(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101626685 B
(45)授权公告日 2013.03.13

(21)申请号 200880007302.4

(22)申请日 2008.01.11

(30)优先权数据
60/884,710 2007.01.12 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2009.09.07

(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2008/050833 2008.01.11

(87)PCT申请的公布数据
WO2008/089052 EN 2008.07.24

(73)专利权人 史密丝克莱恩比彻姆公司
地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 安东尼·N·肖 凯文·J·达菲
威廉·H·米勒
安德烈亚·K·迈尔斯
迈克尔·N·齐默尔曼

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 孔宪静

(51)Int.Cl.
C07D 237/24(2006.01)
C07D 401/10(2006.01)
C07D 409/04(2006.01)
C07D 417/06(2006.01)
A01N 43/58(2006.01)
A61K 31/50(2006.01)
A61P 7/06(2006.01)

(56)对比文件
US 2004/0063709 A1,2004.04.01,权利要求1-28.
CN 1107144 A,1995.08.23,权利要求1-24,实例1-289.
US 2006/0276477 A1,2006.12.07,权利要求1-29.

审查员 李冠琼

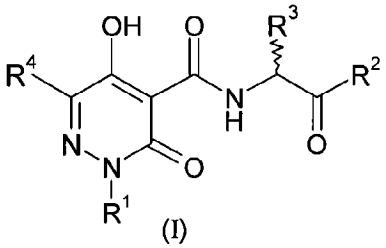
权利要求书 1 页 说明书 93 页

(54)发明名称

N-取代的甘氨酸衍生物:羟化酶抑制剂

(57)摘要

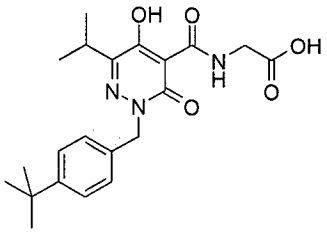
在此说明的本发明涉及某些式(I)的哒嗪二酮N-取代的甘氨酸衍生物,其为HIF脯氨酰羟化酶的拮抗剂,以及其用于治疗受益于抑制此酶的疾病,例如贫血症。



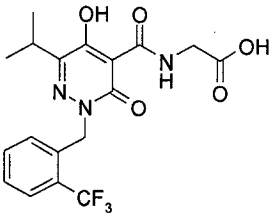
(I)

CN 101626685 B

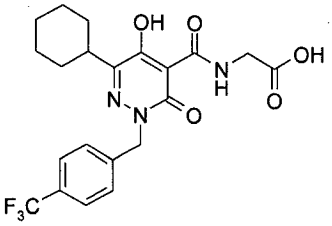
1. 选自下列的化合物：



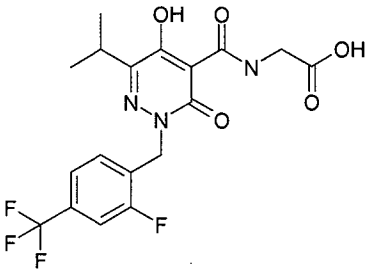
;



;



;



或其盐。

2. 药物组合物，其包括权利要求 1 的化合物以及可药用赋形剂。

3. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗人贫血症的药物中的用途。

4. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗人缺血的药物中的用途。

N- 取代的甘氨酸衍生物 :羟化酶抑制剂

[0001] 发明技术领域

[0002] 本发明涉及为 HIF 脯氨酰羟化酶 (prolyl hydroxylases) 抑制剂的某些杂芳香 N- 取代的甘氨酸衍生物,以及由此具有在治疗受益于抑制此酶的疾病 (例如贫血症) 中的用途。

[0003] 发明背景

[0004] 当红细胞降低或异常时,其导致血液中氧含量减低,从而贫血症发生。贫血症通常出现在癌症患者,特别是那些接受化疗的患者中。贫血症通常可在中年以上人群,患有肾病的患者,以及与慢性病相关的广泛的疾病中观察到。

[0005] 通常,贫血症是由于红细胞生成素 (Epo) 生成的降低,从而妨碍了红血球生成 (红细胞的成熟) 而造成的。Epo 生成可通过抑制调节低氧诱导因子 (HIF) 的脯氨酰羟化酶来增加。

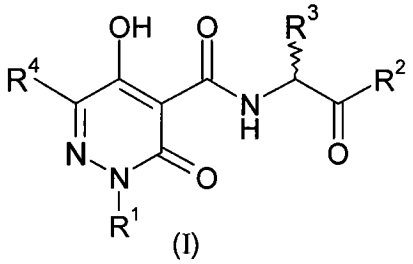
[0006] 一种增加红细胞生成素 (Epo) 生成的策略为稳定并由此增加 HIF 的转录活性。在含氧量正常的情况下,HIF-α 亚单位 (HIF-1α、HIF-2α 和 HIF-3α),通过脯氨酰羟化酶 (EGLN1,2,3) 对脯氨酸残基的羟基化作用,被蛋白体快速地降解。脯氨酸羟基化作用使得与 Von Hippel Lindau(VHL) 蛋白 (E3 泛素连接酶的成分) 相互作用。这导致了 HIF-α 的泛素化作用,以及随后的降解作用。在含氧量低的情况下,脯氨酰羟化酶抑制活性被抑制,因此 HIF-α 亚单位被稳定,且 HIF- 响应基因,包括 Epo 被转录。因此,抑制脯氨酰羟化酶导致 HIF-α 水平增加,从而增加了 Epo 的生成。

[0007] 本发明的化合物提供了一种抑制这些羟化酶,增加 Epo 生成,从而治疗贫血症的方法。通过给药这些化合物缺血、中风和细胞保护作用也是有益的。

[0008] 发明概述

[0009] 在第一方面,本发明涉及式 (I) 化合物,或其可药用盐或溶剂合物 :

[0010]



(I)

[0011] 其中 :

[0012] R^1 选自氢、$-NR^5R^6$、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 链烯基、C_2-C_{10} 炔基、C_3-C_8 环烷基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_3-C_8$ 环烷基、C_5-C_8 环烯基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_5-C_8$ 环烯基、C_3-C_8 杂环烷基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_3-C_8$ 杂环烷基、芳基、C_1-C_{10} 烷基 - 芳基、杂芳基和 C_1-C_{10} 烷基 - 杂芳基 ;

[0013] R^4 选自氢、$COOR^9$、$CONR^7R^8$、$-NR^5R^6$、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 链烯基、C_2-C_{10} 炔基、C_3-C_8 环烷基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_3-C_8$ 环烷基、C_5-C_8 环烯基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_5-C_8$ 环烯基、C_3-C_8 杂环烷基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_3-C_8$ 杂环烷基、芳基、C_1-C_{10} 烷基 - 芳基、杂芳基和 C_1-C_{10} 烷基 - 杂芳基 ;

[0014] R^2 为 $-NR^7R^8$ 或 $-OR^9$;

[0015] R^3 为 H 或 C_1-C_4 烷基；

[0016] R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、C_1-C_{10} 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_1-C_{10} 烷基 -C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 杂环烷基、C_1-C_{10} 烷基 -C_3-C_8 杂环烷基、芳基、C_1-C_{10} 烷基 - 芳基、杂芳基、C_1-C_{10} 烷基 - 杂芳基、-CO(C_1-C_4 烷基）、-CO(C_3-C_6 环烷基）、-CO(C_3-C_6 杂环烷基）、-CO（芳基）、-CO（杂芳基）和 -SO_2(C_1-C_4 烷基）；或 R^5 和 R^6 与其相连的氮一起形成任选含有一个选自氧、氮和硫的其它杂原子的 5- 或 6- 或 7- 元饱和环；

[0017] R^7 和 R^8 各自独立地选自氢、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 链烯基、C_2-C_{10} 炔基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 杂环烷基、芳基和杂芳基；

[0018] R^9 为 H 或阳离子，或 C_1-C_{10} 烷基，其为未被取代的或被一个或多个独立地选自下列的取代基所取代：C_3-C_6 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；且

[0019] 其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9 的任一碳原子或杂原子为未被取代的或若可能被一个或多个独立地选自下列的取代基所取代：C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、卤素、-OR^{10}、-NR^5R^6、氰基、硝基、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-SR^{10}、-S(O)R^{10}、-$S(O)_2R^{10}$、-NR^5R^6、-$CONR^5R^6$、-N(R^5)C(O)R^{10}、-N(R^5)C(O)OR^{10}、-$OC(O)NR^5R^6$、-N(R^5)C(O)NR^5R^6、-$SO_2NR^5R^6$、-N(R^5)SO_2R^{10}、C_1-C_{10} 链烯基、C_1-C_{10} 炔基、C_3-C_6 环烷基、C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基；其中 R^5 和 R^6 与上述定义相同且 R^{10} 为氢、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 链烯基、C_2-C_{10} 炔基、-CO(C_1-C_4 烷基）、-CO（芳基）、-CO（杂芳基）、-CO(C_3-C_6 环烷基）、-CO(C_3-C_6 杂环烷基）、-SO_2(C_1-C_4 烷基）、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 杂环烷基、C_6-C_{14} 芳基、C_1-C_{10} 烷基 - 芳基、杂芳基或 C_1-C_{10} 烷基 - 杂芳基。

[0020] 在本发明的第二方面，提供式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物，其用于哺乳动物治疗，例如治疗贫血症。此治疗方法的实例为通过抑制 HIF 脯氨酰羟化酶来治疗由红细胞生成素 (Epo) 生成增加引起的贫血症的方法，其包括以足够增加 Epo 生成的量向有此需要的患者给药单独或与可药用的一种或多种赋形剂混合的式 (I) 化合物。

[0021] 在本发明的第三方面，提供药物组合物，其包含式 (I) 化合物或其盐、溶剂合物等，以及一种或多种可药用载体、稀释剂和赋形剂。

[0022] 在第四方面，提供式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物在制备用于通过抑制 HIF 脯氨酰羟化酶来治疗该酶介导的疾病的药物中的用途，所述疾病如贫血症可通过抑制 HIF 脯氨酰羟化酶来治疗。

[0023] 发明详述

[0024] 为了避免歧义，除非另有说明，术语“被取代”是指被一个或多个指定基团所取代。在当基团可选自许多可选择的基团的情况下，该选择的基团可相同或不同。

[0025] 术语“独立地”是指当多于一个取代基选自许多可能的取代基时，那些取代基可相同或不同。

[0026] “有效量”是指由研究人员或临床医师寻求的引起组织、系统、动物或人的生理或医学响应的药物或药剂的量。此外，术语“治疗有效量”是指，与还没有接受此量的相应患者相比，导致改善的治疗、痊愈、预防或减轻疾病、病症或副作用，或降低疾病或病症的发展速度的任何量。在其范围内该术语也包括有效提高正常生理学功能的量。

[0027] 在此使用的术语“烷基”是指具有指定碳原子数的直链或支链烃基，因此例如，在此使用的术语“C_1-C_4 烷基”和“C_1-C_{10} 烷基”是指分别具有至少 1 且至多 4 或 10 个碳原子的烷基。本发明中所使用的此类支链或直链烷基的实例包括，但不限于，甲基、乙基、正丙

基、异丙基、异丁基、正丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基，和正癸基，和后面 5 个正烷烃的支链类似物。

[0028] 当使用术语“链烯基”（或“亚链烯基”）时，其指的是含有指定数目碳原子和至少 1 个至多 5 个碳 - 碳双键的直链或支链烃链。实例包括乙烯基（或亚乙烯基）和丙烯基（或亚丙烯基）。

[0029] 当使用术语“炔基”（或“亚炔基”）时，其指的是含有指定数目碳原子和至少 1 个至多 5 个碳 - 碳叁键的直链或支链烃链。实例包括乙炔基（或亚乙炔基）和丙炔基（或亚丙炔基）。

[0030] 当使用“环烷基”时，其指的是含有指定数目碳原子的非芳香的、饱和的、环状的烃环。因此，例如，术语“C_3-C_8 环烷基”是指具有 3-8 个碳原子的非芳香的环状的烃环。在本发明中所用的示例性的“C_3-C_8 环烷基”基团包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0031] 术语“C_5-C_8 环烯基”是指具有指定数目碳原子和至多 3 个碳 - 碳双键的非芳香的单环碳环。示例性的“环烯基”包括环戊烯基和环己烯基。

[0032] 当使用“C_3-C_8 杂环烷基”时，其是指含有指定数目环原子的非芳香杂环，其为饱和的或具有一个或多个不饱和度，且含有一个或多个选自 O、S 和 / 或 N 的杂原子。此类环可任选稠合至一个或多个其它“杂环”或环烷基环上。“杂环”基团的实例包括，但不限于，氮杂环丙烷、硫杂环丙烷、氧杂环丙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷 (oxetane)、硫杂环丁烷 (thietane)、四氢呋喃、吡喃、1,4- 二噁烷、1,3- 二噁烷、哌啶、哌嗪、2,4- 哌嗪二酮、吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、吗啉、硫代吗啉、四氢噻喃、四氢噻吩等。

[0033] “芳基”是指任选取代的单环和多碳环的未稠合的或稠合的基团，且其具有 6 至 14 个碳原子以及至少 1 个符合 Hückel 规则的芳环。芳基的实例为苯基、联苯基、萘基、蒽基、菲基等。

[0034] “杂芳基”是指任选取代的芳香的单环或多碳环稠合的环体系，其中至少 1 个环符合 Hückel 规则，且其具有指定数目的环原子，以及该环含有至少 1 个选自 N、O 和 / 或 S 的杂原子。“杂芳基”的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、氧代 - 吡啶基 (oxo-pyridyl)、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪 基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基和吲唑基。

[0035] 术语“任选”是指随后描述的一个或多个事件可能或不可能发生，并且既包括一个或多个事件均发生，也包括一个或多个事件不发生。

[0036] 术语“溶剂合物”指的是由溶质和溶剂形成的可变的化学计量的络合物。用于本发明目的的此类溶剂不可干扰溶质的生物活性。合适的溶剂的实例包括，但不限于，水、甲醇、乙醇和乙酸。优选使用的溶剂为可药用溶剂。合适的可药用溶剂的实例包括，但不限于，水、乙醇和乙酸。最优选使用的溶剂为水。

[0037] 此处，术语“可药用盐”指的是保留主题化合物所需的生理活性并显示最小的不需要的毒性作用的盐。这些可药用盐可以在化合物的最后分离和纯化期间原位制备，或通过单独地将以其游离酸或游离碱的形式的纯化的化合物分别与合适的碱或酸反应来制备。

[0038] 在某些实施方案中，根据式 I 的化合物可含有足以形成盐的酸性官能团。代表性

的盐包括可药用金属盐如钠、钾、锂、钙、镁、铝和锌盐；可药用金属阳离子如钠、钾、锂、钙、镁、铝和锌的碳酸盐和碳酸氢盐；可药用有机伯胺、仲胺和叔胺，包括脂肪胺、芳香胺、脂肪二胺和羟基烷基胺，如甲胺、乙胺、2- 羟基乙基胺、二乙胺、三乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺和环己基胺。

[0039] 在某些实施方案中，根据式 (I) 的化合物可含有碱性官能团，并因此通过用合适的酸处理能够形成可药用酸加成盐。合适的酸包括可药用无机酸和可药用有机酸。代表性的可药用酸加成盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、甲基硝酸盐 (methylnitrate)、硫酸盐、硫酸氢盐、氨基磺酸盐、磷酸盐、乙酸盐、羟基乙酸盐、苯基乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、异丁酸盐、戊酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、丙烯酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、水杨酸盐、对氨基水杨酸盐、乙醇酸盐、乳酸盐、庚酸盐、邻苯二甲酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、扁桃酸盐、单宁酸盐、甲酸盐、硬脂酸盐、抗坏血酸盐、棕榈酸盐、油酸盐、丙酮酸盐、双羟萘酸盐 (pamoate)、丙二酸盐、月桂酸盐、戊二酸盐、谷氨酸盐、依托酸盐 (estolate)、甲磺酸盐、乙磺酸盐、2- 羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、对氨基苯磺 酸盐、对甲苯磺酸盐和萘 -2- 磺酸盐。

[0040] 尤其有意义的一组化合物为下述化合物，其中：

[0041] R^1 选自氢、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 链烯基、C_2-C_{10} 炔基、C_3-C_8 环烷基、C_1-C_{10} 烷基 -C_3-C_8 环烷基、C_5-C_8 环烯基、C_1-C_{10} 烷基 -C_5-C_8 环烯基、C_3-C_8 杂环烷基、C_1-C_{10} 烷基 -C_3-C_8 杂环烷基、芳基、C_1-C_{10} 烷基 - 芳基、杂芳基和 C_1-C_{10} 烷基 - 杂芳基；

[0042] R^4 选自氢、$COOR^9$、$CONR^7R^8$、$-NR^5R^6$、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 链烯基、C_2-C_{10} 炔基、C_3-C_8 环烷基、C_1-C_{10} 烷基 -C_3-C_8 环烷基、C_5-C_8 环烯基、C_1-C_{10} 烷基 -C_5-C_8 环烯基、C_3-C_8 杂环烷基、C_1-C_{10} 烷基 -C_3-C_8 杂环烷基、芳基、C_1-C_{10} 烷基 - 芳基、杂芳基和 C_1-C_{10} 烷基 - 杂芳基；

[0043] R^2 为 $-NR^7R^8$、$-OR^9$；

[0044] R^3 为 H 或 C_1-C_4 烷基；

[0045] R^9 为 H 或阳离子，或 C_1-C_{10} 烷基，其为未被取代的或被一个或多个独立地选自下列的取代基所取代：C_3-C_6 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；且

[0046] 其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^9 的任一碳原子或杂原子为未被取代的或若可能被一个或多个独立地选自下列的取代基所取代：C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、卤素、$-OR^{10}$、$-NR^5R^6$、氰基、硝基、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-NR^5R^6$、$-CONR^5R^6$、$-N(R^5)C(O)R^{10}$、$-N(R^5)C(O)OR^{10}$、$-OC(O)NR^5R^6$、$-N(R^5)C(O)NR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$-N(R^5)SO_2R^{10}$、C_1-C_{10} 链烯基、C_1-C_{10} 炔基、C_3-C_6 环烷基、C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基，其中 R^5 和 R^6 与上述定义相同且 R^{10} 为氢、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 链烯基、C_2-C_{10} 炔基、$-CO(C_1$-C_4 烷基)、-CO(芳基)、-CO(杂芳基)、$-CO(C_3$-C_6 环烷基)、$-CO(C_3$-C_6 杂环烷基)、$-SO_2(C_1$-C_4 烷基)、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 杂环烷基、C_6-C_{14} 芳基、C_1-C_{10} 烷基 - 芳基、杂芳基或 C_1-C_{10} 烷基 - 杂芳基；

[0047] 或其可药用盐或溶剂合物。

[0048] 尤其有意义的另一组化合物为下述化合物，其中：

[0049] R^1 选自氢、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 链烯基、C_2-C_{10} 炔基、C_3-C_8 环烷基、C_1-C_{10} 烷基 -C_3-C_8 环烷基、C_5-C_8 环烯基、C_1-C_{10} 烷基 -C_5-C_8 环烯基、C_3-C_8 杂环烷基、C_1-C_{10} 烷基 -C_3-C_8 杂环烷基、芳基、C_1-C_{10} 烷基 - 芳基、杂芳基和 C_1-C_{10} 烷基 - 杂芳基；

[0050] R^4 选自氢、$COOR^9$、$CONR^7R^8$、$-NR^5R^6$、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 链烯基、C_2-C_{10} 炔基、C_3-C_8 环烷基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_3-C_8$ 环烷基、C_5-C_8 环烯基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_5-C_8$ 环烯基、C_3-C_8 杂环烷基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_3-C_8$ 杂环烷基、芳基、C_1-C_{10} 烷基 - 芳基、杂芳基和 C_1-C_{10} 烷基 - 杂芳基；

[0051] R^2 为 $-NR^7R^8$、$-OR^9$；

[0052] R^3 为 H；

[0053] R^9 为 H 或阳离子；

[0054] 其中 R^1、R^2、R^3、R^4 的任一碳原子或杂原子为未被取代的或若可能被一个或多个独立地选自下列的取代基所取代：C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、卤素、$-OR^{10}$、$-NR^5R^6$、氰基、硝基、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-NR^5R^6$、$-CONR^5R^6$、$-N(R^5)C(O)R^{10}$、$-N(R^5)C(O)OR^{10}$、$-OC(O)NR^5R^6$、$-N(R^5)C(O)NR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$-N(R^5)SO_2R^{10}$、C_1-C_{10} 链烯基、C_1-C_{10} 炔基、C_3-C_6 环烷基、C_3-C_6 杂环烷基、芳基或杂芳基，其中 R^5 和 R^6 与上述定义相同且 R^{10} 为氢、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 链烯基、C_2-C_{10} 炔基、$-CO(C_1-C_4$ 烷基）、-CO（芳基）、-CO（杂芳基）、$-CO(C_3-C_6$ 环烷基）、$-CO(C_3-C_6$ 杂环烷基）、$-SO_2(C_1-C_4$ 烷基）、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 杂环烷基、C_6-C_{14} 芳基、C_1-C_{10} 烷基 - 芳基、杂芳基和 C_1-C_{10} 烷基 - 杂芳基；

[0055] 或其可药用盐。

[0056] 尤其有意义的另一组化合物为下列化合物，其中：

[0057] R^1 选自氢、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 链烯基、C_2-C_{10} 炔基、C_3-C_8 环烷基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_3-C_8$ 环烷基、C_5-C_8 环烯基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_5-C_8$ 环烯基、C_3-C_8 杂环烷基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_3-C_8$ 杂环烷基、芳基、C_1-C_{10} 烷基 - 芳基、杂芳基和 C_1-C_{10} 烷基 - 杂芳基；

[0058] R^4 选自氢、$COOR^9$、$CONR^7R^8$、$-NR^5R^6$、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 链烯基、C_2-C_{10} 炔基、C_3-C_8 环烷基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_3-C_8$ 环烷基、C_5-C_8 环烯基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_5-C_8$ 环烯基、C_3-C_8 杂环烷基、C_1-C_{10} 烷基 $-C_3-C_8$ 杂环烷基、芳基、C_1-C_{10} 烷基 - 芳基、杂芳基和 C_1-C_{10} 烷基 - 杂芳基；

[0059] R^2 为 $-OR^9$；

[0060] R^3 为 H；

[0061] R^9 为 H 或阳离子；

[0062] 其中 R^1、R^4 的任一碳原子或杂原子为未被取代的或若可能被一个或多个独立地选自下列的取代基所取代：C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、卤素、$-OR^{10}$、$-NR^5R^6$、氰基、硝基、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-NR^5R^6$、$-CONR^5R^6$、$-N(R^5)C(O)R^{10}$、$-N(R^5)C(O)OR^{10}$、$-OC(O)NR^5R^6$、$-N(R^5)C(O)NR^5R^6$、$-SO_2NR^5R^6$、$-N(R^5)SO_2R^{10}$、C_1-C_{10} 链烯基、C_1-C_{10} 炔基、C_3-C_6 环烷基、C_3-C_6 杂环烷基、芳基或杂芳基，其中 R^5 和 R^6 与上述定义相同且 R^{10} 为氢、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_{10} 链烯基、C_2-C_{10} 炔基、$-CO(C_1-C_4$ 烷基）、-CO（芳基）、-CO（杂芳基）、$-CO(C_3-C_6$ 环烷基）、$-CO(C_3-C_6$ 杂环烷基）、$-SO_2(C_1-C_4$ 烷基）、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 杂环烷基、C_6-C_{14} 芳基、C_1-C_{10} 烷基 - 芳基、杂芳基和 C_1-C_{10} 烷基 - 杂芳基；

[0063] 或其可药用盐。

[0064] 其它有意义的化合物为下述化合物，其中：

[0065] R^1 为 2- 氟 -4- 溴苄基、4- 溴苄基、4-（卤代苯基）苄基、2- 氟 -4-（卤代苯基）苄基、2- 氟 -4- 三氟甲基苄基、4- 三氟甲基苄基或 2- 氟 -4-(C_1-C_4 烷氧基苯基）苄基；

[0066] R^2 为 OH；

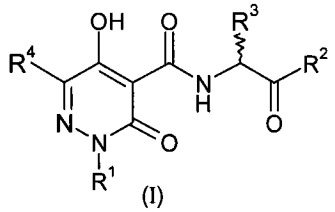
[0067] R^3 为 H；

[0068] R^4 为异丙基、叔丁基或环己基；

[0069] 或其可药用盐。

[0070] 制备式 (I) 化合物的方法也包括在本发明的范围内。为了说明，制备式 (I) 化合物的方法：

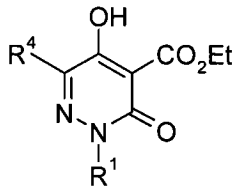
[0071]



(I)

[0072] 其中 R^1、R^2、R^3 和 R^4 与对于式 (I) 的上述定义相同，该方法包括在适宜的溶剂如 2- 甲氧基乙醇中，在常规的热条件下 (thermal condition) 或通过微波辐射，用 α - 氨基酸钠盐处理式 A 化合物，形成其中 R^2 为 -OH 的式 (I) 化合物，

[0073]

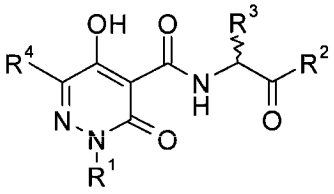


A

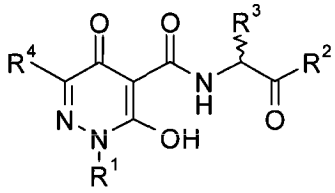
[0074] 其中 R^1 和 R^4 与式 (I) 中的那些基团相同。

[0075] 对于本领域的技术人员可以理解的是，式 (I) 化合物可以存在一个或多个互变异构形式，如：

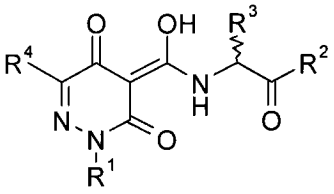
[0076]



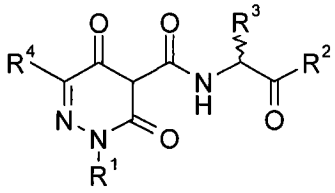
(IA)



(IB)



(IC)



(ID)

[0077] 此处描述的化合物的所有的互变异构形式，包括其混合物，都包括在本发明的范围内。通常，此处示例性的化合物已经基于式 (IA) 的互变异构体的结构确定了名称。应当理解的是，任何对于本发明的命名的化合物的引用都包括了命名化合物的所有的互变异构体以及该命名化合物的互变异构体的混合物。

[0078] 式 (I) 化合物可以以结晶或非结晶形式制备，如果为结晶形式，可任选被溶剂化，

例如为水合物。本发明在其范围内包括化学计量的溶剂合物（例如水合物）以及含有可变量的溶剂（例如水）的化合物。

[0079] 此处描述的某些化合物可能含有一个或多个手性原子，或者可能以两个对映异构体存在。下面所要求保护的化合物包括对映异构体的混合物，以及纯的对映异构体，或对映异构体富含的混合物。也包括在本发明范围内的有式（I）表示的或下面要求保护的化合物的单个异构体，以及其完全或部分平衡的混合物。本发明也包括所要求保护的化合物的各个异构体，其为与其中一个或多个手性中心反转的异构体的混合物的形式。同样地，应当理解，所要求保护的化合物的任一互变异构体以及互变异构体的混合物也包括在上文 所公开的或下文要求保护的式（I）化合物的范围内。

[0080] 当存在不同的异构体形式时，它们彼此之间可通过常规方法分离或拆分，或任何给定的异构体可通过常规合成方法或通过立体定向合成或不对称合成来得到。

[0081] 对于在治疗中使用，式（I）化合物，和其盐、溶剂合物等作为纯制剂给药也是可能的，亦即，不含其它载体，但更常规的实践是活性成分与载体或稀释剂混合而存在。因此，本发明还提供药物组合物，其包含式（I）化合物和其盐，溶剂合物等，以及一种或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂。该式（I）化合物和其盐、溶剂合物等如上所描述。该一种或多种载体、稀释剂或赋形剂必须是在与制剂的其它成分相容的意义上是可接受的，并且对其受治疗者无害。根据本发明的另一方面，还提供制备药物制剂的方法，该方法包括将式（I）化合物、或其盐、溶剂合物等与一种或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂混合。

[0082] 对于本领域中技术人员会理解的是，式（I）化合物的某些保护的衍生物，其可在最终的脱保护阶段前得到，其可以如此不具有药理学活性，但是一些的情况下，其可口服给药或肠胃外给药，然后在体内代谢形成药理学活性的本发明的化合物。因此，此类衍生物可称为“前药”。此外，本发明的某些化合物可作为本发明其它化合物的前药。本发明化合物的所有保护的衍生物和前药都包括在本发明的范围内。本发明化合物的适宜的前药的实例描述于 Drugs of Today，Volume 19，Number 9，1983，pp 499-538 和 Topics inChemistry，第 31 章，pp306-316 以及 H. Bundgaard，Elsevier，“Design ofProdrugs”，1985，第 1 章（将其在此引入作为参考）。本领域中技术人员还可以理解的是，本领域技术人员已知为“前 - 基团 (pro-moieties)”（例如描述于 H. Bundgaard 的“Design of Prodrugs”（将其在此引入作为参考））的某些基团可以置于合适的官能团 (functionalities) 上，当此类官能团存在于本发明的化合物内时。本发明化合物的优选的前药包括 :酯、碳酸酯、半酯、磷酸酯、硝酸酯、硫酸酯、亚砜、酰胺、氨基甲酸酯、偶氮化合物、磷酰胺、糖苷、醚、缩醛和缩酮。

[0083] 药物组合物可以以每单位剂量 (per unti dose) 含有预定量的活性成分的单位剂型存在。此类单位剂量可含有，例如，0.5mg 至 1g，优选 1mg 至 700mg，更优选 5mg 至 100mg 的式（I）化合物，其取决于正在治疗的病症、 给药途径和患者的年龄、体重和情况，或药物组合物可以以每单位剂量含有预定量的活性成分的单位剂型存在。优选的单位剂量组合物为那些含有如上所述的日剂量或亚剂量的活性成分，或其合适的部分的活性成分的组合物。此外，此类药物组合物可以通过药学领域中任何已知的方法制备。

[0084] 药物组合物可适于通过任何合适的途径给药，例如通过口服（包括口含或舌下）、直肠、鼻内、局部（包括口含、舌下或透皮）、阴道内或肠胃外（包括皮下、肌内、静脉内或透皮）途径给药。此类组合物可通过药学领域中任何已知的方法来制备，例如通过将式（I）

化合物与一种或多种载体或赋形剂一起混合来制备。

[0085] 适于口服给药的药物组合物可以以独立的单位存在，如胶囊或片剂；粉剂或颗粒剂；在含水或非水液体中的溶液或悬浮液；可食用泡沫状物（ediblefoams）或泡沫（whips）；或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[0086] 胶囊可通过制备如上所述的粉末混合物并填充至成型的明胶壳中来制备。可以将助流剂和润滑剂如胶态二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇加至粉末混合物中，然后进行填充操作。也可以加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠，从而当摄取胶囊时以改善药物的可利用率。

[0087] 此外，当需要或必须时，也可以将合适的粘结剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入到该混合物中。合适的粘结剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β－乳糖、玉米甜味剂、天然和合成胶如阿拉伯胶、黄芪胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。在这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括，但不限于，淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原酸胶等。片剂例如通过制备粉末混合物、造粒或预压片、加入润滑剂和崩解剂，以及压制成片来制备。粉末混合物通过将适宜粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或基质混合，以及任选与粘结剂如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯基吡咯烷酮，溶液延缓剂（solution retardant）如石蜡，吸收加速剂（resorption accelerator）如季盐和／或吸收剂（absorption agent）如膨润土、高岭土或磷酸氢钙（dicalcium phosphate）混合制备。该粉末混合物可使用片剂成型模具通过添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来造粒。然后将经润滑的混合物压制成片。本发明的化合物也可与自由流动的惰性载体混合，并直接压片而不用通过造粒或预压片步骤。也可提供由虫胶的隔离层，糖或聚合物材料的包衣，和石蜡的抛光层组成的透明 或不透明保护包衣。可以向这些包衣中加入染料以区别不同的单位剂量。

[0088] 口服液体如溶液、糖浆和酏剂可以以单位剂型制备，从而使得给定量含有预定量的式（I）化合物。糖浆可通过将化合物溶于合适的调味水溶液来制备，而酏剂可通过使用无毒的含酒精的载体来制备。悬浮液可通过将化合物分散在无毒的载体中来配制。也可加入助溶剂和乳化剂如乙氧基化的异硬脂醇和聚环氧乙烷山梨糖醇醚、防腐剂、调味添加剂如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其它的人工甜味剂等。

[0089] 当需要时，用于口服给药的计量单位的药物组合物可以包入微胶囊。该制剂也可例如通过将颗粒物质包衣或包埋入聚合物、蜡等中来制备以达到延长或持续释放。

[0090] 适于直肠给药的药物组合物可以以栓剂或灌肠剂存在。

[0091] 适于阴道内给药的药物组合物可以以阴道栓剂、棉塞、乳剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂存在。

[0092] 适于肠胃外给药的药物制剂包括含水和非水无菌注射溶液，其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使得组合物与预期的受治疗者的血液等渗的溶质；以及含水和非水无菌悬浮液，其包含悬浮剂和增稠剂。该药物组合物可以存在于单位剂量或多剂量容器，例如密封的安瓿和小瓶中，并且可在冷冻干燥（冻干）条件下储存，仅需要在使用前即刻加入无菌液体载体，例如注射用水。临时配制的（extemporaneous）注射液和悬浮液可由无菌粉末、颗粒和片剂来制备。

[0093] 应当理解的是，除了上面特别提到的成分，该药物组合物可包括考虑到所涉及的

制剂的类型在本领域中常规的其它添加剂，例如那些适于口服给药制剂可包括调味剂。

[0094] 本发明化合物的治疗有效量取决于许多因素，其包括，例如，预期接受者的年龄和体重，需要治疗的精确病症和其严重度，制剂的性质，和给药途径，并且最终由主治医师慎重决定其量。然而，用于治疗贫血症的式 (I) 化合物的有效量通常为 0.1-100mg/kg 受治疗者体重 / 天，且更通常为 1-10mg/kg 体重 / 天。因此，对于 70kg 的成年哺乳动物，每天的实际用量通常为 70-700mg，并且该量可以每天单个剂量递送或更通常以每天多个（如 2、3、4、5 或 6 个）小剂量递送，这样使得每日总的剂量是相同的。有效量的盐或溶剂合物等，可以按照有效量的式 (I) 化合物本身的比例来确定。可以预计对于上面提 到的其它病症的治疗类似的剂量也会是合适的。

[0095] 定义

[0096] rt- 室温

[0097] DBU-1,8- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯

[0098] DCM- 二氯甲烷

[0099] DMF- 二甲基甲酰胺

[0100] DMSO- 二甲亚砜

[0101] KHMDS- 六甲基二硅基氨基钾 (potassium hexamethyldisilazide)

[0102] LCMS- 液相色谱 / 质谱法

[0103] MTBE- 甲基叔丁基醚

[0104] NMR- 核磁共振

[0105] ODS- 十八烷基甲硅烷基

[0106] PTFE- 聚四氟乙烯

[0107] RP-HPLC- 反相高效液相色谱

[0108] TFA- 三氟乙酸

[0109] THF- 四氢呋喃

[0110] 化学背景：

[0111] 本发明的化合物可通过许多方法包括标准化学方法来制备。除非另有说明，任何前面所定义的变量仍然具有前面的定义。示例性的一般合成方法在下面阐明，然后如在实施例中给出制备的本发明的具体化合物。

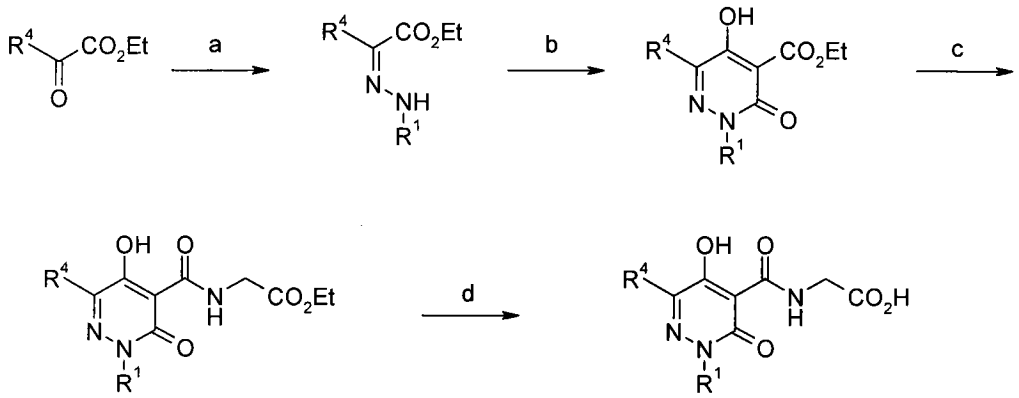
[0112] 通式 (I) 化合物可以通过下面合成方案部分阐明的有机合成领域中已知的方法来制备。在下面描述的所有的方案中，应当理解，当根据化学一般原理需要时，对于敏感性或活性基团，可以使用保护基团。可以根据有机合成的标准方法使用保护基团 (T.W.Green and P.G.M.Wuts(1991)ProtectingGroups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)。这些基团在化合物合成的适宜的阶段，使用对于本领域技术人员显而易见的方法来除去。方法的选择以及反应条件和它们实行的顺序应当与式 (I) 化合物的制备相一致。本领域的技术人员会认识到立体中心是否存在于式 (I) 化合物中。因此，本发明包括所有的立体异构体，并且不仅包括外消旋化合物，也包括各个对映异构体。当需 要单个对映异构体的化合物时，其可以通过立体定向合成或通过拆分最终产物或任何适宜的中间体来获得。最终产物、中间体或起始物料的拆分可以通过本领域中已知的任何合适的方法来实现。参见，例如，Stereochemistry ofOrganic Compounds by E.L.Eliel, S.H。Wilen，和

L. N. Mander(Wiley-Interscience,1994)。

[0113] 示例性的制备方法

[0114] 方案 1

[0115]

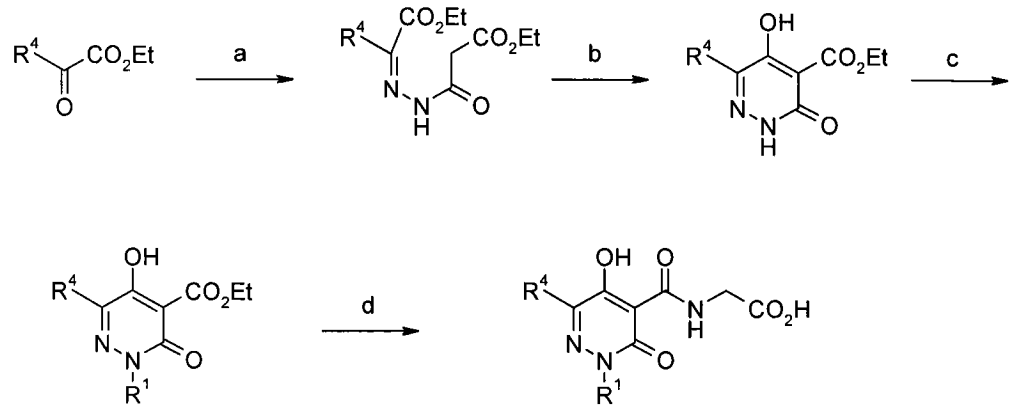


[0116] a)R^1NHNH_2. 2HCl,$EtNPr^1_2$ 或 NaOAc,CH_2Cl_2 或 R^1NHNH_2. 2HCl,DBU,EtOH,微波,150℃;b)$ClOCCH_2CO_2Et$,NaH 或 DBU,THF,室温或 60℃;

[0117] c)DBU,THF 或二噁烷,回流或微波,130℃;d)$NaO_2CCH_2NH_2$,$MeOCH_2CH_2OH$,回流。

[0118] 方案 2

[0119]

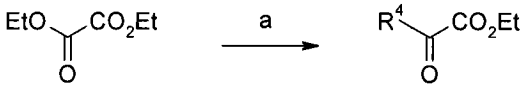


[0120] a)$EtO_2CCH_2CONHNH_2$,AcOH,CH_2Cl_2 或 $EtO_2CCH_2CONHNH_2$,TsOH,PhMe,回流或 $EtO_2CCH_2CONHNH_2$,AcOH,EtOH,(使用或不使用 $MgSO_4$),回流或微波,50℃;b)KHMDS,$KOBu^t$ 或 DBU,PhMe,Bu^tOH 或二噁烷,回流或微波,150℃或 $KOBu^t$,Bu^tOH,微波,150℃;

[0121] c)NaH,R^1Br,DMF,0℃至室温;d)$NaO_2CCH_2NH_2$,$MeOCH_2CH_2OH$ 或 EtOH,回流或微波,150℃。

[0122] 方案 3

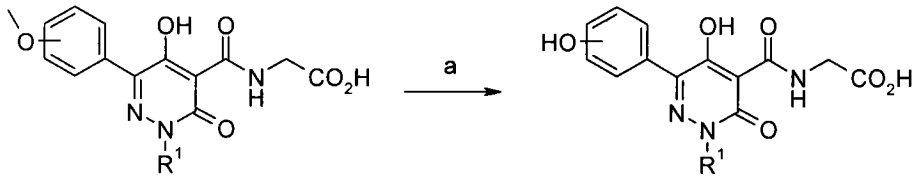
[0123]



[0124] a)R^4MgBr 或 R^4Li,THF 或 Et_2O,-78℃至 0℃。

[0125] 方案 4

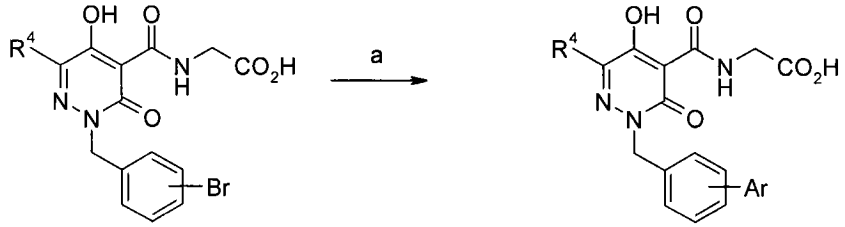
[0126]



[0127] a)48% HBr 水溶液，AcOH，回流

[0128] 方案 5

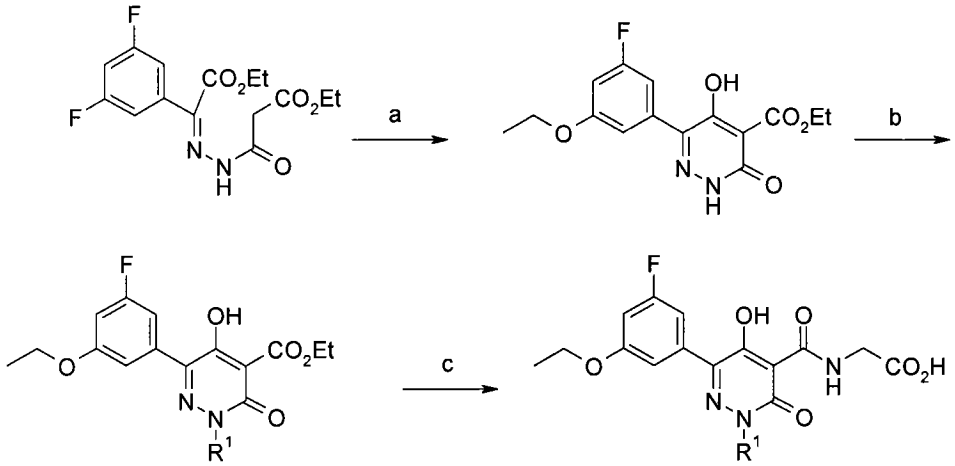
[0129]



[0130] a)$ArB(OH)_2$ 或 $ArB(OR)_2$，$Pd(PPh_3)_4$，K_2CO_3 水溶液，二噁烷，微波，100℃

[0131] 方案 6

[0132]

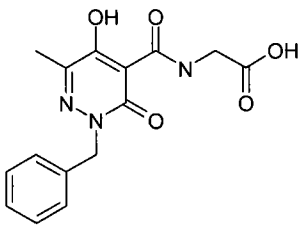


[0133] a)KHMDS，二噁烷，回流；b)NaH，R^1Br，DMF，0℃至室温；c)$NaO_2CCH_2NH_2$，$MeOCH_2CH_2OH$，回流或微波，150℃。

[0134] 实验

[0135] 实施例 1

[0136]



[0137] N-{[5-羟基-6-甲基-3-氧代-2-(苯基甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0138] 1a) 3-[2-[2-(乙氧基)-1-甲基-2-氧代亚乙基]-1-(苯基甲基)肼基]-3-氧代丙酸乙酯 将丙酮酸乙酯 (0.324g，2.79mmol) 加至搅拌的苄基肼二盐酸盐 (0.551g，2.82mmol)，二异丙基乙基胺 (1.00mL，5.74mmol) 和二氯甲烷 (10mL) 的混合物中。加入硫酸

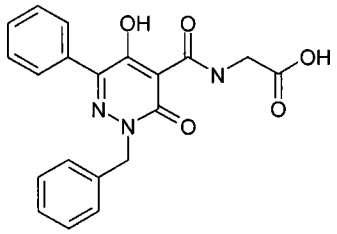
镁（过量），并将混合物搅拌 0.5 小时，然后加载至短硅胶柱上，并将产物洗脱（50％乙酸乙酯 / 己烷）。蒸发溶剂后，将粗胨（0.339g）溶于四氢呋喃（20mL），并在搅拌下加入氢化钠（0.075g，60％油悬浮液，1.88mmol）。将混合物搅拌 20 分钟，然后通过注射滴加 3- 氯 -3- 氧代丙酸乙酯（0.235mL，1.84mmol），并在室温继续搅拌 10 分钟和在 60℃搅拌 0.5 小时。加入另外的氢化钠（0.075g，60％油悬浮液，1.88mmol），并在 65℃继续搅拌 0.5 小时。将混合物冷却，倾倒至 0.1M 盐酸水溶液（100mL）中，并用乙酸乙酯萃取。将萃取液干燥（$MgSO_4$），并在减压下蒸发。将丙酮酸乙酯（0.324g，2.79mmol）加至搅拌的残余物于二氯甲烷（10mL）和硫酸镁的混合物中。2 小时后，将混合物进行色谱分离（硅胶，20-50％乙酸乙酯 / 己烷），得到标题化合物（0.205g，22％），为胶状物。LCMS（ES^+）m/z 335（MH^+）。

[0139] 1b) 5- 羟基 -6- 甲基 -3- 氧代 -2-（苯基甲基）-2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 将 1,8- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯（0.180mL，1.20mmol）分 2 批加至搅拌的实施例 1(a) 的化合物（0.203g，0.607mmol）于四氢呋喃（5mL）中的溶液中，同时在氮气下加热回流 2 小时。将混合物冷却，倾倒至 0.1M 盐酸水溶液（50mL）中，并用乙酸乙酯萃取。将萃取液干燥（$MgSO_4$），在减压下蒸发，并将残余物进行色谱分离（硅胶，1-5％甲醇 / 二氯甲烷），得到标题化合物（0.128g，73％），为固体。^1H NMR（400MHz，DMSO-d_6）δ ppm 1.26（t，J = 7.20Hz，3H）2.21（s，3H）4.26（q，J = 7.16Hz，2H）5.14（s，2H）7.24-7.36（m，5H）12.13（s，1H）。

[0140] 1c) N-{[5- 羟基 -6- 甲基 -3- 氧代 -2-（苯基甲基）-2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 将搅拌的实施例 1(b) 的化合物（0.126g，0.437mmol），无水甘氨酸钠盐（0.090g，0.927mmol）和 2- 甲氧基乙醇（4mL）的混合物在氮气下加热回流 2 小时，冷却并用水（30mL）稀释。缓慢加入 1M 盐酸水溶液（1mL），并将该混合物搅拌 2 小时，然后将固体滤出，用水洗涤并干燥，得到标题化合物（0.104g，75％），为褐色粉末。^1H NMR（400MHz，DMSO-d_6）δ ppm 2.25（s，3H）4.10（d，J = 5.56Hz，2H）5.25（s，2H）7.27-7.37（m，5H）10.17（t，J = 5.05Hz，1H）12.97（s，1H）15.65（s，1H）。

[0141] 实施例 2

[0142]



[0143] N-{[5- 羟基 -3- 氧代 -6- 苯基 -2-（苯基甲基）-2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸

[0144] 2a) 3-[2-[2-（乙氧基）-2- 氧代 -1- 苯基亚乙基]-1-（苯基甲基）肼基]-3- 氧代丙酸乙酯 将氧代（苯基）乙酸乙酯（0.315g，1.77mmol），苄基肼二盐酸盐（0.334g，1.71mmol），二异丙基乙基胺（0.596mL，3.42mmol），二氯甲烷（10mL）和过量硫酸镁的混合物搅拌 18 小时，然后通过硅胶填料过滤，并且滤饼 用 50％乙酸乙酯 / 己烷洗涤。溶剂在减压下除去，并将粗胨溶于四氢呋喃（5mL）中并置于氮气中。加入 1,8- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯（0.212mL，1.42mmol），接着滴加 3- 氯 -3- 氧代丙酸乙酯（0.182mL，1.42mmol）。将混合物在室温下搅拌 2 小时，然后倾倒至水（50mL）中，并用乙酸乙酯萃

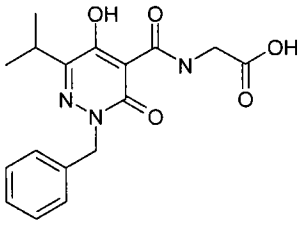
取。将萃取液干燥 ($MgSO_4$)，在减压下蒸发，并将残余物进行色谱分离（硅胶，10-50％乙酸乙酯／己烷），得到标题化合物 (0.117g)，为胶状物，对在下一反应中使用其已经足够纯。LCMS(ES^+)m/z 397(MH^+)。

[0145] 2b) 5-羟基-3-氧代-6-苯基-2-(苯基甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在氮气下，将 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (0.100mL,0.670mmol) 加至搅拌的实施例 2(a) 的化合物 (0.115g,0.290mmol) 于四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中，并将混合物在回流下搅拌 2 小时，然后冷却，倾倒至 0.1M 盐酸水溶液 (50mL) 中，并用乙酸乙酯萃取。将萃取液干燥 ($MgSO_4$)，在减压下蒸发，并将残余物进行色谱分离（硅胶，1-5％甲醇／二氯甲烷）。将得到的物质再次进行色谱分离（硅胶，20-30％乙酸乙酯／己烷，然后 1-4％甲醇／二氯甲烷），得到标题化合物 (0.037g,6％,3 步)，为固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm1.28(t, J = 7.08Hz,3H)4.29(q, J = 7.16Hz,2H)5.25(s,2H)7.27-7.38(m,5H)7.44-7.49(m,3H), 7.66-7.71(m,2H)。

[0146] 2c) N-{[5-羟基-3-氧代-6-苯基-2-(苯基甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 将搅拌的实施例 2(b) 的化合物 (0.036g,0.103mmol)，无水甘氨酸钠盐 (0.050g, 0.515mmol) 和 2-甲氧基乙醇 (2mL) 的混合物在氮气下加热回流 2 小时，冷却并用水 (20mL) 稀释。缓慢加入 1M 盐酸水溶液 (0.5mL)，并将混合物静置 18 小时，然后将固体滤出，用水洗涤并干燥，得到标题化合物 (0.030g,77％)，为浅粉色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 4.13(d, J = 5.56Hz,2H)5.37(s,2H)7.29-7.39(m,5H)7.46-7.54(m,3H)7.75-7.82(m, 2H)10.26(t, J = 4.93Hz,1H)13.00(br s,1H)。

[0147] 实施例 3

[0148]



[0149] N-{[5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2-(苯基甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

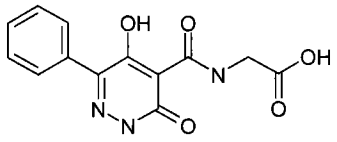
[0150] 3a) 3-氧代-3-[1-(苯基甲基)肼基]丙酸乙酯 将苄基肼二盐酸盐 (2.50g, 12.8mmol)，碳酸钾 (1.77g,12.8mmol)，丙酮 (6.0mL,82mmol) 和乙酸乙酯 (30mL) 的混合物在室温搅拌，同时滴加 1M 氢氧化钠水溶液 (6.0mL,6.0mmol)。添加后，将混合物搅拌 0.5 小时，然后加入过量硫酸镁，并将混合物过滤。滤液在减压下蒸发，并将残余物用甲苯共沸三次，然后溶于四氢呋喃 (50mL) 中。在氮气下于 0℃，将 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (1.84mL,12.3mmol) 加至搅拌的溶液中，接着滴加 3-氯-3-氧代丙酸乙酯 (1.57mL,12.3mmol)。将混合物在 0℃搅拌 5 分钟，在室温搅拌 3 小时，然后加入 1M 盐酸水溶液 (50mL)。再搅拌 0.5 小时后，加入水 (100mL)，混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，在减压下蒸发，并将残余物进行色谱分离（硅胶，1-5％甲醇／二氯甲烷），得到标题化合物 (1.60g)，为油状物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 1.18(t,J = 7.08Hz, 3H)3.56(s,2H)4.08(q, J = 7.16Hz,2H)4.58(s,2H)4.65(s,2H)7.25-7.36(m,5H)。

[0151] 3b) 5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2-(苯基甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 将实施例 3(a) 的化合物 (0.120g,0.508mmol),3- 甲基 -2- 氧代丁酸乙酯 (0.066g,0.458mmol) 和乙酸 (0.030g,0.500mmol) 于二氯甲烷 (2mL) 中的溶液在 50℃搅拌 18 小时,然后冷却,用乙酸乙酯 (2mL) 稀释,并过滤。溶剂在减压下从滤液中除去,残余物用甲苯共沸三次,然后溶于四氢呋喃 (10mL)。加入二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (0.200mL,1.34mmol),并将溶液在氮气下回流 1.5 小时,然后冷却,并倾倒至 1M 盐酸水溶液 (10mL) 中。混合物用乙醚萃取,并将有机萃取液用 1M 氢氧化钠水溶液洗涤。含水萃取液用乙醚洗涤,然后使用 1M 盐酸水溶液酸化,并用乙醚萃取。将萃取液干燥 ($MgSO_4$),在减压下蒸发,并将残余物进行色谱分离 (硅胶,1-5% 甲醇 / 二氯甲烷),得到标题化合物 (0.029g,20%),为固体。LCMS(ES^+)m/z 317(MH^+)。

[0152] 3c) N-{[5-羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2-(苯基甲基)-2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 将搅拌的实施例 3(b) 的化合物 (0.029g,0.092mmol),无水甘氨酸钠盐 (0.050g,0.515mmol) 和 2- 甲氧基乙醇 (2mL) 的混合物在氮气下加热回流 2 小时,冷却并用水 (20mL) 稀释。缓慢加入 1M 盐酸水溶液 (0.5mL),并将混合物搅拌 0.5 小时,然后将固体滤出,用水洗涤并干燥,得到标题化 合物 (0.025g,78%),为固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 1.20(d,J = 7.07Hz,6H)3.19(七重峰,J = 6.82Hz,1H)4.09(d,J = 5.56Hz,2H)5.25(s,2H)7.27-7.37(m,5H)10.19(t, J = 5.05Hz,1H)12.95(br s,1H),15.87(br s,1H)。

[0153] 实施例 4

[0154]



[0155] N-[(5-羟基 -3- 氧代 -6- 苯基 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基) 羰基] 甘氨酸

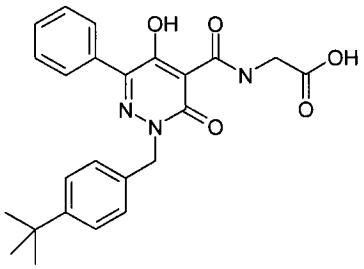
[0156] 4a) 3-{2-[2-(乙氧基)-2- 氧代 -1- 苯基亚乙基] 肼基 }-3- 氧代丙酸乙酯将 3- 肼基 -3- 氧代丙酸乙酯 (1.46g,10.0mmol),苯甲酰甲酸乙酯 (2.14g,12.0mmol),乙酸 (0.5mL,8.3mmol) 和二氯甲烷 (10mL) 的混合物在室温与过量无水硫酸镁搅拌 20 小时,然后过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤。将滤液在减压下蒸发,用甲苯共沸三次,并进行色谱分离 (硅胶,10-3-% 乙酸乙酯 / 己烷),得到标题化合物 (0.773g,25%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 1.15(t, J = 7.07Hz,3H)1.30(t, J = 7.07Hz,3H)3.74(s,2H)4.08(q, J = 7.07Hz,2H)4.40(q, J = 7.18Hz,2H)7.42-7.49(m,3H)7.55-7.59(m,2H)11.57(s,1H)。

[0157] 4b) 5-羟基 -3- 氧代 -6- 苯基 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 将乙酸哌啶鎓于 5% 乙醇 / 甲苯中的 1M 溶液 (1.10mL,1.10mmol) 加至实施例 4(a) 的化合物 (0.350g,1.14mmol) 于甲苯 (10mL) 中的溶液中,并将混合物在回流下搅拌 1 小时。加入二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (0.30mL,2.00mmol),并继续回流 2 小时。冷却后,将混合物在 1M 盐酸水溶液和乙酸乙酯之间分配。将萃取液干燥 ($MgSO_4$),在减压下蒸发,并将残余物进行色谱分离 (硅胶,2-8% 甲醇 / 二氯甲烷)。部分经纯化的产物用乙醚研制,得到标题化合物 (0.115g,39%),为固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 1.30(t,J = 7.20Hz,3H)4.32(q,J = 7.16Hz,2H)7.43-7.49(m,3H)7.64-7.67(m,2H)13.05(s,1H)。

[0158] 4c) N-[(5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸 将搅拌的实施例4(b)的化合物(0.060g,0.251mmol),无水甘氨酸钠盐(0.045g,0.462mmol)和2-甲氧基乙醇(3mL)的混合物在氮气下加热回流2小时,冷却并用水(20mL)稀释。过滤后,将1M盐酸水溶液(0.5mL)缓慢加至该滤液中,然后将固体滤出,用水洗涤并干燥,得到标题化合物(0.025g,78%),为白色粉末。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 4.02(d,J=5.56Hz,2H)7.40-7.47(m,3H)7.74-7.80(m,2H)10.45(s,1H)12.94(s,1H)。

[0159] 实施例5

[0160]



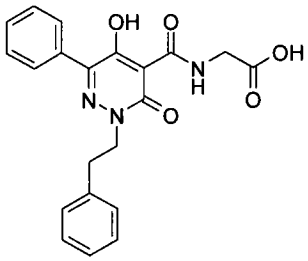
[0161] N-[(2-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

[0162] 5a) 2-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在氮气下,将氢化钠(0.020g,60%油悬浮液,0.500mmol)加至搅拌的实施例4(b)的化合物(0.052g,0.200mmol)于二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中。在室温搅拌15分钟后,注射加入4-叔丁基苄基溴(0.037mL,0.200mmol),并将该混合物搅拌2小时,然后在1M盐酸水溶液和乙酸乙酯之间分配。萃取液用水和盐水洗涤,然后干燥($MgSO_4$),在减压下蒸发,并将残余物进行色谱分离(硅胶,0-5%甲醇/二氯甲烷),得到标题化合物(0.053g,65%)为胶状物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.25(s,9H)1.28(t,J=7.20Hz,3H)4.29(q,J=7.07Hz,2H)5.20(s,2H)7.25-7.29(m,2H)7.34-7.41(m,2H)7.44-7.50(m,3H)7.67-7.72(m,2H)。

[0163] 5b) N-[(2-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸 将搅拌的实施例5(a)的化合物(0.052g,0.128mmol),无水甘氨酸钠盐(0.050g,0.515mmol)和2-甲氧基乙醇(3mL)的混合物在氮气下加热回流2小时,冷却并用水(20mL)稀释。过滤后,将1M盐酸水溶液缓慢加至该滤液中,直到pH降至2,然后将固体滤出,用水洗涤并干燥,得到标题化合物(0.047g,84%),为浅粉色粉末。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.25(s,9H)4.13(d,J=5.56Hz,2H)5.32(s,2H)7.28-7.34(m,2H)7.34-7.40(m,2H)7.48-7.51(m,3H)7.76-7.82(m,2H)10.27(t,J=5.18Hz,1H)12.99(s,1H)16.32(s,1H)。

[0164] 实施例6

[0165]



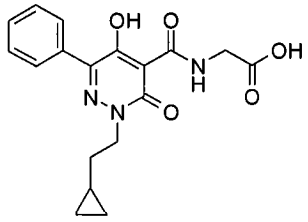
[0166] N-{[5-羟基-3-氧代-6-苯基-2-(2-苯基乙基)-2,3-二氢哒嗪-4-基]羰基}甘氨酸

[0167] 6a) 5-羟基-3-氧代-6-苯基-2-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在氮气下,将氢化钠(0.040g,60%油悬浮液,1.00mmol)加至搅拌的5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(实施例4(b),0.100g,0.384mmol)于二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中。在室温搅拌15分钟后,将混合物在冰浴中冷却,并注射加入(2-碘乙基)苯(0.056mL,0.384mmol)。将混合物搅拌18小时,同时温热至室温,然后倾倒至0.1M盐酸水溶液(50mL)中,并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和盐水洗涤,然后干燥($MgSO_4$),在减压下蒸发并将残余物进行色谱分离(硅胶,1-5%甲醇/二氯甲烷),得到标题化合物(0.077g,55%),为无色胶状物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 1.30(t,J=7.07Hz,3H)3.04(t,J=7.33Hz,2H)4.30(t,J=7.32Hz,2H)4.32(q,J=7.07Hz,2H)7.20-7.26(m,3H)7.28-7.35(m,2H)7.40-7.47(m,3H)7.50-7.56(m,2H)12.45(br.s.,1H)。

[0168] 6b) N-{[5-羟基-3-氧代-6-苯基-2-(2-苯基乙基)-2,3-二氢哒嗪-4-基]羰基}甘氨酸 将搅拌的5-羟基-3-氧代-6-苯基-2-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(0.075g,0.206mmol),无水甘氨酸钠盐(0.050g,0.515mmol)和2-甲氧基乙醇(3mL)的混合物在氮气下加热回流2小时,然后冷却并用水(30mL)稀释。过滤后,将1M盐酸水溶液缓慢加至该滤液中,直到pH降至2,然后将固体滤出,用水洗涤并干燥,得到标题化合物(0.073g,90%),为灰白色粉末。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 3.09(t,J=7.33Hz,2H)4.12(d,J=5.31Hz,2H)4.40(t,J=7.33Hz,2H)7.20-7.27(m,3H)7.28-7.35(m,2H)7.41-7.50(m,3H)7.59-7.66(m,2H)10.35(t,J=5.31Hz,1H)。

[0169] 实施例7

[0170]



[0171] N-{[2-(2-环丙基乙基)-5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0172] 7a) (2-溴乙基)环丙烷 在氮气下,将N-溴琥珀酰亚胺(1.60g,8.99mmol)分批加至冰冷却的搅拌的2-环丙基乙醇(0.760g,8.82mmol)和三苯基膦(2.36g,9.00mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液中。将混合物搅拌2小时,同时温热至室温,然后用己烷(90mL)稀释,并通过短硅胶柱过滤。该柱用10%乙酸乙酯/己烷洗涤,合并的滤液在减压下于室温蒸发,得到标题化合物(0.179g,14%),为无色液体。^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm

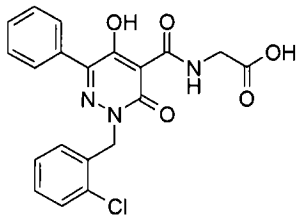
0.10-0.17(m,2H)0.47-0.56(m,2H)0.79-0.90(m,1H)1.79(q, J = 6.91Hz,2H)3.47(t, J = 7.07Hz,2H)。

[0173] 7b) 2-(2-环丙基乙基)-5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯在氮气下,将氢化钠(0.040g,60%油悬浮液,1.00mmol)加至搅拌的5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(实施例4(b),0.100g,0.384mmol)于二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中。在室温搅拌15分钟后,将混合物在冰浴中冷却,并加入(2-溴乙基)环丙烷(0.057g,0.384mmol)。将混合物搅拌18小时,同时温热至室温,然后倾倒至0.1M盐酸水溶液(50mL)中,并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和盐水洗涤,然后干燥($MgSO_4$),在减压下蒸发,并将残余物进行色谱分离(硅胶,1-5%甲醇/二氯甲烷),得到标题化合物(0.067g,53%),为无色胶状物。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm-0.05-0.06(m,2H)0.34-0.45(m,2H)0.64-0.78(m,1H)1.29(t, J = 7.07Hz,3H)1.62(q, J = 7.07Hz,2H)4.14(t, J = 7.20Hz,2H)4.31(q, J = 7.07Hz,2H)7.41-7.52(m,3H)7.63-7.71(m,2H)12.42(br. s.,1H)。

[0174] 7c) N-{[2-(2-环丙基乙基)-5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 将搅拌的2-(2-环丙基乙基)-5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(0.065g,0.198mmol),无水甘氨酸钠盐(0.050g,0.515mmol)和2-甲氧基乙醇(3mL)的混合物在氮气下加热回流2小时,然后冷却并用水(30 mL)稀释。过滤后,将1M盐酸水溶液缓慢加至该滤液中,直到pH降至2,然后将固体滤出,用水洗涤并干燥,得到标题化合物(0.062g,87%),为灰白色粉末。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm-0.05-0.09(m,2H)0.35-0.47(m,2H)0.66-0.79(m,1H)1.68(q, J = 7.07Hz,2H)4.15(d, J = 5.56Hz,2H)4.26(t, J = 7.07Hz,2H)7.41-7.56(m,3H)7.69-7.84(m,2H)10.35(br t, J = 5.05Hz,1H)13.00(br. s.,1H)16.25(s,1H)。

[0175] 实施例8

[0176]



[0177] N-{[2-(2-氯苄基)-5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢哒嗪-4-基]羰基}甘氨酸

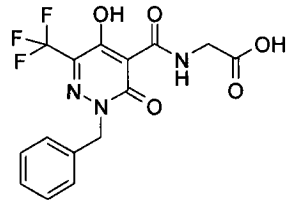
[0178] 8a) 2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在氮气下,将氢化钠(0.040g,60%油悬浮液,1.00mmol)加至搅拌的5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(实施例4(b),0.100g,0.384mmol)于二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中。在室温搅拌15分钟后,将混合物在冰浴中冷却,并注射加入2-氯苄基溴(0.051mL,0.384mmol)。将混合物搅拌18小时,同时温热至室温,然后倾倒至0.1M盐酸水溶液(50mL)中,并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和盐水洗涤,然后干燥($MgSO_4$),在减压下蒸发,并将残余物进行色谱分离(硅胶,1-5%甲醇/二氯甲烷),得到标题化合物(0.098g,66%),为无色胶状物。^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 1.50(t, J = 7.20Hz,

3H)4.55(q, J = 7.07Hz,2H)5.54(s,2H)7.20-7.28(m,3H)7.35-7.52(m,4H)7.75-7.84(m,2H)13.83(s,1H)。

[0179] 8b) N-{[2-(2-氯苄基)-5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢哒嗪-4-基]羰基}甘氨酸 将搅拌的2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(0.098g,0.255mmol),无水甘氨酸钠盐(0.050g,0.515mmol)和2-甲氧基乙醇(3mL)的混合物在氮气下加热回流2小时,然后冷却并用水(30mL)稀释。过滤后,将1M盐酸水溶液缓慢加至该滤液中,直到pH降至2,然后将固体滤出,用水洗涤并干燥,得到标题化合物(0.099g,93%),为灰白色粉末。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 4.14(d,J = 5.81Hz,2H)5.46(s, 2H)7.23-7.26(m,1H)7.29-7.40(m,2H)7.44-7.49(m,3H)7.52(dd, J = 7.45,1.64Hz,1H)7.71-7.79(m,2H)10.21(br t, J = 4.80Hz,1H)12.98(br.s.,1H)16.41(br.s.,1H)。

[0180] 实施例9

[0181]



[0182] N-{[5-羟基-3-氧代-2-(苯基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

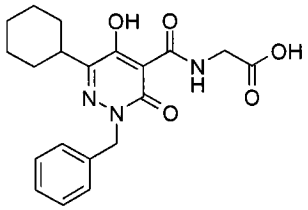
[0183] 9a) 5-羟基-3-氧代-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 将3-肼基-3-氧代丙酸乙酯(0.438g,3.00mmol),3,3,3-三氟-2-氧代丙酸乙酯(0.510g,3.00mmol),对甲苯磺酸单水合物(0.057g,0.300mmol)和甲苯(10mL)的混合物回流3小时,使用迪安-斯达克分水器(Dean and Stark trap)除去水,然后冷却。加入硫酸镁,并将混合物通过短硅胶柱过滤。该柱用50%乙酸乙酯/己烷洗涤,合并的滤液在减压下蒸发。残余物进行色谱分离(硅胶,10-40%乙酸乙酯/己烷),得到中间体腙。将二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.083mL,0.558mmol)加至该腙于二噁烷(5mL)中的溶液中,并将混合物在氮气下回流1小时。冷却后,加入0.1M盐酸水溶液(50mL),并将混合物用乙酸乙酯萃取。将萃取液干燥($MgSO_4$),并在减压下蒸发,得到标题化合物(0.085g,12%),为淡棕色粉末。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26(t, J = 7.07Hz,3H)4.25(q, J = 7.07Hz,2H)13.30(s,1H)。

[0184] 9b) 5-羟基-3-氧代-2-(苯基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在氮气下,将氢化钠(0.040g,60%油悬浮液,1.00mmol)加至搅拌的5-羟基-3-氧代-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(0.083g,0.329mmol)于二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中。在室温搅拌10分钟后,将混合物在冰浴中冷却,并注射加入苄基溴(0.043mL,0.362mmol)。将混合物在0℃搅拌3小时。加入0.1M盐酸水溶液(50mL),并将混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和盐水洗涤,然后干燥($MgSO_4$),在减压下蒸发,并将残余物进行色谱分离(硅胶,5-10%甲醇/二氯甲烷),得到标题化合物(0.050g,44%)。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 1.23(t,J = 6.95Hz,3H)4.17(q,J = 7.07Hz,2H)5.14(s,2H)7.12-7.44(m,5H)。

[0185] 9c) N-{[5-羟基-3-氧代-2-(苯基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 将搅拌的5-羟基-3-氧代-2-(苯基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(0.048g,0.140mmol),无水甘氨酸钠盐(0.050g,0.515mmol)和2-甲氧基乙醇(3mL)的混合物在氮气下加热回流2小时,然后冷却并用水(30mL)稀释。过滤后,将1M盐酸水溶液缓慢加至该滤液中,直到pH降至2。混合物用乙酸乙酯萃取,并将萃取液干燥($MgSO_4$),然后在减压下蒸发。残余物通过HPLC(ODS,10-90%乙腈/水+0.1%三氟乙酸)纯化。将产物从1M氢氧化钠水溶液中使用1M盐酸水溶液沉淀,并将固体滤出,用水洗涤并干燥,得到标题化合物(0.014g,27%),为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 4.12(d,J = 5.81Hz,2H)5.34(s,2H)7.27-7.41(m,5H)9.96(t,J = 5.43Hz,1H)13.02(br.s.,1H)。

[0186] 实施例10

[0187]



[0188] N-{[6-环己基-5-羟基-3-氧代-2-(苯基甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0189] 10a) 6-环己基-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 将3-肼基-3-氧代丙酸乙酯(0.450g,3.08mmol),环己基(氧代)乙酸乙酯(0.600g,3.26mmol),对甲苯磺酸单水合物(0.060g,0.315mmol)和甲苯(15mL)的混合物回流1小时,使用迪安-斯脱克分水器除去水,然后冷却并进行色谱分离(硅胶,10-40%乙酸乙酯/己烷),得到中间体腙。将二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.540mL,3.61mmol)加至该腙于二噁烷(10mL)中的溶液中,该腙通过使用甲苯共沸预干燥,并将该混合物在氮气下回流19小时。冷却后,加入0.1M盐酸水溶液(50mL),并将混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并在减压下蒸发。残余物进行色谱分离(硅胶,1-5%甲醇/二氯甲烷),得到标题化合物(0.404g,52%),为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 1.12-1.23(m,1H)1.27(t,J = 7.07Hz,3H)1.29-1.38(m,4H)1.64-1.71(m,1H)1.72-1.90(m,4H)2.74-2.86(m,1H)4.28(q,J = 7.16Hz,2H)12.30(br.s.,1H)12.62(s,1H)。

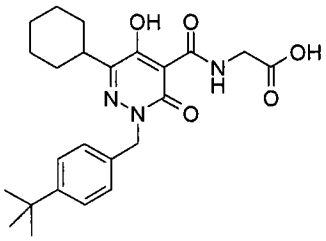
[0190] 10b) 6-环己基-5-羟基-3-氧代-2-(苯基甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯在氮气下,将氢化钠(0.040g,60%油悬浮液,1.00mmol)加至搅拌的6-环己基-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(0.100g,0.376mmol)于二甲基甲酰胺(1.5mL)中的悬浮液中。在室温搅拌10分钟后,将混合物在冰浴中冷却,并注射加入苄基溴(0.045mL,0.378mmol)。将混合物在0℃搅拌0.5小时,并在室温搅拌0.5小时。加入0.1M盐酸水溶液(50mL),且混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和盐水洗涤,然后干燥($MgSO_4$),在减压下蒸发,并将残余物进行色谱分离(硅胶,0-4%甲醇/二氯甲烷),得到标题化合物(0.095g,71%),为无色油状物。LCMS(ES^+)m/z 357(MH^+)。

[0191] 10c) N-{[6-环己基-5-羟基-3-氧代-2-(苯基甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪

基]羰基}甘氨酸 将搅拌的6-环己基-5-羟基-3-氧代-2-(苯基甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(0.095g,0.267mmol),无水甘氨酸钠盐(0.053g,0.544mmol)和2-甲氧基乙醇(3mL)的混合物在氮气下加热回流2小时,然后冷却并用水(30mL)稀释。缓慢加入1M盐酸水溶液,直到pH降至2。60小时后,将固体滤出,用水洗涤并干燥,得到标题化合物(0.095g,92%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.12-1.28(m,1H)1.28-1.49(m,4H)1.63-1.72(m,1H)1.74-1.81(m,2H)1.83-1.91(m,2H)2.82-2.94(m,1H)4.09(d,J = 5.56Hz,2H)5.25(s,2H)7.25-7.31(m,3H)7.31-7.38(m,2H)10.19(t,J = 5.18Hz,1H)12.97(br.s.,1H)15.86(br.s.,1H)。

[0192] 实施例11

[0193]



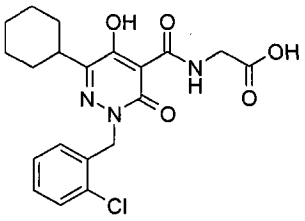
[0194] N-[(6-环己基-2-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

[0195] 11a) 6-环己基-2-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在氮气下,将氢化钠(0.040g,60%油悬浮液,1.00mmol)加至搅拌的6-环己基-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(实施例10(a),0.100g,0.376mmol)于二甲基甲酰胺(2.0mL)中的悬浮液中。在室温搅拌15分钟后,将混合物在冰浴中冷却,并注射加入4-叔丁基苄基溴(0.071mL,0.384mmol)。将该混合物在0℃搅拌0.5小时,并在室温搅拌3小时。加入0.1M盐酸水溶液(50mL),并将该混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用稀氯化钠水溶液洗涤,然后干燥($MgSO_4$),在减压下蒸发,并将残余物进行色谱分离(硅胶,0-6%甲醇/二氯甲烷),得到标题化合物(0.087g,56%),为胶状物。LCMS(ES^+)m/z 413(MH^+)。

[0196] 11b) N-[(6-环己基-2-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸 将搅拌的6-环己基-2-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(0.087g,0.211mmol),无水甘氨酸钠盐(0.050g,0.515mmol)和2-甲氧基乙醇(3mL)的混合物在氮气下加热回流2小时,然后冷却并用水(30mL)稀释。将混合物过滤,并缓慢加入1M盐酸水溶液,直到pH降至2。18小时后,将固体滤出,用水洗涤,干燥并进行色谱分离(硅胶,10%甲醇/二氯甲烷)。产物从甲醇中使用水沉淀,并收集固体,用水洗涤,然后干燥,得到标题化合物(0.057g,61%),为固体。 ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.18-1.24(m,1H)1.25(s,9H)1.29-1.50(m,4H)1.64-1.73(m,1H)1.76-1.81(m,2H)1.83-1.92(m,2H)2.79-2.97(m,1H)4.09(d,J = 5.81Hz,2H)5.20(s,2H)7.23(d,J = 8.34Hz,2H)7.36(d,J = 8.34Hz,2H)10.19(t,J = 5.56Hz,1H)12.94(br.s.,1H)15.83(s,1H)。

[0197] 实施例12

[0198]



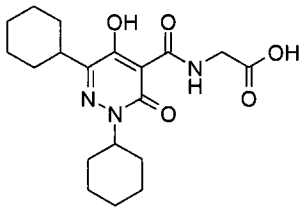
[0199] N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-6-环己基-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

[0200] 12a) 2-[(2-氯苯基)甲基]-6-环己基-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在氮气下,将氢化钠(0.040g,60%油悬浮液,1.00mmol)加至搅拌的6-环己基-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(实施例10(a),0.100g,0.376mmol)于二甲基甲酰胺(2.0mL)中的悬浮液中。在室温搅拌15分钟后,将混合物在冰浴中冷却,并注射加入2-氯苄基溴(0.051mL,0.384mmol)。将该混合物在0℃搅拌0.5小时,并在室温搅拌3小时。加入0.1M盐酸水溶液(50mL),并将该混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用稀氯化钠水溶液洗涤,然后干燥($MgSO_4$),在减压下蒸发,并将残余物进行色谱分离(硅胶,0-6%甲醇/二氯甲烷),得到标题化合物(0.093g,63%),为胶状物。LCMS(ES^+)m/z 391(MH^+)。

[0201] 12b) N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-6-环己基-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸 将搅拌的2-[(2-氯苯基)甲基]-6-环己基-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(0.093g,0.238mmol),无水甘氨酸钠盐(0.050g,0.515mmol)和2-甲氧基乙醇(3mL)的混合物在氮气下加热回流2小时,然后冷却并用水(30mL)稀释。将混合物过滤,并缓慢加入1M盐酸水溶液,直到pH降至2。18小时后,将固体滤出,用水洗涤,干燥并进行色谱分离(硅胶,10%甲醇/二氯甲烷)。产物从甲醇中使用水沉淀,并收集固体,用水洗涤,然后干燥,得到标题化合物(0.041g,41%),为固体。LCMS(ES^+)m/z 420(MH^+)。

[0202] 实施例13

[0203]



[0204] N-[(2,6-二环己基-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

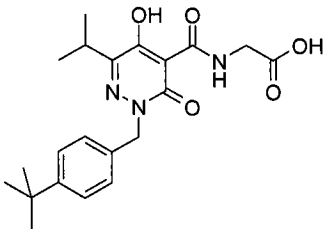
[0205] 13a) 2,6-二环己基-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 将环己基肼盐酸盐(0.451g,3.00mmol),环己基(氧代)乙酸乙酯(0.500g,2.71mmol),无水乙酸钠(0.246g,0.300mmol)和二氯甲烷(5mL)的混合物在室温搅拌18小时,然后用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将萃取液干燥($MgSO_4$),在减压下蒸发,并将残余物进行色谱分离(硅胶,5-30%乙酸乙酯/己烷),得到中间 体腙。在氮气下,将二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.260mL,1.74mmol)加至腙于四氢呋喃(10mL)中的溶液中。将混合物在冰中冷却,并注射滴加3-氯-3-氧代丙酸乙酯(0.223mL,1.74mmol)。将该混合物在室温搅拌2小时,然后再加入二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.520mL,3.48mmol),并将该混合物在氮气下回流2小时。冷却后,加入0.1M盐酸水溶液(100mL),并将该混合物用乙酸乙酯

萃取。将萃取液干燥 ($MgSO_4$)，在减压下蒸发，并将残余物进行色谱分离（硅胶，2-5％，然后 50％乙酸乙酯 / 己烷），得到标题化合物 (0.184g，19％)，为白色固体。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 1.13-1.21(m,2H)1.26(t，J ＝ 7.07Hz,3H)1.31-1.45(m,6H)1.53-1.91(m,12H)2.74-2.90(m,1H)4.26(q，J ＝ 7.07Hz,2H)4.58-4.72(m,1H)12.02(br. s.,1H)。

[0206] 13b) N-[(2,6- 二环己基 -5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基）羰基] 甘氨酸将搅拌的 2,6- 二环己基 -5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 (0.182g，0.522mmol)，无水甘氨酸钠盐 (0.102g，1.05mmol) 和 2- 甲氧基乙醇 (5mL) 的混合物在氮气下加热回流 2 小时，然后冷却并用水 (50mL) 稀释。缓慢加入 1M 盐酸水溶液，直到 pH 降至 2。将固体滤出，用水洗涤并干燥，得到标题化合物 (0.156g，79％)，为淡黄色粉 末。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm1.12-1.28(m,2H)1.29-1.49(m,6H)1.55-1.97(m,12H)2.80-2.91(m,1H)4.09(d，J ＝ 5.56Hz,2H)4.64-4.85(m,1H)10.35(t，J ＝ 5.31Hz,1H)15.76(br. s.,1H)。

[0207] 实施例 14

[0208]



[0209] N-{[2-{[4-(1,1- 二甲基乙基）苯基] 甲基 }-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸

[0210] 14a) 5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 在 3 个独立的微波管中加入于乙醇 (10ml) 和乙酸 (0.5ml) 中的 3- 甲基 -2- 氧代丁酸乙酯 (5g，34.7mmol) 和 3- 氧代 -3- 肼基丙酸乙酯 (ethyl-malonyl hydrazide)(6.08g，41.6mmol)。将该反应在 150℃辐射 20 分钟。将该粗反应混合物蒸发至干，得到黄色油状物。将该 3 个粗油状物分别再悬浮于 1,4- 二噁烷 (12ml) 中，并加入 DBU(7.84ml，52.0mmol)。将溶液分入 2 个微波管中，并将反应在 150℃辐射 20 分钟。合并级分，用水 (80ml) 稀释，并用 6N HCl 缓慢地酸化（经 15 分钟）以引起沉淀。该沉淀通过过滤收集，并干燥，得到灰白色固体的产物 (11.12g，46.7mmol，44.9％产率)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 12.64(s,1H)，12.31(s,1H)，4.28(q，J ＝ 7.16Hz,2H)，3.13（七重峰，J ＝ 6.82Hz,1H)，1.27(t，J ＝ 7.07Hz,3H)，1.14(d，J ＝ 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 227$[M+H]^+$。

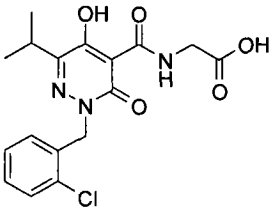
[0211] 14b) 2-{[4-(1,1- 二甲基乙基）苯基] 甲基 }-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 在 0℃，将氢化钠 (49mg，1.22mmol) 加至实施例 14a) 的化合物 (110mg，0.49mmol) 于 N,N- 二甲基甲酰胺 (DMF) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 40 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 4- 叔丁基苄基溴 (0.09mL，0.49mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释，并分离各层。将 1N HCl 加至水层中，其用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2，2540％ EtOAc/ 己烷）纯化，得到标题化合物 (111mg，61％)。^1H NMR(400MHz，氯仿 -d) δ ppm 13.29(s,1H)7.31-7.43(m,4H)5.24(s,2H)4.49(q,J ＝ 7.07Hz,2H)3.25(七

重峰，J = 6.82Hz，1H)1.46(t，J = 7.20Hz，3H)1.31(s，9H)1.27(d，J = 6.82Hz，6H)。

[0212] 14c) N-{[2-{[4-(1，1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐(38mg，0.39mmol)加至实施例14b)的化合物(73mg，0.20mmol)于2-甲氧基乙醇中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温，并加入H_2O。将溶液过滤，并加入1N HCl以沉淀产物。将固体滤出，并用H_2O和己烷洗涤，得到标题化合物(80mg，29％)。^1H NMR(400MHz，氯仿-d)δppm 15.08(s，1H)10.50(t，J = 6.06Hz，1H)7.36(d，J = 1.52Hz，4H)5.27(s，2H)4.24(d，J = 5.81Hz，2H)3.27(七重峰，J = 6.86Hz，1H)1.31(s，9H)1.28(d，J = 6.82Hz，6H)。

[0213] 实施例15

[0214]



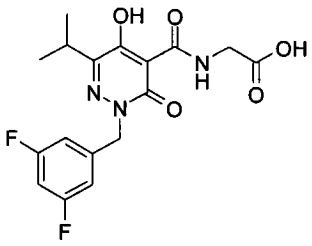
[0215] N-{[2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0216] 15a)2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯在0℃，将氢化钠(37mg，0.93mmol)加至实施例14a)的化合物(84mg，0.37mmol)于N，N-二甲基甲酰胺(DMF)(1.5mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌40分钟。然后将温度降至0℃，并加入2-氯苄基溴(48μL，0.37mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时，接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释，并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2，30-45％EtOAc/己烷)纯化，得到标题化合物(71mg，55％)。^1H NMR(400MHz，氯仿-d)δppm 13.38(s，1H)7.35-7.42(m，1H)7.13-7.26(m，3H)5.42(s，2H)4.50(q，J = 7.07Hz，2H)3.24(七重峰，J = 6.82Hz，1H)1.47(t，J = 7.07Hz，3H)1.21(d，J = 6.82Hz，6H)。

[0217] 15b)N-{[2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸在室温，将甘氨酸钠盐(35mg，0.36mmol)加至实施例15a)的化合物(64mg，0.18mmol)于2-甲氧基乙醇中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温，并加入H_2O。将溶液过滤，并加入1N HCl以沉淀产物。将固体滤出并用H_2O和己烷洗涤。产物通过从CH_2Cl_2/己烷中沉淀纯化，得到标题化合物(39mg，57％)。^1H NMR(400MHz，氯仿-d)δppm 15.22(s，1H)10.42(t，J = 5.43Hz，1H)7.38-7.45(m，1H)7.19-7.27(m，2H)7.08-7.13(m，1H)5.45(s，2H)4.25(d，J = 5.81Hz，2H)3.27(七重峰，J = 6.82Hz，1H)1.22(d，J = 6.82Hz，6H)。

[0218] 实施例16

[0219]



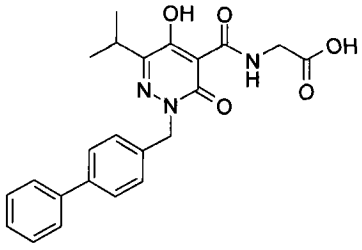
[0220] N-{[2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0221] 16a) 2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(32mg,0.80mmol)至实施例14a)的化合物(72mg,0.32mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1.5mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌40分钟。然后将温度降至0℃,并加入3,5-二氟苄基溴(0.04mL,0.32mmol)。将反应升至室温并搅拌过夜。观察到几乎没有转化为产物,因此将反应冷却回至0℃,并加入另外的NaH(10mg,0.25)和3,5-二氟苄基溴(0.01mL,0.08mmol)。几小时后,反应使用1N HCl终止。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,30-45% EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物(34mg,30%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ ppm 13.40(s,1H)6.94(ddd,J=14.46,6.63,2.15Hz,2H)6.73(tt,J=8.97,2.27Hz,1H)5.22(s,2H)4.51(q,J=7.16Hz,2H)3.27(七重峰,J=6.86Hz,1H)1.47(t,J=7.20Hz,3H)1.27(d,J=6.82Hz,6H)。

[0222] 16b) N-{[2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(18mg,0.18mmol)加至实施例16a)的化合物(32mg,009mmol)于2-甲氧基乙醇(0.9mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物。将固体滤出并用H_2O和己烷洗涤。将该固体再溶于热MeOH,并过滤。溶剂在减压下除去,得到白色固体的标题化合物(26mg,75%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ ppm 15.92(s,1H)12.96(s,1H)10.13(t,J=5.31Hz,1H)7.17(m,1H)6.95-7.05(m,2H)5.27(s,2H)4.09(d,J=5.56Hz,2H)3.19(七重峰,J=6.78Hz,1H)1.19(d,J=6.82Hz,6H)。

[0223] 实施例17

[0224]



[0225] N-{[2-(4-联苯基甲基)-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

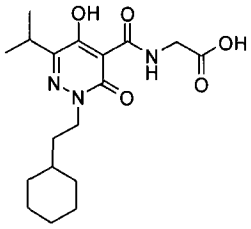
[0226] 17a) (4-联苯基甲基)-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(40mg,0.99mmol)加至实施例14a)的化合物(90mg,0.40mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2.2mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌45分钟。然后将温度降至0℃,并加入4-(溴甲基)-联苯(98mg,0.40mmol)。将反应升至室

温并搅拌 3 小时。反应使用 1N HCl 终止。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2，25-45% EtOAc/ 己烷）纯化，得到标题化合物 (130mg，83%）。^1H NMR(400MHz，氯仿 -d) δ ppm13.33(s，1H)7.50-7.61(m，6H)7.41-7.48(m，2H)7.35(tt，J = 7.33，1.26Hz，1H)5.31(s，2H)4.50(q，J = 7.07Hz，2H)3.27（七重峰，J = 6.82Hz，1H)1.46(t，J = 7.07Hz，3H)1.28(d，J = 6.82Hz，6H)。

[0227] 17b) N-{[2-(4- 联苯基甲基)-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2，3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐 (18mg，0.18mmol) 加至实施例 17a) 的化合物 (32mg，0.09mmol) 于 2- 甲氧基乙醇 (0.9mL) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出并用 H_2O 和己烷洗涤。将该固体再溶于热 MeOH，并过滤。溶剂在减压下除去，得到白色固体的标题化合物 (26mg，75%）。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 15.89(s，1H)12.98(s，1H)10.20(t，J = 4.93Hz，1H)7.64(d，J = 7.83Hz，4H)7.30-7.51(m，5H)5.30(s，2H)4.10(d，J = 5.56Hz，2H)3.13-3.27(m，1H)1.22(d，J = 7.07Hz，6H)。

[0228] 实施例 18

[0229]



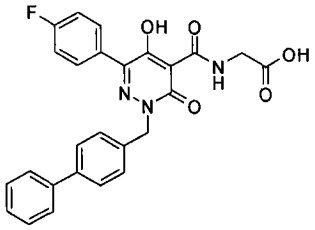
[0230] N-{[2-(2- 环己基乙基)-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2，3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸

[0231] 18a)2-(2- 环己基乙基)-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2，3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯在 0℃，将氢化钠 (40mg，0.99mmol) 加至实施例 14a) 的化合物 (90mg，0.40mmol) 于 N，N- 二甲基甲酰胺 (DMF)(2.2mL) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 45 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 2- 环己基乙基溴化物 (0.09mL，0.40mmol)。将反应升至室温并搅拌 4 小时，接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2，25-45% EtOAc/ 己烷）纯化，得到标题化合物 (82mg，61%）。LCMS(ES+)m/z337.0(MH^+)。

[0232] 18b)N-{[2-(2- 环己基乙基)-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2，3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸在室温，将甘氨酸钠盐 (47mg，0.49mmol) 加至实施例 18a) 的化合物 (82mg，0.24mmol) 于 2- 甲氧基乙醇 (1.2mL) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出并用 H_2O 和己烷洗涤。产物通过从 Et_2O/ 己烷中沉淀来纯化，得到白色固体的标题化合物 (40mg，45%）。^1HNMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 15.77(s，1H)12.98(s，1H)10.28(t，J = 5.31Hz，1H)4.04-4.16(m，4H)3.18（七重峰，J = 6.78Hz，1H)1.47-1.82(m，7H)1.20-1.29(m，1H)1.19(d，J = 6.82Hz，6H)1.06-1.17(m，3H)0.82-0.99(m，2H)。

[0233] 实施例 19

[0234]



[0235] N-{[2-(4-联苯基甲基)-6-(4-氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0236] 19a) (4-氟苯基)(氧代)乙酸乙酯 将草酸二乙酯(1.4mL,10.3mmol)于THF(40mL)和Et_2O(40mmol)中的溶液冷却至-78℃。在氮气氛中,在-78℃,滴加4-氟苯基溴化镁(2.0M的Et_2O溶液,6.2mL,12.4.0mmol),并将该溶液搅拌1.5小时。将反应调节至0℃,并用6N HCl终止。加入另外的Et_2O和H_2O,并分离各层。水相用Et_2O反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,5-10% EtOAc/己烷)纯化,得到浅黄色油状的标题化合物(1.74g,86%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm8.05-8.15(m,2H)7.16-7.25(m,2H)4.47(q,J=7.16Hz,2H)1.45(t,J=7.07Hz,3H)。

[0237] 19b) 3-{(2Z)-2-[2-(乙氧基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代亚乙基]肼基}-3-氧代丙酸乙酯 将3-肼基-3-氧代丙酸乙酯(1.31g,8.99mmol)和催化量AcOH(0.09mL,1.50mmol)加至实施例19a)的化合物于EtOH(15mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌过夜。加入几勺(spatula tips)的$MgSO_4$,并将反应继续搅拌3小时。然后将反应冷却至室温,并过滤。将滤液浓缩并用甲苯共沸几次。产物通过柱色谱(SiO_2,15-45% EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物(1.77g,73%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 10.63-11.68(m,1H)7.22-7.74(m,4H)4.00-4.49(m,4H)3.40-3.80(m,2H)1.04-1.38(m,6H)。

[0238] 19c) 6-(4-氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在室温,将KHMDS(1.60g,8.02mmol)分几批加至实施例19b)的化合物(1.75g,5.35mmol)于1,4-二噁烷(13mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2.5小时。将反应冷却至室温,并加入1N HCl以沉淀产物。将固体滤出,并用H_2O和己烷洗涤,得到标题化合物(787mg,53%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm13.03(s,1H)7.72(dd,J = 8.59,5.81Hz,2H)7.29(t,J = 8.84Hz,2H)4.31(q,J = 7.07Hz,2H)1.29(t,J = 7.07Hz,3H)。

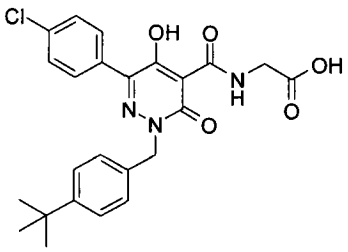
[0239] 19d) 2-(4-联苯基甲基)-6-(4-氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(50mg,1.25mmol)加至实施例19c)的化合物(139mg,0.50mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2.5mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌45分钟。然后将温度降至0℃,并加入4-(溴甲基)-联苯(124mg,0.50mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,25-45% EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物(69mg,31%)。LCMS(ES^+)m/z 445.2(MH^+)。

[0240] 19e) N-{[2-(4-联苯基甲基)-6-(4-氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(28mg,0.29mmol)加至实施例19d)的化合物(65mg,0.15mmol)于2-甲氧基乙醇(1.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物。

将固体滤出，并用H_2O和己烷洗涤，得到标题化合物（19mg，28％）。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 13.02(s，1H)10.26(t，J＝4.93Hz，1H)7.87(dd，J＝8.72，5.68Hz，2H)7.60-7.69(m，4H)7.42-7.51(m，4H)7.29-7.40(m，3H)5.41(s，2H)4.14(d，J＝5.81Hz，2H)。

[0241] 实施例 20

[0242]



[0243] N-[(6-(4-氯苯基)-2-{[4-(1，1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羟基-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

[0244] 20a) 3-{2-[1-(4-氯苯基)-2-(乙氧基)-2-氧代亚乙基]肼基}-3-氧代丙酸乙酯. 将草酸二乙酯（3.4mL，25.0mmol）于THF(50mL)和Et_2O(50mmol)中的溶液冷却至-78℃。在氮气氛中，在-78℃，滴加4-氯苯基溴化镁（1.0M的Et_2O溶液，30mL，30.0mmol)，并将该溶液搅拌2小时。将反应调节至0℃，并用6N HCl终止。加入另外的Et_2O和H_2O，并分离各层。水相用Et_2O反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。将得到的油状物溶于EtOH。将3-肼基-3-氧代丙酸乙酯（4.27g，29.2mmol）和催化量AcOH(0.3mL，4.87mmol)，以及几勺$MgSO_4$一起加入。将反应加热至回流并搅拌过夜。将反应冷却，且溶剂在减压下除去。残余物使用甲苯共沸几次。产物通过柱色谱(SiO_2，15-45％EtOAc/己烷)纯化，得到标题化合物（6.29g，76％，2步）。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.60-11.75(m，1H)7.21-7.72(m，4H)3.96-4.50(m，4H)3.40-3.82(m，2H)1.02-1.38(m，6H)。

[0245] 20b) 6-(4-氯苯基)-5-羟基-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在室温，将KHMDS(1.80g，9.0mmol)分几批加至实施例20a)的化合物（2.04g，6.0mmol）于1，4-二噁烷中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌5小时。将反应冷却回至室温，并加入1N HCl以沉淀产物。加入CH_2Cl_2和H_2O，并分离各层。水相用CH_2Cl_2反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩，得到浅黄色固体。将烧瓶冷却，并加入Et_2O。将产物滤出，得到白色固体的标题化合物（1.07g，60％）。LCMS(ES^+)m/z 294.8(MH^+)。

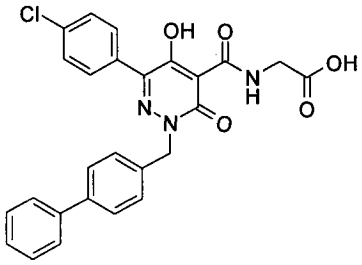
[0246] 20c) 6-(4-氯苯基)-2-{[4-(1，1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羟基-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃，将氢化钠（50mg，1.25mmol）加至实施例20b)的化合物（147mg，0.50mmol）于N，N-二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌45分钟。然后将温度降至0℃，并加入4-叔丁基苄基溴（0.09mL，0.50mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时，接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释，并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2，1-5％MeOH/CH_2Cl_2)纯化，然后用冷Et_2O研制，得到白色泡沫状的标题化合物（132mg，60％）。LCMS(ES^+)m/z 441.1(MH^+)。

[0247] 20d) N-[(6-(4-氯苯基)-2-{[4-(1，1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羟基-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐（55mg，

0.57mmol）加至实施例 20c）的化合物（125mg，0.28mmol）于 2- 甲氧基乙醇中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤。产物通过从 CH_2Cl_2/ 己烷中沉淀来纯化，得到白色固体的标题化合物（69mg，52％）。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.24(t，J ＝ 6.06Hz，1H)7.84(d，J ＝ 8.59Hz，2H)7.57(d，J ＝ 8.59Hz，2H)7.33-7.41(m，2H)7.26-7.33(m，2H)5.32(s，2H)4.12(d，J ＝ 5.81Hz，2H)1.25(s，9H)。

[0248] 实施例 21

[0249]



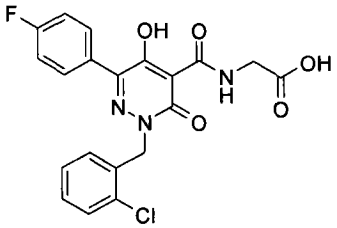
[0250] N-{[2-(4- 联苯基甲基）-6-(4- 氯苯基）-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基］羰基｝甘氨酸

[0251] 21a) 2-(4- 联苯基甲基）-6-(4- 氯苯基）-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 在 0℃，将氢化钠（50mg，1.25mmol）加至实施例 20b）的化合物（147mg，0.50mmol）于 N,N- 二甲基甲酰胺（DMF）(2.5mL) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 45 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 4-（溴甲基）- 联苯（124mg，0.50mmol）。将反应升至室温并搅拌 3 小时，接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥（$MgSO_4$），过滤并浓缩。产物通过柱色谱（SiO_2，1-5％ MeOH/CH_2Cl_2）纯化，得到标题化合物（135mg，59％）。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.74(ddd，J ＝ 8.91，2.53，2.21Hz，2H)7.60-7.67(m，4H)7.55(ddd，J ＝ 9.09，2.53，2.27Hz，2H)7.40-7.50(m，4H)7.36(tt，J ＝ 7.33，1.26Hz，1H)5.30(s，2H)4.30(q，J ＝ 7.07Hz，2H)1.28(t，J ＝ 7.20Hz，3H)。

[0252] 21b) N-{[2-(4- 联苯基甲基）-6-(4- 氯苯基）-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基］羰基｝甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐（53mg，0.55mmol）加至实施例 21a）的化合物（126mg，0.27mmol）于 2- 甲氧基乙醇（1.5mL）中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出并用 H_2O 和己烷洗涤。产物通过从 CH_2Cl_2/ 己烷中沉淀来纯化，得到标题化合物（90mg，67％）。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 13.03(s，1H)10.25(t，J ＝ 5.43Hz，1H)7.80-7.89(m，2H)7.65(ddd，J ＝ 6.88，3.09，1.64Hz，4H)7.58(ddd，J ＝ 9.09，2.53，2.27Hz，2H)7.42-7.50(m，4H)7.32-7.40(m，1H)5.41(s，2H)4.14(d，J ＝ 5.56Hz，2H)。

[0253] 实施例 22

[0254]



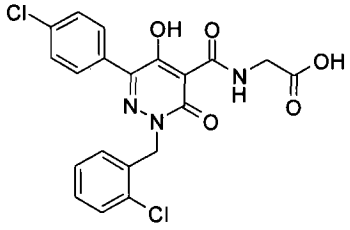
[0255] N-{[2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(4-氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0256] 22a) 2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(4-氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(83mg,2.08mmol)加至实施例19c)的化合物(232mg,0.83mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(4mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌45分钟。然后将温度降至0℃,并加入2-氯苄基溴(0.11mL,0.83mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,1-5% MeOH/CH_2Cl_2)纯化,得到标题化合物(165mg,49%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ ppm12.72(br.s.,1H)7.66-7.76(m,2H)7.44-7.54(m,1H)7.22-7.39(m,4H)7.18(dd,J = 6.82,2.27Hz,1H)5.34(s,2H)4.31(q,J = 7.07Hz,2H)1.28(t,J = 7.07Hz,3H)。

[0257] 22b) N-{[2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(4-氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(71mg,0.73mmol)加至实施例22a)的化合物(147mg,0.37mmol)于2-甲氧基乙醇(2mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物。将固体滤出,并用H_2O和己烷洗涤。将产物再溶于热CH_2Cl_2,干燥($MgSO_4$),并过滤。将该溶液冷却至0℃,并加入己烷以沉淀产物。将产物滤出,得到浅粉色固体的标题化合物(107mg,68 %)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ ppm 13.03(s,1H)10.20(t,J = 4.29Hz,1H)7.76-7.86(m,2H)7.52(dd,J = 7.58,1.52Hz,1H)7.27-7.41(m,4H)7.20-7.27(m,1H)5.45(s,2H)4.14(d,J = 5.56Hz,2H)。

[0258] 实施例23

[0259]



[0260] N-({6-(4-氯苯基)-2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

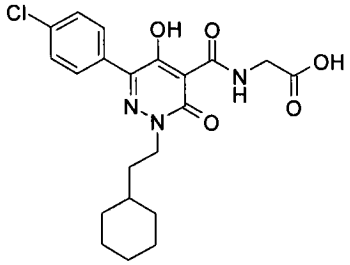
[0261] 23a) 6-(4-氯苯基)-2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(85mg,2.14mmol)加至实施例20b)的化合物(250mg,0.85mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(4mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌45分钟。然后将温度降至0℃,并加入2-氯苄基溴(0.11mL,0.85mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc

反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥（$MgSO_4$），过滤并浓缩。产物通过柱色谱（SiO_2，1-5％ MeOH/CH_2Cl_2）纯化，然后用冷 Et_2O 研制，得到白色固体的标题化合物（187mg，53％）。^{1}HNMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.70(ddd，J＝9.09，2.53，2.27Hz，2H)7.47-7.55(m，3H)7.28-7.38(m，2H)7.14-7.20(m，1H)5.34(s，2H)4.30(q，J ＝ 7.16Hz，2H)1.28(t，J ＝ 7.07Hz，3H)。

[0262] 23b) N-({6-(4-氯苯基)-2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐（83mg，0.85mmol）加至实施例 23a）的化合物（179mg，0.43mmol）于 2-甲氧基乙醇中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1NHCl 以沉淀产物。将固体滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤，得到标题化合物（153mg，80％）。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 13.03(s，1H)10.19(t，J＝4.80Hz，1H)7.74-7.83(m，2H)7.55(ddd，J＝8.91，2.53，2.21Hz，2H)7.52(dd，J ＝ 7.71，1.39Hz，1H)7.28-7.39(m，2H)7.21-7.26(m，1H)5.45(s，2H)4.13(d，J ＝ 5.81Hz，2H)。

[0263] 实施例 24

[0264]



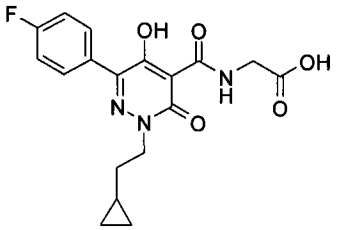
[0265] N-{[6-(4-氯苯基)-2-(2-环己基乙基)-5-羟基-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0266] 24a) 6-(4-氯苯基)-2-(2-环己基乙基)-5-羟基-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在 0℃，将氢化钠（85mg，2.14mmol）加至实施例 20b）的化合物（250mg，0.85mmol）于 N，N-二甲基甲酰胺（DMF）(4mL) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 45 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 2-环己基乙基溴化物（0.13mL，0.85mmol）。将反应升至室温并搅拌 3 小时，接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥（$MgSO_4$），过滤并浓缩。产物通过柱色谱（SiO_2，1-5％ MeOH/CH_2Cl_2）纯化，然后在高真空下干燥，得到浅黄色固体的标题化合物（187mg，54％）。LCMS(ES^+)m/z 405.0(MH^+)。

[0267] 24b) N-{[6-(4-氯苯基)-2-(2-环己基乙基)-5-羟基-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐（85mg，0.87mmol）加至实施例 24a）的化合物（177mg，0.44mmol）于 2-甲氧基乙醇（2mL）中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 3 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤，得到标题化合物（117mg，62％）。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 13.02(s，1H)10.32(t，J ＝ 4.93Hz，1H)7.82(d，J ＝ 8.59Hz，2H)7.57(ddd，J ＝ 8.84，2.53，2.27Hz，2H)4.16-4.23(m，2H)4.15(d，J ＝ 5.81Hz，2H)1.55-1.81(m，7H)1.10-1.41(m，4H)0.84-1.02(m，2H)。

[0268] 实施例 25

[0269]



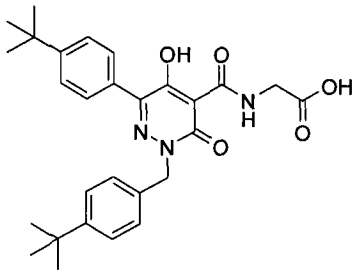
[0270] N-{[2-(2- 环丙基乙基)-6-(4- 氟苯基)-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸

[0271] 25a) 2-(2- 环丙基乙基)-6-(4- 氟苯基)-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 在 0℃,将氢化钠 (40mg,1.00mmol) 加至实施例 19c) 的化合物 (139mg,0.50mmol) 于 N,N- 二甲基甲酰胺 (DMF)(2.5mL) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 45 分钟。然后将温度降至 0℃,并加入环丙基乙基碘化物 (119mg,0.50mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时,接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释,并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥 ($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2,1-5% MeOH/CH_2Cl_2) 纯化,得到标题化合物 (47mg,27%)。LCMS(ES+)m/z 346.8(MH^+)。

[0272] 25b) N-{[2-(2- 环丙基乙基)-6-(4- 氟苯基)-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐 (26mg,0.27mmol) 加至实施例 25a) 的化合物 (47mg,0.14mmol) 于 2- 甲氧基乙醇 (0.8mL) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 3 小时。将反应冷却回至室温,并加入 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出,并用己烷和 Et_2O 洗涤,得到浅粉色固体的标题化合物 (21mg,40%)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.02(s,1H)10.28-10.39(m,1H)7.79-7.88(m,2H)7.29-7.38(m,2H)4.25(t, J = 7.07Hz, 2H)4.15(d,J = 5.56Hz,2H)1.68(q,J = 7.07Hz,2H)0.65-0.79(m,1H)0.40(ddd,J = 7.89, 5.75,4.04Hz,2H)0.02(td,J = 5.24,4.17Hz,2H)。

[0273] 实施例 26

[0274]



[0275] N-[(6-[4-(1,1- 二甲基乙基) 苯基]-2-{[4-(1,1- 二甲基乙基) 苯基] 甲基 }-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基) 羰基] 甘氨酸

[0276] 26a) [4-(1,1- 二甲基乙基) 苯基](氧代) 乙酸乙酯 在氮气氛中,在 -78℃,向 4- 溴 - 叔丁基苯 (0.70mL,5.0mmol) 于 THF(20mL) 中的溶液中滴加 n-BuLi(2.87M 的己烷溶液,1.74mL,5.0mmol)。搅拌 1 小时后,加入草酸二乙酯 (0.68mL,5.0mmol)。将反应在 -78℃搅拌 1 小时,然后加入 1N HCl。溶液用 H_2O 和 EtOAc 稀释,并分离各层。水相用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥 ($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱

(SiO_2,5-10% EtOAc/ 己烷）纯化，得到标题化合物（334mg,29%）。^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm7.97(dt,J = 8.65,2.12Hz,2H)7.55(dt,J = 8.84,2.02Hz,2H)4.47(q,J = 7.07Hz,2H)1.45(t,J = 7.20Hz,3H)1.37(s,9H)。

[0277] 26b) 3-{2-[1-[4-(1,1- 二甲基乙基）苯基]-2-（乙氧基）-2- 氧代亚乙基]肼基}-3- 氧代丙酸乙酯 将 3- 肼基 -3- 氧代丙酸乙酯（419mg,2.87mmol）和催化量 AcOH(0.03mL,0.48mmol）加至实施例 26a）的化合物（560mg,2.39mmol）于 EtOH(10mL）中的溶液中。加入几勺的 $MgSO_4$，并将反应在回流下搅拌过夜。然后将反应冷却至室温并过滤。将滤液浓缩并用甲苯共沸几次。产物通过柱色谱（SiO_2,10-45% EtOAc/ 己烷）纯化，得到标题化合物（581mg,67%）。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 10.39-11.61(m,1H)7.17-7.59(m,4H)3.97-4.48(m,4H)3.45-3.76(m,2H)1.11-1.36(m,15H)。

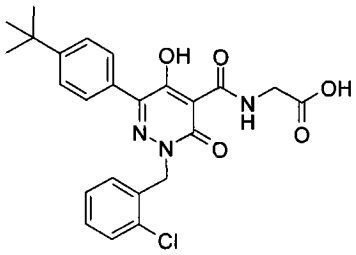
[0278] 26c) 6-[4-(1,1- 二甲基乙基）苯基]-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 在室温，将 KHMDS(466mg,2.33mmol）分几批加至实施例 26b）的化合物（564mg,1.56mmol）于 1,4- 二噁烷（4mL）中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 3 小时。将反应冷却至室温，且溶剂在减压下除去。加入 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出，并用 H_2O、己烷和 Et_2O 洗涤，得到标题化合物（220mg,45%）。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.03(s,1H)12.59(br.s.,1H)7.57- 7.62(m,2H)7.47(dt, J = 8.59,2.02Hz,2H)4.32(q, J = 7.07Hz,2H)1.31(s,9H)1.26-1.34(m,3H)。

[0279] 26d) 6-[4-(1,1- 二甲基乙基）苯基]-2-{[4-(1,1- 二甲基乙基）苯基]甲基}-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 在 0℃，将氢化钠（32mg,0.79mmol）加至实施例 26c）的化合物（100mg,0.32mmol）于 N, N- 二甲基甲酰胺（DMF）中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 45 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 4- 叔丁基苄基溴（0.06mL,0.32mmol）。将反应升至室温并搅拌 3 小时，接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥（$MgSO_4$），过滤并浓缩。产物通过柱色谱（SiO_2,20-45% EtOAc/ 己烷）纯化，得到白色泡沫状的标题化合物（110mg,75%）。LCMS(ES^+)m/z 463.2(MH^+)。

[0280] 26e) N-[(6-[4-(1,1- 二甲基乙基）苯基]-2-{[4-(1,1- 二甲基乙基）苯基]甲基}-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基）羰基] 甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐（43mg,0.44mmol）加至实施例 26d）的化合物（102mg,0.22mmol）于 2- 甲氧基乙醇（1.4mL）中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出并用 H_2O 和己烷洗涤，其部分溶解了产物。加入 EtOAc，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥（$MgSO_4$），过滤并浓缩，得到褐色固体的标题化合物（57mg,53%）。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 16.29(s,1H)13.00(s,1H)10.27(t,J = 5.56Hz,1H)7.72(d,J = 8.59Hz,2H)7.51(d,J = 8.59Hz,2H)7.34-7.41(m,2H)7.27-7.33(m,2H)5.31(s,2H)4.13(d, J = 5.81Hz,2H)1.32(s,9H)1.25(s,9H)。

[0281] 实施例 27

[0282]



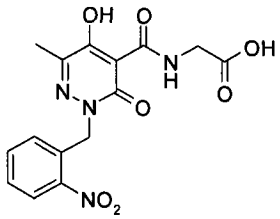
[0283] N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

[0284] 27a) 2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(37mg,0.92mmol)加至实施例26c)的化合物(117mg,0.37mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1.5mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌45分钟。然后将温度降至0℃,并加入2-氯苄基溴(0.05mL,0.37mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,0-4% MeOH/CH_2Cl_2)纯化,然后在高真空下干燥,得到白色泡沫状的标题化合物(125mg,77%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.64(br.s.,1H)7.59(ddd,J = 8.72,2.15,2.02Hz,2H)7.43-7.52(m,3H)7.28-7.38(m,2H)7.13-7.21(m,1H)5.34(s,2H)4.31(q,J = 7.07Hz,2H)1.30(s,9H)1.24-1.32(m,3H)。

[0285] 27b) N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(52mg,0.54mmol)加至实施例27a)的化合物(118mg,0.27mmol)于2-甲氧基乙醇中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物。将固体滤出并用H_2O和己烷洗涤。产物通过从CH_2Cl_2/己烷中沉淀来纯化,得到白色固体的标题化合物(100mg,79%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 13.01(s,1H)10.22(t,J = 5.18Hz,1H)7.64-7.71(m,2H)7.46-7.54(m,3H)7.28-7.40(m,2H)7.20-7.26(m,1H)5.45(s,2H)4.14(d,J = 5.56Hz,2H)1.30(s,9H)。

[0286] 实施例28

[0287]



[0288] N-({5-羟基-6-甲基-2-[(2-硝基苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

[0289] 28a) 3-{(2Z)-2-[2-(乙氧基)-1-甲基-2-氧代亚乙基]肼基}-3-氧代丙酸乙酯 将3-肼基-3-氧代丙酸乙酯(0.73g,5.00mmol)和催化量AcOH(0.06mL, 1.05mmol)加至丙酮酸乙酯(0.55mL,5.00mmol)于CH_2Cl_2(20mL)中的溶液中。将反应在室温搅拌过夜。溶剂在减压下除去,并将得到的固体用甲苯共沸几次。产物通过柱色谱(SiO_2,1-5% MeOH/CH_2Cl_2)纯化,得到白色固体的标题化合物(1.29g,63%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm

10.64-11.20(m,1H)4.03-4.28(m,4H)3.47-3.68(m,2H)1.96-2.11(m,3H)1.12-1.32(m,6H)。

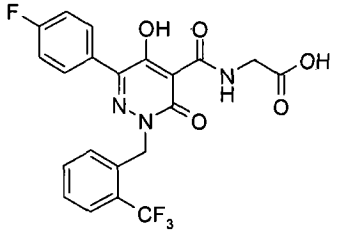
[0290] 28b) 5-羟基-6-甲基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在室温,将DBU(1.6mL,10.73mmol)滴加至实施例28a)的化合物(1.31g,5.36mmol)于1,4-二噁烷(12mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌过夜。将反应冷却至室温,且溶剂在减压下除去。产物通过硅胶填料使用MeOH纯化,得到标题化合物(348mg,33%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.27(t,J=7.20Hz,3H)2.17(s,3H)4.27(q,J=7.24Hz,2H)12.13(br.s.,1H)12.59(s,1H)。

[0291] 28c) 5-羟基-6-甲基-2-[(2-硝基苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(50mg,1.26mmol)加至实施例28b)的化合物(100mg,0.50mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌45分钟。然后将温度降至0℃,并加入2-硝基苄基溴(109mg,0.50mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,0-6% MeOH/CH_2Cl_2)纯化,得到橙色油状的标题化合物(83mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.28(s,1H)8.08(dd,J=8.08,1.26Hz,1H)7.70(td,J=7.64,1.39Hz,1H)7.53-7.61(m,1H)7.18(dd,J=7.71,0.88Hz,1H)5.45(s,2H)4.26(q,J=7.24Hz,2H)2.20(s,3H)1.25(t,J=7.07Hz,3H)。

[0292] 28d) N-({5-羟基-6-甲基-2-[(2-硝基苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(43mg,0.45mmol)加至实施例28c)的化合物(75mg,0.23mmol)于2-甲氧基乙醇中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物。将固体滤出并用H_2O和己烷洗涤。产物通过从CH_2Cl_2/己烷中沉淀来纯化,得到棕色固体的标题化合物(20mg,24%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 15.75(s,1H)12.99(s,1H)10.03(t,J=5.18Hz,1H)8.11(dd,J=8.08,1.26Hz,1H)7.69(td,J=7.64,1.39Hz,1H)7.59(td,J=7.71,1.26Hz,1 H)7.23(dd,J=7.83,1.01Hz,1H)5.56(s,2H)4.09(d,J=5.81Hz,2H)2.24(s,3H)。

[0293] 实施例29

[0294]



[0295] N-[(6-(4-氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

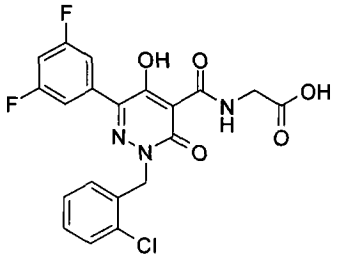
[0296] 29a) 6-(4-氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(40mg,1.01mmol)加至实施例19c)的化合物(112mg,0.40mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌45分

钟。然后将温度降至0℃，并加入2-(三氟甲基)-苄基溴(96mg，0.40mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时，接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释，并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2，1-5% MeOH/CH_2Cl_2)纯化，得到标题化合物(170mg，97%)。LCMS(ES^+)m/z 437.0(MH^+)。

[0297] 29b) N-[(6-(4-氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐(68mg，0.70mmol)加至实施例29a)的化合物(153mg，0.35mmol)于2-甲氧基乙醇(1.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温，并加入H_2O。将溶液过滤，并加入1N HCl以沉淀产物。将固体滤出，并用H_2O、己烷和Et_2O洗涤，得到浅粉色固体的标题化合物(71mg，44%)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 15.75(s，1H)12.99(s，1H)10.03(t，J = 5.18Hz，1H)8.11(dd，J = 8.08，1.26Hz，1H)7.69(td，J = 7.64，1.39Hz，1H)7.59(td，J = 7.71，1.26Hz，1H)7.23(dd，J = 7.83，1.01Hz，1H)5.56(s，2H)4.09(d，J = 5.81Hz，2H)2.24(s，3H)。

[0298] 实施例30

[0299]



[0300] N-{[2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(3,5-二氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0301] 30a) 3-{2-[1-(3,5-二氟苯基)-2-(乙氧基)-2-氧代亚乙基]肼基}-3-氧代丙酸乙酯 将草酸二乙酯(2.0mL，15.0mmol)于THF(30mL)和Et_2O(30mmol)中的溶液冷却至-78℃。在氮气氛中，在-78℃，滴加3,5-二氟苯基溴化镁(0.5M的THF溶液，36mL，18.0mmol)，并将该溶液搅拌1.5小时。将反应调节至0℃，并用6N HCl终止。加入另外的Et_2O和H_2O，并分离各层。水相用Et_2O反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2，15-45% EtOAc/己烷)纯化。将该粗油状物再溶于EtOH(40mL)。加入3-肼基-3-氧代丙酸乙酯(2.63g，18.0mmol)和催化量AcOH(0.2mL，3.00mmol)，以及几勺的$MgSO_4$。将反应加热至回流并搅拌过夜。然后将反应冷却至室温，并过滤。将滤液浓缩并用甲苯共沸几次。产物通过柱色谱(SiO_2，10-40% EtOAc/己烷)纯化，得到标题化合物(1.01g，20%，2步)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.62-11.95(m，1H)6.85-7.50(m，3H)3.99-4.51(m，4H)3.42-3.86(m，2H)0.95-1.41(m，6H)。

[0302] 30b) 6-(3,5-二氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在室温，将KHMDS(0.80g，4.01mmol)分几批加至实施例30a)的化合物(0.915g，2.67mmol)于1，4二噁烷(15mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌1.5小时。将反应冷却至室温，并用EtOAc和H_2O稀释。加入1N HCl以中和溶液。分离各层，且水相用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩，得到浅黄色残余物。将该烧瓶冷却，并加入Et_2O。将产物滤出，得到白色固体的标题化合物(332mg，42%)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)

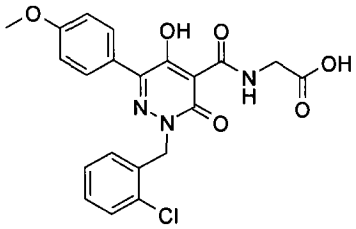
δ ppm 13.19(s,1H)7.31-7.45(m,3H)4.31(q,J = 7.07Hz,2H)1.29(t,J = 7.07Hz,3H)。

[0303] 30c) 2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(3,5-二氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(38mg,0.95mmol)加至实施例30b)的化合物(113mg,0.38mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1.8mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌45分钟。然后将温度降至0℃,并加入2-氯苄基溴(0.05mL,0.38mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,40-65% EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物(124mg,78%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 7.47-7.55(m,1H)7.28-7.45(m,5H)7.16-7.24(m,1H)5.36(s,2H)4.30(q,J = 7.24Hz,2H)1.28(t,J = 7.07Hz,3H)。

[0304] 30d) N-{[2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(3,5-二氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(48mg,0.50mmol)加至实施例30c)的化合物(105mg,0.25mmol)于2-甲氧基乙醇(1.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物。将固体滤出,并用H_2O和己烷洗涤,得到标题化合物(81mg,72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 13.03(s,1H)10.13-10.21(m,1H)7.47-7.55(m,3H)7.37-7.44(m,1H)7.34(ddd,J = 14.78,7.45,1.77Hz,2H)7.23-7.29(m,1H)5.47(s,2H)4.13(d,J = 5.56Hz,2H)。

[0305] 实施例31

[0306]



[0307] N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-6-[4-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

[0308] 31a) [4-(甲氧基)苯基](氧代)乙酸乙酯 将草酸二乙酯(2.0mL,15.0mmol)于THF(40mL)和Et_2O(40mmol)中的溶液冷却至-78℃。在氮气氛中,在-78℃,滴加4-甲氧基苯基溴化镁(0.5M的THF溶液,36mL,18.0mmol),并将该溶液搅拌1.5小时。将反应调节至0℃,并用6N HCl终止。加入另外的Et_2O和H_2O,并分离各层。水相用Et_2O反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,10-20% EtOAc/己烷)纯化,得到浅黄色油状的标题化合物(2.68g,84%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.02(ddd,J = 9.47,2.78,2.40Hz,2H)7.00(ddd,J = 9.47,2.78,2.40Hz,2H)4.46(q,J = 7.24Hz,2H)3.92(s,3H)1.44(t,J = 7.07Hz,3H)。

[0309] 31b) 3-(2-{2-(乙氧基)-1-[4-(甲氧基)苯基]-2-氧代亚乙基}肼基)-3-氧代丙酸乙酯 将3-肼基-3-氧代丙酸乙酯(1.24g,8.49mmol)和催化量AcOH(0.1mL,1.70mmol)加至实施例31a)的化合物(2.38g.11.43mmol)于EtOH(20mL)中的溶液中。将反应加热至回流,并搅拌过夜。加入几勺的$MgSO_4$,并将反应继续搅拌3小时。然后将反应冷却至室温,并过滤。将滤液浓缩,并用甲苯共沸几次。产物通过柱色谱(SiO_2,15-45% EtOAc/己

烷）纯化，得到标题化合物（2.24g，78％）。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.48-11.47(m，1H)7.19-7.61(m，2H)6.94-7.12(m，2H)4.02-4.48(m，4H)3.42-3.86(m，5H)1.09-1.36(m，6H)。

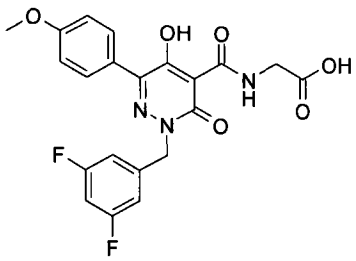
[0310] 31c) 5-羟基-6-[4-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在室温，将KHMDS(1.82g，9.14mmol)分几批加至实施例31b)的化合物(2.05g，6.10mmol)于1，4-二噁烷(15mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌3小时。将反应冷却至室温，并加入1N HCl以沉淀产物。加入CH_2Cl_2和H_2O，并分离各层。水相用CH_2Cl_2反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。加入Et_2O，并过滤产物，得到浅黄色固体的标题化合物(1.14g，64％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 12.99(s，1H)12.62(br.s.，1H)7.55-7.65(m，2H)6.93-7.06(m，2H)4.32(q，J＝7.07Hz，2H)3.80(s，3H)1.29(t，J＝7.20Hz，3H)。

[0311] 31d) 2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-6-[4-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃，将氢化钠(50mg，1.25mmol)加至实施例31c)的化合物(145mg，0.50mmol)于N，N-二甲基甲酰胺(DMF)(2mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌45分钟。然后将温度降至0℃，并加入2-氯苄基溴(0.06mL，0.50mmol)。将反应升至室温并搅拌2.5小时，接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释，并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2，1-5％ MeOH/CH_2Cl_2，然后40-80％ EtOAc/己烷)纯化，得到标题化合物(106mg，51 ％)。^{1}H NMR(400MHz，MeOD) δ ppm 7.69-7.77(m，2H)7.42-7.47(m，1H)7.25-7.34(m，2H)7.18-7.24(m，1H)6.92-7.00(m，2H)5.49(s，2H)4.49(q，J ＝ 7.07Hz，2H)3.84(s，3H)1.43(t，J＝7.07Hz，3H)。

[0312] 31e) N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-6-[4-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐(40mg，0.41mmol)加至实施例31d)的化合物(85mg，0.21mmol)于2-甲氧基乙醇(1.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温，并加入H_2O。将溶液过滤，并加入1N HCl以沉淀产物。将固体滤出并用H_2O和己烷洗涤。产物通过从CH_2Cl_2/己烷中沉淀来纯化，得到标题化合物(59mg，65％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 13.03(s，1H)10.24(t，J＝4.93Hz，1H)7.67-7.77(m，2H)7.51(dd，J ＝ 7.71，1.64Hz，1H)7.28-7.39(m，2H)7.23(dd，J＝7.45，1.89Hz，1H)7.03(ddd，J＝9.41，2.78，2.46Hz，2H)5.44(s，2H)4.13(d，J＝5.56Hz，2H)3.80(s，3H)。

[0313] 实施例32

[0314]



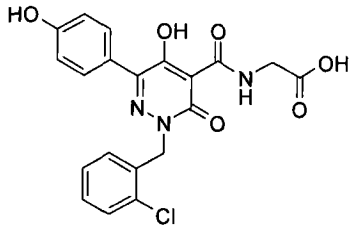
[0315] N-({2-[(3，5-二氟苯基)甲基]-5-羟基-6-[4-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

[0316] 32a) 2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羟基-6-[4-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(91mg,2.28mmol)加至实施例31c)的化合物(265mg,0.91mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3.5mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌45分钟。然后将温度降至0℃,并加入3,5-二氟苄基溴(0.13mL,1.00mmol)。将反应升至室温并搅拌3.5小时,接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,40-65%EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物(247mg,65%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.65(br.s.,1H)7.64(ddd,J=9.35,2.78,2.53Hz,2H)7.18(tt,J=9.44,2.31Hz,1H)6.98-7.08(m,4H)5.26(s,2H)4.31(q,J=7.24Hz,2H)3.80(s,3H)1.29(t,J=7.07Hz,3H)。

[0317] 32b) N-({2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羟基-6-[4-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(112mg,1.16mmol)加至实施例32a)的化合物(241mg,0.58mmol)于2-甲氧基乙醇(1.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O。将溶液过滤并加入1N HCl以沉淀产物。将固体滤出,并用H_2O和己烷洗涤,得到标题化合物(220mg,85%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.08(br.s.,1H)10.23(t,J=5.43Hz,1H)7.72-7.78(m,2H)7.18(tt,J=9.38,2.37Hz,1H)7.01-7.12(m,4H)5.37(s,2H)4.13(d,J=5.56Hz,2H)3.81(s,3H)。

[0318] 实施例33

[0319]

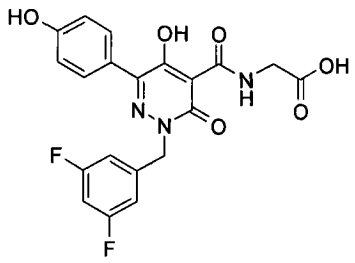


[0320] N-{[2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-6-(4-羟基苯基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0321] 将实施例31e)的化合物于冰乙酸(1.6mL)中的溶液加热至回流,接着添加48%HBr水溶液(0.4mL)。在回流下搅拌6.5小时后,将反应冷却至室温,并加入H_2O。过滤沉淀,得到褐色固体的标题化合物(35mg,54%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 16.41(s,1H)13.00(s,1H)10.24(t,J=5.56Hz,1H)9.85(s,1H)7.62(d,J=8.59Hz,2H)7.51(dd,J=7.71,1.64Hz,1H)7.26-7.39(m,2H)7.20(dd,J=7.45,1.89Hz,1H)6.80-6.87(m,2H)5.43(s,2H)4.13(d,J=5.56Hz,2H)。

[0322] 实施例34

[0323]

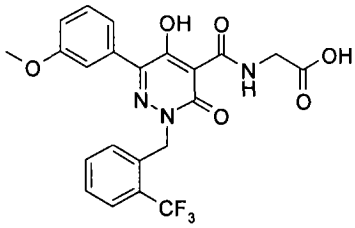


[0324] N-{(2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(4-羟基苯基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0325] 将实施例 32b) 的化合物于冰乙酸 (2.6mL) 中的溶液加热至回流，接着添加 48% HBr 水溶液 (0.6mL)。在回流下搅拌过夜后，将反应冷却至室温，并添加 H_2O。过滤沉淀，并用 H_2O 和己烷洗涤，得到标题化合物 (70mg，78%)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 16.37(s，1H)13.00(s，1H)10.23(t，J = 5.56Hz，1H)9.86(s，1H)7.65(d，J = 8.59Hz，2H)7.18(tt，J = 9.44，2.31Hz，1H)7.07(ddd，J = 14.84，6.63，2.27Hz，2H)6.85(ddd，J = 9.22，2.78，2.40Hz，2H)5.36(s，2H)4.13(d，J = 5.81Hz，2H)。

[0326] 实施例 35

[0327]



[0328] N-[(5-羟基-6-[3-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

[0329] 35a) 3-(2-{2-(乙氧基)-1-[3-(甲氧基)苯基]-2-氧代亚乙基}肼基)-3-氧代丙酸乙酯 将草酸二乙酯 (2.0mL，15.0mmol) 于 THF(30mL) 和 Et_2O(30mmol) 中的溶液冷却至 -78℃。在氮气氛中，在 -78℃，滴加 3-甲氧基苯基溴化镁 (1.0M 的 THF 溶液，18mL，18.0mmol)，并将该溶液搅拌 2 小时。将反应调节至 0℃，并用 6N HCl 终止。再加入另外的 Et_2O 和 H_2O，并分离各层。水相用 Et_2O 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。将得到的残余物溶于 EtOH(40mL)。加入 3-肼基-3-氧代丙酸乙酯 (2.63g，18.0mmol) 和催化量 AcOH(0.2mL，3.49mmol)，以及几勺的 $MgSO_4$。将反应加热至回流并搅拌过夜。将反应冷却至室温，并过滤。将滤液浓缩，并用甲苯共 沸几次。产物通过柱色谱 (SiO_2，15-45% EtOAc/ 己烷) 纯化，得到标题化合物 (3.56g，70%，2 步)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.53-11.65(m，1H)7.27-7.49(m，1H)6.67-7.21(m，3H)4.00-4.50(m，4H)3.45-3.85(m，5H)1.08-1.38(m，6H)。

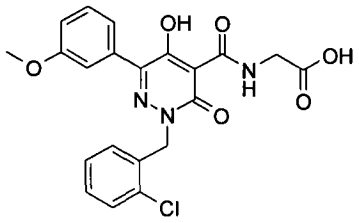
[0330] 35b) 5-羟基-6-[3-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在室温，将 KHMDS(2.67g，13.38mmol) 分批加入实施例 35a) 的化合物 (3.00g，8.92mmol) 于 1，4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 3.5 小时。将反应冷却至室温，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤，得到标题化合物 (1.28g，49%)。LCMS(ES^+)m/z 290.9(MH^+)。

[0331] 35c) 5-羟基-6-[3-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(103mg,2.58mmol)加至实施例35b)的化合物(300mg,1.03mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2.5mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌45分钟。然后将温度降至0℃,并加入2-(三氟甲基)-苄基溴(247mg,1.03mmol)。将反应升至室温并搅拌2.5小时,接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,35-60% EtOAc/己烷)纯化,得到白色固体的标题化合物(329mg,71%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.71(br.s.,1H)7.79(d,J=7.83Hz,1H)7.65(t,J=7.45Hz,1H)7.52(t,J=7.58Hz,1H)7.36(t,J=7.96Hz,1H)7.15-7.27(m,3H)7.02(ddd,J=8.27,2.59,1.01Hz,1H)5.45(s,2H)4.32(q,J=7.07Hz,2H)3.76(s,3H)1.29(t,J=7.20Hz,3H)。

[0332] 35d) N-[(5-羟基-6-[3-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(137mg,1.41mmol)加至实施例35c)的化合物(316mg,0.71mmol)于2-甲氧基乙醇(2.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物。将固体滤出,并用H_2O和己烷洗涤,得到标题化合物(266mg,79%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 13.00(s,1H)10.18(t,J=5.31Hz,1H)7.80(d,J=7.83Hz,1H)7.64(t,J=7.45Hz,1H)7.53(t,J=7.71Hz,1H)7.23-7.45(m,4H)6.99-7.11(m,1H)5.55(s,2H)4.13(d,J=5.81Hz,2H)3.77(s,3H)。

[0333] 实施例36

[0334]



[0335] N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-6-[3-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

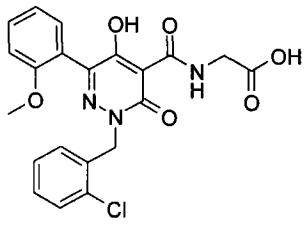
[0336] 36a) 2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-6-[3-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(103mg,2.58mmol)加至实施例35b)的化合物(300mg,1.03mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2.5mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌45分钟。然后将温度降至0℃,并加入2-氯苄基溴(0.13mL,1.03mmol)。将反应升至室温并搅拌2.5小时,接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,40-65% EtOAc/己烷)纯化,得到白色固体的标题化合物(294mg,69%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.67(s,1H)7.50(td,J=3.60,2.15Hz,1H)7.29-7.40(m,3H)7.15-7.27(m,3H)7.02(ddd,J=8.27,2.59,1.01Hz,1H)5.35(s,2H)4.31(q,J=7.07Hz,2H)3.76(s,3H)1.29(t,J=7.07Hz,3H)。

[0337] 36b) N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-6-[3-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,

3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(129mg,1.33mmol)加至实施例36a)的化合物(275mg,0.66mmol)于2-甲氧基乙醇(2.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物。将固体滤出,并用H_2O和己烷洗涤,得到标题化合物(232mg,79%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.02(s,1H)10.21(t,J = 4.29Hz,1H)7.48-7.57(m,1H)7.24-7.42(m,6H)7.02-7.08(m,1H)5.46(s,2H)4.14(d,J = 5.56Hz,2H)3.77(s,3H)。

[0338] 实施例37

[0339]



[0340] N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-6-[2-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

[0341] 37a) 3-(2-{2-(乙氧基)-1-[2-(甲氧基)苯基]-2-氧代亚乙基}肼基)-3-氧代丙酸乙酯 将草酸二乙酯(2.7mL,20.0mmol)于THF(40mL)和Et_2O(40mmol)中的溶液冷却至-78℃。在氮气中和-78℃,滴加2-甲氧基苯基溴化镁(1.0M的Et_2O溶液,24mL,24.0mmol)并将该溶液搅拌2小时。将反应调节至0℃,并用6N HCl终止。添加另外的Et_2O和H_2O,并分离各层。水相用Et_2O反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。将得到的残余物溶于EtOH(40mL)。添加3-肼基-3-氧代丙酸乙酯(3.22g,22.0mmol)和催化量AcOH(0.2mL,3.49mmol)以及几勺的$MgSO_4$。将反应加热至回流,并搅拌过夜。将反应冷却至室温并过滤。将滤液浓缩,并用甲苯共沸几次。产物通过柱色谱(SiO_2,20-45% EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物(3.98g,59%,2步)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.41-11.75(m,1H)7.31-7.56(m,2H)6.88-7.26(m,2H)3.98-4.37(m,4H)3.23-3.82(m,5H)0.95-1.30(m,6H)。

[0342] 37b) 5-羟基-6-[2-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在室温,将KHMDS(1.78g,8.92mmol)分批加至实施例37a)的化合物(2.00g,5.95mmol)于1,4-二噁烷(13mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌1小时。添加另外的KHMDS(595mg,2.98mmol),并将反应搅拌3小时。将反应冷却至室温,并加入1N HCl以沉淀产物。产物通过柱色谱(SiO_2,0-4% MeOH/CH_2Cl_2)纯化,然后从CH_2Cl_2/己烷中沉淀,得到标题化合物(384mg,22%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.94(s,1H)11.96(s,1H)7.40-7.49(m,1H)7.24(dd,J = 7.33,1.77Hz,1H)7.10(d,J = 7.83Hz,1H)7.02(td,J = 7.39,0.88Hz,1H)4.29(q,J = 7.07Hz,2H)3.75(s,3H)1.28(t,J = 7.07Hz,3H)。

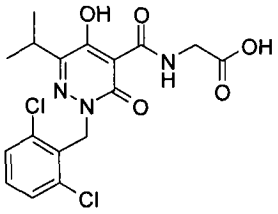
[0343] 37c) 2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羟基-6-[2-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(70mg,1.75mmol)加至实施例37b)的化合物(203mg,0.70mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2.5mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌45分钟。然后将温度降至0℃,并加入2-氯苄基溴(0.13mL,1.03mmol)。将反应升至室温并搅拌4小时,接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc

反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥（$MgSO_4$），过滤并浓缩。产物通过柱色谱（SiO_2，30-55％ EtOAc/ 己烷）纯化，得到标题化合物（79mg，27％）。LCMS（ES^+）m/z 415.1（MH^+）。

[0344] 37d) N-({2-[(2-氯苯基）甲基]-5-羟基-6-[2-（甲氧基）苯基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基）甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐（35mg，0.36mmol）加至实施例 37c）的化合物（75mg，0.18mmol）于 2- 甲氧基乙醇（1.5mL）中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 1.5 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出，然后再溶于 MeOH。将溶液浓缩，并加入 Et_2O。将产物滤出，得到灰白色固体的标题化合物（38mg，48％）。 ^1H NMR（400MHz，DMSO-d_6）δ ppm 15.76（s，1H）12.98（s，1H）10.12（t，J = 5.68Hz，1H）7.41-7.56（m，2H）7.30-7.40（m，2H）7.29（dd，J = 7.33，1.77Hz，1H）7.09-7.22（m，2H）7.04（td，J = 7.45，0.76Hz，1H）5.42（s，2H）4.11（d，J = 5.81Hz，2H）3.76（s，3H）。

[0345] 实施例 38

[0346]



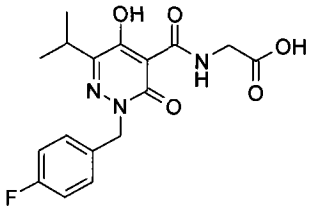
[0347] N-{[2-[(2,6-二氯苯基）甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基）-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0348] 38a) 2-[(2,6-二氯苯基）甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基）-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在 0℃，将氢化钠（66mg，1.66mmol）加至实施例 14a）的化合物（150mg，0.66mmol）于 N，N-二甲基甲酰胺（DMF）（2.5mL）中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 30 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 2,6-二氯苄基溴（159mg，0.66mmol）。将反应升至室温并搅拌 3 小时，接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层 用盐水洗涤，干燥（$MgSO_4$），过滤并浓缩。产物通过柱色谱（SiO_2，20-50％ EtOAc/ 己烷）纯化，得到标题化合物（157mg，62％）。^1H NMR（400MHz，DMSO-d_6）δ ppm 7.47-7.55（m，2H）7.36-7.44（m，1H）5.35（s，2H）4.29（q，J = 7.16Hz，2H）3.02（七重峰，J = 6.74Hz，1H）1.28（t，J = 7.07Hz，3H）0.89（d，J = 6.82Hz，6H）。

[0349] 38b) N-{[2-[(2,6-二氯苯基）甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基）-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐（74mg，0.76mmol）加至实施例 38a）的化合物（146mg，0.38mmol）于 2- 甲氧基乙醇（1.5mL）中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤，得到标题化合物（124mg，79％）。^1H NMR（400MHz，DMSO-d_6）δ ppm 15.83（s，1H）13.09（s，1H）10.21（t，J = 5.56Hz，1H）7.49-7.57（m，2H）7.36-7.47（m，1H）5.47（s，2H）4.11（d，J = 5.56Hz，2H）3.04（七重峰，J = 6.78Hz，1H）0.93（d，J = 6.82Hz，6H）。

[0350] 实施例 39

[0351]



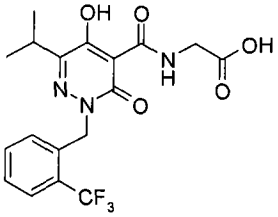
[0352] N-{[2-[(4-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0353] 39a) 2-[(4-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(66mg,1.66mmol)加至实施例14a)的化合物(150mg,0.66mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2.5mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌30分钟。然后将温度降至0℃,并加入4-氟苄基溴(0.08mL,0.66mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,20-50%EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物(106mg,48%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm12.26(s,1H)7.33(ddd,J = 12.00,5.43,3.03Hz,2H)7.11-7.22(m,2H)5.12(s,2H)4.26(q,J = 7.24Hz,2H)3.15(七重峰,J = 6.82Hz,1H)1.25(t,J = 7.07Hz,3H)1.16(d,J = 6.82Hz,6H)。

[0354] 39b) N-{[2-[(4-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(57mg,0.59mmol)加至实施例39a)的化合物(98mg,0.29mmol)于2-甲氧基乙醇(1.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物。将产物滤出,并用H_2O和己烷洗涤,得到标题化合物(86mg,82%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.87(s,1H)12.98(s,1H)10.18(t,J = 5.18Hz,1H)7.36(ddd,J = 11.87,5.31,2.78Hz,2H)7.10-7.24(m,2H)5.23(s,2H)4.10(d,J = 5.81Hz,2H)3.18(七重峰,J = 6.82Hz,1H)1.20(d,J = 6.82Hz,6H)。

[0355] 实施例40

[0356]



[0357] N-[(5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

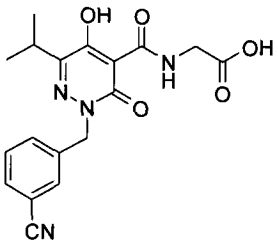
[0358] 40a) 5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(53mg,1.33mmol)加至实施例14a)的化合物(120mg,0.53mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2.5mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌30分钟。然后将温度降至0℃,并加入2-(三氟甲基)-苄基溴(127mg,0.53mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱

色谱 (SiO_2,20-50% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到标题化合物 (144mg,71%)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.40(s,1H)7.77(d,J = 7.58Hz,1H)7.64(t,J = 7.58Hz,1H)7.51(t,J = 7.71Hz,1H)7.10(d,J = 7.58Hz,1H)5.34(s,2H)4.28(q,J = 7.07Hz,2H)3.16(七重峰,J = 6.78Hz,1H)1.26(t,J = 7.07Hz,3H)1.10(d,J = 6.82Hz,6H)。

[0359] 40b) N-[(5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2-{[2-(三氟甲基) 苯基] 甲基 }-2,3- 二氢 -4- 哒嗪基) 羰基] 甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐 (69mg,0.71mmol) 加至实施例 40a) 的化合物 (137mg,0.36mmol) 于 2- 甲氧基乙醇 (1.5mL) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温,并加入 H_2O。将溶液过滤,并加入 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出,并用 H_2O 和己烷洗涤,得到标题化合物 (136mg,91%)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.19(t, J = 3.92Hz,1H)7.78(d, J = 7.83Hz,1H)7.62(t, J = 7.33Hz,1H)7.51(t, J = 7.58Hz,1H)7.13(d, J = 7.83Hz,1H)5.42(s,2H)4.04(d, J = 5.56Hz,2H)3.19(七重峰, J = 7.07Hz,1H)1.13(d,J = 6.82Hz,6H)。

[0360] 实施例 41

[0361]



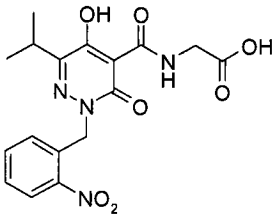
[0362] N-{[2-[(3- 氰基苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸

[0363] 41a) 2-[(3- 氰基苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 在 0℃,将氢化钠 (53mg,1.33mmol) 加至实施例 14a) 的化合物 (120mg,0.53mmol) 于 N,N- 二甲基甲酰胺 (DMF)(2.5mL) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 30 分钟。然后将温度降至 0℃,并加入 α - 溴 - 间甲基苯甲腈 (104mg,0.53mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时,接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释,并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥 ($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2,30-60% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到标题化合物 (95mg,52%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.35(s,1H)7.78(dt, J = 6.88,1.74Hz,1H)7.72(s,1H)7.52-7.63(m,2H)5.20(s,2H)4.27(q,J = 7.16Hz,2H)3.16(七重峄,J = 6.82Hz,1H)1.26(t,J = 7.07Hz,3H)1.16(d, J = 6.82Hz,6H)。

[0364] 41b) N-{[2-[(3- 氰基苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐 (54mg,0.56mmol) 加至实施 例 41a) 的化合物 (95mg,0.28mmol) 于 2- 甲氧基乙醇 (1.5mL) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温,并加入 H_2O。将溶液过滤,并加入 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出,并用 H_2O 和己烷洗涤,得到标题化合物 (49mg,47%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.92(s,1H)12.97(s,1H)10.13(t, J = 5.31Hz,1H)7.73-7.82(m,2H)7.52-7.66(m,2H)5.31(s,2H)4.09(d,J = 5.56Hz,2H)3.18(七重峰,J = 6.95Hz,1H)1.19(d,J = 6.82Hz,6H)。

[0365] 实施例 42

[0366]



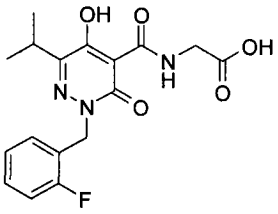
[0367] N-({5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-2-[(2- 硝基苯基) 甲基]-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基 } 羰基) 甘氨酸

[0368] 42a) 5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-2-[(2- 硝基苯基) 甲基]-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 在 0℃,将氢化钠 (88mg,2.21mmol) 加至实施例 14a) 的化合物 (200mg,0.88mmol) 于 N,N- 二甲基甲酰胺 (DMF)(3.5mL) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 30 分钟。然后将温度降至 0℃,并加入 2- 硝基苄基溴 (191mg,0.88mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时,接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释,并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥 ($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2,30-60％ EtOAc/ 己烷) 纯化,得到标题化合物 (206mg,65％)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.37(s,1H)8.07(dd,J ＝ 8.21,1.14Hz,1H)7.72(td,J ＝ 7.58,1.26Hz,1H)7.54-7.62(m,1H)7.29(dd,J ＝ 7.71,1.14Hz,1H)5.46(s,2H)4.27(q,J ＝ 7.07Hz,2H)3.13(七重峰,J ＝ 6.78Hz,1H)1.25(t,J ＝ 7.20Hz,3H)1.09(d,J ＝ 6.82Hz,6H)。

[0369] 42b) N-({5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-2-[(2- 硝基苯基) 甲基]-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基 } 羰基) 甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐 (107mg,1.10mmol) 加至实施例 42a) 的化合物 (200mg,0.55mmol) 于 2- 甲氧基乙醇 (1.5mL) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温,并加入 H_2O。将溶液 过滤,并加入 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出,并用 H_2O 和己烷洗涤,得到标题化合物 (157mg,73％)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.94(s,1H)12.98(s,1H)10.08(t, J ＝ 5.43Hz,1H)8.10(dd, J ＝ 8.08,1.26Hz,1H)7.72(td, J ＝ 7.58,1.26Hz,1H)7.55-7.64(m,1H)7.31(dd, J ＝ 7.58,1.01Hz,1H)5.57(s,2H)4.10(d,J ＝ 5.56Hz,2H)3.16(七重峰,J ＝ 6.78Hz,1H)1.13(d,J ＝ 6.82Hz,6H)。

[0370] 实施例 43

[0371]



[0372] N-{[2-[(2- 氟苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸

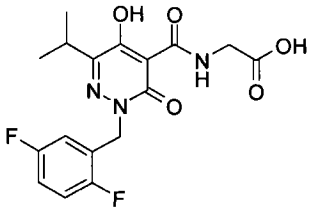
[0373] 43a) 2-[(2- 氟苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 在 0℃,将氢化钠 (53mg,1.33mmol) 加至实施例 14a) 的化合物 (120mg,0.53mmol) 于 N,N- 二甲基甲酰胺 (DMF)(2.5mL) 中的溶液中。将反应升至室温并搅

拌 30 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 2- 氟苄基溴 (0.06mL，0.53mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时，接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2，20-50％ EtOAc/ 己烷）纯化，得到标题化合物 (110mg，62％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm12.30(s，1H)7.30-7.39(m，1H)7.10-7.26(m，3H)5.20(s，2H)4.27(q，J ＝ 7.07Hz，2H)3.15(七重峰，J ＝ 6.82Hz，1H)1.26(t，J ＝ 7.07Hz，3H)1.13(d，J ＝ 6.82Hz，6H)。

[0374] 43b) N-{[2-[(2- 氟苯基）甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐 (64mg，0.66mmol) 加至实施例 43a) 的化合物 (110mg，0.33mmol) 于 2- 甲氧基乙醇 (1.5mL) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤，得到标题化合物 (108mg，90％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 15.90(s，1H)12.96 (s，1H)10.15(t，J ＝ 5.56Hz，1H)7.32-7.41(m，1H)7.13-7.30(m，3H)5.31(s，2H)4.10(d，J ＝ 5.56Hz，2H)3.17(七重峰，J ＝ 6.86Hz，1H)1.17(d，J ＝ 6.82Hz，6H)。

[0375] 实施例 44

[0376]



[0377] N-{[2-[(2，5- 二氟苯基）甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸

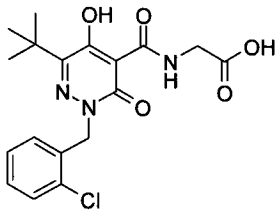
[0378] 44a) 2-[(2，5- 二氟苯基）甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 在 0℃，将氢化钠 (53mg，1.33mmol) 加至实施例 14a) 的化合物 (120mg，0.53mmol) 于 N，N- 二甲基甲酰胺 (DMF)(2.5mL) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 30 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 2,5- 二氟苄基溴 (0.07mL，0.53mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时，接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2，15-30％ EtOAc/ 己烷）纯化，得到标题化合物 (133mg，71％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 12.35(s，1H)7.28(td，J ＝ 9.22，4.55Hz，1H)7.15-7.25(m，1H)7.05(ddd，J ＝ 8.84，5.68，3.16Hz，1H)5.18(s，2H)4.27(q，J ＝ 7.07Hz，2H)3.15(七重峰，J ＝ 6.82Hz，1H)1.26(t，J ＝ 7.07Hz，3H)1.13(d，J ＝ 6.82Hz，6H)。

[0379] 44b) N-{[2-[(2，5- 二氟苯基）甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐 (69mg，0.71mmol) 加至实施例 44a) 的化合物 (125mg，0.35mmol) 于 2- 甲氧基乙醇 (1.5mL) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤，得到标题化合物 (112mg，84％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 15.92(s，1H)12.97(s，1H)10.12(t，J ＝ 5.56Hz，1H)7.29(td，J ＝ 9.22，4.55Hz，1H)7.17-7.25(m，1H)7.12(ddd，J ＝ 8.91，5.62，3.16Hz，1H)5.29(s，2H)4.10(d，J

＝5.81Hz,2H)3.17(七重峄,J＝6.86Hz,1H)1.16(d,J＝6.82Hz,6H)。

[0380] 实施例 45

[0381]



[0382] N-{[2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0383] 45a) 3,3-二甲基-2-氧代丁酸乙酯 将 DBU(2.1mL,14.0mmol)缓慢地加至三甲基丙酮酸(60％水溶液,2.17g,10.0mmol)于 MTBE(15mL)中的悬浮液中。然后加入溴乙烷(1.8mL,24.0mmol)。将反应在微波中在 100℃加热 30 分钟。将反应冷却,并加入 10％ $NaHCO_3$ 水溶液。分离各层,且有机层再用 10％ $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。水相用 Et_2O 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩,得到浅黄色油状的标题化合物(1.44g,91％)。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 4.34(q,J＝7.07Hz,4H)1.38(t,J＝7.20Hz,3H)1.28(s,9H)。

[0384] 45b) 2-{[3-(乙氧基)-3-氧代丙酰基]亚肼基}-3,3-二甲基丁酸乙酯 将 3-肼基-3-氧代丙酸乙酯(2.38g,16.31mmol)和催化量 AcOH(0.15mL,2.62mmol)加至实施例 45a)的化合物(2.15g.13.59mmol)于 EtOH(20mL)中的溶液中。将反应在微波中在 150℃加热 30 分钟。然后将反应冷却至室温,且溶剂在减压下除去。产物通过柱色谱(SiO_2,15-30％ EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物(1.66g,43％)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.76-11.13(m,1H)4.01-4.38(m,4H)3.39-3.61(m,2H)1.07-1.33(m,15H)。

[0385] 45c) 6-(1,1-二甲基乙基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 将 KOtBu(1M 的 t-BuOH 溶液,9.4mL,9.38mmol)加至实施例 45b)的化合物(1.79g,6.25mmol)中。将反应在微波中在 150℃加热 20 分钟。将该反应冷却,并加入 H_2O,接着添加 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出,得到标题化合物(1.04g,69％)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.73(s,1H)12.64(s,1H)4.30(q,J＝7.07Hz,2H)1.30(s,9H)1.28(t,J＝7.20Hz,3H)。

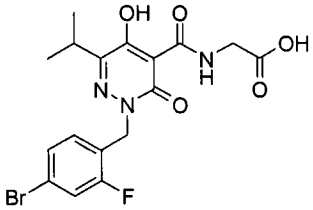
[0386] 45d) 2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在 0℃,将氢化钠(42mg,1.00mmol)加至实施例 45c)的化合 物(10mg,0.42mmol)于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 30 分钟。然后将温度降至 0℃,并加入 2-氯苄基溴(0.05mL,0.42mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时,接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释,并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,20-50％ EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物(106mg,69％)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.67(s,1H)7.48(ddd,J＝7.14,5.75,3.54Hz,1H)7.28-7.37(m,2H)7.11-7.19(m,1H)5.23(s,2H)4.29(q,J＝7.24Hz,2H)1.23-1.30(m,12H)。

[0387] 45e) N-{[2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(49mg,0.51mmol)加至实施例 45d)的化合物(93mg,0.25mmol)于 2-甲氧基乙醇(1.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流

并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤，得到标题化合物 (79mg，81％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 16.43(s，1H)12.99(s，1H)10.26(t，J ＝ 5.56Hz，1H)7.44-7.53(m，1H)7.28-7.39(m，2H)7.18-7.24(m，1H)5.34(s，2H)4.11(d，J ＝ 5.56Hz，2H)1.28(s，9H)。

[0388] 实施例 46

[0389]



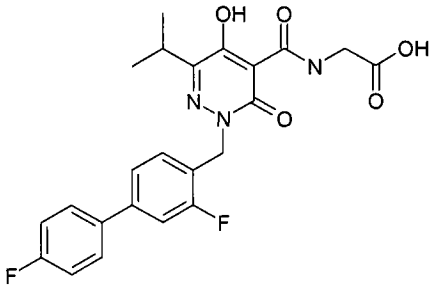
[0390] N-{[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0391] 46a) 2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在 0℃，向 5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 (9.5g，42.0mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)(250ml) 中的溶液中分批加入氢化钠 (60％，于油中，2.52g，63.0mmol)。反应混合物在室温下搅拌 45 分钟，然后冷却回至 0℃，并分批加入 4-溴-2 氟苄基溴 (12.38g，46.2mmol)。将该混合物在环境温度搅拌 2.5 小时，然后用 1N HCl(10ml) 终止，并用水 (30ml) 稀释。水溶液用乙酸乙酯 (2×100ml) 萃取，合并有机层，并用水 (100ml) 和盐水 (100ml) 洗涤，经硫酸镁干燥，过滤，且溶剂使用旋转蒸发除去。将该粗油状物通过快速柱色谱 (10-100％乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化，得到粗产物 (8g，～ 75％纯度，35％产率)，为浅黄色固体。将该物质通过反相 HPLC(C18，75-90％乙腈/0.3M 甲酸铵水溶液) 纯化，得到白色粉末状的标题化合物。^{1}HNMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 1.13(d，J ＝ 6.82Hz，6H)1.26(t，J ＝ 7.20Hz，3H)3.09-3.17(m，1H)4.26(q，J ＝ 7.07Hz，2H)5.16(s，2H)7.21(t，J ＝ 8.08Hz，1H)7.40(dd，J ＝ 8.34，1.77Hz，1H)7.57(dd，J ＝ 9.73，1.89Hz，1H)12.31(s，1H)。MS(ES$^+$)m/e 413[M+H]$^+$。

[0392] 46b) N-{[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 向 500mL 圆底烧瓶中加入于 2-甲氧基乙醇 (150ml) 中的 2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢 4-哒嗪甲酸乙酯 (9g，21.78mmol) 和甘氨酸钠盐 (5.28g，54.4mmol)，并将该混合物在 135℃回流 2 小时。反应混合物用水 (50ml) 稀释，并用 1N HCl 酸化，得到灰白色沉淀，其通过过滤收集，并用水、己烷和乙醚洗涤，得到 N-{[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 (7.20g，16.20mmol，74.4％产率)。该 98％纯度的物质于乙醇中重结晶，得到 7.0g 白色结晶粉末。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 15.91(s，1H)，12.97(s，1H)，10.11(t，J ＝ 5.56Hz，1H)，7.58(dd，J ＝ 9.60，2.02Hz，1H)，7.40(dd，J ＝ 8.21，1.64Hz，1H)，7.25(t，J ＝ 8.21Hz，1H)，5.26(s，2H)，4.10(d，J ＝ 5.56Hz，2H)，3.16(七重峰，J ＝ 6.85，6.69Hz，1H)，1.16(d，J ＝ 6.82Hz，6H)。MS(ES+)m/e 444[M+H]$^+$。

[0393] 实施例 47

[0394]

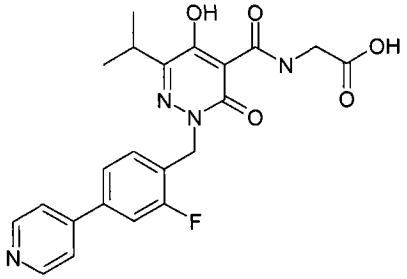


[0395] N-{[2-[(3,4′ -二氟-4-联苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0396] 向5ml微波管中加入N-{[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例46(b),40mg,0.09mmol),4-氟苯硼酸(15.2mg,0.11mmol),碳酸钾(38mg,0.272mmol),四(三苯基膦)合钯(0)(3mg,2.7μmol),1,4-二噁烷(1.5ml)和水(0.500ml)。将该混合物在100℃辐射20分钟。反应混合物用水(5ml)稀释,并用1N HCl(2ml)酸化,并用乙酸乙酯(20ml)萃取。有机相经$MgSO_4$干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度25-95%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物(23.5mg,0.051mmol,57%产率),为白色粉末。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.91(s,1H),12.96(s,1H),10.15(t,J = 5.31Hz,1H),7.69-7.80(m,2H),7.55(dd,J = 11.62,1.77Hz,1H),7.48(dd,J = 8.08,1.77Hz,1H),7.23-7.38(m,3H),5.34(s,2H),4.10(d,J = 5.56Hz,2H),3.19(m,1H),1.19(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 458$[M+H]^+$。

[0397] 实施例48

[0398]



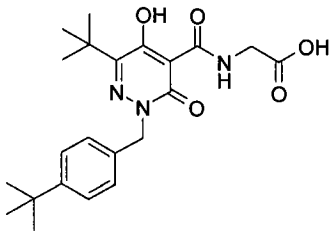
[0399] N-{[2-{[2-氟-4-(4-吡啶基)苯基]甲基}-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0400] 向5ml微波管中加入N-{[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例46(b),40mg,0.09mmol),(4-硝基苯基)硼酸(18.1mg,0.11mmol),碳酸钾(38mg,0.272mmol),四(三苯基膦)合钯(0)(3mg,2.7μmol),1,4-二噁烷(1.5ml)和水(0.500ml)。将该混合物在100℃辐射20分钟。反应混合物用水(5ml)稀释,并用1N HCl(2ml)酸化,并用乙酸乙酯(20ml)萃取。有机相经$MgSO_4$干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度15-95%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物(10mg,0.023mmol,25%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.93(s,1H),12.99(s,1H),10.13(t,J=5.43Hz,1H),8.73(d,J = 5.81Hz,2H),7.91(d,J = 5.56Hz,2H),7.81(dd,J = 11.37,1.52Hz,1H),7.70(dd,J = 8.08,1.52Hz,1H),7.43(t,J = 8.08Hz,1H), 5.38(s,2H),4.10(d,J =

5.56Hz,2H),3.19(m,1H),1.19(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 441[M+H]$^+$。

[0401] 实施例 49

[0402]



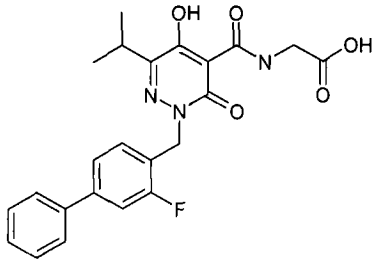
[0403] N-[(6-(1,1- 二甲基乙基)-2-{[4-(1,1- 二甲基乙基)苯基]甲基}-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基)羰基]甘氨酸

[0404] 49a) 6-(1,1- 二甲基乙基)-2-{[4-(1,1- 二甲基乙基)苯基]甲基}-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 在 0℃,将氢化钠 (42mg,1.00mmol) 加至实施例 45c) 的化合物 (100mg,0.42mmol) 于 N,N- 二甲基甲酰胺 (DMF)(2mL) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 30 分钟。然后将温度降至 0℃,并加入 4- 叔丁基苄基溴 (0.08mL,0.42mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时,接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释,并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥 ($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2,20-50% EtOAc/ 己烷)纯化,得到标题化合物 (116mg,72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.56(s,1H)7.36(ddd,J = 8.46,2.15,2.02Hz,2H)7.23(d,J = 8.59Hz,2H)5.08(s,2H)4.27(q,J = 7.16Hz,2H)1.33(s,9H)1.22-1.29(m,12H)。

[0405] 49b) N-[(6-(1,1- 二甲基乙基)-2-{[4-(1,1- 二甲基乙基)苯基]甲基}-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基)羰基]甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐 (54mg,0.55mmol) 加至实施例 49a) 的化合物 (107mg,0.28mmol) 于 2- 甲氧基乙醇 (1.5mL) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温,并加入 H_2O。将溶液过滤,并加入 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出,并用 H_2O 和己烷洗涤,得到标题化合物 (68mg,59%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 16.36(s,1H)12.98(s,1H)10.30(t,J = 5.43Hz,1H)7.37(ddd,J = 8.46,2.15,2.02Hz,2H)7.25(d,J = 8.34Hz,2H)5.19(s,2H)4.09(d,J = 5.56Hz,2H)1.35(s,9H)1.25(s,9H)。

[0406] 实施例 50

[0407]



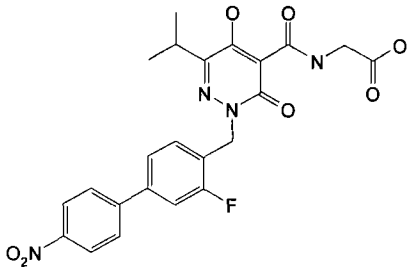
[0408] N-{[2-[(3- 氟 -4- 联苯基)甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0409] 向 5ml 微波管中加入 N-{[2-[(4- 溴 -2- 氟苯基)甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基]羰基}甘氨酸 (实施例 46(b),40mg,0.09mmol),苯基硼酸 (13.2mg,0.11mmol),碳酸钾 (38mg,0.272mmol),四 (三苯基膦)合钯 (0)(3mg,

2.7μmol),1,4-二噁烷(1.5ml)和水(0.500ml)。将混合物在100℃辐射20分钟。反应混合物用水(5ml)稀释,使用1N HCl(2ml)酸化,并用乙酸乙酯(20ml)萃取。有机相经$MgSO_4$干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度15-95%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物(10mg,0.023mmol,25%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 15.91(s,1H),12.97(br.s.,1H),10.16(t,J=5.56Hz,1H),7.69(d,J=7.33Hz,2H),7.55(dd,J=11.62,1.52Hz,1H),7.51-7.43(m,3H),7.38-7.42(m,1H),7.35(t,J=7.96Hz,1H),5.34(s,2H),4.10(d,J=5.81Hz,2H),3.18(七重峰,J=6.82Hz,1H),1.19(d,J=6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e440[M+H]$^+$。

[0410] 实施例51

[0411]

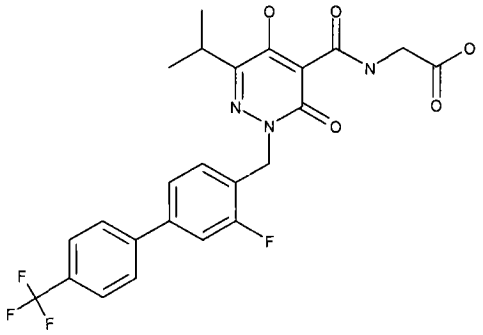


[0412] N-{[2-[(3-氟-4′-硝基-4-联苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0413] 向5ml微波管中加入N-{[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例46(b),1g,2.261mmol),4-硝基苯硼酸(0.377g,2.261mmol),碳酸钾(0.938g,6.78mmol),四(三苯基膦)合钯(0)(0.078g,0.068mmol),1,4-二噁烷(5ml)和水(1.667ml)。将混合物在100℃辐射20分钟。反应混合物用水(10ml)稀释,并用1N HCl酸化,得到灰白色沉淀,其通过过滤收集。产物的混合物通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度10-100%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物(450mg,0.920mmol,40.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 15.93(s,1H),12.97(br.s.,1H),10.14(t,J=5.68Hz,1H),8.30(td,J=9.16,2.65,2.34Hz,2H),8.01(td,J=9.16,2.65,2.34Hz,2H),7.73(dd,J=11.37,1.77Hz,1H),7.63(dd,J=7.96,1.89Hz,1H),7.41(t,J=7.96Hz,1H),5.37(s,2H),4.10(d,J=5.56Hz,2H),3.19(七重峰,J=6.86Hz,1H),1.19(d,J=6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 485[M+H]$^+$。

[0414] 实施例52

[0415]



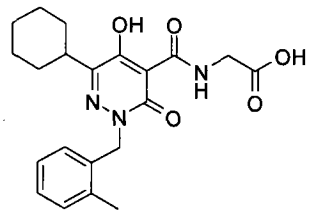
[0416] N-{[2-{[3-氟-4′-(三氟甲基)-4-联苯基]甲基}-5-羟基-6-(1-甲基乙

基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0417] 向5ml微波管中加入N-{[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例46(b),40mg,0.09mmol),(4-三氟甲基-苯基)硼酸(18.1mg,0.11mmol),碳酸钾(38mg,0.272mmol),和四(三苯基膦)合钯(0)(3mg,2.7μmol),1,4-二噁烷(1.5ml)和水(0.500ml)。将混合物在100℃辐射20分钟。反应混合物用水(5ml)稀释,并用1N HCl(2ml)酸化,并用乙酸乙酯(20ml)萃取。有机相经$MgSO_4$干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度15-95%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物(25mg,0.049mmol,55%产率),为白色粉末。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.88(s,1H),12.95(s,1H),10.15(t,J=6.06Hz,1H),7.93(d,J = 8.08Hz,2H),7.83(d,J = 8.59Hz,2H),7.67(dd, J = 11.37,1.77Hz,1H),7.58(dd,J = 7.96,1.89Hz,1H),7.39(t,J = 7.96Hz,1H),5.36(s,2H),4.09(d,J = 5.56Hz,2H),3.19(m,1H),1.19(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 508$[M+H]^+$。

[0418] 实施例53

[0419]



[0420] N-({6-环己基-5-羟基-2-[(2-甲基苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

[0421] 53a) 3-{2-[1-环己基-2-(乙氧基)-2-氧代亚乙基]肼基}-3-氧代丙酸乙酯将草酸二乙酯(4.1mL,30.0mmol)于THF(50mL)中的溶液冷却至-78℃。在氮气氛中,于-78℃,滴加环己基溴化镁(1.0M的THF溶液,36mL,36.0mmol),并将该溶液搅拌1.5小时。将反应调节至0℃,并用6N HCl终止。加入Et_2O和H_2O,并分离各层。水相用Et_2O反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。将得到的残余物溶于EtOH(20mL),并分配至两个微波管中。向每个管中加入3-肼基-3-氧代丙酸乙酯(2.41g,18.0mmol)和催化量AcOH(0.2mL,3.50mmol)。将该反应在微波中在150℃加热1小时。将反应冷却,并合并于圆底烧瓶中。溶剂在减压下除去,且将得到的残余物使用甲苯共沸几次。产物通过柱色谱(SiO_2,10-30% EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物(1.93g,21%,2步)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 11.44-11.78(m,1H)3.99-4.34(m,4H)3.44-3.67(m,2H)2.52-2.63(m,1H)1.52-1.84(m,5H)1.04-1.37(m,11H)。

[0422] 53b) 6-环己基-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在室温,将KHMDS(1.24g,6.19mmol)分几批加至实施例53a)的化合物(1.29g,4.13mmol)于1,4-二噁烷中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌3小时。将反应冷却至室温,并添加6N HCl以沉淀产物。将固体滤出,并用H_2O和己烷洗涤几次,得到标题化合物(795mg,72 %)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm12.64(s,1H)12.29(s,1H)4.28(q,J = 7.07Hz,2H)2.69-2.88(m,1H)1.60-1.88(m,5H)1.29-1.41(m,4H)1.27(t,J = 7.07Hz,3H)0.97-1.24(m,1H)。

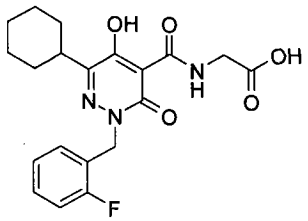
[0423] 53c) 6-环己基-5-羟基-2-[(2-甲基苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒

嗪甲酸乙酯 在0℃，将氢化钠(38mg，0.94mmol)加至实施例53b)的化合物(100mg，0.38mmol)于N，N-二甲基甲酰胺(DMF)(1.5mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌30分钟。然后将温度降至0℃，并加入2-甲基苄基溴(0.05mL，0.38mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时，接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释，并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2，15-30％EtOAc/己烷)纯化，得到标题化合物(88mg，62％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm12.22(s，1H)7.06-7.22(m，3H)7.01(d，J = 7.07Hz，1H)5.14(s，2H)4.26(q，J = 7.07Hz，2H)2.77-2.91(m，1H)2.37(s，3H)1.55-1.89(m，5H)1.28-1.42(m，4H)1.25(t，J = 7.20Hz，3H)1.05-1.23(m，1H)。

[0424] 53d) N-({6-环己基-5-羟基-2-[(2-甲基苯基)甲基]-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐(45mg，0.46mmol)加至实施例53c)的化合物(86mg，0.23mmol)于2-甲氧基乙醇(1.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温，并加入H_2O。将溶液过滤，并加入1N HCl以沉淀产物。将产物滤出，并用H_2O和己烷洗涤，得到标题化合物(43mg，47％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 15.87(s，1H)12.97(s，1H)10.19(t，J = 5.56Hz，1H)7.08-7.25(m，3H)7.02(d，J = 7.07Hz，1H)5.25(s，2H)4.10(d，J = 5.81Hz，2H)2.80-2.94(m，1H)2.38(s，3H)1.63-1.91(m，5H)1.12-1.45(m，5H)。

[0425] 实施例54

[0426]



[0427] N-({6-环己基-2-[(2-氟苯基)甲基]-5-羟基-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

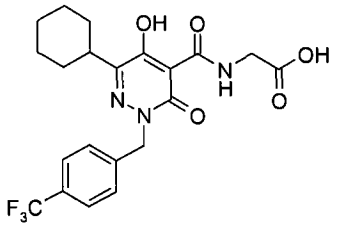
[0428] 54a) 6-环己基-2-[(2-氟苯基)甲基]-5-羟基-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃，将氢化钠(38mg，0.94mmol)加至实施例53b)的化合物(100mg，0.38mmol)于N，N-二甲基甲酰胺(DMF)(1.5mL)中的溶液中。将反应升至室 温并搅拌30分钟。然后将温度降至0℃，并加入2-氟苄基溴(0.05mL，0.38mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时，接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释，并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2，15-30％EtOAc/己烷)纯化，得到标题化合物(64mg，45％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm12.27(s，1H)7.31-7.39(m，1H)7.11-7.24(m，3H)5.20(s，2H)4.26(q，J = 7.07Hz，2H)2.78-2.89(m，1H)1.61-1.87(m，5H)1.28-1.40(m，4H)1.25(t，J = 7.20Hz，3H)1.08-1.22(m，1H)。

[0429] 54b) N-({6-环己基-2-[(2-氟苯基)甲基]-5-羟基-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐(32mg，0.33mmol)加至实施例54a)的化合物(61mg，0.16mmol)于2-甲氧基乙醇(1.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温，并加入H_2O。将溶液过滤，并加入1N HCl以沉淀产物。将产

物滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤，得到标题化合物 (30mg，46％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 15.90(s，1H)12.96(s，1H)10.14(t，J = 5.68Hz，1H)7.31-7.41(m，1H)7.11-7.29(m，3H)5.30(s，2H)4.09(d，J = 5.56Hz，2H)2.78-2.93(m，1H)1.61-1.91(m，5H)1.08-1.44(m，5H)。

[0430] 实施例 55

[0431]



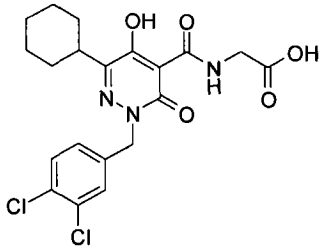
[0432] N-[(6-环己基-5-羟基-3-氧代-2-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-2，3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

[0433] 55a) 6-环己基-5-羟基-3-氧代-2-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-2，3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在 0℃，将氢化钠 (38mg，0.94mmol) 加至实施例 53b) 的化合物 (100mg，0.38mmol) 于 N，N-二甲基甲酰胺 (DMF)(1.5mL) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 30 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 4-(三氟甲基)-苄基溴 (90mg，0.38mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时，接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有 机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2，15-30％ EtOAc/ 己烷) 纯化，得到标题化合物 (103mg，64％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 12.30(s，1H)7.72(d，J = 8.08Hz，2H)7.46(d，J = 8.08Hz，2H)5.23(s，2H)4.26(q，J = 7.07Hz，2H)2.79-2.89(m，1H)1.61-1.90(m，5H)1.29-1.44(m，4H)1.25(t，J = 7.07Hz，3H)1.12-1.22(m，1H)。

[0434] 55b) N-[(6-环己基-5-羟基-3-氧代-2-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-2，3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐 (45mg，0.47mmol) 加至实施例 55a) 的化合物 (99mg，0.23mmol) 于 2-甲氧基乙醇 (1.5mL) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤，得到标题化合物 (49mg，47％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 10.40(br. s.，1H)7.70(d，J = 8.08Hz，2H)7.46(d，J = 8.08Hz，2H)5.27(s，2H)3.93(d，J = 5.31Hz，2H)2.81-2.97(m，1H)1.61-1.90(m，5H)1.12-1.45(m，5H)。

[0435] 实施例 56

[0436]



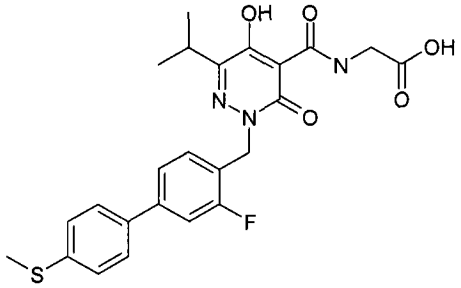
[0437] N-({6-环己基-2-[(3，4-二氯苯基)甲基]-5-羟基-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

[0438] 56a) 6-环己基-2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(38mg,0.94mmol)加至实施例53b)的化合物(100mg,0.38mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1.5mL)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌30分钟。然后将温度降至0℃,并加入3,4-二氯苄基溴(0.07mL,0.48mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,15-35%EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物(113mg,70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.32(s,1H)7.62(d,J=8.34Hz,1H)7.54(d,J=2.02Hz,1H)7.23(dd, J=8.34,2.02Hz,1H)5.14(s,2H)4.26(q, J = 7.07Hz,2H)2.78-2.91(m,1H)1.62-1.87(m,5H)1.29-1.44(m,4H)1.25(t,J=7.07Hz,3H)1.13-1.22(m,1H)。

[0439] 56b) N-({6-环己基-2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(44mg,0.45mmol)加至实施例56a)的化合物(96mg,0.23mmol)于2-甲氧基乙醇(1.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物。将产物滤出,并用H_2O和己烷洗涤,得到标题化合物(77mg,74%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.91(s,1H)12.98(s,1H)10.12(t, J = 5.56Hz,1H)7.62(d, J = 8.08Hz,1H)7.58(d, J = 2.02Hz,1H)7.26(dd, J = 8.34,2.02Hz,1H)5.25(s,2H)4.09(d, J = 5.81Hz,2H)2.76-2.93(m,1H)1.62-1.93(m,5H)1.10-1.50(m,5H)。

[0440] 实施例57

[0441]

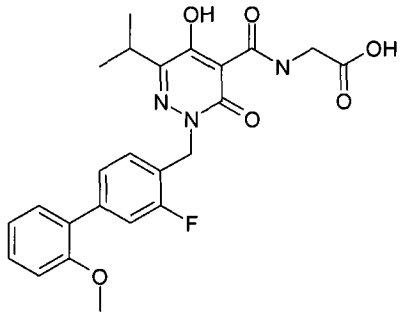


[0442] N-{[2-{[3-氟-4′-(甲硫基)-4-联苯基]甲基}-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0443] 向5ml微波管中加入N-{[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例46(b),75mg,0.17mmol),[4-(甲硫基)苯基]硼酸(34mg,0.20mmol),碳酸钾(70mg,0.51mmol),和四(三苯基膦)合钯(0)(6mg,5μmol),1,4-二噁烷(1.5ml)和水(0.500ml)。将混合物在100℃辐射20分钟。反应混合物用水(5ml)稀释,并用1N HCl(2ml)酸化,并用乙酸乙酯(20ml)萃取。有机相用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过低压反相c18(ODS硅胶,梯度15-95%乙腈/水)纯化,得到标题化合物(5mg,0.010mmol,6%产率),为灰白色粉末。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.92(s,1H),12.95(s,1H),10.16(t,J=5.43Hz,1H),7.65(d, J = 8.34Hz,2H),7.54(dd, J = 11.62,1.52Hz,1H),7.48 (dd, J = 7.96,1.64Hz,1H),7.30-7.38(m,3H),5.33(s,2H),4.10(d, J = 5.81Hz,2H),3.31-3.34(m,3H),3.18(m,1H),1.19(d,J=6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e486$[M+H]^+$。

[0444] 实施例 58

[0445]

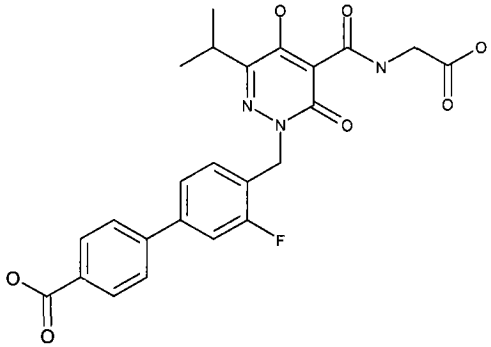


[0446] N-{[2-{[3- 氟 -2′ -(甲氧基)-4- 联苯基] 甲基 }-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸

[0447] 向 5ml 微波管中加入 N-{[2-[(4- 溴 -2- 氟苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 (实施例 46(b),75mg,0.17mmol), 2- 甲氧基苯基硼酸 (31mg,0.20mmol), 碳酸钾 (70mg,0.51mmol), 和四 (三苯基膦) 合钯 (0) (6mg,5μmol),1,4- 二噁烷 (1.5ml) 和水 (0.500ml)。将混合物在 100℃辐射 20 分钟。反应混合物用水 (5ml) 稀释, 并用 1N HCl(2ml) 酸化, 并用乙酸乙酯 (20ml) 萃取。有机相用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 且溶剂在减压下除去。粗残余物通过 HPLC 色谱 (ODS 硅胶, 梯度 15-95% 乙腈 / 水) 纯化, 得到标题化合物 (25mg,0.053mmol,31% 产率), 为白色粉末。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 15.91(s,1H),12.93(br. s.,1H),10.16(t,J = 5.56Hz,1H), 7.23-7.41(m,5H),7.12(d,J = 7.83Hz,1H),7.03(dt,J = 7.39,0.88Hz,1H),5.33(s,2H), 4.10(d,J = 5.81Hz,2H),3.77(s,3H),3.19(七重峰,J = 6.86Hz,1H),1.20(d,J = 6.82Hz, 6H)。MS(ES+)m/e 470$[M+H]^+$。

[0448] 实施例 59

[0449]



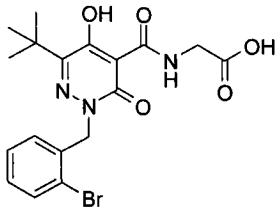
[0450] 4′ -{[5-{[羧基甲基) 氨基] 羰基 }-4- 羟基 -3-(1- 甲基乙基)-6- 氧代 -1(6H)- 哒嗪基] 甲基 }-3′ - 氟 -4- 联苯甲酸

[0451] 向 5ml 微波管中加入 N-{[2-[(4- 溴 -2- 氟苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 (实施例 46(b),75mg,0.17mmol), 4- 羧基苯硼酸 (34mg,0.20mmol), 碳酸钾 (70mg,0.51mmol), 和四 (三苯基膦) 合钯 (0) (6mg,5μmol),1,4- 二噁烷 (1.5ml) 和水 (0.500ml)。将混合物在 100℃辐射 20 分钟。反应混合物用水 (5ml) 稀释, 并用 1N HCl(2ml) 酸化, 并用乙酸乙酯 (20ml) 萃取。有机相用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 且溶剂在减压下除去。粗残余物通过 HPLC 色谱 (ODS 硅

胶，梯度 15-95％乙腈 / 水 (0.1％ TFA)) 纯化，得到标题化合物 (20mg,0.041mmol,24％产率)，为白色粉末。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 15.93(s,1H),13.03(br.s.,2H),10.15(t, J = 5.43Hz,1H),8.01(d, J = 8.34Hz,2H),7.83(d, J = 8.59Hz,2H),7.64(dd, J = 11.37,1.77Hz,1H),7.57(dd, J = 7.96,1.64Hz,1H),7.38(t, J = 7.96Hz,1H),5.35(s,2H),4.10(d, J = 5.81Hz,2H),3.19(七重峰, J = 6.86Hz,1H),1.19(d, J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 484[M+H]$^+$。

[0452] 实施例 60

[0453]



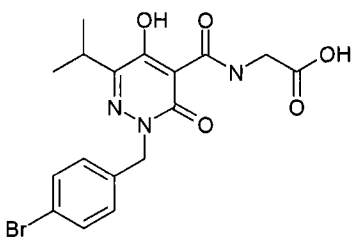
[0454] N-{[2-[(2- 溴苯基) 甲基]-6-(1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸

[0455] 60a) 2-[(2- 溴苯基) 甲基]-6-(1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 在 0℃，将氢化钠 (37mg,0.92mmol) 加至实施例 45c) 的化合 物 (100mg,0.42mmol) 于 N,N- 二甲基甲酰胺 (DMF)(1.5mL) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 30 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 2- 溴苄基溴 (104mg,0.42mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时，接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2，10-30％ EtOAc/ 己烷) 纯化，得到标题化合物 (96mg,56％)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm12.68(s,1H)7.65(dd,J = 8.08,1.26Hz,1H)7.36(td,J = 7.52,1.14Hz,1H)7.25(td, J = 7.64,1.64Hz,1H)7.11(dd, J = 7.71,1.64Hz,1H)5.20(s,2H)4.29(q, J = 7.16Hz,2H)1.25(s,9H)1.23-1.30(m,3H)。

[0456] 60b) N-{[2-[(2- 溴苯基) 甲基]-6-(1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐 (44mg,0.45mmol) 加至实施例 60a) 的化合物 (93mg,0.23mmol) 于 2- 甲氧基乙醇 (2mL) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤，得到标题化合物 (29mg,29％)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.43(s,1H)12.99(s,1H)10.26(t, J = 5.18Hz,1H)7.67(dd, J = 7.96,1.14Hz,1H)7.37(td, J = 7.58,1.26Hz,1H)7.27(td, J = 7.71,1.77Hz,1H)7.16(dd, J = 7.71,1.64Hz,1H)5.31(s,2H)4.11(d, J = 5.81Hz,2H)1.27(s,9H)。

[0457] 实施例 61

[0458]

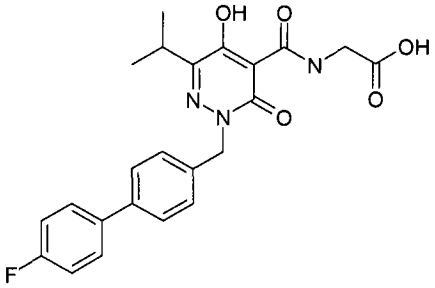


[0459] N-{[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0460] 在0℃,向5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(实施例46a,1.32g,5.83mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(30ml)中的溶液中分批加入氢化钠(0.5g,14.58mmol)。反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后冷却回至0℃,并加入4-溴苄基溴(1.46g,5.83mmol)。将该混合物在环境温度搅拌2小时,然后用1N HCl(10ml)终止。水溶液用乙酸乙酯(2×50ml)萃取,合并有机层,经硫酸镁干燥,过滤,溶剂使用旋转蒸发除去。将该粗残余物溶于2-甲氧基乙醇(10ml),置于20ml微波管中,并加入甘氨酸钠盐(0.75g,7.7mmol)。将混合物在150℃辐射20分钟,用水(15ml)稀释,并用1N HCl酸化以引起沉淀。该沉淀通过过滤收集,并干燥,得到灰白色固体的产物(0.750g,1.77mmol,30.3%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm15.89(s,1H),12.97(s,1H),10.16(t,J = 5.31Hz,1H),7.55(d,J = 8.34Hz,2H),7.26(d,J = 8.34Hz,2H),5.22(s,2H),4.10(d,J = 5.81Hz,2H),3.18(m,1H),1.19(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 425[M+H]$^+$。

[0461] 实施例62

[0462]

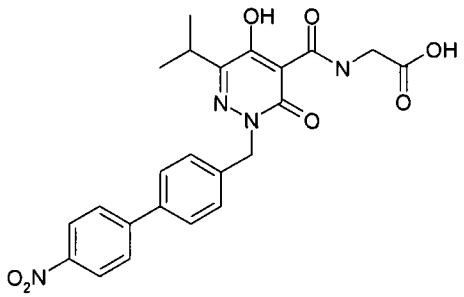


[0463] N-{[2-[(4′-氟-4-联苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0464] 向5ml微波管中加入于1,4-二噁烷(1.5ml)和水(0.500ml)中的N-{[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例61,40mg,0.094mmol),4-氟苯硼酸(14mg,0.10mmol),碳酸钾(40mg,0.290mmol),和四(三苯基膦)合钯(0)(6mg,5μmol)。将混合物在100℃辐射20分钟,用水(5ml)稀释,并用1N HCl(2ml)酸化,并用乙酸乙酯(20ml)萃取。有机相用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度15-95%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物(16.6mg,0.038mmol,40%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.88(s,1H),12.99(br.s.,1H),10.20(t,J = 5.56Hz,1H),7.65-7.74(m,2H),7.62(d,J = 8.08Hz,2H),7.39(d,J = 8.34Hz,2H),7.23-7.33(m,2H),5.29(s,2H),4.10(d,J = 5.81Hz,2H),3.20(七重峰,J = 6.78Hz,1H),1.22(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 440[M+H]$^+$。

[0465] 实施例63

[0466]

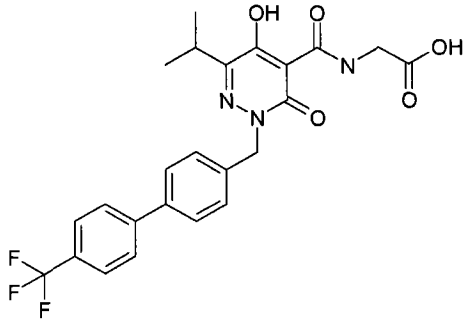


[0467] N-({5-羟基-6-(1-甲基乙基)-2-[(4′-硝基-4-联苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

[0468] 向5ml微波管中加入于1,4-二噁烷(1.5ml)和水(0.500ml)中的N-{[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例61,40mg,0.094mmol),4-硝基苯硼酸(19mg,0.10mmol),碳酸钾(40mg,0.290mmol),和四(三苯基膦)合钯(0)(6mg,5μmol)。将混合物在100℃辐射20分钟,用水(5ml)稀释,并用1N HCl(2ml)酸化,并用乙酸乙酯(20ml)萃取。有机相用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度15-95%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物(16.8mg,0.036mmol,38%产率),为白色粉末。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.90(s,1H),12.96(br. s.,1H),10.19(t,J = 5.05Hz,1H),8.30(ddd,J = 9.09,2.53,2.27Hz,2H),7.95(ddd,J = 9.35,2.53,2.27Hz,2H),7.78(d,J = 8.34Hz,2H),7.45(d,J = 8.34Hz,2H),5.33(s,2H),4.10(d,J = 5.56Hz,2H),3.20(qq,J = 7.07,6.87Hz,1H),1.22(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 467$[M+H]^+$。

[0469] 实施例64

[0470]



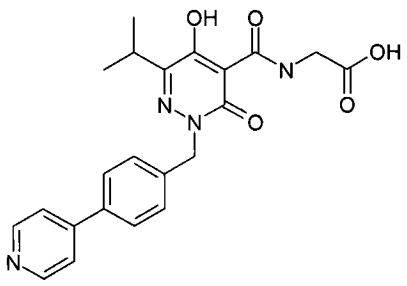
[0471] N-[(5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2-{[4′-(三氟甲基)-4-联苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

[0472] 向5ml微波管中加入于1,4-二噁烷(1.5ml)和水(0.500ml)中的N-{[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例61,40mg,0.094mmol),4-三氟甲基苯基硼酸(22mg,0.10mmol),碳酸钾(40mg,0.290mmol),和四(三苯基膦)合钯(0)(6mg,5μmol)。将混合物在100℃辐射20分钟,用水(5ml)稀释,并用1N HCl(2ml)酸化,并用乙酸乙酯(20ml)萃取。有机相用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度15-95%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物(17.1mg,0.035mmol,37%产率),为白色粉末。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.89(s,1H),12.98(br. s.,1H),10.19(t,J = 5.68Hz,1H),7.88(d,2H),7.81(d,2H),7.72(d,J = 8.34Hz,2H),7.43(d,J = 8.34Hz,2H),5.32(s,

2H),4.10(d,J = 5.56Hz,2H),3.20(七重峰,J = 6.78Hz,1H),1.22(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 490[M+H]$^+$。

[0473] 实施例 65

[0474]

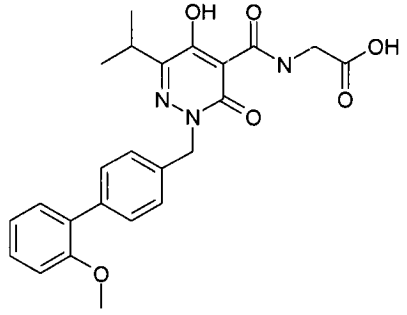


[0475] N-[(5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2-{[4-(4-吡啶基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

[0476] 向 5ml 微波管中加入于 1,4-二噁烷 (1.5ml) 和水 (0.500ml) 中的 N-{[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例 61,40mg,0.094mmol),4-吡啶基硼酸 (14mg,0.10mmol),碳酸钾 (40mg,0.290mmol),和四(三苯基膦)合钯 (0)(6mg,5μmol)。将混合物在 100℃辐射 20 分钟,用水 (5ml) 稀释,并用 1N HCl(2ml) 酸化,并用乙酸乙酯 (20ml) 萃取。有机相用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过 HPLC 色谱 (ODS 硅胶,梯度 15-95% 乙腈/水 (0.1% TFA)) 纯化,得到标题化合物 (11.0mg,0.026mmol,28% 产率),为白色粉末。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.91(s,1H),13.01(s,1H),10.17(t,J = 5.56Hz,1H),8.80(d,J = 6.32Hz,2H),8.04(d,J = 6.32Hz,2H),7.91(d,J = 8.34Hz,2H),7.49(d,J = 8.34Hz,2H),5.35(s,2H),4.10(d,J = 5.56Hz,2H),3.20(m,1H),1.22 (d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 423[M+H]$^+$。

[0477] 实施例 66

[0478]



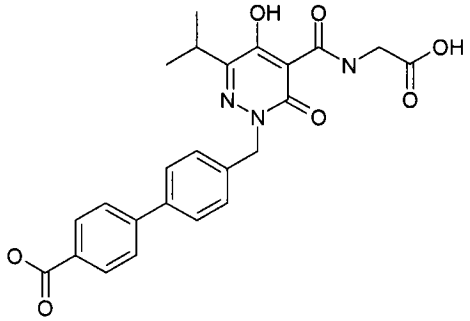
[0479] N-[(5-羟基-6-(1-甲基乙基)-2-{[2′-(甲氧基)-4-联苯基]甲基}-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

[0480] 向 5ml 微波管中加入于 1,4-二噁烷 (1.5ml) 和水 (0.500ml) 中的 N-{[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例 61,40mg,0.094mmol),2-甲氧基苯基硼酸 (17.2mg,0.10mmol),碳酸钾 (40mg,0.290mmol),和四(三苯基膦)合钯 (0)(6mg,5μmol)。将混合物在 100℃辐射 20 分钟,用水 (5ml) 稀释,并用 1N HCl(2ml) 酸化,并用乙酸乙酯 (20ml) 萃取。有机相用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过 HPLC 色谱 (ODS 硅胶,梯度 15-95%

乙腈 / 水 (0.1% TFA)) 纯化，得到标题化合物 (15.0mg，0.033mmol，35%产率)，为白色粉末。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 15.88(s，1H)，12.97(s，1H)，10.21(t，J = 5.94Hz，1H)，7.41-7.47(m，2H)，7.31-7.37(m，3H)，7.26(dd，J = 7.58，1.77Hz，1H)，7.10(d，J = 7.58Hz，1H)，7.01(dt，J = 7.45，1.01Hz，1H)，5.28(s，2H)，4.10(d，J = 5.81Hz，2H)，3.74(s，3H)，3.20(m，1H)，1.23(d，J = 6.82Hz，6H)。MS(ES+)m/e 452[M+H]$^+$。

[0481] 实施例 67

[0482]

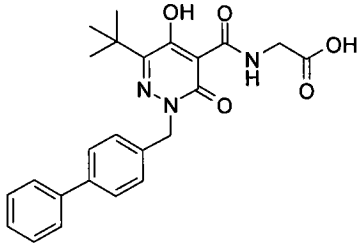


[0483] 4′-{[5-{[羧基甲基)氨基]羰基}-4-羟基-3-(1-甲基乙基)-6-氧代-1(6H)-哒嗪基]甲基}-4-联苯甲酸

[0484] 向 5ml 微波管中加入于 1，4-二噁烷 (1.5ml) 和水 (0.500ml) 中的 N-{[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 (实施例 61，40mg，0.094mmol)，4-羧基苯硼酸 (19mg，0.10mmol)，碳酸钾 (40mg，0.290mmol)，和四 (三苯基膦) 合钯 (0) (6mg，5μmol)。将混合物在 100℃辐射 20 分钟，用水 (5ml) 稀释，并用 1N HCl(2ml) 酸化，并用乙酸乙酯 (20ml) 萃取。有机相用盐水洗涤，经 $MgSO_4$ 干燥，过滤，且溶剂在减压下除去。粗残余物通过 HPLC 色谱 (ODS 硅胶，梯度 15-95% 乙腈 / 水 (0.1% TFA)) 纯化，得到标题化合物 (16.0mg，0.034mmol，36%产率)，为白色粉末。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 15.89(s，1H)，12.99(br. s.，1H)，10.19(t，J = 5.68Hz，1H)，8.01(m，2H)，7.78(m，2H)，7.72(d，J = 8.34Hz，2H)，7.42(d，J = 8.59Hz，2H)，5.31(s，2H)，4.10(d，J = 5.56Hz，2H)，3.20(qq，J = 6.85，6.69Hz，1H)，1.22(d，J = 6.82Hz，6H)。MS(ES+)m/e 466[M+H]$^+$。

[0485] 实施例 68

[0486]



[0487] N-{[2-(4-联苯基甲基)-6-(1，1-二甲基乙基)-5-羟基-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

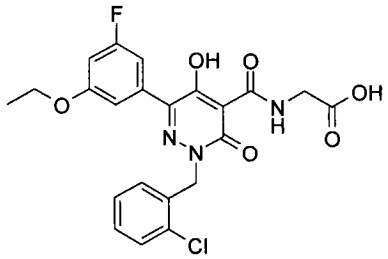
[0488] 68a) 2-(4-联苯基甲基)-6-(1，1-二甲基乙基)-5-羟基-3-氧代-2，3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在 0℃，将氢化钠 (34mg，0.86mmol) 加至实施例 45c) 的化合物 (94mg，0.39mmol) 于 N，N-二甲基甲酰胺 (DMF) (1.5mL) 中的溶液中。将反应升至室温并搅

拌 30 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 4-(溴甲基)-联苯 (97mg,0.39mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时，接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2,20-50% EtOAc/ 己烷) 纯化，得到标题化合物 (108mg,68%)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.60(s,1H)7.60-7.68(m,4H)7.31-7.51(m,5H)5.17(s,2H)4.28(q, J = 7.07Hz,2H)1.33(s,9H)1.27(t, J = 7.20Hz,3H)。

[0489] 68b) N-{[2-(4-联苯基甲基)-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐 (52mg,0.53mmol) 加至实施例 68a) 的化合物 (108mg,0.27mmol) 于 2-甲氧基乙醇 (2mL) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤。产物通过从热的 AcOH 中重结晶来纯化，得到标题化合物 (44mg,37%)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.40(s,1H)12.97(s,1H)10.31(t, J = 5.43Hz,1H)7.59-7.70(m,4H)7.39-7.50(m,4H)7.31-7.39(m,1H)5.28(s,2H)4.11(d, J = 5.56Hz,2H)1.36(s,9H)。

[0490] 实施例 69

[0491]



[0492] N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[3-(乙氧基)-5-氟苯基]-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

[0493] 69a) 6-[3-(乙氧基)-5-氟苯基]-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯在室温，将 KHMDS(7.28g,36.50mmol) 分几批加至实施例 30a) 的化合物 (5.00g, 14.60mmol) 于 1,4-二噁烷 (55mL) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 3 小时。将反应冷却至室温，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤，得到实施例 30b) 的化合物和标题化合物的混合物。产物通过制备型反相 HPLC(80% NH_4OAc 水溶液 pH6.8) 纯化，得到标题化合物 (263mg,6%)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.11(s, 1H)7.01-7.13(m,2H)6.91(dt, J = 10.93,2.37Hz,1H)4.31(q, J = 7.07Hz,2H)4.07(q, J = 7.07Hz,2H)1.34(t, J = 6.95Hz,3H)1.29(t, J = 7.07Hz,3H)。

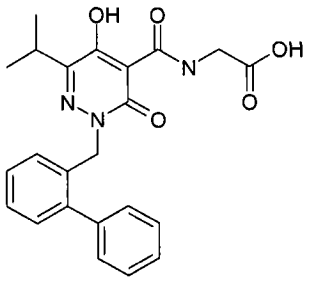
[0494] 69b) 2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[3-(乙氧基)-5-氟苯基]-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在 0℃，将氢化钠 (31mg,0.78mmol) 加至实施例 69a) 的 化合物 (100mg,0.31mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)(1.5mL) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 30 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 2-氯苄基溴 (0.04mL,0.31mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时，接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2,25-55% EtOAc/ 己烷) 纯化，得到标题化合物 (69mg,50%)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47-7.54(m,1H)7.28-7.39(m,2H)7.17-7.24(m,1H)7.03-7.10(m,2H)6.91(dt, J =

11.05,2.31Hz,1H)5.34(s,2H)4.30(q,J = 7.07Hz,2H)4.04(q,J = 6.82Hz,2H)1.33(t,J = 6.95Hz,3H)1.28(t,J = 7.20Hz,3H)。

[0495] 69c) N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[3-(乙氧基)-5-氟苯基]-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(29mg,0.30mmol)加至实施例69b)的化合物(66mg,0.15mmol)于2-甲氧基乙醇(1.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌1.5小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O,接着添加1N HCl以沉淀产物。将产物滤出,并用H_2O和己烷洗涤,得到标题化合物(61mg,86%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.02(s,1H)10.19(t,J = 5.18Hz,1H)7.52(dd,J = 7.71,1.64Hz,1H)7.30-7.40(m,2H)7.24-7.30(m,1H)7.10-7.20(m,2H)6.95(dt,J = 11.05,2.31Hz,1H)5.46(s,2H)4.14(d,J = 5.56Hz,2H)4.04(q,J = 6.99Hz,2H)1.33(t,J = 6.95Hz,3H)。

[0496] 实施例70

[0497]



[0498] N-{[2-(2-联苯基甲基)-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

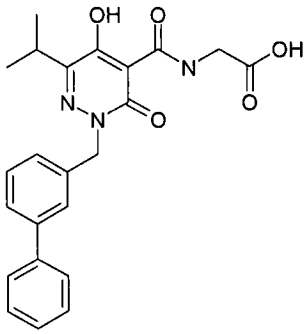
[0499] 70a) 2-(2-联苯基甲基)-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0C,向5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(实施例46(a),125mg,0.55mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(5ml)中的 熔溶液中分批加入氢化钠(55mg,0.138mmol)。反应混合物在室温下搅拌45分钟,然后冷却回至0℃,并加入2-苯基苄基溴(101μl,0.55mmol)。将混合物在环境温度搅拌3小时,然后用1N HCl(3ml)终止,并用乙酸乙酯(2×20ml)萃取。合并有机层,经硫酸镁干燥,过滤,且溶剂使用旋转蒸发除去。将该粗油状物通过快速柱色谱(10-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物2-(2-联苯基甲基)-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(126mg,0.32mmol,58%产率),为浅黄色油状物,其在下一步中直接使用。MS(ES+)m/e 393$[M+H]^+$。

[0500] 70b) N-{[2-(2-联苯基甲基)-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 向20mL微波管中加入于2-甲氧基乙醇(2ml)中的实施例70a)的产物(0.125g,0.318mmol)和甘氨酸钠盐(0.046g,0.477mmol),并将该混合物在150℃辐射20分钟。反应混合物用水(4ml)稀释,并用1N HCl酸化。将该凝胶状水溶液用乙酸乙酯萃取。有机相经$MgSO_4$干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度25-95%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物(84.0mg,0.199mmol,62%产率),为灰白色粉末。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 15.83(s,1H),12.94(s,1H),10.09(t,J = 5.68Hz,1H),7.29-7.50(m,7H),7.22-7.28(m,1H),7.10-7.16(m,1H),5.25(s,2H),4.07(d,J = 5.56Hz,2H),3.13(七重峰,J = 6.78Hz,1H),1.13(d,J = 6.82Hz,

6H)。MS(ES+)m/e 422[M+H]$^+$。

[0501] 实施例 71

[0502]



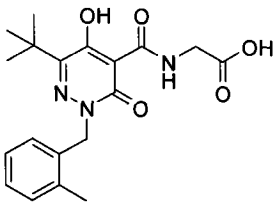
[0503] N-{[2-(3-联苯基甲基)-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0504] 71a) 2-(3-联苯基甲基)-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在 0℃,向 5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(实施例 46(a),0.125g,0.55mmol)于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(5ml)中的溶液中分批加入氢化钠(0.055g,0.138mmol)。反应混合物在室温下搅拌 45 分钟,然后冷却回至 0℃,并加入 3-苯基苄基溴(0.137g,0.55mmol)。将该混合物在环境温度搅拌 3 小时,然后用 1N HCl(3ml)终止,并用乙酸乙酯(2×20ml)萃取。合并有机层,经硫酸镁干燥,过滤,且溶剂使用旋转蒸发除去。将该粗油状物通过快速柱色谱(10-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物 2-(2-联苯基甲基)-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(125mg,0.32mmol,58%产率),为浅黄色固体,其直接在下一步中使用。MS(ES+)m/e 393[M+H]$^+$。

[0505] 71b) N-{[2-(3-联苯基甲基)-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 向 20mL 微波管中加入于甲氧基乙醇(2ml)中的实施例 18a 的产物(0.125g,0.318mmol)和甘氨酸钠盐(0.046g,0.477mmol),并将该混合物在 150℃辐射 20 分钟。反应混合物用水(4ml)稀释,并用 1N HCl 酸化,并用乙酸乙酯萃取。有机相经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过 HPLC 色谱(ODS 硅胶,梯度 25-95%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物(94.0mg,0.223mmol,70%产率),为灰白色粉末。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.88(s,1H),12.97(br. s.,1H),10.19(t,J = 5.56Hz,1H),7.54-7.70(m,4H),7.40-7.51(m,3H),7.37(tt,J = 7.33,1.26Hz,1H),7.28(d,J = 7.83Hz,1H),5.33(s,2H),4.09(d,J = 5.81Hz,2H),3.19(七重峰,J = 6.82Hz,1H),1.21(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 422[M+H]$^+$。

[0506] 实施例 72

[0507]



[0508] N-({6-(1,1-二甲基乙基)-5-羟基-2-[(2-甲基苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二

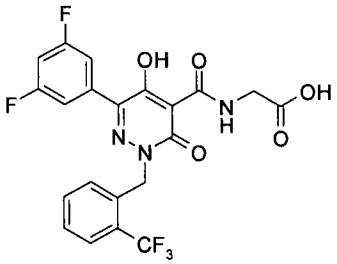
氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

[0509] 72a) 6-(1,1-二甲基乙基)-5-羟基-2-[(2-甲基苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(42mg,1.05mmol)加至实施例45c)的化合物(100mg,0.416mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1.5ml)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌40分钟。然后将温度降至0℃,并加入1-(溴甲基)-2-甲基苯(0.06ml,0.45mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。溶液用H_2O和EtOAc稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,10-25% EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物(74mg,52%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.57(s,1H)7.05-7.23(m,4H)5.14(s,2H)4.28(q,J = 7.16Hz,2H)2.36(s,3H)1.23-1.31(m,12H)。

[0510] 72b) N-({6-(1,1-二甲基乙基)-5-羟基-2-[(2-甲基苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(37mg,0.38mmol)加至实施例72a)的化合物(66mg,0.19mmol)于2-甲氧基乙醇(1.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。然后将反应冷却至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物。将产物滤出,并通过从CH_2Cl_2/己烷中沉淀来纯化,得到灰白色固体的标题化合物(54mg,75%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.99(s,1H)10.31(t,J = 5.43Hz,1H)7.07-7.23(m,4H)5.25(s,2H)4.10(d,J = 5.56Hz,2H)2.37(s,3H)1.31(s,9H)。

[0511] 实施例73

[0512]



[0513] N-[(6-(3,5-二氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

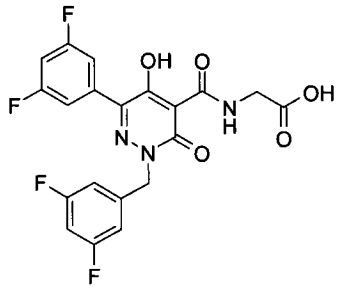
[0514] 73a) 6-(3,5-二氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(33.8mg,0.844mmol)加至实施例30b)的化合物(100mg,0.338mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2ml)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌40分钟。然后将温度降至0℃,并加入2-(三氟甲基)-苄基溴(0.05ml,0.328mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。反应用H_2O和EtOAc稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2, 30-70% EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物(99mg,65%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 7.79(d,J = 7.58Hz,1H)7.65(t,J = 7.58Hz,1H)7.53(t,J = 7.58Hz,1H)7.39-7.46(m,2H)7.36(tt,J = 9.25,2.37Hz,1H)7.23(d,J = 7.83Hz,1H)5.45(s,2H)4.30(q,J = 7.07Hz,2H)1.28(t,J = 7.07Hz,3H)。

[0515] 73b) N-[(6-(3,5-二氟苯基)-5-羟基-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(40mg,0.412mmol)加至实施例73a)的化合物(94mg,0.207mmol)于2-甲氧基乙醇(1.5ml)中的溶液中。将反

应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤。产物通过从热的 CH_2Cl_2 中重结晶来纯化，得到白色固体的标题化合物 (39mg，39％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 13.03(s，1H)10.07-10.18(m，1H)7.81(d，J ＝ 7.58Hz，1H)7.64(t，J ＝ 7.45Hz，1H)7.47-7.59(m，3H)7.41(tt，J ＝ 9.32，2.31Hz，1H)7.29(d，J ＝ 7.83Hz，1H)5.57(s，2H)4.12(d，J ＝ 5.81Hz，2H)。

[0516] 实施例 74

[0517]



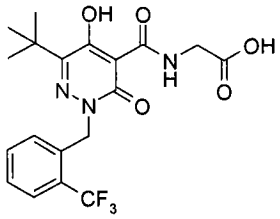
[0518] N-({6-(3，5- 二氟苯基)-2-[(3，5- 二氟苯基) 甲基]-5- 羟基 -3- 氧代 -2，3- 二氢 -4- 哒嗪基} 羰基) 甘氨酸

[0519] 74a) 6-(3，5- 二氟苯基)-2-[(3，5- 二氟苯基) 甲基]-5- 羟基 -3- 氧代 -2，3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 在 0℃，将氢化钠 (34mg，0.850mmol) 加至实施例 30b) 的化合物 (100mg，0.338mmol) 于 N，N- 二甲基甲酰胺 (DMF)(2ml) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 40 分钟。然后将温度降至 0C，并加入 3，5- 二氟苄基溴 (0.044ml，0.338mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时，接着添加 1N HCl。溶液用 H_2O 和 EtOAc 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。将该粗产物通过柱色谱 (SiO_2，30-70％ EtOAc/ 己烷) 纯化，得到标题化合物 (98mg，69％)。^1H NMR(400MHz， DMSO-d_6) δ ppm 7.42-7.51(m，2H)7.37(tt，J ＝ 9.32，2.31Hz，1H)7.19(tt，J ＝ 9.47，2.40Hz，1H)7.01-7.11(m，J ＝ 14.91，6.57，2.27Hz，2H)5.28(s，2H)4.29(q，J ＝ 7.07Hz，2H)1.28(t，J ＝ 7.07Hz，3H)。

[0520] 74b) N-({6-(3，5- 二氟苯基)-2-[(3，5- 二氟苯基) 甲基]-5- 羟基 -3- 氧代 -2，3- 二氢 -4- 哒嗪基} 羰基) 甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐 (45mg，0.464mmol) 加至实施例 74a) 的化合物 (98mg，0.232mmol) 于 2- 甲氧基乙醇 (1.5ml) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却回至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤。产物通过从热的 CH_2Cl_2 中重结晶来纯化，得到白色固体的标题化合物 (53mg，51％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 13.01(s，1H)10.15(t，J ＝ 5.18Hz，1H)7.50-7.62(m，2H)7.41(tt，J ＝ 9.25，2.37Hz，1H)7.19(tt，J ＝ 9.47，2.27Hz，1H)7.05-7.15(m，2H)5.39(s，2H)4.13(d，J ＝ 5.56Hz，2H)。

[0521] 实施例 75

[0522]



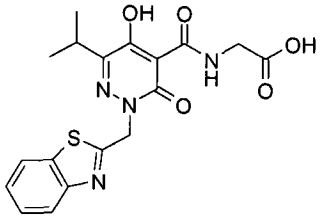
[0523] N-[(6-(1,1-二甲基乙基)-5-羟基-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

[0524] 75a) 6-(1,1-二甲基乙基)-5-羟基-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(41.6mg,1.041mmol)加至实施例45c)的化合物(100mg,0.416mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2ml)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌1小时。然后将温度降至0℃,并加入2-(三氟甲基)-苄基溴(99mg,0.416mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。溶液用H_2O和EtOAc稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,10-25% EtOAc/己烷)纯化,得到无色油状的标题化合物(129mg,78%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.72(s,1H)7.77(d,J = 7.83Hz,1H)7.65(t,J = 7.45Hz,1H)7.52(t,J = 7.58Hz,1H)7.17(d,J = 7.58Hz,1H)5.33(s,2H)4.29(q,J = 7.16Hz,2H)1.20-1.32(m,12H)。

[0525] 75b) N-[(6-(1,1-二甲基乙基)-5-羟基-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(61mg,0.629mmol)加至实施例75a)的化合物(125mg,0.314mmol)于2-甲氧基乙醇(2ml)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物,为褐色胶状物。将该胶状物过滤,并用H_2O和己烷洗涤。产物通过从热的CH_2Cl_2中重结晶来纯化,得到白色固体的标题化合物(103mg,77%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm12.98(s,1H)10.23(t,J = 5.31Hz,1H)7.79(d,J = 7.83Hz,1H)7.64(t,J = 7.33Hz,1H)7.53(t,J = 7.58Hz,1H)7.21(d,J = 7.83Hz,1H)5.43(s,2H)4.10(d,J = 5.81Hz,2H)1.28(s,9H)。

[0526] 实施例76

[0527]



[0528] N-{[2-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

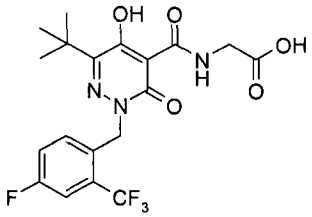
[0529] 76a) 2-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(53mg,1.326mmol)加至实施例14a)的化合物(120mg,0.530mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3ml)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌40分钟。然后将温度降至0℃,并加入2-(溴甲基)-1,3-苯并噻唑(112mg,0.491mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1NHCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用

EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2，35-60％ EtOAc/ 己烷）纯化，得到橙色油状的标题化合物 (61mg，0.163mmol，31％）。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 12.48(s,1H)8.05-8.11(m,1H)7.97-8.02(m,1H)7.52(ddd，J ＝ 8.21,7.20,1.26Hz,1H)7.44(td,J ＝ 7.58,1.26Hz,1H)5.59(s,2H)4.27(q,J ＝ 7.07Hz，2H)3.20(七重峰，J ＝ 6.82Hz,1H)1.26(t,J ＝ 7.20Hz,3H)1.19(d,J ＝ 6.82Hz,6H)。

[0530] 76b) N-{[2-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基］羰基｝甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐 (29mg，0.299mmol) 加至实施例 76a) 的化合物 (56mg，0.150mmol) 于 2- 甲氧基乙醇 (2.5ml) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出并用 H_2O 和己烷洗涤。产物通过从 CH_2Cl_2/ 己烷中沉淀来纯化，得到浅黄色固体的标题化合物 (41mg，68％）。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 1.22(d,J ＝ 6.82Hz，6H)3.14-3.29(m,1H)4.10(d，J ＝ 5.56Hz,2H)5.70(s,2H)7.41-7.48(m,1H)7.48-7.56(m，1H)7.96-8.04(m,1H)8.06-8.12(m,1H)10.07(t，J ＝ 5.43Hz,1H)12.99(s,1H)16.06(s，1H)。

[0531] 实施例 77

[0532]



[0533] N-[(6-(1,1-二甲基乙基)-2-{[4-氟-2-(三氟甲基）苯基］甲基}-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基）羰基］甘氨酸

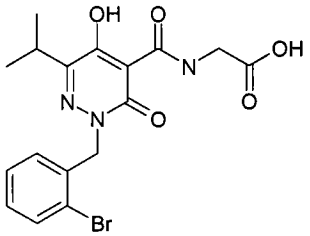
[0534] 77a) 6-(1,1-二甲基乙基)-2-{[4-氟-2-(三氟甲基）苯基］甲基}-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在 0℃，将氢化钠 (46mg，1.150mmol) 加至实施例 45c) 的化合物 (110mg，0.458mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)(2.5ml) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 40 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 4-氟-2-(三氟甲基)-苄基溴 (118mg，0.458mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时，接着添加 1N HCl。溶液用 EtOAc 和 H_2O 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2，25-50％ EtOAc/ 己烷）纯化，得到无色油状的标题化合物 (136mg，71％）。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 12.71(s,1H)7.68(dd，J ＝ 9.35,2.78Hz，1H)7.54(td,J ＝ 8.53,2.65Hz,1H)7.30(dd,J ＝ 8.72,5.43Hz,1H)5.29(s,2H)4.29(q,J ＝ 7.07Hz,2H)1.27(t,J ＝ 7.07Hz,3H)1.24(s,9H)。

[0535] 77b) N-[(6-(1,1-二甲基乙基)-2-{[4-氟-2-(三氟甲基）苯基］甲基}-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基）羰基］甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐 (27mg，0.365mmol) 加至实施例 77a) 的化合物 (75mg，0.180mmol) 于 2-甲氧基乙醇 (2ml) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。然后将反应冷却至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出，然后再溶于 1N NaOH 的 MeOH/THF 溶液。在室温搅拌 1 小时后，溶剂在减压下除去，并加入 H_2O。加入 1N HCl 以沉淀产物，将其过滤，为褐色胶状物。将该胶状物溶于热 CH_2Cl_2，并浓缩溶液，得到灰白色固体的标题化合物 (60mg，75％）。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.23(t, J = 5.31Hz,1H)7.69(dd, J = 9.09,2.78Hz, 1H)7.53(td,J = 8.46,2.78Hz,1H)7.34(dd,J = 8.59,5.31Hz,1H)5.39(s,2H)4.09(d,J = 5.81Hz,2H)1.26(s,9H)。

[0536] 实施例 78

[0537]



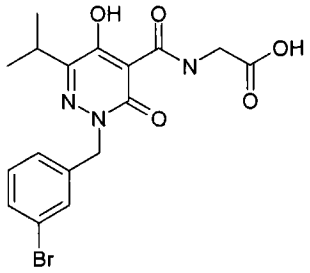
[0538] N-{[2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0539] 78a) 2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,向 5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(实施例 46(a),3g,13.26mmol)于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(50ml)中的溶液中分批加入氢化钠(0.796g,19.89mmol)。反应混合物在室温下搅拌 45 分钟,然后冷却回至 0℃,并分批加入 2-溴苄基溴(3.31g,13.26)。将混合物在环境温度搅拌 2.5 小时,然后用 1N HCl(10ml)终止,并用水(30ml)稀释。水溶液用乙酸乙酯(2×100ml)萃取,合并有机层,并用水(100ml)和盐水(100ml)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,且溶剂使用旋转蒸发除去。将该粗固体用乙醚研制,并过滤。该固体物质为 100%起始物料(1g)。该滤液通过快速柱色谱(10-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(1.3g,2.96mmol,22.32%产率),为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.33(br. s.,1H),7.66(dd,J = 8.08, 1.26Hz,1H),7.35(td, J = 7.52,1.14Hz,1H),7.25(td, J = 7.58,1.77Hz,1H),7.03(dd, J = 7.83,1.52Hz,1H),5.20(s,2H),4.28(q, J = 7.07Hz,2H),3.15(七重峰, J = 6.82Hz, 1H),1.26(t,J = 7.07Hz,3H),1.11(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 396[M+H]$^+$。

[0540] 78b) N-{[2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 向 20mL 微波管中加入于 2-甲氧基乙醇(8ml)中的 2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(1.2g,3.04mmol)和甘氨酸钠盐(0.589g,6.07mmol),并将该混合物在 150℃辐射 20 分钟。反应混合物用水(10ml)稀释,并用 1N HCl 酸化,得到灰白色沉淀,其通过过滤收集,并用水、己烷和乙醚洗涤,得到 N-{[2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(1.06g,2.499mmol,82%产率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 15.94(s,1H),12.99(s,1H),10.15(t,J = 5.43Hz,1H),7.67(dd,J = 7.83, 1.26Hz,1H),7.35(td,J = 7.52,1.14Hz,1H),7.26(td,J = 7.58,1.77Hz,1H),7.08(dd,J = 7.71,1.64Hz,1H),5.31(s,2H),4.10(d, J = 5.81Hz,2H),3.17(七重峰, J = 6.82Hz,1H), 1.14(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 425[M+H]$^+$。

[0541] 实施例 79

[0542]



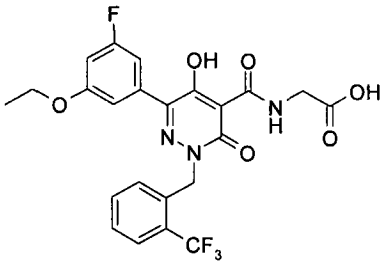
[0543] N-{[2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0544] 79a) 2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,向5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(实施例46(a),3g,13.26mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(50ml)中的溶液中分批加入氢化钠(0.796g,19.89mmol)。反应混合物在室温下搅拌45分钟,然后冷却回至0℃,并分批加入3-溴苄基溴(3.31g,13.26mmol)。将混合物在环境温度搅拌2.5小时,然后用1N HCl(10ml)终止,并用水(30ml)稀释。水溶液用乙酸乙酯(2×100ml)萃取,合并有机层,并用水(100ml)和盐水(100ml)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,且溶剂使用旋转蒸发除去。将该粗 油状物通过快速柱色谱(10-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(890mg,1.801 mmol,13.58%产率),为浅黄色固体。所分离的产物为所需的单烷基化与双-烷基化的(4-O-苄基)的5∶1混合物(LCMS=564)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.33(s,1H),7.46-7.53(m,2H),7.24-7.35(m,2H),5.14(s,2H),4.26(q,J=7.07Hz,2H),3.17(七重峰,J=6.78Hz,1H),1.26(t,J=7.20Hz,3H),1.16(d,J=6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 396[M+H]$^+$。

[0545] 79b) N-{[2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 向20mL微波管中加入于甲氧基乙醇(8ml)中的2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(700mg,1.771mmol)和甘氨酸钠盐(172mg,1.771mmol),并将该混合物在150℃辐射20分钟。反应混合物用水(10ml)稀释,并用1N HCl酸化,得到灰白色沉淀,其通过过滤收集,并用水、己烷和乙醚洗涤,得到N-{[2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(270mg,0.636mmol,35.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.91(s,1H),12.98(s,1H),10.15(t,J=5.43Hz,1H),7.53(t,J=1.52Hz,1H),7.50(dt,J=7.58,1.77Hz,1H),7.32(t,J=7.71Hz,1H),7.28(ddd,J=7.71,1.39,1.26Hz,1H),5.25(s,2H),4.10(d,J=5.56Hz,2H),3.19(七重峰,J=6.78Hz,1H),1.20(d,J=7.07Hz,6H)。MS(ES+)m/e 425[M+H]$^+$。

[0546] 实施例80

[0547]



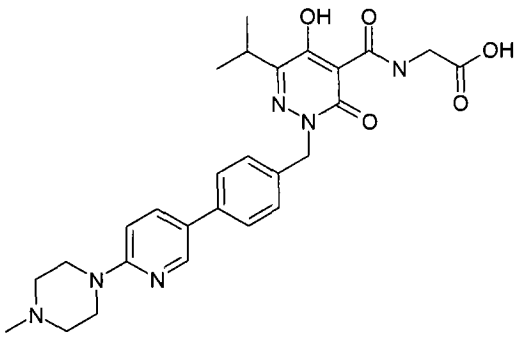
[0548] N-[(6-[3-(乙氧基)-5-氟苯基]-5-羟基-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

[0549] 80a) 6-[3-(乙氧基)-5-氟苯基]-5-羟基-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(24mg,0.600mmol)加至实施例69a)的化合物(78mg,0.242mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2ml)中 的溶液中。将反应升至室温并搅拌40分钟。然后将温度降至0℃,并加入2-(三氟甲基)-苄基溴(58mg,0.243mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,并添加1N HCl。反应用H_2O和EtOAc稀释,并分离各层。水相用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,25-50% EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物(104mg,89%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 7.79(d,J = 7.58Hz,1H)7.65(t,J = 7.45Hz,1H)7.53(t,J = 7.71Hz,1H)7.22(d,J = 7.83Hz,1H)7.03-7.10(m,2H)6.91(dt,J = 10.86,2.27Hz,1H)5.44(s,2H)4.30(q,J = 7.16Hz,2H)4.04(q,J = 6.99Hz,2H)1.32(t,J = 6.95Hz,3H)1.28(t,J = 7.07Hz,3H)。

[0550] 80b) N-[(6-[3-(乙氧基)-5-氟苯基]-5-羟基-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(41mg,0.422mmol)加至实施例80a)的化合物(101mg,0.210mmol)于2-甲氧基乙醇(2ml)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O,接着添加1N HCl以沉淀产物。将固体滤出,并用H_2O和己烷洗涤。产物通过从热的EtOH中重结晶来纯化,得到白色固体的标题化合物(77mg,72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 13.01(s,1H)10.15(t,J = 5.18Hz,1H)7.81(d,J = 7.58Hz,1H)7.64(t,J = 7.45Hz,1H)7.54(t,J = 7.58Hz,1H)7.29(d,J = 7.83Hz,1H)7.12-7.19(m,2H)6.95(dt,J = 10.93,2.37Hz,1H)5.56(s,2H)4.13(d,J = 5.81Hz,2H)4.05(q,J = 6.91Hz,2H)1.33(t,J = 6.95Hz,3H)。

[0551] 实施例81

[0552]

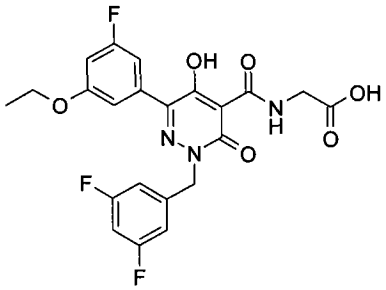


[0553] N-{[5-羟基-6-(1-甲基乙基)-2-({4-[6-(4-甲基-1-哌嗪基)-3-吡啶基]苯基}甲基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0554] 向5ml微波管中加入于1,4-二噁烷(1.5ml)和水(0.500ml)中的N-{[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例61,31mg,0.073mmol),1-甲基-4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-吡啶基]哌嗪(22.16mg,0.073mmol),碳酸钾(30.3mg,0.219mmol),和四(三苯基膦)合钯(0)(2.53mg,2.192μmol)。将混合物在100℃辐射20分钟。反应混合物用水(4ml)稀释,并使用1N HCl(1ml)酸化,然后过滤除去任何残余物,接着通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度10-75%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物N-{[5-羟基-6-(1-甲基乙基)-2-({4-[6-(4-甲基-1-哌嗪基)-3-吡啶基]苯基}甲基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(23mg,0.036mmol,49.7%产率),为白色粉末TFA盐。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.87(s,1H),10.19(t,J = 5.68Hz,1H),9.94(s,1H),8.48(d,J = 2.53Hz,1H),7.94(dd,J = 9.09,2.53Hz,1H),7.62(d,J = 8.34Hz,2H),7.38(d,J = 8.34Hz,2H),7.06(d,J = 9.09Hz,1H),5.28(s,2H),4.47(d,J = 13.39Hz,2H),4.10(d,J = 5.56Hz,2H),3.53(dd,J = 10.23,6.44Hz,2H),2.99-3.26(m,5H),2.85(s,3H),1.22(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 521[M+H]$^+$。

[0555] 实施例82)

[0556]



[0557] N-({2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-6-[3-(乙氧基)-5-氟苯基]-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

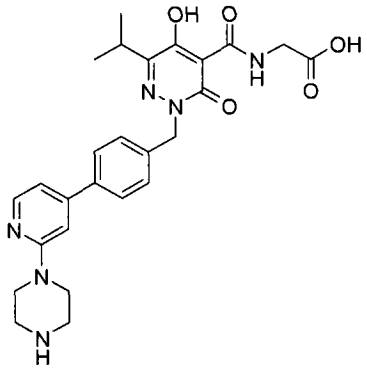
[0558] 82a) 2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-6-[3-(乙氧基)-5-氟苯基]-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(23mg,0.575mmol)加至实施例69a)的化合物(75mg,0.233mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2ml)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌40分钟。然后将温度降至0℃,并加入3,5-二氟苄基溴(0.030ml,0.232mmol)。在室温搅拌3小时后,加入H_2O,接着添加1NHCl以沉淀产物。将固体滤出,并通过柱色谱(SiO_2,25-50% EtOAc/己烷)纯化,得到白色固体的标题化合物(66mg,63%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 7.19(tt,J = 9.44,2.31Hz,1H)7.00-7.13(m,4H)6.93(dt,J = 11.12,2.27Hz,1H)5.27(s,2H)4.30(q,J = 7.07Hz,2H)4.07(q,J = 6.99Hz,2H)1.34(t,J = 7.07Hz,3H)1.28(t,J = 7.20Hz,3H)。

[0559] 82b) N-({2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-6-[3-(乙氧基)-5-氟苯基]-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(27mg,0.278mmol)加至实施例82a)的化合物(63mg,0.141mmol)于2-甲氧基乙醇(1.5ml)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O,接着添加1N HCl以沉淀产物。将固体滤出并用H_2O和己烷洗涤。产物通过从热的EtOH中重结晶来纯化,得到白色固体的标题化合物(15mg,22%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm

13.01(s,1H)10.16(t, J = 5.31Hz,1H)7.15-7.24(m,3H)7.05-7.14(m,2H)6.97(dt, J = 11.05,2.31Hz,1H)5.39(s,2H)4.13(d, J = 5.81Hz,2H)4.08(q, J = 7.07Hz,2H)1.34(t, J = 6.95Hz,3H)。

[0560] 实施例 83

[0561]

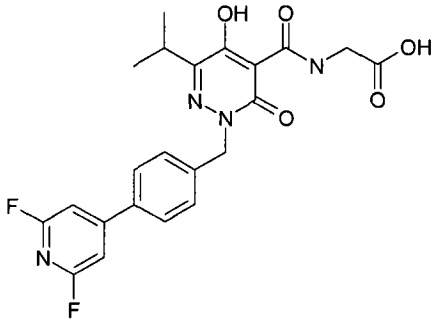


[0562] N-{[5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2-({4-[2-(1- 哌嗪基)-4- 吡啶基] 苯基 } 甲基)-2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸

[0563] 向 5ml 微波管中加入于 1,4- 二噁烷 (1.5ml) 和水 (0.500ml) 中的 N-{[2-[(4- 溴苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 (实施例 61,31mg,0.073mmol),1-[4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷 -2- 基)-2- 吡啶基] 哌嗪 (21.13mg,0.073mmol),碳酸钾 (30.3mg,0.219mmol),和四 (三苯基膦) 合钯 (0)(2.53mg,2.192μmol)。混合物在 100℃辐射 20 分钟。反应混合物用水 (10ml) 稀释,并使用 1N HCl 酸化。混合物然后用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取,并合并有机层,经硫酸镁干燥,过滤,溶剂通过旋转蒸发除去。将通过 TLC 得到的产物的混合物通过 HPLC 色谱 (ODS 硅胶, 梯度 10-100% 乙腈 / 水 (0.1% TFA)) 纯化。然而,并没有发现产物,而是在含水萃取液中发现产物,100% 纯,将其蒸发,得到标题化合物 N-{[5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2-({4-[2-(1- 哌嗪基)-4- 吡啶基] 苯基 } 甲基)-2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 (26mg,0.049mmol,66.7% 产率),为 TFA 盐。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 15.89(s,1H),10.18(t, J = 5.81Hz,1H),8.80(br.s.,2H),8.21(d, J = 5.56Hz, 1H),7.78(d, J = 8.34Hz,2H),7.43(d, J = 8.34Hz,2H),7.23(s,1H),7.09(dd, J = 5.31, 1.01Hz,1H),5.32(s,2H),4.11(d, J = 5.81Hz,2H),3.76-3.87(m,4H),3.13-3.29(m,5H), 1.22(d, J = 7.07Hz,6H)。MS(ES+)m/e 507$[M+H]^+$。

[0564] 实施例 84

[0565]



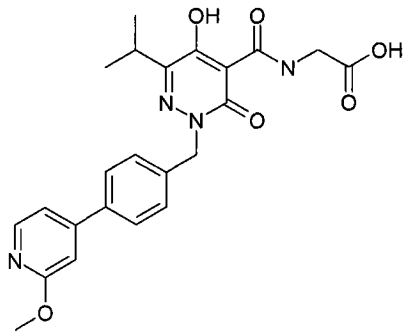
[0566] N-{[2-{[4-(2,6- 二氟 -4- 吡啶基) 苯基] 甲基 }-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧

代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸

[0567] 向 5ml 微波管中加入于 1,4- 二噁烷 (1.5ml) 和水 (0.500ml) 中的 N-{[2-[(4- 溴苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 (实施例 61,31mg,0.073mmol),2,6- 二氟吡啶 -4- 硼酸 (11.61mg,0.073mmol),碳酸钾 (30.3mg,0.219mmol),和四 (三苯基膦) 合钯 (0)(2.53mg,2.192μmol)。混合物在 100℃辐射 20 分钟。反应混合物用水 (4ml) 稀释,使用 1N HCl(1ml) 酸化,并使用甲醇 (2ml) 稀释,然后过滤以除去任何残余物,接着通过 HPLC 色谱 (ODS 硅胶,梯度 10-75% 乙腈 / 水 (0.1% TFA)) 纯化,得到标题化合物 N-{[2-{[4-(2,6- 二氟 -4- 吡啶基) 苯基] 甲基 }-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 (15mg,0.033mmol,44.8% 产率),为白色粉末。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 15.91(s,1H),12.98(s,1H),10.17(t, J = 5.56Hz,1H),7.89(d, J = 8.34Hz,2H),7.57(s,2H),7.45(d, J = 8.34Hz,2H),5.33(s,2H),4.10(d, J = 5.56Hz,2H),3.20(七重峰, J = 6.82Hz,1H),1.21(d, J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 459[M+H]$^+$。

[0568] 实施例 85

[0569]

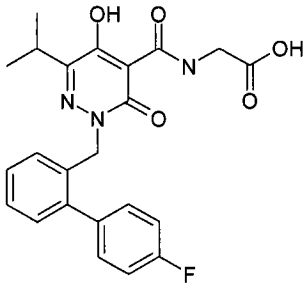


[0570] N-{[5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-2-({4-[2-(甲氧基)-4- 吡啶基] 苯基 } 甲基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸

[0571] 向 20mL 微波管中加入于 1,4- 二噁烷 (1.5ml) 和水 (0.500ml) 中的 N-{[2-[(4- 溴苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 (实施例 61,31mg,0.073mmol),[2-(甲氧基)-4- 吡啶基] 硼酸 (11.18mg,0.073mm01),碳酸钾 (30.3mg,0.219mmol),和四 (三苯基膦) 合钯 (0)(2.53mg,2.192μmol)。混合物在 100℃辐射 20 分钟。反应混合物用水 (4ml) 稀释,并使用 1N HCl(1ml) 酸化,然后过滤以除去任何残余物,接着通过 HPLC 色谱 (ODS 硅胶,梯度 10-75% 乙腈 / 水 (0.1% TFA)) 纯化,得到标题化合物 N-{[5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-2-({4-[2-(甲氧基)-4- 吡啶基] 苯基 } 甲基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 (15mg,0.031mmol,43.1% 产率)。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 15.89(s,1H),12.96(br. s.,1H),10.18(t, J = 5.56Hz,1H),8.22(d,J = 531Hz,1H),7.76(d,J = 8.34Hz,2H),7.42(d,J = 8.34Hz,2H),7.30(dd, J = 5.43,1.39Hz,1H),7.10(s,1H),5.31(s,2H),4.10(d, J = 5.81Hz,2H),3.89(s,3H),3.19(七重峰, J = 6.78Hz,1H),1.21(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 453[M+H]$^+$。

[0572] 实施例 86

[0573]

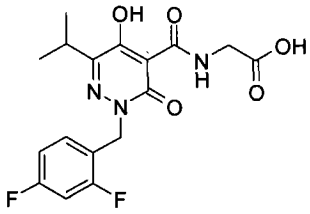


[0574] N-{[2-[(4′ -氟-2-联苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0575] 向5ml微波管中加入于1,4-二噁烷(1.5ml)和水(0.500ml)中的N-{[2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例78(b),75mg,0.177mmol),4-氟苯硼酸(24.74mg,0.177mmol),碳酸钾(73.3mg,0.530mmol),和四(三苯基膦)合钯(0)(6.13mg,5.30μmol)。混合物在100℃辐射20分钟。反应混合物用水(5ml)稀释,使用1N HCl(2ml)酸化,并用乙酸乙酯(20ml)萃取。有机相经$MgSO_4$干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度10-75%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物N-{[2-[(4′ -氟-2-联苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(42mg,0.095mmol,53.5%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.83(s,1H),12.95(s,1H),10.08(t,J = 5.68Hz,1H),7.44(ddd,J = 11.94,5.37,2.91Hz,2H),7.31-7.38(m,2H),7.22-7.30(m,3H),7.11-7.19(m,1H),5.24(s,2H),4.07(d,J = 5.81Hz,2H),3.13(七重峰,J = 6.82Hz,1H),1.12(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 440$[M+H]^+$。

[0576] 实施例87

[0577]



[0578] N-{[2-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

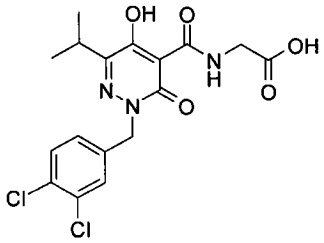
[0579] 87a) 2-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(46mg,1.150mmol)加至实施例14a)的化合物(105mg,0.464mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3ml)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌40分钟。然后将温度降至0℃,并加入2,4-二氟苄基溴(0.06ml,0.468mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。溶液用EtOAc和H_2O稀释,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,15-35% EtOAc/己烷)纯化,得到白色固体的标题化合物(132mg,81%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.30(s,1H)7.33(td,J = 8.59,6.82Hz,1H)7.26(ddd,J = 10.29,9.54,2.65Hz,1H)7.03-7.11(m,J = 8.56,8.56,2.59,1.01Hz,1H)5.16(s,2H)4.26(q,J = 7.16Hz,2H)3.14(qq,J = 6.95,6.80Hz,1H)1.26(t,J = 7.20Hz,3H)1.12(d,J = 6.82Hz,

6H)。

[0580] 87b) N-{[2-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(71mg,0.732mmol)加至实施例87a)的化合物(128mg,0.363mmol)于2-甲氧基乙醇(2ml)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。然后将反应冷却至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物。产物通过从热的EtOH中重结晶来纯化,得到白色固体的标题化合物(61mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.90(s,1H)12.97(s,1H)10.14(t,J=5.56Hz,1H)7.37(td,J=8.53,6.69Hz,1H)7.27(ddd,J=10.42,9.41,2.65Hz,1H)7.02-7.12(m,J=8.53,8.53,2.53,0.88Hz,1H)5.27(s,2H)4.09(d,J=5.81Hz,2H)3.17(m,1H)1.16(d,J=7.07Hz,6H)。

[0581] 实施例88

[0582]



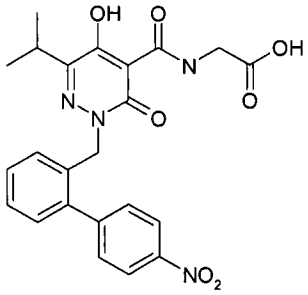
[0583] N-{[2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0584] 88a) 2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(46mg,1.150mmol)加至实施例14a)的化合物(105mg,0.464mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3ml)中的溶液中。将反 应升至室温并搅拌40分钟。然后将温度降至0℃,并加入3,4-二氯苄基溴(0.07ml,0.481mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。反应用H_2O和EtOAc稀释,并分离各层。水相用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,15-35% EtOAc/己烷)纯化,得到白色固体的标题化合物(136mg,76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.35(s,1H)7.62(d,J=8.34Hz,1H)7.54(d,J=2.02Hz,1H)7.24(dd,J=8.34,2.02Hz,1H)5.14(s,2H)4.26(q,J=7.07Hz,2H)3.16(七重峰,J=6.82Hz,1H)1.26(t,J=7.07Hz,3H)1.16(d,J=6.82Hz,6H)。

[0585] 88b) N-{[2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(68.0mg,0.701mmol)加至实施例88a)的化合物(135mg,0.350mmol)于2-甲氧基乙醇(2.5ml)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。然后将反应冷却至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物。将产物滤出,然后通过从热的EtOH中重结晶来纯化,得到浅粉色固体的标题化合物(81mg,56%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.92(s,1H)12.98(s,1H)10.13(t,J=5.31Hz,1H)7.62(d,J=8.08Hz,1H)7.59(d,J=1.77Hz,1H)7.27(dd,J=8.34,2.02Hz,1H)5.25(s,2H)4.09(d,J=5.56Hz,2H)3.18(七重峰,J=6.82Hz,1H)1.19(d,J=6.82Hz,6H)。

[0586] 实施例89

[0587]

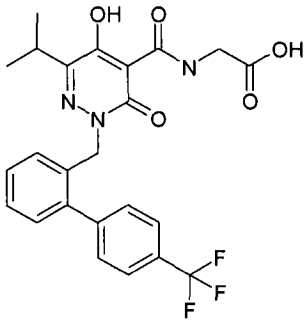


[0588] N-({5-羟基-6-(1-甲基乙基)-2-[(4′-硝基-2-联苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸

[0589] 向5ml微波管中加入于1,4-二噁烷(1.5ml)和水(0.500ml)中的N-{[2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例78(b),75mg,0.177mmol),(4-硝基苯基)硼酸(29.5mg,0.177mmol),碳酸钾(73.3mg,0.530mmol),和四(三苯基膦)合钯(0)(6.13mg,5.30μmol)。 混合物在100℃辐射20分钟。反应混合物用水(4ml)稀释,使用1N HCl(1ml)酸化,然后用甲醇(2ml)稀释,然后过滤以除去任何残余物,接着通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度10-75%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物N-({5-羟基-6-(1-甲基乙基)-2-[(4′-硝基-2-联苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸(41mg,0.087mmol,49.2%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.04(t, J = 5.43Hz,1H),8.27(ddd, J = 9.03,2.40,2.21Hz,2H),7.69(ddd, J = 9.03,2.40,2.21Hz,2H),7.37-7.48(m,2H),7.20-7.34(m,2H),5.27(s,2H),4.03(d, J = 5.81Hz,2H),3.10(七重峰, J = 6.86Hz,1H),1.09(d, J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 467[M+H]$^+$。

[0590] 实施例90

[0591]



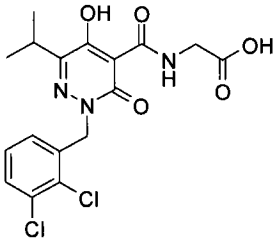
[0592] N-[(5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2-{[4′-(三氟甲基)-2-联苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

[0593] 向5ml微波管中加入于1,4-二噁烷(1.5ml)和水(0.500ml)中的N-{[2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例78(b),75mg,0.177mmol),4-三氟甲基苯基硼酸(33.6mg,0.177mmol),碳酸钾(73.3mg,0.530mmol),和四(三苯基膦)合钯(0)(6.13mg,5.30μmol)。混合物在100℃辐射20分钟。反应混合物用水(5ml)稀释,使用1NHCl(2ml)酸化,并用乙酸乙酯(20ml)萃取。有机相经$MgSO_4$干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度10-75%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物N-[(5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2-{[4′-(三氟甲基)-2-联苯基]甲基}-2,3-二氢-4-哒嗪基)羰基]甘氨酸

(44mg,0.081mmol,45.8%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm15.81(s,1H),12.99(s,1H),10.05(t, J = 5.56Hz,1H),7.77(d, J = 8.08Hz,2H),7.61(d, J = 8.08Hz,2H),7.35-7.49(m,2H),7.21-7.35(m,2H),5.27(s,2H), 4.06(d,J = 5.56Hz,2H),3.09(七重峰,J = 6.82Hz,1H),1.09(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 490[M+H]$^+$。

[0594] 实施例 91

[0595]



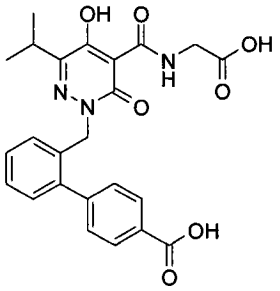
[0596] N-{[2-[(2,3- 二氯苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸

[0597] 91a) 2-[(2,3- 二氯苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 在 0℃,将氢化钠 (44mg,1.100mmol) 加至实施例 14a) 的化合物 (100mg,0.442mmol) 于 N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF)(3ml) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 40 分钟。然后将温度降至 0℃,并加入 2,3- 二氯苄基溴 (106mg,0.442mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时。加入 H_2O,接着添加 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出,并通过柱色谱 (SiO_2,15-40% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到白色固体的标题化合物 (130mg,76%)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.38(s,1H)7.60(dd, J = 8.08,1.52Hz,1H)7.35(t, J = 7.83Hz,1H)7.06(dd,J = 7.71,1.39Hz,1H)5.27(s,2H)4.27(q,J = 7.24Hz,2H)3.15(七重峰,J = 6.82Hz,1H)1.26(t,J = 7.20Hz,3H)1.11(d,J = 6.82Hz,6H)。

[0598] 91b) N-{[2-[(2,3- 二氯苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐 (35mg,0.361mmol) 加至实施例 91a) 的化合物 (90mg,0.234mmol) 于乙醇 (3ml) 中的溶液中。将反应在微波中于 150℃加热 20 分钟。将反应冷却,并加入 H_2O,接着添加 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出,并用 H_2O 和己烷洗涤几次,得到白色固体的标题化合物 (72mg,74%)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 15.96(s,1H)12.98(s,1H)10.11(t, J = 5.43Hz,1H)7.61(dd, J = 8.08,1.52Hz,1H)7.34(t, J = 7.83Hz,1H)7.12(dd, J = 7.83,1.26Hz,1H)5.37(s,2H)4.10(d, J = 5.81Hz,2H)3.17(m,1H)1.14(d,J = 6.82Hz,6H)。

[0599] 实施例 92

[0600]



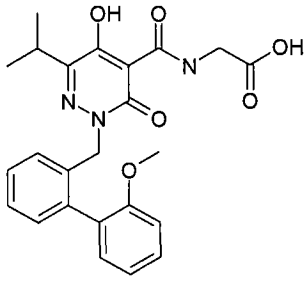
[0601] 2′ -{[5-{[(羧基甲基) 氨基] 羰基 }-4- 羟基 -3-(1- 甲基乙基)-6- 氧

代 -1(6H)- 哒嗪基] 甲基 }-4- 联苯甲酸

[0602] 向 5ml 微波管中加入于 1,4- 二噁烷 (1.5ml) 和水 (0.500ml) 中的 N-{[2-[(2- 溴苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒 - 嗪基] 羰基 } 甘氨酸 (实施例 78(b),75mg,0.177mmol),4- 羧基苯硼酸 (29.3mg,0.177mmol),碳酸钾 (73.3mg,0.530mmol),和四 (三苯基膦) 合钯 (0)(6.13mg,5.30μmol)。混合物在 100℃辐射 20 分钟。反应混合物用水 (5ml) 稀释,使用 1N HCl(2ml) 酸化,并用乙酸乙酯 (20ml) 萃取。有机相经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过 HPLC 色谱 (ODS 硅胶,梯度 10-75% 乙腈 / 水 (0.1% TFA)) 纯化,得到标题化合物 2′ -{[5-{[(羧基甲基) 氨基] 羰基 }-4- 羟基 -3-(1- 甲基乙基)-6- 氧代 -1(6H)- 哒嗪基] 甲基 }-4- 联苯甲酸 (非优选名称)(30mg,0.064mmol,36.1% 产率),为白色粉末。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.82(s,1H),12.99(br. s.,2H),10.06(t, J = 5.68Hz,1H),7.99(d, J = 8.34Hz,2H),7.52(d, J = 8.34Hz,2H),7.38(dt, J = 4.36,2.24Hz,2H),7.25-7.32(m,1H),7.17-7.24(m,1H),5.26(s,2H),4.06(d,J = 5.56Hz,2H),3.11(七重峰,J = 6.82Hz,1H),1.10(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 466$[M+H]^+$。

[0603] 实施例 93

[0604]

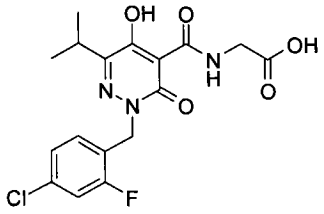


[0605] N-[(5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-2-{[2′ -(甲氧基)-2- 联苯基] 甲基 }-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基) 羰基] 甘氨酸

[0606] 向 5ml 微波管中加入于 1,4- 二噁烷 (1.5ml) 和水 (0.500ml) 中的 N-{[2-[(2- 溴苯基) 甲基]-5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 (实施例 78(b),75mg,0.177mmol),2- 甲氧基苯基硼酸 (26.9mg,0.177mmol),碳酸钾 (73.3mg,0.530mmol),和四 (三苯基膦) 合钯 (0)(6.13mg,5.30μmol)。混合物在 100℃辐射 20 分钟。反应混合物用水 (5ml) 稀释,使用 1N HCl(2ml) 酸化,并用乙酸乙酯 (20ml) 萃取。有机相经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,且溶剂在减压下除去。粗残余物通过 HPLC 色谱 (ODS 硅胶,梯度 10-75% 乙腈 / 水 (0.1% TFA)) 纯化,得到标题化合物 N-[(5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-2-{[2′ -(甲氧基)-2- 联苯基] 甲基 }-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基) 羰基] 甘氨酸 (40mg,0.088mmol,49.6% 产率),为白色粉末。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.80(s,1H),12.99(br. s.,1H),10.09(t, J = 4.93Hz,1H),7.26-7.39(m,3H),7.04-7.19(m,4H),6.98(td, J = 7.45,0.76Hz,1H),5.00-5.16(m, 旋转异构体,2H),4.06(d, J = 5.81Hz,2H),3.74(s,3H),3.08(m,1H),1.03-1.13(m, 旋转异构体,6H)。MS(ES+)m/e 452$[M+H]^+$。

[0607] 实施例 94

[0608]



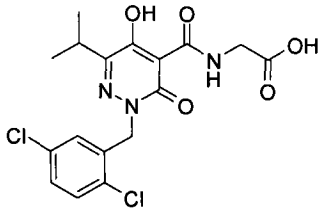
[0609] N-{[2-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0610] 94a) 2-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(44mg,1.100mmol)加至实施例14a)的化合物(100mg,0.442mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3ml)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌40分钟。然后将温度降至0℃,并加入4-氯-2-氟苄基溴(99mg,0.442mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。加入H_2O和EtOAc,并分离各层。水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,15-35% EtOAc/己烷)纯化,得到白色固体的标题化合物(124mg,76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.32(s,1H)7.45(dd,J = 9.73,1.14Hz,1H)7.24-7.31(m,2 H)5.17(s,2H)4.26(q,J = 7.24Hz,2H)3.14(七重峰,J = 6.82Hz,1H)1.26(t,J = 7.07Hz,3H)1.12(d,J = 6.82Hz,6H)。

[0611] 94b) N-{[2-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(49mg,0.505mmol)加至实施例94a)的化合物(94mg,0.255mmol)于乙醇(3ml)中的溶液中。将反应在微波中于150℃加热20分钟。将反应冷却,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀产物。将产物滤出,并通过从热的EtOH中重结晶来纯化,得到白色固体的标题化合物(48mg,47%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.92(s,1H)12.97(s,1H)10.12(t,J = 5.56Hz,1H)7.47(dd,J = 9.98,1.89Hz,1H)7.22-7.36(m,2H)5.28(s,2H)4.10(d,J = 5.56Hz,2H)3.16(qq,J = 6.85,6.69Hz,1H)1.16(d,J = 6.82Hz,6H)。

[0612] 实施例95

[0613]



[0614] N-{[2-[(2,5-二氯苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

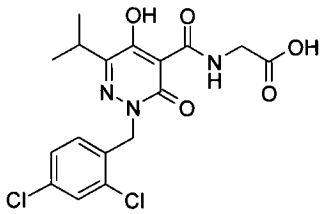
[0615] 95a) 2-[(2,5-二氯苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,将氢化钠(44mg,1.100mmol)加至实施例14a)的化合物(100mg,0.442mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3ml)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌40分钟。然后将温度降至0℃,并加入2,5-二氯苄基溴(106mg,0.442mmol)。将反应升至室温并搅拌3小时,接着添加1N HCl。反应用H_2O和EtOAc稀释,并分离各层。水相用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱

色谱 (SiO_2,15-30% EtOAc/ 己烷）纯化，得到白色固体的标题化合物 (122mg,0.317mmol，72%）。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.40(s,1H)7.51-7.55(m,1H)7.43(dd,J = 8.59,2.53Hz,1H)7.22(d,J = 2.53Hz,1H)5.22(s,2H)4.28(q,J = 7.07Hz,2H)3.15(qq,J = 7.07,6.82Hz,1H)1.27(t,J = 7.07Hz,3H)1.11(d,J = 6.82Hz,6H)。

[0616] 95b) N-{[2-[(2,5-二氯苯基）甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐 (41mg,0.422mmol) 加至实施例 95a) 的化合物 (82mg,0.213mmol) 于乙醇 (2ml) 中的溶液中。将反应在微波中于 150℃加热 15 分钟。将反应冷却，并加入 H_2O。将溶液过滤，并加入 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出，并通过从热的 EtOH 中重结晶来纯化，得到白色固体的标题化合物 (17mg,19%）。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.95(s,1H)12.97(s,1H)10.11(t,J = 5.56Hz,1H)7.54(d,J = 8.59Hz,1H)7.44(dd,J = 8.59,2.53Hz,1H)7.32(d,J = 2.53Hz,1H)5.32(s,2H)4.10(d,J = 5.56Hz,2H)3.17(七重峰,J = 6.82Hz,1H)1.14(d,J = 6.82Hz,6H)。

[0617] 实施例 96

[0618]



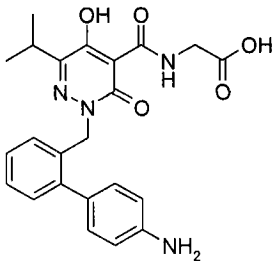
[0619] N-{[2-[(2,4-二氯苯基）甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0620] 96a) 2-[(2,4-二氯苯基）甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在 0℃，将氢化钠 (50mg,1.250mmol) 加至实施例 14a) 的化合物 (113mg,0.499mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)(3ml) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 40 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 2,4-二氯苄基氯化物 (0.07ml,0.501mmol)。将反应升至室温并搅拌 3 小时，接着添加 1N HCl。反应用 H_2O 和 EtOAc 稀释，并分离各层。水相用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2,15-30% EtOAc/ 己烷）纯化，得到白色固体的标题化合物 (90mg,47%）。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.36(s,1H)7.66(d,J = 2.02Hz,1H)7.42(dd,J = 8.34,2.27Hz,1H)7.16(d,J = 8.34Hz,1H)5.21(s,2H)4.27(q,J = 7.24Hz,2H)3.14(七重峰,J = 6.78Hz,1H)1.26(t,J = 7.07Hz,3H)1.11(d,J = 6.82Hz,6H)。

[0621] 96b) N-{[2-[(2,4-二氯苯基）甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐 (44mg,0.453mmol) 加至实施例 96a) 的化合物 (88mg,0.228mmol) 于 2-甲氧基乙醇 (2ml) 中的溶液中。 将反应加热至回流，持续 2 小时。然后将反应冷却至室温，并加入 H_2O。将溶液过滤，并添加 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤几次，得到灰白色固体的标题化合物 (43mg,45%）。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.94(s,1H)12.98(s,1H)10.12(t,J = 5.56Hz,1H)7.68(d,J = 2.02Hz,1H)7.41(dd,J = 8.34,2.27Hz,1H)7.21(d,J = 8.34Hz,1H)5.32(s,2H)4.10(d,J = 5.81Hz,2H)3.16(七重峰,J = 6.78Hz,1H)1.14(d,J = 6.82Hz,6H)。

[0622] 实施例 97

[0623]

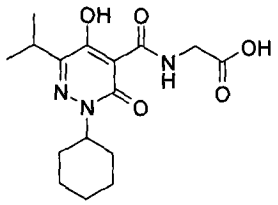


[0624] N-{[2-[(4′ -氨基-2-联苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0625] 在氮气氛下,向Parr摇瓶(Parr shaker flask)中加入于甲醇(10ml)和乙酸乙酯(2.500ml)中的N-({5-羟基-6-(1-甲基乙基)-2-[(4′ -硝基-2-联苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基}羰基)甘氨酸(实施例89,65mg,0.139mmol)和钯/炭(7.41mg,0.070mmol)。将混合物置于Parr振荡器上于50psi氢气中1小时。将反应混合物过滤以除去钯/炭,接着通过旋转蒸发除去溶剂,并通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度10-85%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物N-{[2-[(4′ -氨基-2-联苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(29mg,0.063mmol,45.3%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.86(s,1H),10.11(t,J = 5.56Hz,1H),7.19-7.36(m,5H),7.05(d,J = 7.07Hz,1H),6.93(d,J = 7.33Hz,2H),5.25(s,2H),4.08(d,J = 5.56Hz,2H),3.16(七重峰,J = 6.82Hz,1H),1.15(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 437$[M+H]^+$。

[0626] 实施例98

[0627]



[0628] N-{[2-环己基-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0629] 98a) 2-(环己基亚肼基)-3-甲基丁酸乙酯. 在室温,将3-甲基-2-氧代丁酸乙酯(1ml,6.78mmol)和DBU(1.23ml,8.16mmol)加至环己基肼盐酸盐(1.23g,8.16mmol)于乙醇(10ml)中的溶液中。将反应在微波中于150℃加热45分钟。将反应冷却,并用H_2O和EtOAc稀释。分离各层,且水层用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用1N HCl(2x)和盐水洗涤。将溶液干燥($MgSO_4$),过滤,并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,5-20% EtOAc/己烷)纯化,得到无色油状的标题化合物(1.21g,74%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 9.94(d,J = 5.05Hz,1H)4.15(q,J = 7.24Hz,2H)3.16-3.31(m,J = 13.89,9.35,4.80Hz,1H)2.82(七重峰,J = 6.78Hz,1H)1.78-1.92(m,2H)1.46-1.73(m,3H)1.26-1.38(m,4H)1.24(t,J = 7.07Hz,3H)1.08-1.21(m,1H)1.02(d,J = 6.82Hz,6H)。

[0630] 98b) 2-{环己基[3-(乙氧基)-3-氧代丙酰基]亚肼基}-3-甲基丁酸乙酯在0℃,将DBU(0.35ml,2.322mmol)加至实施例98a)的化合物(0.51g,2.122mmol)于四氢呋

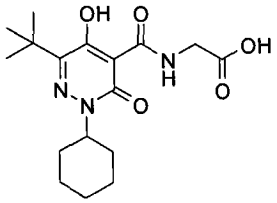
喃 (THF)(1ml) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 10 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入氯甲酰乙酸乙酯 (ethyl malonyl chloride)(0.32ml,2.374mmol)。将反应升至室温并搅拌 2.5 小时。加入 1N HCl，且溶液用 H_2O 和 EtOAc 稀释。分离各层，且水相用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2，10-25% EtOAc/ 己烷）纯化，得到标题化合物和环化的产物 55c) 的混合物 (126mg,13%)。LCMS(ES^+)m/z 355.2,309.2(MH^+)。

[0631] 98c) 2- 环己基 -5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯在室温，将 DBU(0.06mL,0.398mmol) 加至实施例 98b) 的化合物 (92mg,0.260mmol) 于 1,4- 二噁烷 (1.5ml) 中的溶液中。将反应在微波中于 130℃加热 20 分钟。将反应冷却，并加入 H_2O 和 EtOAc。分离各层，且水相用 EtOAc 反萃取 几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2,10-20% EtOAc/ 己烷）纯化，得到无色油状的标题化合物 (36mg,45%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.06(s,1H)4.66(tt,J = 11.37,4.04Hz,1H)4.26(q,J = 7.07Hz,2H)3.15(七重峰,J = 6.78Hz,1H)1.51-1.89(m,7H)1.29-1.44(m,2H)1.26(t,J = 7.07Hz,3H)1.16(d,J = 6.82Hz,6H)1.08-1.22(m,1H)。

[0632] 98d) N-{[2- 环己基 -5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 在室温，将甘氨酸钠盐 (19mg,0.196mmol) 加至实施例 98c) 的化合物 (30mg,0.097mmol) 于 2- 甲氧基乙醇 (1ml) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却，并用 H_2O 稀释。将溶液过滤，并添加 1N HCl 以沉淀产物。将产物滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤，得到白色固体的标题化合物 (24mg,73%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.77(s,1H)13.01(s,1H)10.35(t,J = 4.80Hz,1H)4.67-4.83(m,1H)4.11(d,J = 5.56Hz,2H)3.18(七重峰,J = 6.86Hz,1H)1.55-1.91(m,7H)1.31-1.48(m,2H)1.20(d,J = 6.82Hz,6H)1.14-1.25(m,1H)。

[0633] 实施例 99

[0634]



[0635] N-{[2- 环己基 -6-(1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸

[0636] 99a) 2-(环己基亚肼基)-3,3- 二甲基丁酸乙酯 在室温，向三甲基丙酮酸 (0.6g,2.77mmol) 于 MTBE(4.0ml) 中的溶液中加入 DBU(0.58ml,3.85mmol)，接着加入溴乙烷 (0.5ml,6.70mmol)。将反应在微波中于 120℃加热 20 分钟。将反应冷却，并加入 10% $NaHCO_3$ 水溶液。分离各层，且有机层再用 10% $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。水层用 Et_2O 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。将得到的油状物再溶于乙醇 (5.0mL)，并加入环己基肼盐酸盐 (0.500g,3.32mmol) 和 DBU(0.500ml,3.32mmol)。将反应在微波中于 150℃加热 25 分钟。将反应冷却至室温，并加入 1N HCl。溶液用 H_2O 和 EtOAc 稀释，并分离各层。水层用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2,5-15% EtOAc/ 己烷）纯化，得到无色油状的标题化

合物 (0.403g,57%)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.32(d, J = 4.80Hz,1H)4.20(q, J = 7.07Hz,2H)3.08-3.26(m,1H)1.79-1.94(m,2H)1.48-1.74(m,3H)1.26(t, J = 7.07Hz, 3H)1.22-1.37(m,5H)1.15(s,9H)。

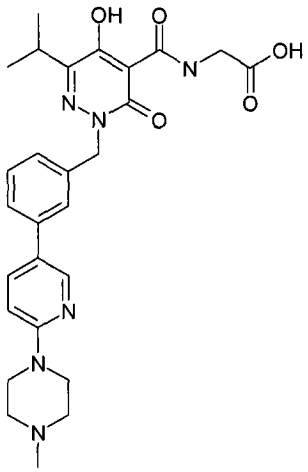
[0637] 99b) 2-{环己基[3-(乙氧基)-3-氧代丙酰基]亚肼基}-3,3-二甲基丁酸乙酯 在0℃,将DBU(0.21ml,1.393mmol)加至实施例99a)的化合物(0.323g,1.270mmol)于四氢呋喃(THF)(1ml)中的溶液中。将反应升至室温并搅拌10分钟。然后将温度降至0℃,并加入氯甲酰乙酸乙酯(0.19ml,1.410mmol)。将反应在室温搅拌2.5小时,接着添加1N HCl。溶液用H_2O和EtOAc稀释,并分离各层。水相用EtOAc反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。产物通过柱色谱(SiO_2,5-25% EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物和环化产物56c)的混合物(197mg,42%)。LCMS(ES+)m/z 369.0,323.0(MH^+)。

[0638] 99c) 2-环己基-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在室温,将DBU(0.11ml,0.730mmol)加至实施例99b)的化合物(173mg,0.470mmol)于1,4-二噁烷(2.5ml)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌2小时。将反应冷却回至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并加入1N HCl以沉淀为褐色胶状的产物。过滤该胶状物,并用H_2O和己烷洗涤。产物通过从热的CH_2Cl_2中重结晶来纯化,得到白色固体的标题化合物(103mg,77%)。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.39(s,1H)4.65(tt, J = 11.49,3.79Hz,1H)4.27(q, J = 7.07Hz,2H)1.52-1.87(m,7H)1.33-1.44(m,2H)1.32(s, 9H)1.26(t, J = 7.07Hz,3H)1.06-1.21(m,1H)。

[0639] 99d) N-{[2-环己基-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羟基-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 在室温,将甘氨酸钠盐(58mg,0.598mmol)加至实施例99c)的化合物(97mg,0.301mmol)于2-甲氧基乙醇(1.5mL)中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌1.5小时。然后将反应冷却至室温,并加入H_2O。将溶液过滤,并添加1N HCl以沉淀产物。将产物滤出,并再溶于CH_2Cl_2。将溶液在减压下浓缩,并加入己烷。将产物滤出,得到灰白色固体的标题化合物(79mg,75%)。 ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.27(s,1H)13.01(s, 1H)10.45(t, J = 5.43Hz,1H)4.66-4.83(m,1H)4.12(d, J = 5.56Hz,2H)1.57-1.89(m, 7H)1.36-1.52(m,2H)1.34(s,9H)1.05-1.30(m,1H)。

[0640] 实施例100

[0641]



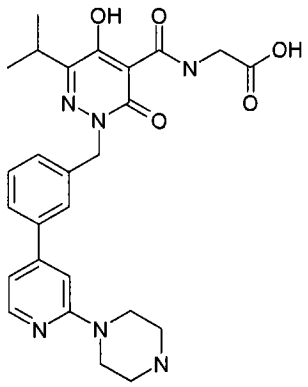
[0642] N-{[5-羟基-6-(1-甲基乙基)-2-({3-[6-(4-甲基-1-哌嗪基)-3-吡啶基]苯

基}甲基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0643] 向5ml微波管中加入于1,4-噁烷(1.5ml)和水(0.500ml)中的N-{[2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例79,31mg,0.073mmol),1-甲基-4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-吡啶基]哌嗪(22.16mg,0.073mmol),碳酸钾(303mg,2.192mmol),和四(三苯基膦)合钯(0)(2.53mg,2.192μmol)。混合物在100℃辐射20分钟。反应混合物用水(4ml)稀释,并使用1N HCl(1ml)酸化,然后过滤以除去任何残余物,接着通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度10-75%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物N-{[5-羟基-6-(1-甲基乙基)-2-({3-[6-(4-甲基-1-哌嗪基)-3-吡啶基]苯基}甲基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(32mg,0.048mmol,65.7%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.88(s,1H),12.98(br.s.,1H),10.18(t,J = 5.56Hz,1H),9.71(br.s.,1H),8.46(d,J = 2.27Hz,1H),7.91(dd,J = 8.84,2.53Hz,1H),7.52-7.61(m,2H),7.42(t,J = 8.08Hz,1H),7.23(d,J = 7.58Hz,1H),7.07(d,J = 9.09Hz,1H),5.32(s,2H),4.48(d,J = 12.63Hz,2H),4.09(d,J = 5.56Hz,2H),3.52(d,J = 10.36Hz,2H),3.00-3.26(m,5H),2.86(d,J = 4.04Hz,3H),1.21(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 521[M+H]$^+$。

[0644] 实施例101

[0645]



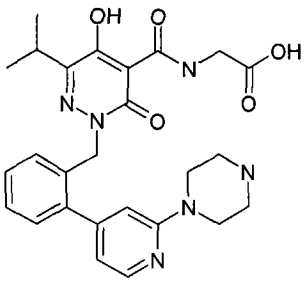
[0646] N-{[5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2-({3-[2-(1-哌嗪基)-4-吡啶基]苯基}甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0647] 向5ml微波管中加入于1,4-二噁烷(1.5ml)和水(0.500ml)中的N-{[2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(实施例79,31mg,0.073mmol),1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-吡啶基]哌嗪(21.13mg,0.073mmol),碳酸钾(30.3mg,0.219mmol),和四(三苯基膦)合钯(0)(2.53mg,2.192μmol)。混合物在100℃辐射20分钟。反应混合物用水(3ml)稀释,并使用1N HCl酸化。然后将混合物过滤以除去残余盐,并通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度10-75%乙腈/水(0.1% TFA))纯化。得到标题化合物N-{[5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2-({3-[2-(1-哌嗪基)-4-吡啶基]苯基}甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(22mg,0.034mmol,46.2%产率),为白色固体TFA盐。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm15.88(s,1H),12.90(br.s.,1H),10.17(t,J = 5.81Hz,1H),8.75(br.s.,2H),8.22(d,J = 5.56Hz,1H),7.72(s,1H),7.70(d,J = 8.59Hz,1H),7.48(t,J = 7.71Hz,

1H),7.35(d, J = 7.58Hz,1H),7.14(s,1H),7.01(dd, J = 5.31,1.01Hz,1H),5.34(s,2H),4.09(d, J = 5.56Hz,2H),3.75-3.84(m,4H),3.13-3.27(m,5H),1.21(d, J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 507[M+H]$^+$。

[0648] 实施例 102

[0649]

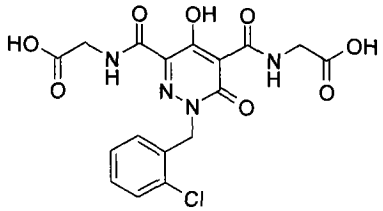


[0650] N-{[5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2-({2-[2-(1-哌嗪基)-4-吡啶基]苯基}甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0651] 向 5ml 微波管中加入于 1,4-二噁烷 (1.5ml) 和水 (0.500ml) 中的 N-{[2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 (实施例 78(b),75mg,0.177mmol),1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-吡啶基]哌嗪 (51.1mg,0.177mmol),碳酸钾 (73.3mg,0.530mmol),和四 (三苯基膦) 合钯 (0)(6.13mg,5.30μmol)。混合物在 100℃辐射 20 分钟。反应混合物用水 (3ml) 和 1N HCl(1mL) 稀释。然后将混合物过滤以除去残余盐,并通过 HPLC 色谱 (ODS 硅胶,梯度 10-75%乙腈 / 水 (0.1% TFA)) 纯化。用乙醚研制后,得到标题化合物 N-{[5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2-({2-[2-(1-哌嗪基)-4-吡啶基]苯基}甲基)-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 (52mg,0.083mmol,47.0%产率),为白色固体 (TFA 盐)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 15.83(s,1H),13.02(br. s.,1H),10.07(t, J = 5.43Hz,1H),8.79(br. s.,2H),8.19(d, J = 5.05Hz,1H),7.39(dd, J = 5.68,3.41Hz,2H),7.24-7.31(m,1H),7.21(dd, J = 5.43,3.66Hz,1H),6.93(s,1H),6.78(d, J = 5.05Hz,1H),5.30(s,2H),4.08(d, J = 5.56Hz,2H),3.69-3.85(m,4H),3.20(br. s.,4H),3.12(m,1H),1.12(d, J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 507[M+H]$^+$。

[0652] 实施例 103

[0653]



[0654] 2,2′-{{1-[(2-氯苯基)甲基]-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3,5-二基}双[(氧代甲烷二基(oxomethanediyl))亚氨基]}二乙酸

[0655] 103a) 4-羟基-6-氧代-1,6-二氧-3,5-哒嗪二甲酸二乙酯 在室温,将 2-氧代丙二酸二乙酯 (diethyl ketomalonate)(5ml,32.8mmol) 和催化量 AcOH(0.45ml,7.86mmol) 加至 3-肼基-3-氧代丙酸乙酯 (5.75g,39.3mmol) 于乙醇 (50ml) 中的溶液中。将反应加热至回流并搅拌 3.5 小时。然后将反应冷却至室温,且溶剂在减压下除去。将残

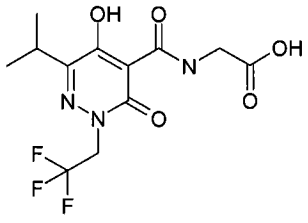
余物再溶于EtOAc，并用 1N HCl(2x) 洗涤。水相用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩，得到黄色油状物。在室温，将该油状物溶于乙醇 (60ml)，并加入 DBU(7.4ml，49.1mmol)。将反应加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却，并加入 H_2O，接着添加 6N HCl 以沉淀产物。将该悬浮液冷却至 0℃，然后放置 15 分钟。将固体滤出，并用 H_2O 和己烷洗涤几次。产物通过从热的 EtOH 中重结晶来纯化，得到棕色固体的标题化合物 (1.73g，21％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 13.53(s，1H)4.34(q，J ＝ 7.24Hz，2H)4.27(q，J ＝ 7.07Hz，2H)1.31(t，J ＝ 7.20Hz，3H)1.26(t，J ＝ 7.20Hz，3H)。

[0656] 103b) 1-[(2-氯苯基）甲基]-4-羟基-6-氧代-1，6-二氢-3，5-哒嗪二甲酸二乙酯在 0℃，将氢化钠 (273mg，6.83mmol) 加至实施例 103a) 的化合物 (700mg，2.73mmol) 于 N，N-二甲基甲酰胺 (DMF)(10ml) 中的溶液中。将反应升至室温并搅拌 30 分钟。然后将温度降至 0℃，并加入 2-氯苄基溴 (0.36ml，2.77mmol)。将反应升至室温并搅拌 3.5 小时，接着添加 1N HCl。加入 H_2O 和 EtOAc，并分离各层。水相用 EtOAc 反萃取几次。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。产物通过柱色谱 (SiO_2，0-5％ MeOH/CH_2Cl_2) 纯化，得到亮黄色固体的标题化合物 (681mg，66％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.48-7.53(m，1H)7.24-7.42(m，2H)7.03-7.15(m，1H)5.34(s，2H)4.33(q，J ＝ 7.07Hz，2H)4.27(q，J ＝ 7.07Hz，2H)1.28(t，J ＝ 7.07Hz，3H)1.26(t，J ＝ 7.07Hz，3H)。

[0657] 103c) 2，2′-{{1-[(2-氯苯基）甲基]-4-羟基-6-氧代-1，6-二氢哒嗪-3，5-二基}双[(氧代甲烷二基）亚氨基]}二乙酸 在室温，将甘氨酸钠盐 (175mg，1.799mmol) 加至实施例 103b) 的化合物 (571mg，1.500mmol) 于乙醇 (10ml) 中的溶液中。将反应在微波中于 120℃加热 25 分钟。将反应冷却，且溶剂在减压下除去。加入 H_2O，接着添加 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出，然后再溶于 DMSO。产物通过 HPLC(10-85％ ACN/H_2O) 纯化，得到白色固体的标题化合物 (13mg，2％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 16.26(s，1H)12.99(s，1 H)12.75(s，1H)10.00(t，J ＝ 5.43Hz，1H)8.85(s，1H)7.51(dd，J ＝ 7.71，1.39Hz，1H)7.27-7.39(m，2H)7.10-7.16(m，1H)5.40(s，2H)4.11(d，J ＝ 5.56Hz，2H)3.95(d，J ＝ 5.81Hz，2H)。

[0658] 实施例 104

[0659]



[0660] N-{[5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2-(2，2，2-三氟乙基)-2，3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0661] 104a) 3-甲基-2-[(2，2，2-三氟乙基）亚肼基]丁酸乙酯 向微波管中加入于乙醇 (10ml) 和乙酸 (0.5ml) 中的 3-甲基-2-氧代丁酸乙酯 (2.212g，15.34mmol) 和 2，2，2-三氟乙基肼 (2.5g，15.34mmol)。将反应在 150℃辐射 20 分钟。将反应混合物在水 (15ml) 和乙酸乙酯 (25ml) 之间分配，并分离有机层。再次萃取后，合并有机层，经 $MgSO_4$ 干燥，过滤，然后蒸发至干，得到透明油状物。将该粗油状物通过快速柱色谱 (5％ -25％ EtOAc ：

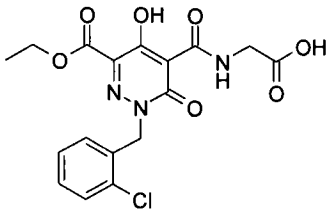
己烷）纯化，得到透明油状的产物（3- 甲基 -2-[(2,2,2- 三氟乙基）亚肼基] 丁酸乙酯（2.55g,10.51mmol,68.5％产率）。^{1}H NMR(400MHz, 氯仿 -d) δ ppm 10.07(s,1H),4.26(q,J = 7.07Hz,2H),3.92(dq,J = 8.88,5.18Hz,2H),2.91（七重峰，J = 6.78Hz,1H),1.35(t,J = 7.20Hz,3H),1.10(d,J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 241[M+H]$^+$。

[0662] 104b) 5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2-(2,2,2- 三氟乙基)-2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 向微波管中加入于 1,4- 二噁烷（15ml）中的 3- 甲基 -2-[(2,2,2- 三氟乙基）亚肼基] 丁酸乙酯（2.5g,10.41mmol）和氯甲酰乙酸乙酯（1.539ml,11.45mmol）。将反应在 150℃辐射 20 分钟。将该粗反应混合物蒸发，得到黄色油状物。将该粗油状物再悬浮于 1,4- 二噁烷（20ml），并加入 DBU(1.726ml,11.45mmol)。将溶液在 150℃辐射 20 分钟，用水（5ml）稀释，并用 6N HCl 酸化。将该粗油状物通过快速柱色谱（5％ -25％ EtOAc ：己烷）纯化。所需的产物无法分离，但 LCMS 显示存在，将该物质，5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2-(2,2,2- 三氟乙基)-2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯（50mg,0.162mmol,1.559％产率）在下一步中使用。MS(ES+)m/e 309[M+H]$^+$。

[0663] 104c) N-{[5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2-(2,2,2- 三氟乙基)-2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 向 20mL 微波管中加入于 2- 甲氧基乙醇（2ml）中的 5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2-(2,2,2- 三氟乙基)-2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯（35mg,0.114mmol）和甘氨酸钠盐（27.5mg,0.284mmol），且该混合物在 150℃辐射 20 分钟。反应混合物用水（10ml）稀释，并用 1N HCl 酸化，得到灰白色沉淀，其通过过滤收集，并用水、己烷和乙醚洗涤，得到 N-{[5- 羟基 -6-(1- 甲基乙基)-3- 氧代 -2-(2,2,2- 三氟乙基)-2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸（21mg,0.062mmol,54.3％产率）。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.25(br.s.,1H),13.01(br.s.,1H),10.01(t, J = 5.68Hz,1H),4.95(q, J = 9.01Hz,2H),4.12(d, J = 5.56Hz,2H),3.12-3.25(m,1H),1.19(d, J = 6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e338[M+H]$^+$。

[0664] 实施例 105

[0665]

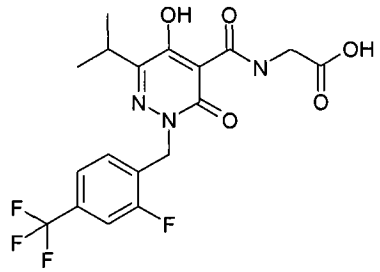


[0666] N-({2-[(2- 氯苯基）甲基]-6-[（乙氧基）羰基]-5- 羟基 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4- 哒嗪基 } 羰基）甘氨酸

[0667] 在室温，将甘氨酸钠盐（175mg,1.799mmol）加至实施例 103b）的化合物（571mg,1.500mmol）于乙醇（10ml）中的溶液中。将反应在微波中于 120℃加热 25 分钟。将反应冷却，且溶剂在减压下除去。加入 H_2O，接着添加 1N HCl 以沉淀产物。将固体滤出，然后再溶于 DMSO。产物通过 HPLC(10-85％ ACN/H_2O) 纯化，得到白色固体的标题化合物（75mg,12％）。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.01(s,1H)9.96(t, J = 5.05Hz,1H)7.51(dd, J = 7.71,1.39Hz,1H)7.27-7.40(m,2H)7.17(dd,J = 7.58,1.52Hz,1H)5.41(s,2H)4.32(q,J = 7.07Hz,2H)4.10(d, J = 5.81Hz,2H)1.28(t, J = 7.20Hz,3H)。

[0668] 实施例 106

[0669]



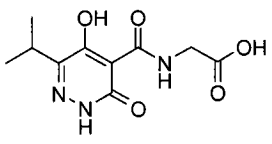
[0670] N-{[2-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0671] 106a) 2-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯 在0℃,向5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(实施例14(a),0.5g,2.210mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(50ml)中的溶液中分批加入氢化钠(0.133g,3.32mmol)。反应混合物在室温下搅拌45分钟,然后冷却回至0℃,并分批添加1-(溴甲基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯(0.568g,2.210mmol)。将混合物在环境温度搅拌2.5小时,然后用1N HCl(2ml)终止,并用水(10ml)稀释。水溶液用乙酸乙酯(2×30ml)萃取,合并有机层,用水(100ml)和盐水(100ml)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,且溶剂使用旋转蒸发除去。将该粗油状物通过快速柱色谱(5-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到透明油状的标题化合物(2-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(335mg,0.749mmol,33.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 12.36(s,1H),7.67-7.73(m,1H),7.58(d,J=8.84Hz,1H),7.45(t,J=7.58Hz,1H),5.27(s,2H),4.27(q,J=7.07Hz,2H),3.15(七重峰,J=6.78Hz,1H),1.26(t,J=7.07Hz,3H),1.13(d,J=6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 403[M+H]$^+$。

[0672] 106b) N-{[2-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸 向5ml微波管中加入于2-甲氧基乙醇(2ml)中的2-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(275mg,0.684mmol)和甘氨酸钠盐(166mg,1.709mmol),并将该混合物在150℃辐射20分钟。该粗反应混合物变为紫罗兰蓝色。混合物用水(10ml)稀释,并使用1N HCl酸化。然后水溶液用乙酸乙酯(40mL)萃取,有机物经$MgSO_4$干燥,过滤,且溶剂通过蒸发除去。将该粗蓝色油状物通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度25-95%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物N-{[2-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羟基-6-(1-甲基 乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(45mg,0.103mmol,15.11%产率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 15.94(s,1H),12.97(br.s.,1H),10.09(t,J=5.18Hz,1H),7.72(d,J=10.11Hz,1H),7.54-7.62(m,1H),7.49(t,J=7.45Hz,1H),5.38(s,2H),4.09(d,J=5.56Hz,2H),3.17(七重峰,J=6.82Hz,1H),1.17(d,J=6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 432[M+H]$^+$。

[0673] 实施例107

[0674]

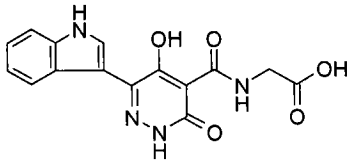


[0675] N-{[5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸

[0676] 向100mL圆底烧瓶中加入于2-甲氧基乙醇(10ml)中的5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪甲酸乙酯(实施例14(a),55mg,0.243mmol)和甘氨酸钠盐(59.0mg,0.608mmol),并将该混合物在130℃回流2小时。混合物用水(10ml)稀释,并用1N HCl酸化。水溶液然后用乙酸乙酯(40mL)萃取,有机物经$MgSO_4$干燥,过滤,且溶剂通过蒸发除去。将该粗油状物通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度25-95%乙腈/水(0.1%TFA))纯化,得到标题化合物N-{[5-羟基-6-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(45mg,0.175mmol,71.8%产率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm15.74(br.s.,1H),13.07(s,1H),10.19(t,J=5.68Hz,1H),4.11(d,J=5.81Hz,2H),3.14(七重峰,J=6.82Hz,1H),1.17(d,J=6.82Hz,6H)。MS(ES+)m/e 256$[M+H]^+$。

[0677] 实施例108

[0678]

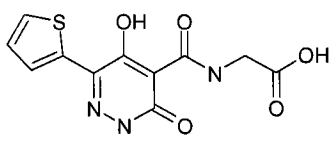


[0679] N-{[5-羟基-6-(1H-吲哚-3-基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸.

[0680] 向微波管中加入于乙醇(5ml)和乙酸(0.5ml)中的1H-吲哚-3-基(氧代)乙酸乙酯(1g,4.60mmol)和3-氧代-3-肼基丙酸乙酯(0.807g,5.52mmol)。将反应在150℃辐射20分钟。将该粗反应混合物蒸发,得到黄色油状物。将该粗油状物再悬浮于1,4-二噁烷(20ml)中,并加入DBU(1.041ml,6.91mmol)。 将该溶液在150℃辐射20分钟,用水(5ml)稀释,并用6N HCl酸化以引起沉淀。通过过滤收集橙色沉淀,并干燥。该沉淀通过LCMS确定含有所需的中间体酯,并在下一反应中使用而不用纯化。在5mL微波管中,将粗中间体酯(50mg,0.167mmol),甘氨酸钠盐(40.5mg,0.418mmol)和2-甲氧基乙醇(2ml)的混合物在150℃回流20分钟。混合物用水(10ml)稀释,并用1N HCl酸化。水溶液然后用乙酸乙酯(40mL)萃取,有机物经$MgSO_4$干燥,过滤,且溶剂通过蒸发除去。将该粗油状物通过HPLC色谱(ODS硅胶,梯度10-85%乙腈/水(0.1% TFA))纯化,得到标题化合物N-{[5-羟基-6-(1H-吲哚-3-基)-3-氧代-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸(11mg,0.032mmol,19.05%产率),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 13.23(s,1H),12.99(br.s.,1H),11.47-11.77(m,1H),10.22-10.55(m,1H),8.02-8.37(m,2H),7.48(d,J=8.08Hz,1H),7.17-7.24(m,1H),7.09-7.17(m,1H),4.16(d,J=5.56Hz,2H)。MS(ES+)m/e 329$[M+H]^+$。

[0681] 实施例109

[0682]



[0683] N-{[5-羟基-3-氧代-6-(2-噻吩基)-2,3-二氢-4-哒嗪基]羰基}甘氨酸.

[0684] 109a) 3-{(2E)-2-[2-(乙氧基)-2-氧代-1-(2-噻吩基)亚乙基]肼基}-3-氧

代丙酸乙酯 向微波管中加入于乙醇 (5ml) 和乙酸 (0.5ml) 中的氧代 (2- 噻吩基) 乙酸乙酯 (2g,10.86mmol) 和 3- 氧代 -3- 肼基丙酸乙酯 (1.904g,13.03mmol)。将反应在 150℃辐射 20 分钟。将粗反应混合物蒸发,得到黄色油状物。将该粗油状物通过快速柱色谱 (5%-25% EtOAc :己烷) 纯化,得到透明油状的产物 3-{(2E)-2-[2-(乙氧基)-2- 氧代 -1-(2- 噻吩基) 亚乙基] 肼基 }-3- 氧代丙酸乙酯 (0.6g,1.921mmol,17.69%产率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.52(s,1H),7.67(dd,J = 5.05,1.01Hz,1H),7.39(dd,J = 3.79,1.01Hz, 1H),7.11(dd,1H),4.41(q,J = 7.24Hz,2H),4.11(q,J = 7.24Hz,2H),3.69(s,2H),1.33(t, J = 7.07Hz,3H),1.19(t,J = 7.07Hz,3H)。MS(ES+)m/e 313[M+H]$^+$。

[0685] 109b) 5- 羟基 -3- 氧代 -6-(2- 噻吩基)-2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 向微波管中加入于乙醇 (2ml) 中的 3-{(2E)-2-[2-(乙氧基)-2- 氧代 -1-(2- 噻吩基) 亚乙基] 肼基 }-3- 氧代丙酸乙酯 (600mg,1.921mmol) 和碳酸钾 (133mg,0.960mmol)。将反应在 150℃辐射 20 分钟。将该粗反应混合物用水 (10ml) 稀释,并用 1NHCl 酸化,得到沉淀。过滤出沉淀,并干燥,得到产物 5- 羟基 -3- 氧代 -6-(2- 噻吩基)-2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 (450mg,1.690mmol,88%产率),为灰白色粉末。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.02(s, 1H),7.83(dd,J = 3.66,1.14Hz,1H),7.65(dd,J = 5.05,1.26Hz,1H),7.15(dd,J = 5.05, 3.79Hz,1H),4.31(q,J = 7.07Hz,2H),1.29(t,J = 7.07Hz,3H)。MS(ES+)m/e 267[M+H]$^+$。

[0686] 109c) N-{[5- 羟基 -3- 氧代 -6-(2- 噻吩基)-2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸向 5mL 微波管中加入于 2- 甲氧基乙醇 (2ml) 中的 5- 羟基 -3- 氧代 -6-(2- 噻吩基)-2,3- 二氢 -4- 哒嗪甲酸乙酯 (60mg,0.225mmol) 和甘氨酸钠盐 (54.7mg,0.563mmol), 并将该混合物在 150℃辐射 20 分钟。该混合物用水 (10ml) 稀释,并用 1N HCl 酸化。沉淀通过过滤收集,并于乙醇中重结晶,得到标题化合物 N-{[5- 羟基 -3- 氧代 -6-(2- 噻吩基)-2,3- 二氢 -4- 哒嗪基] 羰基 } 甘氨酸 (30mg,0.101mmol,44.6%产率),为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 13.41(s,1H),13.00(s,1H),10.25(t,J = 5.81Hz,1H), 7.79-7.97(m,1H),7.70(d,J = 4.55Hz,1H),7.18(dd,J = 5.05,3.79Hz,1H),4.16(d,J = 5.81Hz,2H)。MS(ES+)m/e 296[M+H]$^+$。

[0687] 生物学背景技术 :

[0688] 下面的参考文献给出了关于目标酶,HIF 脯氨酰羟化酶,以及通过小分子测量其抑制的方法和材料的信息。

[0689] M. Hirsilä, P. Koivunen, V. Günzler, K. I. Kivirikko, 和 J. Myllyharju "Characterization of the Human Prolyl 4-Hydroxylases That Modify theHypoxia-inducible Factor" J. Biol. Chem., 2003, 278, 30772-30780。

[0690] C. Willam, L. G. Nicholls, P. J. Ratcliffe, C. W. Pugh, P. H. Maxwell "Theprolyl hydroxylase enzymes that act as oxygen sensors regulating destruction ofhypoxia-inducible factor α" Advan. Enzyme Regul., 2004, 44, 75-92。

[0691] M. S. Wiesener, J. S. Jürgensen, C. Rosenberger, C. K. Scholze, J. H. Hörstrup, C. Wamecke, S. Mandriota, I. Bechmann, U. A. Frei, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe, S. Bachmann, P. H. Maxwell, 和 K. -U. Eckardt "Widespreadhypoxia-inducible expression of HIF-2α in distinct cell populations of different organs" FASEB J., 2003, 17, 271-273。

[0692] S. J. Klaus, C. J. Molineaux, T. B. Neff, V. Guenzler-Pukall, I. LansetmoParobok,

T.W.Seeley, R.C.Stephenson“Use of hypoxia-inducible factor α (HIF α) stabilizers for enhancing erythropoiesis”PCT Int.Appl.(2004),WO2004108121A1。

[0693] C.Warnecke, Z.Zaborowska, J.Kurreck, V.A.Erdmann, U.Frei, M.Wiesener, 和 K.-U.Eckardt“Differentiating the functional role ofhypoxia-inducible factor(HIF)-1 α and HIF-2 α (EPAS-1)by the use of RNAinterference:erythropoietin is a HIF-2 α target gene in Hep3B and Kelly cells”FASEB J.,2004,18,1462-1464。

[0694] 对于 EGLN3 的表达参见：

[0695] R.K.Bruick 和 S.L.McKnight“A Conserved Family ofProlyl-4-Hydroxylases That Modify HIF”Science,2001,294,1337-1340。

[0696] 对于 HIF2 α -CODD 的表达参见：

[0697] a)P.Jaakkola, D.R.Mole, Y.-M.Tian, M.I.Wilson, J.Gielbert, S.J.Gaskell, A.von Kriegsheim, H.F.Hebestreit, M.Mukherji, C.J.Schofield, P.H。Maxwell, C.W.Pugh, P, J.Ratcliffe“Targeting of HIF-α to the vonHippel-Lindau Ubiquitylation Complex by O2-Regulated Prolyl Hydroxylation”Science,2001,292, 468-472.

[0698] b)M.Ivan, K.Kondo, H.Yang, W.Kim, J.Valiando, M.Ohh, A.Salic, J.M.Asara, W.S.Lane, W.G.Kaelin Jr.“HIF α Targeted for VHL-MediatedDestruction by Proline Hydroxylation:Implications for O_2 Sensing”Science,2001,292,464-468.

[0699] 对于 VHL,伸蛋白 b(elongin b) 和伸蛋白 c(elongin c) 的表达参见：

[0700] A.Pause, S.Lee, R.A.Worrell, D.Y.T.Chen, W.H.Burgess, W.M.Linehan, R.D.Klausner“The von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene productforms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family ofproteins”Proc.Natl. Acad.Sci.USA,1997,94,2156-2161.

[0701] 生物试验

[0702] EGLN3 试验

[0703] 材料：

[0704] 将 His-MBP-EGLN3(6HisMBPAttB1EGLN3(1-239)) 在大肠杆菌 (E.Coli) 中表达,并由淀粉酶亲和性柱纯化。生物素 -VBC[6HisSumoCysVHL(2-213),6HisSumoElonginB(1-118) 和 6HisSumoElonginC(1-112)] 和 His-GB1-HIF2 α -CODD(6HisGB1tevHIF2A(467-572)) 在大肠杆菌 (E.Coli) 中表达。

[0705] 方法：

[0706] 使用 Cy5- 标记的 HIF2 α CODD 和生物素标记的 VBC 复合体来确定 EGLN3 抑制。Cy5CODD 底物的 EGLN3 羟基化作用导致了其被生物素 -VBC 识别。铕 / 链霉抗生物素蛋白 (Eu/SA) 螯合物的添加使得产物中 Eu 接近于 Cy5,使得可通过能量转移来进行检测。Cy5 与 Eu 放射的比例 (LANCE 比) 为最终的读数,这是因为该标准化的参数比仅 Cy5 放射的变化显著减小。

[0707] 然后将 50nL 的于 DMSO 中的抑制剂 (或 DMSO 对照) 点样 (stampe) 于 384- 孔小体积 Corning NBS 板中,接着添加 2.5μL 的酶 [50mL 缓冲液 (50mMHEPES/50mM KCl)+1mL 的 10mg/mL BSA 于缓冲液中的溶液 +6.25μL 的 10mg/mL $FeCl_2$ 水溶液 +100μL 的 200mM 抗

坏血酸水溶液 +15.63μL EGLN3] 或对照 [50mL 缓冲液 +1mL 的 10mg/mL BSA 于缓冲液中的溶液 +6.25μL 的 10mg/mL $FeCl_2$ 水溶液 +100μL 的 200mM 抗坏血酸水溶液]。培养 3 分钟后，添加 2.5μL 的底物 [50mL 缓冲液 +68.6μL 生物素 -VBC+70.4μL Eu(710μg/mL 储备液)+91.6μL Cy5CODD+50μL 的 20mM 2- 氧代戊二酸的水溶液 +0.3mM CHAPS]，并培养 30 分钟。将板装进 PerkinElmerViewlux 中用于成像。对于剂量响应实验，通过 ABASE/XC50 使用方程 y = a+(b-a)/(1+(10^x/10^c)^d) 对归一化的数据进行拟合，其中 a 为最小％活性，b 为最大％活性，c 为 pIC_{50}，且 d 为 Hill 斜率。

[0708] 在 EGLN3 试验中，实施例的化合物的 IC_{50} 范围为约 1-3200 纳摩尔浓度。该范围代表在提出该最初申请时积累的数据。后面的测试可能显示 IC_{50} 数据变化，这是由于上面给出的数据所使用方法中试剂、条件和变量的变化所造成的。因此，该范围应当看做示例性的而非绝对性的数值。

[0709] 使用 ELISA 方法测量由 Hep3B 细胞系产生的 Epo 蛋白

[0710] 将由美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection, ATCC) 得到的 Hep3B 细胞以 2×10^4 细胞 / 孔接种于 96- 孔板中的 Dulbecco 改性的 Eagle 培养基 (DMEM)+10％ FBS 中。将细胞在 37℃ /5％ CO_2/90％湿度 (标准细胞培养物培育条件) 下培育。贴壁过夜后，除去培养基，并用不含血清的含有测试化合物的 DMEM 或 DMSO 阴性对照来代替。培养 48 小时后，收集细胞培养基，并通过 ELISA 测定以定量 Epo 蛋白。

[0711] 使用 AlphaLISA 方法测量由 Hep3B 细胞系产生的 Epo 蛋白

[0712] 将由美国典型培养物保藏中心 (ATCC) 得到的 Hep3B 细胞以 2×10^4 细胞 / 孔接种于 96- 孔板中的 Dulbecco 改性的 Eagle 培养基 (DMEM)+10％ FBS 中。将细胞在 37℃ /5％ CO_2/90％湿度 (标准细胞培养物培育条件) 下培育。贴壁过夜后，除去培养基，并用含 2％血清的含有测试化合物的 DMEM 或 DMSO 阴性对照来代替。培育 48 小时后，收集细胞培养基，或者冷冻用于后面的测定或者通过 AlphaLISA 立即测定以定量 Epo 蛋白。

[0713] 在 Hep3B ELISA 和 AlphaLISA 测定中，使用上述所列的试剂和在其条件下，除了实施例 26，实施例的化合物的 EC_{50} 的范围为约 0.4-100 微摩尔浓度。实施例 26 在 Hep3B ELISA 测定中已显示出 EC_{50} 大于 100 微摩尔浓度 (所测定的最大浓度)。该范围代表在提出该最初申请时积累的数据。后面的测定可能显示 EC_{50} 数据变化，这是由于上面给出的数据所使用方法中试剂、条件和变量的变化所造成的。因此，该范围应当看做示例性的而非绝对性的数值。

[0714] 当按照许可的治疗方案使用时，相信这些化合物可用于如上所述的治疗中，并且没有不可接受的或不适当的作用。

[0715] 前述实施例和试验用于示例性地说明本发明，而不是对其进行限制。发明人所要求的范围通过参考权利要求来确定。