

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580031703.X

[51] Int. Cl.

C07D 277/46 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 9 月 5 日

[11] 公开号 CN 101031555A

[22] 申请日 2005.7.27

[21] 申请号 200580031703.X

[30] 优先权

[32] 2004.7.27 [33] AU [31] 2004904196

[86] 国际申请 PCT/JP2005/014136 2005.7.27

[87] 国际公布 WO2006/011631 英 2006.2.2

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.20

[71] 申请人 安斯泰来制药有限公司

地址 日本东京

[72] 发明人 井上隆幸 东条隆 森田真正

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 李连涛

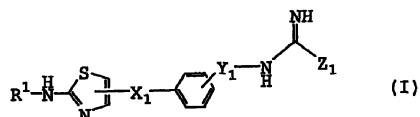
权利要求书 7 页 说明书 107 页

[54] 发明名称

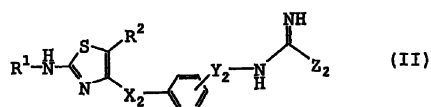
具有 VAP-1 抑制活性的噻唑衍生物

[57] 摘要

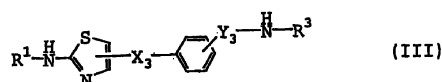
用作血管粘附蛋白-1 (VAP-1) 抑制剂的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中各符号如说明书中定义、药用组合物、预防或治疗 VAP-1 相关疾病, 特别是黄斑水肿的方法等, 该方法包括将有效量的化合物或其药学上可接受的盐给药于患者。



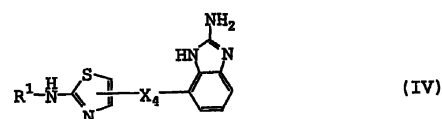
(I)



(II)

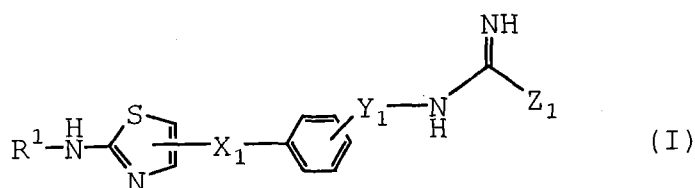


(III)



(IV)

1. 一种式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其药学上可接受的盐:



其中

R¹ 是烷基羰基;

X₁ 是键或低级亚烷基;

Y₁ 是键、低级亚烷基、-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-CH₂-或-NH-CH₂-CH₂-; 且

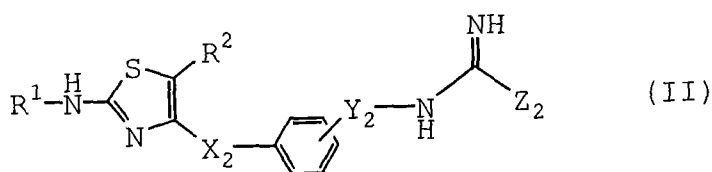
Z₁ 是-NH₂、-NH(低级烷基)或低级烷基;

前提是

当 X₁ 是亚乙基时, 则 Y₁ 应为 C₂-C₆ 亚烷基、-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-CH₂-或-NH-CH₂-CH₂-,

当 X₁ 是键时, 则 Y₁ 应当是键、亚甲基、C₃-C₆ 亚烷基、-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-CH₂-或-NH-CH₂-CH₂-, 且

当 R¹ 是乙酰基、X₁ 是亚乙基、Y₁ 是亚乙基且 Z₁ 是-NH₂ 时, 则 Y₁ 应当与苯基的邻位或间位连接;

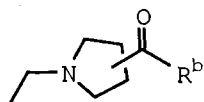


其中

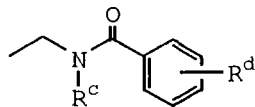
R¹ 是烷基羰基;

R² 为

其中 Rᵃ 是(低级烷基)磺酰基、氨基磺酰基或二(低级烷基)氨基磺酰基、



其中 R^b 是一-或二-(低级烷基)氨基、



其中 R^c 是低级烷基且 R^d 是(低级烷基)磺酰基、二(低级烷基)氨基羰基、烷基羰基或硝基, 或 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ 二(低级烷基)氨基;

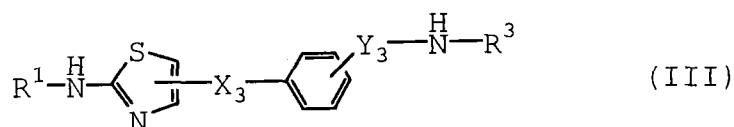
X_2 是键或低级亚烷基;

Y_2 是键、低级亚烷基、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$; 且

Z_2 是 $-\text{NH}_2$;

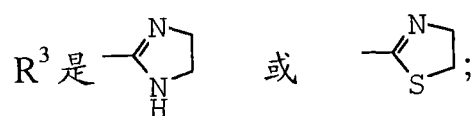
前提是

当 R^1 是乙酰基、 X_2 是亚乙基、 Y_2 是键且 Z_2 是 $-\text{NH}_2$ 时, 则 R^2 不应当是 3-(甲磺酰基)苄基、4-(甲磺酰基)苄基、4-(乙磺酰基)苄基和 2-(二甲氨基羰基)吡咯烷-1-基甲基;



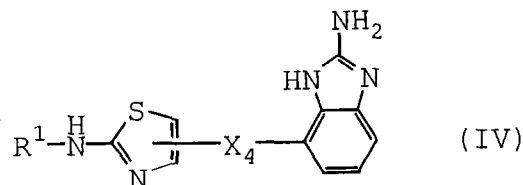
其中

R^1 是烷基羰基;



X_3 是低级亚烷基; 且

Y_3 是低级亚烷基;



其中

R^1 是烷基羰基; 且

X_4 是低级亚烷基。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 是乙酰基。

3. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Z_1 是 $-NH_2$ 。

4. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物是

N-{4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺,

N-{4-[4-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}丁基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺,

2-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)-N-[氨基(亚氨基)甲基]乙酰胺,

(3R)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺,

(3S)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺,

N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-(甲磺酰基)苄甲酰胺, 或

N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-硝基苄甲酰胺。

5. 用作药物的权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐。

6. 一种药用组合物, 它包含作为活性成分的权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐。

7. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备作为VAP-1抑制剂的药物中的用途。

8. 权利要求7的用途, 其中所述化合物是

N-{4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺,

N-{4-[4-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}丁基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}

乙酰胺,

2-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)-N-[氨基(亚氨基)甲基]乙酰胺,

(3R)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺,

(3S)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺,

N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺, 或

N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-硝基苯甲酰胺。

9. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗VAP-1相关疾病的药物中的用途。

10. 权利要求9的用途, 其中所述VAP-1相关疾病选自肝硬化、原发性稳定型高血压、糖尿病、关节病、内皮损伤(在糖尿病、动脉粥样硬化和高血压中)、与糖尿病和尿毒症相关的心血管病症、与痛风和关节炎相关的疼痛、视网膜病(在糖尿病患者中)、(结缔组织)炎性疾病或病症(类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎和骨关节炎或退行性关节病、莱特尔氏综合征、斯耶格伦氏综合征、贝切特氏综合征、复发性多软骨炎、系统性红斑狼疮、盘状红斑狼疮、系统性硬化病、嗜酸细胞性筋膜炎、多发性肌炎、皮肌炎、风湿性多肌痛、血管炎、颞动脉炎、结节性多动脉炎、韦格内氏肉芽肿病、混合性结缔组织病和青少年类风湿性关节炎); 胃肠道炎性疾病或病症[克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、肠应激综合征(痉挛性结肠)、肝纤维化病症、口腔粘膜炎症(口腔炎)以及复发性口腔溃疡性口腔炎]; 中枢神经系统炎性疾病或病症(多发性硬化、阿尔茨海默氏病和与缺血性发作有关的局部缺血-再灌注损伤); 肺部炎性疾病或病症(哮喘、成人呼吸窘迫综合征和慢性阻塞性肺病); (慢性)皮肤炎性疾病或病症(银屑病、过敏性损害、

扁平苔藓、玫瑰糠疹、接触性皮炎、特应性皮炎和毛发角化性红糠疹);与碳水化合物代谢有关的疾病(糖尿病及糖尿病并发症),包括微血管和大血管疾病(动脉粥样硬化、血管原性视网膜病、视网膜病、肾病、肾病综合征和神经病变(多发性神经病、单神经病和自主性神经病)、足部溃疡、关节问题和增加感染的危险);与脂肪细胞分化或功能或平滑肌细胞功能畸变有关的疾病(动脉粥样硬化和肥胖症);血管病变[动脉粥样硬化的动脉硬化、非动脉粥样硬化的动脉硬化、缺血性心脏病包括心肌梗死和外周动脉闭塞、雷诺氏病和现象,以及血栓闭塞性脉管炎(伯格氏病)];慢性关节炎;炎症肠道疾病;皮肤病;糖尿病;SSAO-介导的并发症[糖尿病(胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)和非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)) and 血管并发症(心脏病发作、心绞痛、中风、截肢术、失明和肾衰竭)];黄斑水肿(糖尿病性和非糖尿病性黄斑水肿);肝炎和移植术。

11. 权利要求10的用途,其中所述VAP-1相关疾病是黄斑水肿。

12. 权利要求11的用途,其中所述黄斑水肿是糖尿病性黄斑水肿。

13. 权利要求11的用途,其中所述黄斑水肿是非糖尿病性黄斑水肿。

14. 一种VAP-1抑制剂,它包含权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐。

15. 一种预防或治疗黄斑水肿的方法,该方法包括将足以治疗所述患者的黄斑水肿的量的VAP-1抑制剂给药于有需要的患者。

16. 权利要求15的方法,其中VAP-1抑制剂是以下化合物或其药学上可接受的盐:

N-{4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺,

N-{4-[4-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}丁基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺,

2-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)-N-[氨基(亚氨基)甲基]乙酰胺,

(3R)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺,

(3S)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺,

N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺, 或

N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-硝基苯甲酰胺。

17. 一种预防或治疗VAP-1相关疾病的方法, 该方法包括将有效量的权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐给药于哺乳动物。

18. 权利要求17的方法, 其中所述VAP-1相关疾病选自肝硬化、原发性稳定型高血压、糖尿病、关节病、内皮损伤(在糖尿病、动脉粥样硬化和高血压中)、与糖尿病和尿毒症相关的心血管病症、与痛风和关节炎相关的疼痛、视网膜病(在糖尿病患者中)、(结缔组织)炎性疾病或病症(类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎和骨关节炎或退行性关节病、莱特尔氏综合征、斯耶格伦氏综合征、贝切特氏综合征、复发性多软骨炎、系统性红斑狼疮、盘状红斑狼疮、系统性硬化病、嗜酸细胞性筋膜炎、多发性肌炎、皮肌炎、风湿性多肌痛、血管炎、颞动脉炎、结节性多动脉炎、韦格内氏肉芽肿病、混合性结缔组织病和青少年类风湿性关节炎); 胃肠道炎性疾病或病症[克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、肠应激综合征(痉挛性结肠)、肝纤维化病症、口腔粘膜炎症(口腔炎)以及复发性口疮性口腔炎]; 中枢神经系统炎性疾病或病症(多发性硬化、阿尔茨海默氏病和与缺血性发作有关的局部缺血-再灌注损伤); 肺部炎性疾病或病症(哮喘、成人呼吸窘迫综合征和慢性阻塞性肺病); (慢性)皮肤炎性疾病或病症(银屑病、过敏性损害、扁平苔藓、玫瑰糠疹、接触性皮炎、

特应性皮炎和毛发角化性红糠疹); 与碳水化合物代谢有关的疾病(糖尿病及糖尿病并发症), 包括微血管和大血管疾病(动脉粥样硬化、血管原性视网膜病、视网膜病、肾病、肾病综合征和神经病变(多发性神经病、单神经病和自主性神经病)、足部溃疡、关节问题和增加感染的危险); 与脂肪细胞分化或功能或平滑肌细胞功能畸变有关的疾病(动脉粥样硬化和肥胖症); 血管病变[动脉粥样硬化的动脉硬化、非动脉粥样硬化的动脉硬化、缺血性心脏病包括心肌梗死和外周动脉闭塞、雷诺氏病和现象, 以及血栓闭塞性脉管炎(伯格氏病)]; 慢性关节炎; 炎性肠道疾病; 皮肤病; 糖尿病; SSAO-介导的并发症[糖尿病(胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)和非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)) 和血管并发症(心脏病发作、心绞痛、中风、截肢术、失明和肾衰竭)]; 黄斑水肿(糖尿病性和非糖尿病性黄斑水肿); 肝炎和移植术。

19. 权利要求18的方法, 其中所述VAP-1相关疾病是黄斑水肿。

20. 权利要求19的方法, 其中所述黄斑水肿是糖尿病性黄斑水肿。

21. 权利要求19的方法, 其中所述黄斑水肿是非糖尿病性黄斑水肿。

具有 VAP-1 抑制活性的噻唑衍生物

技术领域

本发明涉及用作血管粘附蛋白-1抑制剂的化合物或其药学上可接受的盐、包含该化合物或其盐作为活性成分的药用组合物、预防或治疗血管粘附蛋白-1相关疾病特别是黄斑水肿的方法、该化合物及其盐或组合物的用途等。

背景领域

血管粘附蛋白-1 (在下文中缩写为VAP-1)是大量存在于人血浆中的胺氧化酶(氨基脲敏感性胺氧化酶, SSAO), 在炎症部位的血管内皮和血管平滑肌中的表达明显增加。虽然至今尚未清楚VAP-1的生理学作用, 但VAP-1基因在1998年已被克隆, 据报道VAP-1是一种膜蛋白, 在炎症细胞因子表达的调节下作为粘附分子使淋巴细胞和NK细胞滚动和移行。虽然不清楚底物是哪一种胺, 但考虑是任何活体部分都产生的甲胺。还已知由分子中胺氧化酶活性产生的过氧化氢和醛是粘附活性的重要因素。

最近报道已证明无论是I型或II型糖尿病患者, 血浆中VAP-1酶活性都增加, 且在患视网膜病并发症的糖尿病患者中增加特别明显(Diabetologia, 42 (1999) 233-237和Diabetic Medicine, 16 (1999) 514-521)。

此外, 已报道VAP-1与以下疾病相关:

(1)肝硬化、原发性稳定型高血压、糖尿病、关节病(参见 JP-A-61-239891 和 USP 4,888,283);

(2)内皮损伤(在糖尿病、动脉粥样硬化和高血压中)、与糖尿病和尿毒症有关的心血管疾病、与痛风和关节炎有关的疼痛、视网膜

病(糖尿病患者)(参见 WO 93/23023);

(3) (结缔组织)炎性疾病或病症(类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎和骨关节炎或退行性关节病、莱特尔氏综合征、斯耶格伦氏综合征、贝切特氏综合征、复发性多软骨炎、系统性红斑狼疮、盘状红斑狼疮、系统性硬化病、嗜酸细胞性筋膜炎、多发性肌炎、皮肤炎、风湿性多肌痛、血管炎、颞动脉炎、结节性多动脉炎、韦格内氏肉芽肿病、混合性结缔组织病和青少年类风湿性关节炎); 胃肠道炎性疾病或病症[克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、肠应激综合征(痉挛性结肠)、肝纤维化病症、口腔粘膜炎症(口腔炎)以及复发性口腔溃疡性口腔炎]; 中枢神经系统炎性疾病或病症(多发性硬化、阿尔茨海默氏病和与缺血性发作有关的局部缺血-再灌注损伤); 肺部炎性疾病或病症(哮喘、成人呼吸窘迫综合征和慢性阻塞性肺病); (慢性)皮肤炎性疾病或病症(银屑病、过敏性损害、扁平苔藓、玫瑰糠疹、接触性皮炎、特应性皮炎和毛发角化性红糠疹(pityriasis rubra pilaris)); 与碳水化合物代谢有关的疾病(糖尿病及糖尿病并发症), 包括微血管和大血管疾病(动脉粥样硬化、血管原性视网膜病、视网膜病、肾病、肾病综合征和神经病变(多发性神经病、单神经病和自主性神经病)、足部溃疡、关节问题和增加感染的危险); 与脂肪细胞分化或功能或平滑肌细胞功能畸变有关的疾病(动脉粥样硬化和肥胖症); 血管病变[动脉粥样硬化的动脉硬化、非动脉粥样硬化的动脉硬化、缺血性心脏病包括心肌梗死和外周动脉闭塞、雷诺氏病和现象, 以及血栓闭塞性脉管炎(伯格氏病)]; 慢性关节炎; 炎性肠道疾病; 皮肤病(参见 WO 02/02090、WO 02/02541 和美国专利申请公开号 2002/0173521 A1);

(4) 糖尿病(参见 WO 02/38152);

(5) SSAO-介导的并发症[糖尿病(胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)和非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)) and 血管并发症(心脏病发作、心绞痛、中风、截肢术、失明和肾衰竭)] (参见 WO 02/38153);

(6)肝炎、移植术等。

在这种情况下，需要一种治疗或预防上述疾病的药物。

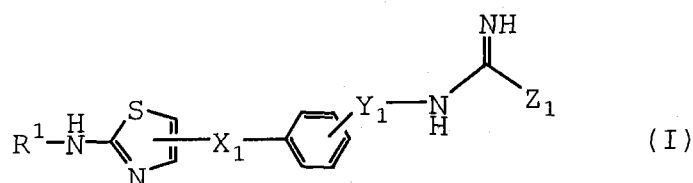
此外，黄斑水肿是由多种原因引起的常见的眼部疾患，特征是中心凹周的毛细血管与视神经乳头的血-视网膜屏障的完整性受到干扰。已知黄斑水肿包括糖尿病性和非糖尿病性黄斑水肿。黄斑水肿作为糖尿病并发症是可发生在糖尿病性视网膜病中任何阶段的疾病状态，出现在新生血管形成开始之前并导致严重视觉障碍。黄斑区是高度分化的视网膜部分，在控制视力中发挥重要作用。一旦黄斑区出现水肿，无论改变如何轻微，都会导致视力显著衰退，如果不予处理，水肿将导致黄斑组织的不可逆性改变，促进发展为视网膜病。

目前对于黄斑水肿，已尝试用激光束光凝固法和玻璃体手术作为对症治疗。然而，激光不容易照射到黄斑区，并且不必要的激光治疗可能产生副作用(例如可能通过引起炎症加重水肿)。玻璃体手术被认为对70%的黄斑水肿有效，但对患者的身体和经济负担重，并且复发率也高。通常在黄斑水肿初期不使用这些治疗方法，在视觉下降相对较小的阶段尤其如此。因此，在目前的情况下也需要相对容易适用于该疾病早期的药物治疗。

发明的公开

本发明人已集中研究了VAP-1相关疾病的药物治疗问题，发现VAP-1抑制剂可用于预防或治疗这种疾病(特别是黄斑水肿)，并完成本发明。因此，本发明提供以下内容。

[1] 式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物[在下文中有时称为化合物(I)、(II)、(III)或(IV)，或 VAP-1 抑制剂]或其药学上可接受的盐：



其中

R^1 是烷基羰基;

X_1 是键或低级亚烷基;

Y_1 是键、低级亚烷基、 $-\text{CH}_2\text{-CO-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-}$ 或 $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$; 且

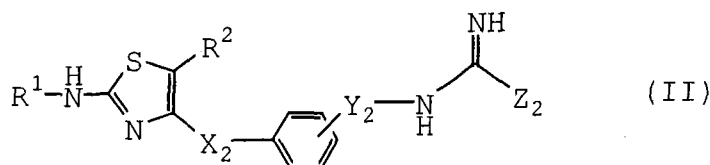
Z_1 是 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (低级烷基)或低级烷基;

前提是

当 X_1 是亚乙基时, 则 Y_1 应为 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 亚烷基、 $-\text{CH}_2\text{-CO-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-}$ 或 $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,

当 X_1 是键时, 则 Y_1 应为键、亚甲基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 亚烷基、 $-\text{CH}_2\text{-CO-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-}$ 或 $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, 且

当 R^1 是乙酰基、 X_1 是亚乙基、 Y_1 是亚乙基且 Z_1 是 $-\text{NH}_2$ 时, 则 Y_1 应与苯基的邻位或间位连接;

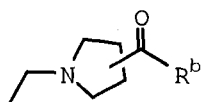


其中

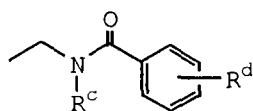
R^1 是烷基羰基;

R^2 是

其中 R^a 是(低级烷基)磺酰基、氨基磺酰基或二(低级烷基)氨基磺酰基、



其中 R^b 是一-或二-(低级烷基)氨基、



其中 R^c 是低级烷基且 R^d 是(低级烷基)磺酰基、二(低级烷基)氨基羰基、烷基羰基或硝基, 或 $-\text{CH=CH-CO-}$ 二(低级烷基)氨基;

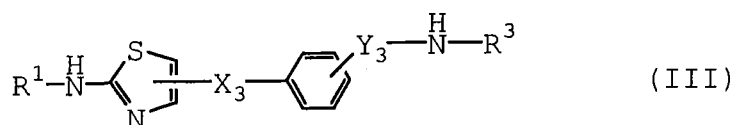
X_2 是键或低级亚烷基;

Y_2 是键、低级亚烷基、 $-\text{CH}_2\text{-CO-}$ 或 $-\text{NH-CO-CH}_2-$; 且

Z_2 是 $-\text{NH}_2$;

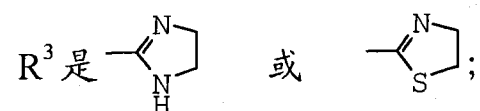
前提是

当 R^1 是乙酰基、 X_2 是亚乙基、 Y_2 是键且 Z_2 是 $-\text{NH}_2$ 时, 则 R^2 不应当是 3-(甲磺酰基)苄基、4-(甲磺酰基)苄基、4-(乙烷磺酰基)苄基和 2-(二甲基氨基羰基)吡咯烷-1-基甲基;



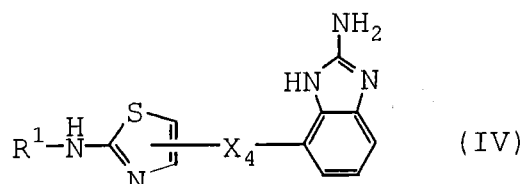
其中

R^1 是烷基羰基;



X_3 是低级亚烷基; 且

Y_3 是低级亚烷基;



其中

R^1 是烷基羰基; 且

X_4 是低级亚烷基。

[2] [1]的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 是乙酰基。

[3] [1]的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Z_1 是 $-\text{NH}_2$ 。

[4] [1]的化合物或其药学上可接受的盐, 其中该化合物是

N-{4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺,

N-{4-[4-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}丁基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺,

2-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)-N-[氨基(亚氨基)甲基]乙酰胺,

(3R)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺,

(3S)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺,

N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺, 或

N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-硝基苯甲酰胺。

[5] 用作药物的[1]的化合物或其药学上可接受的盐。

[6] 一种药用组合物, 其包含作为活性成分的[1]的化合物或其药学上可接受的盐。

[7] [1]的化合物或其药学上可接受的盐在制备作为VAP-1抑制剂的药物中的用途。

[8] [7]的用途, 其中所述化合物是

N-{4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺,

N-{4-[4-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}丁基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺,

2-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)-N-[氨基(亚氨基)甲基]乙酰胺,

(3R)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺,

(3S)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺,

N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺, 或

N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-硝基苯甲酰胺。

[9] [1]的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗 VAP-1 相关疾病的药物中的用途。

[10] [9]的用途，其中所述 VAP-1 相关疾病选自肝硬化、原发性稳定型高血压、糖尿病、关节病、内皮损伤(在糖尿病、动脉粥样硬化和高血压中)、与糖尿病和尿毒症相关的心血管病症、与痛风和关节炎相关的疼痛、视网膜病(在糖尿病患者中)、(结缔组织)炎性疾病或病症(类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎和骨关节炎或退行性关节病、莱特尔氏综合征、斯耶格伦氏综合征、贝切特氏综合征、复发性多软骨炎、系统性红斑狼疮、盘状红斑狼疮、系统性硬化病、嗜酸细胞性筋膜炎、多发性肌炎、皮炎、风湿性多肌痛、血管炎、颞动脉炎、结节性多动脉炎、韦格内氏肉芽肿病、混合性结缔组织病和青少年类风湿性关节炎); 胃肠道炎性疾病或病症[克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、肠应激综合征(痉挛性结肠)、肝纤维化病症、口腔粘膜炎症(口腔炎)以及复发性口腔溃疡性口腔炎]; 中枢神经系统炎性疾病或病症(多发性硬化、阿尔茨海默氏病和与缺血性发作有关的局部缺血-再灌注损伤); 肺部炎性疾病或病症(哮喘、成人呼吸窘迫综合征和慢性阻塞性肺病); (慢性)皮肤炎性疾病或病症(银屑病、过敏性损害、扁平苔藓、玫瑰糠疹、接触性皮炎、特应性皮炎和毛发角化性红糠疹); 与碳水化合物代谢有关的疾病(糖尿病及糖尿病并发症)，包括微血管和大血管疾病(动脉粥样硬化、血管原性视网膜病、视网膜病、肾病、肾病综合征和神经病变(多发性神经病、单神经病和自主性神经病)、足部溃疡、关节问题和增加感染的危险); 与脂肪细胞分化或功能或平滑肌细胞功能畸变有关的疾病(动脉粥样硬化和肥胖症); 血管病变[动脉粥样硬化的动脉硬化、非动脉粥样硬化的动脉硬化、缺血性心脏病包括心肌梗死和外周动脉闭塞、雷诺氏病和现象，以及血栓闭塞性脉管炎(伯格氏病)]; 慢性关节炎; 炎性肠

道疾病；皮肤病；糖尿病；SSAO-介导的并发症[糖尿病(胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)和非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM))和血管并发症(心脏病发作、心绞痛、中风、截肢术、失明和肾衰竭)]；黄斑水肿(糖尿病性和非糖尿病性黄斑水肿)；肝炎和移植术。

[11] [10]的用途，其中所述VAP-1相关疾病是黄斑水肿。

[12] [11]的用途，其中所述黄斑水肿是糖尿病性黄斑水肿。

[13] [11]的用途，其中所述黄斑水肿是非糖尿病性黄斑水肿。

[14] 包含[1]的化合物或其药学上可接受的盐的VAP-1抑制剂。

[15] 一种预防或治疗黄斑水肿的方法，该方法包括将足够量的VAP-1抑制剂给药于有需要的患者，用于治疗所述患者的黄斑水肿。

[16] [15]的方法，其中VAP-1抑制剂是以下化合物或其药学上可接受的盐：

N-{4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺，

N-{4-[4-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}丁基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺，

2-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)-N-[氨基(亚氨基)甲基]乙酰胺，

(3R)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺，

(3S)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺，

N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺，或

N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-硝基苯甲酰胺。

[17] 一种预防或治疗VAP-1相关疾病的方法，该方法包括将有效量的[1]的化合物或其药学上可接受的盐给药于哺乳动物。

[18][17]的方法, 其中所述VAP-1相关疾病选自肝硬化、原发性稳定型高血压、糖尿病、关节病、内皮损伤(在糖尿病、动脉粥样硬化和高血压中)、与糖尿病和尿毒症相关的心血管病症、与痛风和关节炎相关的疼痛、视网膜病(在糖尿病患者中)、(结缔组织)炎性疾病或病症(类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎和骨关节炎或退行性关节病、莱特尔氏综合征、斯耶格伦氏综合征、贝切特氏综合征、复发性多软骨炎、系统性红斑狼疮、盘状红斑狼疮、系统性硬化病、嗜酸细胞性筋膜炎、多发性肌炎、皮肌炎、风湿性多肌痛、血管炎、颞动脉炎、结节性多动脉炎、韦格内氏肉芽肿病、混合性结缔组织病和青少年类风湿性关节炎); 胃肠道炎性疾病或病症[克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、肠应激综合征(痉挛性结肠)、肝纤维化病症、口腔粘膜炎症(口腔炎)以及复发性口腔溃疡性口腔炎]; 中枢神经系统炎性疾病或病症(多发性硬化、阿尔茨海默氏病和与缺血性发作有关的局部缺血-再灌注损伤); 肺部炎性疾病或病症(哮喘、成人呼吸窘迫综合征和慢性阻塞性肺病); (慢性)皮肤炎性疾病或病症(银屑病、过敏性损害、扁平苔藓、玫瑰糠疹、接触性皮炎、特应性皮炎和毛发角化性红糠疹); 与碳水化合物代谢有关的疾病(糖尿病及糖尿病并发症), 包括微血管和大血管疾病(动脉粥样硬化、血管原性视网膜病、视网膜病、肾病、肾病综合征和神经病变(多发性神经病、单神经病和自主性神经病)、足部溃疡、关节问题和增加感染的危险); 与脂肪细胞分化或功能或平滑肌细胞功能畸变有关的疾病(动脉粥样硬化和肥胖症); 血管病变[动脉粥样硬化的动脉硬化、非动脉粥样硬化的动脉硬化、缺血性心脏病包括心肌梗死和外周动脉闭塞、雷诺氏病和现象, 以及血栓闭塞性脉管炎(伯格氏病)]; 慢性关节炎; 炎性肠道疾病; 皮肤病; 糖尿病; SSAO-介导的并发症[糖尿病(胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)和非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)) and 血管并发症(心脏病发作、心绞痛、中风、截肢术、失明和肾衰竭)]; 黄斑水肿(糖

尿病性和非糖尿病性黄斑水肿); 肝炎和移植术。

[19] [18]的方法, 其中所述VAP-1相关疾病是黄斑水肿。

[20] [19]的方法, 其中所述黄斑水肿是糖尿病性黄斑水肿。

[21] [19]的方法, 其中所述黄斑水肿是非糖尿病性黄斑水肿。

发明详述

本发明已发现血管粘附蛋白-1(VAP-1; 也称为氨基脲敏感的胺氧化酶(SSAO)或含铜胺氧化酶)的抑制剂可有效治疗或缓解VAP-1相关疾病, 特别是黄斑水肿等。因此, 本发明提供用作VAP-1抑制剂的化合物(I)、(II)、(III)和(IV)及其药学上可接受的盐、药用组合物、预防或治疗VAP-1相关疾病的方法等。

在本说明书的上下文描述中, 包括在本发明范围内的各种定义的合适实例和说明详细解释如下。

合适的“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

除非另外指明, 否则术语“低级”用于表示含1至6(优选1至4)个碳原子的基团。

合适的“低级烷基”包括含1至6个碳原子的直链或支链烷基(即C₁-C₆烷基), 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、叔戊基和己基, 其中更优选C₁-C₄ 烷基。

合适的“低级亚烷基”包括含1至6个碳原子的直链或支链亚烷基(即C₁-C₆亚烷基), 例如亚甲基、亚乙基(ethylene)、三亚甲基、四亚甲基、亚丙基、乙叉基(ethylidene)和亚丙基, 其中更优选C₁-C₄亚烷基, 还更优选C₂-C₄亚烷基。

合适的“烷基羰基”包括其中烷基部分包含1至6个碳原子[即烷基部分是上述“低级烷基”的C₁-C₆烷基]的烷基羰基, 例如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基和庚酰基, 其中更优选C₁-C₄烷基-羰基。

合适的“-NH(低级烷基)”包括上文定义的“低级烷基”取代

的氨基基团(即 C_1 - C_6 烷基氨基), 例如甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙基氨基、丁氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基、戊氨基、叔戊基氨基、己氨基等。

合适的“一-或二-(低级烷基)氨基”包括被1或2个上文定义的“低级烷基”取代的氨基基团(即一-或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基), 例如甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙基氨基、丁氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基、戊氨基、叔戊基氨基、己氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基、二丁基氨基、二异丁基氨基、二(仲丁基)氨基、二(叔丁基)氨基、二戊基氨基、二(叔戊基)氨基、二己基氨基等。低级烷基可以相同也可以不同。

合适的“(低级烷基)磺酰基”包括含上文定义的“低级烷基”的磺酰基基团(即(C_1 - C_6 烷基)磺酰基), 例如甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙基磺酰基、丁磺酰基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、戊磺酰基、叔戊基磺酰基、己磺酰基等。

合适的“二(低级烷基)氨基磺酰基”包括含上文定义的“二(低级烷基)氨基”的磺酰基基团(即二(C_1 - C_6 烷基)氨基磺酰基), 例如二甲氨基磺酰基、二乙氨基磺酰基、二丙氨基磺酰基、二异丙基氨基磺酰基、二丁氨基磺酰基、二异丁基氨基磺酰基、二(仲丁基)氨基磺酰基、二(叔丁基)氨基磺酰基、二戊氨基磺酰基、二(叔戊基)氨基磺酰基、二己氨基磺酰基等。低级烷基可以相同也可以不同。

合适的“二(低级烷基)氨基羰基”包括含上文定义的“二(低级烷基)氨基”的羰基基团(即二(C_1 - C_6 烷基)氨基羰基), 例如二甲氨基羰基、二乙氨基羰基、二丙氨基羰基、二异丙基氨基羰基、二丁氨基羰基、二异丁基氨基羰基、二(仲丁基)氨基羰基、二(叔丁基)氨基羰基、二戊氨基羰基、二(叔戊基)氨基羰基、二己氨基羰基等。低级烷基可以相同也可以不同。

合适的“-CH=CH-CO-二(低级烷基)氨基”包括含上文定义的

“二(低级烷基)氨基”的羰基乙烯基基团(即-CH=CH-CO-二(C₁-C₆烷基)氨基),例如(E)或(Z)二甲氨基羰基乙烯基、二乙氨基羰基乙烯基、二丙氨基羰基乙烯基、二异丙基氨基羰基乙烯基、二丁氨基羰基乙烯基、二异丁基氨基羰基乙烯基、二(仲丁基)氨基羰基乙烯基、二(叔丁基)氨基羰基乙烯基、二戊氨基羰基乙烯基、二(叔戊基)氨基羰基乙烯基、二己氨基羰基乙烯基等。低级烷基可以相同也可以不同。

在化合物(I)中, X₁可与噻唑基的4-或5-位连接。

在化合物(I)中, Y₁可与苯基的邻、间或对位连接。

在化合物(I)中, 当X₁是亚乙基时, 则Y₁应为C₂-C₆亚烷基、-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-CH₂-或-NH-CH₂-CH₂-; 当X₁是键时, 则Y₁应为键、亚甲基、C₃-C₆亚烷基、-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-CO-CH₂-或-NH-CH₂-CH₂-; 当R¹是乙酰基、X₁是亚乙基、Y₁是亚乙基且Z₁是-NH₂时, 则Y₁应当与苯基的邻或间位连接。

在化合物(II)中, Y₂可与苯基的邻、间或对位连接。

苯基上的R^a的取代位点无具体限制。

吡咯烷基上的-COR^b的取代位点无具体限制。

苯基上的R^d的取代位点无具体限制。

在化合物(II)中, 当R¹是乙酰基、X₂是亚乙基、Y₂是键且Z₂是-NH₂时, R²不应为3-(甲磺酰基)苄基、4-(甲磺酰基)苄基、4-(乙磺酰基)苄基和2-(二甲氨基羰基)-吡咯烷-1-基甲基。

在化合物(III)中, X₃可与噻唑基的4-或5-位连接。

在化合物(III)中, Y₃可与苯基的邻、间或对位连接。

在化合物(IV)中, X₄可与噻唑基的4-或5-位连接。

任何在化合物(I)、(II)、(III)或(IV)内氨基(即-NH₂)、亚氨基(即=NH或-NH-)等中的氮原子都可根据本领域技术人员已知的方法受保护, 例如这些方法描述于Protective Groups in Organic Synthesis,

John Wiley and Sons出版(1980)等。

当化合物(I)、(II)、(III)或(IV)在结构中具有不对称碳原子时,本领域技术人员将理解化合物(I)、(II)、(III)或(IV)包括所有立体异构体。

当化合物(I)、(II)、(III)或(IV)在结构中具有双键(即 $C=C$)时,本领域技术人员将理解化合物(I)、(II)、(III)或(IV)包括E或Z异构体及其混合物。

“血管粘附蛋白-1(VAP-1)相关疾病”包括选自以下的疾病:肝硬化、原发性稳定型高血压、糖尿病、关节病、内皮损伤(在糖尿病、动脉粥样硬化和高血压中)、与糖尿病和尿毒症相关的心血管病症、与痛风和关节炎相关的疼痛、视网膜病(在糖尿病患者中)、(结缔组织)炎性疾病或病症(类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎和骨关节炎或退行性关节病、莱特尔氏综合征、斯耶格伦氏综合征、贝切特氏综合征、复发性多软骨炎、系统性红斑狼疮、盘状红斑狼疮、系统性硬化病、嗜酸细胞性筋膜炎、多发性肌炎、皮炎、风湿性多肌痛、血管炎、颞动脉炎、结节性多动脉炎、韦格内氏肉芽肿病、混合性结缔组织病和青少年类风湿性关节炎);胃肠道炎性疾病或病症[克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、肠应激综合征(痉挛性结肠)、肝纤维化病症、口腔粘膜炎症(口腔炎)以及复发性口腔溃疡性口腔炎];中枢神经系统炎性疾病或病症(多发性硬化、阿尔茨海默氏病和与缺血性发作有关的局部缺血-再灌注损伤);肺部炎性疾病或病症(哮喘、成人呼吸窘迫综合征和慢性阻塞性肺病);(慢性)皮肤炎性疾病或病症(银屑病、过敏性损害、扁平苔藓、玫瑰糠疹、接触性皮炎、特应性皮炎和毛发角化性红糠疹);与碳水化合物代谢有关的疾病(糖尿病及糖尿病并发症),包括微血管和大血管疾病(动脉粥样硬化、血管原性视网膜病、视网膜病、肾病、肾病综合征和神经病变(多发性神经病、单神经病和自主性神经病)、足部溃疡、关节问题和增加感染的危险);与脂

肪细胞分化或功能或平滑肌细胞功能畸变有关的疾病(动脉粥样硬化和肥胖症); 血管病变[动脉粥样硬化的动脉硬化、非动脉粥样硬化的动脉硬化、缺血性心脏病包括心肌梗死和外周动脉闭塞、雷诺氏病和现象, 以及血栓闭塞性脉管炎(伯格氏病)]; 慢性关节炎; 炎症性肠道疾病; 皮肤病; 糖尿病; SSAO-介导的并发症[糖尿病(胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)和非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM))和血管并发症(心脏病发作、心绞痛、中风、截肢术、失明和肾衰竭)]; 黄斑水肿(糖尿病性和非糖尿病性黄斑水肿); 肝炎和移植术等。

“预防或治疗血管粘附蛋白-1 (VAP-1)相关疾病”和“血管粘附蛋白-1 (VAP-1)相关疾病的预防或治疗”, 特别是“预防或治疗黄斑水肿”和“黄斑水肿的预防或治疗”预期包括将具有VAP-1抑制活性的化合物(即VAP-1抑制剂)给药于患者以达到治疗目的, 包括预防、缓解、防止和治愈上述VAP-1相关疾病, 特别是黄斑水肿。在本文中, “患者”是指本发明的VAP-1抑制剂的给药目标, 具体地讲是各种动物例如哺乳动物, 例如人、小鼠、大鼠、猪、狗、猫、马、牛等, 特别是人。

治疗方法包括给予有效治疗VAP-1相关疾病(特别是黄斑水肿)的量的VAP-1抑制剂。任何VAP-1抑制剂只要是安全和有效的, 都可用于本发明的方法中。在本文中, “VAP-1抑制剂”将指的是这样的化合物/药物(包括化合物(I)、(II)、(III)或(IV)), 打算涵盖所有在其作用机制中任何及所有点上抑制VAP-1酶活性的化合物。

例如, 用于本发明的VAP-1抑制剂还可包括氟代烯丙胺衍生物、氨基脲衍生物、酰肼衍生物、胍基衍生物、1,3,4-噁二嗪衍生物、4-烷基-5-烷氧基羰基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶衍生物、2,6-二乙氧基苄胺、2,6-二(正丙氧基)苄胺、2,6-二异丙氧基苄胺、2,6-二(正丁氧基)苄胺、2,6-二(甲氧基甲氧基)苄胺、2,6-二(甲氧基甲基)苄胺、2,6-二乙基苄胺、2,6-二-正丙基苄胺、2,6-二(2-羟基乙氧基)苄胺等。

上述化合物可举例说明如下。

1) 在 WO 93/23023 中描述的氟代烯丙胺衍生物、氨基脲衍生物和酰肼衍生物，

2) 在 WO 02/02090 中描述的胍基衍生物，

3) 在 WO 02/02541 中描述的 1,3,4-噁二嗪衍生物，

4) 在 WO 02/38153 中描述的 4-烷基-5-烷氧基羰基-4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶衍生物，

5) 在 USP 4,888,283 中描述的 2,6-二乙氧基苄胺、2,6-二(正丙氧基)苄胺、2,6-二异丙氧基苄胺、2,6-二(正丁氧基)苄胺、2,6-二(甲氧基甲氧基)苄胺、2,6-二(甲氧基甲基)苄胺、2,6-二乙基苄胺、2,6-二-正丙基苄胺和 2,6-二(2-羟基乙氧基)苄胺。

VAP-1 抑制剂还涵盖在 WO 93/23023 中作为 SSAO 抑制剂、在本发明的描述中举例说明的化合物，例如由 Lyles 等描述的那些 VAP-1 抑制剂(Biochem. Pharmacol. 36:2847, 1987)，以及也包括在 USP 4,650,907、USP 4,916,151、USP 4,943,593、USP 4,965,288、USP 5,021,456、USP 5,059,714、USP 4,699,928、欧洲专利申请号 295604、欧洲专利申请号 224924 和欧洲专利申请号 168013 中描述的化合物。

在上述化合物中，优选化合物(I)、(II)、(III)和(IV)，更优选

N-{4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-1,3-噁唑-2-基}乙酰胺(制备实施例3)，

N-{4-[4-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}丁基)苯基]-1,3-噁唑-2-基}乙酰胺(制备实施例7)，

2-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噁唑-4-基]乙基}苯基)-N-[氨基(亚氨基)甲基]乙酰胺(制备实施例9)，

(3R)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噁唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺(制备实施例12)，

(3S)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙

基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺(制备实施例14),

N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺(制备实施例16),

和

N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-硝基苯甲酰胺(制备实施例19)及其衍生物。

术语“衍生物”打算包括来源于原始化合物的所有化合物。

在本发明中,可将VAP-1抑制剂作为前体药物给药于患者。术语“前体药物”意欲包括在用药患者体内转化为VAP-1抑制剂的所有化合物。前体药物可以是VAP-1抑制剂的药学上可接受的前体药物。

而且,可将VAP-1抑制剂以药学上可接受的盐给药于用药患者。

VAP-1抑制剂的药学上可接受的盐是无毒且药学上可接受的常用盐,例如无机或有机碱的盐例如碱金属盐(例如钠盐、钾盐等)、碱土金属盐(例如钙盐、镁盐等)、铵盐和胺盐(例如三乙胺盐、N-苄基-N-甲胺盐等)。

此外,VAP-1抑制剂的药学上可接受的盐包括药学上可接受的酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括来源于无机酸(例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸)的盐,以及来源于有机酸(例如酒石酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、苯甲酸、羟乙酸、葡萄糖酸、琥珀酸和芳基磺酸例如对甲苯磺酸)的盐。

作为式(I)、(II)、(III)或(IV)代表的VAP-1抑制剂的药学上可接受的盐,优选药学上可接受的酸加成盐例如盐酸盐和氢碘酸盐,特别是(一-、二-或三-)盐酸盐。

化合物(I)、(II)、(III)和(IV)以外的一些VAP-1抑制剂可从市场

上购买或根据现有文献制备。

而且，化合物(I)、(II)、(III)和(IV)可根据以下制备方法、参考实施例、制备实施例、其类似的方法以及本领域已知的有机合成方法来合成。

VAP-1抑制剂或其药学上可接受的盐可通过任何合适途径按本发明的方法给药。合适的给药途径包括全身性(例如口服或通过注射)、局部、眼周(例如subTenon's)、结膜下、眼内、视网膜下、脉络膜上和眼球后的给药。VAP-1抑制剂的给药方式部分取决于对VAP-1相关疾病的治疗是预防性还是治疗性的。

在明确患者例如哺乳动物(特别是人)有患VAP-1相关疾病的危险(预防性治疗)或已患VAP-1相关疾病(治疗性治疗)之后，优选尽快给予VAP-1抑制剂。治疗将部分取决于将使用的具体VAP-1抑制剂、将给予的VAP-1抑制剂的量、给药途径以及所患VAP-1相关疾病的病因和程度(如果存在)。

本领域技术人员将理解用于本发明方法的VAP-1抑制剂的合适的给药方法是有效的。虽然不止一种给药途径适用于具体的VAP-1抑制剂，但特定途径可提供比其它途径更迅速和更有效的反应。因此，所述给药途径只用于举例说明而并非限制性。

根据本发明给药于用药患者(例如动物包括人，特别是人)的VAP-1抑制剂的剂量，应当足够在适当的时间框架内在患者中产生需要的效应。本领域技术人员将理解该剂量将取决于各种因素，包括将使用的具体VAP-1抑制剂的强度；患者的年龄、种族、病症或疾病状态和体重；以及VAP-1相关疾病的程度。剂量大小还将取决于给药的途径、时间选择和频率；具体的VAP-1抑制剂给药后可能伴随的任何不良副作用的存在、特征和程度；以及需要的生理效应。本领域技术人员将理解不同病症或疾病状态可能需要包括联合给药的延长治疗。

合适的剂量和剂量方案可通过本领域技术人员已知的常规范

围-测定(range-finding)技术确定。一般来说, 治疗从低于化合物最佳剂量的较小剂量开始。此后, 逐渐增加剂量直至达到该情况下的最佳效应。

一般来说, VAP-1可以给药的剂量为约1 $\mu\text{g/kg/天}$ 至约300 mg/kg/天 , 优选从约0.1 mg/kg/天 至约10 mg/kg/天 , 以单剂量或每天2至4次或以持续方式给药。

用于本发明方法的药用组合物优选包含“药学上可接受的载体”和足以治疗(预防或治疗性) VAP-1相关疾病(特别是黄斑水肿)的量的作为活性药物的VAP-1抑制剂。载体可以是任何一种常用载体, 只在考虑化学-物理特性(例如化合物的溶解度和反应性的缺乏)和给药途径时受到限制。

VAP-1抑制剂可通过各种方式给药, 以获得需要的VAP-1抑制效果。VAP-1抑制剂可单独或与药学上可接受的载体或稀释剂联合给药, 载体或稀释剂的特征和性能由所选抑制剂的溶解度和化学性质、所选的给药途径和标准药学实践决定。VAP-1抑制剂可以固体剂型(例如胶囊、片剂、散剂)也可以液体形式(例如溶液或悬浮液)口服给药。抑制剂也可以无菌溶液或悬浮液的形式胃肠外注射。固体口服形式可包含常规赋形剂, 例如乳糖、蔗糖、硬脂酸镁、树脂和类似的材料。液体口服形式可包含各种调味剂、着色剂、防腐剂、稳定剂、增溶剂或悬浮剂。胃肠外制剂是无菌水或非水溶液或悬浮液, 可包含各种特定的防腐剂、稳定剂、缓冲液、增溶剂或悬浮剂。如果需要, 可加入例如盐水或葡萄糖添加剂使溶液等渗。

本发明的方法还可包括其它药学活性化合物的联合给药。“联合给药”是指在上述VAP-1抑制剂给药之前、之后给予其它药学活性化合物, 或同时, 例如将其它药学活性化合物与VAP-1抑制剂组合在同一制剂内或以单独制剂给药。例如, 可联合给予皮质甾类、强的松、甲基强的松龙、地塞米松或曲安西龙、aceticinide, 或非皮

质甾类抗炎化合物例如布洛芬或氟吡洛芬。类似地,可联合给予维生素和矿物质(例如锌)、抗氧化剂(例如胡萝卜素类(例如叶黄素类胡萝卜素样玉米黄素或叶黄素))以及微量营养素。

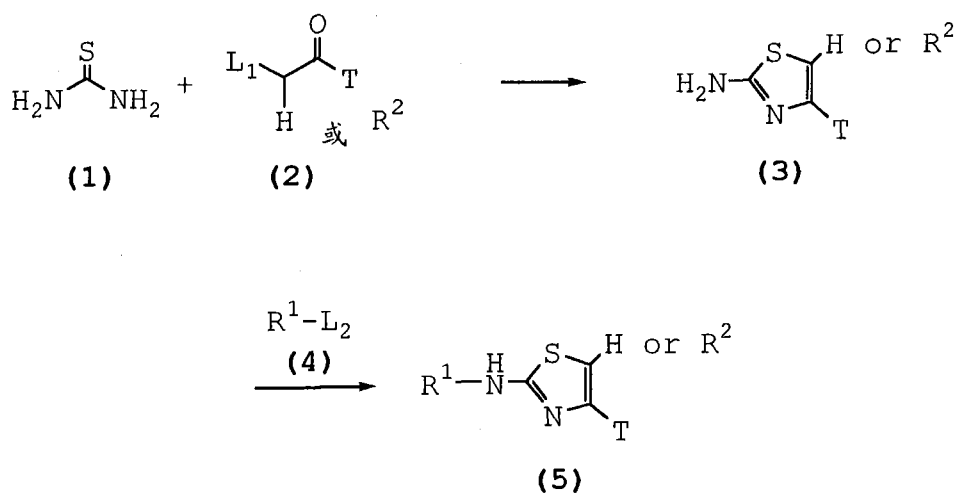
此外,根据本发明的VAP-1抑制剂可用于制备药物,例如VAP-1相关疾病的治疗剂或预防剂。

化合物(I)、(II)、(III)和(IV)可根据以下给出的制备方法合成。

制备方法

化合物(I)、(II)、(III)和(IV)根据(但不限于)以下方法制备。本领域技术人员将清楚可根据本来已知的常用方法对这些方法进行改良。

方法A: 合成化合物(I)至(IV)

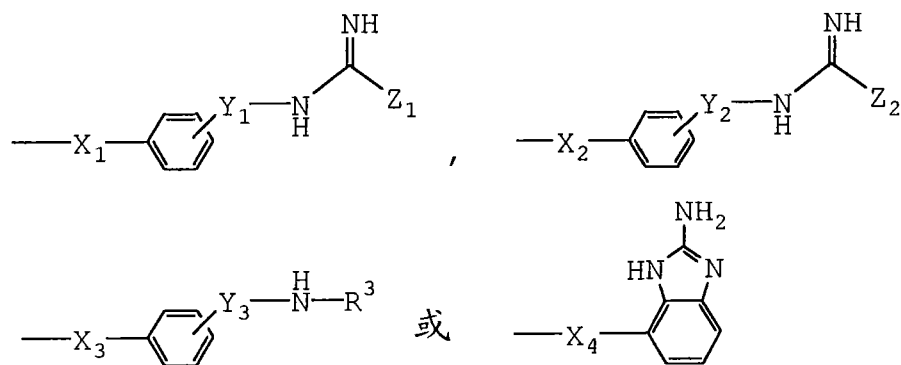


其中

R^1 和 R^2 如上文定义;

L_1 是离去基团例如卤素(例如氯、溴、碘);

T 是烷基羰基氧基(低级烷基),其中烷基羰基和低级烷基如上文定义(例如乙酰氧基甲基)。



其中 R^3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 和 Z_2 如上文定义；

且

L_2 是离去基团，例如 $-OH$ 、卤素（例如氯、溴、碘）、 $-O$ -烷基羰基，其中烷基羰基如上文定义（例如 $-O$ -乙酰基等）。

形成噻唑部分

使化合物(1)与化合物(2)或其盐反应得到化合物(3)。

合适的化合物(2)的盐可以与化合物(I)、(II)、(III)或(IV)示例的相同。

化合物(1)和(2)或其盐可从市场购买或可根据本来已知的方法制备。

反应通常在常规溶剂例如乙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸及其它对反应无不利影响的有机溶剂或其混合物中进行。

反应温度无严格要求，反应在冷却至加热的条件下都可进行。

由此获得的化合物(3)可通过已知的分离或纯化方法（例如浓缩、真空浓缩、溶剂提取、结晶、再结晶、相转移、层析等）离析或纯化，且可被转化为与化合物(I)、(II)、(III)或(IV)示例的盐相同的盐。

酰化

使化合物(3)或其盐与化合物(4)反应得到化合物(5)。因为 R^1 是烷基羰基，所以该反应是酰化反应。

可将常规酰化方法用于本发明。

化合物(4)可从市场购买或可根据本来已知的方法制备。

反应通常在常规溶剂例如二氯甲烷、氯仿、甲醇及其它对反应无不利影响的有机溶剂或其混合物中进行。

反应还优选在常用碱例如4-二甲氨基-吡啶、吡啶等的存在下进行。液态碱也可用作溶剂。

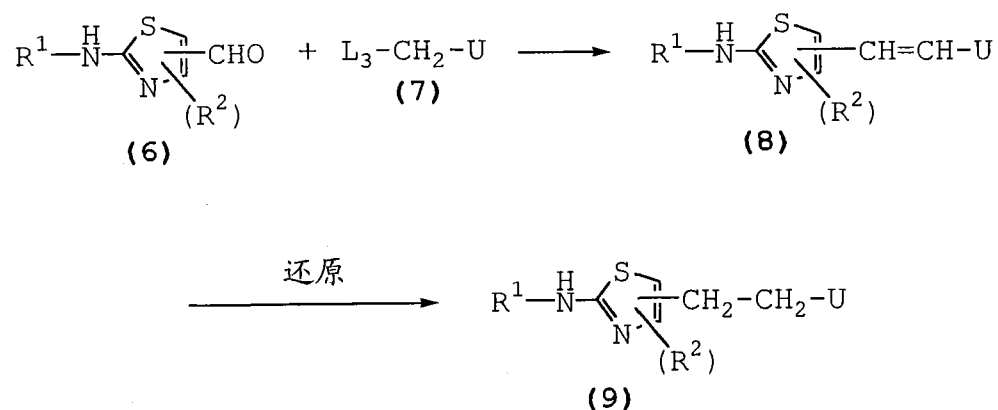
反应温度无严格要求，反应可在冷却至加热的条件下进行。

由此获得的化合物(5)可通过已知的分离或纯化方法(例如浓缩、真空浓缩、溶剂提取、结晶、再结晶、相转移、层析等)离析或纯化，且可被转化为与化合物(I)、(II)、(III)或(IV)示例的盐相同的盐。

可预先使化合物(1)进行酰化反应。

根据需要，可按照本来已知的方法对化合物(1)、(2)、(3)或(5)中的氮原子进行保护或脱保护，这些方法例如描述于Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons出版(1980)等中。

方法B: 合成化合物(I)至(IV)，其中X₁、X₂、X₃和X₄是低级亚烷基例如亚乙基(即-CH₂-CH₂-)，例如

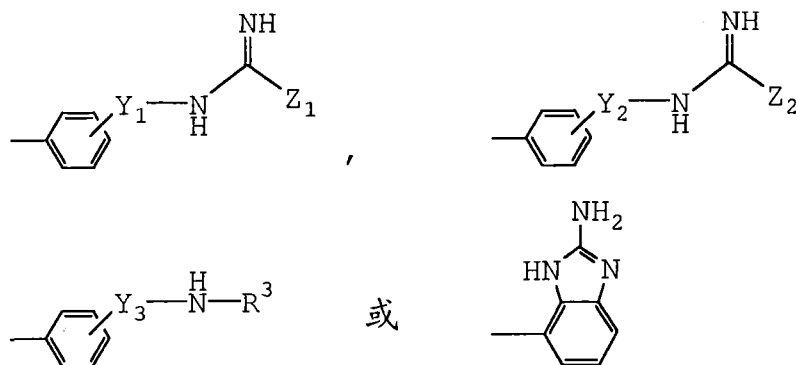


其中

R¹和R²如上文定义；

L₃是离去基团例如卤素(例如氯、溴、碘)和/和卤代三苯膦基(例如BrPh₃P-); 且

U是羧基(低级烷基)苯基(例如羧甲基苯基)。



其中R³、Y₁、Y₂、Y₃、Z₁和Z₂如上文定义。

形成烯烃化合物

使化合物(6)或其盐与化合物(7)或其盐反应得到烯烃化合物(8)。

合适的化合物(6)和(7)的盐可与化合物(I)、(II)、(III)或(IV)示例的盐相同。

化合物(6)和(7)或其盐可从市场上购买或可根据本来已知的方法制备。

反应通常在常规溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、四氢呋喃、二氯甲烷及其它不逆转反应的有机溶剂或其混合物中进行。

反应通常在三苯膦和/或常用碱(例如叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾等)的存在下进行。

反应温度无严格要求,反应可在冷却至加热的条件下进行。

由此获得的化合物(8)可通过已知的分离或纯化方法(例如浓缩、真空浓缩、溶剂提取、结晶、再结晶、相转移、层析等)离析或纯化,可被转化为与化合物(I)、(II)、(III)或(IV)示例相同的盐。

还原

根据常规方法将化合物(8)或其盐还原得到化合物(9)。

常规的还原方法包括氢化、催化氢化等。

其中,优选催化氢化。

催化氢化反应在催化剂例如披钨碳(优选10%披钨碳)的存在下

进行。

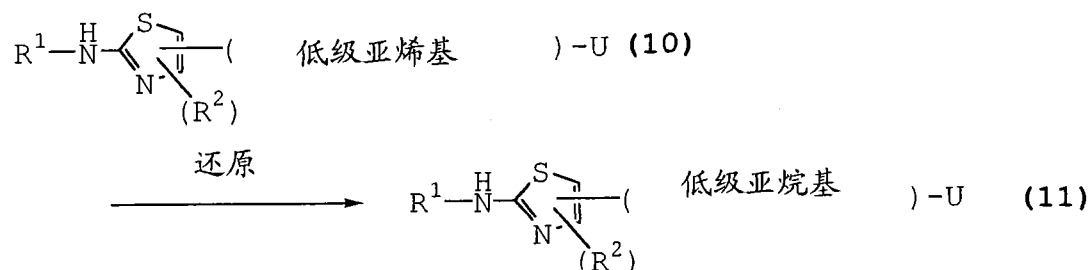
催化氢化反应通常在常规溶剂(例如四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙酸乙酯)及其它对反应无不利影响的溶剂或其混合物中进行。

催化氢化反应还优选在常规酸例如乙酸、盐酸等的存在下进行。液态酸也可用作溶剂。

反应温度无严格要求,反应可在冷却至加热条件下进行。

由此获得的化合物(9)可通过已知的分离或纯化方法(例如浓缩、真空浓缩、溶剂提取、结晶、再结晶、相转移、层析等)离析或纯化,且可被转化为与化合物(I)、(II)、(III)或(IV)示例的盐相同的盐。

因此,正如以下方案所示,可按类似上述的方法用化合物(10)或其盐制备化合物(11)或其盐。合适的化合物(10)和(11)的盐可与化合物(I)、(II)、(III)或(IV)示例的盐相同。



其中 R^1 、 R^2 和U如上文定义。

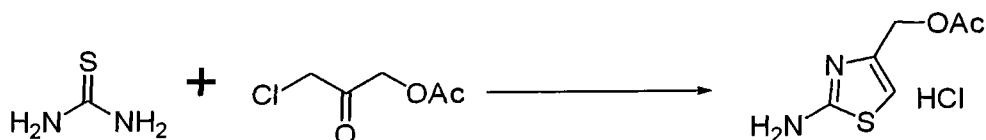
合适的“低级亚烯基”包括含2至6个碳原子的直链和支链亚烯基,其中双键的位置和数目无具体限制,例如 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 等。

根据需要,可按照本来已知的方法使化合物(6)、(7)、(8)、(9)、(10)或(11)中的氮原子被保护或脱保护,例如描述于Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons出版(1980)中的方法等。

以下通过参考实施例、制备实施例和实施例的方式更详细地解释本发明，不应将其视为限制性的。

参考实施例1: 合成N-{4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺

步骤1

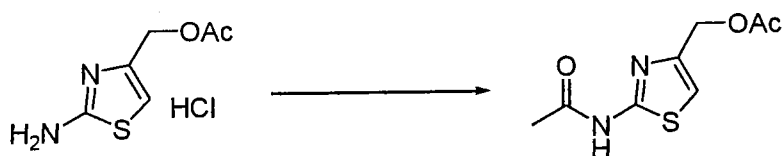


使乙酸 3-氯代-2-氧代丙酯(5 g)和硫脲(2.5 g)的混合物在乙醇(25 ml)中回流 4 小时。将反应混合物冷却至环境温度，过滤收集生成的晶状沉淀，用乙醇(20 ml)冲洗，得到乙酸(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲酯盐酸盐(3.5 g)，为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 2.07(3H, s), 4.92(2H, s), 6.87(1H, s)。

MS: 173(M+H) $^+$

步骤2



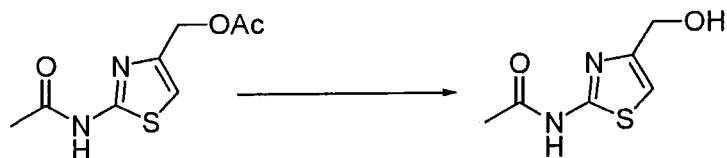
在 5°C 用 30 分钟时间将乙酰氯(23 g)加入乙酸(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲酯盐酸盐(56 g)和吡啶(45 g)在二氯甲烷(560 ml)中的混合物中，在相同温度将反应混合物搅拌 10 分钟。将反应混合物倾入水(500 ml)中并用氯仿(1 L)提取。有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩。用异丙醚过滤收集残留的固体，得到乙酸(2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基)甲酯(47 g)，为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 2.12(3H, s), 2.29(3H, s), 5.08(2H, s),

6.93(1H, s).

MS: 215(M+H)⁺

步骤 3

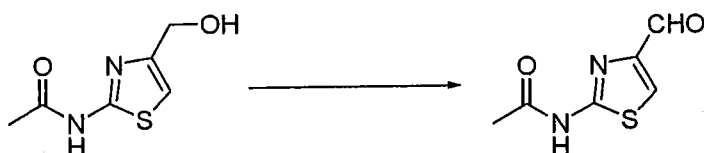


在环境温度将乙酸(2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基)甲酯(46 g)和碳酸钾(30 g)在甲醇(640 ml)中的混合物搅拌 3 小时。真空浓缩反应混合物。用氯仿稀释残留物, 滤除不溶性物质。用甲醇/氯仿(1/99)在硅胶上快速柱层析纯化生成的溶液。用异丙醚过滤收集生成的固体, 得到 N-(4-(羟甲基)-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(35 g), 为白色晶体。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.12(3H, s), 4.44(2H, d, J=5.0Hz), 5.20(1H, t, J=5.0Hz), 6.88(1H, s), 12.02(1H, brs).

MS: 173(M+H)⁺

步骤 4

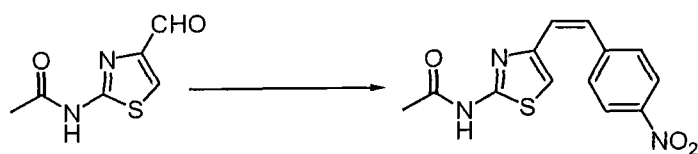


使 N-(4-(羟甲基)-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(2.8 g)溶于甲醇(10 ml)和氯仿(200 ml)。然后在氮气氛围下将氧化锰(IV) (28.3 g)加入溶液中。在室温将反应混合物搅拌 7 小时, 用硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液。用乙醚冲洗生成的固体, 得到 N-(4-甲酰基-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(2.01 g), 为灰白色固体。

mp. 195.5-199°C

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.17(3H, s), 8.28(1H, s), 9.79(1H, s), 12.47(1H, brs).

步骤 5



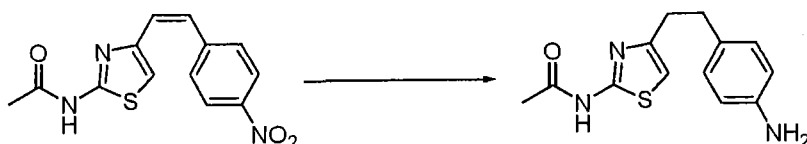
在氮气氛下,使1-(溴甲基)-4-硝基苯(1.9 g)、三苯膦(2.31 g)和N,N-二甲基甲酰胺(20 ml)混合。在室温将反应混合物搅拌2.5小时。然后,加入叔丁醇钾(1.19 g)和N-(4-甲酰基-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(1.5 g),在室温将混合物搅拌14小时。将反应混合物倾入冰水中并用乙酸乙酯提取。将有机层用1N-盐酸、水和饱和氯化钠溶液冲洗,经无水硫酸镁干燥,真空浓缩。用正己烷/乙酸乙酯(1:1)→(1:2)为洗脱液,在硅胶上快速柱层析纯化残留物,并用乙醚研磨得到N-{4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(1.59 g),为黄色固体。

mp. 155-157°C

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.13(3H, s), 6.64(1H, d, J=12.5Hz), 6.71(1H, d, J=12.5Hz), 7.18(1H, s), 7.79(2H, d, J=9.0Hz), 8.17(2H, d, J=9.0Hz), 12.02(1H, brs)。

MS: 290(M+H)⁺

步骤 6



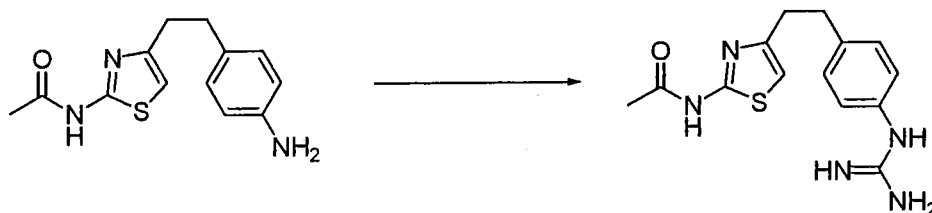
在环境温度和4 atm 氢气下,将N-{4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(2 g)和10%披钨碳(400 mg)在甲醇(25 ml)、四氢呋喃(25 ml)和乙酸(18 ml)中的混合物搅拌5小时。用硅藻土垫过滤反应混合物,真空浓缩滤液。使残留物溶于乙酸乙酯。将有机溶液用饱和碳酸氢钠溶液及饱和氯化钠溶液冲洗,经无水硫酸镁干燥,真空浓缩。用正己烷/乙酸乙酯(1:2)→乙酸乙酯为洗脱液,在硅胶上快速柱层析纯化残留物并用乙醇/乙醚研磨,得到N-(4-(2-(4-氨基苯基)乙基)-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(539.6 mg),为灰白色固体。

mp. 102.5-104°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.11(3H, s), 2.75(4H, brs), 4.82(2H, s), 6.46(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.69(1H, s), 6.83(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 12.07(1H, brs).

MS: 262($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤 7



将乙酸乙酯(25 ml)中的 4N 氯化氢和氨氰(6.3 g)加入 N-(4-(2-(4-氨基苯基)乙基)-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(26 g)在乙醇(500 ml)中的悬浮液中。使混合物回流 26 小时。将反应混合物冷却至环境温度, 倾入乙酸乙酯(500 ml)及饱和碳酸氢钠溶液(500 ml)的混合物内。过滤收集生成的沉淀, 用水(300 ml)和乙醇(300 ml)冲洗, 得到 N-{4-[2-(4-[[氨基(亚氨基)甲基]-氨基]苯基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(18 g), 为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.10(3H, s), 2.85(4H, s), 6.79(1H, s), 6.83(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.10(2H, d, $J=7\text{Hz}$).

MS: 304($\text{M}+\text{H}$) $^+$

制备实施例1: 合成N-{4-[2-(4-[[氨基(亚氨基)甲基]-氨基]苯基)乙基]-5-[3-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺

步骤1

在环境温度下将3-(甲磺基)苯甲酸(15 g)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(8.7 g)、1-羟基苯并三唑(3.71 g)和1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺(4.07 g)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF, 150 ml)中的混合物搅拌13小时。将反应混合物倾入饱和 NaHCO_3 中, 用乙酸乙酯(AcOEt , 2次)提取。将合并的有机层用水和盐水冲洗, 经无水 MgSO_4 干燥, 真空浓缩得到N-甲氧基-N-甲基-3-(甲磺基)苯甲酰胺(18.3 g), 为黄

色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.50 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.28-7.45 (3H, m), 7.54 (1H, s)。

MS: 212 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤2

在 -78°C 和氮气氛下, 用40分钟将二异丁基氢化铝(DIBALH, 170 ml)滴加入N-甲氧基-N-甲基-3-(甲硫基)苯甲酰胺(18 g)在无四氢呋喃(THF, 360 ml)中的搅拌溶液内。在室温将反应混合物搅拌2.5小时, 然后在 0°C 用MeOH猝灭反应。将AcOEt和1N-HCl加入混合物内, 提取混合物。将有机层用盐水冲洗, 经无水 MgSO_4 干燥, 真空浓缩。在氮气氛下使残留的油状物(12.9 g)、乙酸(三苯基亚正膦基(phosphoranylidene))甲酯(28.5 g)与THF (260 ml)混合, 使反应混合物回流2小时。真空除去溶剂, 使残留物悬浮于AcOEt中。滤除固体, 真空浓缩滤液。用正己烷/AcOEt (3:1)为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化残留物, 得到(2E)-3-[3-(甲硫基)苯基]丙烯酸甲酯(14.4g), 为无色蜡状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.51 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.44 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.24-7.32 (3H, m), 7.38 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$)。

步骤3

在氮气氛下, 使(2E)-3-[3-(甲硫基)苯基]丙烯酸甲酯(14 g)、甲醇(MeOH, 140 ml)、乙酸(AcOH, 70 ml)、然后是10%披钨碳(6.72 g)混合。在氢气氛(4 atm)和室温下将反应混合物搅拌9小时, 用硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液。用正己烷/AcOEt (3:1)为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化残留物, 得到3-[3-(甲硫基)苯基]丙酸甲酯(12.5 g), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.48 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.68 (3H, s), 6.94-7.00 (1H, m), 7.07-7.14 (2H, m), 7.15-7.24 (1H, m)。

步骤4

在0 °C下边搅拌边将28%甲醇钠的MeOH溶液(10.8 ml)滴加入3-[3-(甲硫基)苯基]丙酸甲酯(11.8 g)和草酸二乙酯(15.2 ml)的混合物内。在65 °C和减压下将反应混合物搅拌2小时。将15 % H₂SO₄水溶液(90 ml)加入混合物内,并回流13小时。冷却至室温后,用AcOEt提取混合物。将有机层用水和盐水冲洗,经无水MgSO₄干燥,真空浓缩。使残留的油状物溶于EtOH (50 ml),将浓H₂SO₄ (0.5 ml)滴加入溶液中。使反应混合物回流6小时。冷却至室温后,真空除去EtOH。将AcOEt和水加入残留物,提取混合物。将有机层用水和盐水冲洗,经无水MgSO₄干燥,真空浓缩。用正己烷/AcOEt (6:1)为洗脱液,在硅胶上快速柱层析纯化残留物,得到4-[3-(甲硫基)苯基]-2-氧代丁酸乙酯(6.9 g),为淡黄色油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.36 (3H, t, J=7.5Hz), 2.48 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=7.0Hz), 3.17 (2H, t, J=7.0Hz), 4.32 (2H, q, J=7.5Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.05-7.13 (2H, m), 7.17-7.26 (1H, m)。

步骤5

向溴化铜(II) (18.1 g)在AcOEt (140 ml)中的悬浮液中加入在70 ml CHCl₃中的4-[3-(甲硫基)苯基]-2-氧代丁酸乙酯(6.8 g)溶液。使反应混合物回流10.5小时,冷却至室温,用AcOEt /正己烷(1:1)洗脱的硅胶短垫过滤。真空除去溶剂,得到3-溴代-4-[3-(甲硫基)苯基]-2-氧代丁酸乙酯(8.6g),为淡褐色油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 2.47 (3H, s), 3.21 (1H, dd, J=14.5, 7.5Hz), 3.50 (1H, dd, J=14.5, 7.5Hz), 4.36 (2H, q, J=7.5Hz), 5.21 (1H, t, J=7.5Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.11-7.29 (3H, m)。

步骤6

使3-溴代-4-[3-(甲硫基)苯基]-2-氧代丁酸乙酯(8.5 g)溶于EtOH (85 ml),然后将硫脲(3.91 g)加入溶液中。在氮气氛下使反应混合物回流2.5小时。真空蒸发冷却的反应混合物。将饱和NaHCO₃和水加入残留物内,用AcOEt提取混合物。将有机层用水和盐水冲洗,经无水MgSO₄干燥,真空浓缩。用CHCl₃ /AcOEt (1:1)为洗脱液,在硅胶上

快速柱层析纯化残留物，得到2-氨基-5-[3-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(7.1 g)，为褐色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.25 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.45 (3H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.30 (2H, s), 6.96-7.29 (4H, m)。

MS: 309 (M+H)+

步骤7

在氮气氛下使2-氨基-5-[3-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯溶于(7 g) CH_2Cl_2 (100 ml)。然后在0 °C将吡啶(3.85 ml)和AcCl (1.78 ml)滴加入溶液中。在室温将反应混合物搅拌1.5小时。真空过滤沉淀物，得到2-(乙酰氨基)-5-[3-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(4.77 g)，为无色固体。

mp. 187.5-188.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.28 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.09 (3H, s), 2.45 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.45 (2H, s), 7.00-7.23 (3H, m), 7.26 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 12.43 (1H, s)。

MS: 351 (M+H)+

步骤8

使2-(乙酰氨基)-5-[3-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(7.3 g)悬浮于THF (100 ml)中，然后在0 °C将氢硼化锂(907 mg)分批加入溶液中。使反应混合物回流10小时。将 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 加入混合物内，在室温搅拌混合物2小时。真空过滤悬浮液。真空浓缩滤液，并用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1)为洗脱液，在硅胶上快速柱层析纯化。用乙醚冲洗固体，得到N-{4-(羟甲基)-5-[3-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(5.1 g)，为无色固体。

mp. 140-141.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.08 (3H, s), 2.44 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.08 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.08 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.99-7.19 (3H, m), 11.94 (1H, s)。

MS: 309 (M+H)+

步骤 9

使N-{4-(羟甲基)-5-[3-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(5 g)溶于MeOH (5 ml)和CHCl₃ (50 ml)。然后,在氮气氛下将氧化锰(IV) (14.1 g)加入溶液中。在室温搅拌反应混合物20小时,用硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液。用乙醚使残留的油状物固化,得到N-{4-甲酰基-5-[3-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(4.46 g),为灰白色固体。

mp. 148-149.5 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.12 (3H, s), 2.45 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.99-7.25 (3H, m), 7.27 (1H, t, J=7.5Hz), 10.04 (1H, s), 12.35 (1H, brs)。

MS: 307 (M+H)+

步骤10

在氮气氛下使1-(溴代甲基)-4-硝基苯(959 mg)、三苯膦(1.16 g)和DMF (12 ml)混合。在室温将反应混合物搅拌2.5小时。然后,在0 °C向混合物中加入叔丁醇钾(586 mg)和N-{4-甲酰基-5-[3-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(800 mg),在室温搅拌混合物15小时。将反应混合物倾入冰水内,用AcOEt提取。将有机层用1N-HCl、水和盐水冲洗,经无水MgSO₄干燥,真空浓缩。用CHCl₃/AcOEt (1:1)为洗脱液,在硅胶上快速柱层析纯化残留物,得到N-{5-[3-(甲硫基)苄基]-4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺和N-{5-[3-(甲硫基)苄基]-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺的混合物(E:Z = 1:2) (1.08 g),为黄色无定形物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.08 (3H×2/3, s), 2.12 (3H×1/3, s), 2.44 (3H, s), 4.06 (2H×2/3, s), 4.32 (2H×1/3, s), 6.73 (1H×2/3, d, J=12.5Hz), 6.87 (1H×2/3, d, J=12.5Hz), 6.97-8.27 (26/3H, m), 11.87 (1H×2/3, s), 12.19 (1H×1/3, s)。

MS: 426 (M+H)+

步骤 11

使过氧单硫酸钾(1.55 g)悬浮于水(2.5 ml)和THF (8 ml)中,然后在0 °C将N-{5-[3-(甲硫基)苄基]-4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑

-2-基}乙酰胺和N-{5-[3-(甲磺基)苄基]-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(E:Z = 1:2) (1.07 g)在THF (2 ml)中的混合物滴加入悬浮液内。在室温搅拌反应混合物1小时,然后将水加入悬浮液内。用AcOEt提取混合物(2次)。将合并的有机层用盐水冲洗,经无水MgSO₄干燥,真空浓缩得到N-{5-[3-(甲磺基)苄基]-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(940.7 mg),为褐色无定形物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.08 (3H, s), 3.18 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=12.5Hz), 6.87 (1H, d, J=12.5Hz), 6.84-7.44 (8H, m), 11.92 (1H, s)。

MS: 458 (M+H)+

步骤 12

使N-{5-[3-(甲磺基)苄基]-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(1 g)、10%披钨碳(656 mg)、MeOH (10 ml)、THF (10 ml)和AcOH (1 ml)混合。在4 atm氢气氛和室温下将反应混合物搅拌2小时,用硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液,以CHCl₃/MeOH (20:1)为洗脱液,在硅胶上快速柱层析纯化,得到N-{4-[2-(4-氨基苯基)乙基]-5-[3-(甲磺基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(479.5 mg),为黄色无定形物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.08 (3H, s), 2.59-2.86 (4H, m), 3.18 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.84 (2H, brs), 6.46 (2H, d, J=8.5Hz), 6.78 (2H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.88 (4H, m), 12.03 (1H, s)。

MS: 430 (M+H)+

步骤 13

在氮气氛下使N-{4-[2-(4-氨基苯基)乙基]-5-[3-(甲磺基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(470 mg)、N,N'-二(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒(340 mg)和THF (5 ml)混合。在室温将反应混合物搅拌18小时,真空浓缩。用CHCl₃/AcOEt (1:1)为洗脱液,在硅胶上快速柱层析纯化残留物,得到([4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[3-(甲磺基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}乙基)苯基]氨基}亚甲基(methyldiene))二氨基甲酸二叔丁酯(502.9 mg),为黄色无定形物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.39 (9H, s), 1.51 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.85 (4H, s), 3.18 (3H, s), 4.06 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.37-7.45 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.56 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.74-7.80 (2H, m), 9.94 (1H, s), 11.44 (1H, s), 12.05 (1H, s).

MS: 672 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤 14

在氮气气氛下使($\{[4-(2-\{2-(\text{乙酰氨基})-5-[3-(\text{甲磺酰基})苄基]-1,3\text{-噻唑-4-基}\}乙基)苯基]氨基\}$ 亚甲基)二氨基甲酸二叔丁酯(480 mg)、1,4-二氧六环溶液(8 ml)内的 4N HCl 及 MeOH (2 ml)混合。在室温将反应混合物搅拌 14 小时。真空除去溶剂。使残留物溶于水和 AcOEt。用饱和 NaHCO_3 使混合物碱化($\text{pH}=8$)。真空收集沉淀物。用 CH_3CN 冲洗固体,得到 N- $\{4-[2-(4-\{[氨基(亚氨基)甲基]氨基\}苯基)乙基]-5-[3-(\text{甲磺酰基})苄基]-1,3\text{-噻唑-2-基}\}$ 乙酰胺(157.1 mg), 为灰白色固体。

mp. 212-213.5 $^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.08 (3H, s), 2.67-2.91 (4H, m), 3.19 (3H, s), 4.08 (2H, s), 6.80 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.04 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.77 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

MS: 472 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

制备实施例2: 合成N- $\{4-[4-(2-\{[氨基(亚氨基)甲基]氨基\}乙基)苯基]-5-[4-(\text{甲磺酰基})苄基]-1,3\text{-噻唑-2-基}\}$ 乙酰胺盐酸盐

步骤 1

使4-乙酰基苯甲酸乙酯(10 g)溶于AcOH (80 ml), 然后在0 $^\circ\text{C}$ 将90 %三溴吡啶(22.2 g)和33%氢溴酸的AcOH (30 ml)加入溶液中。在室温将反应混合物搅拌1小时, 并倾入冰水内。真空收集沉淀物, 得到4-(溴代乙酰基)苯甲酸乙酯(15.1 g), 为灰白色固体。

mp. 67-68.5 $^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.34 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.36 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.00 (2H, s), 8.09 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

步骤 2

在氮气气氛下使4-(溴代乙酰基)苯甲酸乙酯(15 g)、三苯膦(14.5 g)、CH₃CN (200 ml)和吡啶(0.1 ml)混合。在室温将反应混合物搅拌5小时。真空除去溶剂。用THF/乙醚使残留的无定形物固化,得到溴化{2-[4-(乙氧基羰基)苯基]-2-氧代乙基}(三苯基)膦(22.7 g),为无色固体。

mp. 201-202.5 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.35 (3H, t, J=7.0Hz), 4.37 (2H, q, J=7.0Hz), 6.31 (2H, d, J=13.0Hz), 7.70-7.96 (15H, m), 8.14 (2H, d, J=8.5Hz), 8.22 (2H, d, J=8.5Hz)。

步骤 3

将 Na₂CO₃ (5.96 g)加入分液漏斗中的溴化{2-[4-(乙氧基羰基)苯基]-2-氧代乙基}(三苯基)膦(15 g)、苯(140 ml)和水(140 ml)内。振荡混合物直至固体溶解(约 30 分钟)。分离水层并用苯提取。将合并的有机层用盐水冲洗,经无水 MgSO₄干燥,真空浓缩。加入苯(110 ml),然后加入 4-(甲硫基)苯甲醛(4.71 g),加热使溶液回流 22 小时。冷却至室温后,真空浓缩混合物。用正己烷/AcOEt (3:1)为洗脱液,在硅胶上快速柱层析纯化残留物,用正己烷研磨,得到 4-{(2E)-3-[4-(甲硫基)苯基]-2-丙烯酰基}-苯甲酸乙酯(5 g),为黄色固体。

mp. 115-115.5 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.43 (3H, t, J=7.5Hz), 2.53 (3H, s), 4.42 (2H, q, J=7.5Hz), 7.26 (2H, d, J=8.5Hz), 7.46 (1H, d, J=15.5Hz), 7.57 (2H, d, J=8.5Hz), 7.79 (1H, d, J=15.5Hz), 8.04 (2H, d, J=8.5Hz), 8.17 (2H, d, J=8.5Hz)。

MS: 327 (M+H)+

步骤 4

按照类似于制备实施例1步骤11的方法,用制备实施例2步骤3的化合物制备4-{3-[4-(甲磺酰基)苯基]丙酰基}苯甲酸乙酯。

mp. 118-119.5 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.34 (3H, t, J=7.0Hz), 3.06 (2H, t,

J=7.5Hz), 3.19 (3H, s), 3.51 (2H, t, J=7.5Hz), 4.35 (2H, q, J=7.0Hz), 7.58 (2H, d, J=8.5Hz), 7.84 (2H, d, J=8.5Hz), 8.06 (2H, d, J=8.5Hz), 8.12 (2H, d, J=8.5Hz)。

MS: 361 (M+H)+

步骤 5

按照类似于制备实施例1步骤5的方法, 用制备实施例2步骤4的化合物制备4-{2-溴代-3-[4-(甲磺酰基)苯基]丙酰基}苯甲酸乙酯。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.34 (3H, t, J=7.0Hz), 3.21 (3H, s), 3.38 (1H, dd, J=14.5, 9.0Hz), 3.70 (1H, dd, J=14.5, 5.0Hz), 4.36 (2H, q, J=7.0Hz), 6.06 (1H, dd, J=9.0, 5.0Hz), 7.58 (2H, d, J=8.5Hz), 7.90 (2H, d, J=8.5Hz), 8.10 (2H, d, J=8.5Hz), 8.22 (2H, d, J=8.5Hz)。

MS: 439 (M+H)+

步骤 6

按照类似于制备实施例1步骤6的方法, 用制备实施例2步骤5的化合物制备4-{2-氨基-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}苯甲酸乙酯。

mp. 205.5-207 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.32 (3H, t, J=7.0Hz), 3.20 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0Hz), 7.03 (2H, s), 7.47 (2H, d, J=8.0Hz), 7.69 (2H, d, J=8.5Hz), 7.88 (2H, d, J=8.0Hz), 7.97 (2H, d, J=8.5Hz)。

MS: 417 (M+H)+

步骤 7

按照类似于制备实施例1步骤7的方法, 用制备实施例2步骤6的化合物制备4-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}苯甲酸乙酯。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31 (3H, t, J=7.0Hz), 2.13 (3H, s), 3.20 (3H, s), 4.33 (2H, q, J=7.0Hz), 4.42 (2H, s), 7.49 (2H, d, J=8.0Hz), 7.77 (2H, d, J=8.0Hz), 7.88 (2H, d, J=8.0Hz), 8.03 (2H, d, J=8.0Hz), 12.28 (1H, s)。

MS: 459 (M+H)+

步骤 8

按照类似于制备实施例1步骤8的方法, 用制备实施例2步骤7的化合物制备N-{4-[4-(羟甲基)苯基]-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.12 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.53 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.22 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 12.20 (1H, s)。

MS: 417 (M+H) $^+$

步骤 9

在0 °C和氮气氛下, 使N-{4-[4-(羟甲基)苯基]-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(1.25 g)、 CHCl_3 (12 ml)、 CH_3CN (12 ml)和 Dess-Martin periodinate (1.91 g)混合。在室温将反应混合物搅拌1小时, 用 CHCl_3 稀释。将有机溶液用饱和 NaHCO_3 、水和盐水冲洗, 经无水 MgSO_4 干燥, 真空浓缩。用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1)为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化残留物, 得到N-{4-(4-甲酰基苯基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(1.99 g), 为褐色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.14 (3H, s), 3.20 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.49 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 10.04 (1H, s), 12.28 (1H, s)。

MS: 415 (M+H) $^+$

步骤 10

在氮气和室温下使 N-{4-(4-甲酰基苯基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(1.99 g)、(三苯基-亚正磷基)乙酸甲酯(3.21 g)和 THF (20 ml)混合, 使混合物回流 1 小时。真空除去溶剂。用 AcOEt 冲洗残留的固体, 得到(2E)-3-(4-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)丙烯酸甲酯(779.3 mg), 为灰白色固体。

mp. 217-218.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.13 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.73 (3H, s),

4.41 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=16.0Hz), 7.48 (2H, d, J=8.0Hz), 7.65 (2H, d, J=8.5Hz), 7.69 (1H, d, J=16.0Hz), 7.80 (2H, d, J=8.5Hz), 7.88 (2H, d, J=8.0Hz), 12.23 (1H, s)。

MS: 471 (M+H)+

步骤 11

在氮气氛下使(2E)-3-(4-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)丙烯酸甲酯(2.3 g)、10%披钨碳(1.96 g)、MeOH (23 ml)、THF (23 ml)和 AcOH (2.3 ml)混合。在氢气(4 atm)和室温下将反应混合物搅拌 7 小时, 用硅藻土垫过滤混合物。真空浓缩滤液, 得到 3-(4-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)丙酸甲酯(1.28 g), 为无色固体。

mp. 129-131 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.12 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=7.0Hz), 2.88 (2H, t, J=7.0Hz), 3.20 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.29 (2H, d, J=8.0Hz), 7.46 (2H, d, J=8.0Hz), 7.52 (2H, d, J=8.0Hz), 7.88 (2H, d, J=8.0Hz), 12.17 (1H, s)。

MS: 473 (M+H)

步骤 12

在 0 °C 使 3-(4-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)丙酸甲酯(1.01 g)、1N-NaOH (5.34 ml)和 1,4-二氧六环(10 ml)混合, 在室温将反应混合物搅拌 1 小时。真空蒸发有机溶剂。用 AcOEt 冲洗残留的水溶液。用 1N-HCl 使水层酸化。真空滤除沉淀物, 得到 3-(4-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)丙酸(800.5 mg), 为无色固体。

mp. 208.5-210 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.12 (3H, s), 2.55 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.85 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.20 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 12.16 (1H, brs), 12.18 (1H, s)。

MS: 459 (M+H)

步骤 13

在氮气氛下使 3-(4-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)丙酸(400 mg)、Et₃N (0.182 ml)和 t-BuOH (8 ml)混合。在室温将二苯基磷酰基叠氮化物(0.226 ml)滴加入溶液中。使反应混合物回流 10 小时,并冷却至室温。用 AcOEt 稀释混合物。将有机溶液用 1N-HCl、水和盐水冲洗,经无水 MgSO₄ 干燥,真空浓缩。用 CHCl₃/MeOH (20:1)为洗脱液在 NH 硅胶上快速柱层析纯化残留物,得到[2-(4-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(168.3 mg),为无色无定形物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.36 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.72 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.20 (3H, s), 4.35 (2H, s), 6.88 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 12.17 (1H, s)。

MS: 530 (M+H)

步骤 14

在氮气氛下将[2-(4-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(146.5 mg)、1,4-二氧六环溶液(3 ml)中的 4N HCl 及 MeOH (1 ml)混合。在室温将反应混合物搅拌 2 小时,真空浓缩。在氮气氛下将残留物、(1H-吡唑-1-基亚甲基)二氨基甲酸二叔丁酯(85.8 mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.0964 ml)、THF (3 ml)和 DMF (1 ml)混合。在室温将反应混合物搅拌 2 小时,真空浓缩。用 CHCl₃/MeOH (20:1)为洗脱液,在硅胶上快速柱层析纯化残留物,得到([2-(4-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)乙基氨基]亚甲基)二氨基甲酸二叔丁酯(118.8 mg),为无色无定形物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.39 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.85 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.56 (2H, m), 4.35 (2H, s), 7.31 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.36 (1H, t, J = 5.5 Hz), 11.49 (1H, s), 12.17 (1H, s)。

MS: 672 (M+H)

步骤 15

在氮气氛下将({2-(4-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)乙基氨基}亚甲基)二氨基甲酸二叔丁酯(144.7 mg)、MeOH (1 ml)和 1,4-二氧六环溶液(3 ml)中的 4N HCl 混合。在室温将反应混合物搅拌 19 小时。真空除去溶剂。用 AcOEt 冲洗残留物,得到 N-{4-[4-(2-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}乙基)苯基]-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺盐酸盐(67.3 mg), 为淡褐色无定形体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.13 (3H, s), 2.76-2.90 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.32-3.49 (2H, m), 4.36 (2H, s), 7.35 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.68 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 12.18 (1H, s)。

MS: 472 (M+H)游离的

制备实施例3: 合成N-{4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺盐酸盐

步骤 1

将75 ml CHCl_3 溶液中的2-氧代-4-苯基丁酸乙酯(3 g)加入溴化铜(II) (9.75 g)在AcOEt (150 ml)中的悬浮液中。使反应混合物回流23小时, 冷却至室温, 用AcOEt /正己烷(1:1)洗脱在短硅胶垫上过滤。真空除去溶剂, 得到3-溴代-2-氧代-4-苯基丁酸乙酯(4.2g), 为黄色液体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.37 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.25 (1H, dd, $J=14.5, 7.5\text{Hz}$), 3.54 (1H, dd, $J=14.5, 7.5\text{Hz}$), 4.35 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.27 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.18-7.41 (5H, m)。

步骤 2

使3-溴代-2-氧代-4-苯基丁酸乙酯(5.8 g)溶于EtOH (110 ml), 然后将硫脲(3.1 g)加入溶液中。在氮气氛下使反应混合物回流2小时。将冷却的反应混合物真空蒸发。使残留固体悬浮于饱和 NaHCO_3 (pH=8)和水中。将固体过滤收集, 用 CHCl_3 /MeOH (10:1)为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化, 得到2-氨基-5-苄基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(808.2 mg), 为黄色蜡状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.25 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.33 (2H, s), 7.02 (2H, s), 7.11-7.39 (5H, m).

MS: 263 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤 3

使 2-氨基-5-苄基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(2.1 g)溶于吡啶(21 ml), 然后在 0°C 和氮气气氛下将乙酰氯(1.71 ml)滴加入溶液中。在室温将反应混合物搅拌 2.5 小时。在 0°C 将水加入溶液内, 真空滤除沉淀物。用乙醚冲洗固体, 得到 2-(乙酰氨基)-5-苄基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(1.92 g), 为褐色固体。

mp. $178-180^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.28 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.09 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.48 (2H, s), 7.19-7.39 (5H, m), 12.41 (1H, s).

MS: 305 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤 4

使 2-(乙酰氨基)-5-苄基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(1.0 g)溶于 THF (20 ml), 然后在 0°C 将氢硼化锂(124 mg)分批加入溶液中。使反应混合物回流 4.5 小时, 用 MeOH 猝灭反应。真空浓缩混合物, 用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1)为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化。使残留的无定形物溶于 MeOH (1 ml)和 CHCl_3 (8 ml)。然后在氮气气氛下将氧化锰(IV) (1.26 g)加入溶液中。在室温将反应混合物搅拌 12 小时, 用硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液。用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1)为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化残留物, 得到 N-(5-苄基-4-甲酰基-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(251 mg), 为淡黄色固体。

mp. $191-192.5^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.12 (3H, s), 4.53 (2H, s), 7.19-7.40 (5H, m), 10.04 (1H, s), 12.34 (1H, s).

MS: 261 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤 5

按照类似于制备实施例 1 步骤 10 的方法, 用制备实施例 3 步骤 4 的

化合物制备N-{5-苄基-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 2.06, 2.13 (3H, s), 4.03, 4.18 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.17-7.35 (6H, m), 7.40, 7.54 (2H, dx2, $J = 8.9$ Hz), 7.99, 8.20 (2H, dx2, $J = 8.9$ Hz), 9.97, 10.19 (1H, sx2)。

MS: 380 (M+H)+

步骤 6

在冰冻下将氯磺酸滴加入N-{5-苄基-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺的氯仿溶液内。在室温搅拌15小时然后旋转蒸发减小体积。向溶液内加入饱和 NaHCO_3 水溶液。用THF提取混合物。将有机层用 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到4-({2-(乙酰氨基)-4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)苯磺酰氯, 为粗制油状物。该油状物不需进一步纯化即可用于下一反应。

MS: 478 (M+H)+

步骤 7

在5 °C将氢氧化铵(28%, 1.5 ml)加入4-({2-(乙酰氨基)-4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)苯磺酰氯(170 mg)在THF (5 ml)中的溶液中。在25 °C将混合物搅拌12小时。用饱和氯化铵水溶液猝灭反应。将混合物用乙酸乙酯提取, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩得到橙色粉末状物。m/z 459 (M+H)+

使生成的橙色粉末状物溶于MeOH和AcOH (1 ml)。向溶液内加入10 % Pd/C (50 %湿度), 在25 °C和氢气下将混合物搅拌15小时, 用硅藻土垫过滤。向滤液中加入0.1N NaOH水溶液。用乙酸乙酯提取混合物。将有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。用氯仿和甲醇(20:1)为洗脱液, 经硅胶柱层析纯化残留物, 得到N-{4-[2-(4-氨基苯基)乙基]-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(33 mg), 为白色粉末状物。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.88 (3H, s), 3.65-2.76 (4H, m), 3.93 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.46 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.78 (2H, d,

J=8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (2H, s), 7.72 (2H, d, J=8.3 Hz), 12.00 (1H, s)。

MS: 431 (M+H)+

步骤 8

按照类似于制备实施例1步骤13的方法, 用制备实施例3步骤7的化合物制备((Z)-{[4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(氨基磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}乙基)苄基]氨基}亚甲基)二氨基甲酸二叔丁酯。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 1.39 (9H, s), 1.50 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.85 (4H, br), 4.00 (2H, s), 7.15 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.72 (2H, d), 9.95 (1H, s), 11.44 (1H, s), 12.03 (1H, s)。

MS: 673 (M+H)+

步骤 9

按照类似于制备实施例1步骤14的方法, 用制备实施例3步骤8的化合物制备标题化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 1.95 (3H, s), 2.86 (4H, s), 3.99 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27-7.35 (8H, m), 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 10.30 (1H, s), 12.03 (1H, s)。

MS: 473 (M+H)+

制备实施例4: 合成N-(4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苄基)乙基]-5-{4-[(二甲氨基)磺酰基]苄基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺盐酸盐

步骤 1

在25 °C将二甲胺(50 %溶液, 400 μl)加入4-({2-(乙酰氨基)-4-[(E)-2-(4-硝基苄基)乙烯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)苯磺酰氯(435 mg)在THF(10 ml)中的溶液中。在25 °C将混合物搅拌12小时。用氯化铵水溶液猝灭反应。用乙酸乙酯提取混合物, 将提取液用MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到橙色粉末状物。

使生成的橙色粉末状物溶于DMF、MeOH和AcOH (分别为10 ml、5 ml和2 ml)。将10 % Pd/C (50 %湿度, 200 mg)加入溶液并在3 atm压力氢气下将混合物搅拌1小时, 然后用硅藻土垫过滤。将0.1N

NaOH水溶液加入滤液内。用乙酸乙酯提取混合物。将有机层用MgSO₄干燥，过滤并真空浓缩。用氯仿和甲醇(20:1)为洗脱液，经硅胶柱层析残留物，得到N-(4-[2-(4-氨基苯基)乙基]-5-{4-[(二甲氨基)磺酰基]苄基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(200 mg)，为白色粉末状物。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.08 (3H, s), 2.56 (4H, s), 3.36 (6H, s), 3.99 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.45 (2H, d), 6.75 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.64 (2H, d), 12.03 (1H, s)。

MS: 459 (M+H)⁺

步骤 2

按照类似于制备实施例1步骤13的方法，用制备实施例4步骤1的化合物制备[(Z)-({4-[2-(2-(乙酰氨基)-5-{4-[(二甲氨基)磺酰基]苄基}-1,3-噻唑-4-基)乙基]苄基}氨基)亚甲基]二氨基甲酸二叔丁酯。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 1.38 (9H, s), 1.50 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.54 (6H, s), 2.84 (4H, s), 4.02 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.99 (1H, s), 11.45 (1H, s)。

步骤 3

按照类似于制备实施例1步骤14的方法，用制备实施例4步骤2的化合物制备标题化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.09 (3H, s), 2.57 (6H, s), 2.84 (4H, s), 4.08 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.42 (4H, br, J = 8.0 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.0 Hz), 9.86 (1H, s), 12.05 (1H, s)。

MS: 501 (M+H)⁺

制备实施例5: 合成N-{4-[4-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}-3-氧代丁基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺盐酸盐

步骤 1

将溴代乙酰氯(6.0 ml)加入3-苯基丙酸乙酯(8 g)在CH₂Cl₂ (25 ml)中的溶液中。使溶液保持低于-5 °C。用15分钟将氯化铝(16.2 g)

加入溶液中。加入 AlCl_3 后，在 0°C 搅拌30分钟。然后使反应混合物回流1小时。然后将反应混合物倾入冰水内并用 CH_2Cl_2 提取。将有机层用盐水冲洗，经 MgSO_4 干燥，过滤并真空浓缩，得到3-[4-(溴代乙酰基)苯基]丙酸乙酯，为绿色液体。该液体不需进一步纯化即可用于下一反应。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.43 (2H, s), 7.43 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

步骤 2

使3-[4-(溴代乙酰基)苯基]丙酸乙酯(13 g)溶于乙醇(EtOH , 70 ml)。将硫脲(4.8 g)加入溶液内，使混合物回流3小时，然后旋转蒸发减小体积。将生成的浓缩溶液倾入水中，用乙酸乙酯提取混合物，将提取液用 MgSO_4 干燥、过滤和真空浓缩，得到3-[4-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)苯基]丙酸乙酯，为淡黄色油状物。该油状物不需进一步纯化即可用于下一反应。

MS: m/z 277 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤 3

在 25°C 将乙酰氯(3.82 ml)和吡啶(5.8 ml)加入3-[4-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)苯基]丙酸乙酯(12.4 g)在 CH_2Cl_2 (100 ml)中的溶液中。在 25°C 搅拌12小时，然后真空浓缩。使残留物溶于 CH_2Cl_2 并用 NaHCO_3 水溶液和氯化铵溶液冲洗。将有机层用 MgSO_4 干燥、过滤和真空浓缩，得到呈褐色的固体。使生成的褐色固体溶于 MeOH (80 ml)和 THF (50 ml)。向溶液内加入1N NaOH (50 ml)，在 25°C 将混合物搅拌12小时，浓缩以减小体积。将1N HCl 加入水溶液内，得到无色沉淀物。将沉淀物过滤收集，用水冲洗，得到3-{4-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}丙酸(12.1 g)，为无色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.15 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 12.24 (1H, s)。

MS: 291 (M+H)+

步骤 4

在5 °C将草酰氯(1.35 ml)滴加入3-{4-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}丙酸(3 g)在CH₂Cl₂ (30 ml)中的溶液中。5分钟后,加入3滴DMF。在25 °C搅拌1小时。然后,蒸发溶剂和反应物。使残留物溶于THF (30 ml)。向生成的酰基氯的冰冻溶液内加入另一种溶液,该溶液用异氰基乙酸乙酯(2.82 ml)和1,8-二氮杂双环[4.5.0]十一碳-7-烯(DBU, 4.64 ml)在THF (30 ml)中制备而成。在25 °C搅拌2天。用0.1N HCl水溶液猝灭反应并用乙酸乙酯提取,将提取液用MgSO₄干燥、过滤并真空浓缩。用CH₂Cl₂和MeOH (5/1)为洗脱液,经硅胶柱层析纯化残留物,得到5-(2-{4-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(2.25 g),为白色粉末状物。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.15 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.33 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1H, s), 7.78 (2H, d), 8.37 (1H, s), 12.20 (1H, s)。

MS: 386 (M+H)+

步骤 5

将浓HCl (10 ml)加入5-(2-{4-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(2.14 g)在MeOH (5 ml)中的溶液中。在80 °C搅拌8小时。然后,真空浓缩得到1-氨基-4-[4-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)苯基]-2-丁酮二盐酸盐,为粗制固体。该固体不需进一步纯化即可用于下一反应。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.93 (4H, m), 3.95 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.21 (3H, br), 8.77 (2H, br)。

步骤 6

将N,N-二异丙基乙胺(DIPEA, 3.3 ml)和二氨基甲酸二叔丁酯(1.29 g)加入1-氨基-4-[4-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)苯基]-2-丁酮二盐酸盐

(1.8 g)在二氯甲烷(20 ml)和DMF (20 ml)中的溶液中。在室温搅拌12小时。向溶液内加入水,用CH₂Cl₂提取混合物。将有机层用MgSO₄干燥、过滤并浓缩。使残留的油状物溶于吡啶(20 ml)。在冰冻条件下将乙酰氯(0.57 ml)加入溶液中。在25 °C搅拌2小时。将溶液倾入水中,用乙酸乙酯提取有机层。将提取液用MgSO₄干燥,真空除去溶剂,用己烷和乙酸乙酯(10/1)为洗脱液,经硅胶柱层析纯化残留的黄色油状物,得到(4-{4-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}-2-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.3 g),为白色粉末状物。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 1.38 (9H, s), 2.15 (3H, s), 2.76 (4H, br), 3.76 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.07 (1H, t), 7.25 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (1H, s), 7.78 (2H, d), 12.22 (1H, s)。

MS: m/z 404 (M+H)⁺

步骤 7

在室温下用二氧六环中的4N HCl处理(4-{4-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}-2-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯(260 mg) 2小时。然后,真空蒸发溶剂。用异丙醚(IPE)研磨残留物,得到N-{4-[4-(4-氨基-3-氧代丁基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺盐酸盐(218 mg),为无色粉末状物。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.16 (3H, s), 2.89 (4H, d x2), 3.81 (2H, m), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.10 (3H, br), 12.23 (1H, br)。

MS: 304 (M+H)⁺

步骤 8

按照类似于制备实施例1步骤13的方法,用制备实施例5步骤7的化合物制备{(E)-[(4-{4-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}-2-氧代丁基)氨基]亚甲基}二氨基甲酸二叔丁酯。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 1.38 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.15 (3H, s), 2.84 (4H, s), 4.24 (2H, d, J = 4.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (1H, s), 7.79 (2H, d), 8.72 (1H, br), 10.15 (1H, s), 11.43 (1H, s), 12.22

(1H, s)。

MS: 546 (M+H)+

步骤 9

按照类似于制备实施例1步骤14的方法，用制备实施例5步骤8的化合物制备标题化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.16 (3H, s), 2.73-2.94 (4H, m), 3.38 (2H, m), 6.53 (1H, br), 7.26 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 8.0 Hz), 11.50 (1H, s), 12.05 (1H, s), 12.21 (1H, s)。

MS: m/z 346 (M+H)游离的

制备实施例6: 合成N-(4-{2-[4-(3-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}丙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺盐酸盐

步骤 1

在25 °C将三苯膦(35.7 g)加入N-[4-(氯代甲基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(23.6 g)在甲苯(200 ml)和乙腈(80 ml)中的溶液中。在130 °C将混合物搅拌12小时。将生成的沉淀物过滤收集，用IPE冲洗，得到氯化{[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}(三苯基)膦(35.7 g)，为无色粉末状物。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.11 (3H, s), 5.25 (2H, d, J = 15.3 Hz), 6.86 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.68-7.92 (15H, m), 12.06 (1H, s)。

步骤 2

按照类似于制备实施例2步骤10的方法，用苯-1,4-二甲醛制备(2E)-3-(4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.75 (3H, s), 6.83 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.74 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.95 (4H, s), 10.03 (1H, s)。

步骤 3

按照类似于制备实施例2步骤3的方法，用制备实施例6步骤1的化合物与制备实施例6步骤2的化合物制备(2E)-3-(4-{(E)-2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙烯基}苯基)丙烯酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.15 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.66 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 7.55-7.78 (2H, m), 7.95 (4H, s), 12.20 (1H, br).

MS: 329 (M+H)+

步骤 4

按照制备实施例2步骤11的方法, 用制备实施例6步骤3的化合物制备3-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)丙酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.24 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.92 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.94 (4H, s), 3.67 (3H, s), 6.49 (1H, s), 7.09 (4H, s).

MS: 333(M+H)+

步骤 5

使3-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)丙酸甲酯(1.0 g)溶于THF (20 ml)。在5 °C将四氢硼酸锂(1.07 g)分批加入溶液中。使反应混合物回流4小时并加入 Na_2SO_4 , 将混合物搅拌12小时。过滤除去沉淀物。真空蒸发有机溶剂。用己烷和乙酸乙酯(3:2-1:1)为洗脱液, 经硅胶柱层析纯化残留物, 得到N-(4-{2-[4-(3-羟丙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(200 mg), 为白色粉末状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.87 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.94 (4H, s), 3.68 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.50 (1H, s), 7.10 (4H, s).

MS: 305 (M+H)+

步骤 6

在0 °C将三苯膦(233 mg)和 CBr_4 (294 mg)加入N-(4-{2-[4-(3-羟丙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(180 mg)在THF (5 ml)中的溶液中。在25 °C搅拌1小时并倾入水中。用乙酸乙酯提取混合物。将有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。用己烷和乙酸乙酯(1/2)为洗脱液, 经硅胶柱层析纯化残留物, 得到N-(4-{2-[4-(3-溴代丙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(217.2 mg), 为无色粉末状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.02 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.87 (4H, br), 3.49 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.73 (1H, s), 7.11 (4H, s), 12.08 (1H, s).

MS: 367, 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤 7

在25 °C将邻苯二甲酰亚胺钾加入N-(4-{2-[4-(3-溴代丙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(175 mg)在DMF (5 ml)中的溶液中。在50 °C将混合物搅拌2.5小时并倾入水中。用乙酸乙酯提取混合物。将有机层用盐水冲洗, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。用己烷和乙酸乙酯(1:1)为洗脱液, 经硅胶柱层析纯化残留物, 得到N-[4-(2-{4-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)丙基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(174.1 mg), 为白色粉末状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.95 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.57 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.82 (4H, s), 3.59 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.71 (1H, s), 7.08 (4H, s), 7.83 (3H, s).

MS: 434 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤 8

在氮气氛下将 N-[4-(2-{4-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)丙基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(87.1 mg)、胼一水合物(0.174 ml)和 MeCN (2 ml)混合。在 50 °C 将反应混合物搅拌 1 小时。冷却至室温后, 用 CHCl_3 稀释混合物。滤除沉淀物。真空浓缩滤液。用 CHCl_3 /MeOH (20:1)为洗脱液, 在 NH 硅胶上快速柱层析纯化残留物, 得到 N-(4-{2-[4-(3-氨丙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(50 mg), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.61 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.56 (2H, m), 2.87 (4H, s), 3.32 (2H, m), 6.72 (1H, s), 7.09 (4H, s).

MS: 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤 9

按照类似于制备实施例1步骤13的方法, 用制备实施例6步骤8的

化合物制备((Z)-{[3-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)丙基]氨基}亚甲基)二氨基甲酸二叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.38 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.79 (2H, br), 2.11 (3H, s), 2.55 (2H, br), 2.86 (4H, s), 3.26 (2H, br), 6.72 (1H, s), 7.11 (4H, s), 8.30 (1H, br), 11.45 (1H, s), 12.10 (1H, s)。

MS: 546 (M+H) $^+$

步骤 10

按照制备实施例1步骤14的方法, 用制备实施例6步骤9的化合物制备标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.74 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.58 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.87 (4H, s x2), 3.09 (2H, m), 6.73 (1H, s), 7.12 (4H, s), 7.21 (4H, br), 7.87 (1H, br), 12.10 (1H, s)。

MS: 346 (M+H) $^+$

制备实施例7: 合成N-{4-[4-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}丁基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺盐酸盐

步骤 1

在0°C将新戊酰氯(14.2 ml)和二异丙基乙胺(26.1 ml)加入4-苯基-1-丁醇(15 g)在 CH_2Cl_2 (150 ml)中的溶液中。在25 °C将混合物搅拌2小时并倾入水中。用乙酸乙酯提取混合物。将有机层用盐水冲洗, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。用己烷和乙酸乙酯硅胶柱层析纯化残留物, 得到新戊酸4-苯基丁酯(21 g), 为淡黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.19 (9H, s), 1.63-1.74 (4H, m), 2.64 (2H, m), 4.06 (2H, m), 7.15-7.33 (5H, m)。

MS: m/z 235 (M+H) $^+$

步骤 2

按照类似于制备实施例5步骤1的方法, 用制备实施例7步骤1的化合物制备新戊酸4-[4-(2-溴代乙酰基)苯基]丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.16 (9H, s), 1.68-1.79 (4H, m), 2.72 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.08 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.43 (2H, s), 7.30 (2H, d,

$J = 8.0$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

MS: 355, 357 (M+H)+

步骤 3

按照类似于制备实施例5步骤2的方法, 用制备实施例7步骤2的化合物制备新戊酸4-[4-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)苯基]丁酯。

MS: 333 (M+H)+

步骤 4

按照类似于制备实施例1步骤7的方法, 用制备实施例7步骤3的化合物制备新戊酸4-{4-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.19 (9H, s), 1.69 (4H, m), 2.67 (2H, br), 4.08 (2H, br), 7.23 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 10.8 (1H, br)。

MS: m/z 375 (M+H)

步骤 5

在冰冻条件下将MeOH中的甲醇钠(28 %, 0.89 ml)加入4-{4-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}新戊酸丁酯(1.5 g)在MeOH (10 ml)中的溶液中。在45 °C搅拌12小时。蒸发有机溶剂以减少体积, 在5 °C将1N HCl水溶液(10 ml)加入残留物中。用乙酸乙酯提取混合物。将有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。用IPE研磨残留物, 得到N-{4-[4-(4-羟丁基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺, 为白色粉末状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.37-1.68 (4H, m), 2.15 (9H, s), 2.59 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.41 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.81 (1H, br), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 12.22 (1H, s)。

MS: m/z 291 (M+H)

步骤 6

按照类似于制备实施例6步骤6的方法, 用制备实施例7步骤5的化合物制备N-{4-[4-(4-溴代丁基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.63-1.89 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.56 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.0$ Hz),

7.80 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 12.22 (1H, s)。

MS: 353, 355 ($M+H$)⁺

步骤 7

按照类似于制备实施例6步骤7的方法, 用制备实施例7步骤6的化合物制备N-(4-{4-[4-(1,3-二氧化-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基)丁基]苯基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺。

¹H-NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.62 (4H, br), 2.15 (3H, s), 2.62 (2H, br), 3.60 (2H, br), 7.27 (2H, d), 7.51 (1H, s), 7.77 (2H, d), 7.82-7.89 (4H, m), 12.22 (1H, s)。

MS: m/z 420 ($M+H$)

步骤 8

按照类似于制备实施例6步骤8的方法, 用制备实施例7步骤7的化合物制备N-{4-[4-(4-氨基丁基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺。

MS: m/z 290 ($M+H$)

步骤 9

按照类似于制备实施例1步骤13的方法, 用制备实施例7步骤8的化合物制备{(E)-[(4-{4-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}丁基)氨基]亚甲基(methyldene)}二氨基甲酸二叔丁酯。

¹H-NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.37 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.56 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.62 (2H, m), 3.30 (2H, m), 7.25 (2H, d), 7.51 (1H, s), 7.29 (2H, d), 8.30 (1H, t, $J = 1.2$ Hz), 11.49 (1H, s), 12.21 (1H, s)。

MS: m/z 532 ($M+H$)

步骤 10

按照类似于制备实施例1步骤14的方法, 用制备实施例7步骤9的化合物制备标题化合物。

¹H-NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.13-1.20 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.14 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.68 (2H, m), 7.80 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 12.23 (1H, s)。

MS: m/z 332 ($M+H$)游离的

制备实施例8: 合成N-(4-{2-[3-(2-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺盐酸盐

步骤 1

在冰冻条件下, 将四氢呋喃(100 ml)中的(3-溴代苯基)乙酸(10 g)加入氢化铝锂在无水的四氢呋喃(50 ml)中的悬浮液中。使混合物回流2小时。冷却后, 向反应混合物内加入水和Rochelle盐水溶液。再搅拌混合物30分钟。用乙酸乙酯提取水层。将有机层用无水硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到2-(3-溴代苯基)乙醇。该化合物不需进一步纯化即可用于下一反应。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.66 (1H, brs), 2.84 (2H, dd, $J=6.5, 14\text{Hz}$), 3.85 (2H, dt, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.13-7.39 (4H, m)。

步骤 2

在 25°C 将叔丁基二甲基甲硅烷基氯(5.77 g)和咪唑(2.84 g)加入2-(3-溴代苯基)乙醇(7 g)在N,N-二甲基甲酰胺(100 ml)中的溶液中。在 25°C 将混合物搅拌12小时。将反应混合物倾入水(500 ml)中并用乙酸乙酯提取(100 ml x2)。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥并真空浓缩。用正己烷和乙酸乙酯的混合溶剂进行硅胶柱层析纯化残留物, 得到[2-(3-溴代苯基)乙氧基](叔丁基)二甲基硅烷, 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0.01 (6H, s), 0.88 (9H, s), 2.81 (2H, dt, $J=6.5, 9.5\text{Hz}$), 3.81 (2H, dt, $J=3.0, 6.5\text{Hz}$), 7.14-7.39 (5H, brs)。

步骤 3

在 -75°C 将正丁锂(1.57 M在己烷中, 5.58 ml)加入[2-(3-溴代苯基)乙氧基](叔丁基)二甲基硅烷(2.45 g)在THF (25 ml)中的溶液中, 在相同温度下将混合物搅拌1小时。然后, 在相同温度加入DMF (1.69 ml), 搅拌混合物2小时。用氯化铵水溶液猝灭反应, 让其达到室温。用乙酸乙酯提取混合物。将有机层用盐水冲洗, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。用己烷和乙酸乙酯(20/1-10/1)硅胶柱层析

纯化残留物，得到3-(2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-苯甲醛(0.8 g)，为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 0.01 (6H, s), 0.85 (9H, s), 2.89 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.83 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.44-7.58 (2H, m), 7.71-7.74 (2H, m), 10.00 (1H, s)。

步骤 4

按照类似于制备实施例2步骤3的方法，用制备实施例8步骤3的化合物制备N-(4-{(E)-2-[3-(2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-苯基]乙烯基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 0.00 (6H, s), 0.87 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.83 (2H, t), 3.82 (2H, t), 6.84-7.34 (7H, m), 10.10 (1H, br)。

MS: 403 (M+H)+

步骤 5

在0 °C将氟化四丁铵(在THF溶液中1 M, 4.6 ml)加入N-(4-{(E)-2-[3-(2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)苯基]乙烯基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(920 mg)在THF (10 ml)中的溶液中。在25 °C搅拌2小时并倾入水中。用乙酸乙酯提取混合物。将有机层用盐水冲洗，经 MgSO_4 干燥，过滤并真空浓缩，得到N-(4-{(E)-2-[3-(2-羟乙基)苯基]乙烯基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(660 mg)，为粗制油状物。该油状物不需进一步纯化即可用于下一反应。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 2.22 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.25 (1H, m), 3.89 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.84-7.72 (7H, m), 10.00 (1H, br)。

MS: 289 (M+H)+

步骤 6

按照类似于制备实施例2步骤11的方法，用制备实施例8步骤5的化合物制备N-(4-{2-[3-(2-羟乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 2.24 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.95 (4H, s), 3.85 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.50 (1H, s), 7.01-7.07 (3H, m), 7.18-7.22 (1H, m)。

MS: 291 (M+H)⁺

步骤 7

在0 °C和氮气气氛下，将N-(4-{2-[3-(2-羟乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(300 mg)、甲磺酰氯(0.12 ml)、二异丙基乙胺(0.54 ml)和CH₂Cl₂ (7 ml)混合。在室温将反应混合物搅拌1小时，滤除沉淀物。真空浓缩滤液。使残留物溶于DMF。在氮气气氛下向溶液中加入混合的邻苯二甲酰亚胺钾(287 mg)和DMF (5 ml)。在50 °C将反应混合物搅拌3小时。冷却至室温后，将AcOEt和1N-HCl加入反应混合物内。将有机层用水、饱和NaHCO₃和盐水冲洗，经无水MgSO₄干燥，真空浓缩。用己烷/乙酸乙酯(2/3)为洗脱液，在硅胶上快速柱层析纯化残留物，得到N-[4-(2-{3-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(433.6 mg)，为白色粉末状物。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.31 (3H, s), 2.85-2.99 (6H, m), 3.89 (2H, dd, J = 7.8, 6.2 Hz), 6.46 (1H, s), 6.97-7.17 (4H, m), 7.72 (2H, m), 7.82 (2H, m)。

MS: 420 (M+H)⁺

步骤 8

按照类似于制备实施例6步骤8的方法，用制备实施例8步骤7的化合物制备N-(4-{2-[3-(2-氯乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.61 (2H, m), 2.75 (2H, m), 2.88 (4H, s), 6.72 (1H, s), 6.99-7.21 (4H, m)。

MS: 290 (M+H)⁺

步骤 9

按照类似于制备实施例1步骤13的方法，用制备实施例8步骤8的化合物制备((Z)-{[2-(3-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]氨基}亚甲基)二氨基甲酸二叔丁酯。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 1.46 (9H, s), 1.50 (9H, s), 2.27 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.95 (4H, s), 3.66 (2H, dd, J = 7.0, 6.0 Hz),

5.63 (1H, dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz), 6.47 (1H, s), 6.98-7.05 (3H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 8.39 (1H, br), 11.50 (1H, br)。

MS: 532 (M+H)⁺

步骤 10

按照类似于制备实施例1步骤14的方法，用制备实施例8步骤9的化合物制备标题化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.12 (3H, s), 2.75 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.94 (4H, br), 3.35 (2H, dt, $J = 7.3, 6.2$ Hz), 6.74 (1H, s), 7.04-7.25 (8H, m), 7.70 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 12.09 (1H, br)。

MS: m/z 332 (M+H) 游离的

制备实施例9: 合成2-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)-N-[氨基(亚氨基)甲基]乙酰胺

步骤 1

使乙酸 3-氯代-2-氧代丙酯(5 g)和硫脲(2.5 g)在乙醇(25 ml)中的混合物回流 4 小时。将反应混合物冷却至环境温度，将生成的晶状沉淀过滤收集并用乙醇(20 ml)冲洗，得到乙酸(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲酯盐酸盐(3.5 g)，为白色晶体。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.07 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.87 (1H, s)。

MS: 173 (M+H)⁺

步骤 2

在 5°C 用 30 分钟将乙酰氯(23 g)加入乙酸(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲酯盐酸盐(56 g)和吡啶(45 g)在二氯甲烷(560 ml)中的混合物中，在相同温度将反应混合物搅拌 10 分钟。将反应混合物倾入水(500 ml)中并用氯仿(1 L)提取。将有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩。用异丙醚过滤收集残留的固体，得到乙酸(2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基)甲酯(47 g)，为白色晶体。

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.12 (3H, s), 2.29 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.93 (1H, s)。

MS: 215 (M+H)⁺

步骤 3

在环境温度下将乙酸(2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基)甲酯(46 g)和碳酸钾(30 g)在甲醇(640 ml)中的混合物搅拌 3 小时。真空浓缩反应混合物。用氯仿稀释残留物, 滤除不溶性物质。用甲醇/氯仿(1/99)在硅胶上快速柱层析纯化生成的溶液。将生成的固体用异丙醚过滤收集, 得到 N-(4-(羟甲基)-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(35 g), 为白色晶体。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.12 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=5.0Hz), 5.20 (1H, t, J=5.0Hz), 6.88 (1H, s), 12.02 (1H, brs)。

MS: 173 (M+H)⁺

步骤 4

使 N-(4-(羟甲基)-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(2.8 g)溶于甲醇(10 ml)和氯仿(200 ml)。然后, 在氮气氛下将氧化锰(IV) (28.3 g)加入溶液中。在室温将反应混合物搅拌 7 小时, 用硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液。用乙醚冲洗生成的固体, 得到 N-(4-乙酰基-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(2.01 g), 为灰白色固体。

mp. 195.5-199°C

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.17(3H, s), 8.28(1H, s), 9.79(1H, s), 12.47(1H, brs)。

步骤 5

在 25 °C 将三苯膦(5.8 g)加入[4-(溴代甲基)苯基]乙酸(5.0 g)在甲苯(50 ml)中的溶液中。使其回流 5 小时。冷却至室温后, 将生成的无色沉淀物过滤收集并用 IPE 冲洗, 得到溴化[4-(羧甲基)-苄基](三苯基)膦(10.7 g), 为白色粉末状物。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 3.52 (2H, s), 5.13 (2H, d, J = 15.6 Hz), 6.90 (2H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.58-7.91 (15H, m)。

MS: 411 (M+H)⁺

步骤 6

在冰冻条件下, 将叔丁醇钾(11.9 g)加入溴化[4-(羧甲基)苄基](三苯基)磷(19.1 g)在DMF (180 ml)中的溶液中。在5 °C搅拌30分钟。向溶液内加入DMF (18 ml)中的N-(4-甲酰基-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(6.0 g)。在25 °C搅拌3小时。将混合物倾入水中并用乙酸乙酯提取。用1N HCl使水相酸化(pH 4-5), 得到无色沉淀物。将沉淀物过滤收集, 得到(4-{(E)-2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙烯基}苯基)乙酸和(4-{(Z)-2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙烯基}苯基)乙酸的混合物(10 g), 为白色粉末状物。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.12, 2.14 (3x5/6, 3x1/6H, s), 3.52, 3.54 (2x5/6, 2x1/6H, s), 6.46 (5/6H, d, J = 12.7 Hz), 6.54 (5/6H, d, J = 12.7 Hz), 6.95 (1H, s), 7.11-7.49 (4+1/6H, m), 12.09 (1H, br)。

MS: 303 (M+H)⁺

步骤 7

按照类似于制备实施例2步骤11的方法, 用制备实施例9步骤6的化合物制备(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙酸。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.88 (4H, s), 3.50 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.14 (4H, s), 12.08 (1H, s)。

MS: m/z 305 (M+H)

步骤 8

将N,N'-羰基二咪唑(1.6 g)加入(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙酸(2.0 g)在DMF (15 ml)中的溶液中。在50 °C将混合物搅拌2小时。在25 °C向混合物中加入盐酸胍(3.1 g)和甲醇钠(28 % MeOH溶液, 6.4 ml)在DMF (5 ml)中的溶液。在25 °C将反应混合物搅拌12小时。蒸发有机溶剂以减小体积, 将残留物倾入水中。向混合物中加入1N HCl将pH调节至8。用乙酸乙酯提取混合物。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。用CH₂Cl₂和MeOH (10/1)为洗脱液, 经硅胶(胺涂层的)柱层析纯化残留物, 得到2-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)-N-[氨基(亚氨基)甲基]乙酰胺(1.4 g), 为无色粉末状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.10 (3H, s), 2.86 (4H, m), 3.34 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.08 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 12.22 (1H, br).

MS: m/z 346 ($M+H$)

制备实施例10: 合成N-[4-(2-{4-[(2-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}乙基)氨基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺二盐酸盐

步骤 1

使乙酸 3-氯代-2-氧代丙酯(5 g)和硫脲(2.5 g)在乙醇(25 ml)中的混合物回流 4 小时。将反应混合物冷却至环境温度, 过滤收集生成的晶状沉淀并用乙醇(20 ml)冲洗, 得到乙酸(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲酯盐酸盐(3.5 g), 为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.07 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.87 (1H, s).

MS: 173 ($M+H$)⁺

步骤 2

在 5°C 用 30 分钟将乙酰氯(23 g)加入乙酸(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲酯盐酸盐(56 g)和吡啶(45 g)在二氯甲烷(560 ml)中的混合物中, 在相同温度下将反应混合物搅拌 10 分钟。将反应混合物倾入水(500 ml)中并用氯仿(1 L)提取。将有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩。将残留的固体用异丙醚过滤收集, 得到乙酸(2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基)甲酯(47 g), 为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 2.12 (3H, s), 2.29 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.93 (1H, s).

MS: 215 ($M+H$)⁺

步骤 3

在环境温度下将乙酸(2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基)甲酯(46 g)和碳酸钾(30 g)在甲醇(640 ml)中的混合物搅拌 3 小时。真空浓缩反应混合物。用氯仿稀释残留物, 滤除不溶性物质。用甲醇/氯仿(1/99)在硅胶上快速柱层析纯化生成的溶液。用异丙醚过滤收集生成的固体, 得

到 N-(4-(羟甲基)-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(35 g), 为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.12 (3H, s), 4.44 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.20 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 6.88 (1H, s), 12.02 (1H, brs)。

MS: 173 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤 4

使 N-(4-(羟甲基)-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(2.8 g)溶于甲醇(10 ml)和氯仿(200 ml)。然后, 在氮气氛下将氧化锰(IV) (28.3 g)加入溶液中。在室温将反应混合物搅拌 7 小时, 用硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液。用乙醚冲洗生成的固体, 得到 N-(4-甲酰基-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(2.01 g), 为灰白色固体。

mp. 195.5-199 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.17 (3H, s), 8.28 (1H, s), 9.79 (1H, s), 12.47 (1H, brs)。

步骤 5

在氮气氛下将 1-(溴代甲基)-4-硝基苯(1.9 g)、三苯膦(2.31 g)和 N,N-二甲基甲酰胺(20 ml)混合。在室温将反应混合物搅拌 2.5 小时。然后, 加入叔丁醇钾(1.19 g)和 N-(4-甲酰基-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(1.5 g), 在室温将混合物搅拌 14 小时。将反应混合物倾入冰水中并用乙酸乙酯提取。将有机层用 1N-盐酸、水和饱和氯化钠溶液冲洗, 经无水硫酸镁干燥, 真空浓缩。将残留物用正己烷/乙酸乙酯(1:1) $\rightarrow$ (1:2) 为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化, 用乙醚研磨, 得到 N-{4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(1.59 g), 为黄色固体。

mp. 155-157 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.13 (3H, s), 6.64 (1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.17 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 12.02 (1H, brs)。

MS: 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤 6

在环境温度和 4 atm 氢气下, 将 N-{4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺

基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(2 g)和 10%披钨碳(400 mg)在甲醇(25 ml)、四氢呋喃(25 ml)和乙酸(18 ml)中的混合物搅拌 5 小时。用硅藻土垫过滤反应混合物,真空浓缩滤液。使残留物溶于乙酸乙酯。将有机溶液用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液冲洗,经无水硫酸镁干燥,真空浓缩。将残留物用正己烷/乙酸乙酯(1:2)→乙酸乙酯为洗脱液,在硅胶上快速柱层析纯化,用乙醇/乙醚研磨,得到 N-{4-[2-(4-氨基苯基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(539.6 mg),为灰白色固体。

mp. 102.5-104 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.75 (4H, brs), 4.82 (2H, s), 6.46 (2H, d, J=8.5Hz), 6.69 (1H, s), 6.83 (2H, d, J=8.5Hz), 12.07 (1H, brs)。

MS: 262 (M+H)⁺

步骤 7

将(2-溴代乙基)氨基甲酸叔丁酯(87.5 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(52 μl)加入 N-{4-[2-(4-氨基苯基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(100mg)在甲苯中的悬浮液中,在 80 °C 搅拌混合物 24 小时。让反应混合物冷却至室温,加入水(10 ml),将有机层分离,用饱和 NaCl 水溶液冲洗,经 MgSO₄ 干燥,过滤并真空浓缩,得到{2-[(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(41.0 mg),为淡褐色无定形物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.45(9H, s), 2.23(3H, s), 2.86(4H, s), 3.15-3.28(2H, m), 3.15-3.47(2H, m), 4.64-5.02(1H, brs), 6.49(1H, s), 6.52(2H, d, J=8.0Hz), 6.95(2H, d, J=8.0Hz), 9.22-10.10(1H, brs)。

MS: 405.2(M+H)⁺, 427.3(M+Na)⁺

步骤 8

在氮气氛下使{2-[(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(50.7 mg)和二氧六环(2 ml)中的 4N-HCl 混合。在 20 °C 搅拌反应混合物 1 小时。真空除去溶剂。用 AcOEt 固化残留物,得到 N-[4-(2-{4-[(2-氨基乙基)氨基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-2-

基]乙酰胺二盐酸盐(28.9 mg), 为淡褐色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.11(3H, s), 2.81(4H, s), 2.92-3.05(2H, m), 3.29(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 6.67(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.01(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.87-8.24(3H, brs), 12.08(1H, s)。

MS: 305.2(M+H)+, 327.2(M+Na)+游离的

步骤 9

在氮气氛下使N-[4-(2-{4-[(2-氨基乙基)氨基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺二盐酸盐(20.3 mg)、N,N'-二(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒(16.7 mg)、N,N-二异丙基乙胺(28.1 μl)、THF (0.5 ml)和DMF (0.1 ml)混合, 在15 °C搅拌混合物14小时。蒸发挥发物, 使残留物溶于MeOH (0.5 ml)。在20 °C搅拌反应混合物3小时, 然后加入AcOEt (20 ml), 将混合物用水和盐水冲洗, 经 MgSO_4 干燥并蒸发, 得到粗制的黄色油状物(26.9 mg)。用氯仿/甲醇(20:1)为洗脱液制备硅胶薄层层析纯化粗制的油状物, 得到[(Z)-({2-[(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基]乙基}氨基)亚甲基]二氨基甲酸二叔丁酯, 为淡黄色油状物(23.8 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.48 (9H, s), 1.52 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.75 - 3.01 (4H, m), 3.20 - 3.38 (2H, m), 3.55 - 3.76 (2H, m), 4.15 - 4.68 (1H, brs), 6.51 (1H, s), 6.55 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.97 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.56 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 9.91 - 10.46 (1H, brs), 11.46 (1H, s)。

MS: 547.28 (M+H)+

步骤 10

按照类似于制备实施例2步骤15的方法, 用制备实施例10步骤9的化合物制备标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.81 (4H, s), 3.15 - 3.23 (2H, m), 3.28 - 3.38 (2H, m), 6.6 - 6.75 (3H, m), 7 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.17 (4H, brs), 7.62 (1H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 12.07 (1H, s)。

MS: 347.2 (M+H)+游离的

制备实施例11: 合成N-[4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-

1,3-噻唑-4-基}乙基)苯基]-2-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}乙酰胺盐酸盐

步骤 1

使3-(4-巯苯基)丙酸(5 g)、 K_2CO_3 (11.4 g)和DMF (30 ml)混合, 在 $0^\circ C$ 和氮气氛下将碘甲烷(5.12 ml)滴加入混合物内。在室温将反应混合物搅拌13小时, 倾入冰水内。用AcOEt提取混合物。将有机层用水(2次)和盐水冲洗, 经无水 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩, 得到3-[4-(甲硫基)苯基]丙酸甲酯(4.19 g), 为淡黄色油状物。

1H -NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 2.47 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J=8.0Hz$), 2.91 (2H, t, $J=8.0Hz$), 3.67 (3H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.5Hz$), 7.20 (2H, d, $J=8.5Hz$)。

步骤 2

在 $0^\circ C$ 边搅拌边将28%甲醇钠的MeOH溶液(3.67 ml)滴加入3-[4-(甲硫基)苯基]丙酸甲酯(4 g)和草酸二乙酯(5.17 ml)的混合物内。在 $65^\circ C$ 和减压下将反应混合物搅拌30分钟。将15% H_2SO_4 水溶液(35 ml)加入混合物内, 使混合物回流15小时。冷却至室温后, 用AcOEt提取混合物。将有机层用水和盐水冲洗, 经无水 $MgSO_4$ 干燥, 真空浓缩。使残留的油状物溶于EtOH (20 ml), 将浓 H_2SO_4 (0.4 ml)滴加入溶液中。使反应混合物回流2小时。冷却至室温后, 真空除去EtOH。将AcOEt和水加入残留物内, 提取混合物。将有机层用水和盐水冲洗, 经无水 $MgSO_4$ 干燥, 真空浓缩。用正己烷/AcOEt (6:1)为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化残留物, 得到4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代丁酸乙酯(2.43 g), 为黄色液体。

1H -NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 1.35 (3H, t, $J=7.0Hz$), 2.46 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=7.0Hz$), 3.16 (2H, t, $J=7.0Hz$), 4.31 (2H, q, $J=7.0Hz$), 7.13 (2H, d, $J=8.5Hz$), 7.20 (2H, d, $J=8.5Hz$)。

步骤 3

将4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代丁酸乙酯(2.3 g)在55 ml $CHCl_3$ 中的溶液加入溴化铜(II) (6.11 g)在AcOEt (110 ml)中的悬浮液中。使反应混合物回流17小时, 冷却至室温, 用AcOEt/正己烷(1:1)洗脱, 用

硅胶短垫过滤。真空除去溶剂，得到 3-溴代-4-[4-(甲硫基)苄基]-2-氧代丁酸乙酯(2.56 g)，为黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1.37 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.47 (3H, s), 3.20 (1H, dd, $J=14.5, 7.5\text{Hz}$), 3.49 (1H, dd, $J=14.5, 7.5\text{Hz}$), 4.35 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.22 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

步骤 4

使 3-溴代-4-[4-(甲硫基)苄基]-2-氧代丁酸乙酯(2.4 g)溶于 EtOH (40 ml)，然后将硫脲(1.1 g)加入溶液中。在氮气氛下使反应混合物回流 1 小时。真空蒸发冷却的反应混合物。将饱和 NaHCO_3 和水加入残留物内，用 AcOEt 提取混合物。将有机层用水和盐水冲洗，经无水 MgSO_4 干燥，真空浓缩。用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1)为洗脱液，在硅胶上快速柱层析纯化残留物，得到 2-氨基-5-[4-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(2.01 g)，为黄色无定形物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.25 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.44 (3H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.28 (2H, s), 7.02 (2H, s), 7.19 (4H, s)。

MS: 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤 5

使 2-氨基-5-[4-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(1.9 g)溶于 CH_2Cl_2 (38 ml)和吡啶(1.05 ml)，然后在 0°C 和氮气氛下将乙酰氯(0.482 ml)滴加入溶液中。在室温搅拌反应混合物 1 小时。将有机溶液用 1N-HCl、水和盐水冲洗，经无水 MgSO_4 干燥，真空浓缩。用 IPE 冲洗残留的固体，得到 2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(2.01 g)，为灰白色固体。

mp. $205-206^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.28 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.09 (3H, s), 2.45 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.43 (2H, s), 7.22 (4H, s), 12.41 (1H, s)。

MS: 351 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤 6

使 2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(1.0 g)溶于 THF (20 ml), 然后在 0 °C 将氢硼化锂(124 mg)分批加入溶液中。使反应混合物回流 4.5 小时, 用 MeOH 猝灭反应。将混合物真空浓缩, 用 CHCl₃ /MeOH (20:1)为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化。使残留的灰白色固体(548.5 mg)溶于 MeOH (2 ml)和 CHCl₃ (20 ml)。然后, 在氮气氛下将氧化锰(IV) (2.48 g)加入溶液中。在室温搅拌反应混合物 12 小时, 用硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液。用 CHCl₃ /MeOH (20:1)为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化残留物, 得到 N-{4-甲酰基-5-[4-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(500.1 mg), 为黄色蜡状物。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.12 (3H, s), 2.45 (3H, s), 4.48 (2H, s), 7.23 (4H, s), 10.03 (1H, s), 12.33 (1H, s)。

MS: 307 (M+H)⁺

步骤 7

在氮气氛下使 1-(溴代甲基)-4-硝基苯(564 mg)、三苯膦(685 mg)和 DMF (9 ml)混合。在室温搅拌反应混合物 2 小时。然后, 将叔丁醇钾(345 mg)和 N-{4-甲酰基-5-[4-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(470.5 mg)加入混合物中, 在室温搅拌混合物 2 小时。将反应混合物倾入冰水中, 用 AcOEt 提取。将有机层用水和盐水冲洗, 经无水 MgSO₄ 干燥, 真空浓缩。用 CHCl₃ /AcOEt (1:1)为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化残留物, 得到 N-{5-[4-(甲硫基)苄基]-4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺和 N-{5-[4-(甲硫基)苄基]-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺的混合物(E:Z = 1:2) (671 mg), 为黄色无定形物。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.08 (3Hx2/3, s), 2.12 (3Hx1/3, s), 2.44 (3H, s), 4.04 (2Hx2/3, s), 4.30 (2Hx1/3, s), 6.71 (1Hx2/3, d, J=12.5Hz), 6.84 (1Hx2/3, d, J=12.5Hz), 7.18 (4Hx2/3, s), 7.23 (4Hx1/3, s), 7.24 (1Hx1/3, d, J=15.5Hz), 7.40 (1Hx1/3, d, J=15.5Hz), 7.65 (2Hx2/3,

d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.92 (2Hx1/3, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.12 (2Hx2/3, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.22 (2Hx1/3, d, $J=9.0\text{Hz}$), 11.85 (1Hx2/3, brs), 12.16 (1Hx1/3, brs).

MS: 426 (M+H)⁺

步骤 8

使过氧单硫酸钾(1.41 g)悬浮于水(4 ml)和 THF (4 ml)中, 然后在 0 °C 向悬浮液内滴加 THF (9 ml)中 N-{5-[4-(甲硫基)苄基]-4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基} 乙酰胺和 N-{5-[4-(甲硫基)苄基]-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基} 乙酰胺的混合物(E:Z = 1:2) (650 mg)。在室温搅拌反应混合物 1 小时, 然后将水加入悬浮液内。用 AcOEt 提取混合物。将有机层用水和盐水冲洗, 经无水 MgSO₄ 干燥并真空浓缩, 得到 N-{5-[4-(甲磺酰基)苄基]-4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基} 乙酰胺和 N-{5-[4-(甲磺酰基)苄基]-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基} 乙酰胺的混合物(E:Z = 1:2) (693.3 mg), 为黄色无定形物。

Z:E = 2:1

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2.09 (3Hx2/3, s), 2.13 (3Hx1/3, s), 3.18 (3H, s), 4.24 (2Hx2/3, s), 4.49 (2Hx1/3, s), 6.73 (1Hx2/3, d, $J=12.5\text{Hz}$), 6.86 (1Hx2/3, d, $J=12.5\text{Hz}$), 7.33 (1Hx1/3, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.41-7.97 (5/3H, m), 7.48 (2Hx2/3, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.55 (2Hx1/3, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.65 (2Hx2/3, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.85 (2Hx2/3, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.14 (2Hx2/3, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.22 (2Hx1/3, d, $J=9.0\text{Hz}$), 11.90 (1Hx2/3, s), 12.22 (1Hx1/3, s)。

MS: 458 (M+H)⁺

步骤 9

将 N-{5-[4-(甲磺酰基)苄基]-4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基} 乙酰胺和 N-{5-[4-(甲磺酰基)苄基]-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基} 乙酰胺的混合物(E:Z = 1:2) (380 mg)、10% Pd/C (380 mg)、MeOH (3.5 ml)、THF (3.5 ml)和 AcOH (0.5 ml)混合。在室温和 3 atm 氢气下将反应混合物搅拌 3 小时, 用硅藻土垫过滤。真空

浓缩滤液。将 1N-NaOH 加入残留物内，用 AcOEt 提取混合物。将有机层用水和盐水冲洗，经无水 MgSO_4 干燥，真空浓缩。用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (30:1 $\rightarrow$ 10:1) 为洗脱液，在硅胶上快速柱层析纯化残留物，得到 N-{4-[2-(4-氨基苯基)乙基]-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基} 乙酰胺 (161.8 mg)，为灰白色无定形物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 2.08 (3H, s), 2.58-2.87 (4H, m), 3.18 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.46 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.77 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 12.02 (1H, s)。

MS: 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步骤 10

在室温将 N-{4-[2-(4-氨基苯基)乙基]-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基} 乙酰胺 (73.3 mg)、[(叔丁氧基羰基)氨基]乙酸 (29.9 mg)、1-羟基苯并三唑 (25.4 mg) 和 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (34.3 mg) 在 DMF (1 ml) 中的混合物搅拌 7 小时。将反应混合物倾入饱和 NaHCO_3 内，用 AcOEt 提取。将有机层用水和盐水冲洗，经无水 MgSO_4 干燥，真空浓缩。用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1) 为洗脱液，经制备硅胶层析纯化残留物，得到 (2-{[4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基} 乙基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 (75 mg)，为灰白色固体。

步骤 11

在氮气氛下将 (2-{[4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基} 乙基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 (61.2 mg) 和 1,4-二氧六环溶液 (1 ml) 中的 4N HCl 混合。在室温搅拌反应混合物 1 小时。真空除去溶剂。将残留物用 AcOEt 固化，得到 N-[4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基} 乙基)苯基]-2-氨基乙酰胺盐酸盐 (56.2 mg)，为灰白色固体。

步骤 12

在氮气氛下将 N-[4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻

唑-4-基}乙基)苯基]-2-氨基乙酰胺盐酸盐(30 mg)、N,N'-二(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒(17.8 mg)、N,N-二异丙基乙胺(20.0 μ l)、THF (0.5 ml)和DMF (0.1 ml)混合。在15 °C将反应混合物搅拌14小时，真空浓缩。用氯仿/甲醇(20:1)为洗脱液，经制备硅胶薄层层析纯化残留物，得到{(Z)-[(2-{[4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}乙基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)氨基]亚甲基}二氨基甲酸二叔丁酯(17.3 mg)，为无色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.50 (18H, s), 2.24 (3H, s), 2.74 - 2.94 (4H, m), 3.05 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.21 (2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 6.9 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.75 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 8.99 (1H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 9.32 - 9.48 (1H, brs), 9.53 (1H, s), 11.35 (1H, s)。

MS: 729.29 (M+H)+

步骤 13

按照类似于制备实施例2步骤15的方法，用制备实施例11步骤12的化合物制备标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.09 (3H, s), 2.84 (4Hx3/4, s), 2.88 (4Hx1/4, s), 3.17 (3Hx3/4, s), 3.19 (3Hx1/4, s), 3.98 - 4.07 (4H, m), 7.02 - 7.64 (11H, m), 7.78 (2Hx3/4, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.84 (2Hx1/4, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 10.18 (1H, s), 12.05 (1H, s)。

MS: 529.2 (M+H)+游离的

制备实施例12: 合成(3R)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺二盐酸盐

步骤 1

将(3R)-3-吡咯烷羧酸甲酯盐酸盐(201 mg)和多聚甲醛(36.5 mg)加入N-{4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(293 mg)在乙酸(1.8 ml)中的溶液中，在100 °C (浴温)将混合物搅拌2小时。真空除去溶剂，用饱和 NaHCO_3 水溶液调节残留物的pH=9，用

AcOEt提取。将有机层用盐水冲洗，经MgSO₄干燥和蒸发，得到(3R)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-3-吡咯烷羧酸甲酯(402.2 mg)，为橙色泡沫状物，作为粗品用于下一反应。

MS: 431.18 (M+H)⁺

步骤 2

在氮气氛下将(3R)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-3-吡咯烷羧酸甲酯(400 mg)、MeOH (7 ml)、THF (7 ml)和10 % Pd/C (50 %湿度) (810 mg)混合。在15 °C和氢气氛(3 atm)下将混合物搅拌10分钟。用硅藻土垫过滤反应混合物，真空浓缩滤液，得到黄色泡沫状物(367.1 mg, 101.3 %, MS: 403.20 (M+H)⁺)。

向黄色泡沫状物(367.1 mg)在THF (4.5 ml)中的溶液内加入N,N'-二(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒(419 mg)，在15 °C将混合物搅拌62小时。蒸发挥发物，残留物(895.9 mg)用CHCl₃:AcOEt (100:0-100:2)为洗脱液，在硅胶上经快速柱层析纯化，得到(3R)-1-[(2-(乙酰氨基)-4-{2-[4-((Z)-[(叔丁氧基羰基)氨基][(叔丁氧基羰基)亚氨基]甲基}-氨基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-5-基)甲基]-3-吡咯烷羧酸甲酯(237.8 mg)，为淡黄色泡沫状物。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.5 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.98 - 2.14 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.39 - 2.76 (3H, m), 2.78 - 3.11 (6H, m), 3.55 (2H, s), 3.68 (3H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.5Hz), 9.06 (1H, brs), 10.24 (1H, s), 11.64 (1H, s)。

MS: 645.3 (M+H)⁺, 667.3 (M+Na)⁺

步骤 3

在0 °C将(3R)-1-[(2-(乙酰氨基)-4-{2-[4-((Z)-[(叔丁氧基羰基)氨基][(叔丁氧基羰基)亚氨基]甲基}-氨基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-5-基)甲基]-3-吡咯烷羧酸甲酯(232.2 mg)、1N-NaOH (0.9 ml)和二氧六环(3 ml)混合，在20 °C搅拌混合物2小时。向混合物中加入1N-HCl (0.9 ml)，真空蒸发溶剂。向残留物中加入CHCl₃。过滤除去不溶的盐，

真空浓缩滤液，得到(3R)-1-[(2-(乙酰氨基)-4-{2-[4-((Z)-[(叔丁氧基羰基)氨基]-[(叔丁氧基羰基)亚氨基]甲基}氨基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-5-基)甲基]-3-吡咯烷羧酸(175.5 mg)，为白色固体，作为粗品用于下一反应。

MS: 631.29 (M+H)+

步骤 4

将盐酸甲胺(10.1 mg)、1-羟基苯并三唑水合物(HOBt, 19.3 mg)和1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDCI, 52.118 μ l)加入(3R)-1-[(2-(乙酰氨基)-4-{2-[4-((Z)-[(叔丁氧基羰基)氨基]-[(叔丁氧基羰基)亚氨基]甲基}氨基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-5-基)甲基]-3-吡咯烷羧酸(60 mg)在0.5 ml二氯甲烷中的溶液中，然后在20 °C将混合物搅拌14小时。将反应混合物用4ml二氯甲烷稀释并用水冲洗。将有机层用硅藻土干燥并真空蒸发，得到粗制的淡黄色油状物。用氯仿/甲醇(15:1)为洗脱液，通过制备硅胶薄层层析纯化粗制的油状物，得到{(Z)-[(4-{2-[2-(乙酰氨基)-5-((3R)-3-[(二甲氨基)羰基]-1-吡咯烷基}甲基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基]亚甲基}二氨基甲酸二叔丁酯(45.4 mg)，为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.5 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.96 - 2.11 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.31 - 2.42 (1H, m), 2.44 - 2.53 (1H, m), 2.82 - 2.92 (5H, m), 2.94 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.01 - 3.08 (1H, m), 3.15 - 3.27 (1H, m), 3.57 (2H, s), 7.08 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.88 (1H, brs), 10.24 (1H, s), 11.63 (1H, s)。

MS: 659.3 (M+H)+, 680.3 (M+Na)+

步骤 5

按照类似于制备实施例2步骤15的方法，用制备实施例12步骤4的化合物制备标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.72 - 3.74 (20H, m), 4.42 - 4.57 (2H, m), 7.12 - 7.18 (2H, m), 7.27 - 7.35 (2H, m), 7.43 (4H, brs), 9.91 (1Hx3/5, m), 9.97 (1Hx2/5, m), 10.26 (1Hx2/5, m), 11.01 (1Hx3/5,

m), 12.32 (1Hx3/5, m), 12.34 (1Hx2/5, m)。

MS: 458.4 (M+H)⁺, 480.2 (M+Na)⁺游离的

制备实施例13: 合成(3R)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-3-吡咯烷甲酰胺二盐酸盐

步骤 1

按照类似于制备实施例12步骤4的方法, 用制备实施例12步骤3的化合物制备{(Z)-[(4-{2-[2-(乙酰氨基)-5-({(3R)-3-[(甲氨基)羰基]-1-吡咯烷基}甲基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基]亚甲基}二氨基甲酸二叔丁酯。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.5 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.88 - 1.99 (1H, m), 2.09 - 2.21 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.25 - 2.37 (2H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.7Hz), 2.79 - 2.37 (7H, m), 3.52 (1H, d, J = 13.9Hz), 3.58 (1H, d, J = 14.2Hz), 6.75 (1H, d, J = 4.4Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.91 (1H, brs), 10.24 (1H, s), 11.63 (1H, s)。

MS: 644.2 (M+H)⁺, 666.3 (M+Na)⁺

步骤 2

按照类似于制备实施例2步骤15的方法, 用制备实施例13步骤1的化合物制备标题化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.79 - 3.74 (17H, m), 4.41 - 4.57 (2H, m), 7.11 - 7.18 (2H, m), 7.27 - 7.35 (2H, m), 7.42 (4H, brs), 8.13 - 8.25 (1H, m), 9.88 (1Hx2/3, s), 9.95 (1Hx1/3, s), 10.34 (1Hx1/3, brs), 10.99 (1Hx2/3, brs), 12.32 (1Hx2/3, s), 12.33 (1Hx1/3, s)。

MS: 444.2 (M+H)⁺, 466.1 (M+Na)⁺游离的

制备实施例14: 合成(3S)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N-二甲基-3-吡咯烷甲酰胺二盐酸盐

步骤 1

按照类似于制备实施例12步骤1的方法, 用N-{4-[(Z)-2-(4-硝基

苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺制备(3S)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-3-吡咯烷羧酸甲酯。

MS: 431.16 (M+H)+

步骤 2

按照类似于制备实施例12步骤2的方法, 用制备实施例14步骤1的化合物制备(3S)-1-[(2-(乙酰氨基)-4-{2-[4-((Z)-[(叔丁氧基羰基)氨基][(叔丁氧基羰基)亚氨基]甲基}-氨基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-5-基)甲基]-3-吡咯烷羧酸甲酯。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.5 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.99 - 2.14 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.38 - 2.75 (3H, m), 2.79 - 3.07 (6H, m), 3.53 (2H, s), 3.68 (3H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.5Hz), 9.51 (1H, brs), 10.24 (1H, s), 11.64 (1H, s)。

MS: 645.3 (M+H)+, 667.3 (M+Na)+

步骤 3

按照类似于制备实施例12步骤3的方法, 用制备实施例14步骤2的化合物制备(3S)-1-[(2-(乙酰氨基)-4-{2-[4-((Z)-[(叔丁氧基羰基)氨基][(叔丁氧基羰基)亚氨基]甲基}氨基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-5-基)甲基]-3-吡咯烷羧酸。

MS: 631.29 (M+H)+

步骤 4

按照类似于制备实施例12步骤4的方法, 用制备实施例14步骤3的化合物制备{(Z)-[4-{2-[2-(乙酰氨基)-5-((3S)-3-[(二甲氨基)羰基]-1-吡咯烷基}甲基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基]亚甲基}二氨基甲酸二叔丁酯。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.5 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.96 - 2.12 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.31 - 2.41 (1H, m), 2.44 - 2.52 (1H, m), 2.82 - 2.92 (5H, m), 2.94 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.01 - 3.08 (1H, m), 3.15 - 3.27 (1H, m), 3.57 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.46 (2H, d, J

= 8.8Hz), 8.87 (1H, brs), 10.24 (1H, s), 11.63 (1H, s)。

MS: 658.3 (M+H)⁺, 680.3 (M+Na)⁺

步骤 5

按照类似于制备实施例2步骤15的方法，用制备实施例14步骤4的化合物制备标题化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.74 - 3.73 (20H, m), 4.42 - 4.58 (2H, m), 7.12 - 7.19 (2H, m), 7.27 - 7.35 (2H, m), 7.42 (4H, brs), 9.87 (1Hx4/7, s), 9.93 (1Hx3/7, s), 10.22 (1Hx3/7, brs), 10.94 (1Hx4/7, brs), 12.32 (1Hx4/7, s), 12.34 (1Hx3/7, s)。

MS: 458.4 (M+H)⁺, 480.2 (M+Na)⁺游离的

制备实施例15: 合成(3S)-1-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-3-吡咯烷甲酰胺二盐酸盐

步骤 1

按照类似于制备实施例12步骤4的方法，用制备实施例14步骤3的化合物制备{(Z)-[(4-{2-[2-(乙酰氨基)-5-({(3S)-3-[(甲氨基)羰基]-1-吡咯烷基}甲基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基]亚甲基}二氨基甲酸二叔丁酯。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.5 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.88 - 1.99 (1H, m), 2.09 - 2.21 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.26 - 2.37 (2H, m), 2.76 - 2.94 (10H, m), 3.52 (1H, d, J = 13.9Hz), 3.58 (1H, d, J = 13.9Hz), 6.76 (1H, d, J = 4.4Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.91 (1H, brs), 10.25 (1H, s), 11.64 (1H, s)。

MS: 644.3 (M+H)⁺, 666.3 (M+Na)⁺

步骤 2

按照类似于制备实施例2步骤15的方法，用制备实施例15步骤1的化合物制备标题化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.79 - 3.76 (17H, m), 4.41 - 4.57 (2H, m), 7.11 - 7.18 (2H, m), 7.27 - 7.35 (2H, m), 7.43 (4H, brs),

8.1 - 8.3 (1H, m), 9.9 (1Hx2/3, s), 9.98 (1Hx1/3, s), 10.37 (1Hx1/3, brs), 11.04 (1Hx2/3, brs), 12.32 (1Hx2/3, s), 12.33 (1Hx1/3, s).

MS: 444.2 (M+H)⁺, 467.2 (M+Na)⁺游离的

制备实施例16: 合成N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺盐酸盐

步骤 1

将N-甲胺盐酸盐(2.33 g)和多聚甲醛(124 mg)加入N-{4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(1.0 g)在乙酸(10 ml)中的溶液中, 在100 °C (浴温)将混合物搅拌1小时。真空除去溶剂, 用饱和NaHCO₃水溶液调节残留物的pH=9, 用乙酸乙酯提取混合物。将有机层用盐水冲洗, 经MgSO₄干燥并蒸发, 得到N-{5-[(甲氨基)甲基]-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(0.92 g), 为橙色泡沫状物, 作为粗品用于下一反应。

MS: 333.29 (M+H)⁺

步骤 2

将4-(甲磺酰基)苯甲酸(60.2 mg)、HOBt (61 mg)和EDCI HCl (86.5 mg)加入N-{5-[(甲氨基)甲基]-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(100 mg)在1 ml二氯甲烷中的溶液中, 在20 °C将混合物搅拌3小时。将反应混合物用4 ml二氯甲烷稀释并用水冲洗。将有机层用硅藻土干燥并真空蒸发, 得到粗制的淡黄色油状物(144.3 mg, 93.2%)。用氯仿/甲醇(15:1)为洗脱液, 通过制备硅胶薄层层析纯化粗制的油状物, 得到N-({2-(乙酰氨基)-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺 (144.3 mg)。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.53 - 6.99 (2H, m), 7.3 - 8.28 (8H, m), 10.06 (1H, brs)。

MS: 537.1 (M+Na)⁺

步骤 3

在氮气氛下将N-({2-(乙酰氨基)-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺(131.9 mg)、MeOH (3.5 ml)、THF (3.5 ml)、AcOH (0.5 ml)然后和10 % Pd/C (50 % 湿度) (256 mg)混合。在20 °C和氢气氛(3 atm)下将混合物搅拌30分钟。用硅藻土垫过滤反应混合物，真空浓缩滤液。用饱和NaHCO₃水溶液调节残留物的pH=9，用氯仿提取混合物。将有机层用盐水冲洗，经MgSO₄干燥，真空浓缩得到N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-氨基苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺，为无色油状物，作为粗品用于下一反应。

MS: 487.15 (M+H)+

步骤 4

将N,N'-二(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒(99.1 mg)加入N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-氨基苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺(103.6 mg)在THF (0.2 ml)中的溶液中，在20 °C将混合物搅拌14小时。真空蒸发挥发物，用氯仿/甲醇(15:1)为洗脱液，通过制备硅胶薄层层析纯化残留物，得到{(E)-[(4-{2-[2-(乙酰氨基)-5-({甲基[4-(甲磺酰基)苯甲酰基]氨基}甲基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基]亚甲基}二氨基甲酸二叔丁酯(52.8 mg)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.48 (9H, s), 1.53 (9H, s), 2.25 (3H, s), 2.55 - 3.02 (7H, m), 3.06 (3H, s), 4.2 (2Hx2/7, brs), 4.61 (2Hx5/7, brs), 6.85 - 6.99 (2Hx2/7, m), 7.09 (2Hx5/7, d, J = 7.3Hz), 7.37 - 7.51 (2H, m), 7.53 - 7.7 (2H, m), 7.99 (2H, d, J = 7.7Hz), 8.96 (1H, s), 10.24 (1H, s), 11.62 (1H, s)。

MS: 729.24 (M+H)+

步骤 5

按照类似于制备实施例2步骤15的方法，用制备实施例16步骤4的化合物制备标题化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.13 (3H, s), 2.7 - 2.85 (3H, m), 2.94 (4H, s), 3.26 (3H, s), 4.4 (2Hx1/4, s), 4.63 (2Hx3/4, s), 7.14

(2H+2Hx1/4, d, J = 8.1Hz), 7.27 (2Hx3/4, d, J = 8Hz), 7.34 (4H, brs), 7.62 (2H, d, J = 8Hz), 7.99 (2H, d, J = 8Hz), 9.68 (1H, s), 12.13 (1H, s)。

MS: 529.2 (M+H)⁺, 551.2 (M+Na)⁺游离的

制备实施例17: 合成N-(2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N',N'-三甲基对苯二甲酰胺盐酸盐

步骤 1

按照类似于制备实施例16步骤2的方法, 用制备实施例16步骤1的化合物制备N-(2-(乙酰氨基)-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N',N'-三甲基对苯二甲酰胺。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.14 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.75 (2H, brs), 6.55 - 6.97 (2H, m), 7.3 - 8.29 (8H, m), 10.17 (1H, bs)。

MS: 508.0 (M+H)⁺, 530.2 (M+Na)⁺

步骤 2

按照类似于制备实施例16步骤3的方法, 用制备实施例17步骤1的化合物制备N-(2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-氨基苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N,N',N'-三甲基对苯二甲酰胺。

MS: 480.22 (M+H)⁺

步骤 3

按照类似于制备实施例16步骤4的方法, 用制备实施例17步骤2的化合物制备[(Z)-({4-[2-(2-(乙酰氨基)-5-{{4-[(二甲氨基)羰基]苯甲酰基}(甲基)氨基]甲基}-1,3-噻唑-4-基)乙基]苯基}氨基)亚甲基]二氨基甲酸二叔丁酯。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.49 (9H, s), 1.53 (9H, s), 2.27 (3H, s), 2.6 - 2.88 (4H, m), 2.95 (6H, s), 3.12 (3H, s), 4.16 - 4.68 (2H, m), 6.89 - 7.18 (2H, m), 7.44 (6H, s), 10.27 (1H, s), 11.62 (1H, s)。

MS: 722.3 (M+H)⁺, 744.2 (M+Na)⁺

步骤 4

按照类似于制备实施例2步骤15的方法，用制备实施例17步骤3的化合物制备标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.13 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.84 - 3.06 (10H, m), 4.34 - 4.7 (2H, m), 7.03 - 7.56 (12H, m), 9.76 (1H, s), 12.12 (1H, s)。

MS: 522.24 (M+H)+ 游离的

制备实施例18: 合成4-乙酰基-N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)-乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基苯甲酰胺盐酸盐

步骤 1

按照类似于制备实施例16步骤2的方法，用制备实施例16步骤1的化合物制备4-乙酰基-N-({2-(乙酰氨基)-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基苯甲酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.16 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.89 (3H, s), 4.78 (2H, brs), 6.58 - 6.98 (2H, m), 7.32 - 8.32 (8H, m), 10.03 (1H, brs)。

MS: 479.2 (M+H)+, 501.1 (M+Na)+

步骤 2

按照类似于制备实施例16步骤3的方法，用制备实施例18步骤1的化合物制备4-乙酰基-N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-氨基苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基苯甲酰胺。

MS: 451.17 (M+H)+

步骤 3

按照类似于制备实施例16步骤4的方法，用制备实施例18步骤2的化合物制备[(E)-({4-[2-(2-(乙酰氨基)-5-{{[(4-乙酰基苯甲酰基)(甲基)氨基]甲基}-1,3-噻唑-4-基)乙基]苯基}氨基)亚甲基]二氨基甲酸二叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.49 (9H, s), 1.53 (9H, s),

2.22 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.64 - 3.12 (7H, m), 4.05 - 4.77 (2H, m), 6.77 - 7.18 (2H, m), 7.31 - 7.65 (4H, m), 7.98 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 10.23 (1H, s), 11.62 (1H, s)。

MS: 693.1 (M+H)⁺, 715.3 (M+Na)⁺

步骤 4

按照类似于制备实施例2步骤15的方法，用制备实施例18步骤3的化合物制备标题化合物。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.96 - 3.18 (4H, m), 4.44 - 4.65 (2H, m), 7.02 - 8.19 (9H, m)。

MS: 493.17 (M+H)⁺ 游离的

制备实施例19: 合成N-({2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-N-甲基-4-硝基苯甲酰胺盐酸盐

步骤 1

在0 °C将N,N-二异丙基乙胺(0.177 ml)和三氟乙酐(0.127 ml)加入N-{5-[(甲氨基)甲基]-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(100 mg)在二氯甲烷(1.5 ml)中的溶液中，在相同温度下将混合物搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和NaHCO₃水溶液(30 ml)，用二氯甲烷(30 ml $\times$ 3)提取混合物，将提取液用盐水冲洗，经MgSO₄干燥并真空蒸发，得到N-({2-(乙酰氨基)-4-[(Z)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺(160.4 mg)，为淡黄色泡沫状物，作为粗品用于下一反应。

MS: 429.06 (M+H)⁺

步骤 2

按照类似于制备实施例12步骤2的方法，用制备实施例19步骤1的化合物制备[(E)-({4-[2-(2-(乙酰氨基)-5-{[甲基(三氟乙酰基)氨基]甲基}-1,3-噻唑-4-基)乙基]苯基}氨基)亚甲基]二氨基甲酸二叔丁酯。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.5 (9H, s), 1.53 (9H, s), 2.26

- 2.32 (3H, m), 2.82 - 3.11 (7H, m), 4.33 - 4.42 (2H, m), 6.97 - 7.13 (2H, m), 7.41 - 7.51 (2H, m), 10.3 (1H, brs), 11.63 (1H, brs).

MS: 643.2 (M+H)+

步骤 3

在0 °C将10 % K₂CO₃水溶液(0.25 ml)加入[(E)-({4-[2-(2-(乙酰氨基)-5-[[甲基(三氟乙酰基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)乙基]苯基}氨基)亚甲基]二氨基甲酸二叔丁酯(26.4 mg)在甲醇(0.5 ml)中的溶液中, 然后在20 °C将混合物搅拌1.5小时。真空蒸发反应混合物, 加入盐水(50 ml), 用CHCl₃ (10 mlx3)提取混合物, 将提取液用MgSO₄干燥并蒸发, 得到((E)-{[4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}乙基)苯基]氨基}亚甲基)二氨基甲酸二叔丁酯(20.5 mg), 为淡黄色泡沫状物, 作为粗品用于下一反应。

MS: 547.3 (M+H)+

步骤 4

将4-硝基苯甲酸(6.11 mg)、HOBT (7.42 mg)和EDCI HCl (10.5 mg)加入((E)-{[4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}乙基)苯基]氨基}亚甲基)二氨基甲酸二叔丁酯(20 mg)在二氯甲烷(0.5 ml)中的溶液中, 然后在20 °C将混合物搅拌3小时。用二氯甲烷(4 ml)稀释反应混合物, 用水冲洗溶液。将有机层用MgSO₄干燥并真空蒸发, 得到粗制的淡黄色油状物。将粗制的油状物用氯仿/甲醇(15:1)为洗脱液, 通过制备硅胶薄层层析纯化, 并用PTLC (0.5 mmx2, CHCl₃:MeOH=15:1然后CHCl₃:AcOEt=1:1)纯化, 得到[(E)-({4-[2-(2-(乙酰氨基)-5-[[甲基(4-硝基苯甲酰基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)乙基]苯基}氨基)亚甲基]二氨基甲酸二叔丁酯(14.3 mg)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.4 - 1.62 (18H, m), 2.18 - 2.3 (3H, m), 2.54 - 3.1 (7H, m), 3.97 - 4.75 (2H, m), 6.68 - 8.37 (8H, m), 10.23 (1H, brs), 11.62 (1H, brs)。

MS: 696.27 (M+H)+

步骤 5

按照类似于制备实施例2步骤15的方法，用制备实施例19步骤4的化合物制备标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.13 (3H, s), 2.69 - 3.04 (7H, m), 4.63 (2H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.31 (4H, s), 7.63 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.29 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.63 (1H, s), 12.12 (1H, s)

MS: 496.1 (M+H)游离的

制备实施例20: 合成(2E)-3-{2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-基}-N,N-二甲基丙烯酰胺盐酸盐

步骤 1

使4-氯代-3-氧代丁酸乙酯(35 g)溶于二氯甲烷(70 ml)，然后在 0°C 和氮气氛下，用15分钟将二氯甲烷(20 ml)中的磺酰氯(17.1 ml)滴加入溶液中。在室温将反应混合物搅拌3小时，真空浓缩。将残留的油状物、N'-((E)-乙酰基)氨基甲酰亚氨基硫代酸(carbamimidothioic acid) (25.1 g)和丙酮(600 ml)合并。使反应混合物回流2.5小时。混合物冷却至室温后，真空浓缩。将残留的固体用水和异丙醚冲洗，得到2-(乙酰氨基)-4-(氯代甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(21.2 g)，为淡黄色固体。
mp. $164-165^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.30 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.19 (3H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.00 (2H, s), 12.72 (1H, s)。

MS: 263 (M+H) $^+$

步骤 2: 2-(乙酰氨基)-4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯

在室温将三苯膦(1.2 g, 4.57 mmol)加入2-(乙酰氨基)-4-(氯代甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(1.0 g, 3.81 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中的搅拌溶液内。在 65°C 将生成的混合物搅拌5小时。在 5°C 向混合物中加入叔丁醇钾(555 mg, 4.95 mmol)，在 5°C 将生成的混合物搅拌30分钟。在 5°C 加入对硝基苯甲醛(805 mg, 5.33 mmol)。在室温搅拌1小时后，用水猝灭反应，将混合物过滤，得到标题化合物(1.0 g,

72.7%), 为黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1.40 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.33 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 8.22 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.90 (1H, m)。

步骤 3

按照类似于制备实施例10步骤6的方法, 用制备实施例20步骤2的化合物制备2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-氨基苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1.35 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.84 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.31 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.61 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.12 (1H, m)。

步骤 4

在氮气氛下使2-(乙酰氨基)-4-[2-(4-氨基苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(310 mg)溶于四氢呋喃(6 ml)。然后, 在室温将四氢呋喃(1 ml)中的二(叔丁基)二碳酸酯(223 mg)加入溶液中。使反应混合物回流2小时。混合物冷却至室温后, 真空浓缩。将残留的固体用乙醚冲洗, 得到2-(乙酰氨基)-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯基}-乙基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(370.7 mg), 为灰白色固体。

mp. 213-214 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1.26 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.23 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.04 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.23 (1H, brs), 12.55 (1H, brs)。

MS: 434 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 5

将2-(乙酰氨基)-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)-氨基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯(3 g)、1N-氢氧化钠水溶液(17.3 ml)和乙醇(30 ml)混合, 使混合物回流5小时。冷却至室温后, 真空除去有机溶剂。将水溶液用1N-盐酸酸化(pH=4), 用乙酸乙酯提取(2次)。将合并的有机层用无

水硫酸镁干燥，真空浓缩。使残留的固体溶于吡啶(45 ml)，然后在0 °C和氮气氛下将乙酰氯(1.48 ml)滴加入溶液中。在室温将反应混合物搅拌13小时，真空除去吡啶。将水加入残留物中，用1N-盐酸使混合物酸化。真空收集沉淀物。将固体用水和乙醚冲洗，得到2-(乙酰氨基)-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)-氨基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-5-羧酸(2.23 g)，为灰白色固体。

mp. 237-238 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 1.46 (9H, s), 2.16 (3H, s), 2.85 (2H, m), 3.23 (2H, m), 7.04 (2H, d, J=8.5Hz), 7.33 (2H, d, J=8.5Hz), 9.24 (1H, s), 12.46 (1H, s)。

MS: 404 (M-H)⁺

步骤 6

将N,O-二甲基羟胺盐酸盐(118 mg)、EDCI (0.509 ml)和 HOBt (188 mg)加入 2-(乙酰氨基)-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-5-羧酸在 CH₂Cl₂ (3 ml)和 DMF (3 ml)中的溶液中，然后在环境温度下将混合物搅拌 3 天。将反应混合物用 AcOEt (50 ml)稀释并用水冲洗(50 mlx3)。将有机层用 MgSO₄ 干燥并真空蒸发。将残留物用 IPE 研磨并过滤收集，得到{4-[2-(2-(乙酰氨基)-5-{[甲氧基(甲基)氨基]-羰基}-1,3-噻唑-4-基)乙基]苯基}氨基甲酸叔丁酯(366 mg)，为淡黄色固体。

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.46 (9H, s), 2.15 (3H, s), 2.74-2.93 (2H, m), 3.12-3.29 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.59 (3H, s), 7.05 (2H, d, J=8.5Hz), 7.33 (2H, d, J=8.5Hz), 9.21 (1H, s), 12.34 (1H, s)。

MS: 471.1 (M+Na)⁺

步骤 7

在5-10 °C (在冰冻下)将氢化铝锂(499 mg)缓慢地(超过15分钟)加入制备实施例20步骤6获得的化合物(3.93 g)在THF (80 mL)中的溶液中。在5 °C将混合物搅拌1小时。在冰冻条件下缓慢地加入30 mL酒石酸钠钾水溶液(1 M)，然后在室温将混合物搅拌0.5小时。用乙酸乙酯

提取混合物，将有机层用MgSO₄干燥并真空浓缩，得到淡黄色油状物。用IPE和EtOAc研磨该油状物，得到(4-{2-[2-(乙酰氨基)-5-甲酰基-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基甲酸叔丁酯(2.67g)，为淡黄色粉末状物。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.46 (9H, s), 2.19 (3H, s), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.22 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.5 Hz), 9.22 (1H, s), 9.77 (1H, s), 12.68 (1H, s)。

MS: 390 (M+H)⁺

步骤 8

在20 °C将(乙酯基亚甲基)三苯基正膦(894 mg)加入(4-{2-[2-(乙酰氨基)-5-甲酰基-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基甲酸叔丁酯(500 mg)在CHCl₃ (10 ml)中的悬浮液中，将混合物搅拌1小时。向反应混合物中加入盐水，将混合物用CHCl₃提取，经MgSO₄干燥并蒸发。用SiO₂-柱层析(甲苯:AcOEt = 1:1)纯化残留物，得到(2E)-3-[2-(乙酰氨基)-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-5-基]丙烯酸乙酯和(2Z)-3-[2-(乙酰氨基)-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-5-基]丙烯酸乙酯的混合物(495.9 mg)，为淡黄色固体。

步骤 9

将(2E)-3-[2-(乙酰氨基)-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-5-基]丙烯酸乙酯和(2Z)-3-[2-(乙酰氨基)-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-5-基]丙烯酸乙酯(290 mg)的混合物用SiO₂-柱层析(CHCl₃:MeOH = 100:0-100:2)纯化，得到(2E)-3-[2-(乙酰氨基)-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-5-基]丙烯酸乙酯(118.6 mg)，为白色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.22 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.46 (9H, s), 2.16 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.3Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.88 (1H, d, J = 15.4Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.55 (1H, d, J = 15.4Hz), 9.22 (1H, s), 12.45 (1H,

s)。

MS: 457.67 (M+H)+

步骤 10

在0 °C将(2E)-3-[2-(乙酰氨基)-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-5-基]丙烯酸乙酯(53.8 mg)和三氟醋酸(TFA, 2 ml)混合。在25 °C将反应混合物搅拌30分钟并真空浓缩。向残留物中加入AcOEt (20 ml)、THF (1 ml)和饱和NaHCO₃水溶液(20 ml)。将有机层分离, 经硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗制的(2E)-3-[2-(乙酰氨基)-4-(2-{4-氨基苯基}乙基)-1,3-噻唑-5-基]丙烯酸乙酯(46.2 mg, MS: 360.14 (M+H)+), 为黄色油状物。

在氮气氛下将粗制的(2E)-3-[2-(乙酰氨基)-4-(2-{4-氨基苯基}乙基)-1,3-噻唑-5-基]丙烯酸乙酯(46.2 mg)、N,N'-二(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒(54.5 mg)和THF (0.5 ml)混合。在20 °C将反应混合物搅拌17小时, 然后真空浓缩。用氯仿/甲醇(20:1)为洗脱液, 通过制备硅胶薄层层析纯化残留物, 得到(2E)-3-(2-(乙酰氨基)-4-{2-[4-((Z)-[(叔丁氧基羰基)氨基]-[(叔丁氧基羰基)亚氨基]甲基}氨基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-5-基)丙烯酸乙酯(65.6 mg)。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.49 (9H, s), 1.53 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.8 - 3.13 (4H, m), 4.24 (2H, q, J = 7.2Hz), 6.03 (1H, d, J = 15.6Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.65 (1H, d, J = 15.6Hz), 9.99 - 10.56 (1H, brs), 11.64 (1H, s)。

MS: 602.2 (M+H)+, 624.2 (M+Na)+

步骤 11

在0 °C将(2E)-3-(2-(乙酰氨基)-4-{2-[4-((Z)-[(叔丁氧基羰基)氨基] [(叔丁氧基羰基)亚氨基]甲基}氨基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-5-基)丙烯酸乙酯(65.4 mg)、1N-NaOH (0.543 ml)和二氧六环(1 ml)混合, 在60 °C将混合物搅拌2小时。用1N-HCl调节混合物的pH=2, 真空蒸发有机溶剂。用AcOEt:THF (10:1)提取残留的水溶液。将有机层用水和盐水冲洗, 经MgSO₄干燥并真空浓缩, 得到粗品(2E)-3-(2-(乙酰氨基)-4-

{2-[4-({(Z)-[(叔丁氧基羰基)氨基]-[(叔丁氧基羰基)亚氨基]甲基}氨基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-5-基)丙烯酸, 为黄色固体, 作为粗品用于下一反应。

MS: 574.19 (M+H)+

步骤 12

按照类似于制备实施例12步骤4的方法, 用制备实施例20步骤11的化合物制备((Z)-{[4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[(1E)-3-(二甲氨基)-3-氧代-1-丙烯-1-基]-1,3-噻唑-4-基}乙基)苯基]氨基}亚甲基)二氨基甲酸二叔丁酯。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.5 (9H, s), 1.53 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.85 - 3.21 (10H, m), 6.49 (1H, d, J = 14.6Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.71 (1H, d, J = 15Hz), 9.15 (1H, brs), 10.25 (1H, s), 11.63 (1H, s)。

MS: 601.0 (M+H)+, 623.2 (M+Na)+

步骤 13

按照类似于制备实施例2步骤15的方法, 用制备实施例20步骤12的化合物制备标题化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.17 (3H, s), 2.85 - 3.03 (7H, m), 3.08 (3H, s), 6.56 (1H, d, J = 15Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.35 (4H, s), 7.39 (1H, d, J = 15Hz), 9.71 (1H, s), 12.36 (1H, s)。

MS: 401.2 (M+H)+, 423.3 (M+Na)+游离的

制备实施例21: 合成N-{4-[2-(2-氨基-1H-苯并咪唑-7-基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺

步骤 1

在0 °C和氮气氛围下, 用15分钟将THF (4 ml)中的2,3-二硝基苯甲酸(2 g)滴加入THF (10 ml)中的NaBH₄ (678 mg)内, 然后用30分钟滴加三氟化硼乙醚复合物(3.23 ml)。在20 °C将反应混合物搅拌2小时, 然后用1N-HCl (40 ml)猝灭反应, 用乙酸乙酯(20 mlx3)提取混

合物。将合并的有机层用水和盐水冲洗,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发,得到2,3-二硝基苄醇(2.52 g),为黄色固体,作为粗品用于下一反应。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.81 (2H, s), 7.73 (1H, t, J = 8Hz), 8.02 (1H, d, J = 8Hz), 8.09 (1H, d, J = 8Hz)。

步骤 2

将粗品2,3-二硝基苄醇(2.52 g)缓慢地加入48 %氢溴酸(66 ml)中,在90 °C将化合物搅拌6小时。将反应混合物冷却至20 °C,用水(60 ml)稀释并用叔丁基甲醚(40 mlx3)提取。将合并的有机层用水和NaHCO₃水溶液冲洗,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,得到1-溴代甲基-2,3-二硝基苯(2.34 g),为黄色固体。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.48 (2H, s), 7.71 (1H, t, J = 8Hz), 7.9 (1H, dd, J = 1.3, 8Hz), 8.14 (1H, dd, J = 1.5, 8Hz)。

步骤 3

将三苯膦(2.31 g)加入1-溴代甲基-2,3-二硝基苯(2.29 g)在丙酮(60 g)中的溶液中,使混合物回流3小时(浴温=70 °C)。将反应混合物冷却至20 °C,过滤收集生成的沉淀物并用乙醚冲洗,得到溴化(2,3-二硝基苄基)三苯膦,为黄色固体。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): 5.29 (2H, d, J = 15Hz), 7.47 - 8.01 (17H, m), 8.3 (1H, d, J = 8Hz)。

MS: 443.2 (M-Br-)+

步骤 4

在氮气氛下使溴化(2,3-二硝基苄基)三苯膦(615 mg)和DMF (2 ml)混合,然后在0 °C将叔丁醇钾(145 mg)加入悬浮液内。在0 °C将反应混合物搅拌10分钟,在0 °C将N-(4-甲酰基-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(200 mg)加入混合物内。在20 °C将反应混合物搅拌2小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯(50 ml),用水(20 mlx3)和盐水冲洗混合物。将有机层用硫酸镁干燥并蒸发,得到粗品褐色油状物(750 mg)。

用CHCl₃/AcOEt (1:1)为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化粗品油状物, 得到N-{4-[(Z)-2-(2,3-二硝基苯基)乙烯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(135.6 mg), 为橙色泡沫状物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.09 (3H, s), 6.45 (1H, d, J = 12.2Hz), 6.83 (1H, d, J = 12.3Hz), 7.12 (1H, s), 7.79 (1H, dd, J = 8, 8Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.5Hz), 8.27 (1H, dd, J = 1, 8.1Hz), 11.8 (1H, s)。

MS: 335.0 (M+H)⁺, 357.1 (M+Na)⁺

步骤 5

按照类似于制备实施例16步骤3的方法, 用制备实施例21步骤4的化合物制备N-{4-[2-(2,3-二氨基苯基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.7 - 2.86 (4H, m), 4.18 (2H, s), 4.41 (2H, s), 6.28 - 6.36 (2H, m), 6.41 (1H, dd, J = 2.2, 7Hz), 6.77 (1H, s), 12.07 (1H, s)。

MS: 277.09 (M+H)⁺

步骤 6

将溴化氰(12.4 mg)加入N-{4-[2-(2,3-二氨基苯基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(21.6 mg)在MeOH (0.2 ml)中的悬浮液中, 然后在20 °C将混合物搅拌14小时。向反应混合物内加入1N-NaOH水溶液(0.117 ml), 将混合物真空浓缩。向残留物内加入CHCl₃:MeOH = 10:1 (10 ml), 过滤除去不溶性物质。用氯仿/甲醇(10:1)为洗脱液通过制备NH-硅胶薄层层析纯化滤液, 得到固体(16.4 mg)。用CH₂Cl₂冲洗固体, 得到N-{4-[2-(2-氨基-1H-苯并咪唑-7-基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(15.4 mg), 为灰白色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.85 - 3 (2H, m), 3 - 3.15 (2H, m), 5.81 - 6.21 (2H, m), 6.59 - 6.85 (3H, m), 6.9 - 6.98 (1H, m), 10.56 - 10.96 (1H, m), 12.07 (1H, s)。

MS: 302.2 (M+H)⁺, 324.1 (M+Na)⁺

制备实施例22: 合成N-{4-[3-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)

丙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺盐酸盐

步骤 1

在20 °C和3 atm氢气下，将N-{4-[3-(4-硝基苯基)丙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(100 mg)和10 % Pd/C (50 %湿度) (98.2 mg)在甲醇(2 ml)、四氢呋喃(2 ml)和乙酸(0.3 ml)中搅拌5小时。用硅藻土垫过滤反应混合物，真空浓缩滤液。使残留物溶于乙酸乙酯。将有机溶液用饱和碳酸氢钠溶液及饱和氯化钠溶液冲洗，经无水硫酸镁干燥，真空浓缩得到N-{4-[3-(4-氨基苯基)丙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(94.3 mg)，为淡黄色油状物，作为粗品用于下一反应。

MS: 276.21 (M+H)+

步骤 2

按照类似于制备实施例16步骤4的方法，用制备实施例22步骤1的化合物制备{(Z)-[(4-{3-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]丙基}苯基)氨基]亚甲基}二氨基甲酸二叔丁酯。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.5 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.86 - 2.07 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.62 (2H, t, J = 8Hz), 2.66 (2H, t, J = 8Hz), 6.53 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.4Hz), 10.26 (1H, s), 11.64 (1H, s)。

MS: 518.2 (M+H)+, 540.3 (M+Na)+

步骤 3

按照类似于制备实施例2步骤15的方法，用制备实施例22步骤2的化合物制备标题化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.86 - 1.98 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.57 - 2.65 (4H, m), 6.75 (1H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.41 (4H, s), 9.82 (1H, s), 12.03 (1H, s)。

MS: 318.3 (M+H)+ 游离的

制备实施例23: 合成N-(4-{3-[4-({[氨基(亚氨基)甲基]氨基}甲基)苯基]丙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺盐酸盐

步骤 1

将Br₂ (1.35 ml)加入4-(4-氧代戊基)苯甲酸甲酯(6.395 g)在MeOH (64 ml)中的溶液中, 在20 °C将混合物搅拌2小时。向反应混合物内加入硫脲(2.21 g)和K₂CO₃ (10 g), 在50 °C将混合物搅拌2小时, 然后冷却至20 °C, 加入CHCl₃ (256 ml)。过滤收集生成的沉淀物。蒸发滤液, 向残留物中加入CHCl₃ (200 ml), 过滤除去不溶性物质, 真空蒸发滤液, 得到粗品褐色油状物。用CH₂Cl₂ /MeOH (100:0-100:2)为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化粗品油状物, 得到4-[3-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)丙基]苯甲酸甲酯(1.68 g), 为褐色油状物。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.89 - 2.09 (2H, m), 2.57 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.6Hz), 3.9 (3H, s), 5.19 (2H, brs), 6.08 (1H, s), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.2Hz)。

MS: 277.14 (M+H)+

步骤 2

在氮气氛围下使4-[3-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)丙基]苯甲酸甲酯(1.68 g)溶于CH₂Cl₂ (16.8 ml)。然后, 在0 °C将吡啶(1.57 ml)和AcCl (0.692 ml)滴加入溶液中。在20 °C将反应混合物搅拌30分钟。将有机溶液用1N-HCl、水和盐水冲洗, 然后经MgSO₄干燥, 真空浓缩得到粗品褐色油状物(2.52 g, 130 %)。用CHCl₃ /MeOH (100:0-100:2)为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化粗品油状物, 得到4-{3-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]丙基}苯甲酸甲酯(1.974 g), 为淡黄色固体。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.92 - 2.11 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.91 (3H, s), 6.52 (1H, s), 7.25 (2H, d, J = 8Hz), 7.96 (2H, d, J = 8Hz)。

MS: 319.11 (M+H)+

步骤 3

在-78 °C和氮气氛围下, 用10分钟将1.0 M 二碘代丁基氢化铝(diiodobutylaluminum hydride)的甲苯溶液(18.5 ml)滴加入4-{3-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]丙基}苯甲酸甲酯(1.968 g)在无水THF (40 ml)中的搅拌溶液内。在-78 °C将反应混合物搅拌10分钟, 在20 °C

搅拌2小时,然后用MeOH猝灭反应。将1N-HCl加入混合物内,用AcOEt提取混合物。将有机层用盐水冲洗,经MgSO₄干燥并真空浓缩,得到粗品黄色油状物(1.36 g)。用CHCl₃/AcOEt (100:0-1:1)为洗脱液,在硅胶上快速柱层析纯化粗品油状物,得到N-(4-{3-[4-(羟甲基)苯基]丙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(523 mg),为黄色油状物。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.99 (2H, quintet, J = 7.7Hz), 2.13 (3H, s), 2.65 (4H, t, J = 7.5Hz), 4.66 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.15 (2H, d, J = 8Hz), 7.27 (2H, d, J = 8Hz)。

MS: 291.3 (M+H)⁺, 313.1 (M+Na)⁺

步骤 4

在氮气氛下将N-(4-{3-[4-(羟甲基)苯基]丙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(100 mg)、CH₂Cl₂ (1 ml)和DMF (1 ml)混合,然后在0 °C将Et₃N (60.0 μl)和甲磺酰氯(30.7 μl)加入悬浮液内。在20 °C将反应混合物搅拌16小时。将CHCl₃和水加入混合物内。将有机层用盐水冲洗,经MgSO₄干燥并真空浓缩,得到粗品N-(4-{3-[4-(氯代甲基)苯基]丙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺,为油状物(MS: 309.03 (M+H)⁺)。向DMF (1 ml)中的粗品N-(4-{3-[4-(氯代甲基)苯基]丙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺内加入邻苯二甲酰亚胺钾盐(63.7 mg),在50 °C将混合物搅拌7小时,然后将水加入反应混合物内,用乙酸乙酯提取混合物,将提取液用盐水冲洗,经硫酸镁干燥并蒸发,得到粗品N-[4-(3-{4-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}丙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(147.7 mg),其作为粗品用于下一反应。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.84 - 2.06 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.62 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.81 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 8Hz), 7.35 (2H, d, J = 8Hz), 7.63 - 7.93 (4H, m)。

MS: 420.2 (M+H)⁺, 442.1 (M+Na)⁺

步骤 5

将胍一水合物(162 μl)加入N-[4-(3-{4-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}丙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(140 mg)在乙腈

(1.4 ml)中的溶液中，在50 °C将混合物搅拌30分钟。蒸发挥发物。向混合物中加入氯仿(1 ml)，过滤除去不溶性物质，得到N-(4-{3-[4-(氨基甲基)苯基]丙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(103.4 mg)，为粗制的淡黄色泡沫状物，作为粗品用于下一反应。

MS: 290.10 (M+H)+

步骤 6

按照类似于制备实施例16步骤4的方法，用制备实施例23步骤5的化合物制备{(Z)-[(4-{3-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]丙基}苄基)氨基]亚甲基}二氨基甲酸二叔丁酯。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.48 (9H, s), 1.52 (9H, s), 1.97 - 2.07 (2H, m), 2.3 (3H, s), 2.59 - 2.74 (4H, m), 4.6 (2H, d, J = 5.1Hz), 6.55 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.23 (2H, d, J = 8Hz), 8.56 (1H, s), 10.23 (1H, brs), 11.54 (1H, s)。

MS: 532.3 (M+H)+

步骤 7

按照类似于制备实施例2步骤15的方法，用制备实施例23步骤6的化合物制备标题化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.54 - 2.63 (4H, m), 4.34 (2H, d, J = 6.2Hz), 6.75 (1H, s), 7.22 (4H, s), 7.32 (4H, brs), 8.08 (1H, t, J = 5.9Hz), 12.04 (1H, s)。

MS: 332.2 (M+H)+游离的

制备实施例24: 合成N-(4-{3-[4-(2-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}乙基)苯基]丙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺

步骤 1

在20 °C和氮气氛下将MnO₂ (3.80 g)加入N-(4-{3-[4-(羟甲基)苯基]丙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(423 mg)在氯仿(10 ml)和MeOH (0.6 ml)中的溶液中，将混合物搅拌2天。用硅藻土垫过滤反应混合物。将滤液蒸发，得到N-{4-[3-(4-甲酰基苯基)丙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(409.4 mg)，为淡黄色固体，作为粗品用于下一反应。

MS: 289.04 (M+H)+

步骤 2

在20 °C将(乙酯基亚甲基)三苯基正膦(989 mg)加入N-{4-[3-(4-甲酰基苯基)丙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(409.4 mg)在氯仿(8 ml)中的悬浮液中, 将混合物搅拌1小时。蒸发反应混合物。用己烷/乙酸乙酯(1:1-1:2)为洗脱液, 经硅胶柱层析纯化残留物, 得到(2E)-3-(4-{3-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]丙基}苯基)丙烯酸乙酯(463.9 mg), 为淡黄色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.87 - 1.98 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.54 - 2.68 (4H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.58 (1H, d, J = 15.7Hz), 6.76 (1H, s), 7.25 (2H, d, J = 8Hz), 7.58 - 7.68 (3H, m), 12.04 (1H, s)。

MS: 359.2 (M+H)+

步骤 3

在氮气氛下将(2E)-3-(4-{3-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]丙基}苯基)丙烯酸乙酯(100 mg)、MeOH (2 ml)、THF (2 ml)和10 % Pd/C (50 %湿度) (97.6 mg)混合。在20 °C和氢气氛(3 atm)下将混合物搅拌1小时。用硅藻土垫过滤反应混合物, 将滤液真空浓缩, 得到3-(4-{3-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]丙基}苯基)丙酸乙酯(109.8 mg), 为无色油状物, 作为粗品用于下一反应。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.14 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.83 - 1.95 (2H, m), 2.1 (3H, s), 2.52 - 2.62 (6H, m), 2.76 - 2.84 (2H, m), 4.03 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.74 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.13 (2H, d, J = 8Hz), 12.03 (1H, s)。

MS: 361.3 (M+H)+

步骤 4

在0 °C将1N-NaOH (664.394 μl)加入3-(4-{3-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]丙基}苯基)丙酸乙酯(95.8 mg)在二氧六环(958 μl)中的溶液中, 然后在20 °C将混合物搅拌30分钟。真空蒸发挥发物。使残

留物溶于水(20 ml)并用AcOEt (20 ml)冲洗。调节水层的pH=2, 将生成的沉淀物过滤收集, 得到3-(4-{3-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]丙基}苯基)丙酸(79.3 mg), 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.77 - 2 (2H, m), 2.1 (3H, s), 2.43 - 2.65 (6H, m), 2.78 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.75 (1H, s), 7.09 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 12.03 (2H, s)。

MS: 333.3 (M+H)+, 355.1 (M+Na)+

步骤 5

按照类似于制备实施例2步骤13的方法, 用制备实施例24步骤4的化合物制备[2-(4-{3-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]丙基}苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.36 (9H, s), 1.84 - 1.95 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.53 - 2.69 (6H, m), 3.06 - 3.15 (2H, m), 6.74 (1H, s), 6.86 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.1 (4H, s), 12.02 (1H, s)。

MS: 404.2 (M+H)+, 426.2 (M+Na)+

步骤 6

在氮气氛下将[2-(4-{3-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]丙基}苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(36.9 mg)和二氧六环(1 ml)中的4N HCl混合。在25 °C将反应混合物搅拌4小时。真空蒸发挥发物得到白色固体。向DMF (0.9 ml)中的固体内加入N,N-二异丙基乙胺(60.524 μl)和N,N'-二(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒(85.136 mg), 在25 °C将混合物搅拌48小时。蒸发挥发物, 用氯仿/乙酸乙酯(2:1)为洗脱液, 通过制备硅胶薄层层析纯化残留物, 得到((Z)-{[2-(4-{3-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]丙基}苯基)乙基]氨基}亚甲基)二氨基甲酸二叔丁酯(44.6 mg), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.47 (9H, s), 1.5 (9H, s), 1.93 - 2.04 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.56 - 2.71 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.6 - 3.7 (2H, m), 6.53 (1H, s), 7.1 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.33 - 8.42 (1H, m), 11.47 (1H, brs)。

MS: 546.46 (M+H)+

步骤 7

在氮气氛下将((Z)-{[2-(4-{3-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]丙基}苯基)乙基]氨基}亚甲基)二氨基甲酸二叔丁酯(39.1 mg)和二氧六环(2 ml)中的4N HCl混合。在20 °C将反应混合物搅拌14小时。真空除去溶剂。使残留物溶于水,用饱和NaHCO₃水溶液调节溶液的pH=9,用AcOEt:THF=1:1提取,将提取液用MgSO₄干燥并蒸发,得到无色油状物(25 mg)。用氯仿/甲醇(4:1)为洗脱液,通过制备NH-硅胶薄层层析纯化油状物,得到N-(4-{3-[4-(2-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}乙基)苯基]丙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(7.7 mg),为无色油状物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃:CD₃OD=1:1) δ (ppm): 1.98 (2H, quintet, J = 7.6Hz), 2.23 (3H, s), 2.57 - 2.73 (4H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.1Hz), 3.41 (2H, t, J = 7.1Hz), 6.55 (1H, s), 7.15 (4H, s)。

MS: 346.38 (M+H)+

制备实施例25: 合成N-(4-{2-[4-(2-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺

在氮气氛下将((Z)-{[2-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]氨基}亚甲基)二氨基甲酸二叔丁酯(443.1 mg)和1,4-二氧六环溶液(10 ml)中的4N HCl混合。在20 °C将反应混合物搅拌14小时。真空除去溶剂。使残留物溶于水。用饱和碳酸氢钠水溶液使溶液碱化(pH=9)。将沉淀物真空过滤,得到N-(4-{2-[4-(2-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(667.7 mg),为白色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.02 (3H, brs), 2.64 - 2.96 (6H, m), 3.13 - 3.5 (2H, m), 6.55 (1H, brs), 7.14 (4H, s), 8.32 (4H, brs)。

MS: 332.2(M+H)+

制备实施例26: 合成3-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)-N-[氨基(亚氨基)甲基]丙酰胺

步骤 1

在0 °C将1N-NaOH (22.5 ml)加入3-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)丙酸甲酯(2.73 g)在二氧六环(27 ml)中的溶液中,然后在20 °C将混合物搅拌30分钟。真空蒸发挥发物。使残留物溶于水(20 ml)并用AcOEt (20 ml)冲洗。调节水层的pH=2,将生成的沉淀物过滤收集,得到3-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)丙酸(2.672 g),为白色固体。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.43 - 2.56 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.87 (4H, s), 6.73 (1H, s), 7.11 (4H, s), 12.09 (2H, s)。

MS: 319.09 (M+H)+

步骤 2

将1,1'-羰基二咪唑(56 mg)加入3-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)丙酸(100 mg)在DMF (2 ml)中的溶液中。在50 °C将混合物搅拌2小时。在20 °C向混合物中加入盐酸胍(150 mg)、DMF (1 ml)和28 %甲醇钠在MeOH (0.307 ml)中的混合物。在20 °C将反应混合物搅拌15小时,真空浓缩。使残留物溶于水,用1N-HCl调节溶液的pH=8。收集沉淀物。将固体用水、CH₃CN和AcOEt冲洗,得到3-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)-N-[氨基(亚氨基)甲基]丙酰胺(101.3 mg),为白色粉末状物。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.36 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.76 (2H, t, J = 8Hz), 2.86 (4H, s), 6.73 (1H, s), 6.95 (4H, brs), 7.08 (4H, s), 11.99 (1H, brs)。

MS: 360.3 (M+H)+

制备实施例27: 合成N-[4-(2-{4-[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)乙基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

步骤 1

在60 °C将N,N-二甲基甲酰胺(50 ml)中的4-(2-溴代乙基)苯甲醛(40.92 g)滴加入邻苯二甲酰亚胺钾盐(46.2 g)在N,N-二甲基甲酰胺(300 ml)中的溶液中,将混合物搅拌2小时。将反应混合物冷却至20

°C, 然后倾入水中(1.5 L)。过滤收集生成的沉淀物得到黄色固体。使固体溶于氯仿(250 ml)并过滤除去不溶性物质。真空浓缩滤液。将残留物用乙醚冲洗并过滤收集, 得到4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]苯甲醛(19.65 g), 为灰白色固体。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.04 (2H, t, J = 7Hz), 3.88 (2H, t, J = 7Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.75 - 7.89 (6H, m), 9.94 (1H, s)。

MS: 280.1(M+H)+

步骤 2

在氮气氛下将氯化{[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}(三苯基)磷(46.9 mg)和DMF (190 ml)混合, 然后在0 °C将叔丁醇钾(12.8 g)加入悬浮液内。在0 °C将反应混合物搅拌15分钟, 在0 °C将4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]苯甲醛(19.28 g)加入混合物内。在20 °C将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物倾入水中, 过滤收集生成的沉淀物, 得到粗品褐色固体。将褐色固体先用CHCN:IPE=1:1、然后用CHCN冲洗, 得到N-[4-((E)-2-{4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]苯基}乙烯基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(24.88 g), 为米色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.15 (3H, s), 2.94 (2H, t, J = 7.1Hz), 3.83 (2H, t, J = 7.1Hz), 7.12 (1H, d, J = 15.8Hz), 7.14 (1H, d, J = 15.8Hz), 7.16 (1H, s), 7.19 (2H, d, J = 8Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.8 - 7.88 (4H, m), 12.22 (1H, s)。

MS: 418.1 (M+H)+

步骤 3

在氮气氛下将N-[4-((E)-2-{4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]苯基}乙烯基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(24.88 g)、DMF (800 ml)、MeOH (80 ml)、AcOH (8 ml)然后与10 % Pd/C (50 %湿度)(24.4 g)混合。在20 °C和氢气(4 atm)下将混合物搅拌16小时。在反应时间段内每4小时更新催化剂1次。用硅藻土垫过滤反应混合物,

真空浓缩滤液。将残留物用IPE (200 ml)冲洗, 用CHCl₃ /AcOEt (1:1) 为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化。将含目标化合物的部分合并, 减压蒸发。将残留物用IPE (200 ml)冲洗并过滤收集, 得到N-[4-(2-{4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(17.86 g), 为灰白色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.78 - 2.92 (6H, m), 3.79 (2H, t, J = 7.3Hz), 6.66 (1H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.1 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.79 - 7.89 (4H, m), 12.08 (1H, s)。

MS: 420.2 (M+H)⁺, 442.1 (M+Na)⁺

步骤 4

将胍一水合物(2.38 ml)加入N-[4-(2-{4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(2.06 g)在乙腈(20 ml)中的溶液中, 在50 °C将混合物搅拌2小时。蒸发挥发物。向混合物中加入氯仿(10 ml), 过滤除去不溶性物质, 得到粗品淡黄色泡沫状物(1.49 g, 104.8 %)。用CHCl₃ /MeOH (10:0-10:2)为洗脱液, 在NH₂-硅胶上快速柱层析纯化粗品油状物, 得到N-(4-{2-[4-(2-氨基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(1.1304 g), 为淡黄色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.58 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.72 (2H, t, J = 7.1Hz), 2.81 - 2.94 (4H, m), 6.73 (1H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.4Hz)。

MS: 290.2 (M+H)⁺

步骤 5

在氮气氛下将N-(4-{2-[4-(2-氨基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(150 mg)、2-(甲硫基)-4,5-二氢-1H-咪唑-1-羧酸乙酯(117.1 mg)、AcOH (0.6 ml)和EtOH (3 ml)混合, 使混合物回流24小时。将反应混合物冷却至20 °C后, 用AcOEt稀释。用NaHCO₃饱和水溶液使溶液碱化。将生成的沉淀物过滤收集, 得到N-[4-(2-{4-[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)乙基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(111 mg), 为白

色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.76 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.81 - 2.94 (4H, m), 3.37 (2H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.12 - 3.82 (4H, m), 6.71 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 9.84 (1H, brs)。

MS: 358.3 (M+H)+

制备实施例28: 合成N-[4-(2-{4-[2-乙亚氨酰基亚氨基(ethanimidoylamino)乙基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

将N-(4-{2-[4-(2-氨基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(100 mg)、硫代乙亚氨酸甲酯氢碘酸盐(methyl ethanimidothioate hydroiodide) (150.0 mg)和MeOH (2 ml)混合, 在20 °C将混合物搅拌3小时。真空蒸发挥发物。用 CHCl_3 /MeOH (5:0-5:1)为洗脱液在NH-硅胶上快速柱层析纯化残留物, 得到白色泡沫状物。用IPE研磨泡沫状物, 得到N-[4-(2-{4-[2-(乙亚氨酰基亚氨基)乙基]-苯基}乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(97.4 mg), 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.83 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.72 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.8 - 2.93 (4H, m), 3.18 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.69 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)。

MS: 331.3 (M+H)+

制备实施例29: 合成N-[4-(2-{4-[2-(4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基氨基)乙基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺

在氮气氛下将N-(4-{2-[4-(2-氨基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(100 mg)、2-(甲硫基)-4,5-二氢-1,3-噻唑(92.1 mg)、浓HCl (0.04 ml)和2-甲氧基乙醇(1.5 ml)混合, 在120 °C将混合物搅拌24小时。冷却至20 °C后, 使反应混合物溶于水(0.5 ml)中, 用 K_2CO_3 水溶液调节溶液的pH=10, 将生成的沉淀物过滤收集, 得到N-[4-(2-{4-[2-(4,5-二氢-1,3-噻唑-2-基氨基)乙基]苯基}乙基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺(111.47 mg), 为米色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.73 (2H, t, J

= 7.5Hz), 2.82 - 2.93 (4H, m), 3.21 (2H, t, J = 7.1Hz), 3.31 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.82 (2H, t, J = 7.3Hz), 6.73 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.8Hz)。

MS: 375.2 (M+H)+

制备实施例30: 合成N-(4-{2-[4-(2-{[亚氨基(甲基氨基)甲基]氨基}乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺

步骤 1

在氮气氛下使N-(4-{2-[4-(2-氨基乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(200 mg)溶于丙酮(2.8 ml), 然后在0 °C将异硫氰酸苯甲酰酯(93.2 μ l)滴加入溶液中。在20 °C将反应混合物搅拌1小时。将水加入混合物内, 真空过滤沉淀物, 得到粗品黄色固体(237.9 mg, 76%)。用CHCl₃/MeOH (100:0-100:2)为洗脱液, 在硅胶上快速柱层析纯化粗品固体, 得到N-([2-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]氨基)硫代羰基(carbonothioyl)苯甲酰胺(152.8 mg), 为淡黄色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.81 - 2.96 (6H, m), 3.82 (2H, q, J = 6.7Hz), 6.72 (1H, s), 7.15 (2H, d, J = 8Hz), 7.19 (2H, d, J = 8Hz), 7.51 (2H, t, J = 7.7Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.91 (2H, d, J = 7.7Hz), 10.93 (1H, t, J = 5.3Hz), 11.34 (1H, s), 12.09 (1H, s)。

MS: 453.3 (M+H)+, 475.1 (M+Na)+

步骤 2

在0 °C将6N NaOH水溶液(154.7 μ l)滴加入N-([2-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]氨基)硫代羰基苯甲酰胺(140 mg)在EtOH (1.5 ml)中的悬浮液中。在20 °C将反应混合物搅拌2小时, 在0 °C用1N-HCl中和。将沉淀物过滤收集, 得到N-{4-[2-(4-{2-[(氨基硫代羰基)氨基]乙基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(98.6 mg), 为淡黄色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.68 - 2.79

(2H, m), 2.82 - 2.95 (4H, m), 3.12 - 3.65 (2H, m), 6.74 (1H, s), 6.96 (2H, brs), 7.14 (4H, s), 7.46 - 7.71 (1H, m), 12.08 (1H, s).

MS: 349.1 (M+H)⁺, 371.2 (M+Na)⁺

步骤 3

将碘甲烷(10.72 μ l)加入N-{4-[2-(4-{2-[(氨基硫代羰基)氨基]乙基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(50 mg)在MeOH (0.5 ml)中的溶液中, 使混合物回流5小时。蒸发挥发物并用AcOEt使残留物固化。将生成的沉淀物过滤收集, 得到N-[2-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]亚氨基硫代氨基甲酸甲酯氢碘酸盐(71.2 mg), 为无色油状物。

MS: 363.27 (M+H)⁺游离的

步骤 4

在0 °C和氮气氛下将N-[2-(4-{2-[2-(乙酰氨基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}苯基)乙基]亚氨基硫代氨基甲酸甲酯氢碘酸盐(71.2 mg)和2M甲胺的THF溶液(726 μ l)混合。在20 °C将反应混合物搅拌24小时。蒸发挥发物。使残留物溶于水和MeOH, 用饱和NaHCO₃水溶液调节溶液的pH=8。将MeOH蒸发, 然后加入水和AcOEt。将生成的沉淀物过滤收集, 得到N-(4-{2-[4-(2-{[亚氨基(甲氨基)甲基]氨基}乙基)-苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(42.8 mg), 为白色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.02 (3H, s), 2.64 - 2.79 (5H, m), 2.79 - 2.92 (4H, m), 3.32 (2H, t, J = 7.7Hz), 6.53 (1H, s), 7.13 (4H, s), 8.86 (3H, bs)。

MS: 346.3 (M+H)⁺

制备实施例31: 合成2-[4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}乙基)苯基]-N-[氨基(亚氨基)甲基]乙酰胺

步骤 1

在0 °C将溴化叔丁醇钾(1.10 g)加入[4-(羧甲基)苄基](三苯基)磷(1.76 g)在DMF (30 ml)中的溶液中, 在相同温度下将混合物搅拌30分钟。向溶液内加入N-{4-甲酰基-5-[4-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}乙

酰胺(1.00 g) (在制备实施例11步骤6中制备), 在20 °C将混合物搅拌3小时。将反应混合物倾入冰-0.1N-HCl中, 过滤收集生成的沉淀物。使获得的粉末状物溶于1N-NaOH (40 ml)并用AcOEt冲洗。用浓盐酸调节水层的pH=3, 将生成的沉淀物过滤收集, 得到[4-((E)-2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}乙烯基)苯基]乙酸和[4-((Z)-2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲硫基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}乙烯基)苯基]乙酸的混合物(E:Z=1:2) (1.18 g), 为黄色粉末状物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.07 (3Hx2/3, s), 2.11 (3Hx1/3, s), 2.43 (3Hx2/3, s), 2.43 (3Hx1/3, s), 3.54 (2Hx2/3, s), 3.58 (2Hx1/3, s), 3.89 (2Hx2/3, s), 4.23 (2Hx1/3, s), 6.53 (1Hx2/3, d, J = 12.4Hz), 6.63 (1Hx2/3, d, J = 12.4Hz), 7.08 (2Hx2/3, d, J = 8.4Hz), 7.16 (2Hx2/3, d, J = 8Hz), 7.17 (2Hx2/3, d, J = 8.4Hz), 7.22 (4Hx1/3, s), 7.23 (1Hx1/3, d, J = 15.4Hz), 7.26 (2Hx1/3, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2Hx2/3, d, J = 8.1Hz), 7.38 (1Hx1/3, d, J = 15.7Hz), 7.56 (2Hx1/3, d, J = 8Hz), 11.98 (1Hx2/3, s), 12.11 (1Hx1/3, s), 12.41 (1H, brs)。

MS: 439.0 (M+H) $^+$, 461.0 (M+Na) $^+$

步骤 2

按照类似于制备实施例1步骤11的方法, 用制备实施例31步骤1的化合物制备[4-((E)-2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}乙烯基)苯基]乙酸。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.08 (3Hx2/5, s), 2.12 (3Hx3/5, s), 3.18 (3H, s), 3.54 (2Hx2/5, s), 3.58 (2Hx3/5, s), 4.09 (2Hx2/5, s), 4.42 (2Hx3/5, s), 6.54 (1Hx2/5, d, J = 12.4Hz), 6.64 (1Hx2/5, d, J = 12.4Hz), 7.15 (2Hx2/5, d, J = 8Hz), 7.25 (1Hx3/5, d, J = 14.3Hz), 7.26 (2Hx2/5+2Hx3/5, d, J = 8Hz), 7.41 (2Hx2/5, d, J = 8.4Hz), 7.42 (1Hx3/5, d, J = 15.7Hz), 7.54 (2Hx3/5, d, J = 8.4Hz), 7.58 (2Hx3/5, d, J = 8Hz), 7.83 (2Hx2/5, d, J = 8.4Hz), 7.87 (2Hx3/5, d, J = 8Hz), 12.04 (1Hx2/5, s), 12.17 (1Hx3/5, s), 12.4 (1H, s)。

MS: 471.1 (M+H) $^+$, 493.0 (M+Na) $^+$

步骤 3

在氮气氛下将[4-((E)-2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}乙烯基)苯基]乙酸和[4-((Z)-2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}乙烯基)苯基]乙酸(1.010 g)混合物、MeOH (15 ml)、THF (60 ml)然后与10 % Pd/C (50 %湿度) (1.01 g)混合。在20 °C和氢气(4 atm)下将混合物搅拌12小时。用硅藻土垫过滤反应混合物，在氮气氛下向滤液中加入10 % Pd/C (1.01 g)。在20 °C和氢气下(4 atm)将混合物搅拌12小时。用硅藻土垫过滤反应混合物，真空浓缩滤液。将残留物用Et₂O冲洗并过滤收集，得到[4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}乙基)苯基]乙酸(532.8 mg)，为灰白色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.08 (3H, s), 2.85 (4H, s), 3.18 (3H, s), 3.52 (2H, s), 4.01 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8Hz), 7.15 (2H, d, J = 8Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.4Hz), 12.06 (2H, brs)。

MS: 473.2 (M+H)⁺, 495.1 (M+Na)⁺

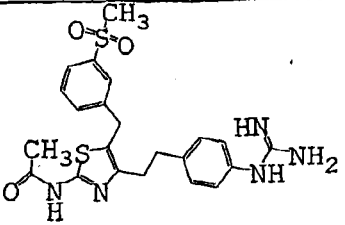
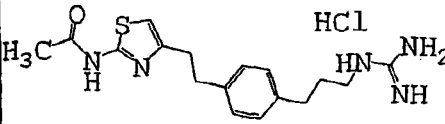
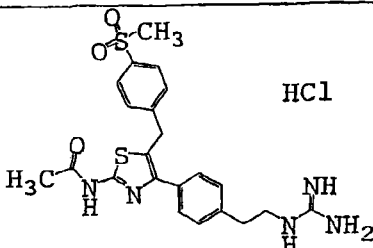
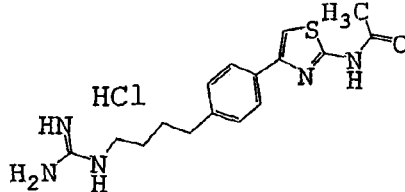
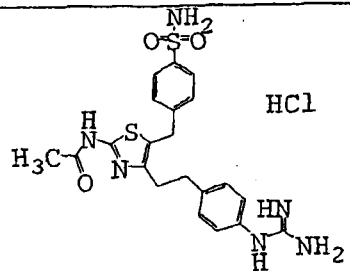
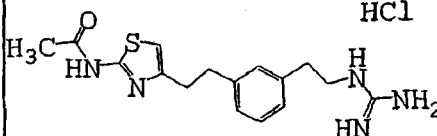
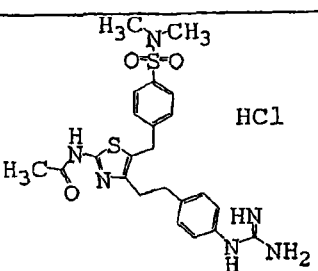
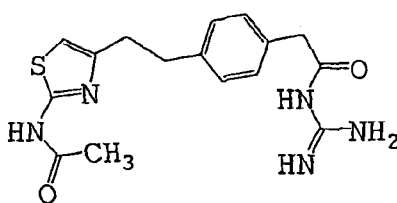
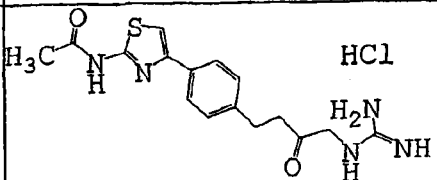
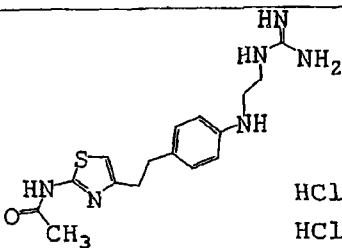
步骤 4

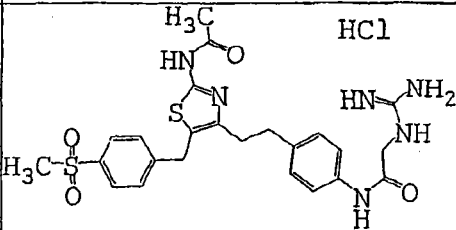
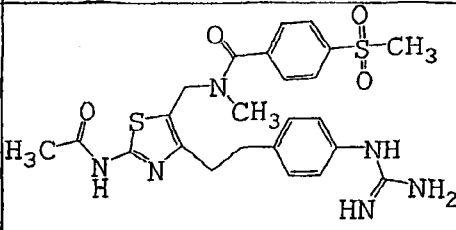
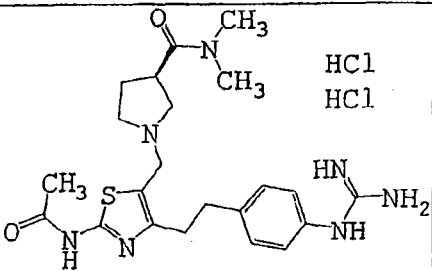
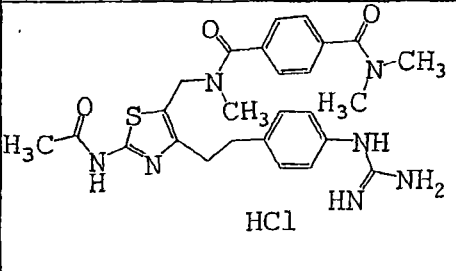
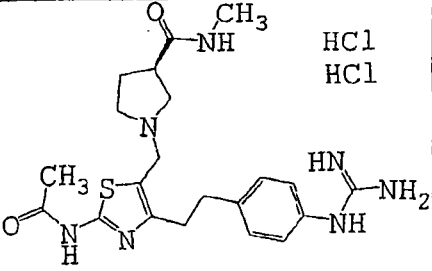
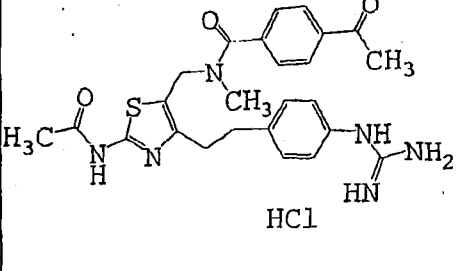
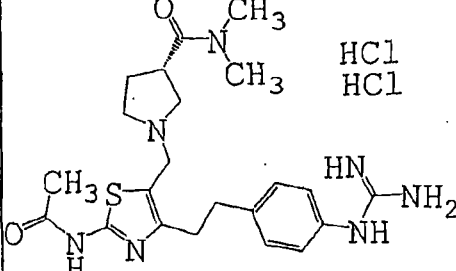
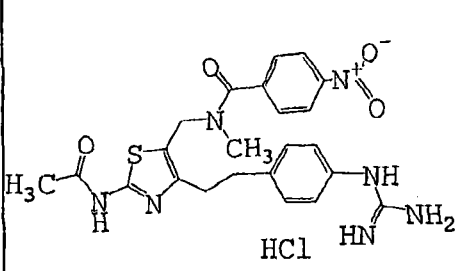
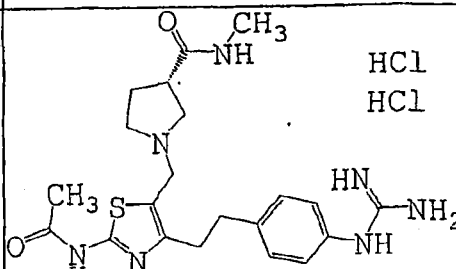
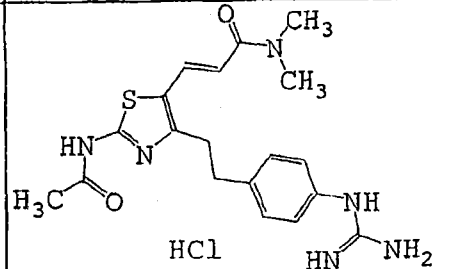
将1,1'-羰基二咪唑(37.7 mg)加入[4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}乙基)苯基]乙酸(100 mg)在DMF (1 ml)中的溶液中。在50 °C将混合物搅拌2小时。在25 °C向混合物中加入盐酸胍(101.1 mg)和28%甲醇钠的MeOH溶液(0.216 ml)的混合物。在25 °C将反应混合物搅拌15小时，真空浓缩。使残留物溶于水，将溶液用1N-HCl调节至pH=8，用AcOEt/MeOH提取。将有机层用MgSO₄干燥并蒸发。将残留物用CHCl₃/MeOH (20:0-20:1)为洗脱液，在硅胶上快速柱层析纯化，用乙醚研磨，得到2-[4-(2-{2-(乙酰氨基)-5-[4-(甲磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-4-基}乙基)苯基]-N-[氨基(亚氨基)甲基]乙酰胺(49.2 mg)，为淡黄色固体。

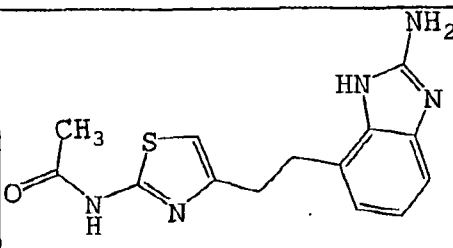
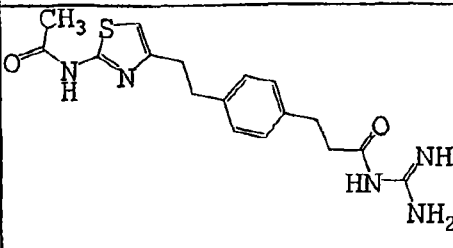
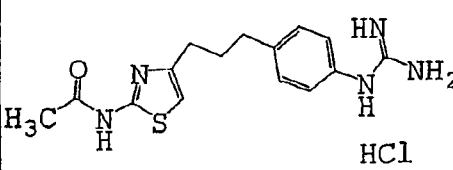
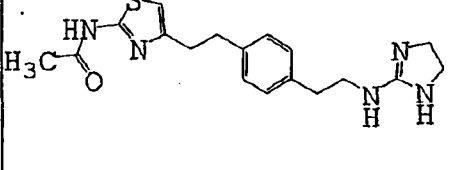
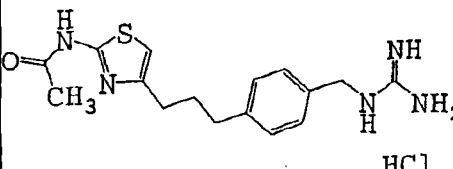
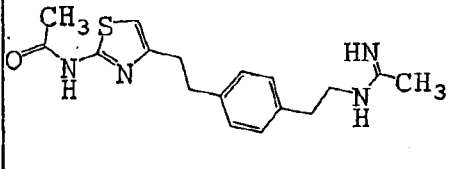
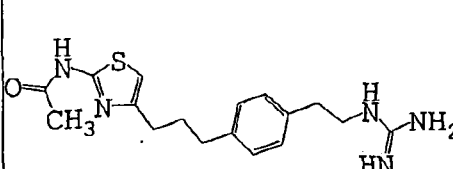
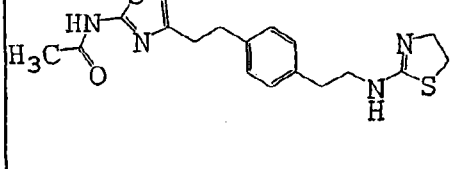
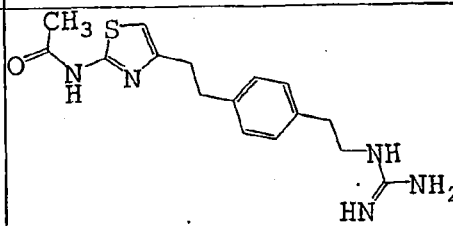
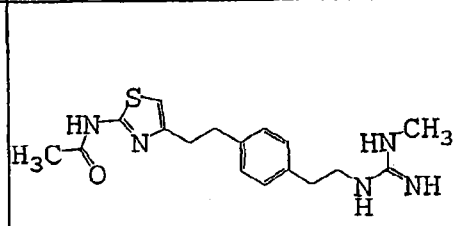
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.07 (3H, s), 2.83 (4H, s), 3.18 (3H, s), 3.36 (2H, s), 4 (2H, s), 6.57 (2H, brs), 7.03 (2H, d, J = 8Hz), 7.12 (2H, d, J = 8Hz), 7.3 (2H, d, J = 8Hz), 7.81 (2H, d, J = 8Hz), 7.82 (2H, brs), 12.03 (1H, brs)。

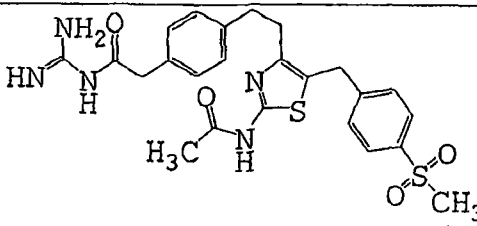
MS: 514.2 (M+H)+

用作VAP-1抑制剂的根据本发明的化合物如下表所列。

No.	结构	No.	结构
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

No.	结构	No.	结构
11	 HCl	16	 HCl
12	 HCl HCl	17	 HCl
13	 HCl HCl	18	 HCl
14	 HCl HCl	19	 HCl
15	 HCl HCl	20	 HCl

No.	结构	No.	结构
21		26	
22		27	
23		28	
24		29	
25		30	

No.	结构
31	

实施例1

本发明化合物对人 VAP-1 酶(SSAO)活性的抑制作用。

用 ^{14}C -苄胺为人造底物通过放射化学-酶分析法检测人血浆中 VAP-1 酶(SSAO)的活性。在室温下, 将对照化合物(参考实施例 1)与用血浆制备的酶悬浮液一起在 96 孔微量培养板中预培养 30 分钟。然后在 37°C 使酶悬浮液与 ^{14}C -苄胺($2 \times 10^{-5} \text{ mol/l}$ 终浓度)以 $50 \mu\text{l}$ 的终体积培养 1 小时。加入 2 mol/l ($50 \mu\text{l}$) 柠檬酸终止酶反应。将氧化的产物直接提取入 $200 \mu\text{l}$ 甲苯闪烁液内, 用闪烁光谱计测定其放射性。抑制作用以 IC_{50} ($\mu\text{mol/l}$) 值表示。

测试化合物(即本发明化合物)与对照化合物抑制人血浆 SSAO 酶活性的比较如表 1 所示。

表 1. 测试化合物的抑制作用(IC_{50} 值, μM)

化合物	人血浆 SSAO
参考实施例 1 (对照)	0.033
制备实施例 1	0.016
制备实施例 3	0.0045
制备实施例 7	0.015
制备实施例 9	0.0026
制备实施例 12	0.019
制备实施例 14	0.014
制备实施例 16	0.012
制备实施例 19	0.032

制备实施例 25	0.0057
----------	--------

工业适用性

本发明提供用作VAP-1抑制剂的式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其药学上可接受的盐、药用组合物、预防或治疗VAP-1相关疾病特别是黄斑水肿(例如糖尿病性黄斑水肿和非糖尿病性黄斑水肿)的方法等，该方法包括将足够量的治疗患VAP-1相关疾病患者的VAP-1抑制剂给药于有需要的患者。

本申请是基于在澳大利亚提交的临时专利申请号2004904196，其内容通过引用全部结合到本文中。