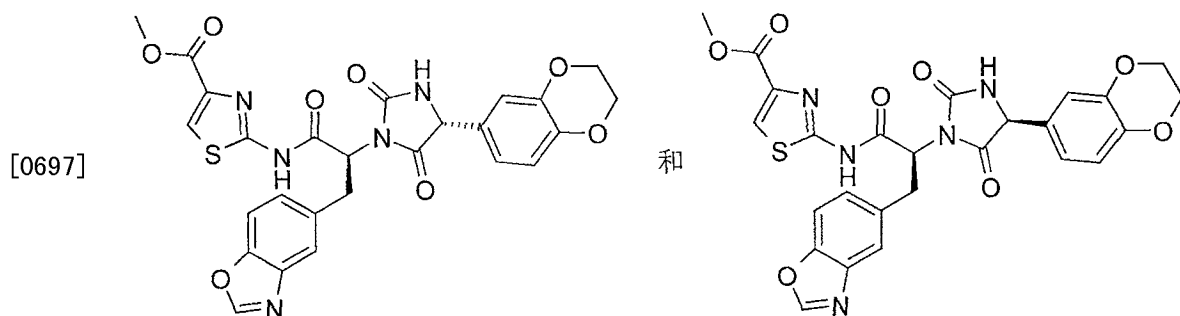
[0693]



[0694] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(3-甲氧羰基甲氧基-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-亚乙二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(3-甲氧羰基甲氧基-苯基)-丙酸是如实施例 4(o) 中对于叔丁氧羰基氨基-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸所述制备的,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(3-羟基-苯基)-丙酸代替 (R)-N-Boc-4-羟基苯基甘氨酸和溴乙酸甲酯代替氯乙基吡咯烷盐酸盐。

[0695] HRMS:实测的质量,611.1450。计算的质量,611.1443。

[0696] 2-[(S)-3-苯并噁唑-5-基-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯



[0698] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-3- 苯并噁唑-5-基-2-叔丁氧羰基氨基-丙酸代替步骤 3 中使用的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸代替步骤 7 中使用的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-亚乙二氧基苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。(S)-3-苯并噁唑-5-基-2-叔丁氧羰基氨基-丙酸是如下制备的:

[0699] 向 (S)-2-氨基-3-(4-羟基-3-硝基-苯基)-丙酸乙酯盐酸盐 (3.63g, 12.5mmol) 在乙腈 (125mL) 中的悬浮液中,加入二异丙基乙胺 (2.4mL, 13.8mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (3.00g, 13.7mmol)。将混合物于室温搅拌 72 小时,然后倾倒入水 (500mL) 中,用盐水 (100mL) 稀释,并且用乙酸乙酯 (3×200mL) 萃取。将合并的有机萃取物用 0.1M 盐酸水溶液 (2×100mL), 盐水 (200mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩,得到粗的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(4-羟基-3-硝基-苯基)-丙酸乙酯,为深黄色固体,其在没有进一步纯化的条件下使用 (4.63g)。

[0700] LR-MS:实测的 m/z (M-H) = 353.3。

[0701] 向 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(4-羟基-3-硝基-苯基)-丙酸乙酯 (1.00g, 2.82mmol) 在甲醇 (50mL) 中的强力搅拌溶液中,加入氯化铵 (2.26g, 42.3mmol) 在水 (25mL) 中的溶液,接着加入锌粉 (< 10 μ M 粒径) (1.84g, 28.1mmol)。于环境温度搅拌 30 分钟之后,将反应混合物通过 Celite® 垫过滤,并且将剩余的材料用甲醇从垫中洗脱。将滤液真空浓缩,并且将水性剩余物倾倒入水 (100mL) 中,用盐水 (50mL) 稀释,并且用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (75mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,并且真空浓缩,得到粗的 3-(3-氨基-4-羟基-苯基)-2-叔丁氧羰基氨基-丙酸乙酯,为绿色粘性固体,其在没有进一步纯化的情况下使用 (0.89g, 97%)。

[0702] LR-MS:实测的 m/z (M+H) = 325.4。

[0703] 向粗的 3-(3-氨基-4-羟基-苯基)-2-叔丁氧羰基氨基-丙酸乙酯 (0.89g, 2.74mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液中,加入原甲酸三乙酯 (0.57mL, 3.36mmol),并且在氩气气氛下将混合物加热至 75℃,此时,消耗掉所有原料。将反应混合物真空浓缩至黑色蜡状固体,将其溶解于乙腈 (25mL) 中,并且加入二碳酸二叔丁酯 (0.80g, 3.67mmol)。将混合物于环境温度在氩气气氛下搅拌 16 小时,然后倾倒入水 (100mL) 中,用盐水 (50mL) 稀释,并且用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (100mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,并且真空浓缩至黑色粘性油。由硅胶色谱,用 35% 乙酸乙酯/65% 己烷洗脱而纯化,得到 (S)-3-苯并噁唑-5-基-2-叔丁氧羰基氨基-丙酸乙酯为无色固体 (0.54g, 59%)。

[0704] LR-MS :实测的 m/z (M+H) = 335. 3。

[0705] 向 (S)-3- 苯并噁唑 -5- 基 -2- 叔丁氧羰基氨基 - 丙酸乙酯 (0. 54g, 1. 61mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液中, 加入水 (5mL) 和一水合氢氧化锂 (111mg, 2. 65mmol), 并且在氩气下将混合物于环境温度搅拌 1 小时。将反应混合物倾倒入水 (50mL) 中, 和盐水 (25mL) 稀释, 并且用乙酸乙酯 (3×25mL) 萃取。将合并的有机萃取物和盐水 (50mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且真空浓缩, 得到粗的 (S)-3- 苯并噁唑 -5- 基 -2- 叔丁氧羰基氨基 - 丙酸, 为灰白色泡沫, 其在没有进一步纯化的情况下使用 (0. 49g, 99%)。

[0706] LR-MS :实测的 m/z (M+H) = 307. 3。

[0707] 将 2-[(S)-3- 苯并噁唑 -5- 基 -2-[4-(2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二氧杂环己烯 -6- 基) -2,5- 二氧代 - 咪唑烷 -1- 基] - 丙酰氨基] - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的两种异构体通过硅胶色谱, 使用 3 : 1 氯仿 / 四氢呋喃洗脱而分离。将首先洗脱出的异构体称作异构体 1, 并且将第二洗脱出的异构体称作异构体 2。

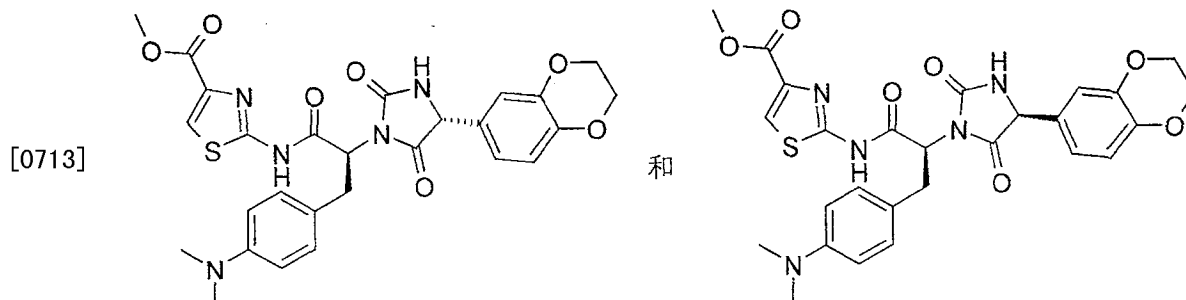
[0708] 2-[(S)-3- 苯并噁唑 -5- 基 -2-[4-(2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二氧杂环己烯 -6- 基) -2,5- 二氧代 - 咪唑烷 -1- 基] - 丙酰氨基] - 噻唑 -4- 羧酸甲酯, 异构体 1。

[0709] HRMS :实测的质量, 564. 1182。计算的质量, 564. 1184 (M+H)。

[0710] 2-[(S)-3- 苯并噁唑 -5- 基 -2-[4-(2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二氧杂环己烯 -6- 基) -2,5- 二氧代 - 咪唑烷 -1- 基] - 丙酰氨基] - 噻唑 -4- 羧酸甲酯, 异构体 2。

[0711] HRMS :实测的质量, 564. 1184。计算的质量, 564. 1184 (M+H)。

[0712] 2-[(S)-2-[4-(2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二氧杂环己烯 -6- 基) -2,5- 二氧代 - 咪唑烷 -1- 基] -3-(4-(S)- 二甲基氨基 - 苯基) - 丙酰氨基] - 噻唑 -4- 羧酸甲酯



[0714] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基 -3-(4-二甲基氨基 - 苯基) - 丙酸代替步骤 3 中使用的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基 -3- 苯基 - 丙酸并且使用叔丁氧羰基氨基 - (2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二氧杂环己烯 -6- 基) - 乙酸代替步骤 7 中使用的叔丁氧羰基氨基 - (3- 氟 -4- 甲氧基 - 苯基) - 乙酸。叔丁氧羰基氨基 - (2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二氧杂环己烯 -6- 基) - 乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的, 不同之处在于: 使用 3,4- 亚乙二氧基苯甲醛代替 3- 氟 -4- 甲氧基 - 苯甲醛。(S)-2-叔丁氧羰基氨基 -3-(4- 二甲基氨基 - 苯基) - 丙酸是如 Sisido 等, J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 6790 所述制备的。

[0715] 将 2-[(S)-2-[4-(2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二氧杂环己烯 -6- 基) -2,5- 二氧代 - 咪唑烷 -1- 基] -3-(4- 二甲基氨基 - 苯基) - 丙酰氨基] - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的两种异构体通过硅胶色谱, 使用氯仿 / 甲醇 / 水 / 乙酸的 90 : 1 : 10 : 6v/v 混合物而分离。将首先洗脱出的异构体称作异构体 1, 并且将第二洗脱出的异构体称作异构体 2。

[0716] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-二甲基氨基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯, 异构体 1R04903745-000-001

[0717] HRMS: 实测的质量, 566. 1704。计算的质量, 566. 1704 (M+H)。

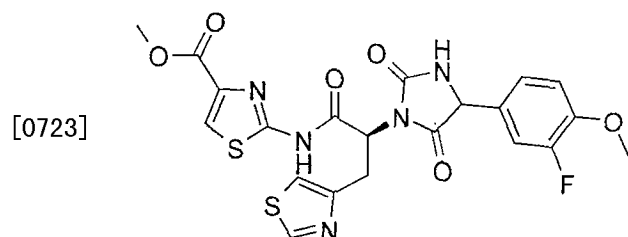
[0718] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-二甲基氨基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯, 异构体 2。

[0719] HRMS: 实测的质量, 566. 1702。计算的质量, 566. 1704 (M+H)。

[0720] 实施例 7

[0721] 以与实施例 3 中所述类似的方式, 制备下列化合物:

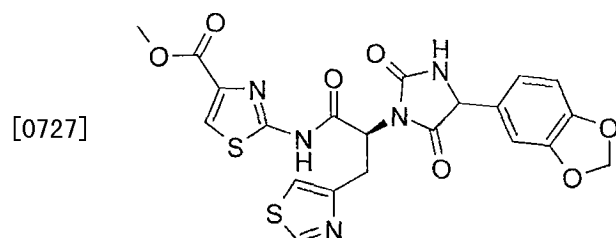
[0722] 2-[(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-4-基丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0724] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-噻唑-4-基-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0725] HRMS: 实测的质量, 520. 0753。计算的质量, 520. 0756 (M+H)。

[0726] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-4-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

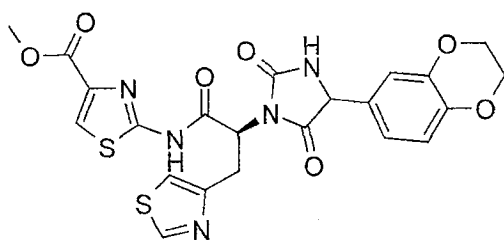


[0728] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-噻唑-4-基-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的, 不同之处在于: 使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0729] HRMS: 实测的质量, 516. 0647。计算的质量, 516. 0642 (M+H)。

[0730] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-4-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0731]

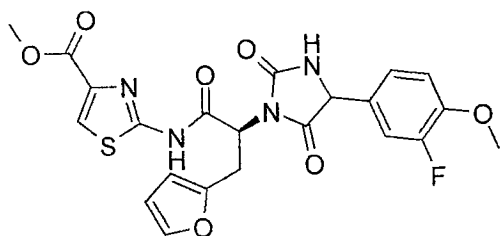


[0732] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-噻唑-4-基-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的, 不同之处在于: 使用 3,4-亚乙二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0733] HRMS: 实测的质量, 530.0805。计算的质量, 530.0799 (M+H)。

[0734] 2-[(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-呋喃-2-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0735]

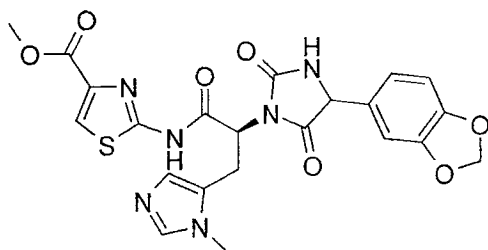


[0736] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-呋喃-2-基-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0737] HRMS: 实测的质量, 503.1035。计算的质量, 503.1031 (M+H)。

[0738] 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0739]

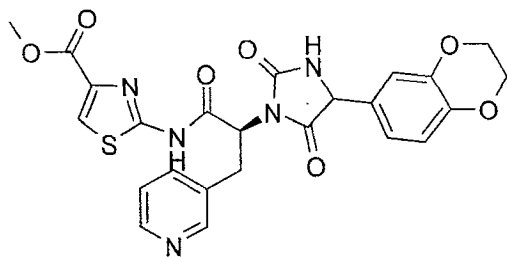


[0740] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-叔丁氧羰基氨基-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的, 不同之处在于: 使用 3,4-亚甲二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0741] HRMS: 实测的质量, 513.1193。计算的质量, 513.1187 (M+H)。

[0742] 2-[(S)-2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-吡啶-3-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0743]



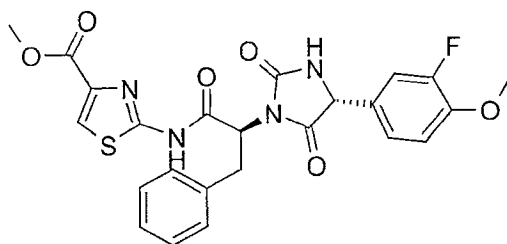
[0744] 如实施例 3 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-吡啶-3-基-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸并且使用叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸代替步骤 7 中的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸是如实施例 3 步骤 5 和 6 所述制备的,不同之处在于:使用 3,4-亚乙二氧基-苯甲醛代替 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛。

[0745] HRMS:实测的质量,524.1229。计算的质量,524.1235 (M+H)。

[0746] 实施例 8

[0747] 2-{(S)-2-[(R)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0748]

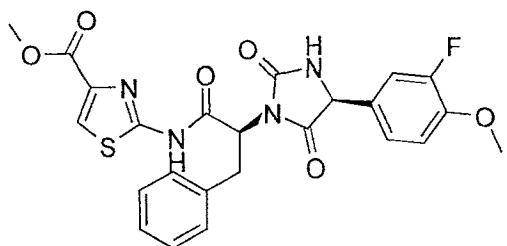


[0749] 2-{(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯从乙腈中重结晶,得到 2-{(S)-2-[(R)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯。

[0750] HRMS:实测的质量,513.1245。计算的质量,513.1239 (M+H)。

[0751] 2-{(S)-2-[(S)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0752]



[0753] 从上述重结晶的母液中,可以回收在原料混合物中存在的其它非对映异构体。

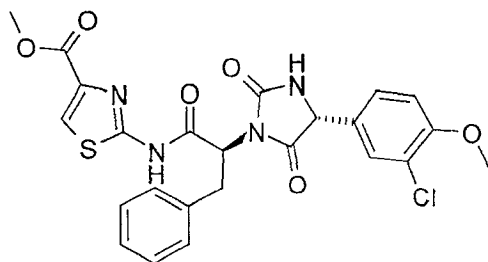
[0754] HRMS:实测的质量,计算的质量,513.1239 (M+H)。

[0755] 实施例 9

[0756] 以实施例 8 中所述类似的方式,由相应的对映异构体混合物制备下列化合物:

[0757] 2-{(S)-2-[(R)-4-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0758]

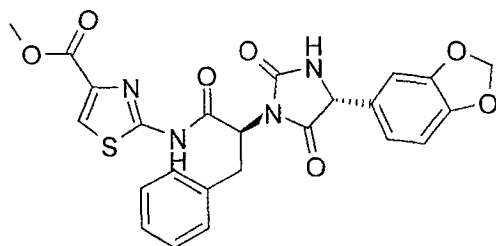


[0759] 如实施例 4(g) 所述中制备的 2-[(S)-2-[4-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯从乙腈中结晶。

[0760] HRMS: 实测的质量, 529.0947。计算的质量, 529.0943 (M+H)。

[0761] 2-[(S)-2-[(R)-4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0762]

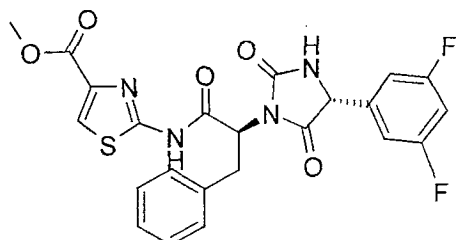


[0763] 如实施例 4(cc) 所述中制备的 2-[(S)-2-[4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯从乙腈中结晶。

[0764] HRMS: 实测的质量, 509.1131。计算的质量, 509.1126 (M+H)。

[0765] 2-[(S)-2-[(R)-4-(3,5-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0766]

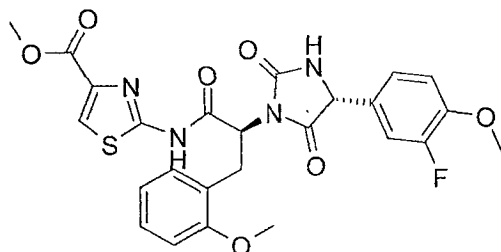


[0767] 如实施例 4(h) 所述中制备的 2-[(S)-2-[4-(3,5-二氟-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯从乙腈中结晶。

[0768] HRMS: 实测的质量, 501.1043。计算的质量, 501.1039 (M+H)。

[0769] 2-[(S)-2-[(R)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0770]

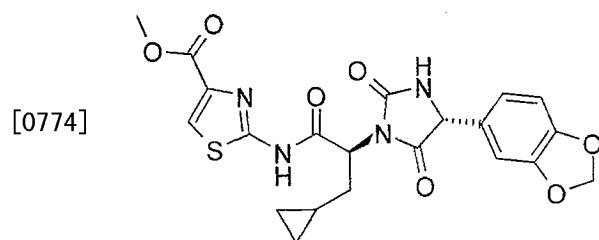


[0771] 如实施例 6(e) 所述中制备的 2-[(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧

代-咪唑烷-1-基]-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯从乙腈中结晶。

[0772] HRMS:实测的质量,543.1351。计算的质量,543.1344(M+H)。

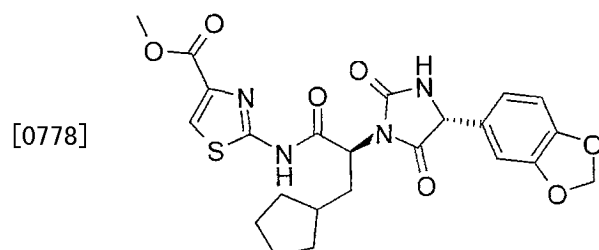
[0773] 2-[(S)-2-((R)-4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-环丙基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0775] 如实施例 5(f) 所述中制备的 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-环丙基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯从乙腈中结晶。

[0776] HRMS:实测的质量,473.1129。计算的质量,473.1126(M+H)。

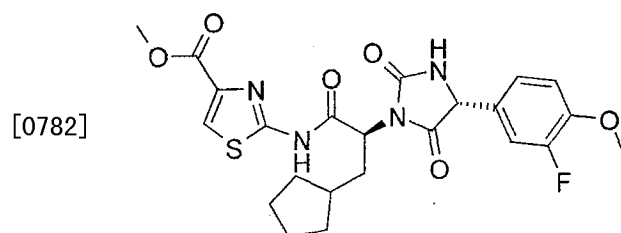
[0777] 2-[(S)-2-((R)-4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-环戊基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0779] 如实施例 5(e) 所述中制备的 2-[(S)-2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-环戊基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯从乙腈中结晶。

[0780] HRMS:实测的质量,501.1441。计算的质量,501.1439(M+H)。

[0781] 2-{3-环戊基-(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

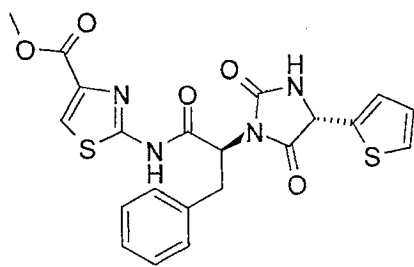


[0783] 如实施例 5(d) 所述中制备的 2-{3-环戊基-(S)-2-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯从乙腈中结晶。

[0784] HRMS:实测的质量,505.1558。计算的质量,505.1552(M+H)。

[0785] 2-[(S)-2-((S)-2,5-二氧化-4-噻吩-3-基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0786]

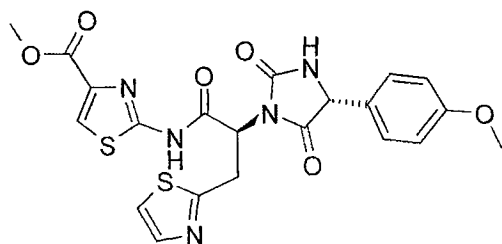


[0787] 如实施例 4(u) 所述中制备的 2-[(S)-2-(2,5- 二氧化 -4- 噻吩 -2- 基 - 咪唑烷 -1- 基)-3- 苯基 - 丙酰氨基]- 噻唑 -4- 羧酸甲酯从乙酸乙酯中结晶。

[0788] HRMS :实测的质量,471.0795。计算的质量,471.0792 (M+H)。

[0789] 2-[(S)-2-[(R)-4-(4- 甲氧基 - 苯基)-2,5- 二氧化 - 咪唑烷 -1- 基]-3- 噻唑 -2- 基 - 丙酰氨基]- 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0790]

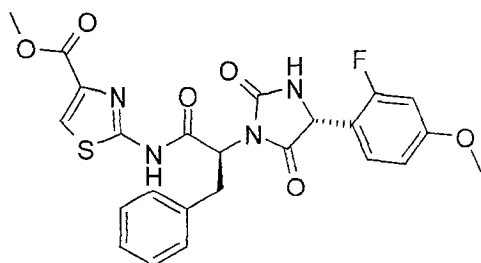


[0791] 如实施例 11(1) 所述中制备的 2-{2-[(R)-4-(4- 甲氧基 - 苯基)-2,5- 二氧化 - 咪唑烷 -1- 基]-3- 噻唑 -2- 基 - 丙酰氨基 }- 噻唑 -4- 羧酸甲酯从乙腈中结晶。

[0792] HRMS :实测的质量,502.0853。计算的质量,502.0850 (M+H)。

[0793] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2- 氟 -4- 甲氧基 - 苯基)-2,5- 二氧化 - 咪唑烷 -1- 基]-3- 苯基 - 丙酰氨基]- 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0794]



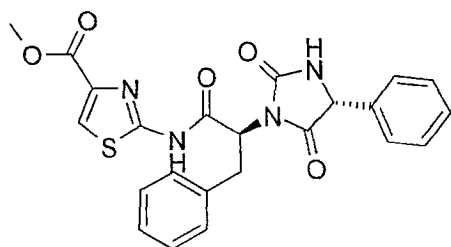
[0795] 如实施例 4(k) 所述中制备的 2-[(S)-2-[4-(2- 氟 -4- 甲氧基 - 苯基)-2,5- 二氧化 - 咪唑烷 -1- 基]-3- 苯基 - 丙酰氨基]- 噻唑 -4- 羧酸甲酯从乙腈中结晶。

[0796] HRMS :实测的质量,513.1244。计算的质量,513.1239 (M+H)。

[0797] 实施例 10

[0798] 2-[(S)-2-(2,5- 二氧化 -(R)-4- 苯基 - 咪唑烷 -1- 基)-3- 苯基 - 丙酰氨基]- 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0799]



[0800] 将 2-((S)-2- 氨基 -3- 苯基 - 丙酰氨基)- 噻唑 -4- 羧酸甲酯 (如实施例 3 步骤

c 中所述制备) (0.61g, 2.0mmol), (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸 (0.55g, 2.2mmol), 二异丙基乙胺 (1.40mL, 7.88mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (0.324g, 2.40mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液于冰浴中搅拌 5 分钟。向冷却的黄-橙色溶液中, 加入 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (0.91g, 2.40mmol)。将反应混合物搅拌 5 分钟, 然后除冰浴, 并且继续搅拌 1 小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 并且将水层用乙酸乙酯萃取。使合并的有机萃取物通过在 60mL 真空过滤漏斗中含有的硫酸钠垫, 其上层叠有硅胶垫。将剩余的材料用乙酸乙酯从硫酸钠和硅胶垫中洗脱, 并且将滤液真空浓缩, 得到 2-[(S)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-2-苯基-乙酰氨基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯, 将其放在氩气下放入无水二氯甲烷 (10mL) 中, 并且在冰浴中。向其中, 加入三氟乙酸 (5mL, 64.9mmol), 并且将混合物于 0℃ 搅拌 2 小时。然后将反应混合物浓缩至干燥。将剩余物放入二氯甲烷中, 并且用乙醚沉淀, 将悬浮液搅拌 15 分钟。通过过滤分离出固体, 用乙醚洗涤, 并且干燥, 得到茶色固体。将固体放入二氯甲烷中, 并且用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层分离, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩和干燥, 得到 2-[(S)-2-((R)-2-氨基-2-苯基-乙酰氨基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯, 为灰白色泡沫 (0.80g, 91%)。

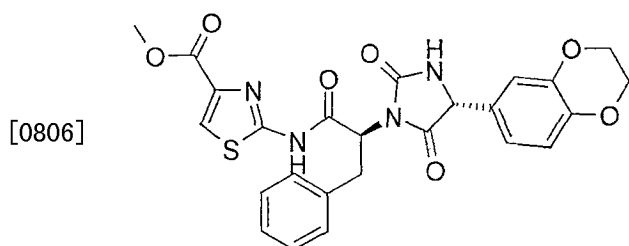
[0801] 在 10 分钟内, 于 0℃, 将 2-[(S)-2-((R)-2-氨基-2-苯基-乙酰氨基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯 (0.795g, 1.82mmol) 和二异丙基乙胺 (1.10mL, 6.2mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 中的溶液加入至双光气 (0.151 μL, 1.27mmol) 在甲苯 (20mL) 和四氢呋喃 (20mL) 的混合物中的溶液中。将混合物于 0℃ 搅拌 20 分钟, 然后用乙酸乙酯稀释。将混合物用水洗涤, 盐水, 并且用硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 并且剩余物由硅胶色谱, 用在二氯甲烷中的 0.2 和 1.2% v/v 之间的甲醇梯度洗脱, 接着将分离出的产物从乙腈中重结晶, 得到 2-[(S)-2-((R)-2,5-二氧化-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯, 为白色结晶固体 (166mg, 20%)。

[0802] HRMS: 实测的质量, 465.1227。计算的质量, 465.1227 (M+H)。

[0803] 实施例 11

[0804] 以类似于实施例 10 中所述的方式, 制备下列化合物。(2R)-叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸是根据 Bohme, E. H. W.; Bambury, R. E. 等 J. Med. Chem. 1980, 23, 405-412) 的程序制备的。(R)-N-叔丁氧基羰基)-4-甲氧基苯基甘氨酸是根据 Hyun, M. H., 等 J. Liq. Chrom. & Rel. Technol. 2002, 25, 573-588) 的程序制备的。

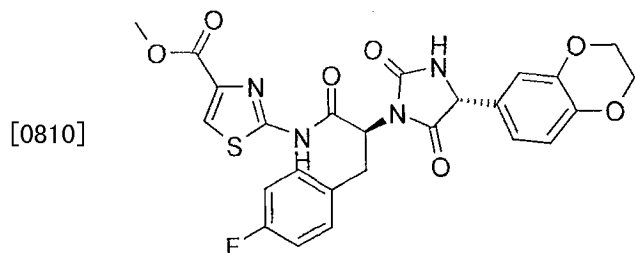
[0805] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0807] 如实施例 10 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (2R)-叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸。

[0808] HRMS :实测的质量,523.1286。计算的质量,523.1282(M+H)。

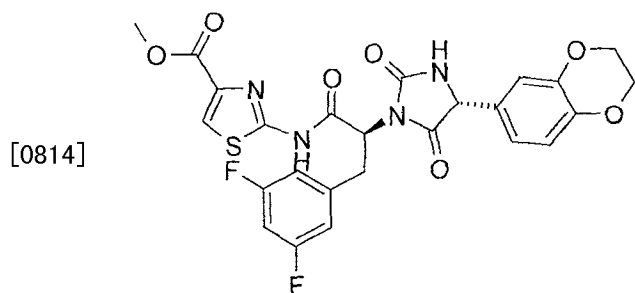
[0809] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-氟-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0811] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (2R)-叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-(4-氟-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯。2-((S)-2-氨基-3-(4-氟-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例 3 中所述制备的,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(4-氟-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0812] HRMS :实测的质量,541.1188。计算的质量,541.1188(M+H)。

[0813] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(3,5-二氟-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

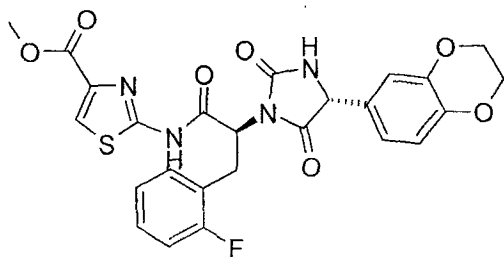


[0815] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (2R)-叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-(3,5-二氟-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯。2-((S)-2-氨基-3-(3,5-二氟-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例 3 中所述制备的,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(3,5-二氟-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0816] HRMS :实测的质量,559.1087。计算的质量,559.1094(M+H)。

[0817] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(2-氟-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0818]

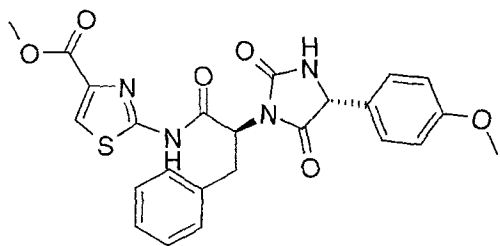


[0819] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (2R)-叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-(2-氟-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯。2-((S)-2-氨基-3-(2-氟-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例 3 中所述制备的,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(2-氟-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0820] HRMS:实测的质量,541.1195。计算的质量,541.1188 (M+H)。

[0821] 2-{(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0822]

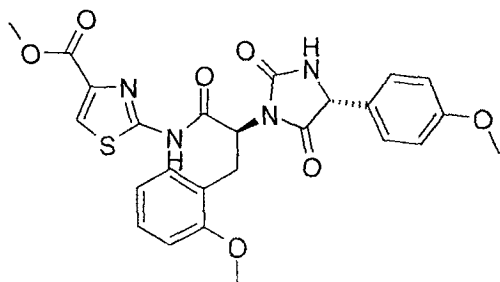


[0823] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (R)-N-(叔丁氧羰基)-4-甲氧基苯基甘氨酸代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸。

[0824] HRMS:实测的质量,495.1340。计算的质量,495.1333 (M+H)。

[0825] 2-{3-(2-甲氧基-苯基)-(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

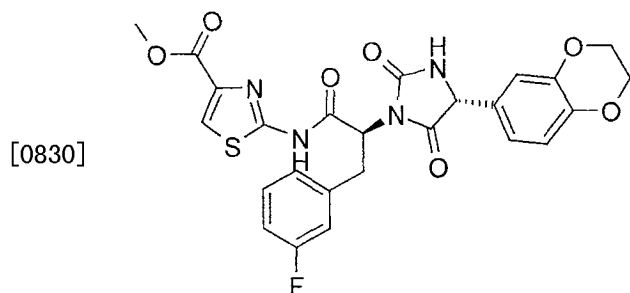
[0826]



[0827] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (R)-N-(叔丁氧羰基)-4-甲氧基苯基甘氨酸和 2-((S)-2-氨基-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯。2-((S)-2-氨基-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例 3 中所述制备的,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0828] HRMS:实测的质量,547.1260。计算的质量,547.1258 (M+H)。

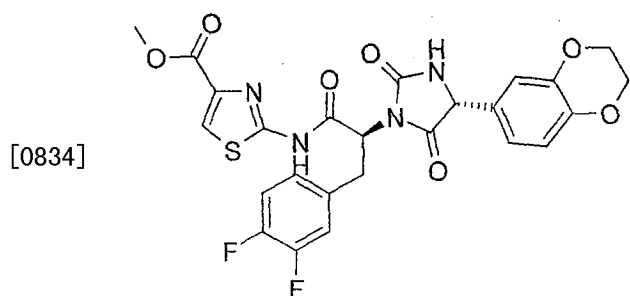
[0829] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(3-氟-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0831] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (2R)-叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-(3-氟-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯。2-((S)-2-氨基-3-(3-氟-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例 3 中所述制备的,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(3-氟-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0832] HRMS:实测的质量,541.1186。计算的质量,541.1188(M+H)。

[0833] 2-{3-(3,4-二氟-苯基)-(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

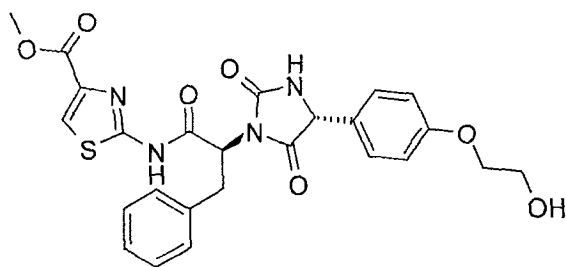


[0835] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (2R)-叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-(3,4-二氟-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯。2-((S)-2-氨基-3-(3,4-二氟-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例 3 中所述制备的,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(3,4-二氟-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0836] HRMS:实测的质量,559.1088。计算的质量,559.1094(M+H)。

[0837] 2-((S)-2-{(R)-4-[4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基}-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯

[0838]

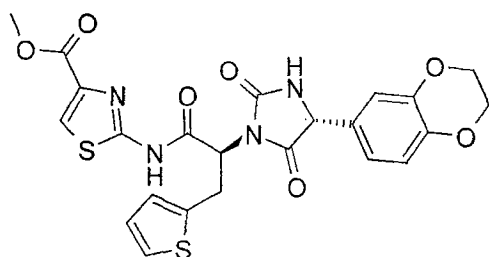


[0839] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (R)-N-(叔丁氧羰基)-4-(2-羟基乙氧基)-苯基甘氨酸代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸。

[0840] HRMS:实测的质量,525.1437。计算的质量,525.1439 (M+H)。

[0841] 2-[(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻吩-2-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0842]

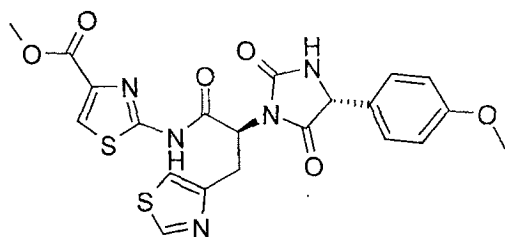


[0843] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (2R)-叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸和 2-[(S)-2-氨基-3-(噻吩-2-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-[(S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯。2-[(S)-2-氨基-3-(噻吩-2-基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例 3 中所述制备的,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(噻吩-3-基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0844] HRMS:实测的质量,529.0847。计算的质量,529.0846 (M+H)。

[0845] 2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻唑-4-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0846]

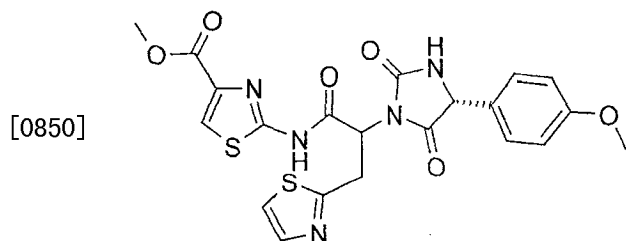


[0847] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (R)-N-(叔丁氧羰基)-4-甲氧基苯基甘氨酸和 2-[(S)-2-氨基-3-噻唑-4-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-[(S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯。2-[(S)-2-氨基-3-噻唑-4-基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例 3 中所述制备的,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-噻唑-4-基-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0848] HRMS:实测的质量,502.0853。计算的质量,502.0850 (M+H)。

[0849] 2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-噻

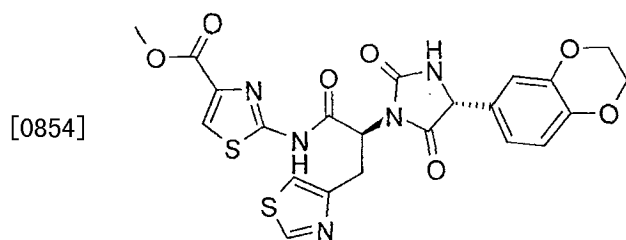
唑-2-基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯



[0851] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (R)-N-(叔丁氧羰基)-4-甲氧基苯基甘氨酸和 2-(2-氨基-3-噻唑-2-基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯。2-((S)-2-氨基-3-噻唑-2-基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例 3 中所述制备的,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-噻唑-2-基-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0852] HRMS:实测的质量,502.0857。计算的质量,502.0850 (M+H)。

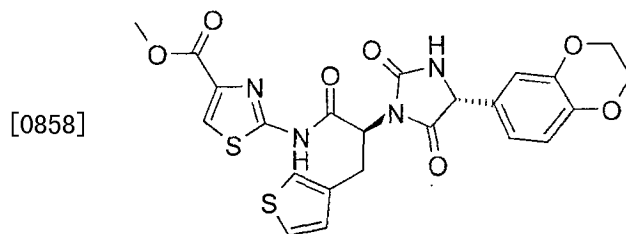
[0853] 2-((S)-2-((R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-噻唑-4-基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯



[0855] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (2R)-叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-噻唑-4-基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯。2-((S)-2-氨基-3-噻唑-4-基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例 3 中所述制备的,不同之处在于:使用 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-噻唑-4-基-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0856] HRMS:实测的质量,530.0807。计算的质量,530.0799 (M+H)。

[0857] 2-((S)-2-((R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-噻吩-3-基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯

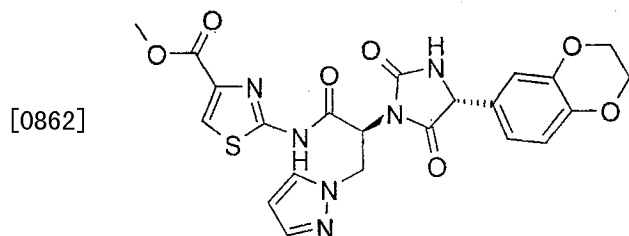


[0859] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (2R)-叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-噻吩-3-基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯。2-((S)-2-氨基-3-噻

吩-3-基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例3中所述制备的,不同之处在于:使用(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-噻吩-3-基)-丙酸代替步骤3中的(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0860] HRMS:实测的质量,529.0846。计算的质量,529.0846(M+H)。

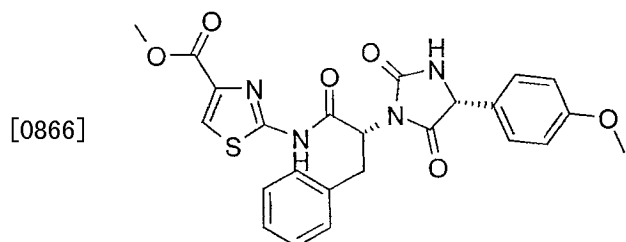
[0861] 2-{(S)-2-[(R)-4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-吡唑-1-基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯



[0863] 如实施例10中所述制备,不同之处在于:使用(2R)-叔丁氧羰基氨基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙酸和2-((S)-2-氨基-3-吡唑-1-基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤1中的(R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯。2-((S)-2-氨基-3-吡唑-1-基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例3中所述制备的,不同之处在于:使用(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-吡唑-1-基)-丙酸代替步骤3中的(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0864] LRMS:实测的质量,513. (M+H)。计算的质量,513.1192(M+H)。

[0865] 2-{(R)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

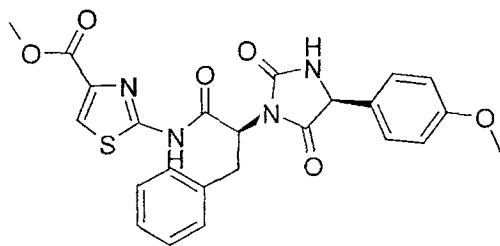


[0867] 如实施例10中所述制备,不同之处在于:使用(R)-N-(叔丁氧羰基)-4-甲氧基苯基甘氨酸和2-((R)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤1中的(R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯。2-((R)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例3中所述制备的,不同之处在于:使用(R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸代替步骤3中的(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0868] HRMS:实测的质量,495.1332。计算的质量,495.1333(M+H)。

[0869] 2-{(S)-2-[(S)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

[0870]

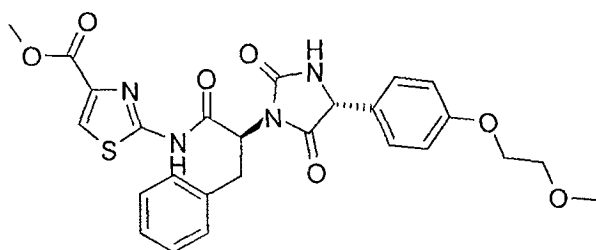


[0871] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (S)-N-(叔丁氧羰基)-4-甲氧基苯基甘氨酸代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸。(S)-N-(叔丁氧羰基)-4-甲氧基苯基甘氨酸是如对于 (R)-N-(叔丁氧羰基)-4-甲氧基苯基甘氨酸所述制备的,不同之处在于:使用 (S)-N-(叔丁氧羰基)-4-羟基苯基甘氨酸代替 (R)-N-(叔丁氧羰基)-4-羟基苯基甘氨酸。

[0872] HRMS:实测的质量,495.1340。计算的质量,495.1333(M+H)。

[0873] 2-((S)-2-((R)-4-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯

[0874]



[0875] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (R)-叔丁氧羰基氨基-{4-[2-(甲氧基)-乙氧基]-苯基}-乙酸代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸。

[0876] 2-((S)-2-((R)-4-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯是在 2,5-二氧化-咪唑烷手性中心处的 R 和 S 的 85:15 混合物。

[0877] (R)-叔丁氧羰基氨基-{4-[2-(甲氧基)-乙氧基]-苯基}-乙酸如下制备:

[0878] 向在干冰/丙酮浴中冷却的 (R)-叔丁氧羰基氨基-(4-羟基-苯基)-乙酸 (37.41g, 140mmol) (根据 Salituro, G. M.; Townsend, C. A. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 760 的程序制备的) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (750mL) 中的机械搅拌溶液中,小部分地加入氢化钠 (60% 在矿物油中的悬浮液) (12.32g, 308mmol)。将混合物在干冰/丙酮浴中冷却的同时搅拌 30 分钟,然后滴加溴乙基甲基醚 (19.73mL, 210mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (200mL) 中的溶液。使反应混合物温热室温,并且搅拌 24 小时。将反应混合物用冰-水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将水层在冰浴中冷却,并且使用浓盐酸水溶液酸化至 pH = 1。将得到的混合物用乙酸乙酯 (3×) 萃取,合并有机萃取物,用水,盐水洗涤,并且用硫酸钠干燥。蒸发溶剂得到 (R)-叔丁氧羰基氨基-{4-[2-(甲氧基)-乙氧基]-苯基}-乙酸,为白色固体 (35.7g, 78%)。

[0879] 将在无水四氢呋喃 (20mL) 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-{4-[2-(甲氧基)-乙氧基]-苯基}-乙酸 (0.6g, 1.84mmol), 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪 (0.32g, 1.84mmol) 和 N-甲基吗啉 (0.19g, 1.84mmol) 于室温搅拌 4 小时。然后,加入 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (0.56g, 1.84mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液。将

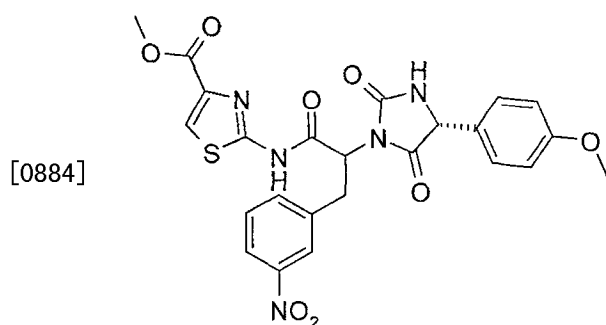
反应混合物于室温搅拌 20 小时。将混合物通过硅胶短垫过滤,并且将用乙酸乙酯从硅胶中洗脱残余的材料。将剩余物由硅胶色谱,使用 1 : 1 乙酸乙酯 / 己烷洗脱而纯化,得到 2-((S)-2-{2-叔丁氧羰基氨基-2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-乙酰氨基}-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯,为两种差向异构体的混合物 (R/S = 85 : 15) (0.21g, 18%)。

[0880] (3) 将 2-((S)-2-{2-叔丁氧羰基氨基-2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-乙酰氨基}-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (两种差向异构体的混合物, R/S = 85 : 15) (0.21g, 0.343mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (20mL) 中,并且加入三氟乙酸 (2mL, 26mmol)。将反应混合物于室温搅拌 1 小时。将混合物浓缩至干燥。将剩余物在冰浴中冷却,然后用饱和碳酸氢钠水溶液中和。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用硫酸钠干燥,并且浓缩,得到粗的 2-((S)-2-{2-氨基-2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-乙酰氨基}-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯,为白色泡沫 (两种差向异构体的混合物, R/S = 85 : 15) (0.16g, 91%)。

[0881] 向 2-((S)-2-{2-氨基-2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-乙酰氨基}-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (两种差向异构体的混合物, R/S = 85 : 15) (0.16g, 0.31mmol) 和二异丙基乙胺 (0.31mL, 1.78mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中,在 10 分钟的期限内,于 -10°C,加入双光气 (0.03 μ L, 0.25mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液。将混合物于 -10°C 搅拌 15 分钟。加入水,以猝灭反应,然后将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水,盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并且浓缩。将剩余物由硅胶色谱,使用乙酸乙酯洗脱而纯化,得到 2-((S)-2-{4-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基}-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯,为白色固体 (两种差向异构体的混合物, R/S = 85 : 15) (0.075g, 87%)。

[0882] HRMS :实测的质量,513.1245。计算的质量,513.1239 (M+H)。

[0883] 2-[2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(3-硝基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0885] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (R)-N-(叔丁氧羰基)-4-甲氧基苯基甘氨酸代替 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-[2-氨基-3-(3-硝基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯代替步骤 1 中的 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯。2-[2-氨基-3-(3-硝基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例 3 中所述制备的,不同之处在于:使用 2-叔丁氧羰基氨基-3-(3-硝基-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的 (S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。2-叔丁氧羰基氨基-3-(3-硝基-苯基)-丙酸是如下制备的:

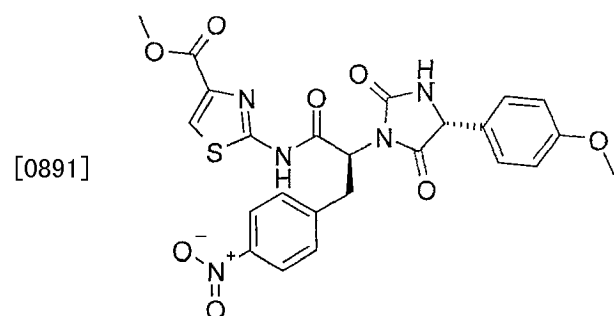
[0886] 向在 -78°C ，氩气气氛下的（二苯亚甲基-氨基）-乙酸乙酯（2.84g, 10.4mmol）在无水四氢呋喃（15mL）中的溶液中，加入叔丁醇钾在四氢呋喃中的 1M 溶液（11mL, 11mmol），以生成红/橙色溶液。于 -78°C 搅拌 15 分钟后，加入 1-溴甲基-3-硝基-苯（2.14g, 9.7mmol）在四氢呋喃（20mL）中的溶液，并且使反应混合物慢慢地温热至环境温度，并且搅拌 16 小时。向反应混合物中，加入饱和氯化铵水溶液（20mL），将混合物倾倒入水（100mL）中，用盐水（50mL）稀释，并且用乙酸乙酯（ $3 \times 50\text{mL}$ ）萃取。将合并的有机萃取物用盐水（ $2 \times 50\text{mL}$ ）洗涤，用硫酸钠干燥，并且真空浓缩，得到粗的 2-（二苯亚甲基-氨基）-3-（3-硝基-苯基）-丙酸乙酯，为红/褐色粘性油，其在没有进一步纯化的情况下使用（4.1g, $\approx 100\%$ ）。

[0887] 向粗的 2-（二苯亚甲基-氨基）-3-（3-硝基-苯基）-丙酸乙酯（4.1g, $\approx 10.2\text{mmol}$ ）在乙醚（100mL）中的溶液中，加入 1M 盐酸水溶液，并且将混合物于环境温度强力搅拌 4 小时。进行层分离，并且将有机层用 1M 盐酸水溶液（ $3 \times 50\text{mL}$ ）萃取。用固体碳酸钾小心地将合并的水层调节至 $\text{pH} = 8$ ，然后用乙酸乙酯（ $3 \times 100\text{mL}$ ）萃取。将合并的有机萃取物用盐水（150mL）洗涤，用硫酸钠干燥，并且真空浓缩，得到粗的 2-氨基-3-（3-硝基-苯基）-丙酸乙酯。将所述的粗胺溶解于乙腈（100mL）中，加入二碳酸二叔丁酯（2.4g, mmol），并且将混合物于环境温度搅拌 16 小时。将反应混合物倾倒入水（500mL）中，用乙醚（ $3 \times 100\text{mL}$ ）萃取，将合并的有机萃取物用 0.1M 盐酸水溶液（100mL），饱和碳酸氢钠水溶液（100mL），盐水（100mL）洗涤，用硫酸钠干燥，并且真空浓缩，得到粗的 2-叔丁氧羰基氨基-3-（3-硝基-苯基）-丙酸乙酯，为橙/黄色粘性油（3.35g, $\approx 97\%$ ）。

[0888] 向粗的 2-叔丁氧羰基氨基-3-（3-硝基-苯基）-丙酸乙酯（1.00g, $\approx 2.96\text{mmol}$ ）在四氢呋喃（10mL）中的溶液中，加入 3M 氢氧化锂水溶液（3mL, 9mmol），并且将混合物于环境温度搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干燥，将剩余物放入水（20mL）中，并且用乙醚（ $2 \times 10\text{mL}$ ）萃取。使水层通过 Celite® 过滤，在冰中冷却，并且用 0.1M 盐酸水溶液调节至 $\text{pH} = 2$ 。然后，将混合物用二氯甲烷（ $3 \times 15\text{mL}$ ）萃取，用硫酸钠干燥，并且真空浓缩，得到粗的 2-叔丁氧羰基氨基-3-（3-硝基-苯基）-丙酸，为淡黄色固体，其在没有进一步纯化的情况下使用（0.63g, $\approx 69\%$ ）。

[0889] HRMS：实测的质量，540.1185。计算的质量，540.1184 (M+H)。

[0890] 2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-(4-硝基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

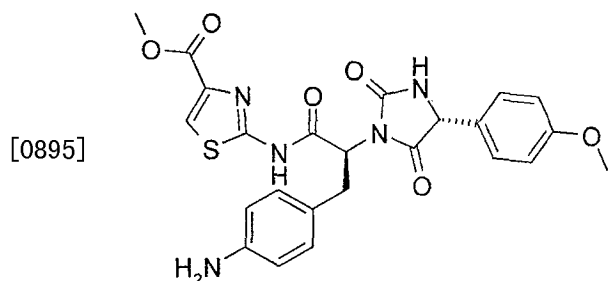


[0892] 如实施例 10 中所述制备，不同之处在于：使用 (R)-N-(叔丁氧羰基)-4-甲氧基苯基甘氨酸代替 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-[(S)-2-氨基-3-(4-硝基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯代替步骤 1 中的 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻

唑-4-羧酸甲酯。2-[(S)-2-氨基-3-(4-硝基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例3中所述制备的,不同之处在于:使用(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(4-硝基-苯基)-丙酸代替步骤3中的(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。

[0893] HRMS:实测的质量,540.1184。计算的质量,540.1184(M+H)。

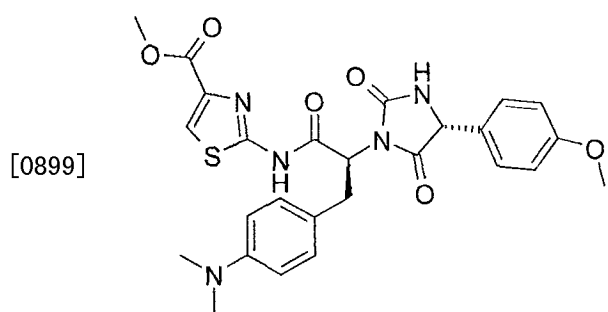
[0894] 2-{(S)-3-(4-氨基-苯基)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯



[0896] 向2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-硝基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯(0.32g,0.59mmol)在甲醇(125mL)、四氢呋喃(25mL)和N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的搅拌溶液中加入氯化铵(0.63g,11.8mmol)在水(3mL)中的溶液,接着加入锌粉(<10 μ M粒径)(0.388g,5.94mmol)。15分钟后,使反应混合物通过Celite®垫过滤,并且用甲醇洗涤通过。将滤液真空浓缩,并且将剩余物在二氯甲烷和水之间分配。将有机溶液用饱和碳酸氢钠水溶液,水,盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并且真空浓缩,得到固体(0.35g)。由氧化铝色谱,使用90:10:6:5氯仿/水/乙酸/甲醇洗脱,接着真空干燥而纯化,得到2-{(S)-3-(4-氨基-苯基)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯,为褐色固体(66mg,22%)。

[0897] HRMS:实测的质量,510.1441。计算的质量,510.1442(M+H)。

[0898] 2-{(S)-3-(4-二甲基氨基-苯基)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基}-噻唑-4-羧酸甲酯

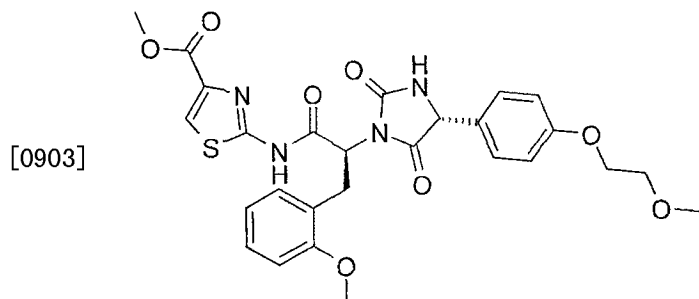


[0900] 向2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-(4-硝基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯(53.9mg,0.1mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入乙酸钠(60mg,0.44mmol),37% w/w 甲醛水溶液(0.033mL,0.44mmol)和碳载的10%钯(30mg),并且将混合物在帕尔装置中在50psi压力的氢气气氛下摇动72小时。将反应混合物通过Celite®垫过滤,并且用另外的四氢呋喃洗涤通过。将滤液真空浓缩,将剩余物溶解于二氯甲烷中,用水,饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,并且真空浓缩,得到粗产物,为黄色固体。由使用C18固定相的反相HPLC,使用在水中的10%至90%的乙腈梯

度洗脱而纯化,得到 2-[(S)-3-(4-二甲基氨基-苯基)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯,为无色固体(12mg,22%)。

[0901] HRMS:实测的质量,538.1757。计算的质量,538.1755(M+H)。

[0902] 2-[(S)-2-{4-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基}-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



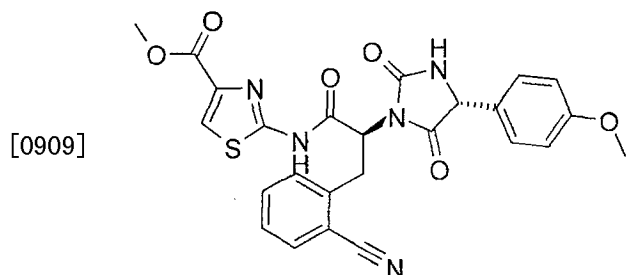
[0904] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用(R)-叔丁氧羰基氨基-4-[2-(甲氧基)-乙氧基]-苯基}-乙酸代替(R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-[(S)-2-氨基-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯代替步骤 1 中的 2-[(S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯。2-[(S)-2-氨基-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例 3 中所述制备的,不同之处在于:使用(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(2-甲氧基-苯基)-丙酸代替步骤 3 中的(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸。(R)-叔丁氧羰基氨基-4-[2-(甲氧基)-乙氧基]-苯基}-乙酸是如实施例 11(r) 中所述制备的。

[0905] HRMS:实测的质量,569.1704。计算的质量,569.1701(M+H)。

[0906] 实施例 12

[0907] 以类似于实施例 10 中所述的方式,制备下列化合物:

[0908] 2-[(S)-3-(2-氰基-苯基)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯



[0910] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用(R)-N-(叔丁氧羰基)-4-甲氧基苯基甘氨酸和 2-[(S)-2-氨基-3-(2-氰基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤 1 中的(R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-[(S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯。2-[(S)-2-氨基-3-(2-氰基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯是如下所述制备的。

[0911] 2-[(S)-3-(2-氰基-苯基)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯是作为在 2,5-二氧化-咪唑烷手性中心处的 R 和 S 异构体的 85:15 混合物得到的。

[0912] 于 0℃,将(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(2-氰基-苯基)-丙酸(2.5g,8.6mmol)和

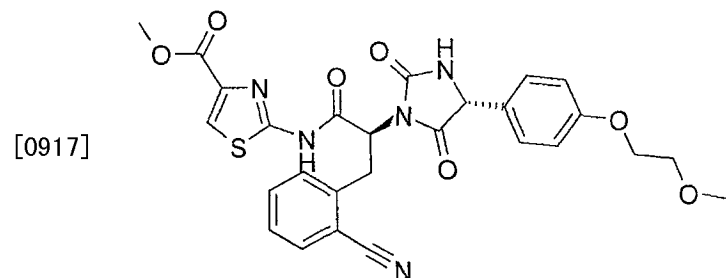
吡啶 (0.68g, 8.6mmol) 溶解于二氯甲烷 (50mL)。滴加入氰尿酰氟 (1.74mL, 12.9mmol)。将混合物于 0℃ 搅拌 1 小时, 然后加入冰-水。将混合物用二氯甲烷 (2×) 萃取。将有机萃取物用水, 盐水洗涤, 并且用硫酸钠干燥。蒸发溶剂得到粗的 [(S)-2-(2-氰基-苯基)-1-氟羰基-乙基]-氨基甲酸叔丁酯, 为黄色固体, 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤 (2.4g)。

[0913] 将 [(S)-2-(2-氰基-苯基)-1-氟羰基-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (2.4g, 8.2mmol) 和 2-氨基-噻唑-4-羧酸甲酯 (1.24g, 7.8mmol) 溶解于对-二噁烷 (40mL) 中。将混合物在密封管中, 在微波辐照下于 120℃ 加热 15 分钟。将溶液浓缩, 并且将剩余物由硅胶色谱, 用 1 : 1 乙酸乙酯 / 己烷洗脱而纯化, 得到 2-[(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(2-氰基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯, 为白色固体 (3.2g, 95%)。

[0914] (3) 将 2-[(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(2-氰基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯 (3.2g, 7.4mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (20mL) 中, 并且加入三氟乙酸 (25mL, 325mmol)。将反应混合物于室温搅拌 1 小时。将混合物浓缩至干燥。将剩余物在冰浴中冷却, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液中和。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离, 用硫酸钠干燥, 并且浓缩, 得到粗的 2-[(S)-2-氨基-3-(2-氰基-苯基)-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯, 为淡黄色固体 (2.1g, 86%)。

[0915] HRMS : 实测的质量, 520.1289。计算的质量, 520.1286 (M+H)。

[0916] 2-((S)-3-(2-氰基-苯基)-2-{4-[(R)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基}-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯



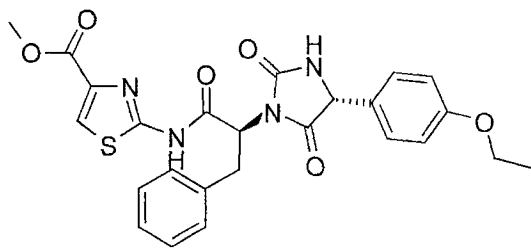
[0918] 如实施例 10 中所述制备, 不同之处在于: 使用 (R)-叔丁氧羰基氨基-{4-[2-(甲氧基)-乙氧基]-苯基}-乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-(2-氰基-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯分别代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸和 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯。(R)-叔丁氧羰基氨基-{4-[2-(甲氧基)-乙氧基]-苯基}-乙酸是如实施例 11(r) 中所述制备的。2-((S)-2-氨基-3-(2-氰基-苯基)-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯是如实施例 12(a) 中所述制备的。

[0919] 2-((S)-3-(2-氰基-苯基)-2-{4-[(R)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基}-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯是作为在 2,5-二氧代-咪唑烷手性中心处的 R 和 S 异构体的 85 : 15 混合物得到的。

[0920] HRMS : 实测的质量, 564.1549。计算的质量, 564.1648 (M+H)。

[0921] 2-((S)-2-[4-((R)-4-乙氧基-苯基))-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯

[0922]



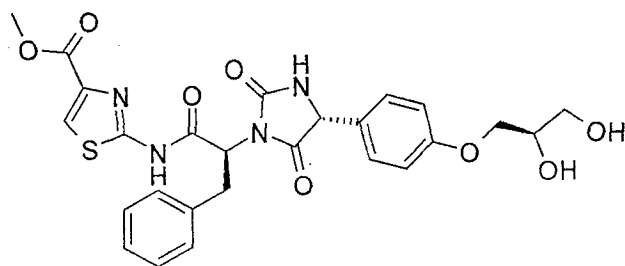
[0923] 如实施例 10 中所述制备,不同之处在于:使用 (R)-叔丁氧羰基氨基-(4-乙氧基-苯基)-乙酸代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸。(R)-叔丁氧羰基氨基-(4-乙氧基-苯基)-乙酸是通过用来制备 (R)-叔丁氧羰基氨基-(4-甲氧基-苯基)-乙酸的相同方法得到的。

[0924] 2-[(S)-2-[4-((R)-4-(4-乙氧基-苯基))-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯是作为在 2,5-二氧代-咪唑烷手性中心处的 R 和 S 异构体的 85 : 15 混合物得到的。

[0925] HRMS:实测的质量,509.1496。计算的质量,509.1490 (M+H)。

[0926] 2-[(S)-2-[(R)-4-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

[0927]



[0928] 将 ((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基)-甲醇 (2.0g, 15.13mmol) 和三乙胺 (2.53ml, 18.16mmol) 溶解于二氯甲烷 (60mL) 中,接着于 0℃ 加入甲磺酰氯 (1.35ml, 17.40mmol)。将反应温热至环境 (ambient) 温度,搅拌过夜,然后用水稀释。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液,盐水洗涤,并且用硫酸钠干燥。除去溶剂,得到甲磺酸 (R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲酯,为油 (3.2g, 100%)。

[0929] 将 (R)-叔丁氧羰基氨基-(4-羟基-苯基)-乙酸 (200mg, 0.75mmol) 溶解于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (4mL) 中,接着于室温加入氢化钠 (60% 在矿物油中的悬浮液) (63mg, 1.57mmol)。将反应搅拌 30 分钟,接着于室温滴加入溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中的甲磺酸 (R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲酯 (189mg, 0.90mmol)。将混合物加热至 100℃ 过夜。将反应冷却至室温,用 0.2M 盐酸水溶液酸化至 pH = 4,倾倒入乙酸乙酯中,并且用水稀释。将有机层用盐水洗涤,并且用硫酸钠干燥。除去溶剂得到 (R)-叔丁氧羰基氨基-[4-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸,为泡沫 (280mg, 98%)。

[0930] 将 (R)-叔丁氧羰基氨基-[4-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸 (280mg, 0.73mmol), 2-[(S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯 (203mg, 0.66mmol) (如实施例 10 步骤 1 中所述制备), 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳酰亚胺盐酸盐 (191mg, 1.0mmol) 和 1-羟基苯并三唑水合物 (135mg, 1.0mmol) 合并于二氯甲烷 (5mL) 中,并且于室温搅拌过夜。将得到的溶液倾倒入乙酸乙

酯中,并且用 0.2M 盐酸水溶液,水,盐水洗涤,并且用硫酸镁干燥。除去溶剂,并且将粗产物由硅胶色谱,使用在己烷中的 40% 和 50% v/v 之间的乙酸乙酯梯度洗脱而纯化,得到 2-((S)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-2-[4-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰氨基)-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯,为泡沫(170mg,38%)。

[0931] 向 2-((S)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-2-[4-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰氨基)-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯(170mg, 0.25mmol) 在二氯甲烷(2.0mL) 中的溶液中,于 0℃ 加入三氟乙酸(0.5mL,6.5mmol)。将反应温热至室温,并且搅拌 4 小时。真空除去溶剂,并且将剩余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将水层用乙酸乙酯萃取,并且将萃取物合并,用盐水洗涤,并且用硫酸钠干燥,得到 2-((S)-2-((R)-2-氨基-2-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-乙酰氨基)-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯,为泡沫(120mg,90%)。

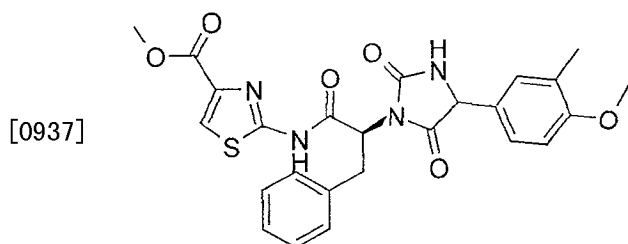
[0932] 于室温,将氯-三甲基-硅烷(0.086mL,0.68mmol) 加入到在含有三乙胺(0.10mL, 0.73mmol) 的四氢呋喃(5mL) 中的 2-((S)-2-((R)-2-氨基-2-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-乙酰氨基)-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯(120mg,0.23mmol) 中,并且搅拌 3 小时。将混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用水,盐水洗涤,并且用硫酸镁和干燥。除去溶剂得到 2-((S)-2-((R)-2-氨基-2-[4-((S)-2,3-双-三甲基硅烷氧基-丙氧基)-苯基]-乙酰氨基)-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯,为油(100mg,66%)。

[0933] (6) 在 10 分钟内,于 0℃,将在二氯甲烷(2mL) 中的 2-((S)-2-((R)-2-氨基-2-[4-((S)-2,3-双-三甲基硅烷氧基-丙氧基)-苯基]-乙酰氨基)-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯(100mg,0.15mmol) 和二异丙基乙胺(0.078mL,0.45mmol) 加入到双光气(0.0143mL,0.12mmol) 在二氯甲烷(2mL) 中的溶液中。将混合物于 0℃ 搅拌 20 分钟,用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠,盐水洗涤,并且用硫酸钠干燥。蒸发溶剂,得到油,将油溶解于四氢呋喃(2mL) 中,用 1N 盐酸水溶液(0.45mL,0.45mmol) 处理,并且搅拌 3 小时。将反应用饱和碳酸氢钠水溶液中和,并且用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,并且用硫酸镁干燥。粗产物由硅胶色谱,使用 100% 乙酸乙酯至在乙酸乙酯中的 3% v/v 甲醇梯度洗脱而纯化,得到 2-((S)-2-((R)-4-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯,为固体(35mg,42%)。

[0934] HRMS:实测的质量,555.1545。计算的质量,555.1544 (M+H)。

[0935] 实施例 13

[0936] 2-((S)-2-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-2,5-二氧代-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯



[0938] 向苄氧羰基氨基-羟基-乙酸(5.9g,26.2mmol) (根据 E. H. W. Bohme, et al., J. Med. Chem, 1980, 23, 405-412 的程序制备) 和 2-甲基茴香醚(3.2g,26.2mmol) 在乙酸

(150mL) 中的溶液中,加入浓硫酸 (15mL)。将混合物于室温搅拌 1 小时,然后倾倒入冰 / 水中,并且用乙酸乙酯 (2×200mL) 萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,并且浓缩,得到油状剩余物。将剩余物在己烷中研磨,将形成的沉淀物通过过滤收集,并且干燥过夜,得到粗的苄氧羰基氨基-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-乙酸,为白色固体 (8.6g, 100%)。

[0939] 向 0℃ 的 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (0.93g, 3.04mmol), 苄氧羰基氨基-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-乙酸 (1.0g, 3.04mmol), 二异丙基乙胺 (2.1mL, 12mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (0.46g, 3.04mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中,加入 0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (1.15g, 3.04mmol)。将反应混合物于 0℃ 搅拌 2 小时。将反应混合物倾倒入冰水中,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水,盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并且浓缩。将剩余物由硅胶色谱,使用 2 : 1 乙酸乙酯 / 己烷洗脱而纯化,得到 2-((S)-2-[2-苄氧羰基氨基-2-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-乙酰氨基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯,为白色固体 (1.3g, 69%)。

[0940] 向 2-((S)-2-[2-苄氧羰基氨基-2-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-乙酰氨基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (1.0g, 1.62mmol) 在甲醇 (40mL) 中的溶液中,加入甲酸 (4g, 87mmol)。然后,将溶液用氮气脱气 10 分钟,接着加入钯黑 (1g, 9.4mmol)。将反应混合物于室温在氮气下搅拌 0.5 小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且将滤液浓缩至干燥。将剩余物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,并且浓缩,得到粗的 2-((S)-2-[2-氨基-2-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-乙酰氨基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯,为灰白色泡沫 (0.73g, 93%)。

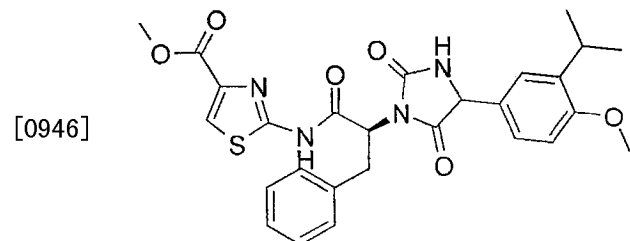
[0941] 于 -10℃,将 2-((S)-2-[2-氨基-2-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-乙酰氨基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (0.40g, 0.83mmol) 和二异丙基乙胺 (0.72mL, 4.14mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液加入到双光气 (0.07mL, 0.58mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中。将混合物于 -10℃ 搅拌 0.5 小时。加入水以猝灭反应,然后将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水,盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并且浓缩。将剩余物由硅胶色谱,用乙酸乙酯洗脱而纯化,得到 2-((S)-2-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯,为灰白色泡沫 (0.29g, 69%)。

[0942] HRMS :实测的质量, 509.1486。计算的质量, 509.1490 (M+H)。

[0943] 实施例 14

[0944] 以如实施例 13 中所述的类似方式,制备下列化合物:

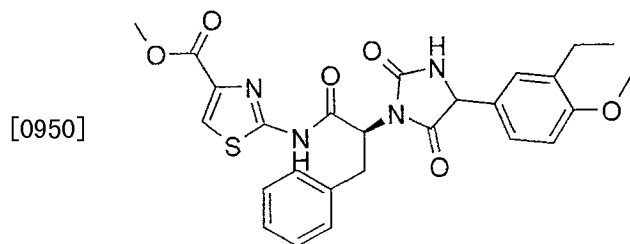
[0945] 2-((S)-2-[4-(3-异丙基-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯



[0947] 如实施例 13 中所述制备,不同之处在于:使用 2-异丙基茴香醚代替步骤 1 中的 2-甲基茴香醚。

[0948] HRMS :实测的质量, 537. 1802。计算的质量, 537. 1803 (M+H)。

[0949] 2-[(S)-2-[4-(3-乙基-4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲酯

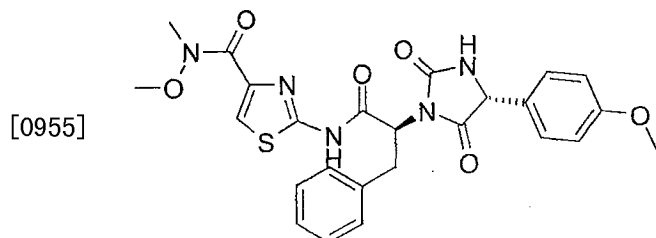


[0951] 如实施例 13 中所述制备, 不同之处在于: 使用 2-乙基茴香醚代替步骤 1 中的 2-甲基茴香醚。

[0952] HRMS :实测的质量, 523. 11645。计算的质量, 523. 1646 (M+H)。

[0953] 实施例 15

[0954] 2-[(S)-2-[(R)-4-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺



[0956] 如实施例 10 中所述制备, 不同之处在于: 使用 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺代替 2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲酯) 和 (R)-N-(叔丁氧羰基)-4-甲氧基苯基甘氨酸代替步骤 1 中的 (R)-叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸。2-((S)-2-氨基-3-苯基-丙酰氨基)-噻唑-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺是如实施例 3 步骤 3 中所述制备的, 不同之处在于: 使用 2-氨基-噻唑-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺代替 2-氨基-噻唑-4-羧酸甲酯。2-氨基-噻唑-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺是如下制备的:

[0957] 向 2-氨基-噻唑-4-羧酸甲酯 (如实施例 3 步骤 2 中所述制备) (10.0g, 63.22mmol) 在 1 : 1 二氯甲烷 / 四氢呋喃 (200mL) 中的溶液中, 加入二碳酸二叔丁酯 (15.2g, 69.64mmol), 接着加入 4-(二甲基氨基)-吡啶 (1.5g, 12.30mmol)。将溶液于室温搅拌过夜。将反应在乙酸乙酯的 10% w/v 柠檬酸水溶液之间分配。将有机层用水, 盐水洗涤, 并且用硫酸钠干燥。除去溶剂, 并且使粗产物通过硅胶塞, 用 2 : 3 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到 2-叔丁氧羰基氨基-噻唑-4-羧酸甲酯, 为油 (15.5g, 95%)。

[0958] 将 2-叔丁氧羰基氨基-噻唑-4-羧酸甲酯 (15.5g, 60.01mmol) 溶解于 4 : 1 四氢呋喃 : 水 (300mL) 中, 接着加入一水合氢氧化锂 (5.29g, 126.07mmol)。将溶液于室温搅拌过夜。真空除去四氢呋喃, 并且将盐用 2.0N 盐酸水溶液中和。将得到的沉淀物过滤, 并且干燥, 得到 2-叔丁氧羰基氨基-噻唑-4-羧酸 (10.4g, 71%)。

[0959] 将 2-叔丁氧羰基氨基-噻唑-4-羧酸 (10.44g, 42.74mmol), N, O-二甲基羟基 1 胺盐酸盐 (5.0g, 51.26mmol), 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳酰亚胺盐酸盐 (9.83g, 51.28mmol), 1-羟基苯并三唑水合物 (6.93g, 51.28mmol), 三乙胺 (7.15mL, 51.28mmol) 和

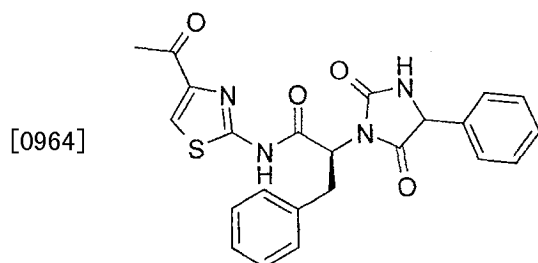
4-(二甲基氨基)吡啶 (1.04g, 8.52mmol) 合并和二氯甲烷 (200mL) 中, 并且于室温搅拌过夜。将得到的溶液倾倒入乙酸乙酯中, 并且用 0.2M 盐酸水溶液, 水, 盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。除去溶剂, 并且粗产物由硅胶, 使用在己烷中的 80% v/v 乙酸乙酯洗脱而纯化, 得到 [4-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-噻唑-2-基]-氨基甲酸叔丁酯, 为泡沫 (17.0g, 95%)。

[0960] 向 [4-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-噻唑-2-基]-氨基甲酸叔丁酯 (1.0g, 3.48mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中, 于 0°C, 加入三氟乙酸 (5.0mL, 64.9mmol)。将反应温热至环境温度, 并且搅拌 4 小时。真空除去溶剂, 并且将剩余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将水层用乙酸乙酯萃取, 并且将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 并且用硫酸钠干燥。除去溶剂, 得到 2-氨基-噻唑-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺, 为泡沫 (585mg, 90%)。

[0961] HRMS: 实测的质量, 524.1599。计算的质量, 524.1599 (M+H)。

[0962] 实施例 16

[0963] (S)-N-(4-乙酰基-噻唑-2-基)-2-(2,5-二氧化-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰胺



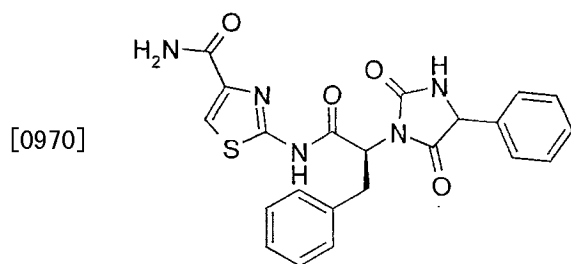
[0965] 如实施例 3 中所述制备, 不同之处在于: 使用 1-(2-氨基-噻唑-4-基)-乙酮代替在合成步骤 3 中使用的 2-氨基-噻唑-4-羧酸甲酯, 并且使用叔丁氧羰基氨基-苯基乙酸代替在合成步骤 7 中使用的叔丁氧羰基氨基-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸。1-(2-氨基-噻唑-4-基)-乙酮是如下制备的:

[0966] 向硫脲 (6.79g, 89.2mmol) 在无水乙醇 (100mL) 中的溶液中, 加入 1-氯-丁-2,3-二酮 (如 Bonnema, J. 等, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1960, 79, 1137 所述制备) (10.75g, 89.2mmol), 并且将混合物于室温搅拌 72 小时。将深褐色悬浮液真空浓缩, 将剩余物放入水 (350mL) 中, 用 1M 盐酸水溶液 (20mL) 酸化, 并且用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。然后, 将水层用固体碳酸氢钠中和, 形成淡褐色固体, 将其通过过滤分离。将沉淀物用 1:1 己烷/乙醚 (100mL), 1:1 己烷/乙酸乙酯 (100mL) 洗涤, 然后用氢氧化钾真空, 得到 1-(2-氨基-噻唑-4-基)-乙酮, 为淡褐色固体 (9.91g, 78%)。

[0967] HRMS: 实测的质量, 449.1283。计算的质量, 449.1278。

[0968] 实施例 17

[0969] 2-[(S)-2-(2,5-二氧化-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸酰胺



[0971] 将 2-氨基-噻唑-4-羧酸乙酯 (258mg, 1.5mmol) (如实施例 3 步骤 1 中所述制备) 在浓氢氧化铵中的溶液加热回流 8 小时。将反应混合物浓缩至干燥, 并且通过与甲苯的共沸蒸馏除去残余的水。将剩余物由硅胶色谱, 使用在乙酸乙酯中的 2% v/v 甲醇洗脱而纯化, 得到 2-氨基-噻唑-4-羧酸酰胺, 为无色固体 (149mg, 69%)。

[0972] LR-MS: 实测的质量, 143.0。计算的质量, 143.0153 (M^+)。

[0973] 向 (S)-苯基丙氨酸乙酯盐酸盐 (5.09g, 22.2mmol) 和叔丁氧羰基苯基甘氨酸 (5.06g, 20.1mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液中, 加入二异丙基乙胺 (4.2mL, 24.1mmol) 和 0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (9.16g, 24.2mmol), 并且将混合物于环境温度搅拌过夜。将反应混合物倾倒入乙酸乙酯 (750mL) 中, 用 1:1 1M 盐酸水溶液 / 盐水 (2×75mL), 1:1 饱和碳酸氢钠水溶液 / 盐水 (2×75mL), 盐水 (200mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且真空浓缩, 得到 2-(S)-(2-叔丁氧羰基氨基-2-苯基-乙酰氨基)-3-苯基-丙酸乙酯, 为淡黄色固体, 其仍然含有一些 N,N-二甲基甲酰胺。

[0974] LR-MS: 实测的质量, 427.38。计算的质量, 427.2233 ($M+H$)。

[0975] (3) 向 2-(S)-(2-叔丁氧羰基氨基-2-苯基-乙酰氨基)-3-苯基-丙酸乙酯 (≈ 20 mmol) 在 3:1 v/v 四氢呋喃 / 水 (合计 80mL) 中的溶液中加入一水合氢氧化锂 (1.06g, 25.3mmol), 并且将混合物于环境温度搅拌 5 小时。将反应混合物倾倒入水 (300mL) 中, 用盐水 (100mL) 稀释, 用 1M 盐酸水溶液 (30mL, 30mmol) 酸化, 并且用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (2×100mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且真空浓缩, 得到 2-(S)-(2-叔丁氧羰基氨基-2-苯基-乙酰氨基)-3-苯基-丙酸, 为无色固体 (8.16g, 100%)。

[0976] LR-MS: 实测的质量, 399.16。计算的质量, 399.1920 ($M+H$)。

[0977] 向 2-(S)-(2-叔丁氧羰基氨基-2-苯基-乙酰氨基)-3-苯基-丙酸 (239mg, 0.6mmol) 和 2-氨基-噻唑-4-羧酸酰胺 (71.5mg, 0.5mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液中, 加入二异丙基乙胺 (174 μ L, 9.99mmol) 和 0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (455mg, 1.2mmol), 并且将混合物于环境温度搅拌过夜。将反应用饱和氯化铵水溶液 (10mL) 猝灭, 将混合物倾倒入水 (50mL) 中, 并且用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (3×10mL), 盐水 (20mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且真空浓缩。将剩余物由硅胶色谱, 使用乙酸乙酯洗脱而纯化, 得到 {[1-((S)-4-氨基甲酰基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-2-苯基-乙基氨基甲酰基]-苯基-甲基}-氨基甲酸叔丁酯, 为玻璃状固体 (31mg, 12%)。

[0978] LR-MS: 实测的质量, 524.25。计算的质量, 524.1967 ($M+H$)。

[0979] 于 0°C, 将 {[1-((S)-4-氨基甲酰基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-2-苯基-乙基氨基甲酰基]-苯基-甲基}-氨基甲酸叔丁酯 (31mg, 0.059mmol) 溶解于二氯甲烷 (0.5mL),

并且加入三氟乙酸 (0.5mL, 6.5mmol)。于 0℃ 搅拌 7 小时后, 将反应混合物真空浓缩, 并且将剩余物用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 中和, 并且将水性混合物用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (10mL), 盐水 (10mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且真空浓缩, 得到 2-[2-(S)-(2-氨基-2-苯基-乙酰氨基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸酰胺, 为淡黄色固体, 其在没有纯化的情况下使用 (21.5mg, 86%)。

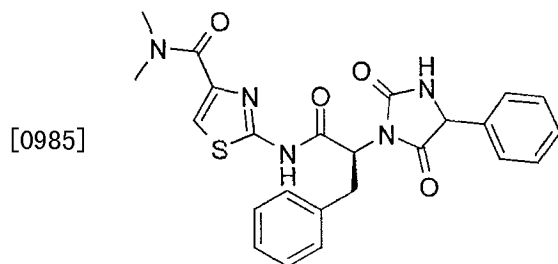
[0980] LR-MS: 实测的质量, 424.20。计算的质量, 424.1443 (M+H)。

[0981] 向双光气 (3.7 μL, 0.03mmol) 在二氯甲烷和甲苯的 1 : 1v/v 混合物 (0.5mL 总体积) 中的溶液中, 在搅拌下滴加 2-[2-(S)-(2-氨基-2-苯基-乙酰氨基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸酰胺 (21.5mg, 0.051mmol) 和二异丙基乙胺 (24 μL, 0.14mmol) 在二氯甲烷和甲苯的 1 : 1v/v 混合物 (1mL 总体积) 中的溶液。在搅拌 30 分钟后, 加入甲醇 (0.1mL), 并且将反应混合物真空浓缩。将剩余物由使用 C-18 固定相的反相高效液相色谱, 使用在双组分溶剂体系中含有 0.1% v/v 三氟乙酸的水 / 乙腈混合物梯度洗脱而纯化。冻干后, 得到 2-[(S)-2-(2,5-二氧化-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸酰胺, 为无定形无色固体 (4.0mg, 18%)。

[0982] HR-MS: 实测的质量, 450.1234。计算的质量, 450.1231 (M+H)。

[0983] 实施例 18

[0984] 2-[(S)-2-(2,5-二氧化-4-苯基-咪唑烷-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-噻唑-4-羧酸二甲基酰胺



[0986] 如实施例 17 中所述制备, 不同之处在于: 使用 2-氨基-噻唑-4-羧酸二甲基酰胺代替在步骤 4 中的 2-氨基-噻唑-4-羧酸酰胺。2-氨基-噻唑-4-羧酸二甲基酰胺是如下制备的:

[0987] 向 2-叔丁氧羰基氨基-噻唑-4-羧酸 (如实施例 15 中所述制备) (183mg, 0.75mmol) 在甲苯 (7mL) 中的悬浮液中, 加入亚硫酸二氯 (2.2mL, 30mmol), 并且将混合物在氩气下加热回流 2.5 小时。然后, 将混合物真空浓缩, 将剩余物悬浮于二氯甲烷 (7mL) 中, 加入二甲基胺在四氢呋喃 (0.5mL, 1mmol) 中的 2M 溶液, 并且将混合物于环境温度在氩气下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩, 将剩余物悬浮于乙酸乙酯中, 并且通过过滤除去固体。将滤液真空浓缩, 并且剩余物由硅胶色谱, 使用在乙酸乙酯中的 1% v/v 甲醇洗脱而纯化, 得到 (4-二甲基氨基甲酰基-噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯为无色固体 (152mg, 75%)。

[0988] 向的 0℃ 的 (4-二甲基氨基甲酰基-噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 (150mg, 0.53mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的搅拌溶液中, 加入三氟乙酸 (2.5mL, 32mmol), 并且将混合物于 0℃ 搅拌, 直到消耗掉所有原料。将反应混合物真空浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (2×), 盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且真空浓缩, 得到粗的 2-氨基-噻唑-4-羧酸二甲基酰胺, 为粘性无色油, 其在没有进一步纯化下使用 (85mg, 90%)。

[0989] HR-MS :实测的质量,478.1548。计算的质量,478.1544 (M+H)。

[0990] 在 MEK 级联分析中化合物 IC₅₀ 的测定

[0991] 在使用 MEK 级联组分的称为 IMAP 分析的基于珠粒的 FP 分析中,进行化合物作为 MEK 抑制剂的评估。简言之,在含有 10mM HEPES, pH 7.0, 10mM MgCl₂, 50mM NaCl, 0.1mM NaVO₄ 和 1m M DTT 的反应溶液中,在 50uM ATP, 0.45nM c-RAF, 11.25nM MEK, 90.5nM ERK 和 0.5 μM FITC- 标记的 ERK (FITC-Aca-Ala-Ala-Ala-Thr-Gly-Pro-Leu-Ser-Pro-Gly-Pro-Phe-Ala-NH₂) 的存在下,进行分析。将 C-RAF, MEK, ERK 和 ERK 肽底物相继加入到反应缓冲液中。活化的 c-Raf 磷酸化 MEK, 活化的 MEK 磷酸化 ERK, 并且随后,活化的 ERK 磷酸化其肽底物。FITC- 标记的肽底物,在由激酶磷酸化时,通过金属 - 磷配体相互作用结合到衍生有三价金属阳离子的纳米粒子上。此结合荧光的磷酸化产物的结果是由结合产物分子迁移性降低而引起的偏振信号的增强。将 10 点 (ten-point) 系列稀释的化合物在与 ERK 和 ERK 肽底物混合之前加入到 MEK 级联分析中。将反应于 37°C 温育,用于 MEK 活化 20 分钟, ERK 活化 20 分钟, ERK 肽底物磷酸化 30 分钟,然后于室温温育过夜,以结合 IMAP 珠粒。在 384- 孔板格式中进行 IMAP 分析。由 L.J.L 仪器,于 485nm 激发并且 530nm 发射,测量荧光偏振的改变。偏振值 (MP) 计算如下:

[0992] (MP) = 1000 * (强度_{垂直} - 强度_{水平}) / (强度_{垂直} + 强度_{水平})。

[0993] 使用 Excel XLfit3 wizard 得到 IC₅₀ 值。通过将它们的 MP 值与没有化合物的那些值 (为 100% 活性) 进行比较,计算在化合物存在下反应的百分比活性和百分比抑制。

[0994] 实施例 1-18 的化合物显示出的 IC₅₀ 值的低于 20 μM。