



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103313708 B

(45) 授权公告日 2016.03.23

(21) 申请号 201180065284.7

A61K 31/554(2006.01)

(续)

(22) 申请日 2011.11.14

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/414,174 2010.11.16 US

EP 0419327 A1, 1991.03.27,

EP 0254032 A2, 1988.01.27,

EP 0629627 A3, 1995.05.17,

EP 0318377 B1, 1993.08.25,

EP 0501870 A1, 1992.09.02,

EP 0342850 A1, 1989.11.23,

EP 0733642 A1, 1996.09.25,

US 5217996 A, 1993.06.08,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013.07.15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/070084 2011.11.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/065958 EN 2012.05.24

N. B. SHEPPERSON, et. al., "Inhibition of neutral endopeptidase (EC 3.4.24.1) leads to an atrial natriuretic factor-mediated natriuretic, diuretic and antihypertensive response in rodents". 《Clinical Science》. 1991, 第 265 页左栏第 4 段.

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

Shuji Morikawa, et. al., "Renal Protective Effects and the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy by Atrial Natriuretic Peptide". 《Journal of the American College of Cardiology》. 2009, 第 1041 页摘要.

(72) 发明人 符施茵

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 沈晓书 黄革生

Hideyuki Kanno, et. al., "Synthesis And Evaluation Of 2-(Biphenylmethyl) Glutaric Acid Amide Derivatives As Neutral Endopeptidase Inhibitors". 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 1996, pp. 1487-1490.

(51) Int. Cl.

A61K 31/198(2006.01)

A61K 31/235(2006.01)

A61K 31/265(2006.01)

A61K 31/341(2006.01)

A61K 31/40(2006.01)

A61K 31/415(2006.01)

A61K 31/4164(2006.01)

A61K 31/4192(2006.01)

A61K 31/4196(2006.01)

A61K 31/421(2006.01)

A61K 31/4245(2006.01)

A61K 31/55(2006.01)

审查员 洪梦实

权利要求书1页 说明书200页

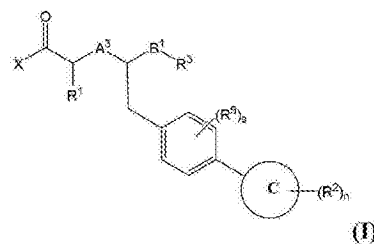
(54) 发明名称

治疗造影剂诱导的肾病的方法

的。本发明进一步提供了药理学活性剂的组合，其用于治疗、改善和 / 或预防造影剂诱导的肾病。

(57) 摘要

本发明提供了中性内肽酶抑制剂在制备用于治疗、改善和 / 或预防造影剂诱导的肾病的药物中的用途。本发明还涉及式 (I) 化合物在治疗、改善和 / 或预防造影剂诱导的肾病中的用途，其中 R¹、R²、R³、R⁵、X、A³、B¹、s 和 n 如本文所定义



(I)

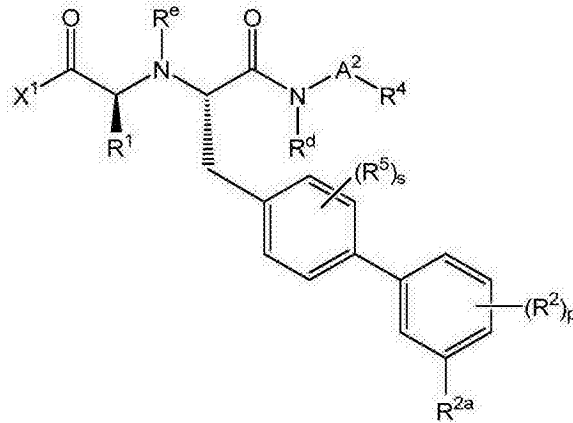
[转续页]

[接上页]

(51) Int. Cl.

A61P 13/12(2006.01)

1. 具有式 IV-D 的中性内肽酶 EC. 3. 4. 24. 11. 抑制剂或其可药用盐在制备用于治疗、改善或预防需要的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途：



式 IV-D

其中

X^1 表示 OH 或 $O-C_{1-6}$ 烷基；

R^1 是甲基或乙基；

R^2 每次出现时独立地是 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基或三氟甲基；

R^e 和 R^d 是 H；

A^2 是键或 CH_2 ；

R^4 是四唑；

p 是 0、1、2、3 或 4；

R^{2a} 是卤素；并且

s 是 0。

2. 权利要求 1 的式 IV-D 的中性内肽酶 EC. 3. 4. 24. 11. 抑制剂或其可药用盐的用途，其中 R^{2a} 是 Cl。

3. 权利要求 1 的式 IV-D 的中性内肽酶 EC. 3. 4. 24. 11. 抑制剂或其可药用盐的用途，其中抑制剂选自：

(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸乙酯；

(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸；和

(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-3-甲氧基-丙酸乙酯。

4. 权利要求 1-3 中任意一项的中性内肽酶抑制剂的用途，其组合至少一种其它的治疗剂作为组合制剂，用于同时、分别或依次在治疗中应用，其中所述的其它的治疗剂选自腺苷受体拮抗剂、钙通道阻滞剂、抗细胞凋亡剂、抗氧化剂、MAP 激酶抑制剂、前列环素或依前列醇、trepostinil、伊洛前列素、西洛前列素、内皮素拮抗剂、离子螯合剂和多巴胺受体激动剂，或其可药用盐。

治疗造影剂诱导的肾病的方法

[0001] 发明背景

[0002] 造影剂诱导的肾病 (CIN) 是在暴露于碘静脉内造影剂后发生的急性肾衰竭形式, 所述的造影剂例如在心脏导管插入术操作或 CT 扫描中应用的造影剂。患有基线肾病、糖尿病、进行性低血压 / 心力衰竭 / 急性心肌梗死, 应用肾毒性药物的个体或暴露于大量造影剂染料的个体面临增加的这种肾衰竭风险。

[0003] 造影剂诱导的肾病的自然史通常是肾功能暂时下降。然而在患有严重基线肾功能不全的患者中, 存在进行至肾病末期的风险 (即需要透析可高达 30%)。尽管造影剂诱导的肾病自身发作通常具有短暂性质, 但是造影剂诱导的肾病与增加的长期 (1-2 年) 发病率和死亡率相关。此外, 造影剂诱导的肾病还与指数 (index) 住院期间增加的住院期和更急性的的心脏事件 (例如肺水肿) 密切相关。

[0004] 假设造影剂诱导的肾损伤的机制是两个独立过程的作用: 第一个是染料对肾单位肾小管细胞的直接毒性作用。第二个是对肾髓床血管的血管收缩作用。在很大程度上, 对改善 CIN 所尝试的早期干预集中在肾床的血管舒张上 - 这包括 N-乙酰基半胱氨酸、非诺多泮 (fenoldapam)、茶碱、腺苷受体拮抗剂、钙通道阻滞剂和伊洛前列素。这些干预最终都没有表现出降低 CIN 的发病率。尽管如此, 还是通常应用 N-乙酰基半胱氨酸 (NAC), 因为它是通用的、便宜并且没有毒性。对于存在造影剂诱导的肾病风险的那些人, 目前标准护理是在暴露于染料之前 8-16 小时开始 IV 水合。

[0005] 因此, 急需用于治疗 and 预防造影剂诱导的肾病的改善疗法。

[0006] 发明概述

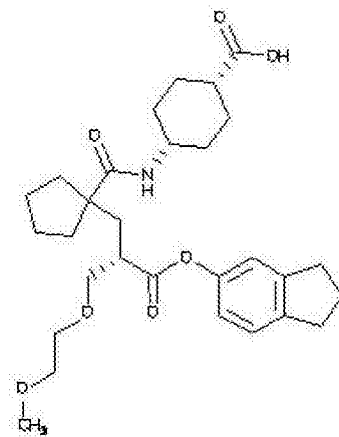
[0007] 本发明的目的是提供治疗、预防或改善个体中造影剂诱导的肾病的新方法, 该方法包括给个体施用中性内肽酶 (NEP) 抑制剂。

[0008] 本发明涉及治疗、预防或改善个体中造影剂诱导的肾病的方法, 该方法包括给个体施用中性内肽酶 (NEP) 抑制剂, 所述的抑制剂选自:

[0009] 坎沙曲、坎沙曲拉、右卡多曲、依卡曲尔、消旋卡多曲、山帕曲拉、法西多曲、奥马曲拉、格莫曲拉 (Gemopatrilat)、Daglutril、SCH-42495、SCH-32615、UK-447841、AVE-0848、PL-37 和 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-2-甲基-戊酸乙酯或其可药用盐。

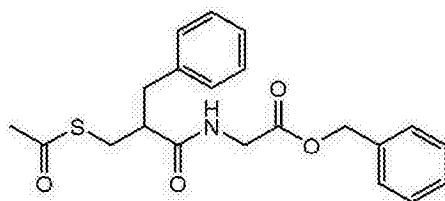
[0010] 在一个实施方案中, 本发明涉及应用坎沙曲或坎沙曲拉, 或欧洲专利号 EP0342850 (将其并入本文作为参考) 的化合物或其可药用盐的本发明方法。坎沙曲是坎沙曲拉口服活性前药, 是有效的 NEP 抑制剂, 其具有如下结构:

[0011]



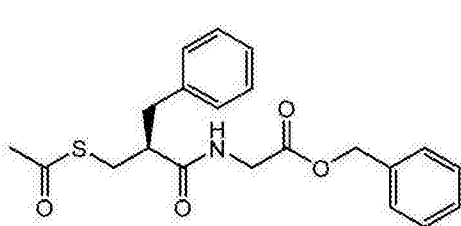
[0012] 在另一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是消旋卡多曲 (RS)、右卡多曲 (R) 或依卡曲尔 (S) 或欧洲专利号 EP0318377 或 EP0501870 (将其各自并入本文作为参考) 的化合物或其可药用盐的本发明方法。依卡曲尔是 N-[2-[(乙酰基硫代)甲基]-1-氧代-3-苯基丙基]-甘氨酸苯基甲基酯的 (S)-对映异构体,并且右卡多曲是 N-[2-[(乙酰基硫代)甲基]-1-氧代-3-苯基丙基]-甘氨酸苯基甲基酯的 (R)-对映异构体,如下面所描述的。消旋卡多曲是外消旋混合物:

[0013]

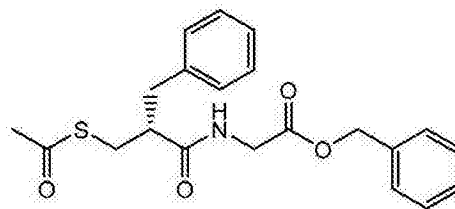


消旋卡多曲

[0014]



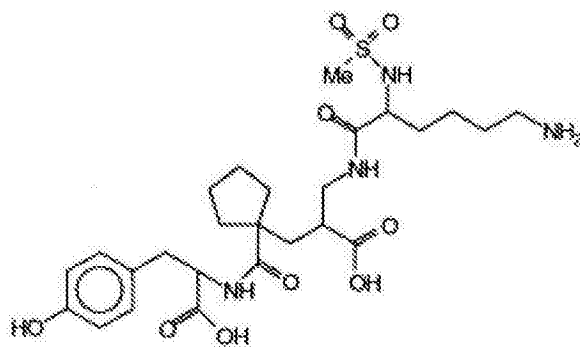
(S): 依卡曲尔



(R): 右卡多曲

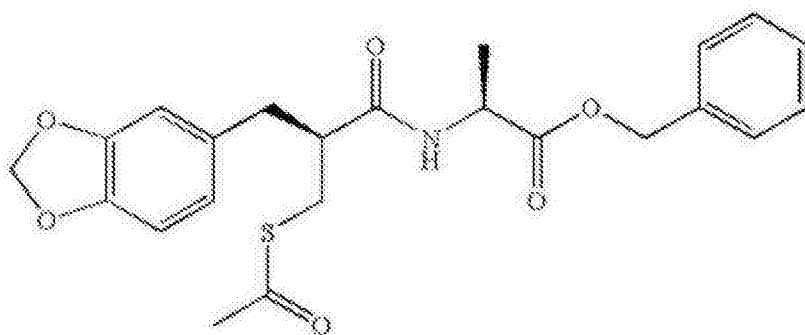
[0015] 在一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是山帕曲拉或欧洲专利 EP0358398 (将其并入本文作为参考) 的化合物或其可药用盐的本发明方法。山帕曲拉是具有如下结构式的双重 ACE/NEP 抑制剂:

[0016]



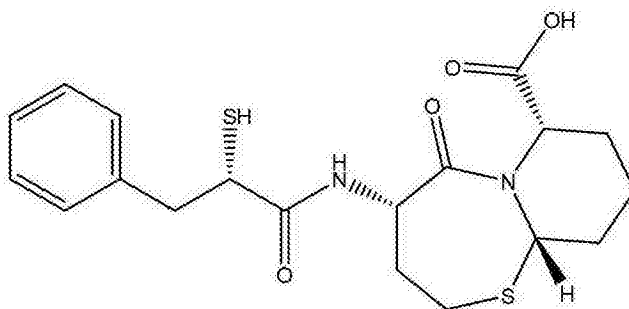
[0017] 在一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是法西多曲或欧洲专利 EP0419327(将其并入本文作为参考)的化合物或其可药用盐的本发明方法。法西多曲是具有如下结构式的双重 ACE/NEP 抑制剂:

[0018]



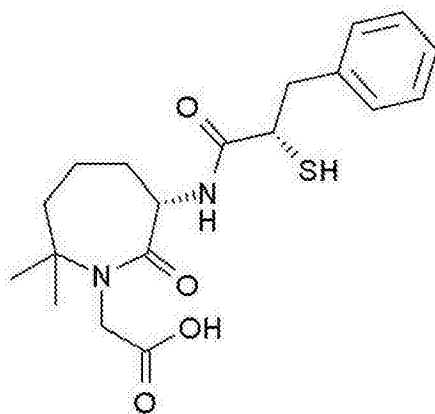
[0019] 在一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是奥马曲拉或欧洲专利 EP0629627(将其并入本文作为参考)的化合物或其可药用盐的本发明方法。奥马曲拉是具有如下结构式的双重 ACE/NEP 抑制剂:

[0020]



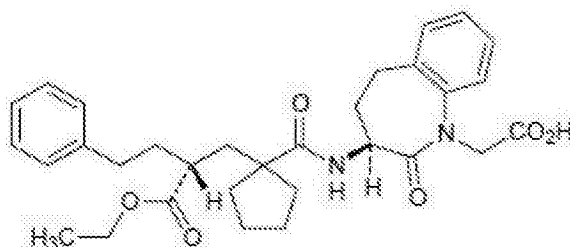
[0021] 在一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是格莫曲拉或欧洲专利 EP0599444(将其并入本文作为参考)的化合物或其可药用盐的本发明方法。格莫曲拉是具有如下结构式的双重 ACE/NEP 抑制剂:

[0022]



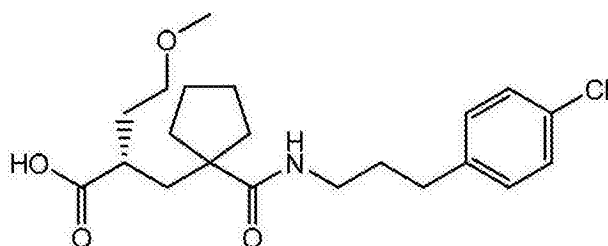
[0023] 在一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是 Daglutril 或欧洲专利 EP0733642(将其并入本文作为参考)的化合物或其可药用盐的本发明方法。Daglutril 是具有如下结构式的双重 ACE/NEP 抑制剂:

[0024]



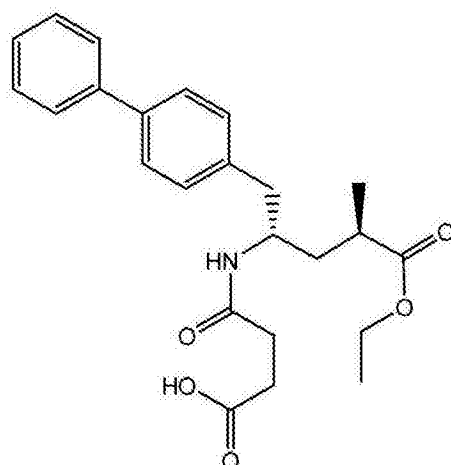
[0025] 在一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是 UK-447841 或 PCT 申请 WO2002/079143(将其并入本文作为参考)的化合物或其可药用盐的本发明方法。UK-447841 是具有如下结构式的 NEP 抑制剂:

[0026]



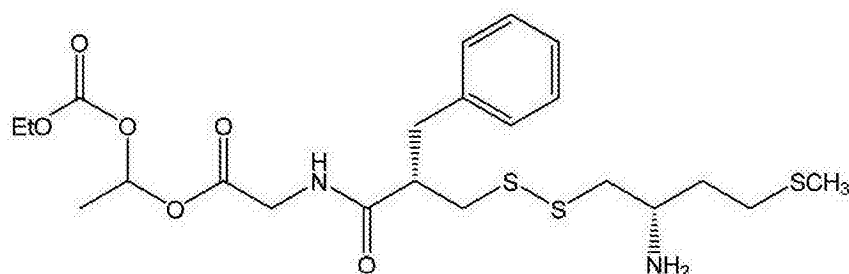
[0027] 在一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-2-甲基-戊酸乙酯或 US5, 217, 996(将其并入本文作为参考)的化合物或其可药用盐的本发明方法。(2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-2-甲基-戊酸乙酯是具有如下结构式的 NEP 抑制剂:

[0028]



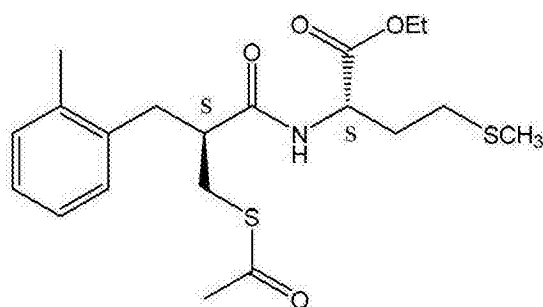
[0029] 在一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是 PL-37 (DEBI00827) 或 PCT 申请 W02007/048787 (将其并入本文作为参考) 公开的化合物或其可药用盐的本发明方法。PL27 是具有如下结构式的 14-氨基-3-甲基-5,8-二氧代-9-(苯基甲基)-,乙酯, (9S, 14S) :

[0030]



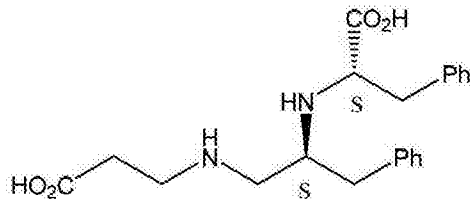
[0031] 在一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是 SCH-42495 或美国专利 US4, 929, 641 (将其并入本文作为参考) 公开的化合物或其可药用盐的本发明方法。SCH-42495 是具有如下化学结构的 L-甲硫氨酸, N-[2-[(乙酰基硫代)甲基]-3-(2-甲基苯基)1-氧代丙基]-乙酯, (S) :

[0032]



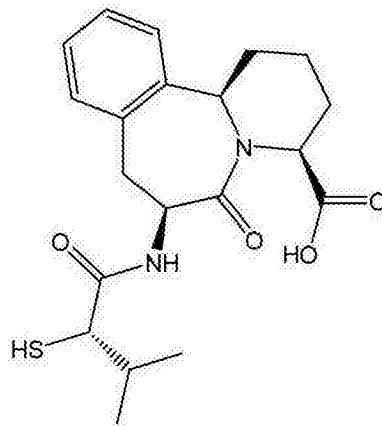
[0033] 在一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是 SCH-32615 或美国专利号 US4, 640, 816 或欧洲专利号 EP0254032 (将其各自并入本文作为参考) 公开的化合物或其可药用盐的本发明方法。SCH-32615 是具有如下化学结构的 β -丙氨酸, [N-(1-羧基-2-苯基乙基)-L-苯丙氨酰基]-, (S) :

[0034]



[0035] 在一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是 AVE-0848 或 PCT 申请 W02002/083671(将其并入本文作为参考)的化合物或其可药用盐的本发明方法。AVE-0848 是具有如下化学结构的化学名称为 (4S, 7S, 12bR)-7-[3-甲基-2(S)-硫烷基丁酰氨基]-6-氧代-1,2,3,4,6,7,8,12b-八氢吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂革-4-甲酸的双重 ACE/NEP 抑制剂:

[0036]



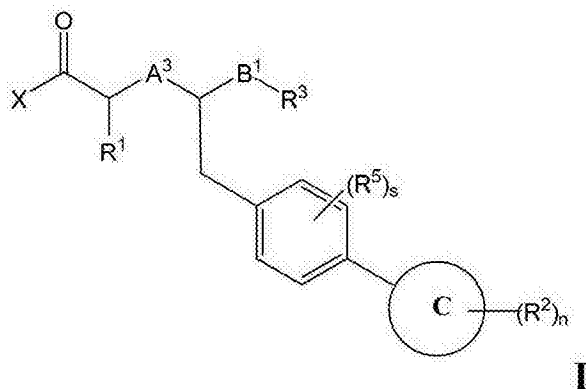
[0037] 在一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是膦酰基/联芳基取代的二肽衍生物的本发明方法,如美国专利号 US5,155,100 中所公开的,将其并入本文作为参考。

[0038] 在一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是 N-巯基酰基苯丙氨酸衍生物的本发明方法,如 PCT 申请号 W02003/104200 中所公开的,将其并入本文作为参考。

[0039] 在一个实施方案中,本发明涉及其中 NEP 抑制剂是双重作用的抗高血压剂的本发明方法,如 PCT 申请号 W02008/133896、W02009/035543 或 W02009/134741 中所公开的,将其各自并入本文作为参考。

[0040] 本发明还提供了治疗、改善或预防个体中造影剂诱导的肾病的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的式 I 化合物:

[0041]



[0042] 或其可药用盐,其中:

[0043] R^1 是 H、 C_{1-7} 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、-SH、-S- C_{1-7} 烷基或 NR^{bR^c} ；其中烷基任选被 C_{6-10} -芳基、苄基氧基、羟基、 C_3-7 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代；

[0044] R^2 每次出现时独立地是 C_{1-7} 烷基、卤素、 NO_2 、CN、 C_{1-7} 烷酰基氨基、 C_3-7 环烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤代 C_{1-7} 烷基、- NR^{bR^c} 、 C_{6-10} 芳基、杂芳基或杂环基；

[0045] R^3 是 $A^1-C(O)X^1$ 或 A^2-R^4 ；

[0046] R^4 是 C_{6-10} 芳基、 C_3-7 环烷基或杂芳基，其可以是单环或二环，其各自可以任选被一个或多个独立地选自羟基、羟基 C_{1-7} 烷基、硝基、- NR^{bR^c} 、- $C(O)C_{1-7}$ 烷基、 $C(O)-O-C_{1-7}$ 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基、卤代 C_{1-7} 烷基、 C_2-7 链烯基、 C_{6-10} 芳基、杂芳基、- $NHSO_2-C_{1-7}$ 烷基、 $S(O)_2-C_{1-7}$ 烷基、 $C(O)-C_{1-7}$ 烷基和苄基的取代基取代；或者 R^4 是杂环基，其可以任选被一个或多个独立地选自氧代、羟基、羟基 C_{1-7} 烷基、氨基、 $C(O)-O-C_{1-7}$ 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基、卤代 C_{1-7} 烷基、 C_{6-10} 芳基、杂芳基、- $NHSO_2-C_{1-7}$ 烷基和苄基的取代基取代；

[0047] R^5 是 H、卤素、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基或卤代 C_{1-7} 烷基；并且

[0048] X 和 X^1 独立地是 OH、-O- C_{1-7} 烷基、- NR^{bR^c} 、- $NHS(O)_2-C_{1-7}$ 烷基、- $NHS(O)_2$ -苄基或 -O- C_{6-10} 芳基；其中烷基任选被一个或多个独立地选自 C_{6-10} 芳基、杂芳基、杂环基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH-C_{1-6}$ 烷基和 $C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 的取代基取代；

[0049] B^1 是 - $C(O)NR^d$ - 或 - $NR^dC(O)$ -；

[0050] A^1 是键或者线性或分支的 C_{1-7} 亚烷基；其任选被一个或多个独立地选自卤素、 C_3-7 环烷基、 C_{1-7} 烷氧基、羟基和 O-乙酸酯的取代基取代；其中两个孪位的烷基可以任选组合形成 C_3-7 环烷基；或者

[0051] A^1 是线性或分支的 C_{1-7} 亚链烯基；或者

[0052] A^1 是线性 C_{1-4} 亚烷基，其中一个或多个碳原子被选自 O、 NR^a 的杂原子代替；并且 A^1 任选被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-7} 烷基的取代基取代；其中 R^a 每次出现时独立地是 H、 C_{1-7} 烷基、- $C(O)-O-C_{1-7}$ 烷基或 - $CH_2C(O)OH$ ；或者

[0053] A^1 是苯基或杂芳基；其各自任选被一个或多个独立地选自 C_{1-7} 烷基、 C_3-7 环烷基、卤代 C_{1-7} 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、- NR^{bR^c} 、- OCH_2CO_2H 和 - $OCH_2C(O)NH_2$ 的取代基取代；或者

[0054] A^1 是 C_3-7 环烷基或杂环基；

[0055] A^1 是 - C_{1-4} 亚烷基 - C_{6-10} -芳基 -、- C_{1-4} 亚烷基 - 杂芳基 - 或 - C_{1-4} 亚烷基 - 杂环基 -，其中 A^1 可以是任何方向；并且

[0056] A^2 是键或者线性或分支的 C_{1-7} 亚烷基；其任选被一个或多个独立地选自卤素、 C_{1-7} 烷氧基、羟基、O-乙酸酯和 C_3-7 环烷基的取代基取代；

[0057] A^3 是 CH_2 、O、 NR^e 或不存在；并且当 A^3 是 O 或 NR^e 时，那么 B^1 是 $C(O)NR^d$ ；

[0058] R^b 和 R^c 每次出现时独立地是 H、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-7} 烷基；

[0059] R^d 和 R^e 独立地是 H 或 C_{1-7} 烷基；

[0060] 环 C 是苯基或单环杂芳基；

[0061] n 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0062] s 是 0、1、2、3 或 4；并且

[0063] 当 B^1 是 $C(O)NR^d$ 并且 R^3 是 A^2-R^4 时，那么 R^d 和 A^2-R^4 与 R^d 和 A^2-R^4 连接的氮一起形成 4- 至 7- 元杂环基或 5- 至 6- 元杂芳基，其各自任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基、

卤素、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟基、CO₂H 和 CO₂C₁₋₆烷基的基团取代；

[0064] 除非另外说明，否则其中每个杂芳基是包含 5-10 个环原子的单环或二环芳环，所述的环原子选自碳原子和 1 至 5 个杂原子，并且

[0065] 每个杂环基是包含 4-7 个环原子的单环饱和的或部分饱和的但非芳族基团，所述的环原子选自碳原子和 1-5 个杂原子，其中杂芳基或杂环基的每个杂原子独立地选自 O、N 和 S。

[0066] 通过抑制中性内肽酶 EC. 3. 4. 24. 11，本发明的化合物可以升高心房钠尿肽 (ANP) 的水平，从而用于治疗 and 预防造影剂诱导的肾病。

[0067] 在另一个实施方案中，本发明涉及治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的方法，该方法包括给个体施用有效量的式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 中任意一式的化合物或其可药用盐。

[0068] 在另一个实施方案中，本发明涉及式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 中任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途。

[0069] 在另一个实施方案中，本发明涉及中性内肽酶 EC. 3. 4. 24. 11. 抑制剂在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途。

[0070] 在另一个实施方案中，本发明涉及中性内肽酶 EC. 3. 4. 24. 11. 抑制剂在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途，所述的抑制剂选自坎沙曲、坎沙曲拉、右卡多曲、依卡曲尔、消旋卡多曲、山帕曲拉、法西多曲、奥马曲拉、格莫曲拉、Daglutril、SCH-42495、SCH-32615、UK-447841、AVE-0848、PL-37 和 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-2-甲基-戊酸乙酯。

[0071] 在另一个实施方案中，本发明涉及中性内肽酶 EC. 3. 4. 24. 11. 抑制剂在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途，其中 NEP 抑制剂是膦酰基 / 联芳基取代的二肽衍生物，如美国专利号 US5, 155, 100 中所公开的，将其并入本文作为参考。

[0072] 在另一个实施方案中，本发明涉及中性内肽酶 EC. 3. 4. 24. 11. 抑制剂在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途，其中 NEP 抑制剂是 N-巯基酰基苯丙氨酸衍生物，如 PCT 申请号 W02003/104200 中所公开的，将其并入本文作为参考。

[0073] 在一个实施方案中，本发明涉及中性内肽酶 EC. 3. 4. 24. 11. 抑制剂在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途，其中 NEP 抑制剂是双重作用抗高血压剂，如 PCT 申请号 W02008/133896、W02009/035543 或 W02009/134741 中所公开的，将其各自并入本文作为参考。

[0074] 在另一个实施方案中，本发明涉及包含中性内肽酶 EC. 3. 4. 24. 11. 抑制剂或其可药用盐的组合以及一种或多种治疗活性剂的药物组合，其用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病。

[0075] 在另一个实施方案中，本发明涉及包含式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 中任意一式化合物或其可药用盐的组合以及一种或多种治疗活性剂的药物组合，其用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病。

[0076] 在该实施方案的一个特别方面,第二种活性剂是腺苷受体拮抗剂、钙通道阻滞剂、抗氧化剂、抗细胞凋亡剂、MAP 激酶抑制剂、前列环素或前列环素类似物、内皮素受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂。

[0077] 发明详述

[0078] 定义:

[0079] 为了解释本说明书,除非特别说明,否则将适用下面的定义,并且在适当的情况中,以单数应用的术语也将包括复数并且反之亦然。

[0080] 本文所用的术语“烷基”是指包含 1 至 20 个碳原子的完全饱和的分支或无分支(或直链或线性)的烃基团。优选烷基包含 1 至 6 个碳原子,并且更优选 1 至 4 个碳原子。烷基的代表性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基。术语“C₁₋₆烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的烃。术语“亚烷基”是指二价烷基,其中烷基如之前所定义的。

[0081] 本文所用的术语“卤代烷基”是指被一个或多个本文所定义的卤素基团取代的如本文所定义的烷基。优选地,卤代烷基可以是单卤代烷基、二卤代烷基或多卤代烷基,包括全卤代烷基。单卤代烷基可以在烷基内具有一个碘、溴、氯或氟。二卤代烷基和多卤代烷基可以在烷基内具有两个或更多个相同的卤素原子或不同卤素基团的组合。多卤代烷基优选包含至多 12 个或 10 个或 8 个或 6 个或 4 个或 3 个或 2 个卤素基团。卤代烷基的代表性实例有氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。全卤代烷基是指所有氢原子都被卤素原子代替的烷基。术语“卤代-C₁₋₆烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子并且被一个或多个卤素基团取代的烃。

[0082] 本文所用的术语“烷氧基”是指烷基-O-,其中烷基如本文上面所定义。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、环丙基氧基-、环己基氧基-等。烷氧基优选具有约 1-6 个、更优选约 1-4 个碳。

[0083] 本文所用的术语“环烷基”是指 3-12 个碳原子、优选 3-8 个或 3-7 个碳原子的饱和或部分不饱和的单环、二环或三环烃基团。对于二环和三环环烷基系统而言,所有的环都是非芳族的。示例性的单环烃基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基。示例性的二环烃基团包括冰片基、十氢萘基、二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基。示例性的三环烃基团包括金刚烷基。术语“C₃₋₇环烷基”是指具有 3 至 7 个碳原子的环状烃基团。

[0084] 术语“芳基”是指在环部分具有 6-10 个碳原子的单环或二环芳族烃基团。术语“芳基”也指其中芳族环与环烷基环稠合的基团,其中连接的基团位于芳族环上或稠合的环烷基环上。芳基的代表性实例是苯基、萘基、六氢吡啶基、茚满基或四氢萘基。术语“C₆₋₁₀芳基”是指在环部分具有 6 至 10 个碳原子的芳族烃基团。

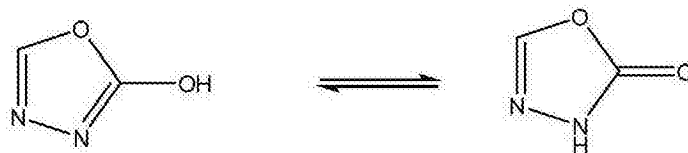
[0085] 术语“芳基烷基”是被芳基取代的烷基。芳基烷基的代表性实例是苄基或苯基-CH₂CH₂-。术语“C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的烃,该烃被具有 6 至 10 个碳原子的芳基取代。

[0086] 术语“杂芳基”包括含有 5-10 个环成员的单环或二环杂芳基,所述的环成员选自

碳原子和 1 至 5 个杂原子,并且各杂原子独立地选自 O、N 或 S,其中 S 和 N 可以被氧化成多种氧化状态。对于二环杂芳基系统而言,该系统是完全芳族的(即所有的环都是芳族的)。

[0087] 典型的单环杂芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、异噁唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、四唑基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶基-4-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、吡嗪-3-基、2-吡嗪-2-基、吡嗪-4-基、吡嗪-5-基、2-,4-或5-嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基。术语“杂芳基”还指其中杂芳族环与一个或多个芳基环稠合的基团,其中连接基团或连接点位于杂芳族环或稠合的芳基环上。二环杂芳基的代表性实例是吲哚基、异吲哚基、吲唑基、吲嗪基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、喹啉基、菲啶基、菲咯啉基(phenathrolynyl)、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、苯并异喹啉基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、呋喃并[3,2-b]-吡喃基、5H-吡啶并[2,3-d]-o-噁嗪基、1H-吡啶并[4,3-d]-噁唑基、4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基、7-苯并[b]噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并氧杂萘基(benzoxapinylyl)、苯并噁嗪基、1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂萘基(benzazapinylyl)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡啶并[4,3-d]吡啶基、吡啶并[4,3-c]吡啶基、吡啶并[3,4-c]吡啶基、吡啶并[3,4-d]吡啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡啶并[1,5-a]吡啶基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[4,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-b]吡嗪基、吡啶并[3,4-b]吡嗪基、嘧啶并[5,4-d]嘧啶基、吡嗪并[2,3-b]吡嗪基或嘧啶并[4,5-d]嘧啶基。当杂芳基部分被羟基取代时,本发明还涉及其氧代互变异构体。例如,被羟基取代的噁二唑也包括氧代-噁二唑,也被称为噁二唑酮。该互变异构化如下所示:

[0088]



[0089] 本文所用的术语“杂环基”或“杂环”是指任选被取代的、饱和或不饱和的非芳族(部分不饱和的)环,其是 4-、5-、6- 或 7- 元单环,并且含有至少一个选自 O、S 和 N 的杂原子,其中 N 和 S 也可以任选被氧化成多种氧化状态。对于二环和三环杂环基环系统而言,非芳族环系统被定义为是不完全或部分不饱和的环系。因此,二环和三环杂环基环系统包括其中稠合的环中的一个芳族的,但是另一个(其它的)是非芳族的杂环基环系统。在一

个实施方案中,杂环基表示包含 5-7 个环原子并且任选包含进一步的选自 O、S 或 N 的杂原子的饱和单环。杂环基团可以在杂原子或碳原子上进行连接。杂环基可以包括稠合或桥连的环以及螺环的环。杂环的实例包括二氢呋喃基、二氧戊环基、二噁烷基、二噻烷基、哌嗪基、吡咯烷、二氢吡喃基、氧杂硫杂环戊烷基、二硫戊环、氧杂硫杂环己烷基、硫代吗啉代、环氧乙烷基、氮丙啶基、氧杂环丁烷基、氧杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉代、哌嗪基、氮杂萘基、氧杂萘基 (oxapinylyl)、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂硫杂环己基、硫杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、二氧杂环庚烷基和二氮杂环庚烷基。

[0090] 术语“卤素”或“卤代”包括氟、溴、氯和碘。术语“全卤化的”通常涉及其中所有氢都被卤素原子代替的基团。

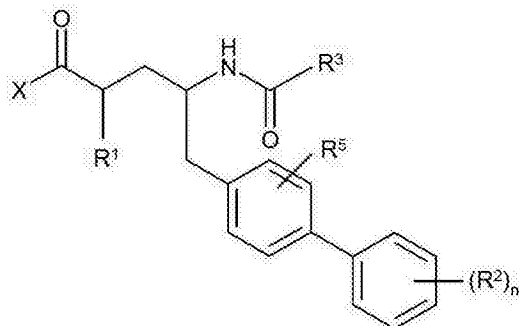
[0091] 术语“杂原子”包括除碳或氢外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧、硫和磷。在一个实施方案中,杂原子选自 N、O 和 S。

[0092] 用于本发明方法的化合物

[0093] 本文中描述了本发明的多种实施方案。应当认识到,各实施方案中描述的特征可以与其它描述的特征组合以提供进一步的实施方案。

[0094] 在一个实施方案中,本发明涉及治疗和 / 或预防个体中 CIN 的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的式 II 化合物或其可药用盐:

[0095]



式 II

[0096] 其中

[0097] R^1 是 C_{1-7} 烷基;

[0098] R^2 每次出现时独立地是 C_{1-7} 烷基、 NO_2 、CN、卤素、 C_3-7 环烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、 NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基、杂芳基或杂环基;其中 R^b 和 R^c 每次出现时独立地是 H 或 C_{1-7} 烷基;

[0099] R^3 是 $A^1C(O)X^1$ 或 A^2-R^4 ;

[0100] R^4 是 C_{6-10} 芳基或杂芳基,其可以是单环或二环,并且其可以任选被一个或多个独立地选自羟基、羟基 $-C_{1-7}$ 烷基、 NR^bR^c 、硝基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、 C_{2-7} 链烯基、 C_{6-10} 芳基、杂芳基、 $-C(O)C_{1-7}$ 烷基、 $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-7}$ 烷基和苄基的取代基取代;

[0101] R^5 是 H、卤素、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基或卤代 $-C_{1-7}$ 烷基;并且

[0102] X 和 X^1 独立地是 OH、 $-O-C_{1-7}$ 烷基、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ 烷基、 $-NHS(O)_2-$ 苄基

或 $-O-C_{6-10}$ 芳基；其中烷基任选被一个或多个独立地选自芳基、杂芳基、杂环基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-C_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 的取代基取代；

[0103] A^1 是键或线性 C_{1-4} 亚烷基，其被一个或多个独立地选自卤素、 O - 乙酸酯、 C_{1-7} 烷基和 C_{3-7} 环烷基的取代基取代；其中两个邻位的烷基可以任选组合形成 C_{3-7} 环烷基；或者

[0104] A^1 是线性或分支的 C_{2-6} 亚链烯基；或者

[0105] A^1 是线性 C_{1-4} 亚烷基，其中一个或多个碳原子被选自 O 、 NR^a 的杂原子代替；并且 A^1 任选被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-7} 烷基的取代基取代；其中 R^a 每次出现时独立地是 H 、 C_{1-7} 烷基或 $CH_2C(O)OH$ ；或者

[0106] A^1 是 C_{3-7} 环烷基、杂环基、苯基或杂芳基，其中苯基和杂芳基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H 和 $OCH_2C(O)NH_2$ 的取代基取代；或者

[0107] A^1 是 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-C_{6-10}$ - 芳基 $-$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-$ 杂芳基 $-$ 或 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-$ 杂环基 $-$ ，其中 A^1 可以是任何方向；并且

[0108] A^2 是键或者线性或分支的 C_{1-7} 亚烷基，其任选被一个或多个独立地选自卤素、 C_{1-7} 烷氧基、羟基、 O - 乙酸酯和 C_{3-7} 环烷基的取代基取代；

[0109] n 是 0、1、2、3、4 或 5；

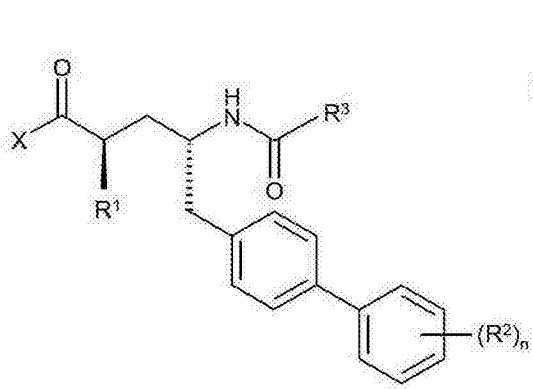
[0110] 其中每个杂芳基是包含 5-10 个环原子的单环或二环芳族环，所述的环原子选自碳原子和 1 至 5 个杂原子，并且

[0111] 每个杂环基是包含 4-7 个环原子的单环饱和的或部分饱和的但非芳族基团，所述的环原子选自碳原子和 1-5 个杂原子，其中杂芳基或杂环基的每个杂原子独立地选自 O 、 N 和 S 。

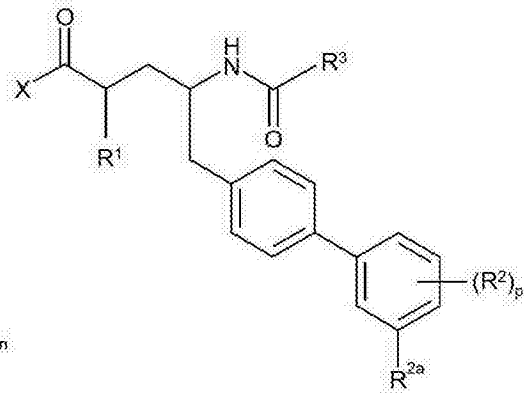
[0112] 在一个实施方案中，本发明涉及式 II 化合物或其可药用盐在治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病中的用途；其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 X^1 、 A^1 、 A^2 和 n 如上面所定义的。

[0113] 在进一步的实施方案中，本发明涉及治疗、改善或预防个体中造影剂诱导的肾病的方法，该方法包括给个体施用治疗可用量的如下式 II-A 至 II-S 的任意一式的化合物：

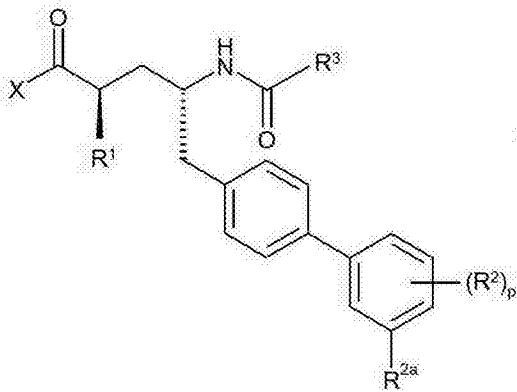
[0114]



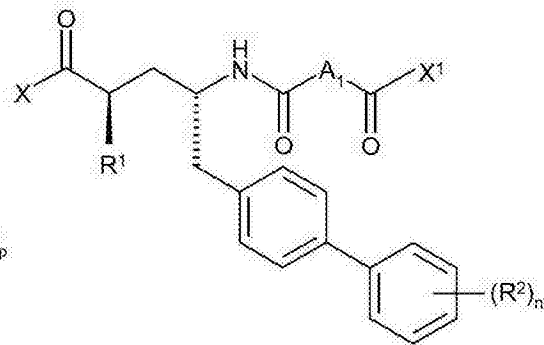
式 II-A



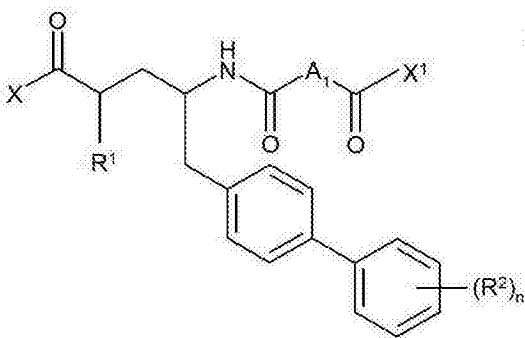
式 II-B



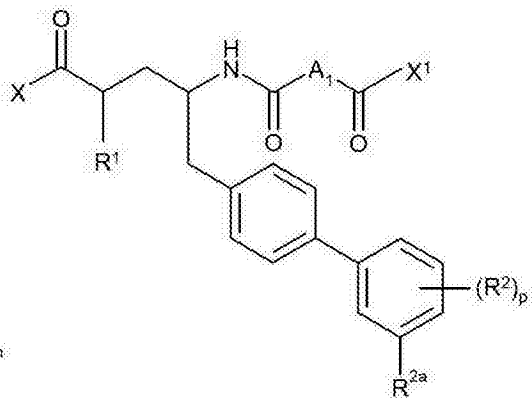
式 II-C



式 II-D

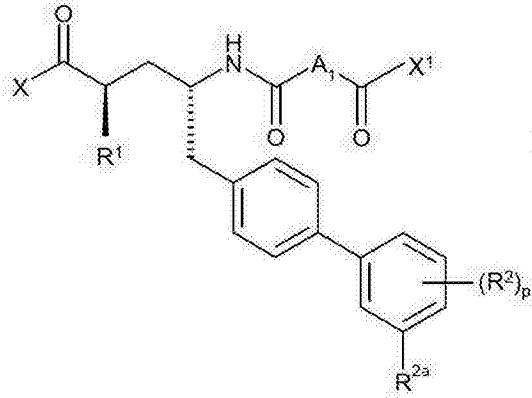


式 II-E

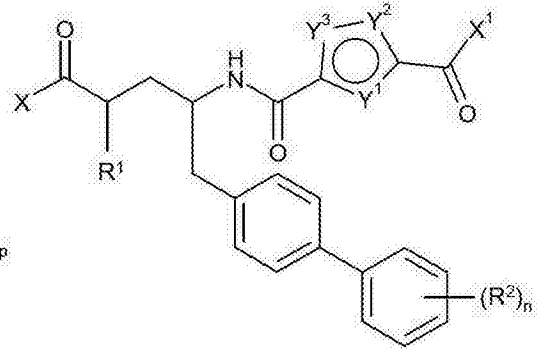


式 II-F

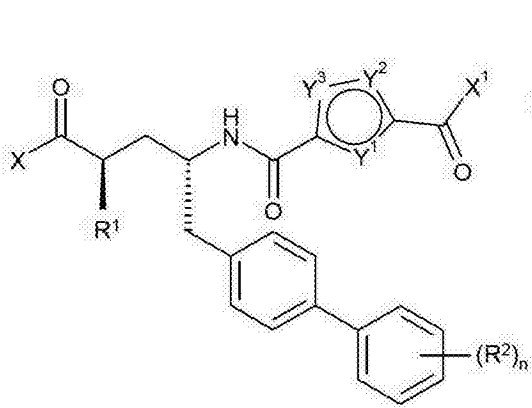
[0115]



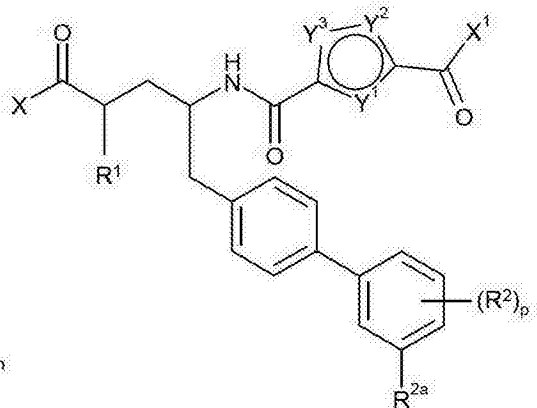
式 II-G



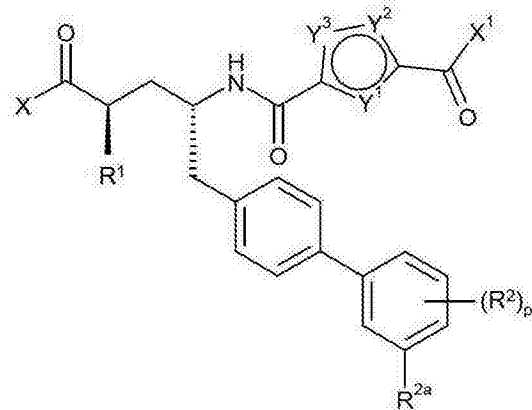
式 II-H



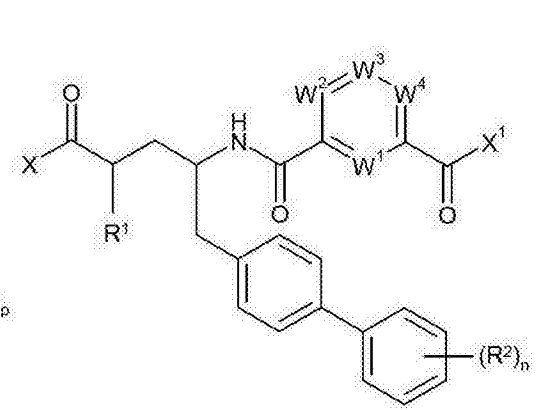
式 II-I



式 II-J

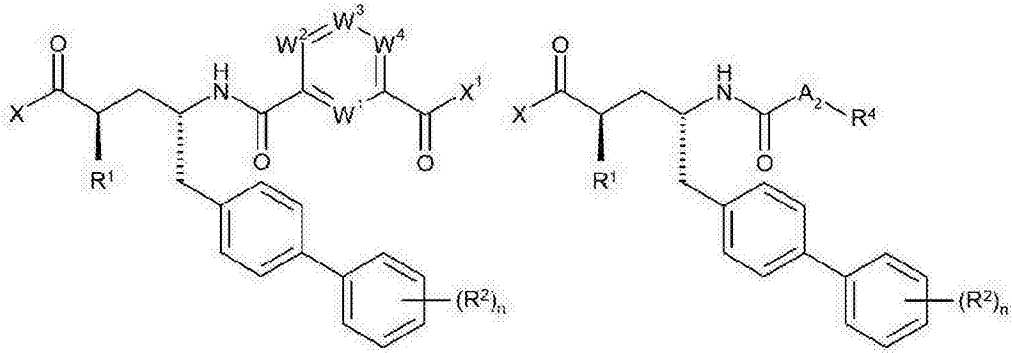


式 II-K



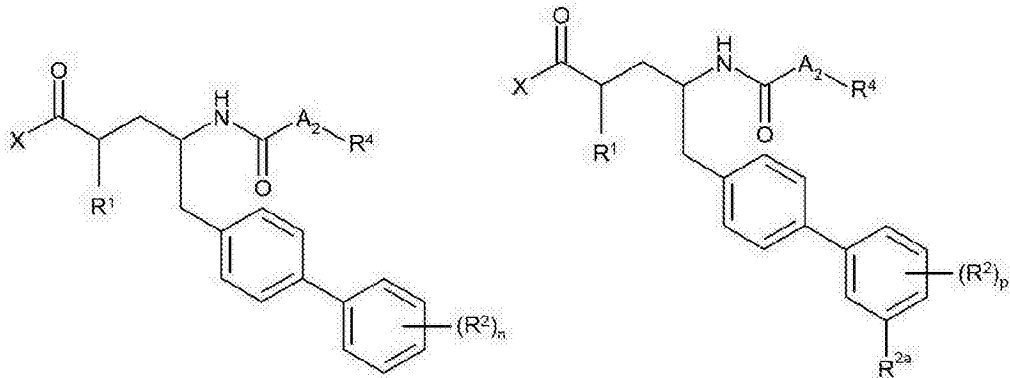
式 II-L

[0116]



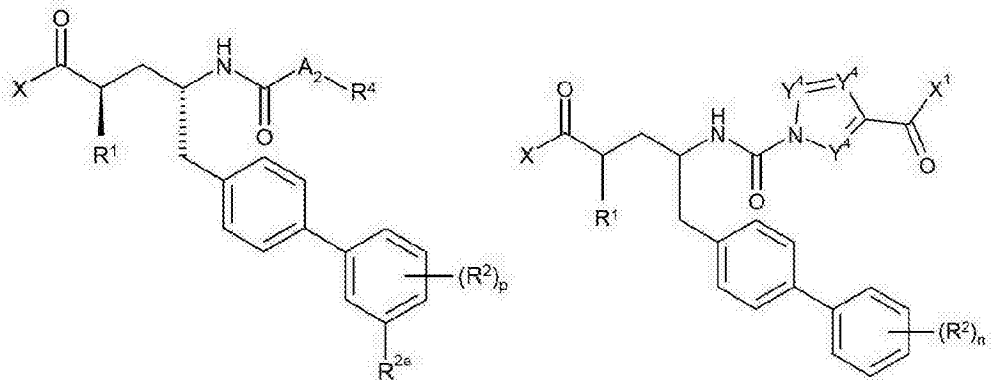
式 II-M

式 II-N



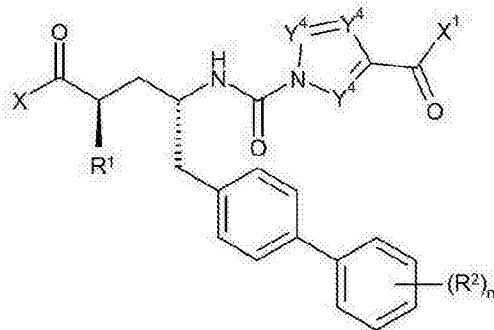
式 II-O

式 II-P



式 II-Q

式 II-R



式 II-S

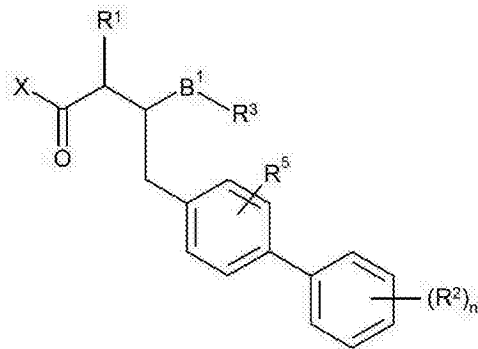
[0117] 或其可药用盐,其中 X、X¹、A¹、A²、R¹、R²、R⁴和 n 具有上面式 II 的定义;p 是 0、1、2、3 或 4;R^{2a}是卤素;W¹、W²、W³和 W⁴独立地是 N 或 CR^f,其中每个 R^f独立地选自 H、C₁、烷基、

C_3-7 环烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 NR^{bR^c} 、 OCH_2CO_2H 和 $OCH_2C(O)NH_2$; R^b 和 R^c 每次出现时独立地是 H 或 C_{1-7} 烷基; 并且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地是 N、NH、S、O 或 CH 并且与它们相连的环原子一起形成 5-元杂芳基环, 并且每个 Y^4 独立地是 N、S、O 或 CH。

[0118] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 II-A 至 II-S 中任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 X、 X^1 、 A^1 、 A^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 和 n 具有上面式 II 的定义; p 是 0、1、2、3 或 4; R^{2a} 是卤素; W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 独立地是 N 或 CR^f , 其中每个 R^f 独立地选自 H、 C_{1-7} 烷基、 C_3-7 环烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 NR^{bR^c} 、 OCH_2CO_2H 和 $OCH_2C(O)NH_2$; 并且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地是 N、NH、S、O 或 CH 并且与它们相连的环原子一起形成 5-元杂芳基环, 并且每个 Y^4 独立地是 N、S、O 或 CH。

[0119] 在另一个实施方案中, 本发明涉及治疗和 / 或预防个体中 CIN 的方法, 该方法包括给个体施用治疗有效量的式 III 化合物:

[0120]



式 III

[0121] 或其可药用盐, 其中:

[0122] R^1 是 H、 C_{1-7} 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-7}$ 烷基或 NR^{bR^c} ;

[0123] R^2 每次出现时独立地是 C_{1-7} 烷基、卤素、 NO_2 、 CN 、 C_{1-7} 烷酰基氨基、 C_3-7 环烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤代 C_{1-7} 烷基、 $-NR^{bR^c}$ 、 C_{6-10} 芳基、杂芳基或杂环基; 其中 R^b 和 R^c 每次出现时独立地是 H 或 C_{1-7} 烷基;

[0124] R^3 是 $A^1-C(O)X^1$ 或 A^2-R^4 ;

[0125] R^4 是 C_{6-10} 芳基或杂芳基, 其可以是单环或二环, 并且其可以任选被一个或多个独立地选自羟基、羟基 C_{1-7} 烷基、硝基、 $-NR^{bR^c}$ 、 $-C(O)C_{1-7}$ 烷基、 $C(O)-O-C_{1-7}$ 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、 C_2-7 链烯基、 C_{6-10} 芳基、杂芳基、 $-NHSO_2-C_{1-7}$ 烷基和苄基的取代基取代; 或者 R^4 是杂环基, 其可以任选被一个或多个独立地选自氧代、羟基、羟基 C_{1-7} 烷基、氨基、 $C(O)-O-C_{1-7}$ 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基、杂芳基、 $-NHSO_2-C_{1-7}$ 烷基和苄基的取代基取代;

[0126] R^5 是 H、卤素、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基或卤代 $-C_{1-7}$ 烷基; 并且

[0127] X 和 X^1 独立地是 OH、 $-O-C_{1-7}$ 烷基、 $-NR^{bR^c}$ 、 $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ 烷基、 $-NHS(O)_2-$ 苄基或 $-O-C_{6-10}$ 芳基; 其中烷基任选被一个或多个独立地选自 C_{6-10} 芳基、杂芳基、杂环基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH-C_{1-6}$ 烷基、和 $C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 的取代基取代;

[0128] B^1 是 $-C(O)NH-$ 或 $-NHC(O)-$;

[0129] A^1 是键或者线性或分支的 C_{1-7} 亚烷基；其任选被一个或多个独立地选自卤素、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-7} 烷氧基、羟基和 O -乙酸酯的取代基取代；其中两个邻位的烷基可以任选组合形成 C_{3-7} 环烷基；或者

[0130] A^1 是线性或分支的 C_{1-7} 亚链烯基；或者

[0131] A^1 是线性 C_{1-4} 亚烷基，其中一个或多个碳原子被选自 O 、 NR^a 的杂原子代替；并且 A^1 任选被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-7} 烷基的取代基取代；其中 R^a 每次出现时独立地是 H 、 C_{1-7} 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-7}$ 烷基或 $-CH_2C(O)OH$ ；或者

[0132] A^1 是苯基或杂芳基；其各自任选被一个或多个独立地选自 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 $-NR^bR^c$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 和 $-OCH_2C(O)NH_2$ 的取代基取代；或者

[0133] A^1 是 C_{3-7} 环烷基；

[0134] A^1 是 $-C_{1-4}$ 亚烷基- C_{6-10} -芳基-、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-杂芳基-或 $-C_{1-4}$ 亚烷基-杂环基-，其中 A^1 可以是任何方向；并且

[0135] A^2 是键或者线性或分支的 C_{1-7} 亚烷基；其任选被一个或多个独立地选自卤素、 C_{1-7} 烷氧基、羟基、 O -乙酸酯和 C_{3-7} 环烷基的取代基取代；

[0136] n 是 0、1、2、3、4 或 5；

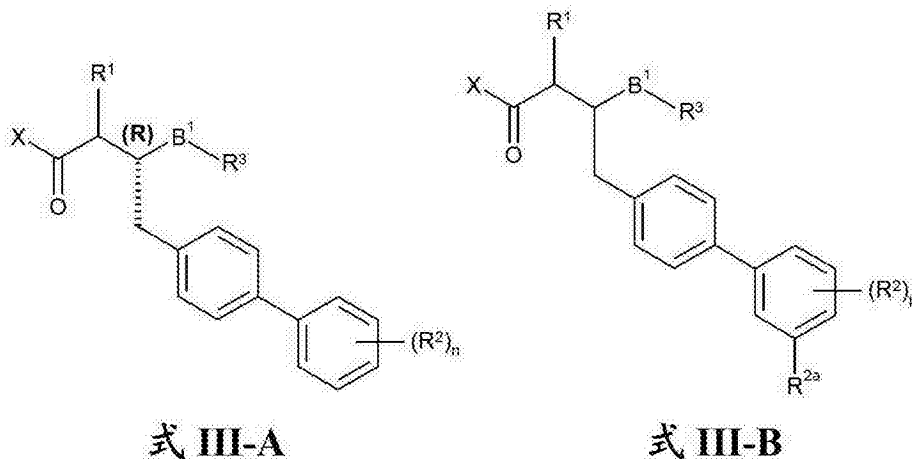
[0137] 其中每个杂芳基是包含 5-10 个环原子的单环或二环芳族环，所述的环原子选自碳原子和 1 至 5 个杂原子，并且

[0138] 每个杂环基是包含 4-7 个环原子的单环饱和的或部分饱和的但非芳族基团，所述的环原子选自碳原子和 1-5 个杂原子，其中杂芳基或杂环基的每个杂原子独立地选自 O 、 N 和 S 。

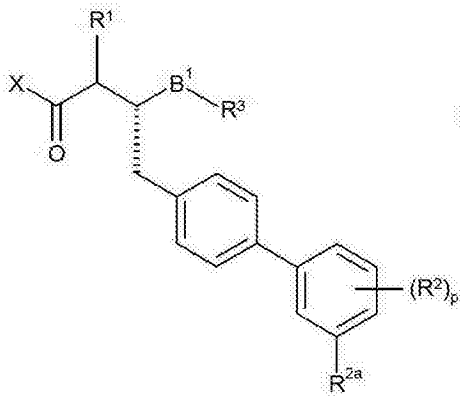
[0139] 在另一个实施方案中，本发明涉及式 III 化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和/或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 X^1 、 B^1 、 A^1 、 A^2 和 n 如上面所定义的。

[0140] 在进一步的实施方案中，本发明涉及治疗、改善或预防个体中造影剂诱导的肾病的方法，该方法包括给个体施用治疗可用量的如下式 III-A 至 III-T 中任意一式的化合物：

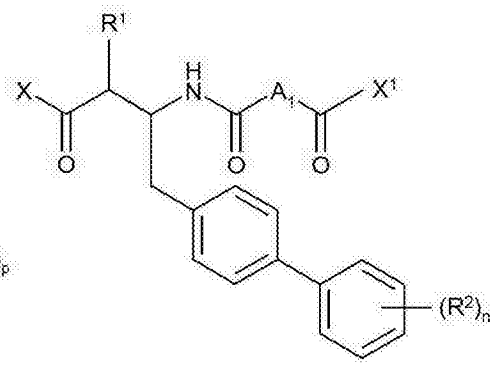
[0141]



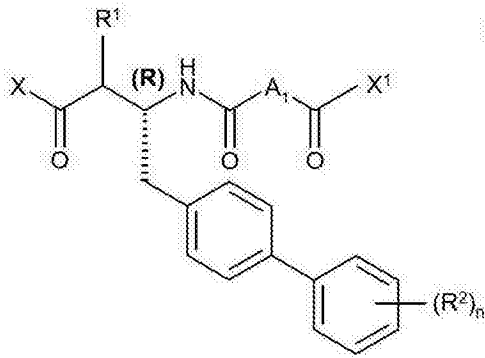
[0142]



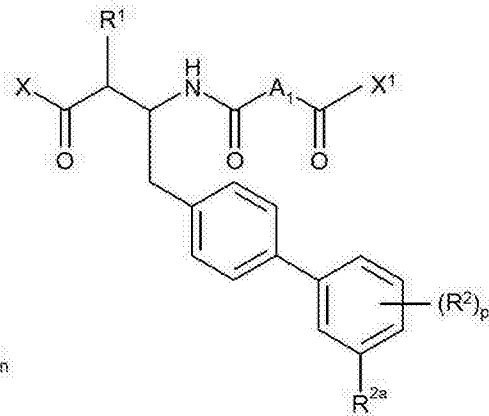
式 III-C



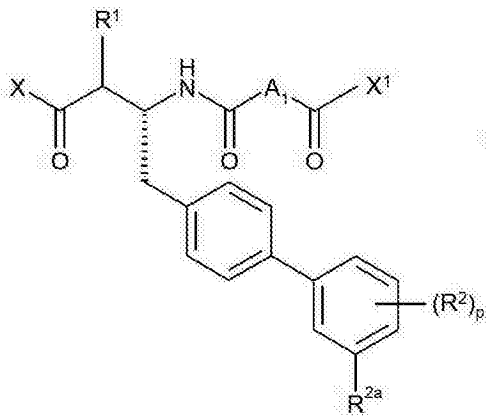
式 III-D



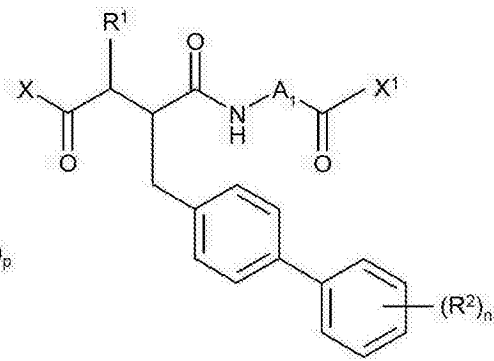
式 III-E



式 III-F

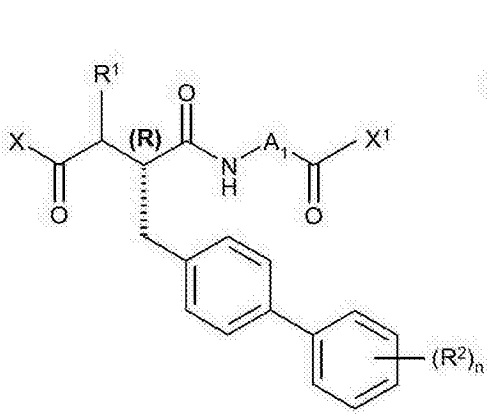


式 III-G

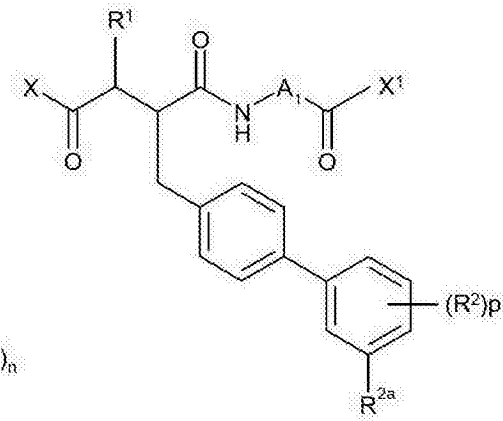


式 III-H

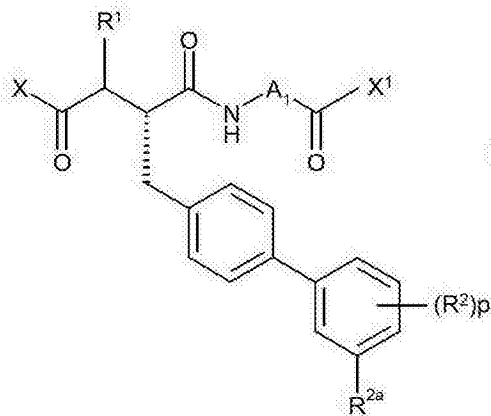
[0143]



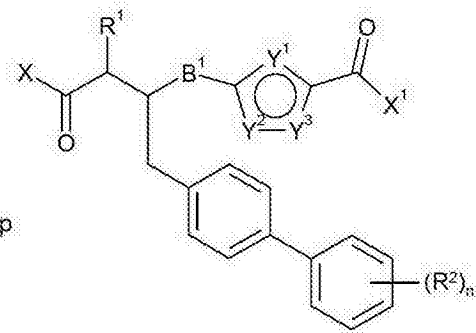
式 III-I



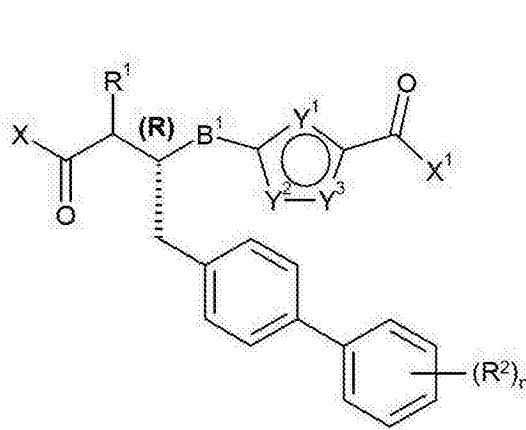
III-J



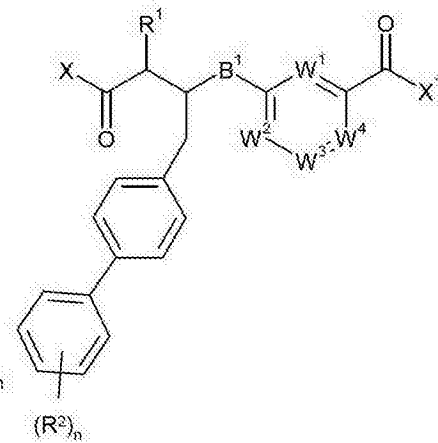
式 III-K



式 III-L

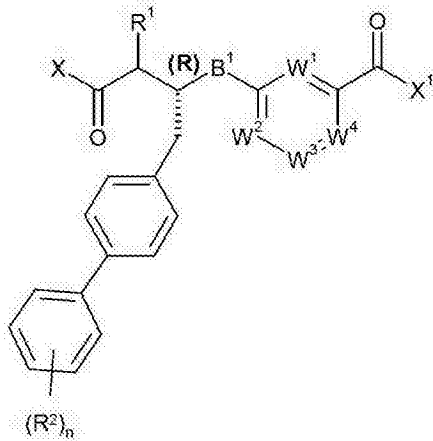


式 III-M

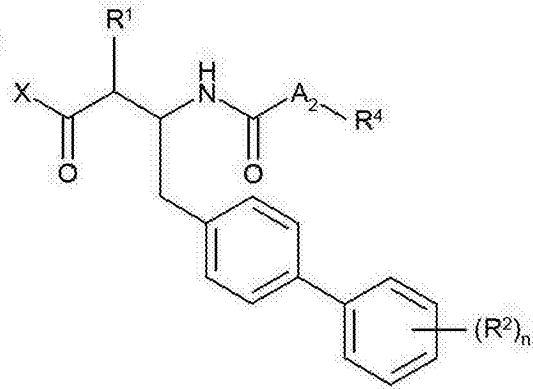


式 III-N

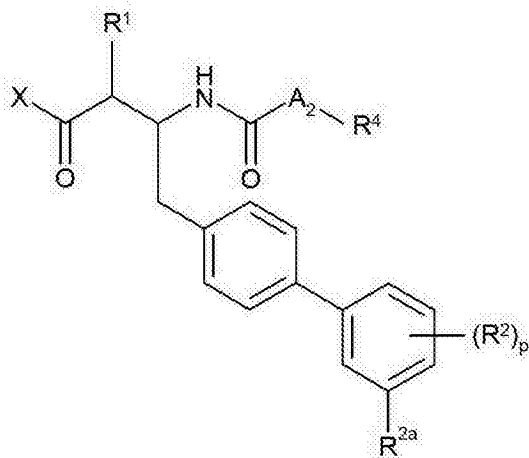
[0144]



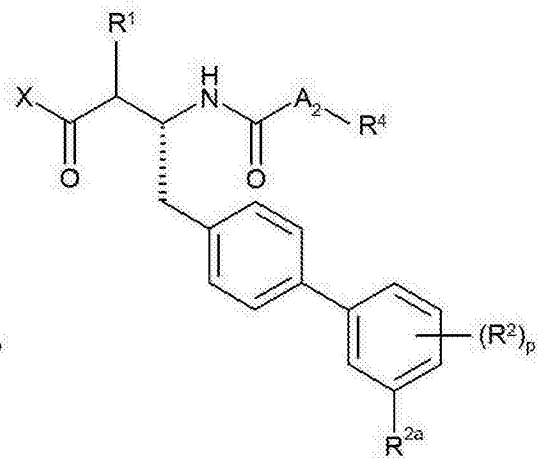
式 III-O



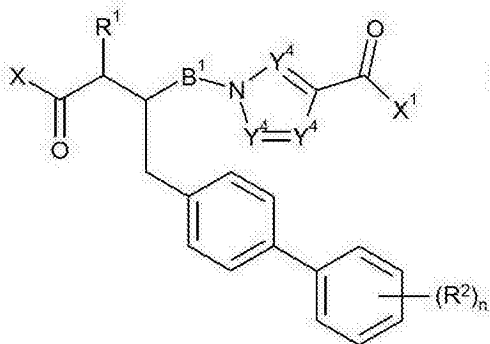
式 III-P



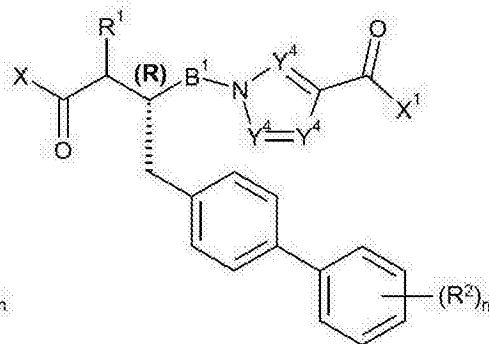
式 III-Q



式 III-R



式 III-S



式 III-T

[0145] 或其可药用盐,其中 X、A²、A¹、R¹、B¹、R²、X¹和 n 具有上面式 III 的含义;p 是 0、1、2、3 或 4;R^{2a}是卤素;W¹、W²、W³和 W⁴独立地是 N 或 CR^f,其中每个 R^f独立地选自 H、C₁₋₇烷基、C₃₋₇环烷基、卤代-C₁₋₇烷基、羟基、C₁₋₇烷氧基、卤素、NR^{bR^c}、OCH₂CO₂H 和 OCH₂C(O)NH₂;并且 Y¹、Y²和 Y³独立地是 N、NH、S、O 或 CH 并且与它们相连的环原子一起形成 5-元杂芳基环,并且每个 Y⁴独立地是 N、S、O 或 CH 和 Y⁴。

[0146] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 III-A 至 III-T 中任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途,其中 X、A²、A¹、R¹、B¹、R²、X¹和 n 具有上面式 II 的含义;p 是 0、1、2、3 或 4;R^{2a}是卤

素; W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 独立地是 N 或 CR^f , 其中每个 R^f 独立地选自 H、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H 和 $OCH_2C(O)NH_2$; 并且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地是 N、NH、S、O 或 CH 并且与它们相连的环原子一起形成 5- 元杂芳基环, 并且每个 Y^4 独立地是 N、S、O 或 CH。

[0147] 在另一个实施方案中, 本发明提供了应用式 III-D 至 III-G 的任意一式的化合物或其可药用盐或溶剂化物的方法, 其中 A^1 是线性 C_{1-7} 亚烷基, 其任选被一个或多个独立地选自卤素、 C_{1-7} 烷氧基、羟基、O- 乙酸酯和 C_{3-7} 环烷基的取代基取代; 其中两个季位烷基可以任选组合形成 C_{3-7} 环烷基。

[0148] 进一步的实施方案包括应用式 III-D 至 III-G 的任意一式的化合物或其可药用盐的本发明方法, 其中 A^1 是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。进一步的实施方案包括应用式 III-F 或 III-G 的化合物或其可药用盐的本发明方法, 其中 A^1 是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。

[0149] 在一个实施方案中, 本发明提供了应用式 III-A 至 III-T 的任意一式的化合物或其可药用盐的本发明方法, 其中 R^1 是 H。

[0150] 在一个实施方案中, 本发明提供了应用式 III、III-A、III-D、III-E、III-H、III-I、III-L、III-M、III-N、III-O、III-P、III-S 和 III-T 以及上述任何亚类或类的任意一式的化合物或其可药用盐的本发明方法, 其中 R^1 是 H, R^2 独立地是卤素、 C_{1-7} 烷氧基、羟基、 C_{1-7} 烷基或卤代 $-C_{1-7}$ 烷基, n 是 0、1 或 2, 并且 X 和 X^1 独立地是 OH 或 $-O-C_{1-7}$ 烷基。在该实施方案的进一步的方面, 本发明涉及应用式 III、III-A、III-D、III-E、III-H、III-I、III-L、III-M、III-N、III-O、III-P、III-S 和 III-T 以及上述任何亚类或类的任意一式的化合物或其可药用盐的本发明方法, 其中 n 是 1 或 2; R^2 是间位 - 氯或间位 - 氟, 并且其它任选的 R^2 基团是卤素、 C_{1-7} 烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、羟基和 C_{1-7} 烷氧基。在另一个实施方案中, 本发明提供了应用式 III-F 或 III-G 的化合物或其可药用盐的方法, 其中 A^1 是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$, p 是 0, X 和 X^1 独立地是 OH 或 $-O-C_{1-7}$ 烷基, R^1 是 H 并且 R^{2a} 是氯。

[0151] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 III-D 至 III-G 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 A^1 是线性 C_{1-7} 亚烷基, 其任选被一个或多个独立地选自卤素、 C_{1-7} 烷氧基、羟基、O- 乙酸酯和 C_{3-7} 环烷基的取代基取代; 其中两个季位烷基可以任选组合形成 C_{3-7} 环烷基。

[0152] 在进一步的实施方案中, 本发明涉及式 III-D 至 III-G 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 A^1 是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。在进一步的实施方案中, 本发明涉及式 III-F 至 III-G 的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 A^1 是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。

[0153] 在一个实施方案中, 本发明提供了式 III-A 至 III-T 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 R^1 是 H。

[0154] 在一个实施方案中, 本发明提供了式 III、III-A、III-D、III-E、III-H、III-I、III-L、III-M、III-N、III-O、III-P、III-S 和 III-T 以及上述任何其它类和亚类的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 R^1 是 H, R^2 独立地是卤素、 C_{1-7} 烷氧基、羟基、 C_{1-7} 烷基或卤

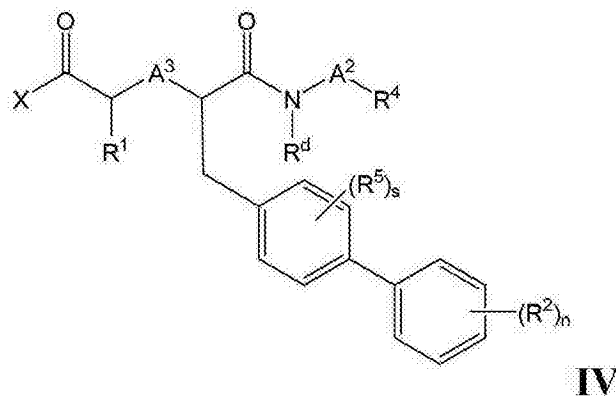
代 $-C_{1-7}$ 烷基, n 是 0、1 或 2, 并且 X 和 X^1 独立地是 OH 或 $-O-C_{1-7}$ 烷基。在该实施方案的进一步的方面, 本发明涉及式 III、III-A、III-D、III-E、III-H、III-I、III-L、III-M、III-N、III-O、III-P、III-S 和 III-T 以及上述任何其它类和亚类的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 n 是 1 或 2; R^2 是间位氯或间位-氟, 并且其它任选的 R^2 基团是卤素、 C_{1-7} 烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、羟基和 C_{1-7} 烷氧基。在另一个实施方案中, 本发明涉及式 III-F 或 III-G 的化合物或其可药用盐的用途, 其中 A^1 是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$, p 是 0, X 和 X^1 独立地是 OH 或 $-O-C_{1-7}$ 烷基, R^1 是 H 并且 R^{2a} 是氯。

[0155] 本发明的其它实施方案是美国申请第 12/788794 号 (US2010/0305145) 和第 12/788766 号 (US2010/0305131) (将其各自全部内容并入本文作为参考) 中列举的化合物在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途。

[0156] 本发明的其它实施方案是应用美国申请第 12/788794 号 (US2010/0305145) 和第 12/788766 号 (US2010/0305131) (将其各自全部内容并入本文作为参考) 中列举的化合物治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体的造影剂诱导的肾病的本发明方法。

[0157] 在另一个实施方案中, 本发明涉及治疗和 / 或预防个体中造影剂诱导的肾病的方法, 该方法通过给个体施用治疗有效量的式 IV 化合物或其可药用盐:

[0158]



[0159] 其中:

[0160] X 是 OH 、 $-O-C_{1-7}$ 烷基、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ 烷基或 $-NHS(O)_2-$ 苄基; 其中 R^b 和 R^c 每次出现时独立地是 H 或 C_{1-7} 烷基;

[0161] R^1 是 H、 C_{1-7} 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-7}$ 烷基或 NR^bR^c ; 其中烷基任选被 C_{6-10} -芳基、苄基氧基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代;

[0162] R^2 每次出现时独立地是 C_{1-6} -烷氧基、羟基、卤素、 C_{1-6} -烷基、氰基或三氟甲基;

[0163] A^3 是 O 或 NR^e ;

[0164] R^d 和 R^e 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基;

[0165] A^2 是键或 C_{1-3} 亚烷基链;

[0166] R^4 是 5- 或 6- 元杂芳基、 C_{6-10} -芳基或 C_{3-7} -环烷基, 其中每个杂芳基、芳基或环烷基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、 CO_2H 和 CO_2C_{1-6} 烷基的基团取代;

[0167] R^5 每次出现时独立地是卤素、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基或卤代 $-C_{1-7}$ 烷基;

或者

[0168] R^d, A^2-R^4 与 R^d 和 A^2-R^4 相连的氮一起形成 4- 至 7- 元杂环基或 5- 至 6- 元杂芳基, 其各自任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、 CO_2H 和 CO_2C_{1-6} 烷基的基团取代; 并且

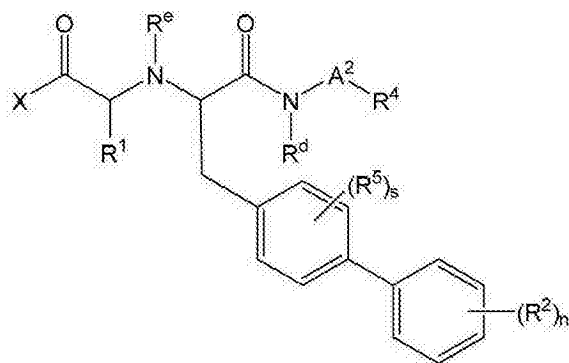
[0169] n 是 0 或整数 1 至 5;

[0170] s 是 0 或整数 1 至 4。

[0171] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 IV 化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 $X, R^1, R^2, R^4, R^5, R^d, R^e, A^2, A^3, n$ 和 s 如上式 IV 中所定义的。

[0172] 在该实施方案的进一步的方面, 本发明涉及治疗和 / 或预防个体中造影剂诱导的肾病的方法, 该方法通过给个体施用治疗有效量的式 IVA 化合物或其可药用盐:

[0173]



IV-A

[0174] 其中:

[0175] X 表示 OH 或 $O-C_{1-6}$ 烷基;

[0176] R^1 是 H, C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基;

[0177] R^2 每次出现时独立地是 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基或三氟甲基;

[0178] R^d 和 R^e 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基;

[0179] A^2 是键或 C_{1-3} 亚烷基链;

[0180] R^4 是 5- 或 6- 元杂芳基、 C_{6-10} 芳基或 C_{3-7} 环烷基, 其中每个杂芳基、芳基或环烷基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、 CO_2H 和 CO_2C_{1-6} 烷基的基团取代;

[0181] R^5 每次出现时独立地是卤素、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基或卤代 C_{1-7} 烷基;

[0182] R^d, A^2-R^4 与 R^d 和 A^2-R^4 相连的氮一起形成 4- 至 7- 元杂环基或 5- 至 6- 元杂芳基, 其各自任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、 CO_2H 和 CO_2C_{1-6} 烷基的基团取代; 并且

[0183] n 是 0 或整数 1 至 5;

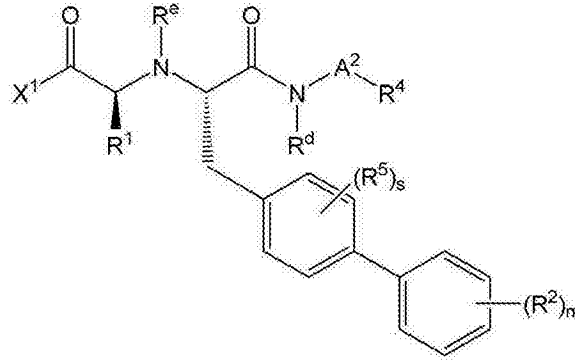
[0184] s 是 0 或整数 1 至 4。

[0185] 在进一步的方面, 本发明涉及式 IV-A 化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 $X, R^1, R^2, R^4, R^5,$

R^d 、 R^e 、 A^2 、 n 和 s 如上式 IV-A 中所定义的。

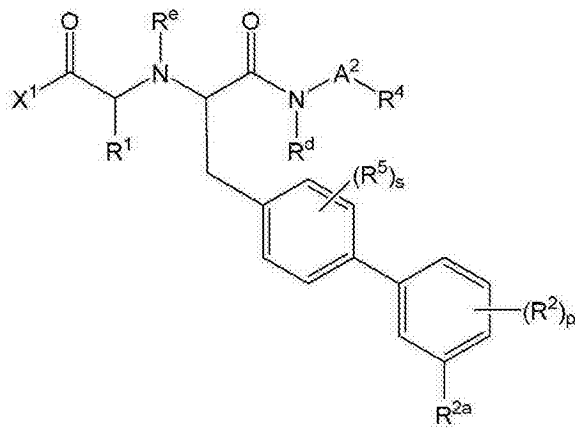
[0186] 在进一步的实施方案中,本发明涉及治疗、改善或预防个体中造影剂诱导的肾病的方法,该方法包括给个体施用治疗可用量的下列式 IV-B 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐:

[0187]



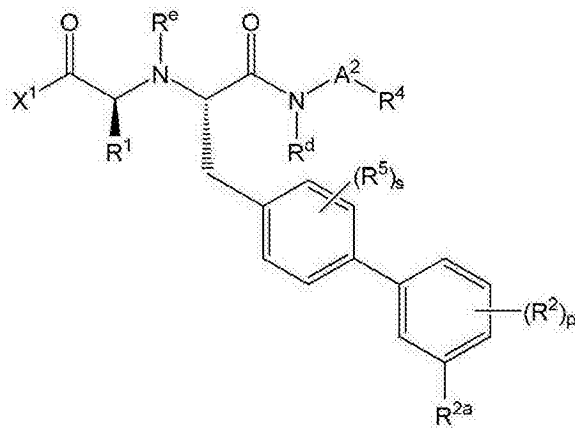
式 IV-B

[0188]



式 IV-C

[0189]



式 IV-D

[0190] 其中 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^e 、 A^2 、 n 和 s 如式 IV 或 IV-A 中所定义的, p 是 0、1、2、3 或

4, R^{2a} 是卤素。

[0191] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 IV-B 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^e 、 A^2 、 n 和 s 如式 IV 或 IV-A 中所定义的, p 是 0、1、2、3 或 4, R^{2a} 是卤素。

[0192] 在另一个实施方案中, 本发明涉及应用式 IV 和 IV-A 至 IV-D 或上述任何其它类和亚类的任意一式的化合物或其可药用盐的本发明方法, 其中 R^e 是 H。

[0193] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 IV 和 IV-A 至 IV-D 或上述任何其它类和亚类的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 R^e 是 H。

[0194] 在另一个实施方案中, 本发明涉及应用式 IV 和 IV-A 至 IV-D 或上述任何其它类和亚类的任意一式的化合物或其可药用盐的本发明方法, 其中 R^d 是 H。

[0195] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 IV 和 IV-A 至 IV-D 或上述任何其它类和亚类的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 R^d 是 H。

[0196] 在另一个实施方案中, 本发明涉及应用式 IV 和 IV-A 至 IV-D 或上述任何其它类和亚类的任意一式的化合物或其可药用盐的本发明方法, 其中 s 是 0。

[0197] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 IV 和 IV-A 至 IV-D 或上述任何其它类和亚类的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 s 是 0。

[0198] 下列实施方案可以独立地、共同地或者以任何组合或亚组合应用：

[0199] 在一个实施方案中, 本发明包括式 I、II、II-N 至 II-Q、III、III-P 至 III-R、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 A^2 是 $(CH_2)_p$, 并且 p 是 0、1、2 或 3。

[0200] 在该实施方案的一个方面, p 是 0, 因此 A^2 是键。在该实施方案的另一个方面, A^2 是 CH_2 或 CH_2-CH_2 。

[0201] 在该实施方案的另一个方面, 本发明提供了式 I、II、II-N 至 II-Q、III、III-P 至 III-R、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 R^d 是任选取代的 C_{6-10} 芳基; 其中取代基如上式 I、II、III 或 IV 中所定义的。

[0202] 芳基的代表性实例是苯并咪唑酮、苯并异噻唑酮或苯基。在该实施方案的进一步的方面, R^d 是苯基。苯基环上的取代基包括例如卤素 (例如 F、Cl)、羟基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基 (例如 CF_3)、 C_{1-7} 烷氧基或 C_{1-7} 烷基。

[0203] 在该实施方案的另一个方面, 本发明提供了式 I、II、II-N 至 II-Q、III、III-P 至 III-R、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 R^d 是任选取代的二环杂芳基; 其中取代基如上式 I、II、III 或 IV 中所定义的。

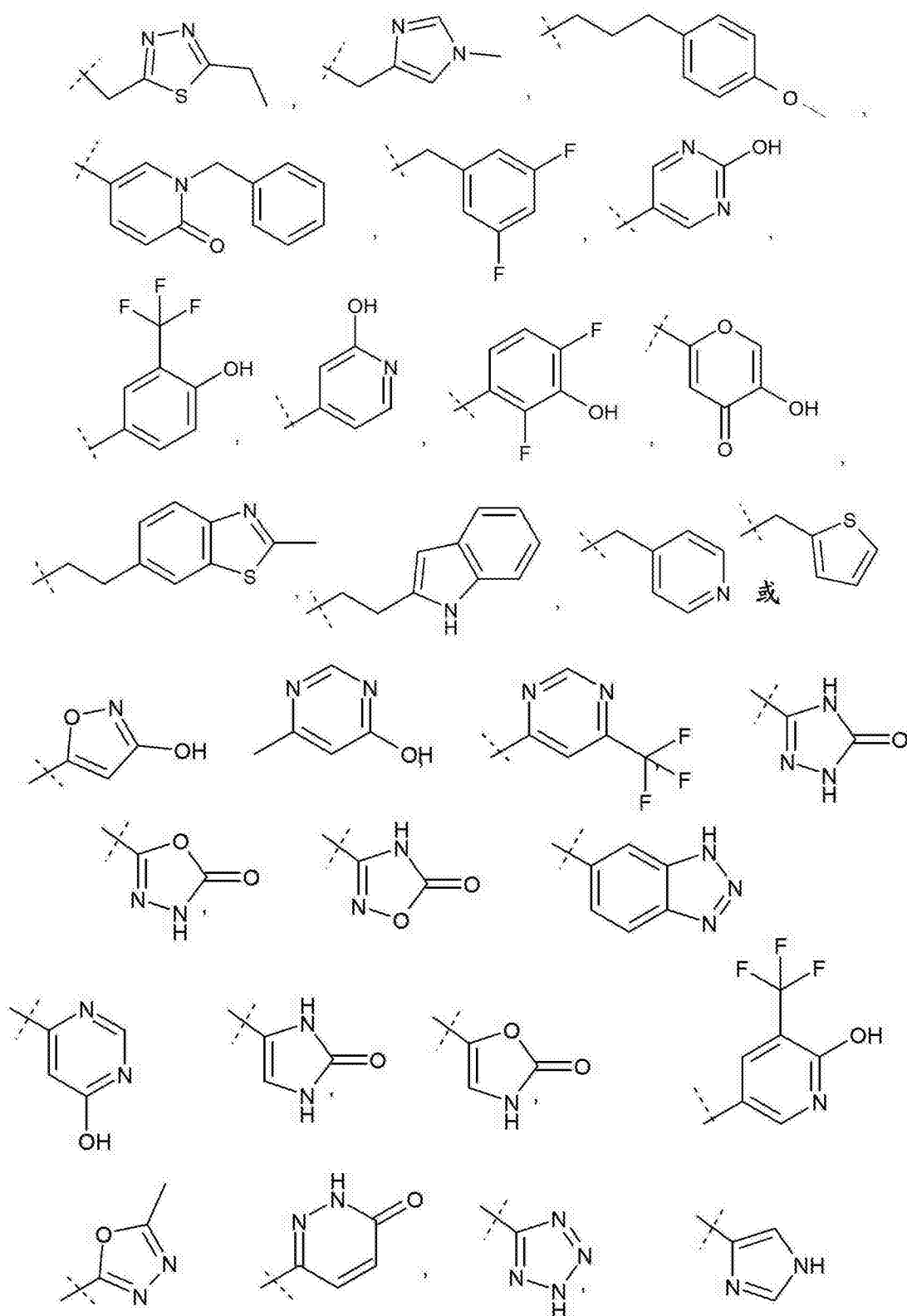
[0204] 在该实施方案的另一个方面, 本发明提供了式 I、II、II-N 至 II-Q、III、III-P 至 III-R、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备治疗、改善和 / 或预防

需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途,其中 R^4 是任选取代的 5- 或 6- 元杂芳基;其中取代基如上式 I、II、III 或 IV 中所定义的。

[0205] 在该实施方案的一个方面, R^4 是 6- 元杂芳基,其选自吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、氧代-吡喃基(例如吡喃酮,任选取代的吡喃-4-酮、吡喃-2-酮,例如 3-羟基-吡喃-4-酮、3-羟基-吡喃-2-酮)和氧代-吡啶基(例如吡啶酮,任选取代的吡啶-4-酮或吡啶-2-酮,例如 3-羟基-1-甲基-吡啶-4-酮或 1-苄基-吡啶-2-酮);或嘧啶酮(即氧代-嘧啶基)。在该实施方案的另一个方面, R^4 是 5- 元杂芳基,其选自噁唑、吡咯、吡唑、异噁唑、三唑、四唑、噁二唑(例如 1-氧杂-3,4-二唑、1-氧杂-2,4-二唑)、噁二唑酮(例如噁二唑-2-酮)、噻唑、异噻唑、噻吩、咪唑和噻二唑。在该实施方案的一个特别方面, R^4 是四唑。 R^4 的其它代表性实例是噁唑酮、噻唑酮、噁二唑酮、三唑酮、噁唑酮、咪唑酮、吡唑酮。在进一步的实施方案中, C_{6-10} 芳基和杂芳基上任选的取代基选自羟基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、卤代- C_{1-7} 烷基或苄基。

[0206] 在上面实施方案的另一个方面,本发明提供了式 I、II、II-N 至 II-Q、III、III-P 至 III-R、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备治疗、改善和/或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途,其中 R^4 是二环杂芳基。在进一步的实施方案中, R^4 是吡啶基、苯并噻唑基或苯并咪唑基。 R^4 的代表性实例如下:

[0207]



[0208] 在一个实施方案中,本发明提供了式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV、IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和/或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途,其中 R¹是甲基。

[0209] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 I、II、II-A、II-D、II-E、II-H、II-I、II-L、II-M、II-M、II-N、II-O、II-R、II-S、III、III-A、III-D、III-E、III-H、III-I、III-L、III-M、

III-N、III-O、III-P、III-S、IV、IV-A 和 IV-B 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中每个 R^2 独立地是卤素、烷基、烷氧基、羟基、卤代烷基, 并且 n 是 0、1 或 2。

[0210] 在进一步的实施方案中, 本发明涉及式 I、II、II-A、II-D、II-E、II-H、II-I、II-L、II-M、II-N、II-O、II-R、II-S、III、III-A、III-D、III-E、III-H、III-I、III-L、III-M、III-N、III-O、III-P、III-S、IV、IV-A 和 IV-B 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 n 是 1、2、3、4 或 5, R^2 是间位的卤素, 并且其它任选的 R^2 基团独立地是卤素、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、羟基、卤代烷基。在进一步的实施方案中, 本发明提供了式 I、II、II-A、II-D、II-E、II-H、II-I、II-L、II-M、II-N、II-O、II-R、II-S、III、III-A、III-D、III-E、III-H、III-I、III-L、III-M、III-N、III-O、III-P、III-S、IV、IV-A 和 IV-B 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 n 是 1 或 2, R^2 是间位 - 氯, 并且其它任选的 R^2 基团是卤素、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、羟基、卤代烷基。

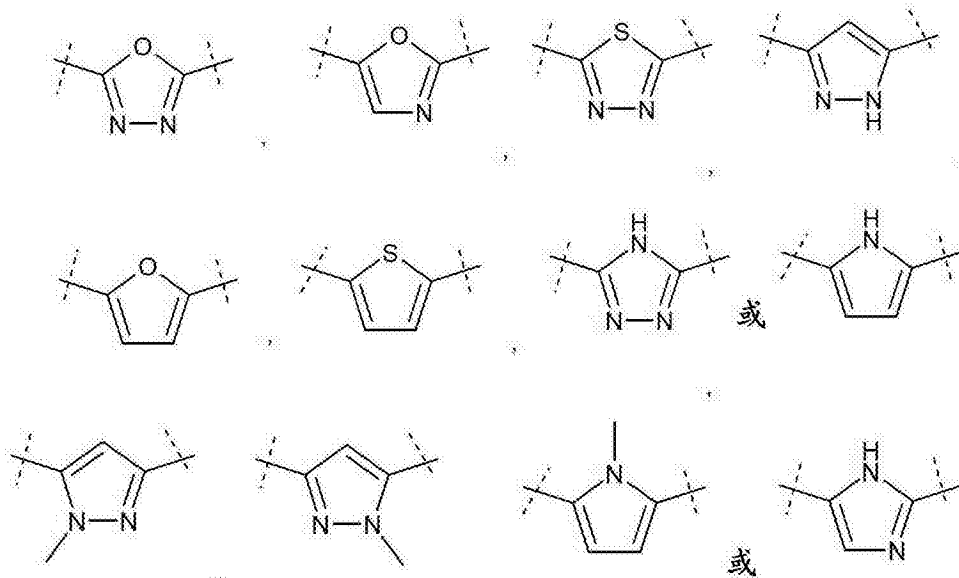
[0211] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 II-B、II-C、II-F、II-G、II-J、II-K、II-P、II-Q、III-B、III-C、III-F、III-G、III-J、III-K、III-Q、III-R、IV-C 和 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐的用途, 其中 p 是 0, R^{2a} 是氯。

[0212] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 X 和 X^1 (当存在时) 独立地是 OH 或 $-O-C_{1-7}$ 烷基 (例如 $O-$ 乙基、 $O-$ 甲基、 $O-$ 丙基或 $O-$ 丁基)。在该实施方案的一个特别方面, X 和 X^1 是 OH。在该实施方案的另一个方面, X 和 X^1 独立地是 $-O-C_{1-7}$ 烷基, 其中烷基被 C_{6-10} 芳基、杂芳基、杂环基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH-C_{1-6}$ 烷基或 $C(O)N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 取代。 X 或 X^1 的代表性实例是 $-O-CH_2-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 吗啉、 $-O-CH_2-$ 二氧杂环戊二烯酮或 $-O-$ 苄基。在该实施方案的另一个方面, X 和 X^1 是 $-O-C_{6-10}$ 芳基。 $-O-C_{6-10}$ 芳基的代表性实例是 $-O-(2,3-$ 二氢 -1H- 茚)。

[0213] 在进一步的实施方案中, 本发明涉及式 I、II、II-H 至 II-K、III、III-L 和 III-M 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 与它们相连的环原子一起形成 5- 元杂芳基环, 其选自呋喃、噻吩、吡咯、吡啶、咪唑、噻唑、噁二唑、噻二唑和三唑。

[0214] 一个进一步的实施方案包括式 I、II、II-H 至 II-K、III、III-L 和 III-M 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 5- 元杂芳基是下列之一:

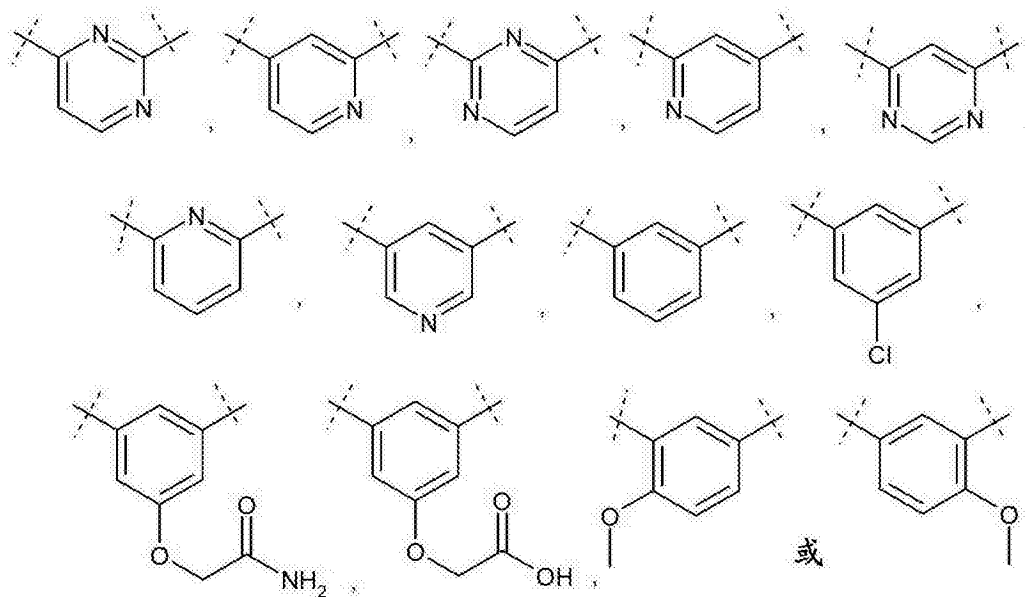
[0215]



[0216] 在该实施方案的一个方面,本发明涉及式 I、II、II-A 至 II-G、III 和 III-D 至 III-K 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途,其中 A¹是苯基、吡啶或嘧啶。

[0217] 一个进一步的实施方案包括式 I、II、II-A 至 II-G、II-L、II-M、III、III-D 至 III-K、III-N 和 III-O 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途,其中 A¹是下列之一:

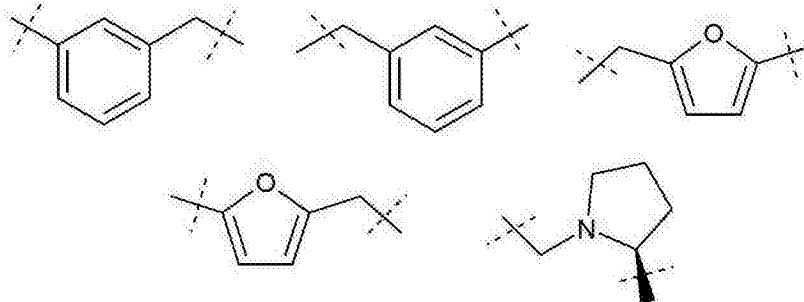
[0218]



[0219] 在进一步的实施方案中,本发明涉及式 I、II、II-A 至 II-G、III 和 III-D 至 III-K 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途,其中 A¹是 -C₁₋₄亚烷基 -C₆₋₁₀-芳基-, -C₁₋₄亚烷基 -杂芳基- 或 -C₁₋₄亚烷基 -杂环基-, -C₆₋₁₀芳基 -C₁₋₄-亚烷基-, -杂芳基 -C₁₋₄亚烷基或 -杂环基 -C₁₋₄亚烷基-。在该实施方案的一个方面, A¹是 -C₁₋₄亚烷基 -C₆₋₁₀-芳基-, -C₁₋₄亚烷基 -杂芳基- 或 -C₁₋₄亚烷基 -杂环基-, 其中亚烷基部分连接到 C(O)NH 基团上, 并且

芳基、杂芳基或杂环基部分连接到 $C(O)X^1$ 上。在该实施方案的另一个方面, A^1 是 $-CH_2-$ 苯基-或-苯基 $-CH_2-$ 。在该实施方案的另一个方面, A^1 是 $-CH_2-$ 杂芳基或-杂芳基 $-CH_2-$ 。在进一步的实施方案中, A^1 是 $-CH_2-$ 杂环基或-杂环基 $-CH_2-$ 。 A^1 的代表性实例如下:

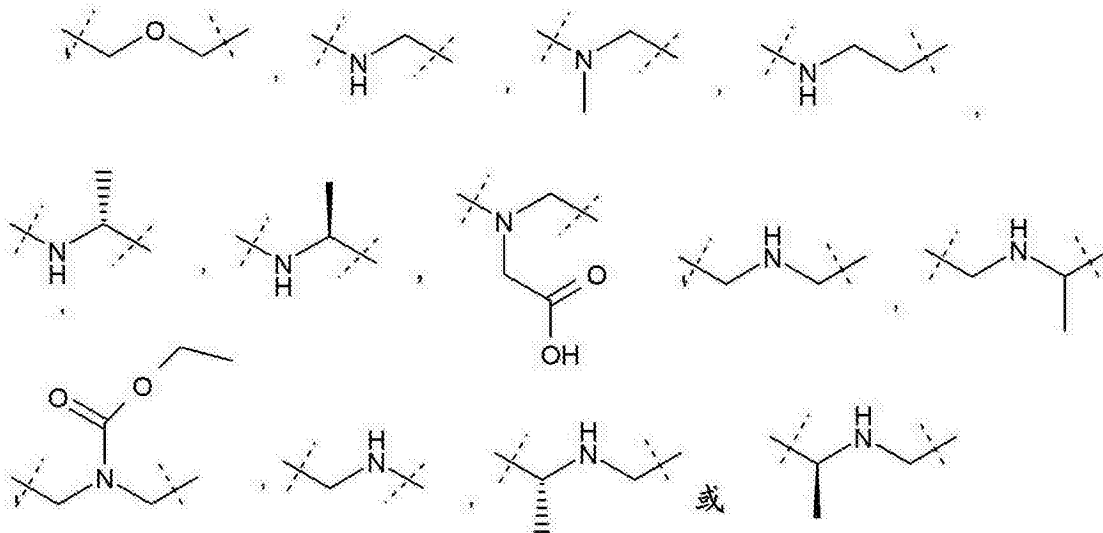
[0220]



[0221] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 I、II、II-A 至 II-G、III 和 III-D 至 III-K 或本文描述的任何类和亚类的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和/或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 A^1 是线性 C_{1-4} 亚烷基, 其中一个或多个碳原子被选自 O、 NR^a 的杂原子代替; 并且 A^1 任选被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-7} 烷基的取代基取代; 其中 R^a 每次出现时独立地是 H、 C_{1-7} 烷基或 $CH_2C(O)OH$ 。

[0222] 一个进一步的实施方案包括式 I、II、II-A 至 II-G、III 和 III-D 至 III-K 的任意一式的化合物在制备用于治疗、改善和/或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 A^1 是下列之一:

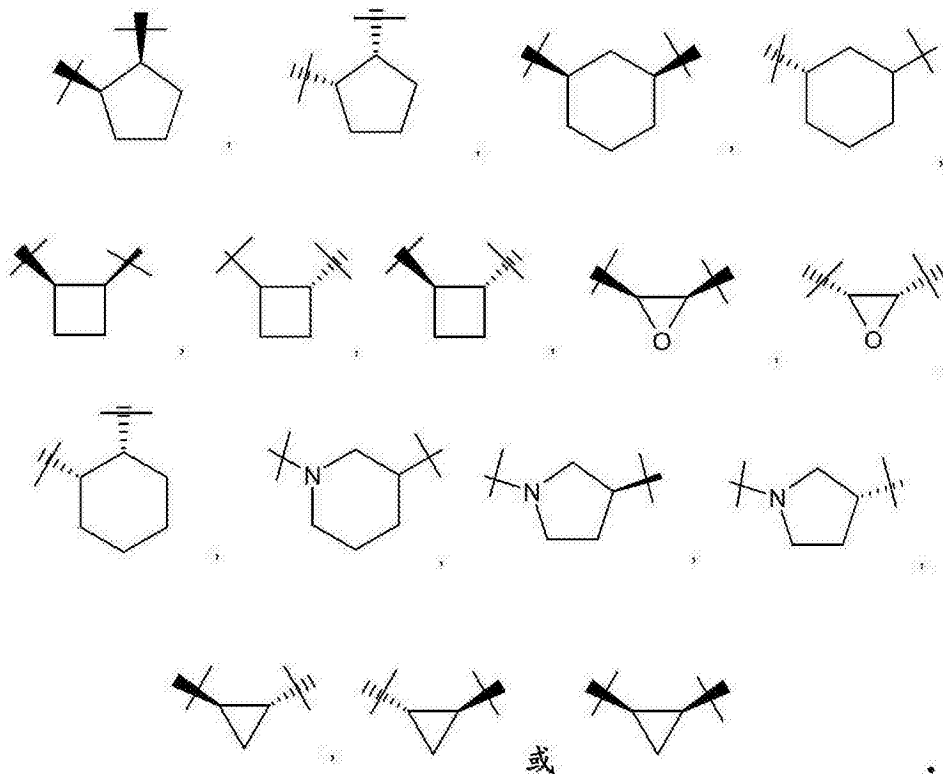
[0223]



[0224] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 I、II、II-A 至 II-G、III 和 III-D 至 III-K 或本文描述的任何类和亚类的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和/或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 A^1 是 C_{3-7} 环烷基、杂环基、苯基或杂芳基, 其中苯基和杂芳基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H 和 $OCH_2C(O)NH_2$ 的取代基取代。在该实施方案的一个方面, 本发明提供了式 I、II、II-A 至 II-G、III 和 III-D 至 III-K 的任意一式的化合物或其可药用盐的用途, 其中 A^1 是 C_{3-7} 环烷基或杂环基。一个进一步的实施方案包括式 I、II、II-A 至 II-G、III 和 III-D 至 III-K 的任意一式的化合物或其可药用

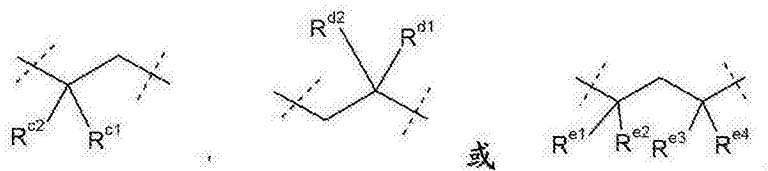
盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途,其中 A¹是下列之一:

[0225]



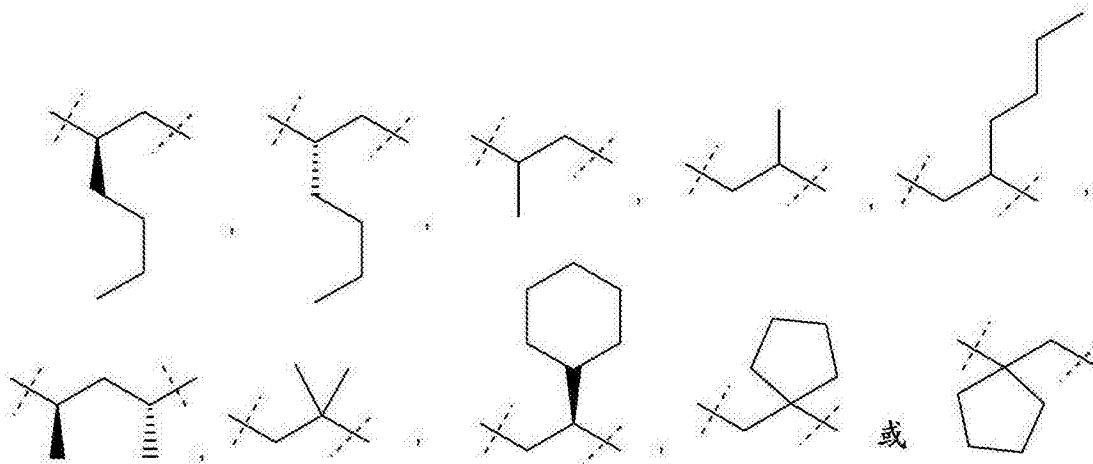
[0226] 在进一步的实施方案中,本发明包括式 I、II、II-A 至 II-G、III 和 III-D 至 III-K 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途,其中 A¹具有下列结构式:

[0227]



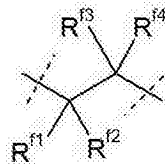
[0228] 其中 R^{c1}、R^{c2}、R^{d1}、R^{d2}、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和 R^{e4}独立地是 H、卤素、C₃₋₇环烷基或 C₁₋₇烷基;并且可选择地 R^{c1}和 R^{c2}或者 R^{d1}和 R^{d2}可以与它们相连的原子一起形成 C₃₋₇环烷基。在进一步的实施方案中,R^{c2}和 R^{c1}至少一个不是 H,或者 R^{d2}和 R^{d1}至少一个不是 H,或者 R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、R^{e4}至少一个不是 H。在某些代表性实例中,A¹是下列之一:

[0229]



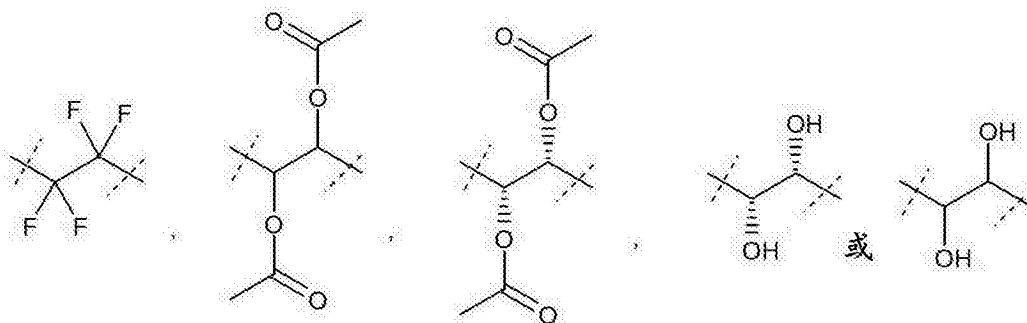
[0230] 另一个进一步的实施方案包括式 I、II、II-A 至 II-G、III 和 III-D 至 III-K 或本文描述的任何类和亚类的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 A¹ 具有下列结构式:

[0231]



[0232] 其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 独立地是 H、卤素、O- 乙酸酯或 C₁₋₇ 烷基。在进一步的实施方案中, R¹、R²、R³ 和 R⁴ 之一不是 H。在某些代表性实例中, A¹ 是下列之一:

[0233]



[0234] 在另一个实施方案中, 本发明涉及治疗、改善或预防造影剂诱导的肾病的方法, 该方法包括给个体施用治疗有效量的式 I 化合物, 其中 A³、R¹、R²、R³、R⁵、B¹、X、n 和 s 基团是下面实施例部分中 A³、R¹、R²、R³、R⁵、B¹、X、n 和 s 基团所定义的那些。

[0235] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途, 其中 A³、R¹、R²、R³、R⁵、B¹、X、n 和 s 基团是下面实施例部分中 A³、R¹、R²、R³、R⁵、B¹、X、n 和 s 基团所定义的那些。

[0236] 在另一个实施方案中, 本发明涉及治疗、改善和 / 或预防个体中造影剂诱导的肾病的方法, 该方法包括给个体施用治疗有效量的下面实施例部分所列的化合物或其可药用盐。在另一个实施方案中, 本发明涉及下面实施例部分所列的化合物或其可药用盐在制备用于治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途。

[0237] 在另一个实施方案中, 本发明涉及治疗、改善和 / 或预防个体中造影

剂诱导的肾病的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的美国专利申请号 12/788794(US2010/0305145)、美国专利申请号 12/788766(US2010/0305131) 和美国临时申请 61/359914(美国专利申请号 12/947029 :US2011/0124695)(将其各自并入本文作为参考)中公开的化合物或其可药用盐。在另一个实施方案中,本发明涉及美国专利申请号 12/788794(US2010/0305145)、美国专利申请号 12/788766(US2010/0305131) 和美国临时申请 61/359914(其是 美国专利申请号 12/947029 :US2011/0124695)中公开的化合物或其可药用盐在制备治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途。

[0238] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗、改善和 / 或预防个体中造影剂诱导的肾病的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的美国临时申请 61/414, 163(将其并入本文作为参考)中公开的化合物或其可药用盐。在另一个实施方案中,本发明涉及美国临时申请 61/414, 163 中公开的化合物或其可药用盐在制备治疗、改善和 / 或预防需要该治疗的个体中造影剂诱导的肾病的药物中的用途。

[0239] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I、II、IIA 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV、IV-A 至 IV-D 或上面描述的任何类和亚类或实施例 1 至 38 的任意一式的化合物或其可药用盐在制备用于预防、改善或治疗造影剂诱导的肾病的药物中的用途。

[0240] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗、预防或改善自身需要的个体中造影剂诱导的肾病的方法,该方法包括给个体施用式 I、II、IIA 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV、IV-A 至 IV-D 或上面描述的任何类和亚类或实施例 1 至 38 的任意一式的化合物或其可药用盐。

[0241] 应当注意到,本发明所用的某些化合物的结构包括不对称碳原子。因此,应当清楚,除非另外说明,否则由该类不对称性产生的异构体(例如,所有的对映异构体和非对映异构体)包括在本发明范围内。此类异构体可以通过经典的分离技术和立体化学控制的合成以基本纯的形式获得。此外,本申请中所讨论的结构和其它化合物以及基团也包括其所有互变异构体。

[0242] 本文所用的术语“异构体”是指具有相同分子式,但是原子的排列和构型不同的不同化合物。还如本文中所用,术语“旋光异构体”或“立体异构体”指的是对于本发明所给出的化合物而言可以存在的多种立体异构构型中的任何一种并且包括几何异构体。应当理解的是,取代基可以连接在碳原子的手性中心上。因此,本发明包括化合物的对映异构体、非对映异构体或外消旋体。“对映异构体”是一对彼此成不可重叠的镜像的立体异构体。一对对映异构体的 1:1 的混合物是“外消旋的”混合物。在适合的情况中,用该术语来表示外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子,但是彼此不成镜像的立体异构体。根据 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系统来指定绝对立体化学。当化合物是纯对映异构体时,可以用 R 或 S 来表示各手性碳的立体化学。可以根据其在钠 D 线的波长下旋转平面偏振光的方向(右旋或左旋)来将绝对构型未知的被拆分了的化合物指定为 (+) 或 (-)。本文所述的某些化合物包含一个或多个不对称中心或轴,并且因此可以产生对映异构体、非对映异构体和可以根据绝对立体化学被定义为 (R)- 或 (S)- 的其它立体异构形式。本发明意图包括所有该类可能的异构体,包括外消旋混合物、旋光纯的形式和中间体混合物。旋光活性的 (R)- 和 (S)- 异构体可以用手性合成子或手性试剂来进行制备,或者可以用常规技

术进行拆分。如果化合物包含双键,则取代基可以是 E 或 Z 构型。如果化合物包含二取代的环烷基,则环烷基取代基可以具有顺式-或反式-构型。也包括所有的互变异构形式。

[0243] 本发明化合物的任何不对称原子(例如,碳等)都可以以外消旋或对映异构体富集的形式,例如 (R)-、(S)- 或 (R, S)- 构型形式存在。在某些实施方案中,各不对称原子在 (R)- 或 (S)- 构型方面具有至少 50% 对映异构体过量,至少 60% 对映异构体过量,至少 70% 对映异构体过量,至少 80% 对映异构体过量,至少 90% 对映异构体过量,至少 95% 对映异构体过量,或至少 99% 对映异构体过量。如果可能的话,具有不饱和键的原子上的取代基可以以顺式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。

[0244] 因此,如本文所用的那样,本发明化合物可以以可能的异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体中的一种形式或其混合物的形式存在,例如为基本纯的几何(顺式或反式)异构体、非对映异构体、旋光异构体(对映体)、外消旋体或其混合物形式。

[0245] 可以根据组分的物理化学差异将产生的任何异构体混合物分离成纯或基本纯的几何或旋光异构体、非对映异构体、外消旋体,例如通过色谱法和/或分步结晶来进行分离。

[0246] 可以通过已知的方法将任何产生的终产物或中间体的外消旋体拆分成旋光对映体,例如通过对与旋光活性的酸或碱获得的其非对映异构的盐进行分离,并且释放旋光活性的酸性或碱性化合物来进行拆分。因此,特别是可以用碱性基团来将本发明化合物拆分成其旋光对映体,例如,通过对与旋光活性的酸例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-0,0'-对-甲苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸形成的盐进行分步结晶来进行拆分。外消旋产物也可以通过手性色谱,例如使用手性吸附剂的高压液相色谱(HPLC)来进行拆分。

[0247] 本文所用的术语“可药用盐”是指保留了本发明化合物的生物学有效性和性质,但是在生物学或其它方面通常不是非希望的盐。在许多情况中,本发明的化合物能借助存在的氨基和/或羧基或与其类似的基团形成酸和/或碱盐。

[0248] 可药用的酸加成盐可以用无机酸和有机酸来形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、氯茶碱盐(chlorotheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐及三氟乙酸盐。

[0249] 可由其形成盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0250] 可由其形成盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。可以与无机碱和有机碱形成可药用碱加成盐。

[0251] 可由其形成盐的无机碱包括例如铵盐及来自周期表第 I 列至第 XII 列的金属。在某些实施方案中,盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌及铜,特别适合的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐及镁盐。

[0252] 可由其形成盐的有机碱包括例如伯、仲和叔胺,取代的胺包括天然存在的取代的胺,环胺,碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、二苄基乙二胺 (benzathine)、胆碱盐 (choline)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪及氨基丁三醇。

[0253] 本发明的可药用盐可以通过常规化学方法由母体化合物、碱性或酸性基团来合成。一般而言,该类盐可以通过将这些化合物的游离酸形式与化学计量量的适合的碱(例如 Na、Ca、Mg 或 K 氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或者通过这些化合物的游离碱形式与化学计量量的适合的酸反应来进行制备。该类反应通常在水或有机溶剂或二者的混合物中进行。一般地,在适当的情况下,需要使用非水性介质例如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。在例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第 20 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 和“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”, Stahl 和 Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) 中可以找到另外的适合的盐的列表。

[0254] 本文给出的任何式也旨在表示化合物的未标记的形式以及同位素标记的形式。例如,本文任何式中用“H”所表示的任何氢旨在表示氢的所有同位素形式(例如 ^1H 、 ^2H 或 D、 ^3H); 本文任何式中的“C”所表示的任何碳旨在表示碳的所有同位素形式(例如 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C); “N”所表示的任何氮旨在表示氮的所有同位素形式(例如 ^{14}N 、 ^{15}N)。包括在本发明中的同位素的其它实例包括氧、硫、磷、氟、碘和氯的同位素,例如 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本发明包括多种同位素标记的本文所定义的化合物,例如其中存在放射性同位素例如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 的那些化合物。在一个实施方案中,本文式中的原子以其天然丰度存在。在另一个实施方案中,一个或多个氢原子可以富集 ^2H ; 或 / 和一个或多个碳原子可以富集 ^{11}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C ; 或 / 和一个或多个氮可以富集 ^{14}N 。该类同位素标记的化合物可用于代谢研究(使用 ^{14}C)、反应动力学研究(使用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术例如正电子发射断层扫描术 (PET) 或单光子发射计算机断层摄影术 (SPECT) 包括药物或底物组织分布测定,或可用于患者的放射治疗中。特别地, ^{18}F 或标记的化合物对 PET 或 SPECT 研究而言可能是特别理想的。同位素标记的本发明化合物及其前药通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂,进行下述流程或实施例和制备例中所公开的方法来进行制备。

[0255] 此外,较重同位素特别是氘(即, ^2H 或 D) 的富集可以提供某些治疗优点,这些优点是由代谢稳定性更高例如体内半衰期增加或剂量需求降低或治疗指数得到改善带来的。应当理解,上下文中的氘被认为是式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物的取代基。可以用同位素富集因子来定义该类较重同位素、特别是氘的浓度。本文所用的术语“同位素富集因子”是指所指定同位素的同位素丰度和天然丰度之间的比例。如果本发明化合物的取代基被指定为氘,该化合物对各指定的氘原子而言具有至少 3500(各指定氘原子处 52.5% 的氘掺入)、至少 4000(60% 的氘掺入)、至少 4500(67.5% 的氘掺入)、至少 5000(75% 的氘掺入)、至少 5500(82.5% 的氘掺入)、至少 6000(90% 的氘掺入)、至少 6333.3(95% 的氘掺入)、至少 6466.7(97% 的氘掺入)、至少 6600(99% 的氘掺入)或至少 6633.3(99.5% 的氘掺入)的同位素富集因子。

[0256] 同位素富集的式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或与所附实施例和制备例中所述那些方法类似的方法,应用适合的同位素富集的试剂代替之前所用的非同位素富

集的试剂来进行制备。

[0257] 本发明的可药用溶剂化物包括其中结晶溶剂可以是同位素取代的例如 D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO 的那些溶剂化物。

[0258] 包含能作为氢键供体和 / 或受体的基团的本发明化合物, 即式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物可能能与适合的共结晶形成剂形成共晶。这些共晶可以通过已知的形成共晶操作, 由式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物来进行制备。该类操作包括研磨、加热、共升华、共融化或在溶液中使式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物与共晶形成剂在结晶条件下接触和分离由此形成的共晶。适合的共晶形成剂包括 WO2004/078163 中所述的那些物质。因此, 本发明进一步提供了包含式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐的共晶。

[0259] 本文所用的术语“可药用载体”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂 (例如, 抗细菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染料等及其组合, 如本领域普通技术人员已知的那样 (例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Printing Company, 1990, 第 1289-1329 页)。除非任何常规载体与活性成分不相容, 否则考虑其在治疗或药物组合物中的应用。

[0260] 术语本发明化合物的“治疗有效量”是指将引起个体的生物学或医学响应, 例如降低或抑制酶或蛋白质活性或改善症状、缓解病症、减缓或延迟疾病进程或预防疾病等的本发明化合物的量。在一个非限制性实施方案中, 术语“治疗有效量”是指如下的本发明化合物的量, 当被施用于个体时, 其有效地 (1) 至少部分缓解、抑制、预防和 / 或改善: (i) 通过抑制中性内肽酶 EC3. 4. 24. 11 而改善的或 (ii) 与中性内肽酶 EC3. 4. 24. 11 活性有关的或 (iii) 特征在于中性内肽酶 EC3. 4. 24. 11 异常活性的病症、障碍或疾病或其症状; 或 (2) 降低或抑制中性内肽酶 EC3. 4. 24. 11 的活性; 或 (3) 降低或抑制中性内肽酶 EC3. 4. 24. 11 的表达。在另一个非限制性实施方案中, 术语“治疗有效量”是指当被施用于细胞或组织或非细胞的生物学材料或培养基时, 对于至少部分降低或抑制中性内肽酶 EC3. 4. 24. 11 的活性或至少部分降低或抑制中性内肽酶 EC3. 4. 24. 11 的表达而言有效的本发明化合物的量。

[0261] 本文所用的术语“个体”是指动物。该动物一般为哺乳动物。个体还指例如灵长类动物 (例如, 人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中, 个体是灵长类动物。在其它实施方案中, 个体是人。

[0262] 本文所用的术语“抑制”是指给定的病症、症状或障碍或疾病的降低或抑制, 或者生物学活性或过程的基线活性显著降低。

[0263] 在一个实施方案中, 本文所用的术语任何疾病或障碍的“治疗”是指疾病或障碍的改善 (即减缓或抑制或降低疾病发展或其至少一种临床症状)。在另一个实施方案中, “治疗”是指缓解或改善包括患者不能辨别的那些参数在内的至少一种身体参数。在另一个实施方案中, “治疗”是指对疾病或障碍进行身体上 (例如稳定可辨别的症状)、生理上 (例如稳定身体参数) 或者这两方面同时调节。在另一个实施方案中, “治疗”是指预防或延迟疾病或障碍的开始或发展或进程。

[0264] 如本文中所以使用的那样,若某一个体将会从某治疗在生物学、医学或生活质量上获益,则该个体“需要”该治疗。

[0265] 除非在本文中另作说明或者与上下文明显相悖,否则本文所用的术语“一个/一种(a/an)”、“该”以及本发明上下文(特别是权利要求书)中所用的类似术语被理解为覆盖了单数和复数。

[0266] 除非本文另作说明或者与上下文明显相悖,否则本文所述的所有方法都可以以任何适合的次序进行。本文提供的任何和全部实施例或示例性的语言(例如“例如”)的使用仅仅是为了更好地对本发明进行说明,并且不会对另外要求保护的本发明的范围构成限制。

[0267] 本发明化合物以游离形式、其盐形式或其前药衍生物的形式被获得。

[0268] 当在同一个分子中存在碱性基团和酸基团时,本发明化合物也可以形成内盐,例如两性离子分子。

[0269] 本发明还提供了在体内转化成本发明化合物的本发明化合物的前药。前药是一种有活性或无活性的化合物,在该前药被施用于个体后,通过体内的生理学作用,例如水解、代谢等被化学修饰成本发明化合物。制备和使用前药时涉及的适应性和技术是本领域技术人员众所周知的。前药在概念上可以被分成非排他性的两类:生物前体前药和载体前药。参见 *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第 31-32 章 (Wermuth 编辑, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)。生物前体前药通常是与相应的活性药物化合物相比无活性或具有低活性的化合物,其包含一个或多个保护基并且通过代谢或水解被转化成活性形式。活性药物形式和所释放的任何代谢产物都应当具有可接受的低毒性。

[0270] 载体前药是包含例如改善摄入和/或定位递送于作用部位的转运部分的药物化合物。对于该类载体前药而言,位于药物部分和转运部分之间的连接理想地是共价键,该前药是无活性的或者比所述药物化合物的活性低,并且所释放出来的任何转运部分都是可接受的无毒的。对于想要用转运部分来提高摄入的前药来说,转运部分通常应被迅速释放。在其它情况中,希望利用提供缓慢释放的部分,例如某些聚合物或其它部分,例如环糊精。例如,可以用载体前药来改善一种或多种下面的性质:增加亲脂性、增加药理学作用的持续时间、增加部位特异性、降低毒性和不良反应和/或在药物配制方面得到改善(例如,稳定性、水溶性、抑制不希望的感官性质或理化性质)。例如,可以通过(a)用亲脂性羧酸(例如具有至少一个亲脂性基团的羧酸)酯化羟基,或(b)用亲脂性醇(例如具有至少一个亲脂性基团的醇,例如脂族醇)酯化羧酸来增加亲脂性。

[0271] 示例性的前药例如是游离羧酸的酯和硫醇的 S-酰基衍生物以及醇或酚的 O-酰基衍生物,其中酰基具有本文所定义的含义。适合的前药通常是可在生理条件下通过溶剂分解被转化成母体羧酸的可药用的酯衍生物,例如,低级烷基酯、环烷基酯、低级链烯基酯、苄基酯、单-或二-取代的低级烷基酯,例如 ω -(氨基、单-或二-低级烷基氨基、羧基、低级烷氧基羰基)-低级烷基酯、 α -(低级烷酰基氧基、低级烷氧基羰基或二-低级烷基氨基羰基)-低级烷基酯,例如现有技术中常用的新戊酰基氧基甲基酯等。此外,胺以芳基羰基氧基甲基取代的衍生物的形式被掩蔽,其在体内被酯酶裂解释放出游离药物和甲醛 (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503(1989))。此外,包含酸性 NH 基团例如咪唑、二酰亚胺、吡啶等的药物用 N-酰基氧基甲基掩蔽 (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier(1985))。羟

基以酯和醚的形式被掩蔽。EP039, 051 (Sloan 和 Little) 公开了曼尼西碱异羟肟酸前药、其制备以及应用。

[0272] 此外, 本发明化合物、包括它们的盐, 也可以以它们的水合物的形式获得, 或者包括用于它们结晶的其它溶剂。

[0273] 一般合成流程:

[0274] 本发明化合物可以用下面的流程、实施例所述的方法和使用现有技术中公认的技术来合成。本文所述的所有化合物都作为化合物被包括在本发明中。本发明化合物可以根据流程图 1-3 中所述的方法中的至少一种来合成。

[0275] 在本文的范围内, 除非在上下文中特别说明, 否则仅将不是本发明化合物的期望的特定终产物的构件的可容易除去的基团称为“保护基”。在例如标准参考著作, 例如 J. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, 伦敦和纽约, 1973, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 第三版, Wiley, 纽约, 1999 中描述了用该类保护基对官能团进行保护、保护基团本身以及它们的裂解反应。

[0276] 具有至少一个成盐基团的本发明化合物的盐可以以本身已知的方式制备。例如, 具有酸基团的本发明化合物的盐例如可以通过用以下化合物处理本发明化合物来形成: 金属化合物, 例如适合的有机羧酸的碱金属盐, 例如 2-乙基己酸的钠盐; 有机碱金属或碱土金属化合物, 例如相应的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐, 例如氢氧化钠或氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾; 相应的钙化合物; 或氨或适合的有机胺。优选地使用化学计算量或仅少量过量的成盐试剂。本发明化合物的酸加成盐是以常规方式获得的, 例如通过用酸或适合的阴离子交换试剂处理所述化合物来获得。包含酸性和碱性成盐基团例如游离羧基和游离氨基的本发明化合物的内盐例如可以通过例如用弱碱将盐例如酸加成盐中和至等电点来形成, 或者可以通过用离子交换剂处理来形成。

[0277] 可以用常规方式将盐转化成游离化合物; 例如, 可以通过用适合的酸处理将金属盐和铵盐转化, 并且例如可以通过用适合的碱性物质处理来使酸加成盐转化。

[0278] 可以用本身已知的方式将可根据本发明获得的异构体混合物分离成单独的异构体; 例如, 可以通过在多相溶剂混合物之间进行分配、重结晶和 / 或色谱分离例如硅胶色谱分离或通过例如使用反相柱的中压液相色谱来分离非对映异构体; 并且例如可以通过与旋光纯的成盐试剂形成盐并且分离由此获得的非对映异构体混合物 (例如通过分步结晶或使用旋光活性柱材料的色谱法进行分离) 来分离外消旋体。

[0279] 可以根据标准方法例如应用色谱法、分配法、(重) 结晶等对中间体和终产物进行后处理和 / 或纯化。

[0280] 下面的描述一般适用于本文上下文所述的所有方法。

[0281] 上述所有方法步骤都可以在本身已知的反应条件 (包括特别提及的那些条件) 下进行, 在不存在或通常在存在溶剂或稀释剂 (包括例如对所用试剂而言为惰性并且能溶解它们的溶剂或稀释剂)、在不存在或存在催化剂、缩合剂或中和剂例如离子交换剂例如阳离子交换剂例如 H^+ 形式的阳离子交换剂的情况下进行, 根据反应和 / 或反应物的性质, 在降低、正常或升高的温度下, 例如在约 $-100^{\circ}C$ 至约 $190^{\circ}C$, 包括例如在约 $-80^{\circ}C$ 至约 $150^{\circ}C$, 例如 -80 至 $-60^{\circ}C$ 、室温、 -20 至 $40^{\circ}C$ 或在回流温度、在大气压或密封容器中进行, 当合适时在

压力下进行,和 / 或在惰性气氛下,例如在氩气或氮气气氛下进行。

[0282] 在反应的所有阶段,都可以将所形成的异构体混合物分离成单独的异构体,例如非对映异构体或对映异构体,或者将其分离成任何所需的异构体混合物,例如外消旋体或非对映异构体混合物,例如与“另外的方法步骤”下所述的方法类似地来进行分离。

[0283] 除非在方法的描述中特别说明,否则可以选择的适用于任何特定反应的溶剂包括明确提及的那些溶剂,例如水;酯,例如低级烷基-低级链烷酸酯,例如乙酸乙酯;醚,例如脂族醚,例如乙醚;或环状醚,例如四氢呋喃或二噁烷;液体芳族烃,例如苯或甲苯;醇,例如甲醇、乙醇或 1- 或 2- 丙醇;腈,例如乙腈;卤化烃,例如二氯甲烷或氯仿;酰胺,例如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;碱,例如杂环氮碱,例如吡啶或 N- 甲基吡咯烷-2- 酮;羧酸酐,例如低级链烷酸酐,例如乙酸酐;环状、线性或分支的烃,例如环己烷、己烷或异戊烷、甲基环己烷,或这些溶剂的混合物,例如水溶液。该类溶剂混合物也可以用于后处理,例如通过色谱法或分配进行的后处理中。

[0284] 化合物、包括它们的盐也可以以水合物的形式获得,或者它们的结晶可以例如包括结晶用的溶剂。可以存在不同的结晶形式。

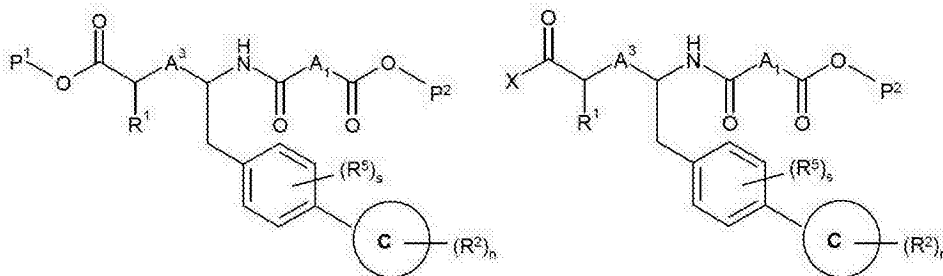
[0285] 本发明还涉及所述方法的如下那些形式:其中用在该方法的任何阶段可获得的中间体化合物作为原料并且进行其余方法步骤;或者其中在反应条件下形成原料或原料衍生物形式例如以保护形式或盐形式进行应用;或者在所述方法条件下制备可用本发明方法可获得的化合物并且在原位对其进一步进行处理。

[0286] 合成本发明化合物所用的所有原料、结构单元、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂都可以商业获得或者可以通过本领域普通技术人员已知的有机合成方法来制备(Houben-Weyl, 第 4 版, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第 21 卷)。

[0287] 通常,可以根据以下提供的流程图 1 至 16 制备式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物。

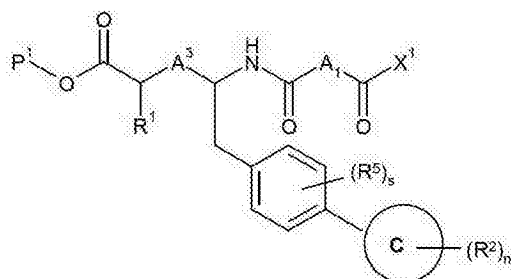
[0288] 可以通过水解中间体 A 至 C(其中 X、X¹、A¹、A³、R¹、R²、R⁵、环 C、s 和 n 具有上面式 I 的定义;并且 P¹和 P²是适合的保护基,其选自但不限于甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基苄基或苄基)制备式 I、II 或 III 的本发明化合物(其中 B¹是 NHC(O) 并且 R³是 A¹-C(O)X¹)。

[0289]



中间体 A

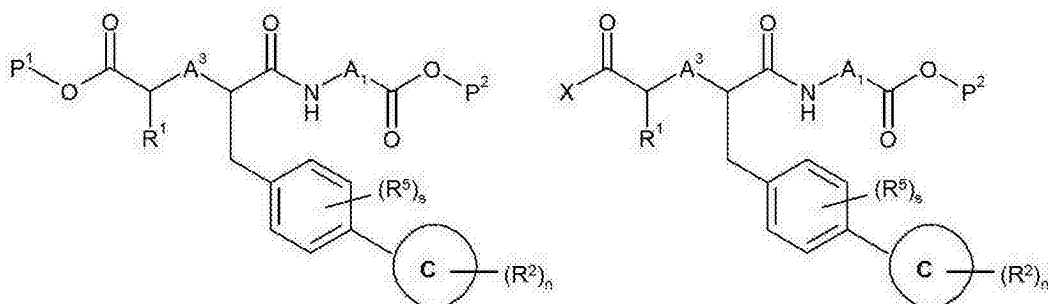
中间体 B



中间体 C

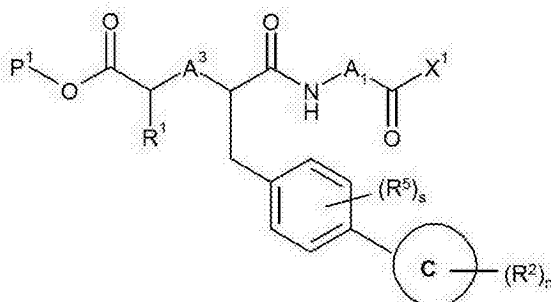
[0290] 可以通过水解中间体 D、E 或 F (其中 X、X¹、A¹、A³、R¹、R²、R⁵、环 C、s 和 n 具有上面式 I 的定义;并且 P¹和 P²可以是适合的保护基,其选自但不限于甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基苄基或苄基) 制备式 I 或 III 的本发明化合物 (其中 B¹是 C(O)NH 并且 R³是 A¹-C(O)X¹)。

[0291]



中间体 D

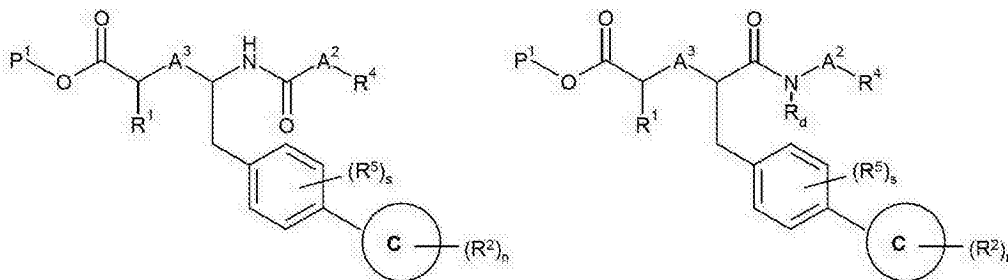
中间体 E



中间体 F

[0292] 可以通过水解中间体 G (其中 A²、R¹、R²、R⁴、R⁵、环 C、s 和 n 具有上面式 I 的定义; A³是 CH₂或不存在;并且 P¹可以是适合的保护基,其选自但不限于甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基苄基或苄基) 制备式 I、II 或 III 的本发明化合物 (其中 R³是 A²-R⁴)。

[0293]



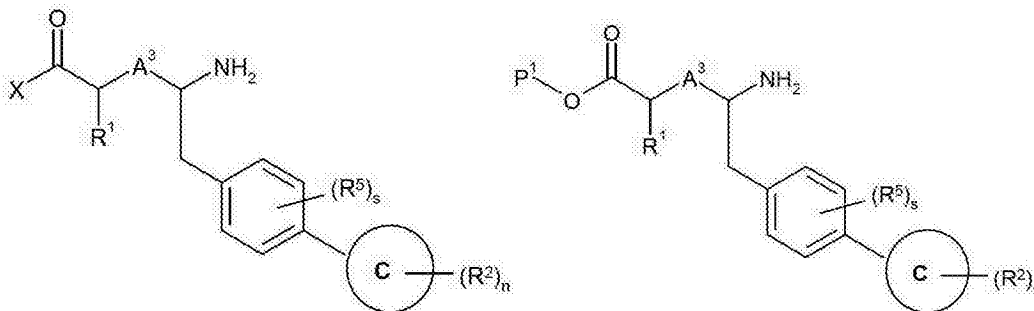
中间体 G

中间体 H

[0294] 可以应用标准方法来水解中间体 A 至 H, 应用碱 (其选自但不限于 NaOH、KOH 或 LiOH), 或应用酸 (其选自但不限于 TFA、HCl 或 BCl_3)。当 P^1 或 P^2 是苄基或甲氧基苄基时, 优选脱保护方法是在催化剂 (例如但不限于钯炭) 的存在下、在氢气下氢化。

[0295] 应用下面方法可以制备中间体 A、B、C 或 G, 该方法包括: 将中间体 I 或 J, 其中 X、 P^1 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、环 C、s 和 n 如先前描述的, 并且 A^3 是 CH_2 或不存在:

[0296]

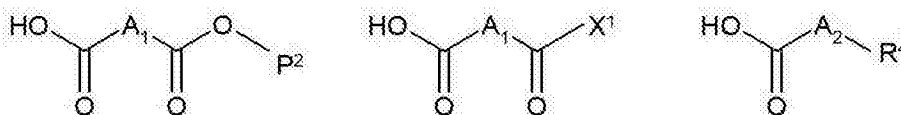


中间体 I

中间体 J

[0297] 与中间体 K、L 或 M 缩合, 其中 X^1 、 A^1 、 A^2 、 R^4 和 P^2 如先前描述的:

[0298]



中间体 K

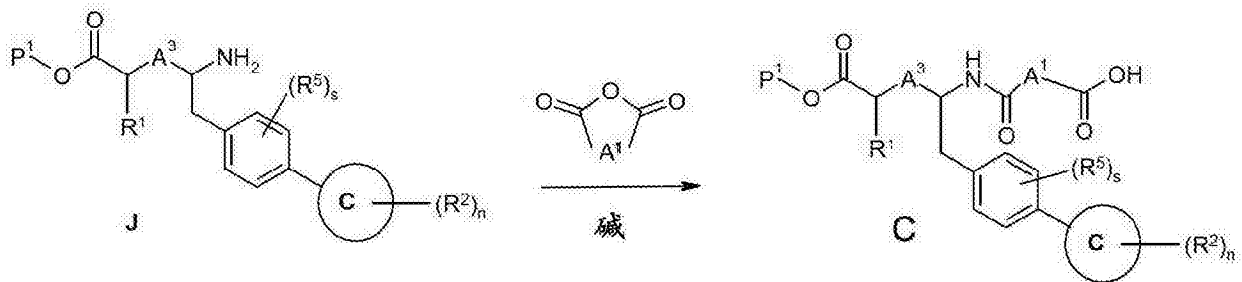
中间体 L

中间体 M

[0299] 可以应用已知的缩合方法, 包括但不限于应用试剂例如亚硫酰氯或草酰氯将中间体 K、L 或 M 转化为它们相应的酰卤, 或者应用试剂例如 ClC(O)O -异丁基氯或 2, 4, 6-三氯苯甲酰氯将中间体 K、L 或 M 转化为混合酸酐, 随后将酰卤或混合酸酐与中间体 I 或 J 在碱存在或不存在下反应, 所述的碱例如叔胺 (例如三乙胺、DIPEA 或 N-甲基吗啉) 或吡啶衍生物 (例如吡啶、4-(二甲基氨基) 吡啶或 4-吡咯烷子基吡啶)。或者, 可以应用偶联剂例如 DCC、EDCI、PyBOP 或 BOP 在试剂例如 1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-氮杂苯并三唑或全氟苯酚的存在或不存在下将中间体 K、L 或 M 与 I 或 J 偶联。

[0300] 流程图 1 说明了通过将中间体 J 与酸酐反应合成中间体 C:

[0301]

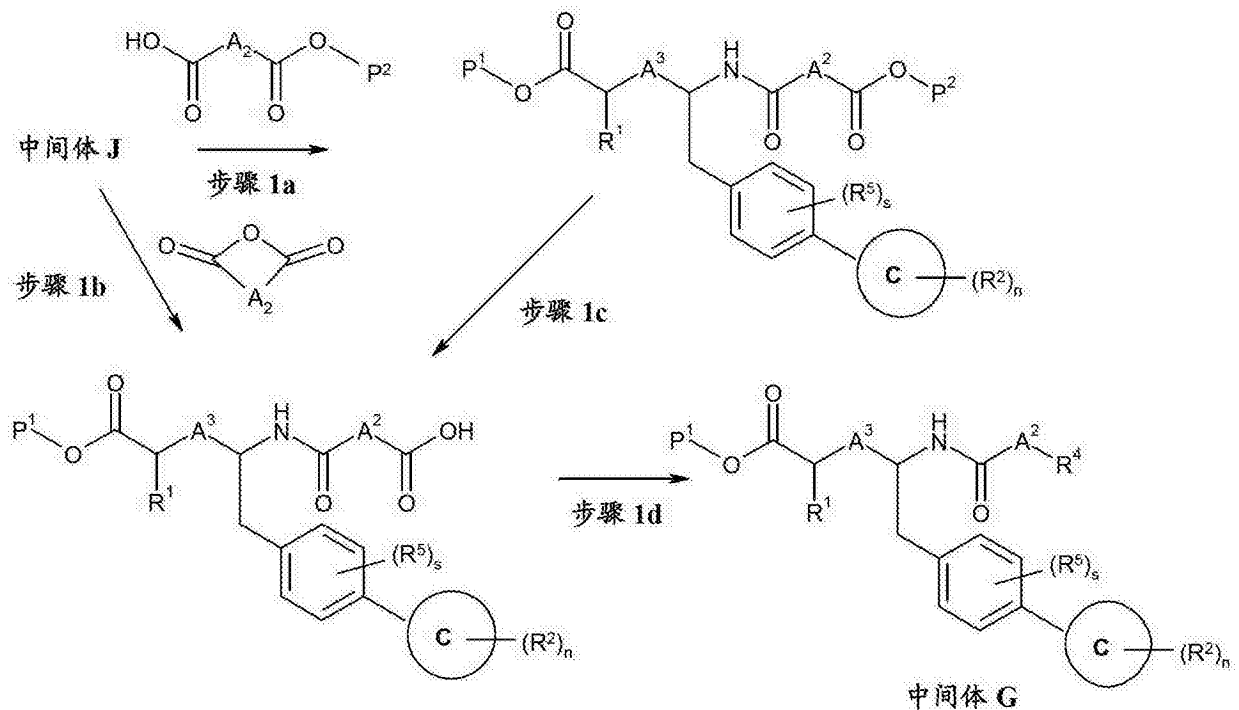


流程图 1

[0302] 中间体 J 或其盐是根据美国专利 US5, 217, 996 或 W02008083967 中描述的路线制备的, 其中 P^1 是烷基或苄基, R^1 、 R^2 、 R^5 、 A^3 、环 C、s 和 n 如上面式 I、II、III 或 IV 中所定义的。

[0303] 中间体 G (其中 R^4 是四唑) 可以根据流程图 1A 合成:

[0304]



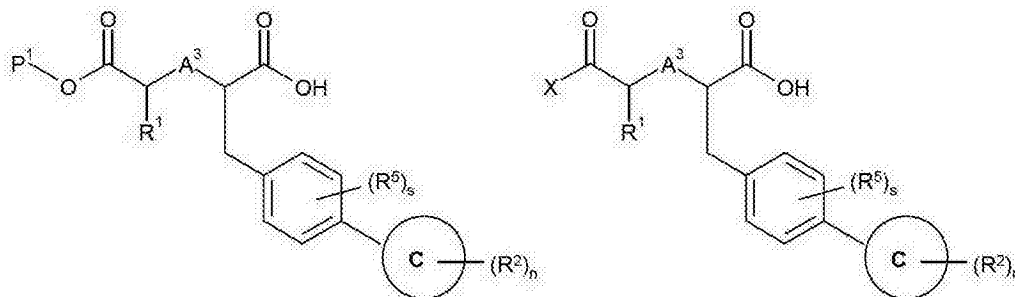
流程图 1A

[0305] 其中 A^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 P^1 、 P^2 、环 C、s 和 n 如上面所定义的, 并且 A^3 是 CH_2 或不存在。

[0306] 在步骤 1a 中, 应用标准偶联剂 (其选自但不限于 DCC、EDCI、PyBOP 或 BOP) 在试剂例如 1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-氮杂苯并三唑或全氟苯酚的存在或不存在下将中间体 J 与适合的羧酸反应, 随后在步骤 1c 中除去 P^2 保护基, 应用碱 (其选自但不限于 NaOH、KOH 或 LiOH), 或应用酸 (其选自但不限于 TFA 或 HCl), 或与催化剂例如但不限于钯炭在氢气下氢化。或者, 在碱 (其选自但不限于吡啶、三乙胺或二异丙基乙基胺) 的存在下将中间体 J 与适合的酸酐反应 (步骤 1b); 随后应用 Journal of Medicinal Chemistry 1998, 41, 1513 中描述类似方法将羧酸转化为四唑 (步骤 1d)。

[0307] 可以应用下列方法制备中间体 D、E、F 或 G, 该方法包括: 将中间体 N 或 Q, 其中 X、 P^1 、 R^1 、 R^2 、 A^3 、 R^5 、环 C、s 和 n 如上面所定义的;

[0308]

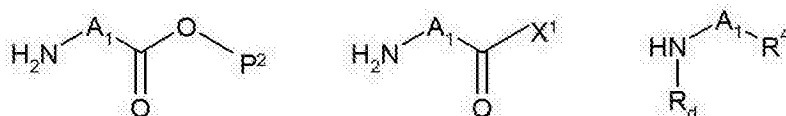


中间体 N

中间体 Q

[0309] 与中间体 R、S 或 T 缩合, 其中 X^1 、 A^1 和 P^2 具有上面所定义的含义:

[0310]



中间体 R

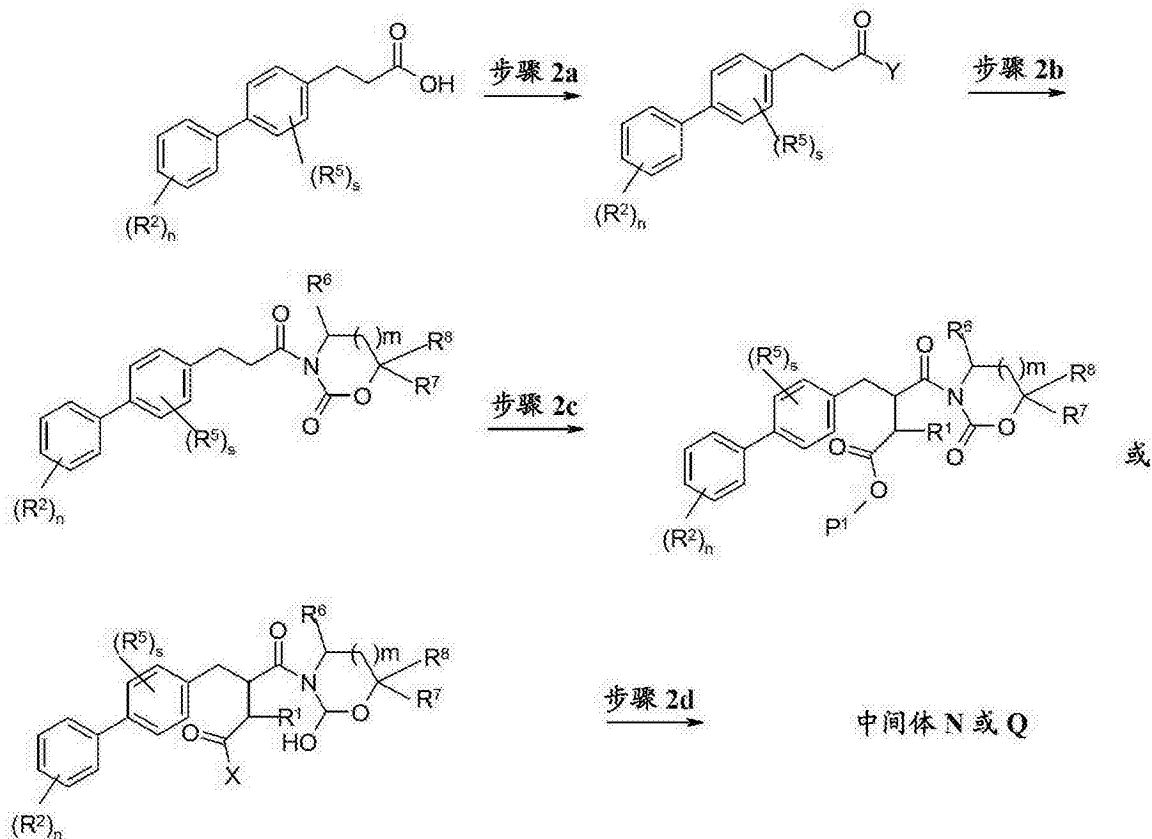
中间体 S

中间体 T

[0311] 可以应用已知的缩合方法, 包括但不限于应用试剂例如亚硫酸氯或草酰氯将中间体 N 或 Q 转化为酰卤, 或应用试剂例如 ClC(O)O- 异丁基氯或 2, 4, 6- 三氯苯甲酰氯将中间体 N 或 Q 转化为混合酸酐, 随后将酰卤或混合酸酐与中间体 R、S 或 T 在碱的存在或不存在下反应, 所述的碱例如叔胺 (例如三乙胺、DIPEA 或 N- 甲基吗啉) 或吡啶衍生物 (例如吡啶、4-(二甲基氨基) 吡啶或 4- 吡咯烷基吡啶)。或者, 可以应用试剂例如 DCC、EDCI、PyBOP 或 BOP 在试剂例如 1- 羟基苯并三唑、1- 羟基 -7- 氮杂苯并三唑或全氟苯酚的存在或不存在下将中间体 N 或 Q 与中间体 R、S 或 T 偶联。

[0312] 中间体 N 或 Q (其中 A^3 不存在) 可以根据下列流程图 2 中描述的通用方法制备:

[0313]



流程图 2

[0314] 其中 R^1, R^2, R^5, X 和 n 如上面所定义的，并且其中 $m=0$ 或 1 ； P^1 是保护基，其选自但不限于氢、甲基、乙基、丙基、叔丁基、甲氧基甲基、叔丁基二甲基甲硅烷基、四氢呋喃基、苄基、烯丙基或苯基； R^6 是例如氢、甲基、乙基、异丙基、苄基或苯基； R^7 和 R^8 独立地是氢、甲基、乙基、异丙基、苄基或苯基。 Y 选自但不限于氯、溴、碘、苯并三唑氧基、吡啶鎓、 N, N -二甲基氨基吡啶鎓、全氟苯氧基、苯氧基、4-氯苯氧基、 $-OC(O)Me$ 、 $-OC(O)Et$ 、叔丁氧基羰基或 $-OCC(O)O$ -异丁基。

[0315] 在步骤 (2a) 中，标准方法可以用于制备相应的酰卤，例如应用亚硫酸氯、草酰氯；或者可以应用制备混合酸酐或酰基吡啶鎓阳离子的标准方法，例如在吡啶衍生物（例如吡啶、4-(二甲基氨基)吡啶、4-吡咯烷基吡啶）的存在或不存在下应用新戊酰氯与叔胺（例如三乙胺、DIPEA、 N -甲基吗啉），在吡啶衍生物（例如吡啶、4-(二甲基氨基)吡啶、4-吡咯烷基吡啶）的存在或不存在下应用 2,4,6-三氯苯甲酰氯与叔胺（例如三乙胺、DIPEA、 N -甲基吗啉），或者在吡啶衍生物（例如吡啶、4-(二甲基氨基)吡啶、4-吡咯烷基吡啶）的存在或不存在下应用 $ClC(O)O-i-Bu$ 与叔胺（例如三乙胺、DIPEA、 N -甲基吗啉）；或者可以应用制备活化酯的标准方法，例如在偶联剂（例如 DCC、EDCI 或 BOP）的存在下应用 1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-氮杂苯并三唑或全氟苯酚。

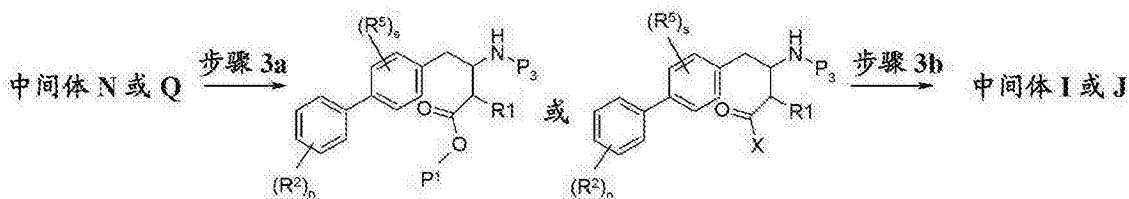
[0316] 在步骤 (2b) 中，可以应用制备 N -酰基哌啶酮 ($m=0$) 的标准方法。该化学作用的说明性实例在 Aldrichchimica Acta 1997, 第 30 卷, 第 3-12 页和其参考文献中有概述；或者可以应用制备 N -酰基哌嗪酮 ($m=1$) 的标准方法。该化学作用的说明性实例在 Organic and Biomolecular Chemistry 2006, 第 4 卷, 第 14 期, 第 2753-2768 页中有概述。

[0317] 在步骤 (2c) 中, 可以应用烷基化的标准方法。说明性实例在 Chemical Reviews 1996, 96 (2), 835-876 和其参考文献中有概述。

[0318] 在步骤 (2d) 中, 可以应用裂解 N- 酰基咪唑烷酮或 N- 酰基噁嗪烷酮的标准方法。该化学作用的说明性实例在 Aldrichchimica Acta 1997, 第 30 卷, 第 3-12 页和其参考文献中有概述。

[0319] 中间体 I 或 J 可以根据下列流程图 3、4 或 5 中描述的通用方法制备: 流程图 3 描述了中间体 I 或 J 的合成, 其中 A³ 不存在。

[0320]



流程图 3

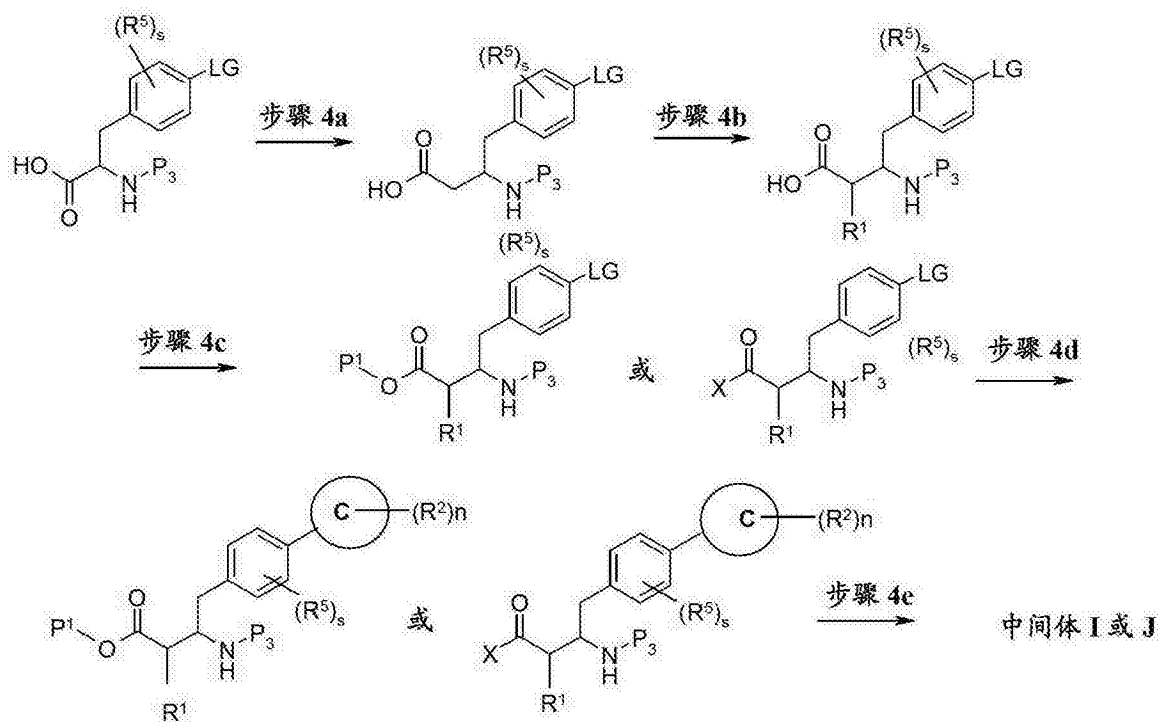
[0321] 其中 R¹、R²、R⁵、X、环 C、s 和 n 如上面所定义的, 并且其中 P₃ 是保护基, 其选自但不限于叔丁基、苄基、三苯基 phosphynyl、叔丁氧基羰基、苄基氧基羰基、烯丙基氧基羰基、乙酰基或三氟乙酰基。

[0322] 在步骤 (3a) 中, 可以应用引入胺部分的标准方法, 例如应用: 通过应用亚硫酰氯 (或 ClCO₂R⁹)、NaN₃ (或 TMSN₃) 和 R¹⁰OH (其中 R⁹ 和 R¹⁰ 是氢、甲基、乙基、叔丁基、烯丙基、苄基或 4- 甲氧基苄基) 同时处理, 或通过相应的酰基叠氮化物形成分步处理; 或者用 DPPA 和 R¹⁰OH (其中 R¹⁰ 如上面所定义的) 同时处理, 或通过相应的酰基叠氮化物形成分步处理; 或者应用标准方法, 转化为相应的酰胺 (carboxamide), 随后用 NH₃ 同等物处理, 并且用 LTA 或高价碘试剂 (例如 PIDA、PIFA、PhI(OH)OTs、PhIO) 和 R¹⁰OH (其中 R¹⁰ 如上面所定义的) 同时处理或分步处理; 或者应用标准方法, 转化为相应的酰胺, 并且用 Br₂ 和 MOH (其中 M 在本文被定义为例如 Na、K、Ba 或 Ca) 同时处理或分步处理; 或者应用标准方法, 转化为相应的酰胺, 并且用 MOZ 或 NaBrO₂ (其中 Z 在本文被定义为例如 Cl 或 Br) 处理; 或者应用标准方法, 转化为相应的酰胺, 并且用 Pb(OAc)₄ 和 R¹⁰OH (其中 R¹⁰ 如上面所定义的) 处理; 或者应用标准方法, 转化为相应的异羟肟酸, 随后用 H₂NOH 或 H₂NOTMS 处理, 并且用 Ac₂O、Boc₂O、R¹¹COCl、R¹¹SO₂Cl、R¹¹PO₂Cl (其中 R¹¹ 在本文被定义为例如 Me、Et、tBu 或苯基)、亚硫酰氯、EDCI、DCC 或 1- 氯 -2, 4- 二硝基苯在碱 (例如吡啶、Na₂CO₃ 水溶液、三乙胺、DIPEA) 的存在或不存在下处理, 并且用 R¹⁰OH 在碱 (例如 DBU、ZOH、DIPEA) (其中 R¹⁰ 和 Z 如上面所定义的) 的存在下处理。

[0323] 在步骤 (3b) 中, 可以应用除去 P₃ 保护基的标准方法, 例如应用 NaOH、KOH 或 LiOH 的碱水解, 应用 TFA 或 HCl 的酸水解, 或应用钨炭在氢气下氢化。该合成流程图可以用于合成中间体 I 或 J, 其中 A³ 是 CH₂。

[0324] 流程图 4 描述了中间体 I 或 J 的可选择的合成, 其中 A³ 不存在:

[0325]



[0326]

流程图 4

[0327] 其中 LG 是离去基团,其选自但不限于 Cl、Br、I、OMs、OTs 或 OTf。

[0328] 在步骤 (4a) 中,可以应用 Arndt-Eistert 同系化反应的标准方法。该化学作用的说明性实例在“Enantioselective synthesis of β -amino acids,第 2 版”、John Wiley and Sons、Inc.、NJ(2005) 中直接或类似地概述。

[0329] 在步骤 (4b) 中,可以应用烷基化的标准方法,例如在碱(例如 LDA、NHMDS、LHMDS 或 KHMDS)的存在下应用 R^1LG 。

[0330] 在步骤 (4c) 中,可以应用保护羧酸的标准方法,例如应用 $TMSCHN_2$ (对于甲酯)、 P^1LG /碱(例如 K_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 、 Cs_2CO_3 或 K_3PO_4)、亚硫酰氯(或草酰氯)/ $R^{10}OH$ 、DCC(或 EDCI)/DMAP/ $R^{10}OH$ 、BOP/ $R^{10}OK$ (或 $R^{10}ONa$)、 $(R^{10}O)_2CHNMe_2$ 、CDI/DBU/ $R^{10}OH$ (其中 R^{10} 具有上面定义的不同含义)或异丁烯/ H_2SO_4 (对于叔丁酯)。

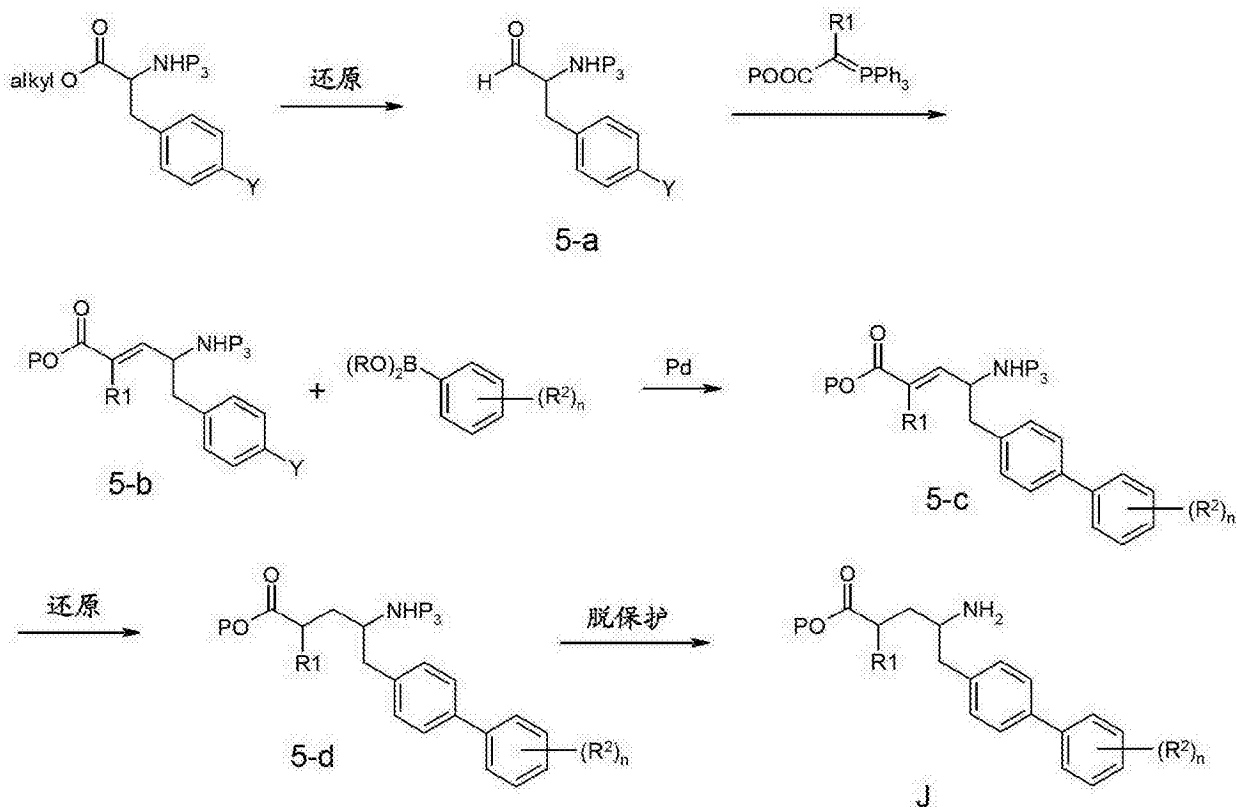
[0331] 在步骤 (4d) 中,可以应用 Suzuki 偶联的标准方法,例如应用钯(或镍)种类[例如 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(dppf)$ 、 $Pd(OAc)_2$ /膦(例如 PPh_3 、 $dppf$ 、 PCy_3 、 $P(tBu)_3$ 、 $XPhos$)、 Pd/C 、 $Pd_2(dba)_3$ /膦(例如 PPh_3 、 $dppf$ 、 PCy_3 、 $P(tBu)_3$ 、 $XPhos$)、 $Ni(COD)_2$ /膦(或 $dppe$ 、 $dppb$ 、 PCy_3)、 $Ni(dppf)Cl_2$]、碱(例如 KF 、 CsF 、 K_3PO_4 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 $NaOH$ 、 KOH 、 $NaO-t-Bu$ 、 $KO-t-Bu$) 和 $(R^2)_n-PhB(OH)_2$ [或 $(R^2)_n-PhBF_3K$]。

[0332] 在步骤 (4e) 中,可以应用除去 P_3 保护基的标准方法,例如应用 $NaOH$ 、 KOH 或 $LiOH$ 的碱水解,应用 TFA 或 HCl 的酸水解,或应用钯炭在氢气下氢化。

[0333] 合成流程图 4 可以用于合成中间体 I 或 J,其中 A^3 是 CH_2 。

[0334] 流程图 5 说明了中间体 J 的合成,其中 A^3 是 CH_2 ,其可用于制备式 I 或 II 的化合物。

[0335]



流程图 5

[0336] 醛 5-a 是通过用还原剂（例如但不限于二异丁基氢化铝）还原保护的氨基酸酯来制备的。保护基 P_3 可以选自但不限于 Boc 或 Cbz, 并且基团 Y 可以选自但不限于卤素或三氟甲磺酸酯。中间体 5-b 是由中间体 5-a 通过例如但不限于 Wittig 反应的方法制备的, 应用适合的磷试剂, 例如但不限于三苯基膦盐。取代的联苯中间体 5-c 是由中间体 5-b 通过例如但不限于 Suzuki 反应的方法制备的, 应用反应物例如但不限于芳基-或杂芳基硼酸或者芳基-或杂芳基硼酸酯, 通过钯 (0) 络合物催化, 例如但不限于四 (三苯基膦) 钯或二氯 [1, 1'-双 (二苯基膦基) 二茂铁] 钯 (II) 二氯甲烷加合物。通过在催化剂（例如但不限于铂炭或氧化铂）的存在下、在大气压或高压下氢化还原中间体 5-c 的烯烃, 得到中间体 5-d。或者, 还原可以应用手性催化剂和配体（例如但不限于专利申请 W02008031567 中描述的那些）完成。保护基 P_3 可以用酸例如但不限于 TFA 或 HCl 除去, 或者用催化剂例如但不限于钯炭在氢气下氢化产生中间体 J。

[0337] 或者, 中间体 I 或 J 可以根据 Tetrahedron Letters, 2008, 第 49 卷, 第 33 期, 第 4977-4980 页中描述的合成路线直接或类似地制备, 并且通过 Organic Letters, 2002, 第 4 卷, 第 22 期, 第 3803-3805 页中描述的方法将获得的硼酸转化为取代的联苯。

[0338] 或者, 中间体 I 或 J 可以根据 Tetrahedron: Asymmetry, 2006, 第 17 卷, 第 2 期, 第 205-209 页中描述的合成路线直接或类似地制备。

[0339] 或者, 中间体 I 或 J 可以通过 Mannich 反应的方法制备。该化学作用的说明性实例在“Enantioselective synthesis of amino acids, 第 2 版”, John Wiley and Sons, Inc., NJ (2005) 中直接或类似地描述。

[0340] 或者, 中间体 I 或 J 可以通过烯醇化物加成制备。该化学作用的说明性实例在“Enantioselective synthesis of β -amino acids, 第 2 版”, John Wiley and

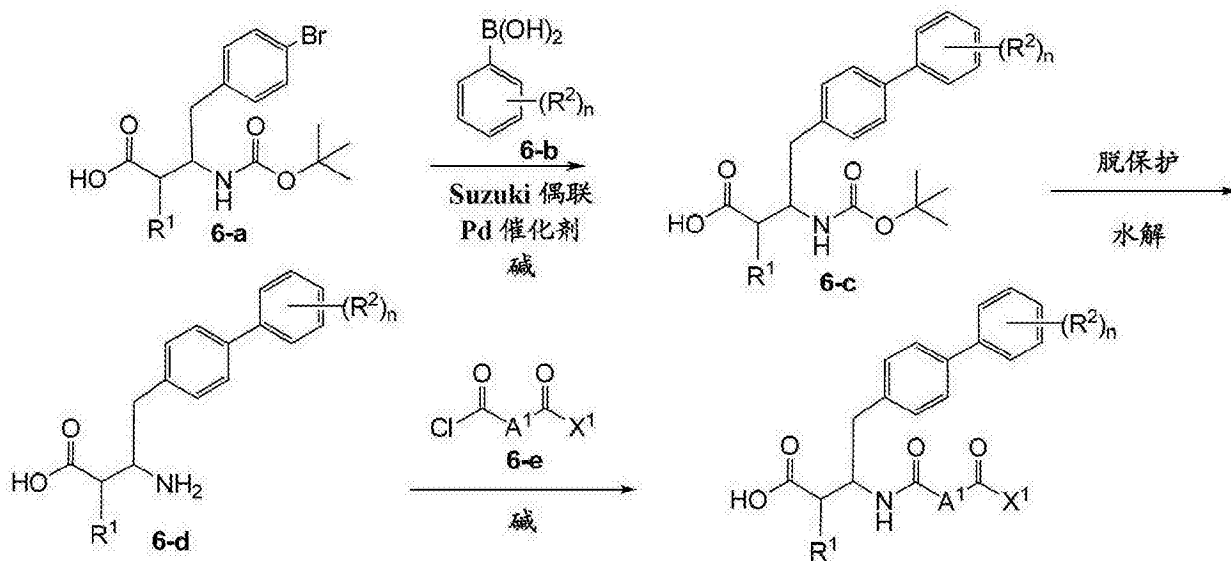
Sons, Inc., NJ(2005) 中直接或类似地描述。

[0341] 或者,中间体 I 或 J 可以通过 aza-Michael 反应的方法制备。该化学作用的说明性实例在 *Enantioselective synthesis of β -amino acids*, 第 2 版”, John Wiley and Sons, Inc., NJ(2005) 中直接或类似地描述。

[0342] 或者,中间体 I 或 J 可以根据 Synlett, 2006, 第 4 期, 第 539-542 页中描述的合成路线直接或类似地制备。

[0343] 流程图 6 说明了式 I 或 III 化合物或其盐的合成, 其 B^1 是 $NHC(O)$, 环 C 是苯基, s 是 0, X 是 OH 并且 R^3 是 $A^1C(O)X^1$, 其中 X^1 是 $-O-C_{1-7}$ 烷基。

[0344]



流程图 6

[0345] 根据流程图 5 中描述的方法将式 6-a 化合物转化为式 I 或 III 化合物或其盐, 其中 B^1 是 $NHC(O)$, X 是 OH 并且 R^3 是 $A^1C(O)X^1$ 其中 X^1 是 $-O-C_{1-7}$ 烷基, 其中 R^1 、 A^1 、 R^2 和 n 如式 I 中定义的。将式 6-a 化合物与硼酸 6-b 或其酯在催化剂和碱的存在下进行 Suzuki 偶联反应, 产生式 6-c 化合物或其盐。Suzuki 偶联反应是本领域众所周知的, 并且是用标准方法进行的。Suzuki 偶联反应的实例在描述的实例部分有描述。可以用于偶联的钯催化剂的实例是 $PdCl_2(dppf)_2$ 、 CH_2Cl_2 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 或流程图 4 的步骤 (4d) 中描述的其它催化剂。可以用于偶联的碱的实例是 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 K_3PO_4 或流程图 4 的步骤 (4d) 中描述的其它碱。Suzuki 偶联反应可以在溶剂中进行。溶剂的实例是 DME、DMF、 CH_2Cl_2 、乙醇、甲醇、二噁烷、水或甲苯或其混合物。Suzuki 条件的一个实例是 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 和 Na_2CO_3 。在一个实施方案中, 溶剂是水或 THF 或其混合物。

[0346] 然后, 将化合物 6-c 或其盐 (其中 R^1 、 R^2 和 n 如式 I 或 III 中所定义的) 水解, 产生胺 6-d 或其盐。水解可以在酸性条件下进行。水解条件的一个实例是 HCl 水解, 其产生化合物 6-d 的盐酸盐。HCl 水解可以在溶剂中进行。溶剂的实例是二噁烷、水或 THF 或其混合物。例如, HCl 水解可以应用在 THF 中的 HCl 水溶液进行。

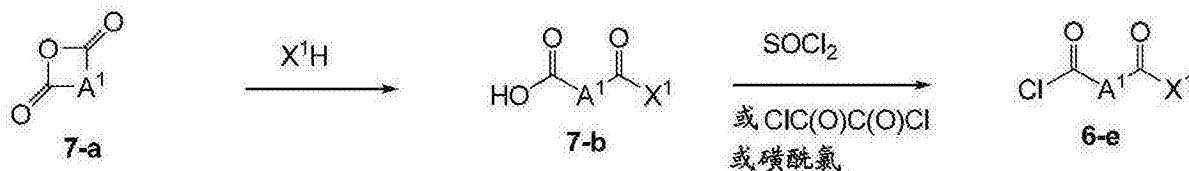
[0347] 然后在碱的存在或不存在下, 通过与式 6-e 的酰氯反应将胺 6-d 或其盐转化为式 I 或 III 化合物或其盐, 其中 B^1 是 $NHC(O)$, X 是 OH 并且 R^3 是 $A^1C(O)X^1$ 其中 X^1 是 $-O-C_{1-7}$ 烷

基,其中 R^1 、 A^1 、 R^2 和 n 如式 I 或 III 中定义的。碱的实例是 NaOH、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、KOH、LiOH 或上面中间体 I 或 J 与酰卤反应描述的其它碱。酰胺形成可以在溶剂中进行。溶剂的实例是水、乙腈、THF 或其混合物。

[0348] 例如,可以将化合物 6-d 的 HCl 盐与式 6-e 的酰氯在 NaOH 和 Na_2CO_3 的存在下反应。溶剂的实例是乙腈和水的混合物。

[0349] 式 6-e 化合物可以根据流程图 7 中描述的方法由式 7-a 化合物制备。

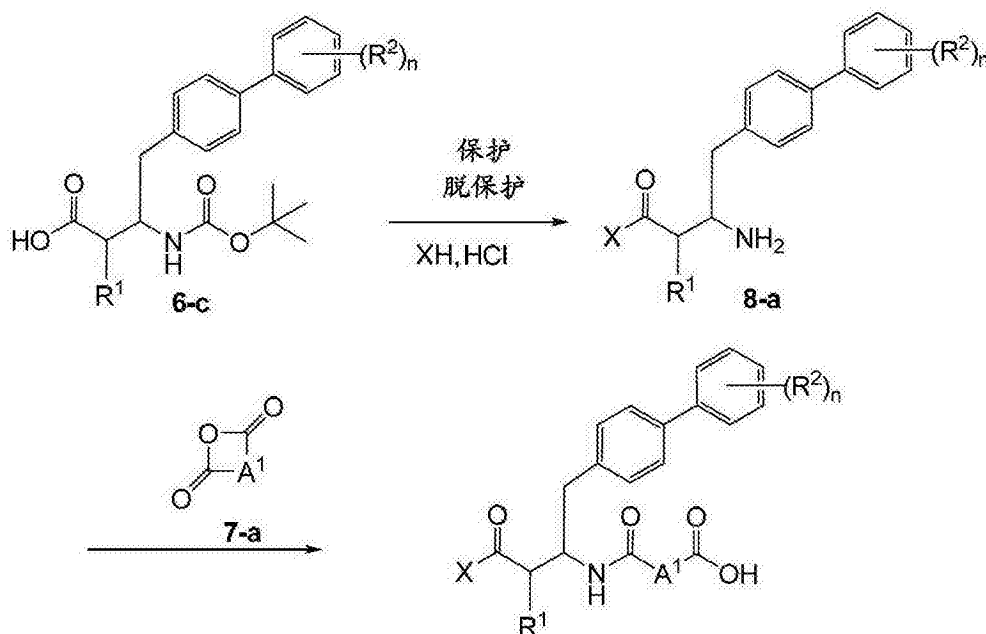
[0350]



[0351] 将式 7-a 化合物与 X^1H (其中 X^1 是 $-O-C_{1-7}$ 烷基) 反应,产生酸 7-b 或其盐。反应可以在溶剂中进行。溶剂的实例是甲苯、苯或其混合物。在一个实施方案中,溶剂是甲苯。试剂 X^1H 的实例是甲醇、乙醇、丙醇或丁醇。然后通过亚硫酰氯、草酰氯或磷酰氯反应将式 7-b 化合物转化为酰氯 6-e。

[0352] 式 I 或 III 化合物或其盐 (其中 B^1 是 $NHC(O)$, 环 C 是苯基, s 是 0, X 是 $-O-C_{1-7}$ 烷基并且 R^3 是 $A^1C(O)X^1$ 其中 X^1 是 $-OH$, 并且其中 R^1 、 A^1 、 R^2 和 n 如式 I 或 III 中定义的) 可以如流程图 8 中概述的那样合成:

[0353]



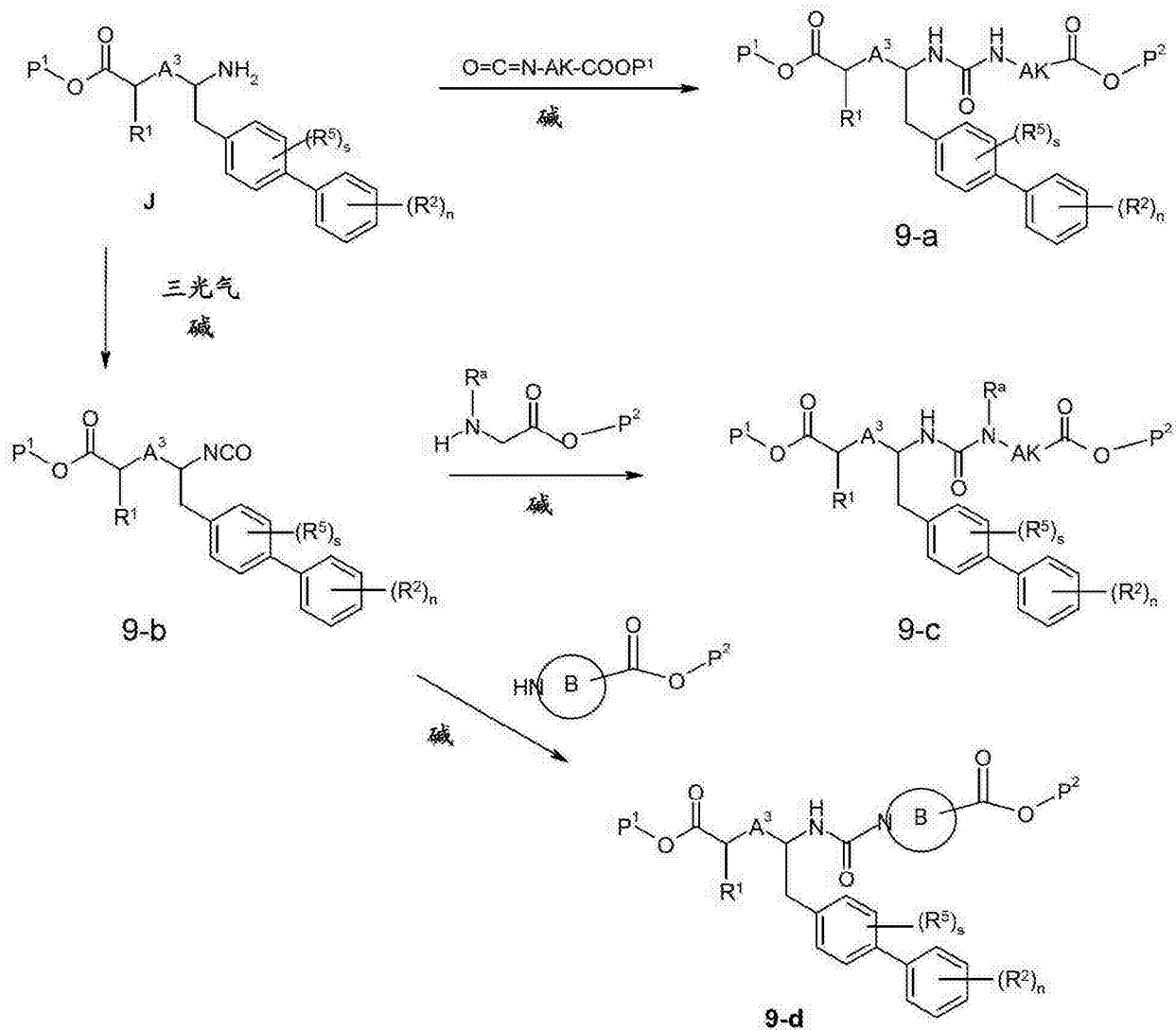
[0354] 在酸性条件下,通过与 XH 反应将式 6-c 化合物或其盐 (其中 R^1 、 R^2 和 n 如式 I 或 III 所定义的) 转化为式 8-a 化合物或其盐,其中 R^1 、 R^2 和 n 如式 I 或 III 所定义的,并且 X 是 $-O-C_{1-7}$ 烷基。 XH 的实例是甲醇、乙醇、丙醇或丁醇。

[0355] 式 6-c 化合物或其盐是如流程图 6 中描述的那样制备的。

[0356] 然后,通过与酸酐试剂 7-a 反应将化合物 8-a 转化为式 I 或 III 化合物或其盐,其中 B^1 是 NHC(O) , X 是 $-\text{O}-\text{C}_{1-7}$ 烷基并且 R^3 是 $\text{A}^1-\text{C(O)}\text{X}^1$, 其中 X^1 是 $-\text{OH}$ 。任选地在流程图 8 的最后一步中可以应用碱。碱的实例是 NaOH 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 KOH 、 LiOH 或上面中间体 H 或 I 与混合酸酐反应所描述的其它碱。在一个特别的实例中,式 8-a 化合物与式 7-a 酸酐反应是在乙酸异丙酯的存在下进行的。本发明实施例 1-1、1-2、1-4、1-5、1-6、1-10、1-14 等化合物可以根据流程图 6、7 和 8 制备。

[0357] 流程图 9 说明了式 I、II 或 III 的任意一式的化合物的合成,其中 R^3 是 $\text{A}^1-\text{C(O)}\text{X}^1$ 并且 A^1 是线性 C_{1-4} 亚烷基,其中一个碳被氮原子代替,或者 A^1 是杂环基或杂芳基。

[0358]



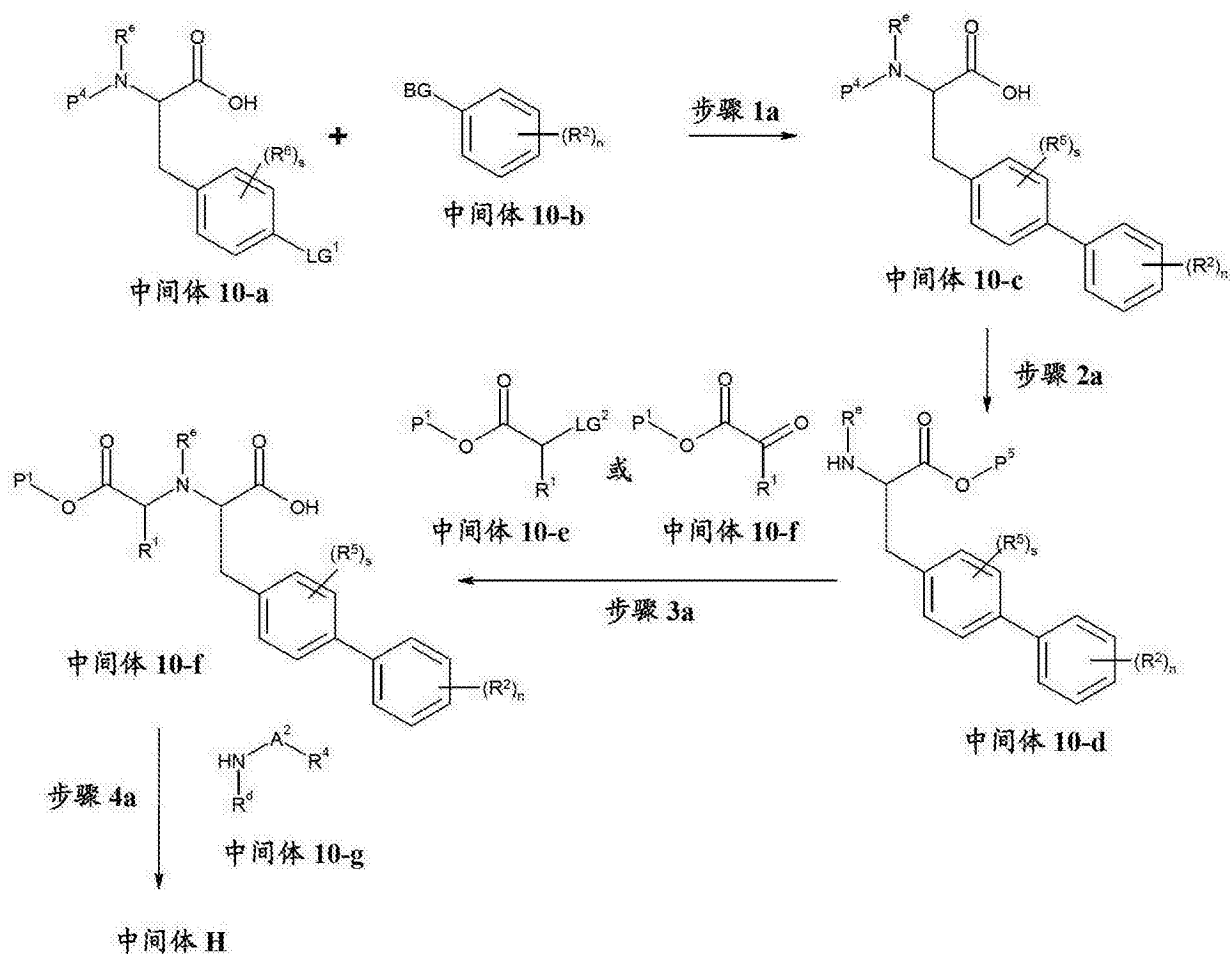
流程图 9

[0359] 式 I、II 或 III 的任意一式的化合物 (其中 R^3 是 $\text{A}^1-\text{C(O)}\text{X}^1$ 并且 A^1 是线性 C_{1-4} 亚烷基,其中一个碳被氮原子代替,通过化合物 9-a 表示) 是由中间体 J 通过与烷基异氰酸酯 (其中 P^2 是烷基或苄基并且 AK 是烷基) 在碱 (例如但不限于吡啶、三乙胺和二异丙基乙基胺) 的存在下反应而制备的。或者,将中间体 J 与试剂 (例如但不限于三光气) 在碱 (例如但不限于 NaHCO_3) 的存在下转化为异氰酸酯 9-b。通过化合物 9-c 表示的取代的类似物是通过化合物 9-b 与适合的保护的氨基酸在碱 (例如但不限于 NaHCO_3) 的存在下反应而制

备的。类似地,式 I、II 或 III 的任意一式的化合物(其中 A^1 是含有氮原子的杂环基或杂芳基,其连接到 $C(O)NH$ 酰胺键上,并且通过化合物 9-d 表示)是由化合物 9-b 与保护的环状氨基酸(其中 B 是杂环基或杂芳基并且羧酸酯基团可以连接在没有被杂原子占据的任何位置上)反应而制备的。应用碱例如但不限于 $NaOH$ 或 $LiOH$ 通过标准水解方法将化合物 9-a 至 9-d 转化为它们相应的羧酸($P^1, P^2=H$)。水解反应是在环境温度或升高的温度下进行的。当 P^1 或 P^2 是苄基时,优选的脱保护方法是在催化剂(例如但不限于钯炭)的存在下在大气压或高压下氢化。

[0360] 流程图 10 说明了中间体 H 的合成,其中 A^3 是 NR^e 。中间体 H 可以根据流程图 1 中描述的下列通用方法制备,其中 $A^1, P^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, s$ 和 n 如先前所定义的。

[0361]



流程图 10

[0362] 在步骤 1a 中,中间体 10-c 可以通过中间体 10-a 与中间体 10-b 的交叉偶联而制备的,在中间体 10-a 中, P^3 是适合的保护基,其选自但不限于叔丁氧基羰基、苄基氧基羰基、苄基甲基氧基羰基、苄基或甲氧基苄基,并且其中 LG^1 是离去基团,其选自但不限于卤素(例如溴、氯或碘)或三氟甲磺酰基氧基,在中间体 10-b 中, R^2 和 n 如先前所描述的,并且其中 BG 是适合的基团,其选自但不限于硼酸、三氟硼酸酯或硼酸酯。可以应用已知的偶联方法,包括中间体 10-a 和中间体 1-b 的 Suzuki-Miyaura 偶联,应用钯种类(例如但不限于 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(dppf)$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 或 $Pd(OAc)_2$) 和膦配体(例如 PPh_3 、 $dppf$ 、 PCy_3 或 $P(t-Bu)_3$) 和碱(例如但不限于 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 KF 、 CsF 、 $NaO-t-Bu$ 或 $KO-t-Bu$)。

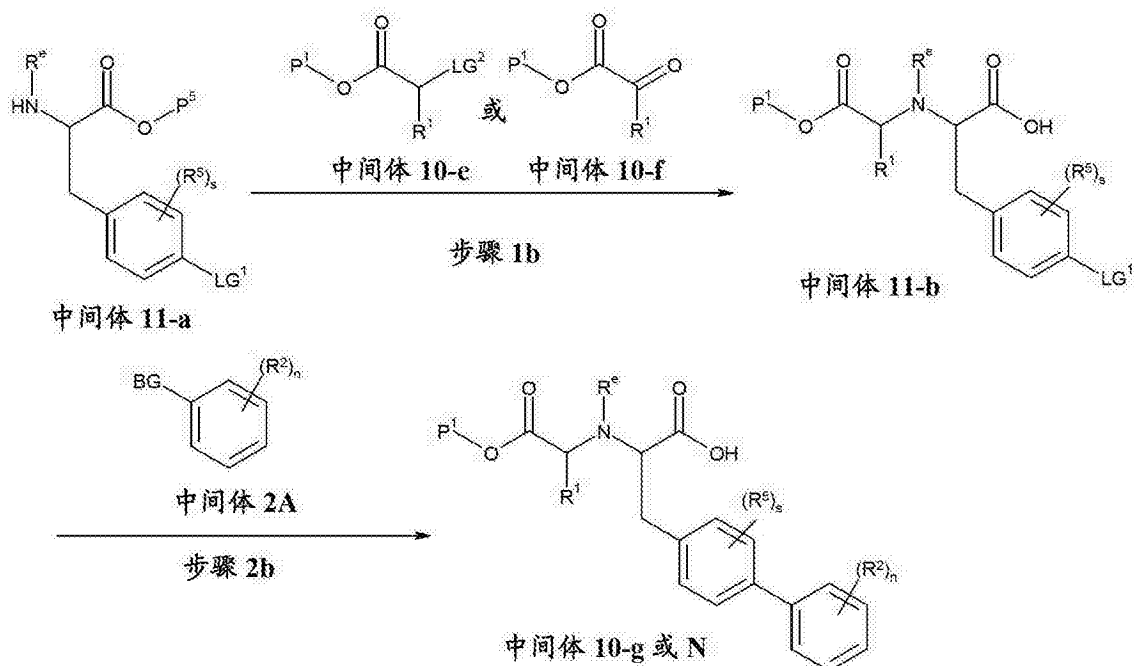
[0363] 在步骤 2a 中, 中间体 10-d 可以通过中间体 10-c (其中 P^5 是保护基, 例如但不限于叔丁基、甲基、苄基、苄基甲基、烯丙基或甲氧基苄基) 的适合保护, 随后 P^4 基团的适合脱保护而制备。例如, 在 P^4 是叔丁氧基羰基时, 脱保护可以应用 HCl 在适合的溶剂 (例如叔丁基甲基醚、THF、二噁烷和 / 或乙酸异丙酯) 中进行。

[0364] 在步骤 3a 中, 中间体 10-g 可以通过中间体 10-d (其中 R^2 、 R^5 、 R^6 、s、m 和 P^5 如先前所定义的) 与中间体 10-e (其中 R^1 和 P^1 如上面所定义的, 并且其中 LG^2 是离去基团, 其选自但不限于三氟甲磺酰基氧基、甲苯磺酰基氧基、甲磺酰基氧基、碘、溴和氯) 反应, 随后用适合的方法脱保护 P^5 而制备。例如, 当 P^5 是烯丙基时, 脱保护可以用催化量的 Pd0 (例如 $Pd(PPh_3)_4$) 在适合的溶剂中进行。或者, 中间体 10-g 可以通过中间体 10-d 与中间体 10-f (其中 R^1 和 P^1 如上面所定义的) 反应, 随后用适合的方法脱保护 P^5 而制备。可以应用已知的偶联方法, 包括中间体 10-d 与中间体 10-e 的烷基化, 应用碱例如但不限于叔胺 (例如三乙胺或 N,N-二异丙基乙基胺)、吡啶或 K_2CO_3 ; 或中间体 10-d 与中间体 10-f 的还原氨基化条件, 在条件例如在催化剂 (例如钯炭) 的存在下的氢化或在酸 (例如乙酸、TFA 或 $Ti(i-PrO)_4$) 的存在或不存在下应用还原剂 (例如 $NaBH_4$ 、 $NaBH(OAc)_3$ 或 $NaBH_3CN$) 的还原。

[0365] 在步骤 4a 中, 中间体 H 可以通过中间体 10-g (其中 P^1 、 R^1 、 R^2 、 R^e 、 R^6 、s 和 n 如先前所描述的) 与中间体 10-h (其中 A^2 、 R^4 和 R^d 是先前所描述的) 的偶联而制备。可以应用已知的偶联方法, 包括但不限于应用试剂例如三光气、羰基二咪唑、4-硝基苯基氯甲酸酯或二琥珀酰亚胺基碳酸酯将中间体 10-g 转化为相应的咪唑烷-2,5-二酮; 应用试剂例如亚硫酰氯或草酰氯将中间体 10-g 转化为相应的酰卤; 或应用试剂例如 $ClC(O)O-$ 异丁基、2,4,6-三氯苯甲酰氯或丙基膦酸酐环状三聚体 (T3P) 将中间体 10-g 转化为相应的混合酸酐, 随后咪唑烷-2,5-二酮、酰卤或混合酸酐与中间体 10-h 在碱例如叔胺 (例如三乙胺或 N,N-二异丙基乙基胺) 或 K_2CO_3 的存在或不存在下反应。或者, 在试剂例如 1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-氮杂苯并三唑或二甲基氨基吡啶的存在或不存在下, 中间体 10-g 可以与中间体 10-h 偶联, 应用肽缩合试剂, 其包括但不限于二环己基碳二亚胺 (DCC)、二异丙基碳二亚胺 (DIC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDC HCl)、苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷子基-磷鎓六氟磷酸盐 (PyBOP) 或苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-磷鎓六氟磷酸盐 (BOP)。

[0366] 流程图 11 说明了中间体 N 的合成, 其中 A^3 是 NR^e 并且环 C 是苯基。中间体 N 或 10-g 还可以根据流程图 11 中描述的下列方法制备, 其中 BG、 LG^1 、 LG^2 、 P^1 、 P^5 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^e 、s 和 n 如先前所定义的。

[0367]



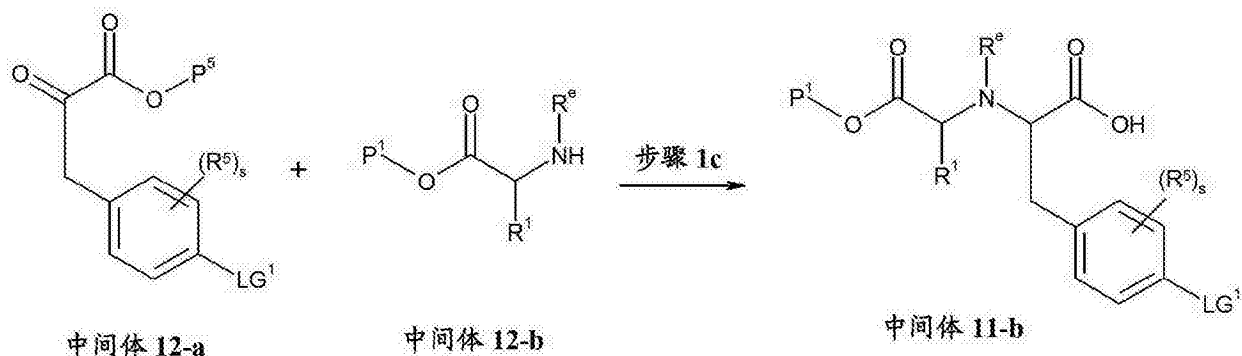
流程图 11

[0368] 在步骤 1b 中, 中间体 11-b 可以通过将中间体 11-a (其中 LG^1 、 R^5 、 R^6 、 s 和 P^5 是先前所描述的) 与中间体 10-e (其中 R^1 、 P^1 和 LG^2 如先前所描述的) 反应, 随后保护基 P^5 的适合脱保护而制备。或者, 中间体 11-b 可以通过将中间体 11-a 与中间体 10-f (其中 P^1 和 R^1 如先前所描述的) 反应, 随后保护基 P^5 的适合脱保护而制备。可以应用已知的反应方法, 包括中间体 11-a 与中间体 10-e 的烷基化, 应用碱例如但不限于叔胺 (例如三乙胺或 N,N -二异丙基乙基胺)、吡啶或 K_2CO_3 ; 或中间体 11-a 与中间体 10-f 的还原氨基化条件, 在条件例如在催化剂 (例如钯炭) 的存在下的氢化或者在酸 (例如乙酸、TFA 或 $Ti(i-PrO)_4$) 的存在或不存在下应用还原剂试剂 (例如 $NaBH_4$ 、 $NaBH(OAc)_3$ 或 $NaBH_3CN$) 的还原。

[0369] 在步骤 2b 中, 中间体 10-g 或 N 可以通过中间体 11-b (其中 LG^1 、 P^1 、 R^5 、 R^e 、 R^1 和 s 如先前所描述的) 与中间体 10-b (其中 BG 、 n 和 R^2 如先前所描述的) 的交叉偶联而制备。可以应用已知的偶联方法, 包括中间体 11-b 与中间体 10-b 的 Suzuki-Miyaura 偶联, 应用钯种类 (例如但不限于 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(dppf)$ 或 $Pd(OAc)_2$) 与膦配体 (例如 PPh_3 、 $dppf$ 、 PCy_3 或 $P(t-Bu)_3$) 和碱 (例如但不限于 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 KF 、 CsF 、 $NaO-t-Bu$ 或 $KO-t-Bu$)。

[0370] 中间体 11-b 还可以根据流程图 12 中描述的下列通用方法制备, 其中 LG^1 、 P^1 、 P^5 、 R^5 、 R^e 、 R^1 和 s 如先前所描述的。

[0371]

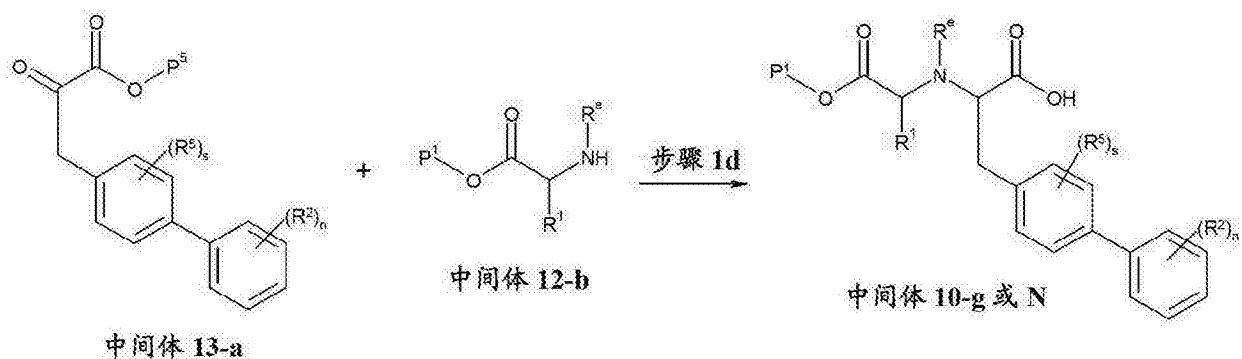


流程图 12

[0372] 在步骤 1c 中, 中间体 11-b 可以通过中间体 12-a (其中 LG^1 、 R^5 、 s 和 P^5 如先前所描述的) 与中间体 12-b (其中 P^1 、 R^6 和 R^1 如先前所描述的) 的还原氨基化而制备的。可以应用已知的还原氨基化方法, 包括条件例如但不限于在催化剂 (例如钯炭) 的存在下的氢化或在酸 (例如乙酸、TFA 或 $Ti(i-PrO)_4$) 的存在或不存在下应用试剂 (例如但不限于 $NaBH_4$ 、 $NaBH(OAc)_3$ 或 $NaBH_3CN$) 的还原。中间体 12-a 可以根据报道的方法制备。该化学作用的说明性实例在 W02006015885 中有概述。

[0373] 中间体 10-g 或 N (其中 A^3 是 NR^e 并且环 C 是苯基) 还可以根据流程图 13 中描述的下列通用方法制备, 其中 m 、 P^1 、 P^5 、 R^1 、 R^e 、 R^5 和 R^2 如先前所描述的。

[0374]

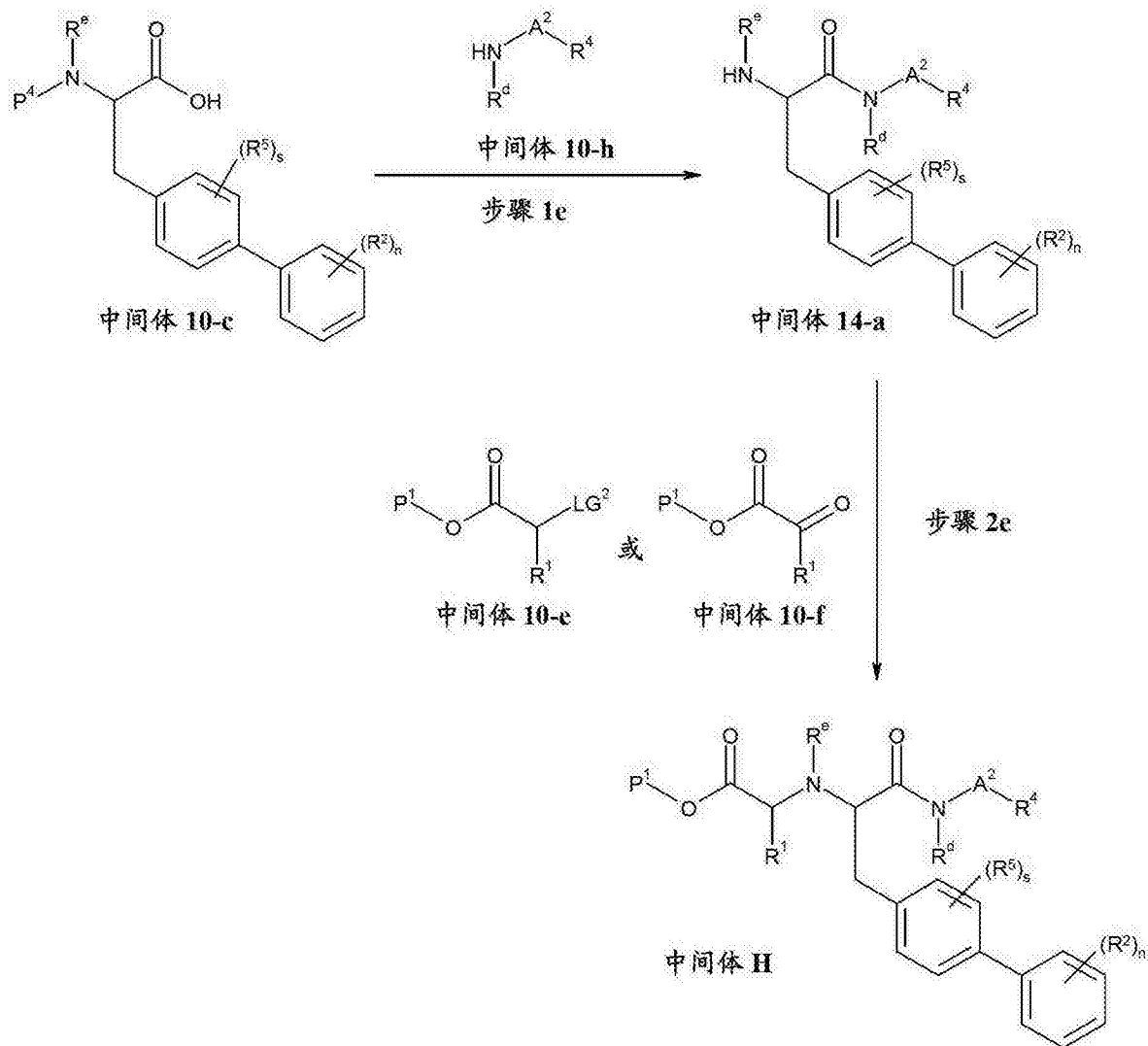


流程图 13

[0375] 在步骤 1d 中, 中间体 10-g 可以通过中间体 13-a (其中 n 、 P^5 、 R^5 、 R^e 、 s 和 R^2 如先前所描述的) 与中间体 12-b (其中 P^1 、 R^6 和 R^1 如先前所描述的) 的还原氨基化而制备。可以应用已知的还原氨基化方法, 包括条件例如但不限于在催化剂 (例如钯炭) 的存在下的氢化或在酸 (例如乙酸、TFA 或 $Ti(i-PrO)_4$) 的存在或不存在下应用试剂 (例如但不限于 $NaBH_4$ 、 $NaBH(OAc)_3$ 或 $NaBH_3CN$) 的还原。中间体 12-a 可以根据报道的方法制备。该化学作用的说明性实例在 W02006015885 中有概述。

[0376] 中间体 H (其中 A^3 是 NR^e) 还可以根据流程图 14 中描述的下列方法制备, 其中 A^2 、 LG^2 、 P^1 、 P^4 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^e 、 R^d 、 s 和 n 如先前所描述的。

[0377]



流程图 14

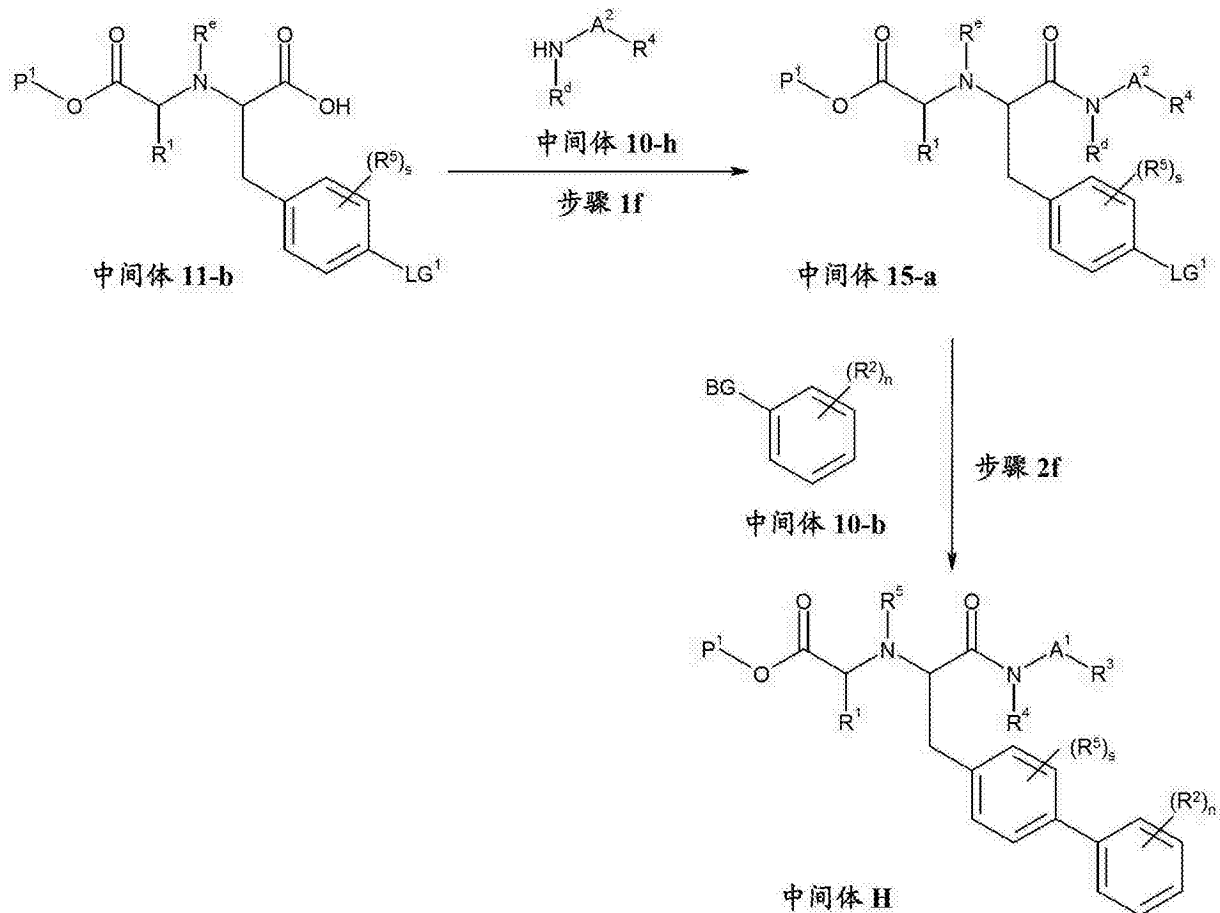
[0378] 在步骤 1e 中，中间体 14-a 可以通过中间体 10-c 与中间体 10-h 的偶联而制备。可以应用已知的偶联方法，包括但不限于应用试剂例如三光气、羰基二咪唑、4-硝基苯基氯甲酸酯或二琥珀酰亚胺基碳酸酯将中间体 10-c 转化为相应的咪唑烷-2,5-二酮，应用试剂例如亚硫酸氯或草酰氯将中间体 10-c 转化为相应的酰卤，或者应用试剂例如 ClC(O)O-异丁基氯或 2,4,6-三氯苯甲酰氯将中间体 10-c 转化为相应的混合酸酐，随后将咪唑烷-2,5-二酮、酰卤或混合酸酐与中间体 10-h 在碱例如叔胺（例如三乙胺或 N,N-二异丙基乙胺）或 K_2CO_3 的存在或不存在下反应以及 P^2 保护基的适合脱保护。或者，在试剂例如 1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-氮杂苯并三唑或二甲基氨基吡啶的存在或不存在下可以将中间体 10-c 与中间体 10-h 偶联，应用肽缩合试剂，其包括但不限于二环己基碳二亚胺 (DCC)、二异丙基碳二亚胺 (DIC)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDC HCl)、苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷子基-磷鎓六氟磷酸盐 (PyBOP) 或苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲氨基)-磷鎓六氟磷酸盐 (BOP)，随后 P^4 保护基的适合脱保护。

[0379] 在步骤 2e 中，中间体 H 可以通过将中间体 14-a 与中间体 10-e（其中 LG^2 如先前描述的）反应而制备。或者，中间体 A 可以通过将中间体 14-a 与中间体 10-f 反应而制备。可

以应用已知的反应方法,包括中间体 14-a 与中间体 10-e 的烷基化,应用碱例如但不限于叔胺(例如三乙胺或 N,N-二异丙基乙基胺)、吡啶或 K_2CO_3 ;或中间体 14-a 与中间体 10-f 的还原氨基化,在以下条件下,例如但不限于在催化剂(例如钯炭)的存在下的氢化或在酸(例如乙酸、TFA 或 $Ti(i-PrO)_4$)的存在或不存在下应用试剂例如但不限于 $NaBH_4$ 、 $NaBH(OAc)_3$ 或 $NaBH_3CN$ 的还原。

[0380] 中间体 H(其中 A^3 是 NR^e 并且环 C 是苯基)还可以根据流程图 15 中描述的下列方法制备,其中 A^2 、BG、 LG^1 、 P^1 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^e 、 R^d 、s 和 n 如先前所描述的。

[0381]



[0382]

流程图 15

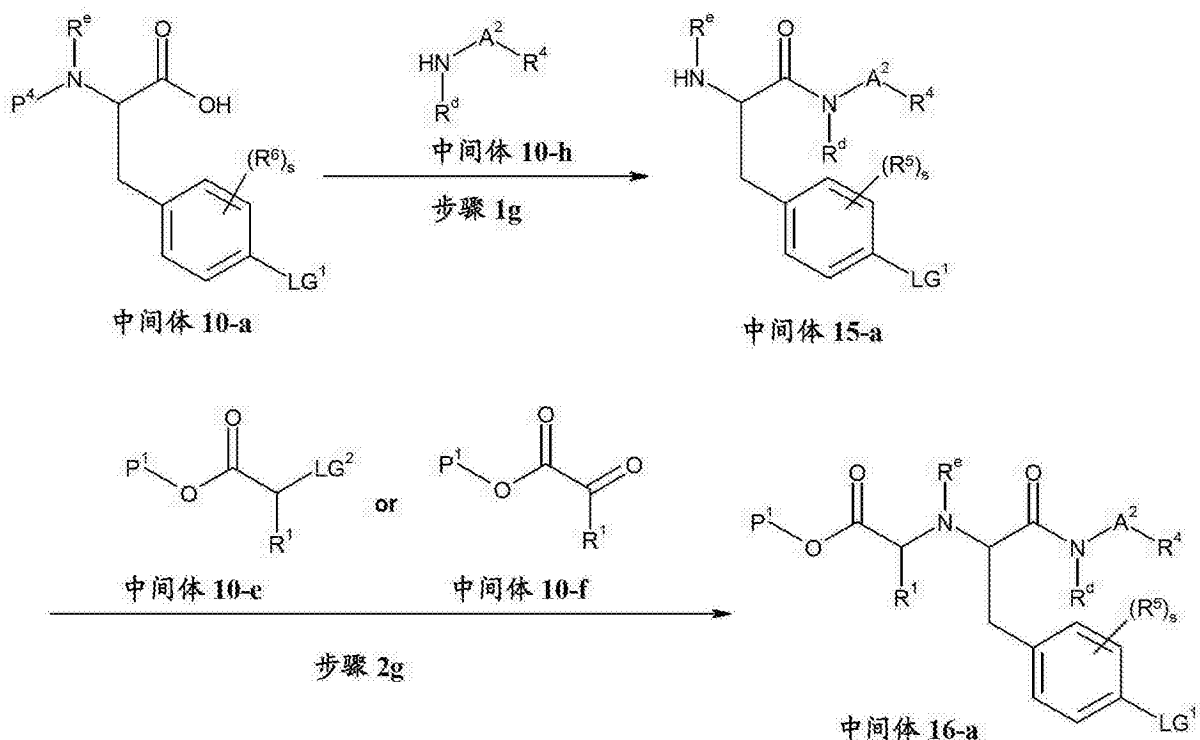
[0383] 在步骤 1f 中,中间体 15-a 可以通过将中间体 11-b(其中 LG^1 、 P^1 、 R^e 、 R^5 、s 和 R^1 如先前所描述的)与中间体 10-h 偶联而制备。可以应用已知的偶联方法,包括但不限于应用试剂例如三光气、羰基二咪唑、4-硝基苯基氯甲酸酯或二琥珀酰亚胺基碳酸酯将中间体 11-b 转化为相应的咪唑烷-2,5-二酮;应用试剂例如亚硫酰氯或草酰氯将中间体 11-b 转化为相应的酰卤;或者应用试剂例如 $ClC(O)O$ -异丁基或 2,4,6-三氯苯甲酰氯将中间体 11-b 转化为相应的混合酸酐,随后将咪唑烷-2,5-二酮、酰卤或混合酸酐与中间体 10-h 在碱例如叔胺(例如三乙胺或 N,N-二异丙基乙基胺)或 K_2CO_3 的存在或不存在下反应。或者,在试剂例如 1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-氮杂苯并三唑或二甲基氨基吡啶的存在或不存在下可以将中间体 11-b 与中间体 10-h 偶联,应用肽缩合试剂,其包括但不限于二环己基碳二

亚胺 (DCC)、二异丙基碳二亚胺 (DIC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDC HCl)、苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷基-磷⁶六氟磷酸盐 (PyBOP) 或苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-磷⁶六氟磷酸盐 (BOP)。

[0384] 在步骤 2f 中, 中间体 H 可以通过将中间体 15-a (其中 A^2 、 LG^1 、 P^1 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^d 、 n 、 s 和 R^e 如先前所描述的) 与中间体 10-b (其中 R^2 、 m 和 BG 如先前描述的) 交叉偶联而制备。可以应用已知的偶联方法, 包括中间体 15-a 与中间体 10-b 的 Suzuki-Miyaura 偶联, 应用钯种类例如但不限于 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(dppf)$ 或 $Pd(OAc)_2$ 与膦配体例如 PPh_3 、 $dppf$ 、 PCy_3 或 $P(t-Bu)_3$ 和碱例如但不限于 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 KF 、 CsF 、 $NaO-t-Bu$ 或 $KO-t-Bu$ 。

[0385] 中间体 15-a 还可以根据流程图 16 中描述的下列方法制备, 其中 A^2 、 LG^1 、 LG^2 、 P^1 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^e 、 R^d 、 s 和 n 如先前所描述的。

[0386]



流程图 16

[0387] 在步骤 1g 中, 中间体 16-a 可以通过将中间体 10A (其中 P^4 、 R^5 、 R^e 、 s 和 LG^1 如先前所描述的) 与中间体 10-h (其中 A^2 、 R^4 和 R^d 如先前所描述的) 偶联, 随后保护基 P^4 的适合脱保护而制备。可以应用已知的偶联方法, 包括但不限于应用试剂例如三光气、羰基二咪唑、4-硝基苯基氯甲酸酯或二琥珀酰亚胺基碳酸酯将中间体 10-a 转化为相应的噁唑烷-2,5-二酮; 应用试剂例如亚硫酰氯或草酰氯将中间体 10-a 转化为相应的酰卤; 或者应用试剂例如 $ClC(O)O$ -异丁基氯或 2,4,6-三氯苯甲酰氯将中间体 10-a 转化为相应的混合酸酐, 随后将噁唑烷-2,5-二酮、酰卤或混合酸酐与中间体 10-h 在碱例如叔胺 (三乙胺或 N,N -二异丙基乙基胺) 或 K_2CO_3 的存在或不存在下反应。或者, 在试剂例如 1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-氮杂苯并三唑或二甲基氨基吡啶的存在或不存在下可以将中间体 10-a 与中间体 10-h 偶联, 应用肽缩合试剂, 其包括但不限于二环己基碳二亚胺 (DCC)、二异

丙基碳二亚胺 (DIC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDC HCl)、苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷子基-磷~~鎓~~六氟磷酸盐 (PyBOP) 或苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-磷~~鎓~~六氟磷酸盐 (BOP)。

[0388] 在步骤 2g 中, 中间体 16-a 可以通过将中间体 15-a (其中 A^2 、 LG^1 、 R^4 、 R^5 、 R^e 、 s 和 R^d 如先前所定义的) 与中间体 10-e (其中 R^1 、 P^1 和 LG^2 如先前所定义的) 反应而制备。或者, 中间体 14A 可以通过将中间体 16-a (其中 A^2 、 LG^1 、 R^4 、 R^5 、 R^e 、 s 和 R^d 如先前所定义的) 与中间体 10-f (其中 R^1 和 P^1 如先前所描述的) 反应而制备。可以应用已知的反应方法, 包括应用碱例如但不限于叔胺 (例如三乙胺或 N,N -二异丙基乙基胺)、吡啶或 K_2CO_3 将中间体 16-a 与中间体 10-e 烷基化; 或中间体 16-a 与中间体 10-f 的还原氨基化, 在以下条件下: 例如但不限于在催化剂例如钯炭的存在下氢化或在酸 (例如乙酸、TFA 或 $Ti(i-PrO)_4$) 的存在或不存在下应用试剂例如但不限于 $NaBH_4$ 、 $NaBH(OAc)_3$ 或 $NaBH_3CN$ 的还原。

[0389] 通过用相应的杂芳基硼酸或酯代替苯基硼酸或酯 10-b, 中间体 H (其中环 C 是杂芳基) 可以根据流程图 10 至 16 合成。

[0390] 本发明进一步包括本发明方法的任何变通实施方案, 其中将可在其任何阶段获得的中间体产物用作原料并且进行剩余步骤, 或者其中原料在反应条件下原位形成, 或者其中反应组分以它们的盐或旋光纯对映体的形式应用。

[0391] 本发明化合物及中间体还可以根据本领域技术人员通常已知的方法相互转化。

[0392] 在另一方面, 本发明提供了包含本发明化合物或其可药用盐和一种或多种可药用载体的药物组合物, 该药物组合物用于预防、改善或治疗造影剂诱导的肾病。该药物组合物可以被配制为用于特定施用途径例如口服施用、非肠道施用和直肠施用等。此外, 本发明的药物组合物还可以被制备为固体形式 (包括但不限于胶囊剂、片剂、丸剂、颗粒剂、散剂或栓剂) 或液体形式 (包括但不限于溶液剂、混悬剂或乳剂)。药物组合物可以被进行常规制药操作例如灭菌和 / 或可以包含常规惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及辅助剂, 例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。

[0393] 药物组合物典型地是片剂或明胶胶囊剂, 其包含活性成分和

[0394] a) 稀释剂, 例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和 / 或甘氨酸;

[0395] b) 润滑剂, 例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁或钙盐和 / 或聚乙二醇; 对于片剂而言, 还有

[0396] c) 粘合剂, 例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮; 如果需要的话, 还包含

[0397] d) 崩解剂, 例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐, 或泡腾混合物; 和 / 或

[0398] e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0399] 可以根据现有技术已知的方法对片剂包膜衣或肠衣。

[0400] 口服施用的适合组合物包括片剂、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散的散剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊剂或糖浆剂或酞剂形式的有效量的本发明化合物。用于口服使用的组合物是根据药物组合物制备领域任何已知的方法来进行制备的, 并且该类组合物可以包含一种或多种试剂, 其选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂, 以提供药学美观和适口的制剂。片剂可以含有与适于制备片剂的无毒可药用赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂例如是

惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如,玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂未被包衣或通过用于延迟其在胃肠道中的崩解和吸收的已知技术进行了包衣,从而提供长久的持续作用。例如,可以使用延时材料例如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。用于口服应用的制剂可以以其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬明胶胶囊剂形式或其中活性成分与水或油性介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊剂形式存在。

[0401] 某些可注射的组合物是等渗的水性溶液剂或混悬剂,并且栓剂有利地是由脂肪乳剂或混悬剂制备的。所述组合物可以被灭菌和/或包含辅助剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外,它们还可以包含其它有治疗价值的物质。所述组合物是分别根据常规混合、制粒或包衣方法来制备的,并且包含约 0.1-75% 或包含约 1-50% 的活性成分。

[0402] 用于经皮应用的适合组合物包含有效量的本发明化合物和适合的载体。适合经皮递送的载体包括用于帮助通过宿主皮肤的药理学可接受的可吸收溶剂。例如,经皮装置为绷带形式,其包含背衬膜、包含所述化合物和任选的载体的储库、任选的用于以受控和预定的速率在长期内向宿主皮肤递送化合物的控速屏障和将该装置固定在皮肤上的工具。

[0403] 用于局部应用例如应用于皮肤和眼睛的适合组合物包括水溶液剂、混悬剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂或可喷雾制剂,例如,用于通过气雾剂等递送。该类局部递送系统特别适于皮肤应用。因此,它们特别适用于局部应用,包括现有技术中众所周知的化妆品制剂。该类制剂可以包含增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0404] 如本文所用的那样,局部应用还可以涉及吸入剂或鼻内应用。它们可以方便地以干粉形式(单独地、混合物的形式例如与乳糖的干混合物;或混合组分颗粒例如与磷脂的混合组分颗粒形式)由干粉吸入器进行递送或在使用或不使用适合抛射剂的情况下由加压的容器、泵、喷雾器、雾化器或喷洒器以喷雾剂形式递送。

[0405] 因为水可能会促进某些化合物降解,因此,本发明进一步提供了包含作为活性成分的本发明化合物的无水药物组合物和剂型。

[0406] 本发明的无水药物组合物和剂型可以用无水或低含水量的成分和低水分或低湿度条件来制备。可以制备无水药物组合物并且以维持其无水状态的方式对其进行贮存。因此,应用已知可阻止与水分接触的材料对无水组合物进行包装,从而使得它们被包括在适合的制剂药盒中。适合包装的实例包括但不限于密封的箔、塑料制品、单位剂量容器(例如,小瓶)、泡罩包装和条状包装(strip packs)。

[0407] 本发明进一步提供了包含一种或多种降低作为活性成分的本发明化合物的降解速率的试剂的药物组合物和剂型。在本文被称为“稳定剂”的该类试剂包括但不限于抗氧化剂例如抗坏血酸、pH 缓冲剂或盐缓冲剂等。

[0408] 游离形式或可药用盐形式的式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐表现出有价值的药理学性质,例如中性内肽酶 EC3.4.24.11 调节性质,例如在下一部分中提供的体外和体内试验中所表明的性质,并且因此表明它们可用于治疗、改善和/或预防造影剂诱导的肾病。

[0409] 自 1997 年在日本已将人内源性心房钠尿肽 (ANP) 输注用于急性代偿失调心力衰

竭。Morikawa 等人最近证明 48 小时 ANP 输注能使得经历心导管插入术的风险人群中 CIN 的发病率降低超过 70%(Journal of the American College of Cardiology, 第 53 卷, 第 12 期, 2009, 1040-1046)。该研究的总体临床机理也是基于外科文献中大量的其它研究, 这些研究表明 ANP 输注能降低术后肾衰竭。已经显示 ANP 在造影剂肾病的狗模型中是有效的, 并且能作为肾髓流动的调节剂以及肾小球滤过的增强剂。在前者情况下, 增加肾髓灌注将抵消已知由造影剂染料静脉循环引起的血管收缩。在后者情况下, 增加肾小球滤过将增加经肾小管的流体流量, 降低造影剂染料运输时间, 从而降低肾小管上皮细胞暴露于高毒性染料。此外, 已经表明 ANP 增强肾小球系膜和间质细胞中抗增殖和抗纤维化特性, 并且可以提供更长期的肾保护益处。NEP 抑制剂 (由于增加 ANP, 特别是肾脏中的 ANP) 被认为具有对 ANP 自身类似的益处。

[0410] 内源性心房钠尿肽 (也被称为心钠素; ANF) 在哺乳动物体内具有利尿、促尿钠排泄和血管松弛功能。天然的 ANF 肽被代谢灭活, 特别是被降解酶代谢灭活, 该降解酶被认为对应于酶中性内肽酶 (NEP) EC3. 4. 24. 11, 其还负责例如脑啡肽的代谢灭活。

[0411] 中性内肽酶 (EC3. 4. 24. 11; 脑啡肽酶; 心房肽酶 (atriopeptidase); NEP) 是在疏水性残基的氨基端裂解多种肽底物的含锌的金属蛋白酶 [参见 Pharmacol Rev, 第 45 卷, 第 87 页 (1993)]。这种酶的底物包括但不限于心房钠尿肽 (ANP, 也被称为 ANF)、脑钠尿肽 (BNP)、met- 和 leu- 脑啡肽、缓激肽、神经激肽 A、内皮素 -1 和物质 P。ANP 是有效的血管松弛剂和促尿钠排泄剂 [参见 J Hypertens, 第 19 卷, 第 1923 页 (2001)]。给正常个体输注 ANP 导致可再现的尿钠排泄和利尿作用的显著增强, 包括钠排泄分数、尿流量和肾小球滤过率的增加 [参见 J Clin Pharmacol, 第 27 卷, 第 927 页 (1987)]。然而, ANP 在循环中的半衰期短, 并且已经表明肾皮质膜中的 NEP 是降解这种肽的主要酶 [参见 Peptides, 第 9 卷, 第 173 页 (1988)]。因此, NEP 的抑制剂 (中性内肽酶抑制剂, NEPi) 应当特别增加 ANP 的肾水平从而可用于治疗、改善和 / 或预防造影剂诱导的肾病。

[0412] 证明 NEP 抑制在造影剂诱导的肾病中的作用的临床研究

[0413] 造影剂诱导的肾病通常被定义为暴露于碘化静脉内造影剂后基线肌酸酐增加 $\geq 0.5\text{mg/dL}$ 和 / 或超过基线 25%。与肌酸酐增加相关的是肾小球滤过率 (GFR) 下降。GFR 最常用方程来评价, 其应用血清肌酸酐, 即测量肌酸酐清除率。例如, 应用下列方程测量 GFR:

[0414] $\text{Cockcroft-Gault} = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重} \times (0.85 \text{ 如果是女性}) / 72 \times \text{血清肌酸酐} (\text{mg/dL})$

[0415] $\text{MDRD} (\text{修饰的膳食和肾疾病}) = 186 \times \text{血清肌酸酐}^{1.154} \times \text{年龄}^{0.203} \times (1.21 \text{ 如果是黑人}) \times (0.742 \text{ 如果是女性})$

[0416] GFR 将在概念临床试验的证明过程中测量, 所述的试验是在患有慢性慢性肾功能不全的患者中进行, 所述的患者正经历计划的心导管插入术。GFR 值用于测量造影剂诱导的肾病治疗中 NEP 抑制剂的功效。由于评价的 GFR 考虑血清肌酸酐为其参数之一, 因此它给出了造影剂诱导的肾病等级 (rate) 的一个优异的近似值。当用 NEP 抑制剂成功治疗患者时, 观察到 GFR 增加。

[0417] 在患有慢性肾功能不全患者 (其正经历心导管插入术) 的研究中以 $0.042 \mu\text{g/kg/分钟}$ 的速率进行人 ANP 输注显示出造影剂诱导的肾病发病率下降 70% (Morikawa 等人. Journal of American College of Cardiology, 第 53 卷, 第 12 期, 2009, 1040-1046)。

在该研究中没有测量 ANP 活性的生物标志物。

[0418] 设计了生物标志物研究,并且其包括在患有慢性肾功能不全的个体中输注人 ANP。所用的人 ANP 剂量等于 Morikawa 研究中所用的剂量,其显示出降低心导管插入术患者中造影剂诱导的肾病的等级的功效。ANP 输注的药物代谢动力学和生物标志物研究被设计为测量作为肾脏中 ANP 效应标志物的尿 cGMP 的增加水平。尿 cGMP 水平特别用作在首次人体研究中 NEP 抑制获得的靶标。基于生物标志物研究,然后选择 NEP 抑制剂的剂量,以实现尿 cGMP 水平,如人 ANP 输注研究中先前测量的。

[0419] 大鼠中肾功能评估

[0420] 背景

[0421] 本发明化合物(有效剂量范围 0.1-100mg/kg p. o.)对 GFR 的作用是通过 FITC-菊糖清除率方法在成年(~9 月龄)、雄性、插套管的 Sprague-Dawley 大鼠中评估的。4 至 6 只大鼠各自施用本发明的 NEP 抑制剂(有效剂量范围 0.1-100mg/kg p. o.)或其介质(1mL/kg 的 0.5% 甲基纤维素(MC)+0.1% 吐温 80)。化合物或介质施用后 30 分钟,静脉内注射 FITC-菊糖(10mg/kg)。其后采集血样 120 分钟,测量 GFR(=D/AUC,其中 D 是注射的 FITC-菊糖的剂量,并且 AUC 是 FITC-菊糖血浆浓度/时间关系从 0 至无穷下的面积)。

[0422] 方法

[0423] FITC-菊糖制备

[0424] 荧光素异硫氰酸酯(FITC)-菊糖储备液是通过如下方法制备:称量 FITC-菊糖粉末,将其加到盐水中(50mg/mL),并且在沸水中加热直至溶解。将该溶液过滤并且透析过夜,除去未结合的 FITC。第二天,再次过滤透析液,将其灭菌。

[0425] 动物准备

[0426] 研究前约 1-2 周,在异氟烷麻醉下将大鼠中植入股动脉和静脉导管。导管通过侧弯系绳/旋转系统导出,并且将装有设备的大鼠在专门的笼里饲养。

[0427] 体内操作

[0428] 在试验日,通过口服管饲法给大鼠施用 NEP 抑制剂或其介质。30 分钟后,通过静脉导管施用 FITC-菊糖(10mg/kg 静脉内推注)。在 FITC-菊糖注射后 3、7、10、15、30、60、90 和 120 分钟通过动脉导管采集血样,用于测量血浆 FITC-菊糖和化合物浓度。

[0429] 在整个试验中持续监测动脉压。

[0430] 离体分析

[0431] 将 FITC-菊糖储备液系列稀释,产生标准曲线。将给药溶液也稀释并且分析以测量注射的 FITC-菊糖的准确量。在黑色 96-孔板上用分光光度计在 485nm 激发频率和 530nm 发射频率分析血浆样品、标准样品和给药溶液。血浆和给药溶液中 FITC-菊糖的浓度是通过标准曲线的线性回归测量的。对于每个大鼠血浆浓度-时间曲线,通过 WinNonlin 得出 FITC-菊糖 AUC(0-无穷)。如注射剂量除以 AUC 计算每只动物的 GFR(FITC-菊糖清除率)。

[0432] 结果

实施例#	剂量(mg/kg)	n*	%GFR 增加
实施例 34	100	4	37
实施例 1-2	0.1	5	23
[0433] 实施例 31	0.1	5	27
实施例 3-12	1	4	32
实施例 35	1	4	22
实施例 9-7	1	4	35

[0434] * n 是每个处理的大鼠数量。

[0435] 介质处理的大鼠中 GFR 为 0.78 ± 0.02 (SEM) mL/分钟/100g 体重。相比介质处理的大鼠, NEP 抑制剂处理的大鼠中 GFR 高出 22-37%。这些结果表明在该大鼠模型中以有效剂量范围 0.1-100mg/kg p. o. 单次注射本发明的 NEP 抑制剂不仅肾脏安全, 而且增加 GFR, 从而支持人体中造影剂诱导的肾病适应证。在 NEP 抑制剂处理的大鼠和介质处理的大鼠中动脉压没有变化, 这表明化合物增加 GFR 不依赖血压变化。

[0436] 对于约 50-70kg 的个体, 用于预防、治疗和 / 或预防造影剂诱导的肾病的本发明药物组合物或组合可以是约 1-1000mg 活性成分的单位剂量, 或约 1-500mg 或约 1-250mg 或约 1-150mg 或约 0.5-100mg 或约 1-50mg 的活性成分。化合物、药物组合物或其组合的治疗有效剂量取决于个体的物种、体重、年龄及个体状况、造影剂诱导的肾病障碍的严重性。一般熟练的医师、临床医生或兽医可以容易地确定预防、治疗或抑制障碍或疾病进程所必需的各活性成分的有效量。

[0437] 以上引用的剂量性质可以在体外和体内试验中有利地使用哺乳动物例如小鼠、大鼠、狗、猴或其离体器官、组织和制备物来证明。本发明化合物可以在体外以溶液剂、例如水溶液剂的形式应用, 以及在体内经肠、非肠道、有利地经静脉内、例如作为混悬剂或在水性溶液剂中应用。体外剂量的范围可以在约 10^3 摩尔至 10^9 摩尔浓度之间。体内治疗有效量范围可以取决于施用途径为约 0.1-500mg/kg 或约 1-100mg/kg。

[0438] 用于本发明方法的化合物的活性可以通过如下体外和体内方法和 / 或通过本领域详述的如下体外和体内方法来评价。参见 A fluorescence lifetime-based assay for protease inhibitor profiling on human kallikrein7 Doering K, Meder G, Hinnenberger M, Woelcke J, Mayr LM, Hassiepen U Biomol Screen. 2009 年 1 月 ;14(1):1-9。

[0439] 特别地, 可以如下测定重组人中性内肽酶 (NEP, EC3. 4. 24. 11) 的体外抑制:

[0440] 将重组人中性内肽酶 (在昆虫细胞中表达, 并且采用标准方法纯化, 终浓度 7pM) 与多种浓度的试验化合物一起于室温在 10mM 磷酸钠缓冲液 (pH7.4) 中预温育 1 小时, 所述缓冲液含有 150mM NaCl 和 0.05%(w/v) CHAPS。通过添加合成的肽底物 Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH 至终浓度为 $0.7 \mu\text{M}$ 引发酶反应。底物水解使得通过 FLT 读数计测定的 PT14 的荧光寿命 (FLT) 增加, 如 Doering 等人 (2009) 所述。于室温下温育 1 小时 (t=60 分钟) 后测定了化合物对酶活性的作用。采用非线性回归分析软件由抑制百分数对抑制剂浓度的图计算 IC50 值, IC50 值相应于使没有抑制剂存在下测定的 FLT 值下降 50% 的抑制剂浓度。

[0441] 采用试验分析（如上文所述），根据下文提供的表 1，本发明化合物显示出抑制功效。

[0442] 表 1 化合物的抑制活性

[0443]

实施例 #	人 NEP IC ₅₀ (nM)
实施例 3-11	18
实施例 3-12	15
实施例 3-13	15
实施例 5-1	38
实施例 5-2	7
实施例 5-3	4

[0444]

实施例 5-4	3
实施例 5-5	67
实施例 5-6	42
实施例 5-7	2.3
实施例 5-8	0.7
实施例 5-9	0.5
实施例 5-10	2.7
实施例 5-11	0.7
实施例 6-1	75
实施例 8-1	56
实施例 9-1	1.1
实施例 9-6	0.5
实施例 9-5	0.07
实施例 9-7	0.4

实施例 10-1	0.2
实施例 11-1	0.8
实施例 12-1	1.2

[0445]

实施例 14-1	283
实施例 15-1	267
实施例 16-3	250
实施例 16-5	1
实施例 16-8	7.3
实施例 17	350
实施例 18-1	450
实施例 19	93
实施例 20	142
实施例 23	14

[0446]

实施例 29	0.04
实施例 29-1	0.03
实施例 29-2	0.3
实施例 32-1	0.09
实施例 32-2	0.3
实施例 32-3	11
实施例 32-4	2.4
实施例 32-5	91
实施例 32-6	0.2

实施例 32-7	0.2
实施例 36	0.3

[0447] 已经发现对于 NEP 本发明化合物的 IC₅₀ 值范围为约 0.01nM 至约 10,000nM。优选用于本发明的化合物的 IC₅₀ 等于或低于 5000nM。更优选用于本发明的化合物的 IC₅₀ 等于或低于 1000nM。

[0448] 本发明化合物可以与一种或多种其它治疗剂同时、在其之前或之后施用。本发明化合物可以通过相同或不同施用途单独施用或者与其它活性剂在同一药物组合物中一起施用。

[0449] 在一个实施方案中,本发明涉及治疗、改善或预防个体中造影剂诱导的肾病的方法,该方法包括给个体施用式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐和至少一种其它治疗剂作为组合制剂用于同时、分别或依次在治疗中使用的产品。

[0450] 用于本发明方法的作为组合制剂提供的产品包括在同一药物组合物中包含式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐和其它治疗剂的组合物,或者呈单独形式、例如药盒形式的式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐以及其它治疗剂。

[0451] 在一个实施方案中,本发明涉及治疗、改善或预防个体中造影剂诱导的肾病的方法,该方法包括给个体施用包含式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐和至少一种其它治疗剂作为组合制剂用于同时、分别或依次在治疗中使用的药物组合物。任选地,用于本发明方法的药物组合物可以包含上述可药用赋形剂。

[0452] 在一个实施方案中,本发明提供用于本发明方法的药盒,所述的药盒包含两种或多种单独的药物组合物,至少其中之一包含式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐。在一个实施方案中,药盒包含单独容纳所述组合物的装置,例如容器、分开的瓶或分隔箔袋。这类药盒的实例有如通常用于包装片剂、胶囊剂等的泡罩包装。

[0453] 本发明的药盒可以用于施用不同的剂型,例如口服和非肠道剂型,用于在不同的剂量间隔施用单独的组合物或者相对于一种独立的组合物逐渐增加另一种独立的组合物。为了增加便利性,本发明的药盒通常含有施用说明书。

[0454] 在本发明的组合治疗中,本发明化合物和其它治疗剂可以通过相同或不同的制造商来制备和 / 或配制。而且,本发明化合物和其它治疗剂可以 (i) 在将组合产品发放给医师之前 (例如当药盒包含本发明化合物和其它治疗剂时); (ii) 通过医生自己 (或在医师的指导下) 在临施用前; (iii) 由患者自己、例如在依次施用本发明化合物和其它治疗剂期间被带入组合治疗中。

[0455] 因此,本发明提供了式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐在治疗、改善或预防造影剂诱导的肾病中的用途,其中制备药物与另外的治疗剂一起施用。本发明还提供了另外的治疗剂在治疗、改善或预防造影剂诱导的肾病中的用途,其中药物是与式 I、II、II-A 至 II-S、III-A 至 III-T、IV 和

IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用一起施用的。

[0456] 本发明还提供了式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐,其用于治疗、改善或预防造影剂诱导的肾病的方法中,其中制备式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐用于与另外的治疗剂一起施用。本发明还提供了另外的治疗剂,其用于治疗、改善或预防造影剂的方法中,其中制备其它治疗剂与式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐一起施用。

[0457] 本发明还提供了式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐,其用于治疗、改善或预防造影剂诱导的肾病的方法中,其中式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐与另外的治疗剂一起施用。本发明还提供了另外的治疗剂,其用于治疗、改善或预防造影剂诱导的肾病的方法中,其中其它治疗剂与式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐一起施用。

[0458] 本发明还提供了式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐在治疗、改善或预防造影剂诱导的肾病中的用途,其中患者先前(例如 24 小时内)已经用另外的治疗剂治疗。本发明还提供了另外的治疗剂在治疗、改善或预防造影剂诱导的肾病中的用途,其中患者先前(例如 24 小时内)已经用式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或其可药用盐治疗。

[0459] 在一个实施方案中,其它治疗剂选自:腺苷-受体拮抗剂、钙通道阻滞剂、抗氧化剂、抗细胞凋亡剂、MAP 激酶抑制剂、前列环素或前列环素类似物、内皮素受体拮抗剂、铁螯合剂和多巴胺受体激动剂。

[0460] 术语与第二种活性剂或治疗“组合”包括共同施用本发明化合物(例如式 I、II、II-A 至 II-S、III、III-A 至 III-T、IV 和 IV-A 至 IV-D 的任意一式的化合物或本文描述的其它化合物)与第二种活性剂或治疗,首先施用本发明化合物,随后施用第二种活性剂或治疗,以及首先施用第二种活性剂或治疗,随后施用本发明化合物。

[0461] 术语“第二种活性剂”包括本领域已知用于治疗、预防或减轻造影剂诱导的肾病症状的任何活性剂。

[0462] 第二种活性剂的实例包括腺苷-受体拮抗剂、钙通道阻滞剂、抗细胞凋亡剂、抗氧化剂、MAP 激酶抑制剂、前列环素或前列环素类似物、内皮素受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂或其可药用盐。

[0463] 术语“腺苷-受体拮抗剂”包括甲基黄嘌呤、黄嘌呤生物碱和其它黄嘌呤衍生物或其可药用盐。实例包括茶碱和咖啡因。

[0464] 术语“抗细胞凋亡剂”包括已知或假定通过多种细胞途径防止程序性细胞死亡的任何药物。实例包括 N-乙酰基胱氨酸、3-[5-氨基-4-(3-氰基苯甲酰基)-吡啶-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺或其可药用盐。

[0465] 术语“抗氧化剂”包括已知或假定通过多种细胞途径防止活性氧类别增长的任何药物。实例包括维生素 E、多酚、N-乙酰基胱氨酸、谷胱甘肽或其可药用盐。

[0466] 术语“MAP 激酶抑制剂”包括已知或假定抑制促细胞分裂原活化的蛋白激酶活性的

任何药物。实例包括 PCT 申请号 W02005/009973 的化合物。申请的化合物的实例是：

[0467] 3-(5-氨基-4-苯甲酰基-吡唑-1-基)-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺；

[0468] 3-[5-氨基-4-(3-碘-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺；

[0469] 3-[5-氨基-4-(3-羟基甲基-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺；

[0470] 3-[5-氨基-4-(3-羟基-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺；

[0471] 3-[5-氨基-4-(4-甲基-苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺；和

[0472] 3-[5-氨基-4-(3-氰基苯甲酰基)-吡唑-1-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺，

[0473] 或其可药用盐。

[0474] MAP 激酶抑制剂的其它实例包括达马莫德 (Doramapimod) (BIBR-796)、VX-702、他匹莫德 (Talmapimod) (SCI0-469)、GSK-1120212、BAY-86-9766 和 MSC-1936369B。

[0475] 术语“前列环素或前列环素类似物”包括类花生酸和其合成的类似物。实例包括依前列醇、trepostinil、伊洛前列素、西洛前列素 (ciloprost) 或其可药用盐。

[0476] 术语“内皮素拮抗剂”包括已知或假定防止内皮素受体结合或者直接或间接活化内皮素受体信号传导的任何药物。实例包括 avosentan、波生坦、sixtasentan、安立生坦 (ambrisentan)、阿曲生坦、tazosentan 或其可药用盐。间接失活内皮素受体信号传导的实例包括松弛素或其可药用盐。

[0477] 术语“多巴胺受体激动剂”包括已知或假定活化多巴胺 G-蛋白受体的任何药物。实例包括多巴胺、非诺多泮、溴隐亭、培高利特、罗匹尼罗、普拉克索、吡贝地尔、罗替戈汀或其可药用盐。

[0478] 术语“钙通道阻滞剂 (CCB)”包括二氢吡啶 (DHPs) 和非-DHPs (例如地尔硫草型和维拉帕米型 CCBs)。实例包括氨氯地平、非洛地平、瑞司啶 (ryosidine)、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼古地平、尼鲁地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平和尼伐地平，并且优选是非 DHP 代表药，其选自氟桂利嗪、普尼拉明、地尔硫草、芬地林、戈洛帕米、米贝拉地尔、阿尼帕米、噻帕米和维拉帕米或其可药用盐。

[0479] 术语“铁螯合剂”包括去铁酮 (deferipone)。

[0480] 特别感兴趣的第二种活性剂包括 MAP 激酶抑制剂或内皮素拮抗剂。

[0481] 本发明的例证：

[0482] 以下实施例用于解释本发明，而不解释为限制本发明。温度以摄氏度给出。若无另外指出，所有蒸发在减压下、优选在约 15mm Hg 至 100mmHg (=20-133mbar) 下进行。终产物、中间体和原料的结构通过标准分析方法例如微量分析和光谱表征如 MS、IR、NMR 来确定。所用缩略语是本领域常规的那些。

[0483] 用于合成本发明化合物的所有原料、结构单元、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂可自商业途径获得，或者可以通过本领域技术人员已知的有机合成方法来制备

(Houben-Weyl, 第 4 版, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第 21 卷)。而且, 本发明化合物可以通过本领域技术人员已知的有机合成方法如以下实施例中所示的那样来制备。

[0484] 本发明的例证:

[0485] 用于合成本发明化合物的所有原料、结构单元、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂可自商业途径获得, 或者可以通过本领域技术人员已知的有机合成方法来制备 (Houben-Weyl, 第 4 版, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第 21 卷)。而且, 本发明化合物可以通过本领域技术人员已知的有机合成方法如以下实施例中所示的那样来制备。

[0486] 以下实施例用于解释本发明, 而不解释为限制本发明。温度以摄氏度给出。若无另外指出, 所有蒸发在减压下、优选在约 15mm Hg 至 100mmHg (=20-133mbar) 下进行。终产物、中间体和原料的结构通过标准分析方法例如微量分析和光谱表征如 MS、IR、NMR 来确定。所用缩略语是本领域常规的那些。发现实施例 5-1 至 15-3 中的化合物对 NEP 的 IC_{50} 值范围为约 0.01nM 至约 10,000nM。

[0487] 缩略语:

[0488]

ATP: 腺苷 5'-三磷酸	AS: 醛固酮合酶
Alloc: 烯丙基氧基羰基	BOC: 叔丁基羰基
BOP: 苯并三唑-1-基氧基)三(二甲氨基)磷脲六氟磷酸盐	BINAP: 外消旋 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
BOPCl: 双(2-氧代-3-咪唑烷基)-次磷酰氯	HBTU: 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲脲-六氟磷酸盐
br: 宽	bs: 宽单峰
Ac: 乙酰基	Atm: 大气压
Aq: 水性的, 含水的	calcd: 计算的
Bn: 苄基	Cbz: 苄基氧基羰基
Bu, i-bu 和 t-Bu: 丁基, 异丁基和叔丁基	Pr 和 i-Pr: 丙基和异丙基
CDI: 1,1'-羰基二咪唑	COD: 1,5-环辛二烯
DBU: 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯	DCC: 1,3-二环己基碳二亚胺
DIAD: 偶氮二甲酸二异丙酯	DAST: (二乙基氨基)硫三氟化物
d: 二重峰; dd: 双二重峰	DCM: 二氯甲烷
DIEA: 二乙基异丙基胺	DME: 1,4-二甲氧基乙烷
DMF: N,N-二甲基甲酰胺	DMSO: 二甲亚砜
DIPEA: N,N-二异丙基乙基胺	DMAP: N,N-二甲基氨基吡啶

[0489]

Dppb: 1,2-双(二苯基膦基)丁烷	Dppe: 1,2-双(二苯基膦基)乙烷
DAD: 二极管阵列检测器	DTT: 二硫苏糖醇
DPPA: 二苯基磷酰基叠氮化物	EDCI、EDIC: N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
EDTA: 乙二胺四乙酸	ESI: 电喷雾离子化
Et 和 EtOAc: 乙基和乙酸乙酯	EDC: N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
FITC: 异硫氰酸荧光素	HPLC-RT: 保留时间
HATU: O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐	HOBt: 1-羟基-7-氮杂苯并三唑
HPLC: 高压液相色谱	LC 和 LCMS: 液相色谱和液相色谱质谱联用
H: 小时	HOAt: 1-羟基-7-氮杂苯并三唑
IR: 红外	LDA: 二异丙基酰胺锂
KHMDS: 双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾	LHMDS: 双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂
LTA: 四乙酸铅	NHMDS: 双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠
MeOD: 甲醇-d4	MeOH: 甲醇
MS: 质谱	m: 多重峰
min: 分钟	m/z: 质荷比
Ms: 甲磺酰基	Me: 甲基
M 和 mM: 摩尔和毫摩尔	Mg: 毫克
MC: 甲基纤维素	n.d.: 未测定
Ph: 苯基	NMR: 核磁共振
ppm: 百万分率	Pr 和 iPr: 丙基和异丙基

[0490]

PyBOP: 苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷子基磷脲六氟磷酸盐	Pd/C: 钯碳
PS: 聚合物支持的	RT: 室温
PIDA: 碘苯双(三氟乙酸酯)	PIFA: 碘苯二乙酸酯
RP: 反相	SEM: 平均值的标准误差
s: 单峰; t: 三重峰; q: 四重峰	Ts: 甲苯磺酰基
TFA: 三氟乙酸	THF: 四氢呋喃
TEA: 三乙胺	PMBCl: 对-甲氧基苄基氯
Tf: 三氟甲磺酸盐(酯)	tBu: 叔丁基
TLC: 薄层色谱	Tris·HCl: 氨基三(羟基甲基)甲烷盐酸盐
μ L, mL 和 L: 微升、毫升和升	TMS: 三甲基甲硅烷基 TMSCl: 三甲基甲硅烷基氯
WSC: 水溶性碳二亚胺(N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺	UV: 紫外
Wt: 重量	

[0491] 测定保留时间的条件如下:

[0492] HPLC 条件 A:

[0493] 柱子: INERTSIL C8-3, $3 \mu\text{m} \times 33\text{mm} \times 3.0\text{mm}$, 于 40°C

[0494] 流速: 2mL/ 分钟

[0495] 流动相: A) 5mM HCOONH_4 水溶液, B) MeOH/ CH_3CN (1/1, v/v)

[0496] 梯度: 2 分钟内由 5%A 至 95%B 的线性梯度

[0497] 检测: DAD-UV, 于 210-400nm

[0498] HPLC 条件 B:

[0499] 柱子: INERTSIL C8-3, $3 \mu\text{m} \times 33\text{mm} \times 3.0\text{mm}$, 于 40°C

[0500] 流速: 2mL/ 分钟

[0501] 流动相: A) 5mM HCOONH_4 水溶液, B) MeOH/ CH_3CN (1/1, v/v)

[0502] 梯度: 2 分钟内由 40%A 至 95%B 的线性梯度

[0503] 检测: DAD-UV, 于 200-400nm

[0504] HPLC 条件 C:

[0505] 柱子: INERTSIL C8-3, $3 \mu\text{m} \times 33\text{mm} \times 3.0\text{mm}$, 于 40°C

[0506] 流速: 2mL/ 分钟

[0507] 流动相: A) (5mM $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$) / 水, B) MeOH/ CH_3CN (1/1, v/v)

- [0508] 梯度 :2 分钟内由 5 至 95%B 的线性梯度
- [0509] 检测 :DAD-UV, 于 200-400nm
- [0510] HPLC 条件 D:
- [0511] 柱子 :INERTSIL C8-3, 3 μ m \times 33mm \times 3.0mm, 于 40 $^{\circ}$ C
- [0512] 流速 :2mL/ 分钟
- [0513] 流动相 :A) 0.1% 甲酸水溶液, B) MeOH/CH₃CN(1/1, v/v)
- [0514] 梯度 :2 分钟内由 5%B 至 95%B 的线性梯度
- [0515] 检测 :DAD-UV, 于 200-400nm
- [0516] HPLC 条件 E:
- [0517] 柱子 :Inertsil C8-3, 3 μ m \times 33mm \times 3.0mm, 于 40 $^{\circ}$ C
- [0518] 流速 :2mL/ 分钟
- [0519] 流动相 :A) 甲醇 / 乙腈 (1/1, v/v), B) 5mM HCOONH₄水溶液
- [0520] 梯度 :2 分钟内由 40%B 至 95%A 的线性梯度
- [0521] 检测 :UV, 于 214nm
- [0522] HPLC 条件 F:
- [0523] 柱子 :INERTSIL C8-3, 3 μ m \times 33mm \times 3.0mm, 于 40 $^{\circ}$ C
- [0524] 流速 :2mL/ 分钟
- [0525] 流动相 :H₂O(5mM NH₄+HCOO⁻)
- [0526] 梯度 :2 分钟内由 5% 至 95%MeCN 的线性梯度
- [0527] 检测 :DAD-UV, 于 200-400nm
- [0528] HPLC 条件 G:
- [0529] 柱子 :INERTSIL C8-3, 3 μ m \times 33mm \times 3.0mm, 于 40 $^{\circ}$ C
- [0530] 流速 :2mL/ 分钟
- [0531] 流动相 :0.1% 甲酸
- [0532] 梯度 :2 分钟内由 5% 至 95%MeCN/MeOH 的线性梯度
- [0533] 检测 :UV, 于 215nm
- [0534] HPLC 条件 H:
- [0535] 柱子 :Inertsil C8-3, 3 μ m \times 33mm \times 3.0mm, 于 40 $^{\circ}$ C
- [0536] 流速 :2mL/ 分钟
- [0537] 流动相 :A) H₂O(5mM NH₄+HCOO⁻), B) 50%MeOH/50%MeCN
- [0538] 梯度 :2 分钟内由 40%B 至 95%B 的线性梯度
- [0539] 检测 :UV, 于 214nm
- [0540] HPLC 条件 I:
- [0541] 柱子 :INERTSIL C8-3, 3 μ m \times 33mm \times 3.0mm, 于 40 $^{\circ}$ C
- [0542] 流速 :2mL/ 分钟
- [0543] 流动相 :A) 0.5mM 甲酸铵, 在 H₂O 中 ;B) 50%MeOH, 在 CH₃CN 中
- [0544] 梯度 :2 分钟内由 5%B 至 95%B 的线性梯度
- [0545] 检测 :DAD-UV, 于 210-400nm
- [0546] HPLC 条件 J:

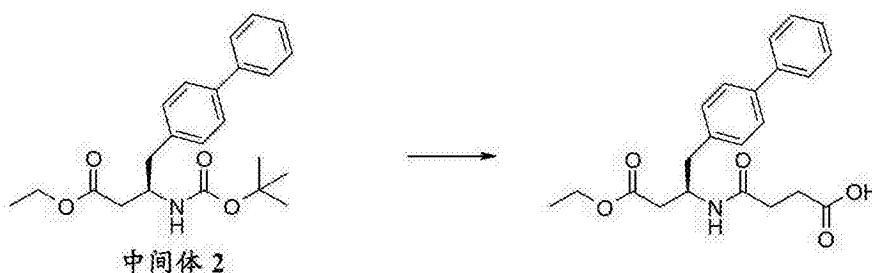
- [0547] 柱子:INERTSIL C8-3, 3 μ m \times 33mm \times 3.0mm, 于 40 $^{\circ}$ C
 [0548] 流速:2mL/分钟
 [0549] 流动相:A)0.5mM 甲酸铵,在 H₂O 中 ;B)50%MeOH,在 CH₃CN 中
 [0550] 梯度:2 分钟内由 40%B 至 95%B 的线性梯度
 [0551] 检测:DAD-UV,于 210-400nm
 [0552] HPLC 条件 K:

- [0553] 柱子:INERTSIL C8-3, 3 μ m \times 33mm \times 3.0mm, 于 40 $^{\circ}$ C
 [0554] 流速:2mL/分钟
 [0555] 流动相:A)0.1% 甲酸,在 H₂O 中 ;B)50%MeOH,在 CH₃CN 中
 [0556] 梯度:2 分钟内由 40%B 至 95%B 的线性梯度
 [0557] 检测:DAD-UV,于 210-400nm

[0558] 应用两种二维 NMR 测定相对立体化学。在反应条件下,具有联苯基-甲基外消旋的立体中心将是个意外。因此,基于相对立体化学和具有联苯基(bisphenyl)-甲基的立体中心的绝对立体化学来测定绝对立体化学。

[0559] 实施例 1-1:(R)-4-(1-(联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸的合成

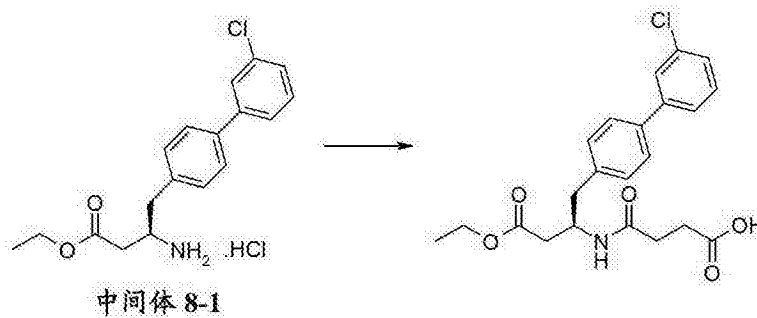
[0560]



[0561] 在室温下,向(R)-乙基-4-(联苯-4-基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸酯(230.1mg,0.600mmol)中加入 HCl 的 1,4-二噁烷溶液(3.00mL,12.00mmol)。搅拌 1 小时后,将反应混合物减压浓缩,得到(R)-3-氨基-4-联苯-4-基-丁酸乙酯盐酸盐。将(R)-3-氨基-4-联苯-4-基-丁酸乙酯盐酸盐、琥珀酸酐(72.1mg,0.720mmol)和 DIPEA(0.126mL,0.720mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液搅拌 1 小时。用 10% 柠檬酸水溶液猝灭反应并且用二氯甲烷萃取。分离有机层并且减压浓缩。将获得的残留物通过 CN- 修饰的硅胶快速柱色谱(洗脱液:庚烷/EtOAc=100:0 至 0:100)和 RP-HPLC(SunFire C18, H₂O(0.1%TFA)/CH₃CN)纯化,得到(R)-4-(1-(联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸(148.2mg)。HPLC 保留时间=1.64 分钟(条件 A);MS(m+1)=384.1;¹H NMR(400MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 1.21(t, J=7.07Hz, 3H) 2.31-2.39(m, 2H) 2.40-2.56(m, 4H) 2.77-2.92(m, 2H) 4.08(q, J=7.24Hz, 2H) 4.33-4.48(m, 1H) 6.62(d, J=8.34Hz, 1H) 7.30(d, J=8.08Hz, 2H) 7.32-7.39(m, 1H) 7.41-7.49(m, 2H) 7.54-7.60(m, 2H) 7.60-7.67(m, 2H) 10.02(br. s., 1H)。

[0562] 实施例 1-2:(R)-4-(1-(3'-氯联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸的合成

[0563]



[0564] 将 (R)-3-氨基-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸乙酯盐酸盐 (400mg, 1.13mmol)、琥珀酸酐 (136mg, 1.36mmol) 和 DIPEA (0.237mL, 1.36mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液搅拌 2.5 小时。用 1M HCl 水溶液猝灭反应并且用二氯甲烷萃取。分离有机层并且减压浓缩。将产生的残留物通过制备型 HPLC 纯化,应用 20%MeCN/水 (0.1%TFA) 至 100%MeCN 的梯度,得到 (R)-4-(1-(3'-氯联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸 (255mg)。HPLC 保留时间=1.15 分钟 (条件 B);MS(m+1)=418.0;¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.29 (t, J=7.08Hz, 3H) 2.46-2.58 (m, 4H) 2.64-2.67 (m, 2H) 2.87 (ABX 的 A, J_{ab} =13.6Hz, J_{ax} =7.8Hz, 1H) 2.99 (ABX 的 B, J_{ab} =13.6Hz, J_{bx} =6.6Hz, 1H) 4.12-4.24 (m, 2H) 4.47-4.55 (m, 1H) 6.50 (br d, J=8.8Hz, 1H) 7.24-7.37 (m, 4H) 7.43-7.46 (m, 1H) 7.48-7.52 (m, 2H) 7.55-7.56 (m, 1H)。

[0565] 手性 HPLC 保留时间=3.59 分钟。柱子:Daicel CHIRALPAK AD-H(4.6 \times 100mm);流速=1mL/分钟;洗脱液:EtOH(含 0.1%TFA)/庚烷=4/6。

[0566] 应用实施例 1-2 中描述的类似方法制备下列化合物:

[0567]

实施例#	产物	原料	条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 1-3	<p>(R)-4-(4-(苄基氧基)-1-(3'-氯联苯-4-基)-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸</p>	<p>中间体 8-4</p>	 DIPEA 、DCM、 RT	1.37 分钟 (B)	480.2

[0568]

实施例 1-4			 吡啶、 RT	1.32 分钟 (C)	490.2
实施例 1-5			 DIPEA DCM、 RT	1.52 分钟 (B)	506.4

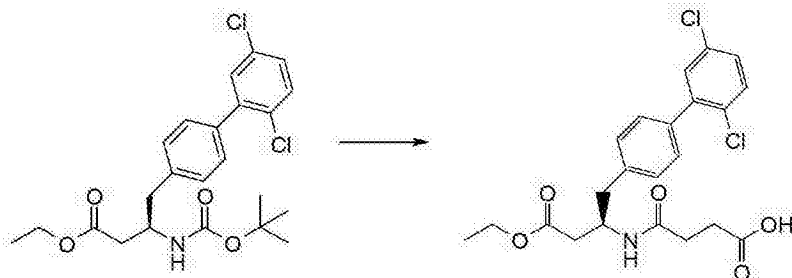
[0569] 实施例 1-3 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm2.41-2.45(m, 2H)2.50-2.64(m, 4H)2.81-2.87(m, 1H)2.95-3.00(m, 1H)4.49-4.56(m, 1H)5.12(AB 的 A, J=12.1Hz, 1H)5.18(AB 的 B, J=12.1Hz, 1H)6.39(d, J=8.1Hz, 1H)7.18-7.54(m, 13H)。

[0570] 实施例 1-4 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm1.22-1.25(t, J=7.07Hz, 3H), 2.61-2.63(m, 2H), 2.91(d, J=7.07Hz, 2H), 4.09(q, J=7.07Hz, 2H), 4.52-4.59(m, 1H), 7.32-7.34(m, 3H), 7.04(t, J=7.83Hz, 1H), 7.52-7.56(m, 3H), 7.59(t, J=2.02Hz, 1H)。

[0571] 实施例 1-5 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm2.03-2.13(m, 2H), 2.44(t, J=6.3Hz, 2H), 2.64(t, J=6.6Hz, 2H), 2.70(dd, J=16.2, 5.6Hz, 1H), 2.78(dd, J=16.2, 5.1Hz, 1H), 2.83-2.98(m, 5H), 3.04(dd, J=13.9, 6.8Hz, 1H), 4.57-4.69(m, 1H), 6.51(d, J=8.8Hz, 1H), 6.79(d, J=8.1, 2.3Hz, 1H), 6.90(d, J=1.8Hz, 1H), 7.18(d, J=8.1Hz, 1H), 7.26-7.31(m, 3H), 7.34(t, J=7.7Hz, 1H), 7.43(dt, J=7.3, 1.5Hz, 1H), 7.49(d, J=8.1Hz, 2H), 7.54(t, J=1.8Hz, 1H), 9.34(br. s., 1H)。

[0572] 实施例 1-6 : (R)-4-(1-(2', 5'-二氯联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸的合成

[0573]

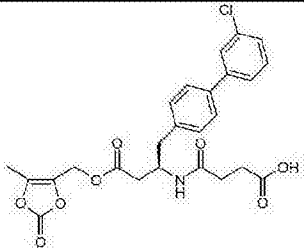
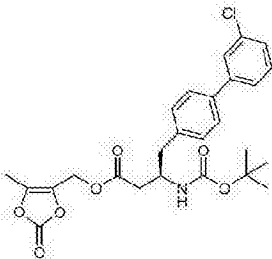
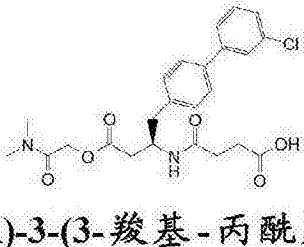
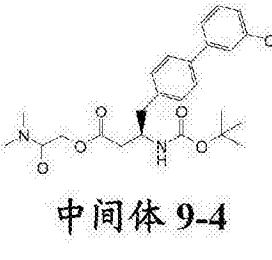
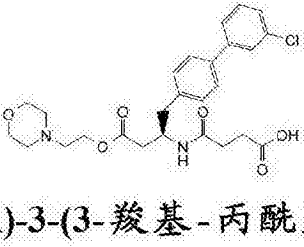
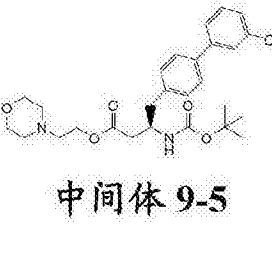


[0574] 在室温下, 向 (R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(2', 5'-二氯联苯-4-基) 丁酸乙酯 (中间体 11 : 1.09g, 2.33mmol) 中加入 4M HCl 的 1,4-二噁烷溶液 (5.81mL, 23.3mmol)。搅拌 2 小时后, 将反应混合物减压浓缩, 得到 (R)-3-氨基-4-(2', 5'-二氯联苯-4-基) 丁酸乙酯盐酸盐。接着, 将产物、琥珀酸酐 (280mg, 2.80mmol) 和 DIPEA (0.489mL, 2.80mmol) 的

二氯甲烷 (15mL) 溶液搅拌 2 小时。用 1M HCl 水溶液猝灭反应并且用二氯甲烷萃取。分离有机层并且减压浓缩。将产生的残留物通过制备型 HPLC 纯化,应用 20%MeCN/ 水 (0.1%TFA) 至 100%MeCN 的梯度,得到 (R)-4-(1-(2',5'-二氯联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸 (553mg),为白色固体;HPLC 保留时间=1.02 分钟(条件 B); MS(m+1)=452.14; ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.29(t, J=7.2Hz, 3H) 2.47-2.67(m, 6H) 2.89 (ABX 的 A, J_{ab} =13.7Hz, J_{ax} =7.8Hz, 1H) 3.00 (ABX 的 B, J_{ab} =13.7Hz, J_{bx} =6.7Hz, 1H) 4.12-4.24 (m, 2H) 4.49-4.57 (m, 1H) 6.53 (br d, J=8.8Hz, 1H) 7.23-7.26 (m, 3H) 7.32-7.40 (m, 4H)。

[0575] 应用实施例 1-6 中描述的类似方法制备下列化合物:

[0576]

实施例	产物	原料	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 1-7	 <p>(R)-3-(3-羧基-丙酰基 氨基)-4-(3'-氯-联苯-4- 基)-丁酸 5-甲基-2-氧代 -[1,3]间二氧杂环戊烯 -4-基甲酯</p>	 <p>中间体 9-3</p>	1.12 分钟 (B)	502.2
实施例 1-8	 <p>(R)-3-(3-羧基-丙酰基 氨基)-4-(3'-氯-联苯-4- 基)-丁酸二甲基氨基甲 酰基甲酯</p>	 <p>中间体 9-4</p>	0.89 分钟 (B)	475.3
实施例 1-9	 <p>(R)-3-(3-羧基-丙酰基 氨基)-4-(3'-氯-联苯-4- 基)-丁酸 2-吗啉-4-基- 乙酯</p>	 <p>中间体 9-5</p>	0.99 分钟 (B)	503.5

[0577] 实施例 1-7 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.17(s, 3H), 2.44(t, J=6.2Hz, 2H), 2.48-2.57(m, 1H), 2.57-2.73(m, 3H), 2.87(dd, J=13.6, 7.6Hz, 1H), 2.98(dd, J=13.9, 7.1Hz, 1H), 4.47-4.58(m, 1H), 4.84(s, 2H), 6.32(d, J=8.6Hz, 1H), 7.23(d, J=8.1Hz, 2H), 7.30(d, 1H), 7.35(t, J=7.7Hz, 1H), 7.44(d, J=7.3Hz, 1H), 7.49(d, J=8.1Hz, 2H), 7.54(s, 1H)。

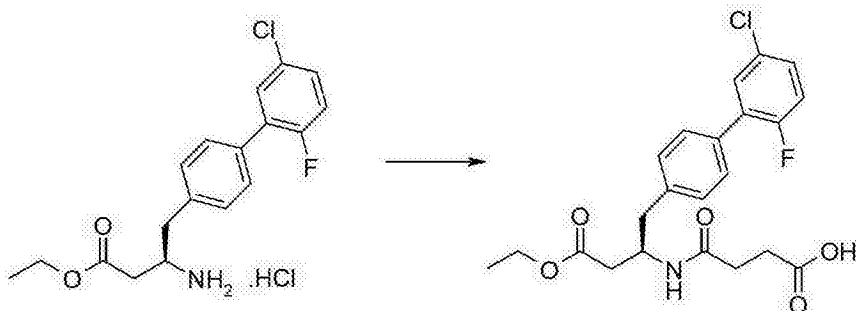
[0578] 实施例 1-8 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.48-2.59(m, 3H), 2.61-2.71(m, 3H),

2.91-3.06 (m, 8H), 4.53-4.63 (m, 1H), 4.67 (d, J=14.7Hz, 1H), 5.03 (d, J=14.7Hz, 1H), 7.30 (dt, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.45 (dt, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.55 (t, J=1.8Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.3Hz, 1H)。

[0579] 实施例 1-9 : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.20-2.32 (m, 2H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.57 (dd, J=15.4, 5.6Hz, 1H), 2.80 (d, J=36.1Hz, 2H), 3.15 (br. s., 2H), 3.31-3.50 (m, 4H), 3.52-4.05 (m, 4H), 4.25-4.40 (m, 3H), 7.31 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.48 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.70 (t, J=1.8Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6Hz, 1H), 10.06 (br. s., 1H), 12.17 (br. s., 1H)。

[0580] 实施例 1-10 : (R)-4-(1-(5'-氯-2'-氟联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸的合成

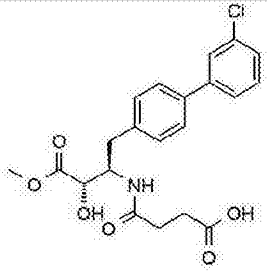
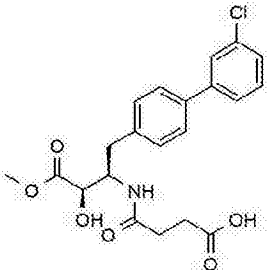
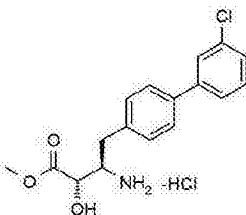
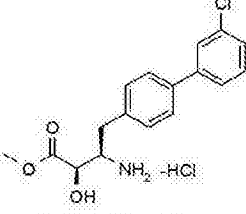
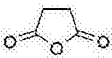
[0581]



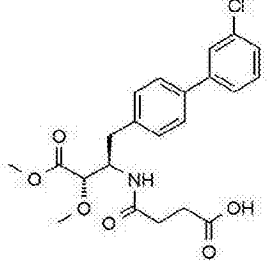
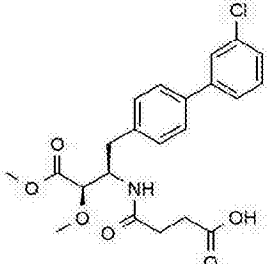
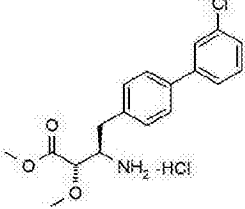
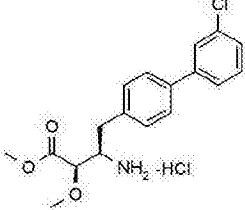
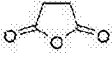
[0582] 将 (R)-3-氨基-4-(5'-氯-2'-氟联苯-4-基)丁酸乙酯盐酸盐 (中间体 8-5 : 293mg, 0.777mmol)、琥珀酸酐 (93mg, 0.932mmol) 和 DIPEA (0.204mL, 1.165mmol) 的二氯甲烷 (4mL) 溶液搅拌 1.5 小时。用 1M HCl 水溶液猝灭反应并且用二氯甲烷萃取。分离有机层并且减压浓缩。将产生的残留物通过制备型 HPLC 纯化, 应用 20%MeCN/水 (0.1%TFA) 至 100%MeCN 梯度, 得到 (R)-4-(1-(5'-氯-2'-氟联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸 (294mg)。HPLC 保留时间 = 1.03 分钟 (条件 B); MS(m+1) = 436.2; $^1\text{HNMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.28 (t, J=7.07Hz, 3H) 2.46-2.58 (m, 4H) 2.64-2.68 (m, 2H) 2.87 (ABX 的 A, J_{ab} = 13.64Hz, J_{ax} = 7.83Hz, 1H) 2.99 (ABX 的 B, J_{ab} = 13.64Hz, J_{bx} = 6.57Hz, 1H) 4.11-4.22 (m, 2H) 4.47-4.56 (m, 1H) 6.60 (br. d, J=8.59Hz, 1H) 7.05-7.10 (m, 1H) 7.23-7.27 (m, 3H) 7.39-7.41 (m, 1H) 7.44-7.46 (m, 2H)。

[0583] 应用实施例 1-10 中描述的类似方法制备下列化合物:

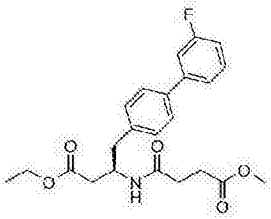
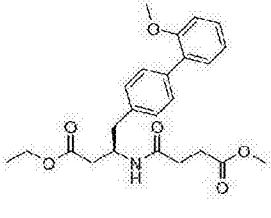
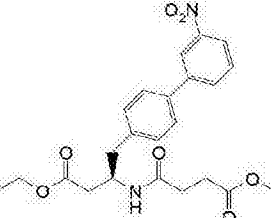
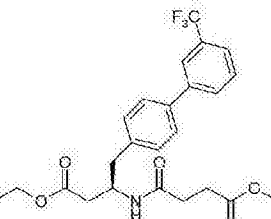
[0584]

实施例 #	产物	原料	条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 1-11	 <p>(2S,3R)-3-(3-羧基-丙酰基氨基)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-羟基-丁酸甲酯</p>  <p>(2R,3R)-3-(3-羧基-丙酰基氨基)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-羟基-丁酸甲酯</p>	  <p>中间体 23-1</p>	 <p>Et₃N, DCM</p>	1.29 分钟 (A)	420.0

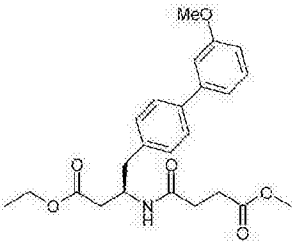
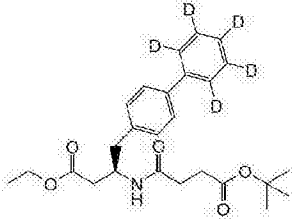
[0585]

<p>实施例 1-12</p>	 <p>(2S,3R)-3-(3-羧基-丙酰基氨基)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲氧基-丁酸甲酯</p>  <p>(2R,3R)-3-(3-羧基-丙酰基氨基)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲氧基-丁酸甲酯</p>	  <p>中间体 24</p>	 <p>DIPEA DCM</p>	<p>1.21 分钟 (A)</p>	<p>434.2</p>

[0586]

实施例	产物	试剂	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 2-2		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、间-氟苯基 硼酸、2 M Na_2CO_3 水溶液、(R)-4-(4-溴 苯基)-3-(4-甲氧基-4- 氧代丁酰氨基)丁酸 乙酯	1.24 分钟 (B)	416.1
实施例 2-3		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、邻-甲氧基 苯基硼酸、2 M Na_2CO_3 水溶液、 (R)-4-(4- 溴 苯 基)-3-(4-甲氧基-4-氧 代丁酰氨基)丁酸乙 酯	1.22 分钟 (B)	428.2
实施例 2-4		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、3-硝基苯 基硼酸、2 M Na_2CO_3 水溶液、 (R)-4-(4- 溴 苯 基)-3-(4-甲氧基-4-氧 代丁酰氨基)丁酸乙 酯	1.16 分钟 (B)	443.2
实施例 2-5		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、3-(三氟 甲基)苯基硼酸、2 M Na_2CO_3 水溶液、 (R)-4-(4- 溴 苯 基)-3-(4-甲氧基-4-氧 代丁酰氨基)丁酸乙 酯	1.39 分钟 (G)	466.1

[0593]

实施例 2-6		Pd(PPh₃)₄ 、 3-甲氧基苯基硼酸 、 2 M Na₂CO₃ 水溶液 、 (R)-4-(4-溴苯基)-3-(4-甲氧基-4-氧代丁酰氨基)丁酸乙酯	1.19 分钟 (G)	428.2
实施例 2-7		PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ 络合物 、 苯基-d₅-硼酸 、 2 M Na₂CO₃ 水溶液 、 (R)-4-(1-(4-溴苯基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸叔丁酯	1.42 分钟 (B)	445.2

[0594] 实施例 2-2 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1. 29(t, J=7Hz, 3H) 2. 43-2. 65(m, 6H) 2. 84-3. 02(m, 2H) 3. 67(s, 3H) 4. 12-4. 23(m, 2H) 4. 47-4. 55(m, 1H) 6. 30(br d, J=8. 6Hz, 1H) 7. 00-7. 05(m, 1H) 7. 26-7. 29(m, 3H) 7. 34-7. 41(m, 2H) 7. 51(d, J=8. 3Hz, 2H)。

[0595] 实施例 2-3 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1. 28(t, J=7Hz, 3H) 2. 44-2. 66(m, 6H) 2. 84-3. 01(m, 2H) 3. 68(s, 3H) 3. 81(s, 3H) 4. 11-4. 23(m, 2H) 4. 48-4. 56(m, 1H) 6. 26(br d, J=8. 8Hz, 1H) 6. 97-7. 04(m, 2H) 7. 22(d, J=8. 1Hz, 2H) 7. 29-7. 33(m, 2H) 7. 46-7. 48(m, 2H)。

[0596] 实施例 2-4 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1. 30(t, J=7. 1Hz, 3H) 2. 41-2. 65(m, 6H) 2. 67-2. 92(m, 1H) 3. 00-3. 05(m, 1H) 3. 68(s, 3H) 4. 14-4. 22(m, 2H) 4. 48-4. 56(m, 1H) 6. 33(br d, J=8. 6Hz, 1H) 7. 32(d, J=8. 3Hz, 2H) 7. 56-7. 62(m, 3H) 7. 89-7. 91(m, 1H) 8. 18-8. 20(m, 1H) 8. 44(t, J=8. 0Hz, 1H)。

[0597] 实施例 2-5 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1. 29(t, J=7. 2Hz, 3H) 2. 44-2. 65(m, 6H) 2. 86-2. 91(m, 1H) 2. 98-3. 03(m, 1H) 3. 67(s, 3H) 4. 13-4. 22(m, 2H) 4. 47-4. 56(m, 1H) 6. 33(br d, J=8. 8Hz, 1H) 7. 29(d, J=8. 2Hz, 2H) 7. 53(d, J=8. 2Hz, 2H) 7. 56-7. 60(m, 2H) 7. 75(d, J=7. 6Hz, 1H) 7. 81(s, 1H)。

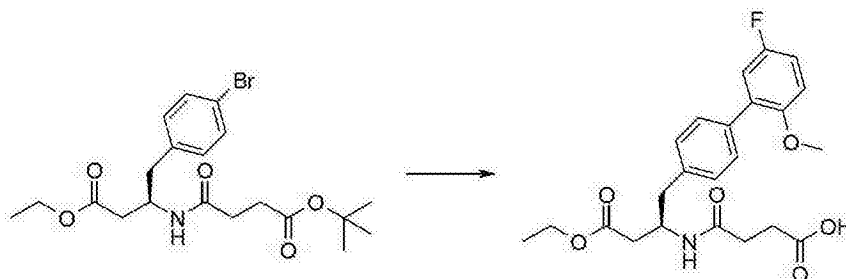
[0598] 实施例 2-6 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1. 28(t, J=7. 2Hz, 3H) 2. 43-2. 65(m, 6H) 2. 84-2. 89(m, 1H) 2. 96-3. 01(m, 1H) 3. 67(s, 3H) 3. 86(s, 3H) 4. 11-4. 23(m, 2H) 4. 47-4. 55(m, 1H) 6. 30(br d, J=8. 8Hz, 1H) 6. 87-6. 90(m, 1H) 7. 10-7. 11(m, 1H) 7. 15-7. 17(m, 1H) 7. 24-7. 26(m, 2H) 7. 34(t, J=7. 8Hz, 2H) 7. 51-7. 53(m, 2H)。

[0599] 实施例 2-7 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1. 28(t, J=7. 2Hz, 3H) 1. 43(s, 9H) 2. 36-2. 56(m, 6H) 2. 84-3. 01(m, 4H) 4. 11-4. 22(m, 2H) 4. 47-4. 56(m, 1H) 6. 30-6. 35(m, 1H) 7. 25-7.

. 27 (m, 2H) 7. 51-7. 54 (m, 2H)。

[0600] 实施例 2-8 : (R)-4-(4-乙氧基-1-(5'-氟-2'-甲氧基联苯-4-基))-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸的合成

[0601]

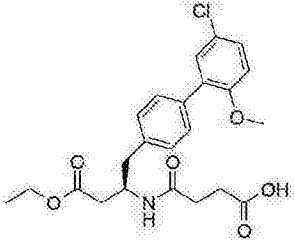


[0602] 向 (R)-4-(1-(4-溴苯基))-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸叔丁酯, 中间体 13 (100mg, 0. 23mmol) 和 5-氟-2-甲氧基苯基硼酸 (57. 6mg, 0. 34mmol) 的甲苯 (1mL) 和 EtOH (0. 1mL) 溶液中加入 Pd(PPh₃)₄ (26. 1mg, 0. 023mmol) 和 Na₂CO₃ (47. 9mg, 0. 45mmol)。在 95℃ 和氮气下搅拌 18 小时后, 将溶液冷却至环境温度, 然后用 1M HCl 水溶液猝灭。将粗物质用乙酸乙酯稀释, 有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且减压浓缩。将获得的残留物通过硅胶快速柱色谱纯化 (洗脱液: 庚烷/EtOAc=100:0 至 30:70), 得到 (R)-4-(4-乙氧基-1-(5'-氟-2'-甲氧基联苯-4-基))-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸叔丁酯 (65mg)。HPLC 保留时间=1. 44 分钟 (条件 B); MS (m+1)=488. 3; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1. 32 (t, J=7. 1Hz, 3H) 1. 48 (s, 9H) 2. 41-2. 48 (m, 2H) 2. 51-2. 63 (m, 4H) 2. 90 (dd, J=13. 6, 6Hz, 1H) 3. 02 (dd, J=13. 6, 6Hz, 1H) 3. 81 (s, 3H) 4. 14-4. 29 (m, 2H) 4. 49-4. 63 (m, 1H) 6. 44 (d, J=8. 6Hz, 1H) 6. 89-6. 97 (m, 1H) 6. 98-7. 05 (m, 1H) 7. 05-7. 11 (m, 1H) 7. 27 (d, J=8. 1Hz, 2H) 7. 49 (d, J=8. 1Hz, 2H)。

[0603] 将 (R)-4-(4-乙氧基-1-(5'-氟-2'-甲氧基联苯-4-基))-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸叔丁酯 (65mg, 0. 13mmol) 的 4M HCl (在 1, 4-二噁烷中) 溶液 (671 μL, 2. 68mmol) 在室温下搅拌。搅拌 1 小时后, 将反应混合物减压浓缩。将获得的残留物通过 RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (0. 1%TFA)/CH₃CN) 纯化, 然后冻干, 得到 (R)-4-(4-乙氧基-1-(5'-氟-2'-甲氧基联苯-4-基))-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸 (23mg)。HPLC 保留时间=1. 66 分钟 (条件 D); MS (m+1)=432. 3; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1. 17 (t, J=7. 1Hz, 3H) 2. 21-2. 32 (m, 2H) 2. 32-2. 40 (m, 2H) 2. 40-2. 48 (m, 2H) 2. 77 (d, J=6. 8Hz, 2H) 3. 74 (s, 3H) 4. 03 (q, J=7. 1Hz, 2H) 4. 19-4. 33 (m, 1H) 7. 04-7. 20 (m, 3H) 7. 23 (d, J=8. 1Hz, 2H) 7. 43 (d, J=8. 1Hz, 2H) 7. 93 (d, J=8. 3Hz, 1H)。

[0604] 应用实施例 2-8 中描述的类似方法制备下列化合物:

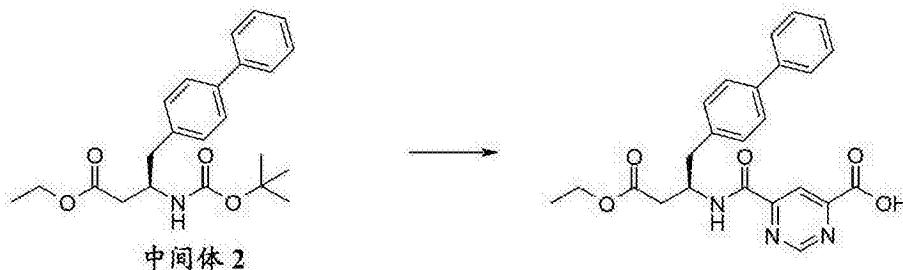
[0605]

实施例	产物	试剂	LCMS-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 2-9	 (R)-4-(1-(5'-氯-2'-甲氧基联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸	Pd(PPh ₃) ₄ 、5-氯-2-甲氧基苯基硼酸、2 M Na ₂ CO ₃ 水溶液、(R)-4-(1-(4-溴苯基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸叔丁酯	1.63 分钟 (D)	448.2

[0606] 实施例 2-9: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.23 (t, J=7.1Hz, 3H) 2.36-2.58 (m, 6H) 2.85 (d, J=7.1Hz, 2H) 3.76 (s, 3H) 4.10 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.40-4.57 (m, 1H) 7.01 (d, J=8.6Hz, 1H) 7.17-7.30 (m, 4H) 7.39 (d, J=8.1Hz, 2H)。

[0607] 实施例 3-1: (R)-6-(1-(联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基甲酰基) 嘧啶-4-甲酸的合成

[0608]



[0609] 在室温下, 向 (R)-乙基-4-(联苯-4-基)-3-(叔丁氧基羰基氨基) 丁酸酯 (300mg, 0.782mmol) 中加入 4M HCl 的 1,4-二噁烷溶液 (3.92mL, 15.65mmol)。搅拌 1 小时后, 将反应混合物减压浓缩, 得到 (R)-3-氨基-4-联苯-4-基-丁酸乙酯盐酸盐。

[0610] 接着, 向嘧啶-4,6-二甲酸 (325mg, 1.935mmol)、(R)-3-氨基-4-联苯-4-基-丁酸乙酯盐酸盐 (250mg, 0.774mmol)、WSC 盐酸盐 (148mg, 0.774mmol) 和 HOAt (105mg, 0.774mmol) 的 DMF (4mL) 和 H₂O (1mL) 混悬液中加入 DIPEA (0.135mL, 0.774mmol)。搅拌 14 小时后, 用 H₂O 猝灭反应, 并且产物用 EtOAc 萃取, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且减压浓缩。

[0611] 将获得的残留物通过 RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (0.1%TFA)/CH₃CN) 纯化, 然后冻干, 得到 (R)-6-(1-(联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基甲酰基) 嘧啶-4-甲酸 (84.8mg)。HPLC 保留时间 = 1.32 分钟 (条件 B); MS (m+1) = 434.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 (t, J=7.0Hz, 3H) 2.65 (ABX 的 A, J_{ab}=15.4Hz, J_{ax}=5.8Hz, 1H) 2.73 (ABX 的

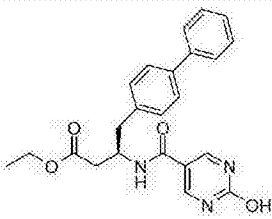
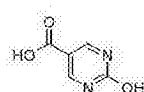
B, Jab=15.4Hz, Jbx=7.9Hz) 2.91 (ABX 的 A, Jab=13.6Hz, Jax=6.1Hz, 1H) 3.01 (ABX 的 B, Jab=13.6Hz, Jbx=8.2Hz, 1H) 4.01 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.59-4.68 (m, 1H) 7.29-7.35 (m, 3H) 7.41-7.45 (m, 2H) 7.55-7.63 (m, 4H) 8.32 (d, J=1.35Hz, 1H) 9.19 (d, J=9.1Hz, 1H) 9.50 (d, J=1.35Hz, 1H) 14.11 (br s, 1H)。

[0612] 应用实施例 3-1 中描述的类似方法制备下列化合物：

[0613]

实施例#	产物	试剂	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
------	----	----	-----------------	-------------

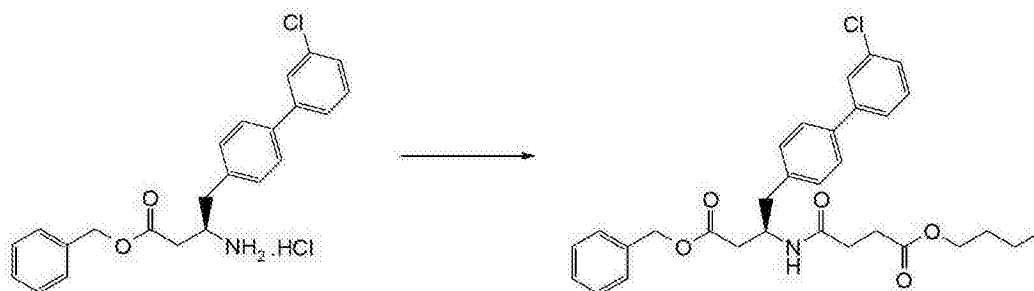
[0614]

实施例 3-2	 (R)-4-联苯-4-基-3-[2-羟基-咪唑-5-羰基]-氨基-1-丁酸乙酯		1.56 分钟 (A)	406.2
------------	---	---	------------------------	--------------

[0615] 实施例 3-2 :¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 (t, J=7.1Hz, 3H) 2.57 (d, J=7.1Hz, 2H) 2.83-2.92 (m, 2H) 4.03 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.43-4.52 (m, 1H) 7.29-7.36 (m, 3H) 7.42-7.46 (m, 2H) 7.58-7.65 (m, 4H) 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H) 8.64 (br s, 1H)。

[0616] 实施例 3-3 : (R)-3-(4-丁氧基-4-氧代丁酰氨基)-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸苄基酯的合成

[0617]

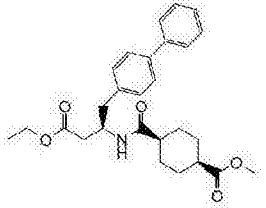
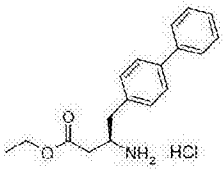
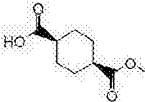
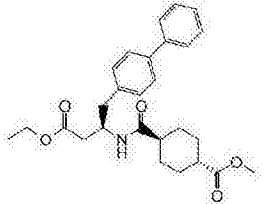
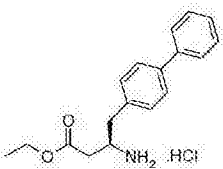
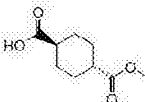


[0618] 将 (R)-3-氨基-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸苄基酯盐酸盐 (中间体 8-4 : 150mg, 0.360mmol)、4-丁氧基-4-氧代丁酸 (107mg, 0.540mmol, 88% 纯度)、EDCI (104mg, 0.540mmol)、DIPEA (0.094mL, 0.540mmol) 和 HOAt (73.6mg, 0.540mmol) 在 DMF (2mL) 中的混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物用水稀释, 然后在漏斗上收集沉淀的固体, 用 H₂O 洗涤, 并且减压干燥, 得到粗物质。将获得的残留物通过硅胶快速柱色谱纯化 (庚烷/EtOAc=100:0 至 0:100), 得到 (R)-3-(4-丁氧基-4-氧代丁酰氨基)-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸苄基酯 (178.9mg); HPLC 保留时间=1.47 分钟 (条件 B); MS(m+1)=536.42;

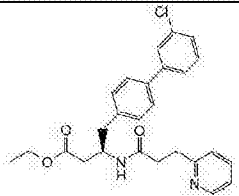
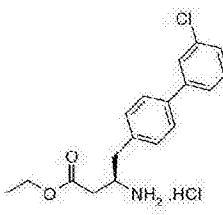
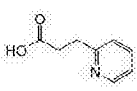
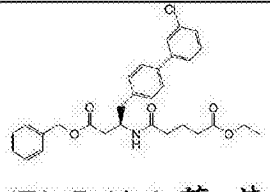
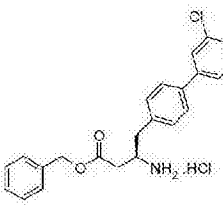
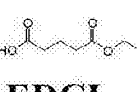
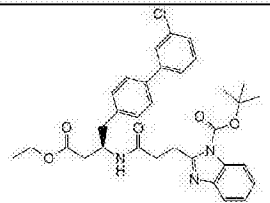
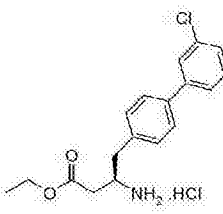
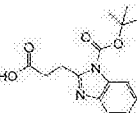
¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.90-0.94 (m, 3H) 1.31-1.40 (m, 2H) 1.56-1.63 (m, 2H) 2.39-2.42 (m, 2H) 2.48-2.62 (m, 4H) 2.84 (ABX 的 A, $J_{ab}=13.6\text{Hz}$, $J_{ax}=8.1\text{Hz}$, 1H) 2.97 (ABX 的 B, $J_{ab}=13.6\text{Hz}$, $J_{bx}=6.6\text{Hz}$, 1H) 4.07 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H) 4.48-4.56 (m, 1H) 5.12 (AB 的 A, $J=12.1\text{Hz}$, 1H) 5.18 (AB 的 B, $J=12.1\text{Hz}$, 1H) 6.27 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 7.20 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H) 7.29-7.39 (m, 7H) 7.42-7.47 (m, 3H) 7.54-7.55 (m, 1H)。

[0619] 应用实施例 3-3 中描述的类型方法制备下列化合物：

[0620]

实施例 #	产物	原料	条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 3-4	 (1S,4s)-4-((R)-1-(联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基甲酰基)环己烷甲酸甲酯	 中间体 8-2	 EDCl, HOAt, DIPEA, DMF, RT	1.42 分钟 (B)	452.2
实施例 3-5	 (1R,4r)-4-((R)-1-(联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基甲酰基)环己烷甲酸甲酯	 中间体 8-2	 EDCl, HOAt, DIPEA, DMF, RT	1.42 分钟 (B)	452.3

[0621]

实施例 3-6	 <p>(R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(3-(吡啶-2-基)丙酰氨基)丁酸乙酯</p>	 <p>中间体 8-1</p>	 <p>EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, RT</p>	<p>1.61 分钟 (A)</p>	<p>451.3</p>
实施例 3-7	 <p>(R)-5-(4-(苄基氧基)-1-(3'-氯联苯-4-基)-4-氧代丁-2-基氨基)-5-氧代戊酸乙酯</p>	 <p>中间体 8-1</p>	 <p>EDCI, HOAt, DIPEA, DMF, RT</p>	<p>1.57 分钟 (B)</p>	<p>522.4</p>
实施例 3-8	 <p>(R)-2-(3-(1-(3'-氯联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-3-氧代丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯</p>	 <p>中间体 8-1</p>	 <p>EDCI, HOAt, DIPEA, THF, RT</p>	<p>0.80 分钟 (B)</p>	<p>590.3</p>

[0622] 实施例 3-4 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1. 29(t, J=7. 1Hz, 3H) 1. 53-2. 20(m, 9H) 2. 46-2. 57(m, 3H) 2. 86(ABX 的 A, J_{ab}=13. 6Hz, J_{ax}=7. 8Hz, 1H) 2. 98(ABX 的 B, J_{ab}=13. 6Hz, J_{bx}=6. 6Hz, 1H) 3. 65(s, 3H) 4. 11-4. 23(m, 2H) 4. 47-4. 55(m, 1H) 6. 23(br d, J=8. 6Hz, 1H) 7. 24-7. 26(m, 2H) 7. 31-7. 35(m, 1H) 7. 41-7. 45(m, 2H) 7. 51-7. 59(m, 4H)。

[0623] 实施例 3-5 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1. 29(t, J=7. 2Hz, 3H) 1. 36-1. 51(m, 4H) 1. 84-1. 94(m, 2H) 1. 98-2. 06(m, 3H) 2. 24-2. 32(m, 1H) 2. 50(ABX 的 A, J_{ab} =16. 2Hz, J_{ax} =5. 3Hz, 1H) 2. 53(ABX 的 B, J_{ab} =16. 2Hz, J_{bx} =5. 1Hz, 1H) 2. 86(ABX 的 A, J_{ab} =13. 6Hz, J_{ax} =7. 8Hz, 1H) 2. 98(ABX 的 B, J_{ab} =13. 6Hz, J_{bx} =6. 6Hz, 1H) 3. 66(s, 3H) 4. 11-4. 23(m, 2H) 4. 46-4. 55(m, 1H) 6. 19(br d, J=8. 8Hz, 1H) 7. 24-7. 26(m, 2H) 7. 31-7. 36(m, 1H) 7. 41-7. 45(m, 2H) 7. 51-7. 58(m, 4H)。

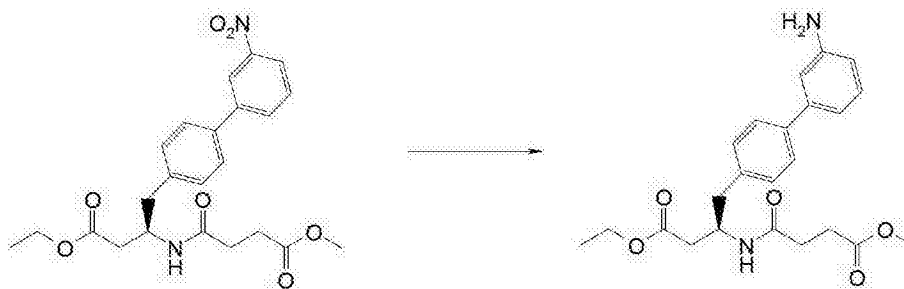
[0624] 实施例 3-6 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1. 26(t, J=7. 2Hz, 3H) 2. 41-2. 51(m, 4H) 2. 62-2. 66(m, 2H) 2. 84(ABX 的 A, J_{ab} =13. 6Hz, J_{ax} =7. 6Hz, 1H) 2. 92(ABX 的 B, J_{ab} =13. 6Hz, J_{bx} =6. 6Hz, 1H) 3. 06-3. 10(m, 2H) 4. 08-4. 19(m, 2H) 4. 46-4. 55(m, 1H) 6. 78(d, J=8. 9Hz, 1H) 7. 10-7. 12(m, 1H) 7. 16(d, J=7. 8Hz, 1H) 7. 20-7. 22(m, 2H) 7. 29-7. 31(m, 1H) 7. 35(t, J=7. 7Hz, 1H) 7. 42-7. 47(m, 3H) 7. 54-7. 59(m, 2H) 8. 48(d, J=1. 0Hz, 1H)。

[0625] 实施例 3-7 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1. 23(t, J=7. 2Hz, 3H) 1. 86-1. 92(m, 2H) 2. 14-2. 18(m, 2H) 2. 24-2. 28(m, 2H) 2. 50-2. 63(m, 2H) 2. 82-2. 99(m, 2H) 4. 11(q, J=7. 2Hz, 2H) 4. 53-4. 54(m, 1H) 5. 12(AB 的 A, J=12. 1Hz, 1H) 5. 18(AB 的 B, J=12. 1Hz, 1H) 6. 12-6. 14(m, 1H) 7. 19-7. 54(m, 13H)。

[0626] 实施例 3-8 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1. 26(t, J=7. 2Hz, 3H) 1. 67(s, 9H) 2. 46-2. 57(m, 2H) 2. 74-2. 96(m, 4H) 3. 41-3. 45(m, 2H) 4. 09-4. 17(m, 2H) 4. 50-4. 59(m, 1H) 6. 95(br d, J=8. 6Hz, 1H) 7. 18(d, J=8. 1Hz, 2H) 7. 27-7. 42(m, 7H) 7. 51(t, J=1. 8Hz, 1H) 7. 61-7. 65(m, 1H) 7. 86-7. 93(m, 1H)。

[0627] 实施例 3-9 : (R)-4-(3'-氨基联苯-4-基)-3-(4-甲氧基-4-氧代丁酰氨基)丁酸乙酯的合成

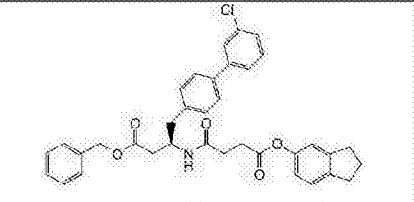
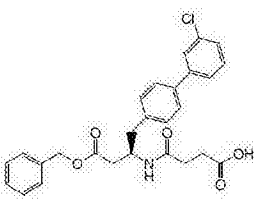
[0628]



[0629] 将 (R)-3-(4-甲氧基-4-氧代丁酰氨基)-4-(3'-硝基联苯-4-基)丁酸乙酯(实施例 2-4 :123mg, 0. 278mmol) 和 Pd/C(59. 2mg, 0. 028mmol) 的 EtOH(2ml) 混悬液在氢气和室温下搅拌 5. 5 小时。过滤反应混合物并且浓缩溶液, 得到 (R)-4-(3'-氨基联苯-4-基)-3-(4-甲氧基-4-氧代丁酰氨基)丁酸乙酯(105mg); HPLC 保留时间=0. 84 分钟(条件 B); MS(m+1)=413. 1; ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1. 28(t, J=7. 2Hz, 3H) 2. 41-2. 65(m, 6H) 2. 85-3. 00(m, 2H) 3. 67(s, 3H) 4. 11-4. 22(m, 2H) 4. 46-4. 54(m, 1H) 6. 31(br d, J=8. 8Hz, 1H) 6. 71-6. 74(m, 1H) 6. 95-7. 02(m, 2H) 7. 21-7. 25(m, 3H) 7. 48-7. 50(m, 2H)。

[0630] 应用实施例 3-9 中描述的类似方法制备下列化合物:

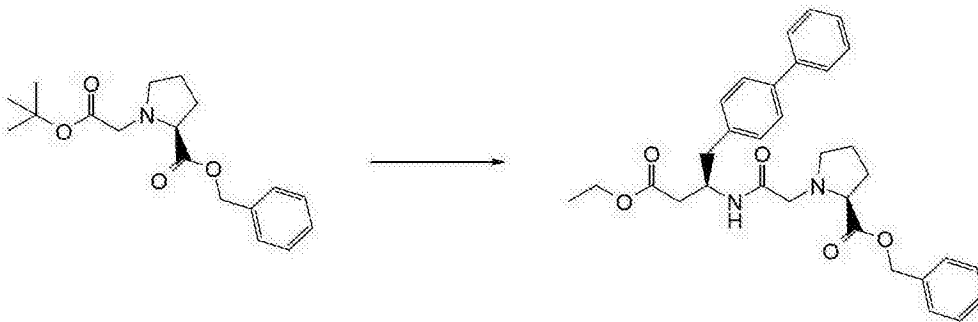
[0631]

实施例#	产物	条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 3-10	 (R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基氧基)-4-氧代丁酰氨基)丁酸苄基酯	 实施例 1-3、 PyBOP、茛满醇、DCM、RT	1.73 分钟 (B)	596.5

[0632] 实施例 3-10 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.03-2.11 (m, 2H) 2.48-2.62 (m, 4H) 2.81-2.90 (m, 7H) 2.95-3.00 (m, 1H) 4.49-4.58 (m, 1H) 5.07-5.18 (m, 2H) 6.23 (br d, J=8.6Hz, 1H) 6.79-6.82 (m, 1H) 6.92 (s, 1H) 7.15-7.20 (m, 3H) 7.29-7.45 (m, 10H) 7.52-7.53 (m, 1H)。

[0633] 实施例 3-11 : (S)-1-(2-((R)-1-(联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-2-甲酸苄基酯三氟乙酸盐的合成

[0634]



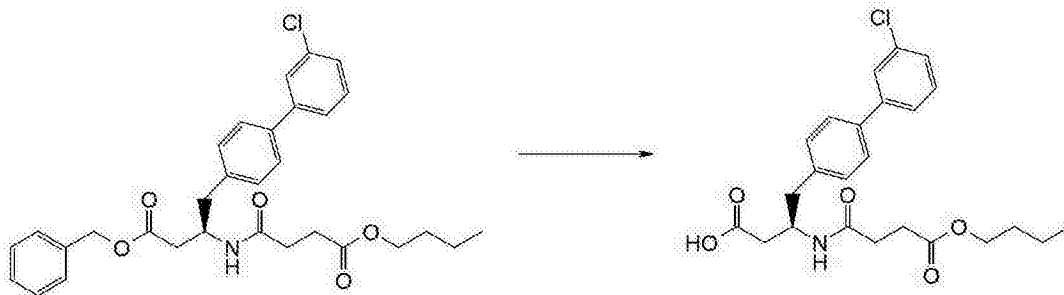
[0635] 在室温下,向 (S)-1-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-2-甲酸苄基酯(中间体 10:200mg,0.626mmol)和三乙基硅烷(0.250mL,1.565mmol)的 DCM(3mL)溶液中加入 TFA(0.965mL,12.52mmol)。搅拌 24 小时后,浓缩反应,得到粗物质。

[0636] 向粗物质、(R)-3-氨基-4-(联苯-4-基)丁酸乙酯盐酸盐(266mg,0.832mmol)、WSC.HCl(0.180g,0.939mmol)和 HOAt(128mg,0.939mmol)的 DMF(4mL)混悬液中加入 DIPEA(0.328mL,1.878mmol)。搅拌 4 小时后,用 H₂O 和 EtOAc 稀释反应。产物用 EtOAc 萃取,用盐水洗涤,经 Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩。将粗物质进行两次柱色谱(庚烷/EtOAc=100:0 至 0:100)。然后,将获得的产物通过制备型 HPLC 纯化,应用 20%MeCN/水(0.1%TFA)至 100%MeCN 梯度,得到 (S)-1-(2-((R)-1-(联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-2-甲酸苄基酯三氟乙酸盐(28.5mg),为淡黄色固体;HPLC 保留时间=1.84 分钟(条件 D);MS(m+1)=529.3;¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.25-1.28 (m, 3H) 1.74-1.85 (m, 2H) 1.91-1.98 (m, 1H) 2.09-2.19 (m, 1H) 2.35-2.41 (m, 1H) 2.46 (ABX 的 A,

$J_{ab}=15.7\text{Hz}$, $J_{ax}=6.6\text{Hz}$, 1H) 2.59 (ABX 的 B, $J_{ab}=13.7\text{Hz}$, $J_{bx}=5.7\text{Hz}$, 1H) 2.78-2.83 (m, 1H) 2.86 (ABX 的 A, $J_{ab}=13.8\text{Hz}$, $J_{ax}=8.1\text{Hz}$, 1H) 2.99 (ABX 的 B, $J_{ab}=13.7\text{Hz}$, $J_{bx}=6.4\text{Hz}$, 1H) 3.08 (AB 的 A, $J=16.5\text{Hz}$, 1H) 3.35 (AB 的 B, $J=16.5\text{Hz}$, 1H) 3.41 (dd, $J=9.1$ 和 5.1Hz , 1H) 4.11-4.20 (m, 2H) 4.46-4.55 (m, 1H) 5.10 (AB 的 A, $J=12.4\text{Hz}$, 1H) 5.13 (AB 的 B, $J=12.4\text{Hz}$, 1H) 7.26-7.27 (m, 2H) 7.31-7.38 (m, 6H) 7.40-7.44 (m, 2H) 7.49-7.56 (m, 4H) 7.74 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H)。

[0637] 实施例 3-12 : (R)-3-(4-丁氧基-4-氧代丁酰氨基)-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸的合成

[0638]

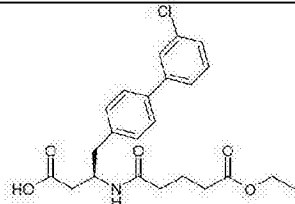
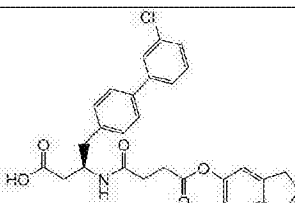


[0639] 将 (R)-3-(4-丁氧基-4-氧代丁酰氨基)-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸苄基酯 (实施例 3-3 : 178.9mg, 0.334mmol) 和 Pd/C (71.0mg, 0.033mmol) 的 EtOAc (3mL) 混悬液在氢气和室温下搅拌 1.5 小时。过滤反应混合物并且浓缩, 得到粗物质。将产生的残留物通过制备型 HPLC 纯化, 应用 20%MeCN/水 (0.1%TFA) 至 100%MeCN 梯度, 得到 (R)-3-(4-丁氧基-4-氧代丁酰氨基)-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸 (90.7mg), 为白色固体; HPLC 保留时间 = 1.27 分钟 (条件 B); MS (m+1) = 446.24; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H) 1.31-1.40 (m, 2H) 1.55-1.62 (m, 2H) 2.43-2.47 (m, 2H) 2.52-2.69 (m, 4H) 2.93 (ABX 的 A, $J_{ab}=13.7\text{Hz}$, $J_{ax}=7.7\text{Hz}$, 1H) 3.00 (ABX 的 B, $J_{ab}=13.7\text{Hz}$, $J_{bx}=6.8\text{Hz}$, 1H) 4.07 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H) 4.49-4.57 (m, 1H) 6.31 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H) 7.26-7.37 (m, 4H) 7.43-7.46 (m, 1H) 7.49-7.52 (m, 2H) 7.55 (br t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H)。

[0640] 手性 HPLC 保留时间 = 4.33 分钟。柱子: Daicel CHIRALPAK IA (4.6×100mm); 流速 = 1mL/分钟; 洗脱液: 10 分钟内 EtOH (含 0.1%TFA)/庚烷 = 10/90 至 70/30 (线性梯度)。

[0641] 应用实施例 3-11 中描述的类似方法制备下列化合物:

[0642]

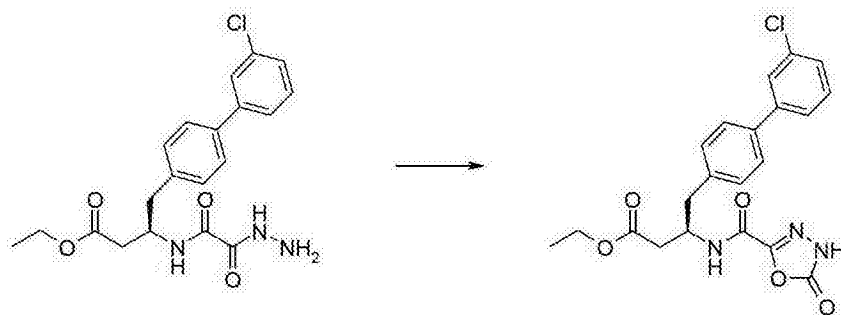
实施例#	产物	条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 3-13	 <p>(R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(5-乙氧基-5-氧代戊酰氨基)丁酸</p>	Pd/C、H ₂ 、 EtOAc、RT 实施例 3-7	1.08 分钟 (B)	432.4
实施例 3-14	 <p>(R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基氧基)-4-氧代丁酰氨基)丁酸</p>	Pd/C、H ₂ 、 EtOAc、丙 酮、RT 实施例 3-10	1.36 分钟 (B)	506.4

[0643] 实施例 3-13 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.23(t, J=7.1Hz, 3H) 1.86-1.93(m, 2H) 2.57(ABX 的 A, J_{ab}=16.3Hz, J_{ax}=5.7Hz, 1H) 2.64(ABX 的 B, J_{ab}=16.3Hz, J_{bx}=5.2Hz, 1H) 2.94(ABX 的 A, J_{ab}=13.7Hz, J_{ax}=7.6Hz, 1H) 2.99(ABX 的 B, J_{ab}=13.7Hz, J_{bx}=7.2Hz, 1H) 4.10(q, J=7.1Hz, 2H) 4.51-4.60(m, 1H) 6.17(br d, J=8.6Hz, 1H) 7.26-7.37(m, 4H) 7.43-7.45(m, 1H) 7.49-7.52(m, 2H) 7.55(br t, J=1.8Hz, 1H)。

[0644] 实施例 3-14 :¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.07(五重峰, J=7.4Hz, 2H) 2.51-2.63(m, 4H) 2.82-3.02(m, 8H) 4.50-4.59(m, 1H) 6.28(d, J=8.6Hz, 1H) 6.78-6.81(m, 1H) 6.91(d, J=1.8Hz, 1H) 7.26-7.36(m, 6H) 7.41-7.44(m, 1H) 7.47-7.50(m, 2H) 7.53-7.54(m, 1H)。

[0645] 实施例 3-15 : (R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-酰氨基)丁酸乙酯的合成

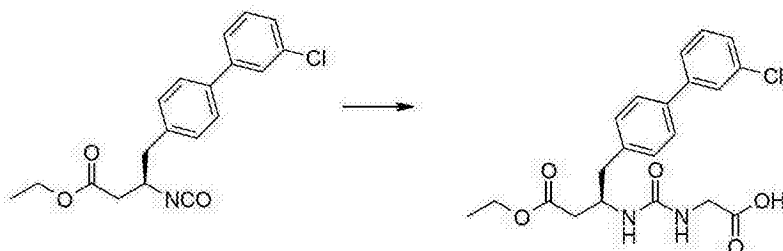
[0646]



[0647] 在室温下,向 (R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(2-胍基-2-氧代乙酰氨基)丁酸乙酯 (中间体 15:289mg,0.72mmol) 的 THF(8.5mL) 溶液中加入 CDI(139mg,0.86mmol)。在室温下搅拌 18 小时后,用 H₂O 和 1M HCl 猝灭反应,并且粗物质用 EtOAc 稀释。有机层用盐水洗涤,经 Na₂SO₄干燥,过滤并且减压浓缩。将获得的残留物通过 RP-HPLC(SunFire C18, H₂O(0.1%TFA)/CH₃CN) 纯化,然后冻干,得到 (R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-酰氨基)丁酸乙酯 (100mg)。HPLC 保留时间=1.67 分钟 (条件 A); MS(m+1)=430.2; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm1.14(t, J=7.1Hz, 3H) 2.52-2.70(m, 2H) 2.84(dd, J=13.7, 8.4Hz, 1H) 2.90(dd, J=13.7, 8.4Hz, 1H) 4.02(q, J=7.1Hz, 2H) 4.42-4.58(m, 1H) 7.30(d, J=8.1Hz, 2H) 7.37-7.43(m, 1H) 7.47(t, J=7.8Hz, 1H) 7.57-7.66(m, 3H) 7.70(t, J=1.9Hz, 1H) 8.98(d, J=8.8Hz, 1H) 12.94(s, 1H)。

[0648] 实施例 3-16:(R)-3-(3-羧基甲基-胍基)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-丁酸乙酯的合成

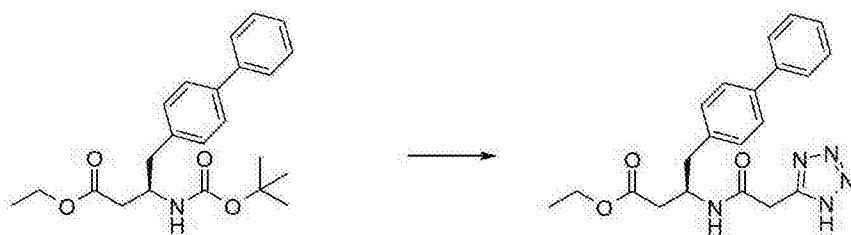
[0649]



[0650] 向 2-氨基乙酸叔丁酯 (19.08mg,0.145mmol) 和 DIEA(18.8mg,0.145mmol) 的 DMF(1mL) 溶液中加入中间体 21(50mg,0.145mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 2 小时。减压除去溶剂,得到 (R)-3-(3-叔丁氧基羰基甲基-胍基)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-丁酸乙酯。

[0651] 接着,向上面二酯 (70mg,0.147mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中加入 TFA(4mL), 并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。减压除去溶剂,并且将残留物通过制备型 HPLC 纯化,应用 35%MeCN/水至 100%MeCN(+0.1%TFA) 的梯度。冻干恰当的级分,得到标题化合物;HPLC 保留时间 1.42 分钟 (条件 C);MS419.1(M+1);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm1.17(t, J=7.07Hz, 3H), 2.41(d, J=7.07Hz, 2H), 2.77-2.79(m, 2H), 3.66-3.68(m, 2H), 4.04(q, J=7.07Hz, 2H), 4.08-4.15(m, 1H), 6.13(t, J=5.81Hz, 1H), 6.24(d, J=8.59Hz, 1H), 7.28-7.30(m, 2H), 7.39-7.42(m, 1H), 7.48(t, J=7.83Hz, 1H), 7.62-7.64(m, 3H), 7.71(t, J=1.77Hz, 1H), 12.42(s, 1H)。

[0652] 实施例 4-1:(R)-4-联苯-4-基-3-(2-1H-四唑-5-基-乙酰氨基)-丁酸乙酯
[0653]



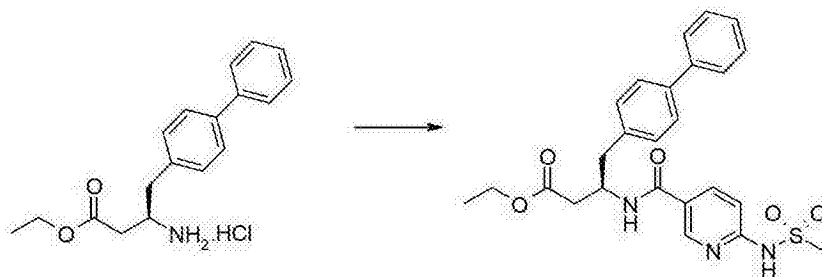
中间体 2

[0654] 在室温下,向 (R)-4-(联苯-4-基)-3-叔丁氧基羰基氨基-丁酸乙酯 (100mg, 0.261mmol) 的 DCM (3mL) 溶液中加入 TFA (1mL, 12.98mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 0.5 小时。减压浓缩混合物,得到 (R)-3-氨基-4-(联苯-4-基)-丁酸乙酯三氟乙酸盐。HPLC 保留时间=1.50 分钟 (条件 C);MS(m+1)=384。

[0655] 接着,在室温下,向 (R)-3-氨基-4-(联苯-4-基)-丁酸乙酯三氟乙酸盐 (0.074g, 0.261mmol) 的 DCM (10mL) 混悬液中加入 1H-四唑-5-乙酸 (0.050g, 0.392mmol)。在冰浴温度下向混合物中加入双(2-氧代-3-咪唑烷基)次磷酰氯 (0.100g, 0.392mmol), 随后快速加入 DIPEA (0.137mL, 0.783mmol)。将反应混合物缓慢温至室温并且搅拌过夜。用 DCM 猝灭反应。合并的有机层用饱和的 NaHCO_3 , 饱和的 NH_4Cl , 盐水洗涤, 并且经无水硫酸钠干燥, 过滤并且减压浓缩, 得到 (R)-4-(联苯-4-基)-3-(2-1H-四唑-5-基-乙酰基氨基)-丁酸乙酯。HPLC 保留时间=1.04 分钟 (条件 E);MS(m+1)=394。

[0656] 实施例 4-2: (R)-4-(联苯-4-基)-3-(6-(甲基磺酰氨基)烟酰氨基)丁酸乙酯的合成

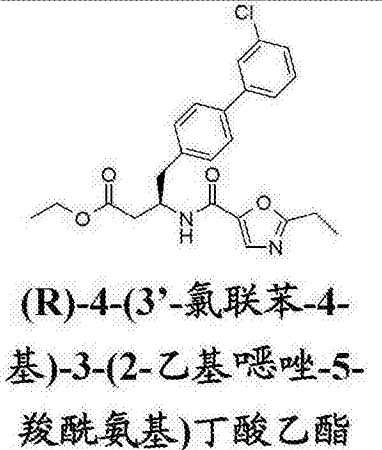
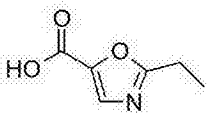
[0657]



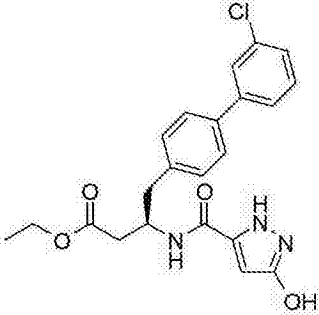
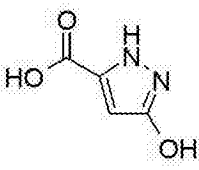
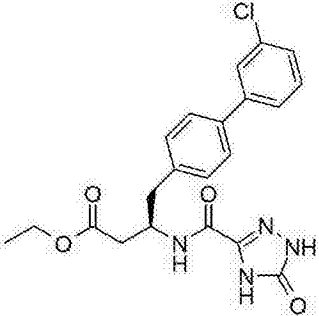
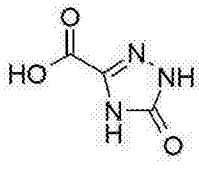
[0658] 在室温下,向 (R)-3-氨基-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸乙酯盐酸盐 (中间体 8-1: 103mg, 0.32mmol) 和 6-(甲基磺酰氨基)烟酸、中间体 16 (84mg, 0.39mmol) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 和 DMF (2mL) 溶液中加入 TEA (0.18mL, 1.29mmol) 和 HATU (159mg, 0.42mmol)。将粗物质在室温下搅拌 2 小时。用饱和的 NaHCO_3 猝灭粗物质, 稀释在 EtOAc 中。有机层用水、盐水洗涤 6 次, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并且浓缩。将粗物质通过 RP-HPLC (SunFire C18, H_2O (0.1%TFA)/ CH_3CN) 纯化, 得到 (R)-4-(联苯-4-基)-3-(6-(甲基磺酰氨基)烟酰氨基)丁酸乙酯, 为白色固体 (4.1mg)。HPLC 保留时间=1.61 分钟 (条件 A);MS(m+1)=482.3。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (t, J=4.8Hz, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.05 (dd, J=13.6, 6.1 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.57-4.71 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 5H), 7.98 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 8.52 (s, 1H)。

[0659] 应用实施例 4-2 中描述类似方法制备下列化合物:

[0660]

实施例#	产物	试剂	LCMS-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 4-3	 <p>(R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(2-乙基噁唑-5-羧酰氨基)丁酸乙酯</p>	 <p>中间体 18</p>	1.60 分钟 (A)	441.3

[0661]

实施例 4-4	 <p>(R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(3-羟基-1H-吡唑-5-酰氨基)丁酸乙酯</p>		1.82 分钟 (A)	428.2
实施例 4-5	 <p>(R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-酰氨基)丁酸乙酯</p>	 <p>用 EDCI 和 HOAt 替代 HATU</p>	1.86 分钟 (D)	429.2

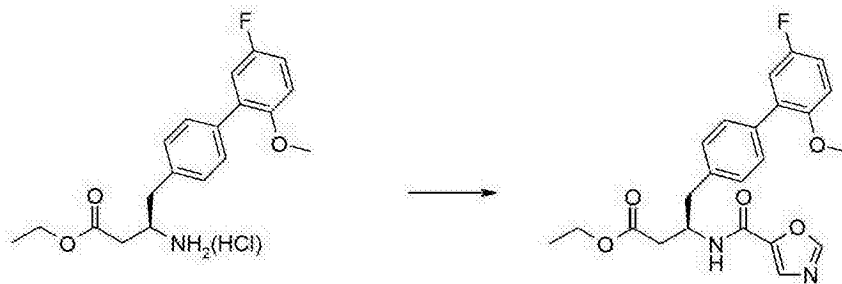
[0662] 实施例 4-3 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm1. 13(t, J=7. 2Hz, 3H) 1. 25(t, J=7. 6Hz, 3H) 2. 53-2. 65(m, 2H) 2. 80(q, J=7. 6Hz, 2H) 2. 84-2. 96(m, 2H) 4. 02(q, J=7. 1Hz, 2H) 4. 42-4. 60(m, 1H) 7. 31(d, J=8. 3Hz, 2H) 7. 37-7. 42(m, 1H) 7. 47(t, J=7. 8Hz, 1H) 7. 59(s, 1H) 7. 60-7. 65(m, 3H) 7. 69(t, J=1. 9Hz, 1H) 8. 48(d, J=8. 6Hz, 1H)。

[0663] 实施例 4-4 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm1. 13(t, J=7. 1Hz, 3H) 2. 52-2. 65(m, 2H) 2. 85(dd, J=13. 6, 5. 8Hz, 1H) 2. 91(dd, J=13. 6, 5. 8Hz, 1H) 4. 02(q, J=7. 1Hz, 2H) 4. 38-4. 60(m, 1H) 5. 89(s, 1H) 7. 31(d, J=8. 3Hz, 2H) 7. 37-7. 42(m, 1H) 7. 46(t, J=7. 8Hz, 1H) 7. 58-7. 65(m, 3H) 7. 69(t, J=1. 8Hz, 1H) 8. 10(d, J=8. 6Hz, 1H)。

[0664] 实施例 4-5 :¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm1. 22(t, J=7. 2Hz, 3H) 2. 56-2. 72(m, 2H) 2. 95(d, J=7. 3Hz, 2H) 4. 11(q, J=7. 2Hz, 2H) 4. 53-4. 73(m, 1H) 7. 28-7. 36(m, 3H) 7. 39(t, J=7. 8Hz, 1H) 7. 48-7. 55(m, 3H) 7. 58(t, J=1. 8Hz, 1H)。

[0665] 实施例 4-6 : (R)-4-(5'-氟-2'-甲氧基联苯-4-基)-3-(唑-5-酰氨基)丁酸乙酯的合成

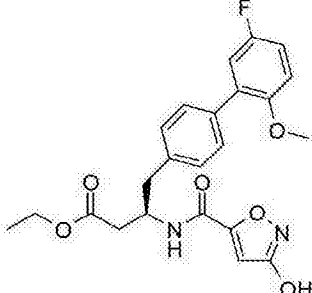
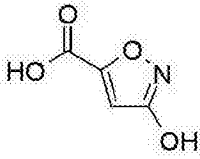
[0666]



[0667] 向噁唑-5-甲酸 (70mg, 0.61mmol) 的 DMF (1.5mL) 和 DCM (1.5mL) 溶液中加入 (R)-3-氨基-4-(5'-氟-2'-甲氧基联苯-4-基)丁酸乙酯盐酸盐、中间体 8-3 (150mg, 0.41mmol)、HATU (233mg, 0.61mmol) 和 TEA (284 μ L, 2.04mmol)。搅拌 2 小时后, 用 H₂O 猝灭反应, 粗物质用 EtOAc 稀释, 有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且减压浓缩。获得的残留物通过 RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (0.1%TFA)/CH₃CN) 纯化, 然后冻干, 得到 (R)-4-(5'-氟-2'-甲氧基联苯-4-基)-3-(噁唑-5-酰氨基)丁酸乙酯 (157mg)。HPLC 保留时间=1.50 分钟 (条件 A); MS (m+1)=427.4; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.46-2.62 (m, 2H) 2.86 (dd, J=13.6, 8.1Hz, 1H) 3.02 (dd, J=13.6, 6.1Hz, 1H) 3.67 (s, 3H) 4.05-4.15 (m, 2H) 4.52-4.69 (m, 1H) 6.76-6.82 (m, 1H) 6.83-6.96 (m, 2H) 7.11-7.21 (m, 3H) 7.37 (d, J=8.1Hz, 2H) 7.61 (s, 1H) 7.80 (s, 1H)。

[0668] 应用实施例 4-6 中描述的类似方法制备下列化合物:

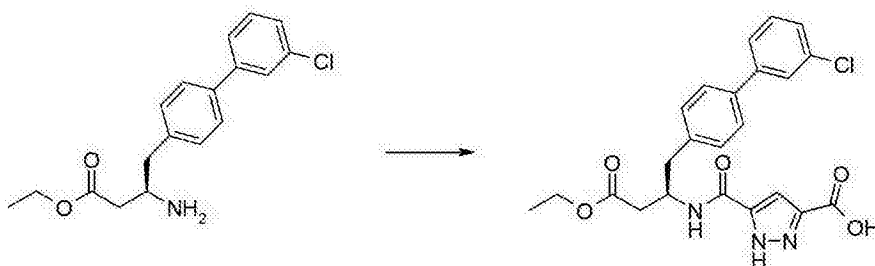
[0669]

实施例 4-7	 (R)-4-(5'-氟-2'-甲氧基联苯-4-基)-3-(3-羟基异噁唑-5-酰氨基)丁酸乙酯	 中间体 19	1.43 分钟 (A)	443.3
------------	---	---	------------------------	--------------

[0670] 实施例 4-7: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.21 (t, J=7.1Hz, 3H) 2.61-2.68 (m, 2H) 2.95 (d, J=7.1Hz, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.10 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.60-4.73 (m, 1H) 6.43 (s, 1H) 6.98-7.06 (m, 3H) 7.27 (d, J=8.1Hz, 2H) 7.38-7.48 (m, 2H) 8.78 (d, J=8.8Hz, 1H)。

[0671] 实施例 4-8: 5-[(R)-1-(3'-氯-联苯-4-基甲基)-2-乙氧基羰基-乙基氨基甲酰基]-1H-吡唑-3-甲酸的合成

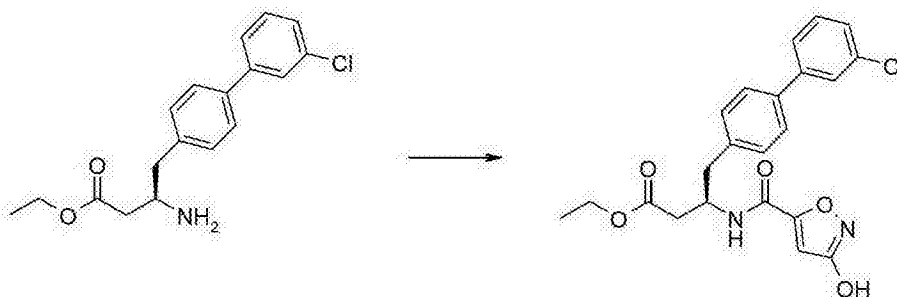
[0672]



[0673] 向中间体 8-1(130mg, 0.367mmol)、1H-吡唑-3,5-二甲酸(74.5mg, 0.477mmol)、EDCI(91mg, 0.477mmol)和 HOBt(64.5mg, 0.477mmol)在 DMF(3mL)中的混合物中加入三乙胺(149mg, 0.203mmol),并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。过滤除去任何不溶物质,并且将滤液通过 HPLC 进行色谱,应用 10%MeCN/水至 100%MeCN(+0.1%TFA)梯度。冻干恰当的级分,得到标题化合物;HPLC 保留时间 1.31 分钟(条件 C);MS456.2(M+1);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12(t, J=7.07Hz, 3H), 2.54-2.67(m, 2H), 2.84-2.97(m, 2H), 4.02(q, J=7.07Hz, 2H), 4.54(m, 1H), 7.11(s, 宽峰, 1H), 7.32(d, J=8.08Hz, 2H), 7.39(m, 1H), 7.46(t, 1H), 7.62(d, J=8.08Hz, 3H), 7.69(s, 1H), 8.41(s, 宽峰, 1H)。

[0674] 实施例 4-9:(R)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-3-[(3-羟基-异吡唑-5-羰基)-氨基]-丁酸乙酯的合成

[0675]

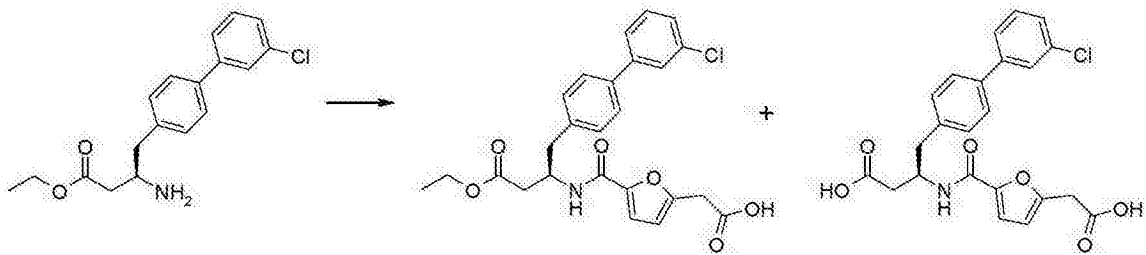


[0676] 向中间体 8-1(40.6mg, 0.315mmol)和 HATU(144mg, 0.378mmol)的 DMF(2mL)溶液中加入吡啶(74.7mg, 0.76mL, 0.944mmol),并且将混合物在室温下搅拌 15 小时。然后加入中间体 19,并且继续搅拌 2 小时。过滤除去任何不溶的物质,并且将滤液通过 HPLC 进行色谱,应用 10%MeCN/水至 100%MeCN(+0.1%TFA)梯度。冻干恰当的级分,得到标题化合物。HPLC 保留时间 1.36 分钟(条件 C);MS429.1(M+1);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13(t, J=7.07Hz, 3H) 2.60(dd, J=6.95, 3.66Hz, 2H) 2.81-2.95(m, 2H) 4.02(q, J=7.24Hz, 2H) 4.49(d, J=7.83Hz, 1H) 6.49(s, 1H) 7.31(d, J=8.34Hz, 2H) 7.37-7.43(m, 1H) 7.47(t, J=7.83Hz, 1H) 7.59-7.66(m, 3H) 7.70(t, J=1.89Hz, 1H) 8.83(d, J=8.84Hz, 1H)。

[0677] 实施例 4-10:(R)-3-[(5-羰基甲基-咪唑-2-羰基)-氨基]-4-(3'-氯-联苯-4-基)-丁酸乙酯和

[0678] 实施例 4-11:(R)-3-[(5-羰基甲基-咪唑-2-羰基)-氨基]-4-(3'-氯-联苯-4-基)-丁酸

[0679]



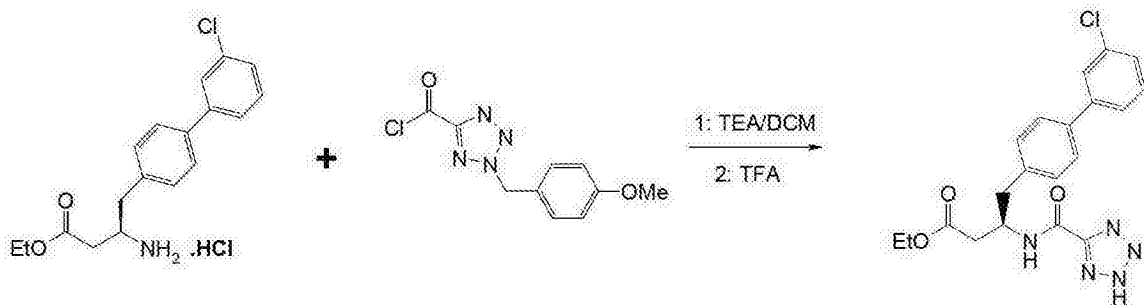
[0680] 反应是类似于实施例 4-8 进行的,应用中间体 8-1 和中间体 20,得到 (R)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-3-[(5-甲氧基羰基甲基-呋喃-2-羰基)-氨基]-丁酸乙酯。HPLC 保留时间 1.38 分钟(条件 C)。

[0681] 接着,向上面二酯(235mg,0.486mmol)的 EtOH(5mL)溶液中加入 1N NaOH(0.486mL),并且将混合物在室温下搅拌 4 小时。减压除去溶剂,并且加入水(4mL)。溶液用 1N HCl 酸化,并且混合物用 EtOAc 萃取。有机相经硫酸钠干燥,并且减压除去溶剂。将残留物通过制备型 HPLC 纯化,应用 10%MeCN/水至 100%MeCN(+0.1%TFA)梯度。冻干恰当的级分,得到标题化合物。(R)-3-[(5-羧基甲基-呋喃-2-羰基)-氨基]-4-(3'-氯-联苯-4-基)-丁酸乙酯。HPLC 保留时间 1.35 分钟(条件 C);MS470.0(M+1);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13(t, J=7.07Hz, 3H), 2.50-2.64(m, 2H), 2.81-2.95(m, 2H), 3.74(s, 2H), 4.01(q, J=7.07Hz, 2H), 4.51(m, 1H), 6.99(d, J=3.28Hz, 1H), 7.31(d, J=8.34Hz, 2H), 7.38-7.41(m, 1H), 7.47(t, 1H), 7.62(d, J=8.08Hz, 3H), 7.69(t, 1H), 8.24(d, J=8.84Hz, 1H)。

[0682] (R)-3-[(5-羧基甲基-呋喃-2-羰基)-氨基]-4-(3'-氯-联苯-4-基)-丁酸。HPLC 保留时间 0.94 分钟(条件 C);MS442.0(M+1);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.44-2.58(m, 2H), 2.81-2.94(m, 2H), 3.74(s, 2H), 4.48(m, 1H), 6.39(d, J=3.28Hz, 1H), 6.99(d, J=3.54Hz, 1H), 7.30(d, J=8.34Hz, 2H), 7.38-7.41(m, 1H), 7.47(t, 1H), 7.62(d, J=8.34Hz, 3H), 7.70(t, J=1.77Hz, 1H), 8.22(d, J=8.84Hz, 1H)。

[0683] 实施例 4-12:(R)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-3-[(2H-四唑-5-羰基)-氨基]-丁酸乙酯的合成

[0684]

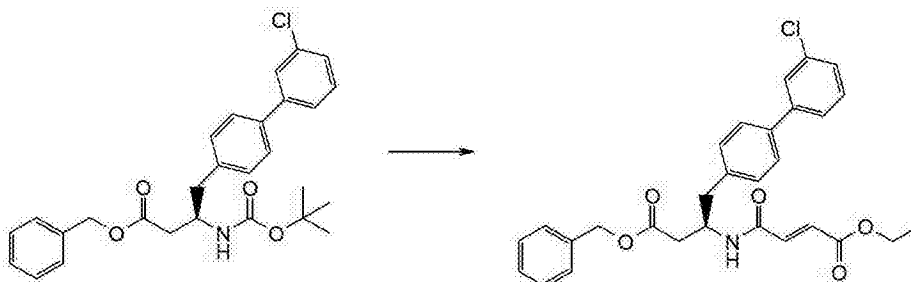


[0685] 在室温下,向中间体 8-1 的 DCM(8mL)溶液中加入 2-(4-甲氧基-苄基)-2H-四唑-5-羰基氯,随后加入 TEA(中间体 22:0.293mL,2.100mmol)。将反应在室温下搅拌 5 分钟。用盐水猝灭反应,并且用 DCM 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。将残留物通过柱色谱纯化(15%至 40%EtOAc/庚烷)。将获得的残留物在 TFA(5mL,64.9mmol)中在 80℃下加热 0.5 小时。减压浓缩反应,得到 (R)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-3-[(2H-四唑-5-羰基)-氨基]-丁酸乙酯。

[0686] HPLC保留时间=1.31分钟(条件B);MS(m+1)=414.1;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11(t, J=7.1Hz, 3H), 2.63(dd, J=15.4, 5.6Hz, 1H), 2.72(dd, J=15.4, 8.3Hz, 1H), 2.86-2.99(m, 2H), 4.02(q, J=7.1Hz, 2H), 4.55-4.67(m, 1H), 7.32(d, J=8.1Hz, 2H), 7.37-7.42(m, 1H), 7.46(t, J=7.8Hz, 1H), 7.60(d, J=8.1Hz, 3H), 7.68(t, J=1.8Hz, 1H), 9.37(d, J=8.8Hz, 1H)。

[0687] 实施例 4-13:(R,E)-4-(4-(苄基氧基)-1-(3'-氯联苯-4-基)-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁-2-烯酸乙酯的合成

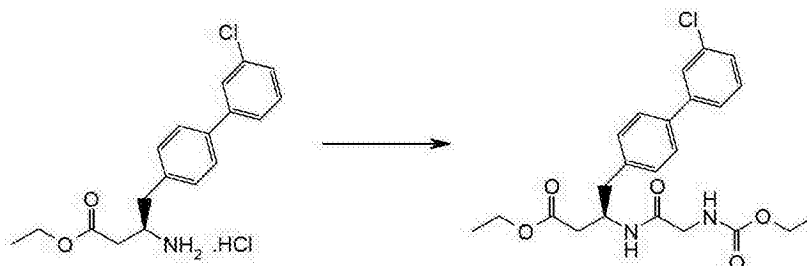
[0688]



[0689] 在室温下,向(R)-3-氨基-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸苄基酯(中间体 9-2: 87.6mg, 0.183mmol)中加入 HCl 的 1,4-二噁烷溶液(0.456mL, 1.825mmol)。搅拌 3 小时后,减压浓缩反应混合物,得到(R)-3-氨基-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸苄基酯盐酸盐。将(R)-3-氨基-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸苄基酯盐酸盐、富马酸单乙酯(33.4mg, 0.220mmol)、EDCI(63.3mg, 0.330mmol)、DIPEA(0.058mL, 0.330mmol)和 HOAt(44.9mg, 0.330mmol)在 DMF(1.8mL)中的混合物在室温下搅拌 3 小时。反应混合物用水稀释,然后产物用 EtOAc 萃取。有机层用 NH₄OH、1M HCl 水溶液和盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并且浓缩,得到粗物质。将获得的残留物通过硅胶快速柱色谱纯化(庚烷/EtOAc=100:0 至 0:100),得到(R,E)-4-(4-(苄基氧基)-1-(3'-氯联苯-4-基)-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁-2-烯酸乙酯(72.9mg);HPLC 保留时间=1.40 分钟(条件 B);MS(m+1)=506.3; ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.31(t, J=7.1Hz, 3H) 2.58(ABX 的 A, J_{ab}=16.4Hz, J_{ax}=5.3Hz, 1H) 2.6(ABX 的 B, J_{ab}=16.4Hz, J_{bx}=5.1Hz, 1H) 2.88(ABX 的 A, J_{ab}=13.6Hz, J_{ax}=8.1Hz, 1H) 3.03(ABX 的 B, J_{ab}=13.6Hz, J_{bx}=6.3Hz, 1H) 4.24(q, J=7.1Hz, 2H) 4.56-4.64(m, 1H) 5.12(AB 的 A, J=12.1Hz, 1H) 5.18(AB 的 B, J=12.1Hz, 1H) 6.57(br d, J=9.1Hz, 1H) 6.77(AB 的 A, J=15.4Hz, 1H) 6.81(AB 的 B, J=15.4Hz, 1H) 7.19(br d, J=8.1Hz, 2H) 7.29-7.47(m, 10H) 7.53-7.54(m, 1H)。

[0690] 实施例 4-14:(R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(2-(乙氧基羰基氨基)乙酰氨基)丁酸乙酯的合成

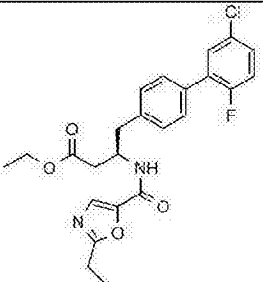
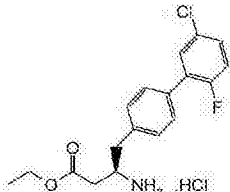
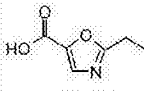
[0691]



[0692] 将 (R)-3-氨基-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸乙酯盐酸盐 (173mg, 0.488mmol)、2-(乙氧基羰基氨基)乙酸 (86mg, 0.488mmol)、EDCI (140mg, 0.732mmol)、DIPEA (0.128mL, 0.732mmol) 和 HOAt (100mg, 0.732mmol) 在 DMF (2.5mL) 中的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用水稀释, 然后在漏斗上收集沉淀的固体, 用 H₂O 洗涤, 并且减压干燥, 得到粗物质。将获得的残留物通过硅胶快速柱色谱纯化 (庚烷/EtOAc=100:0 至 0:100), 得到 (R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(2-(乙氧基羰基氨基)乙酰氨基)丁酸乙酯 (161mg); HPLC 保留时间=1.16 分钟 (条件 B); MS(m+1)=447.3; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.25 (t, J=7.07Hz, 3H) 1.29 (t, J=7.07Hz, 3H) 2.50 (ABX 的 A, J_{ab}=16.2Hz, J_{ax}=5.3Hz, 1H) 2.54 (ABX 的 B, J_{ab}=16.2Hz, J_{bx}=5.3Hz, 1H) 2.89 (ABX 的 A, J_{ab}=13.6Hz, J_{ax}=7.8Hz, 1H) 2.99 (ABX 的 B, J_{ab}=13.6Hz, J_{bx}=6.6Hz, 1H) 3.80 (be d, J=5.8Hz, 2H) 4.12-4.23 (m, 4H) 4.48-4.56 (m, 1H) 5.15 (br s, 1H) 6.64 (br d, J=8.8Hz, 1H) 7.25-7.27 (m, 2H) 7.29-7.38 (m, 2H) 7.43-7.46 (m, 1H) 7.49-7.52 (m, 2H) 7.55-7.56 (m, 1H)。

[0693] 应用实施例 4-14 中描述的类似方法制备下列化合物:

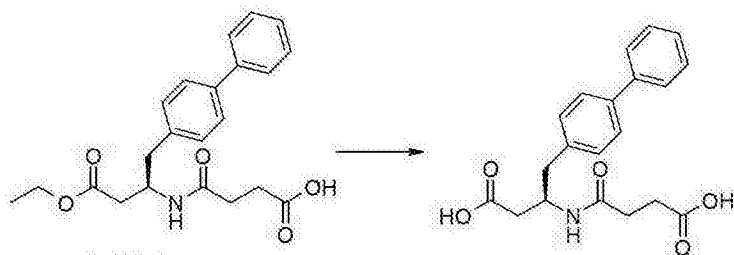
[0694]

实施例#	产物	原料	条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 4-15	 (R)-4-(5'-氯-2'-氟-联苯-4-基)-3-[(2-乙基-噁唑-5-羰基)-氨基]-丁酸乙酯	 (R)-4-(5'-氯-2'-氟-联苯-4-基)-3-氨基丁酸乙酯盐酸盐	 HATU, TEA, DMF/ DCM, rt	1.81 分钟 (A)	459.1

[0695] 实施例 4-15: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.33 (t, J=7.7Hz, 3H) 2.66 (d, J=6.8Hz, 2H) 2.83 (q, J=7.6Hz, 2H) 2.98 (d, J=7.1Hz, 2H) 4.10 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.65-4.79 (m, 1H) 7.14 (dd, J=10.2, 8.7Hz, 1H) 7.30 (ddd, J=8.8, 4.1, 2.8Hz, 1H) 7.32-7.37 (m, 2H) 7.37-7.46 (m, 3H) 7.54 (s, 1H) 8.49 (d, J=8.8Hz, 1H)。

[0696] 实施例 5-1: (R)-4-(联苯-4-基)-3-(3-羧基丙酰氨基)丁酸的合成

[0697]

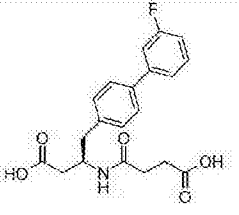
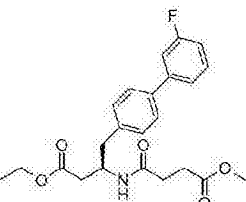
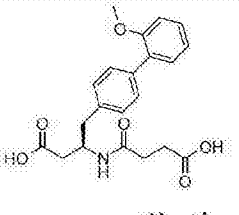
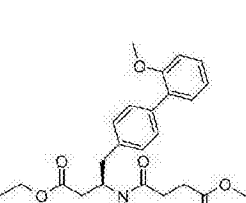
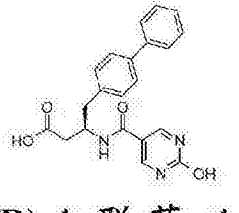
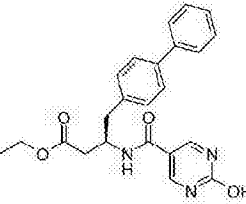


实施例 1-1


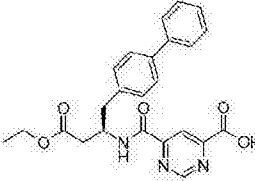
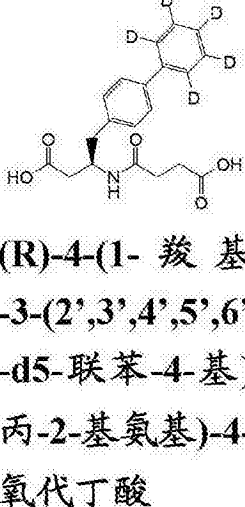
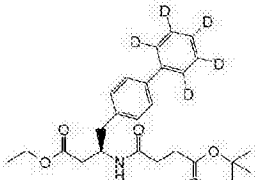
[0698] 在室温下,向 (R)-4-(1-(联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸 (61.2mg, 0.160mmol) 的 THF (1.6mL) 和甲醇 (0.2mL) 溶液中加入 1MNaOH 水溶液 (0.638mL, 0.638mmol)。搅拌 45 分钟后,用 0.1M HCl 水溶液猝灭反应,并且用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,经 Na₂SO₄干燥,过滤并且减压浓缩,得到 (R)-4-(联苯-4-基)-3-(3-羧基丙酰氨基)丁酸 (54.9mg)。HPLC 保留时间 = 1.33 分钟 (条件 A); MS(m+1) = 356.1; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 2.40-2.56 (m, 6H) 2.83-2.94 (m, 2H) 4.43-4.50 (m, 1H) 7.29-7.32 (m, 3H) 7.41 (t, 2H, J = 7.7Hz) 7.53-7.60 (m, 4H)。

[0699] 应用实施例 5-1 中描述的类似方法制备下列化合物:

[0700]

实施例#	产物	原料	水解 条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 5-2	 <p>(R)-3-(3-(3-羧基-丙酰基氨基)-4-(3'-氟-联苯-4-基)-丁酸</p>	 <p>实施例 2-2</p>	NaOH 水溶液、 THF、 MeOH、 rt	0.69 分钟 (B)	374.0
实施例 5-3	 <p>(R)-3-(3-(3-羧基-丙酰基氨基)-4-(2'-甲氧基-联苯-4-基)-丁酸</p>	 <p>实施例 2-3</p>	NaOH 水溶液、 THF、 MeOH、 rt	0.61 分钟 (B)	386.1
实施例 5-4	 <p>(R)-4-联苯-4-基-3-[(2-羟基-嘧啶-5-羧基)-氨基]-丁酸</p>	 <p>实施例 3-2</p>	NaOH 水溶液、 THF、 MeOH、 RT	1.28 分钟 (A)	377.9

[0701]

<p>实施例 5-5</p>	 <p>6-((R)-1- 联苯 4-基甲基-2-羧 基-乙基氨基甲 酰基)-吡啶-4- 甲酸</p>	 <p>实施例 3-1</p>	<p>NaOH 水溶液、 THF、 MeOH、 RT</p>	<p>0.80 分钟 (B)</p>	<p>406.0</p>
<p>实施例 5-6</p>	 <p>(R)-4-(1- 羧基 -3-(2',3',4',5',6' -d5-联苯-4-基) 丙-2-基氨基)-4- 氧代丁酸</p>	 <p>实施例 2-7</p>	<p>NaOH 水溶液、 THF、 MeOH、 50℃</p>	<p>0.68 分钟 (B)</p>	<p>361.2</p>

[0702] 实施例 5-2 :¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39-2.44 (m, 2H) 2.46-2.55 (m, 4H) 2.86 (ABX 的 A, $J_{ab}=13.6\text{Hz}$, $J_{ax}=7.6\text{Hz}$, 1H) 2.92 (ABX 的 B, $J_{ab}=13.6\text{Hz}$, $J_{bx}=6.3\text{Hz}$, 1H) 4.42-4.49 (m, 1H) 7.01-7.06 (m, 1H) 7.32 (br d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H) 7.39-7.45 (m, 2H) 7.55 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H)。

[0703] 实施例 5-3 :¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 2.40-2.52 (m, 6H) 2.83-2.92 (m, 2H) 3.77 (s, 3H) 4.44-4.47 (m, 1H) 6.96-7.05 (m, 2H) 7.23-7.30 (m, 4H) 7.39-7.41 (m, 2H)。

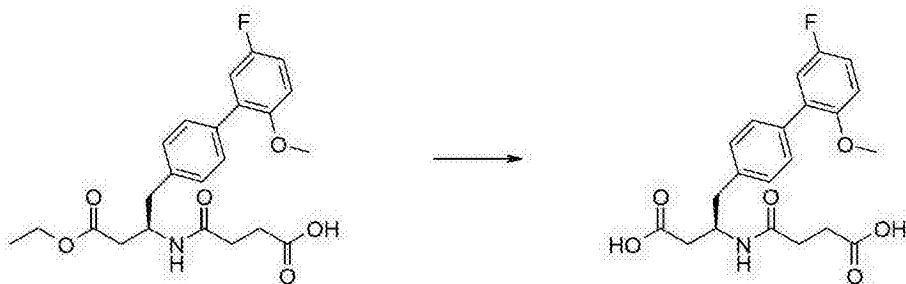
[0704] 实施例 5-4 :¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.46-2.59 (m, 2H), 2.86-2.88 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 4H), 8.26 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.64 (br s, 2H) 12.24 (br s., 1H)。

[0705] 实施例 5-5 :¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.54-2.70 (m, 2H), 2.88-3.03 (m, 2H), 4.56-4.65 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.55-7.63 (m, 4H), 8.33 (s, 1H), 9.15 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 9.49 (s, 1H), 12.30 (br s, 1H), 14.11 (br s, 1H)。

[0706] 实施例 5-6 :¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39-2.55 (m, 6H) 2.85 (ABX 的 A, $J_{ab}=13.6\text{Hz}$, $J_{ax}=7.5\text{Hz}$, 1H) 2.90 (ABX 的 B, $J_{ab}=13.6\text{Hz}$, $J_{bx}=6.3\text{Hz}$, 1H) 4.42-4.49 (m, 1H) 6.86-6.92 (m, 1H) 7.31 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H) 7.53-7.55 (m, 2H)。

[0707] 实施例 5-7 : (R)-4-(1-(4-(5'-氟-2'-甲氧基联苯-4-基)丙-2-基氨基)-4-氧代丁酸的合成

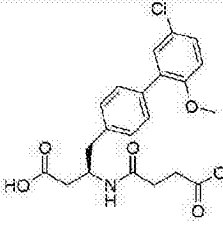
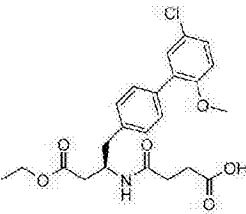
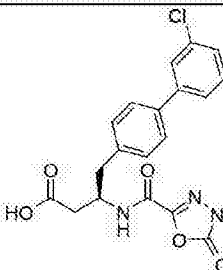
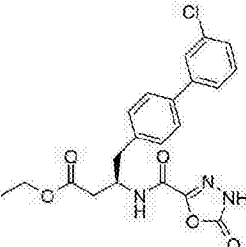
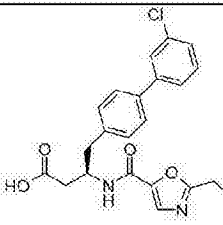
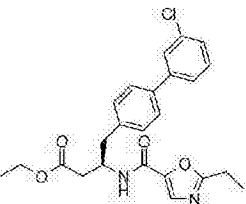
[0708]



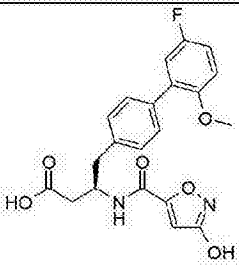
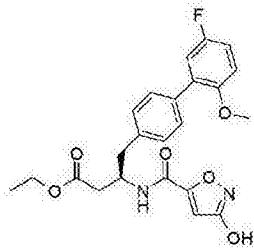
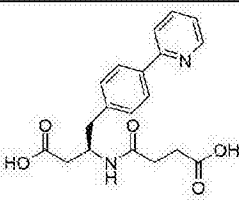
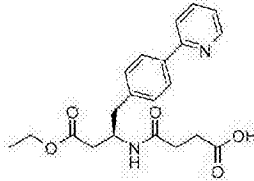
[0709] 向 (R)-4-(4-乙氧基-1-(5'-氟-2'-甲氧基联苯-4-基)-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸 (实施例 2-8 :83mg, 0.192mmol) 的 MeOH(2mL) 溶液中加入 1N NaOH(4mL, 4mmol)。在室温下搅拌 2 小时后,减压浓缩粗物质,除去 MeOH,并且用 EtOAc 稀释。有机层用盐水洗涤,经 Na₂SO₄干燥,过滤并且减压浓缩。将获得的残留物通过 RP-HPLC(SunFire C18, H₂O(0.1%TFA)/CH₃CN) 纯化,然后冻干,得到 (R)-4-(1-羧基-3-(5'-氟-2'-甲氧基联苯-4-基)丙-2-基氨基)-4-氧代丁酸 (58mg)。HPLC 保留时间=1.46 分钟 (条件 D); MS(m+1)=404.2; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm2.36-2.59(m, 6H) 2.84(dd, J=13.4, 6.3Hz, 1H) 2.91(dd, J=13.4, 6.3Hz, 1H) 3.75(s, 3H) 4.34-4.56(m, 1H) 6.95-7.08(m, 3H) 7.26(d, J=8.1 Hz, 2H) 7.42(d, J=8.3Hz, 2H)。

[0710] 应用实施例 5-7 中描述的类似方法制备下列化合物:

[0711]

实施例#	产物	原料	水解条件	LCMS-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 5-8	 <p>R-4-(1-羧基-3-(5'-氯-2'-甲氧基联苯-4-基)丙-2-基氨基)-4-氧代丁酸</p>	 <p>实施例 2-9</p>	NaOH 水溶液、 MeOH、 rt	1.52 分钟 (D)	420.1
实施例 5-9	 <p>R-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-酰氨基)丁酸</p>	 <p>实施例 3-15</p>	NaOH 水溶液、 MeOH、 rt	1.53 分钟 (D)	402.2
实施例 5-10	 <p>R-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(2-乙基噁唑-5-酰氨基)</p>	 <p>实施例 4-3</p>	NaOH 水溶液、 MeOH、 rt	1.60 分钟 (D)	413.3

[0712]

	丁酸				
实施例 5-11	 R-4-(5'-氟-2'-甲氧基联苯-4-基)-3-(3-羟基异噁唑-5-酰氨基)丁酸	 实施例 4-7	NaOH 水溶液、 MeOH、 rt	1.37 分钟 (D)	415.1
实施例 5-12	 R-4-(1-羧基-3-(4-吡啶-2-基)苯基)丙-2-基氨基)-4-氧代丁酸		NaOH 水溶液、 MeOH、 rt	1.43 分钟 (D)	356.2

[0713] 实施例 5-8 :¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm2.36-2.60(m, 6H) 2.84(dd, J=13.4, 6.1Hz, 1H) 2.91(dd, J=13.4, 6.1Hz, 1H) 3.77(s, 3H) 4.34-4.58(m, 1H) 7.03(d, J=8.6Hz, 1H) 7.18-7.31(m, 4H) 7.39(d, J=8.1Hz, 2H)。

[0714] 实施例 5-9 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm2.51-2.63(m, 2H) 2.84(dd, J=13.6, 8.3Hz, 1H) 2.89(dd, J=13.6, 8.3Hz, 1H) 4.40-4.55(m, 1H) 7.30(d, J=8.3Hz, 2H) 7.37-7.42(m, 1H) 7.47(t, J=7.8Hz, 1H) 7.58-7.66(m, 3H) 7.70(t, J=1.9Hz, 1H) 8.95(d, J=8.6Hz, 1H) 12.93(s, 1H)。

[0715] 实施例 5-10 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm1.25(t, J=7.6Hz, 3H) 2.51-2.59(m, 2H) 2.80(q, J=7.6Hz, 2H) 2.84-2.94(m, 2H) 4.41-4.56(m, 1H) 7.31(d, J=8.1Hz, 2H) 7.37-7.42(m, 1H) 7.47(t, J=7.8Hz, 1H) 7.59(s, 1H) 7.63(d, J=8.3Hz, 3H) 7.70(t, J=1.9Hz, 1H) 8.45(d, J=8.6Hz, 1H) 12.27(br. s., 1H)。

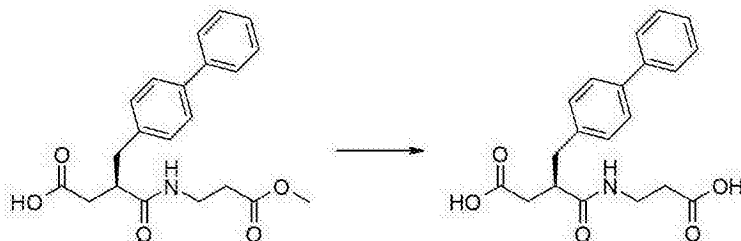
[0716] 实施例 5-11 :¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm2.64(d, J=6.3Hz, 2H) 2.97(d, J=7.1Hz, 2H) 3.74(s, 3H) 4.58-4.73(m, 1H) 6.43(s, 1H) 6.96-7.08(m, 3H) 7.27(d, J=8.1Hz, 2H) 7.42(d, J=8.1Hz, 2H) 8.71(d, J=8.3Hz, 1H)。

[0717] 实施例 5-12 :¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm2.38-2.56(m, 6H) 2.85(dd, J=13.4, 7.3

Hz, 1H) 2.89(dd, J=13.4, 7.3Hz, 1H) 4.40-4.52(m, 1H) 7.26-7.35(m, 3H) 7.36-7.46(m, 2H) 7.52-7.61(m, 3H)。

[0718] 实施例 6-1 : (R)-3-(联苯-4-基甲基)-4-(2-羧基乙基氨基)-4-氧代丁酸的合成

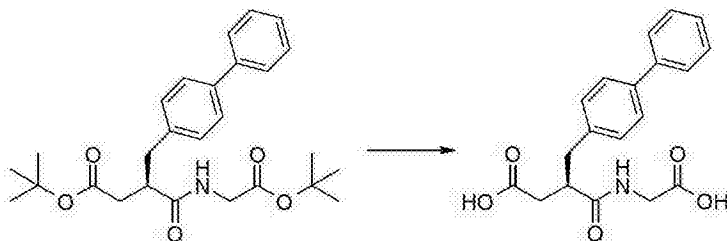
[0719]



[0720] 在室温下, 向 (R)-3-(联苯-4-基甲基)-4-(3-甲氧基-3-氧代丙基氨基)-4-氧代丁酸 (中间体 5 : 22.1mg, 0.060mmol) 的 THF (0.6mL) 和甲醇 (0.1mL) 溶液中加入 1M NaOH 水溶液 (0.12mL, 0.12mmol)。搅拌 3 小时后, 加入另外的 1M NaOH 水溶液 (0.12mL, 0.12mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟, 并且用 0.5mL 1M HCl 水溶液和 0.5mL 盐水猝灭。混合物用乙酸乙酯萃取两次, 并且减压浓缩有机层, 得到 (R)-3-(联苯-4-基甲基)-4-(2-羧基乙基氨基)-4-氧代丁酸 (16.4mg)。HPLC 保留时间=1.04 分钟 (条件 A); MS(m+1)=356.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.13-2.31(m, 3H) 2.59-2.65(m, 1H) 2.81-2.90(m, 2H) 3.12-3.27(m, 2H) 7.26(d, 2H, J=8Hz) 7.34(t, 1H, J=7.4Hz) 7.45(t, 2H, J=7.7Hz) 7.57(d, 2H, J=8.1Hz) 7.63-7.65。

[0721] 实施例 7-1 : (R)-3-联苯-4-基甲基-N-羧基甲基-琥珀酰胺酸的合成

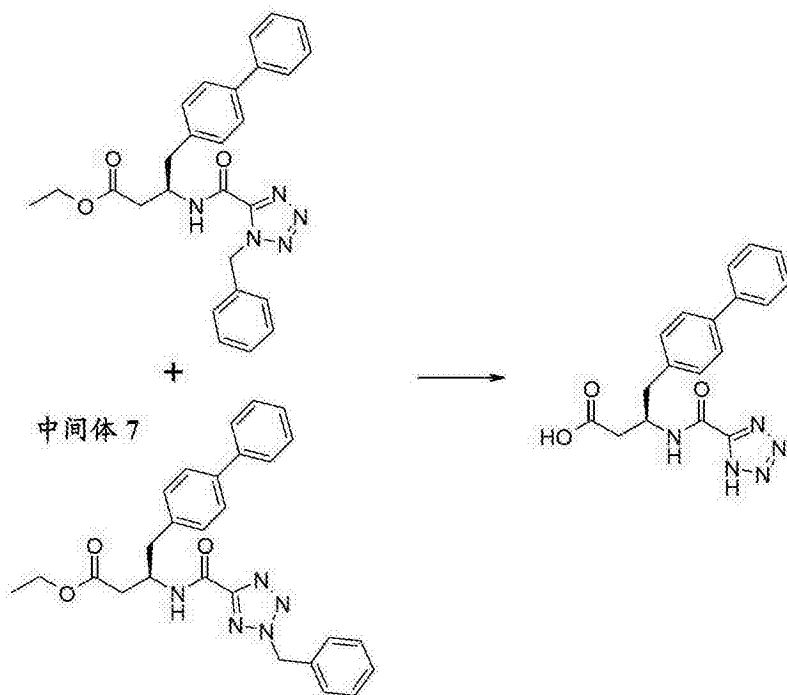
[0722]



[0723] 将 (R)-3-(联苯-4-基甲基)-4-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基氨基)-4-氧代丁酸叔丁酯 (中间体 6-1 : 40mg, 0.088mmol) 和 TFA (0.5mL, 6.49mmol) 的 DCM (1.5mL) 溶液在室温下搅拌 2 小时。减压浓缩反应, 并且将获得的残留物悬浮于 DCM (0.5mL) 和庚烷 (2mL) 中, 并且在漏斗上收集, 得到 (R)-3-联苯-4-基甲基-N-羧基甲基-琥珀酰胺酸 (9.6mg)。HPLC 保留时间=1.26 分钟 (条件 A); MS(m+1)=342.0; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39(dd, J=16.67, 5.31Hz, 1H) 2.63-2.82(m, 2H) 2.98-3.14(m, 2H) 3.84 和 3.95(AB, 2H, J=17.8Hz) 7.26-7.33(m, 3H) 7.40(t, J=7.71Hz, 2H) 7.56(dd, J=19.96, 8.08Hz, 4H)。

[0724] 实施例 8-1 : (R)-4-联苯-4-基-3-[(1H-四唑-5-羧基)-氨基]-丁酸的合成

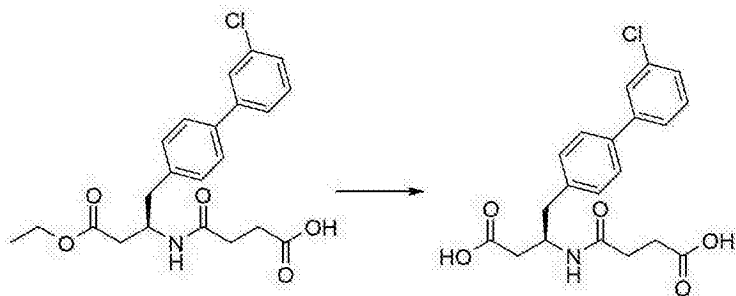
[0725]



[0726] 向 (R)-3-[(1-苄基-1H-四唑-5-羰基)-氨基]-4-联苯-4-基-丁酸乙酯和 (R)-3-[(2-苄基-2H-四唑-5-羰基)-氨基]-4-联苯-4-基-丁酸乙酯 (180mg, 0.383mmol) 的 EtOH(1mL) 和 THF(1mL) 混合物中加入 1M LiOH 水溶液 (2mL)。搅拌 0.5 小时后,反应混合物用 1M HCl 水溶液酸化。混合物用乙酸乙酯萃取,经 Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。残留物溶于 MeOH 中,并且用 10%Pd/C 在室温下氢化 3 小时并且在 40℃ 下氢化 2 小时。浓缩反应混合物并且通过反相 HPLC 纯化,得到 (R)-4-联苯-4-基-3-[(1H-四唑-5-羰基)-氨基]-丁酸。HPLC 保留时间=1.18 分钟 (条件 D);MS(m+1)=352;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm2.56(dd, J=5.81, 15.92Hz, 1H), 2.67(dd, J=7.58, 15.92Hz, 1H), 2.85-2.99(m, 2H), 4.55-4.64(m, 1H), 7.26-7.35(m, 3H), 7.43(dd, J=7.83, 7.83Hz, 2H), 7.56(d, J=8.08Hz, 2H), 7.62(d, J=7.07Hz, 2H), 9.28(d, 8.84Hz, 1H), 12.28(s, 1H)。

[0727] 实施例 9-1:(R)-4-(1-羧基-3-(3'-氯联苯-4-基)丙-2-基氨基)-4-氧代丁酸的合成

[0728]

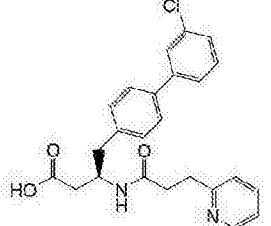
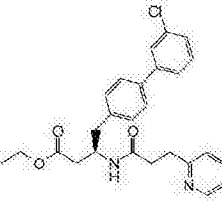
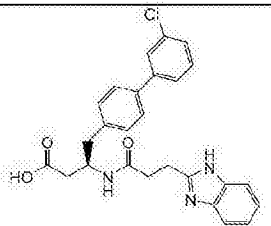
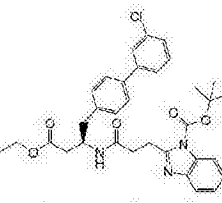
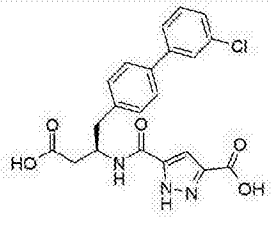
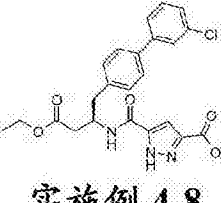


[0729] 在室温下,向 (R)-4-(1-(联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸 (实施例 1-2:110mg, 0.263mmol) 的 THF(2mL) 和甲醇 (0.2mL) 溶液中加入 1M NaOH 水溶液 (1.053mL, 1.053mmol)。搅拌 1 小时后,用 0.1M HCl 水溶液猝灭反应,并且溶液用 DCM(15mL) 稀释,并且搅拌 1.5 小时。在漏斗上收集沉淀的固体,依次用水、DCM、庚烷和 DCM 洗涤,并且减压干燥,得到 (R)-4-(1-羧基-3-(3'-氯联苯-4-基)丙-2-基氨基)-4-氧代

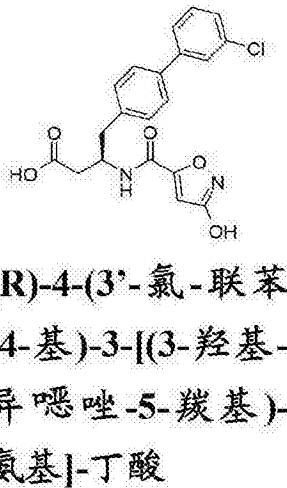

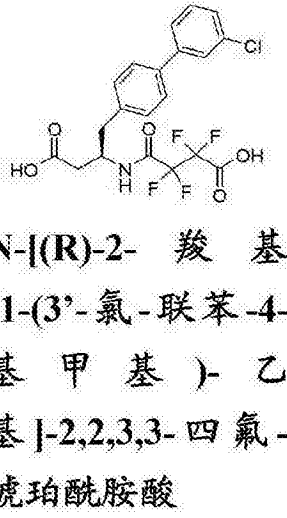

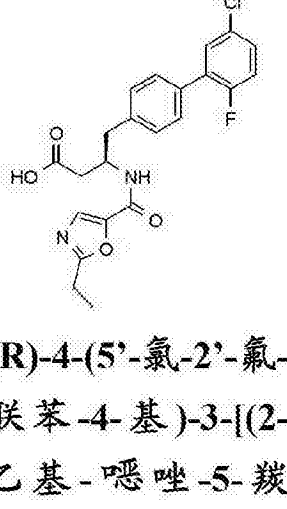
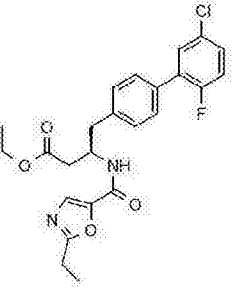
丁酸 (66mg)。HPLC 保留时间=0.87 分钟 (条件 B);MS(m+1)=390.0;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 2.39-2.55 (m, 6H) 2.86 (ABX 的 A, J_{ab}=13.6Hz, J_{ax}=7.6Hz, 1H) 2.92 (ABX 的 B, J_{ab}=13.6Hz, J_{bx}=6.2Hz, 1H) 4.42-4.49 (m, 1H) 7.30-7.34 (m, 3H) 7.40 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.51-7.56 (m, 3H) 7.60 (t, J=1.8Hz, 1H)。

[0730] 应用实施例 9-1 中描述的类似方法制备下列化合物：

[0731]

实施例#	产物	原料	水解条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 9-2	 (R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(3-(吡啶-2-基)丙酰氨基)丁酸	 实施例 3-6	NaOH 水溶液、 THF、 MeOH、 RT	1.39 分钟 (A)	423.3
实施例 9-3	 (R)-3-(3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙酰氨基)-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸	 实施例 3-8	NaOH 水溶液、 THF、 MeOH、 RT	1.50 分钟 (B)	462.3
实施例 9-4	 5-[(R)-2-羧基-1-(3'-氯-联苯-4-基甲基)-乙基氨基]	 实施例 4-8	NaOH 水溶液、 EtOH、 50°C	1.09 分钟 (C)	428.2

[0732]

	甲酰基]-1H-吡唑 -3-甲酸				
实施例 9-5	 <p>(R)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-3-[(3-羟基-异噁唑-5-羰基)-氨基]-丁酸</p>	 <p>实施例 4-9</p>	NaOH 水溶液、 EtOH、 rt	1.17 分钟 (C)	401.0
实施例 9-6	 <p>N-[(R)-2-羰基-1-(3'-氯-联苯-4-基)甲基)-乙基]-2,2,3,3-四氟-琥珀酰胺酸</p>	 <p>实施例 1-4</p>	NaOH 水溶液、 EtOH、 rt	1.16 分钟 (C)	462.2
实施例 9-7	 <p>(R)-4-(5'-氯-2'-氟-联苯-4-基)-3-[(2-乙基-噁唑-5-羰</p>		NaOH 水溶液、 MeOH、 rt	1.73 分钟 (D)	431.1

[0733]

	基)-氨基]-丁酸				
--	-----------	--	--	--	--

[0734] 实施例 9-2 : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm 2.47 (ABX 的 A, $J_{ab}=15.7\text{Hz}$, $J_{ax}=7.7\text{Hz}$, 1H) 2.54 (ABX 的 B, $J_{ab}=15.7\text{Hz}$, $J_{bx}=5.8\text{Hz}$, 1H) 2.64-2.75 (m, 2H) 2.80 (ABX 的 A, $J_{ab}=13.7\text{Hz}$, $J_{ax}=8.3\text{Hz}$, 1H) 2.92 (ABX 的 B, $J_{ab}=13.7\text{Hz}$, $J_{bx}=5.9\text{Hz}$, 1H) 3.17-3.21 (m, 2H) 4.43-4.50 (m, 1H) 7.28-7.35 (m, 3H) 7.39-7.43 (m, 1H) 7.51-7.54 (m, 3H) 7.59 (br t, $J=1.9\text{Hz}$, 1H) 7.69-7.75 (m, 2H) 8.29-8.32 (m, 1H) 8.61 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H)。

[0735] 实施例 9-3 : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{CN}+\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 2.43-2.56 (m, 2H) 2.71-2.91 (m, 4H) 3.21-3.34 (m, 2H) 4.39-4.46 (m, 1H) 7.27 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H) 7.34-7.49 (m, 7H) 7.55-7.56 (m, 1H) 7.65-7.70 (m, 2H)。

[0736] 实施例 9-4 : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.46-2.60 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 7.31 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.62 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 3H), 7.69 (t, 1H)。

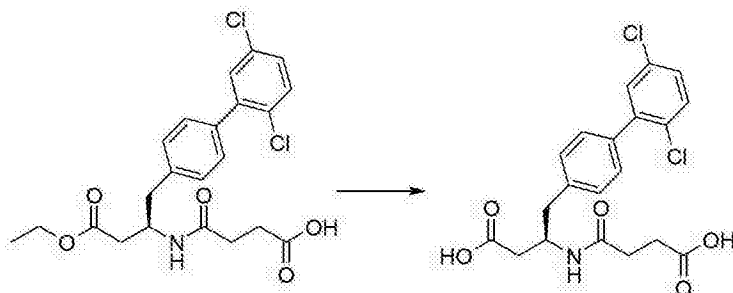
[0737] 实施例 9-5 : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.75-2.99 (m, 1H) 4.47 (d, $J=7.58\text{Hz}$, 1H) 6.49 (s, 1H) 7.30 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 1H) 7.37-7.43 (m, 1H) 7.47 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H) 7.63 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H) 7.70 (t, $J=1.77\text{Hz}$, 1H) 8.80 (d, $J=8.59\text{Hz}$, 1H) 11.69 (s, 1H) 12.04-12.58 (m, 1H)。

[0738] 实施例 9-6 : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ ppm 2.44-2.52 (m, 2H), 2.83-2.85 (d, $J=6.82\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.38 (m, 1H), 7.28-7.30 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.40-7.43 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.65 (m, 3H), 7.71-7.72 (t, $J=1.77\text{Hz}$, 1H), 9.42-9.45 (M, 1H), 12.32 (s, 1H)。

[0739] 实施例 9-7 : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.32 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H) 2.66 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) 2.83 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) 2.98 (dd, $J=13.6, 7.8\text{Hz}$, 1H) 3.03 (dd, $J=14.7, 6.8\text{Hz}$, 1H) 4.61-4.80 (m, 1H) 7.13 (dd, $J=18.9, 10.1\text{Hz}$, 1H) 7.25-7.32 (m, 1H) 7.32-7.37 (m, 2H) 7.37-7.45 (m, 3H) 7.54 (s, 1H)。

[0740] 实施例 10 : (R)-4-(1-(2', 5'-二氯联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸的合成

[0741]

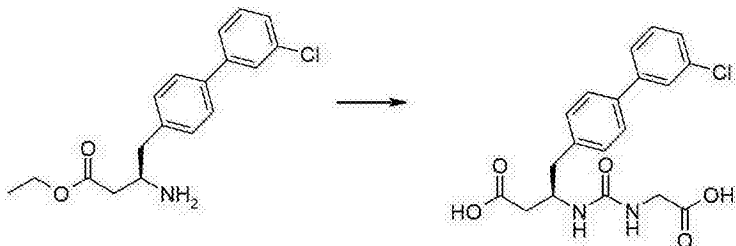


[0742] 在室温下,向 (R)-4-(1-(2', 5'-二氯联苯-4-基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸 (实施例 1-6 : 106mg, 0.234mmol) 的 THF (2mL) 和 MeOH (0.1mL) 溶液中加入 1M NaOH 水溶液 (1.406mL, 1.406mmol)。搅拌 4.5 小时后,用 0.1M HCl 水溶液 (3mL)

猝灭反应,并且产物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且减压浓缩。将粗物质在 DCM 中研磨。在漏斗上收集沉淀物,用 DCM 洗涤,并且减压干燥,得到 (R)-4-(1-(羧基-3-(3'-氯联苯-4-基)丙-2-基氨基)-4-氧代丁酸 (64.0mg),为白色固体;HPLC 保留时间=1.24 分钟(条件 A);MS(m+1)=424.07; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 2.38-2.42(m, 2H) 2.45-2.57(m, 4H) 2.87(ABX 的 A, $J_{ab}=13.6\text{Hz}$, $J_{ax}=7.6\text{Hz}$, 1H) 2.95(ABX 的 B, $J_{ab}=13.6\text{Hz}$, $J_{bx}=6.1\text{Hz}$, 1H) 4.44-4.51(m, 1H) 7.30-7.37(m, 6H) 7.47(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)。

[0743] 实施例 11-1:(R)-3-(3-羧基甲基-脲基)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-丁酸的合成

[0744]



[0745] 向中间体 8-1(90mg, 0.254mmol) 和异氰酰乙酸乙酯(中间体 16-1:39.4mg, 0.305mmol) 的 DMF(3mL) 溶液中加入吡啶(2.93g, 37.1mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 并且将残留物直接用于下面的步骤。

[0746] 接着, 将上面残留物溶于 EtOH(1mL) 中, 并且加入 1N NaOH(3mL, 3mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后用 1M HCl 酸化。混合物用 EtOAc 萃取, 并且有机相用水、盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 并且将残留物通过制备型 HPLC 纯化, 应用 10%MeCN/水至 100%MeCN(+0.1%TFA) 梯度。冻干恰当的级分, 得到标题化合物;HPLC 保留时间 0.98 分钟(条件 C);MS391.3(M+1); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 2.34(d, $J=7.33\text{Hz}$, 2H), 2.79(d, $J=6.57\text{Hz}$, 2H), 3.67(d, $J=5.56\text{Hz}$, 2H), 4.04-4.12(m, 1H), 6.15(t, $J=5.81\text{Hz}$, 1H), 6.23(d, $J=8.34\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.30(m, 2H), 7.39-7.42(m, 1H), 7.48(t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.65(m, 3H), 7.71(t, $J=1.77\text{Hz}$, 1H), 12.32(s, br, 2H)。

[0747] 实施例 12-1:(R)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-3-[(2H-四唑-5-羰基)-氨基]-丁酸

[0748]



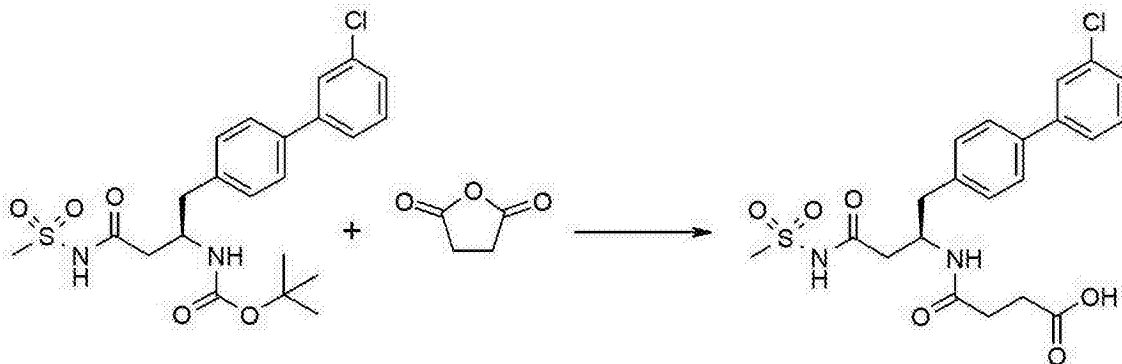
[0749] 在室温下, 向原料(实施例 4-12)的 MeOH(5mL) 混悬液中加入 NaOH(2mL, 6.00mmol), 并且将混合物搅拌直至反应完成。将反应混合物酸化至 $\text{pH}<4$, 并且通过 HPLC 纯化(15%至 60%的乙腈- H_2O , 含 0.1%TFA), 得到 (R)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-3-[(2H-四

唑-5-羰基)-氨基]-丁酸(80mg)。

[0750] HPLC 保留时间=0.95 分钟(条件 B);MS(m+1)=386.1;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.52-2.61(m, 1H), 2.61-2.72(m, 1H), 2.84-2.99(m, 2H), 4.51-4.64(m, 1H), 7.31(d, J=8.1Hz, 2H), 7.36-7.41(m, 1H), 7.46(t, J=7.8Hz, 1H), 7.61(d, J=8.3Hz, 3H), 7.68(t, J=1.9Hz, 1H), 9.31(d, J=8.8Hz, 1H), 12.32(br. s., 1H)。

[0751] 实施例 13-1 :N-[(R)-1-(3'-氯-联苯-4-基甲基)-3-甲磺酰基氨基-3-氧代-丙基]-琥珀酰胺酸的合成

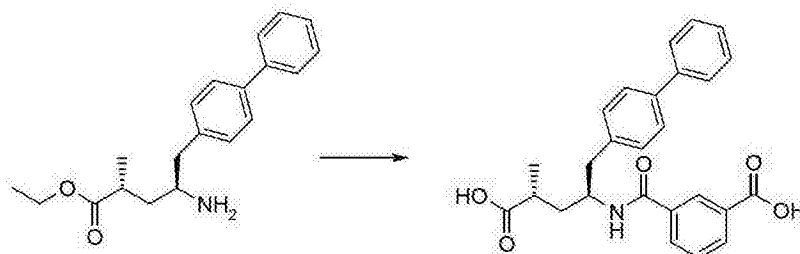
[0752]



[0753] 将 [(R)-1-(3'-氯-联苯-4-基甲基)-3-甲磺酰基氨基-3-氧代-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(中间体 26 :150mg, 0.321mmol) 用在二噁烷中的 4M HCl 处理。在室温下搅拌 1 小时后,真空浓缩反应混合物。向在 DCM(2mL) 中的残留物中加入琥珀酸酐(48.2mg, 0.482mmol) 和三乙胺(0.112mL, 0.803mmol)。在室温下搅拌 2 小时后,反应混合物用 EtOAc 稀释,并且用 1MHCl 和盐水洗涤。有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且浓缩。将残留物通过反相 HPLC(SunFire C18, 0.1%TFA, 在 H₂O/CH₃CN 中) 纯化,得到 N-[(R)-1-(3'-氯-联苯-4-基甲基)-3-甲磺酰基氨基-3-氧代-丙基]-琥珀酰胺酸(63mg)。HPLC 保留时间=1.32 分钟(条件 A);MS(m+1)=467;¹H NMR(400Mz, DMSO-d₆) δ ppm 2.22-2.29(m, 2H), 2.32-2.54(m, 4H), 2.77(d, 2H, J=6.82Hz), 3.17(s, 3H), 4.31(dt, 1H, J=7.33, 13.9Hz), 7.28(d, 2H, J=8.08 Hz), 7.38-7.43(m, 1H), 7.48(t, 1H, J=7.83Hz), 7.62(d, 3H, J=8.34Hz), 7.70(t, 1H, J=2.02 Hz), 7.89(d, 1H, J=8.34Hz), 11.70(s, 1H), 12.04(s, 1H)。

[0754] 实施例 14-1 :N-((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基)-间苯二甲氨酸的合成

[0755]



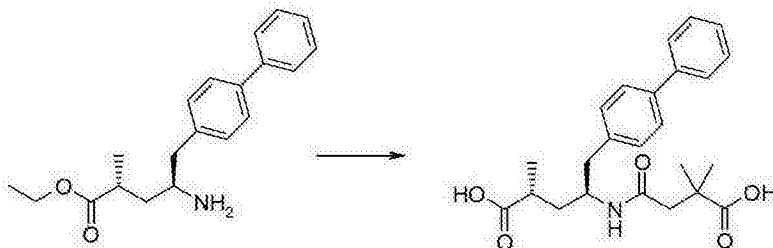
[0756] 向 (2R, 4S)-4-氨基-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯盐酸盐(中间体 29 :70mg, 0.201mmol) 和 3-氯羰基苯甲酸甲酯(0.302mmol) 在二氯甲烷(0.5mL) 中的混合物中加入吡啶(0.5mL), 并且将混合物在室温下搅拌 24 小时。减压除去溶剂, 并且加入乙酸乙酯。将

溶液用 1M HCl 水溶液和盐水洗涤,并且有机相经硫酸钠干燥。减压除去溶剂,并且将残留物通过柱色谱纯化,应用二氯甲烷,得到 N-((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基)-间苯二甲氨酸。

[0757] 接着,向 N-((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基)-间苯二甲氨酸 (0.287mmol) 的乙醇 (10mL) 溶液中加入 1M NaOH 水溶液 (1.2mL, 1.12mmol), 并且将混合物在 50-60°C 下搅拌 5 小时。减压除去乙醇,并且加入水。将溶液用 1M HCl 酸化,并且混合物用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸钠干燥,并且减压除去溶剂。将残留物通过制备型 HPLC 纯化,应用 MeCN/水 (0.1%TFA) 梯度。冻干恰当的级分,得到 N-((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基)-间苯二甲氨酸。HPLC 保留时间 1.05 分钟 (条件 F); MS432.3(M+1); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55-7.66 (m, 5H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.46Hz, 1H)。

[0758] 实施例 15-1 : (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3-羧基-3-甲基-丁酰基氨基)-2-甲基-戊酸的合成

[0759]

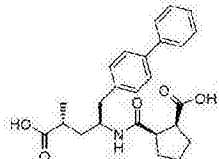

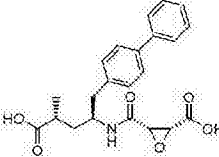



[0760] 将 (2R, 4S)-4-氨基-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯盐酸盐 (中间体 29 : 100mg, 0.287mmol) 和 3,3-二甲基-二氢-咪喃-2,5-二酮 (0.431mmol) 的 1:1 二氯甲烷/吡啶 (1.4mL) 溶液在室温下搅拌 24 小时。减压除去溶剂,并且将获得的残留物直接用于随后的水解反应。

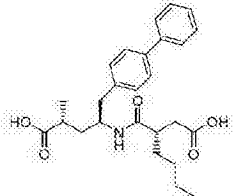
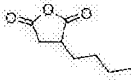
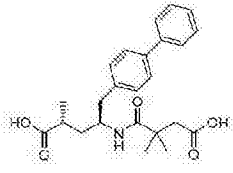
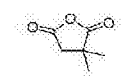
[0761] 接着,向获得的残留物 (0.287mmol) 的乙醇 (10mL) 溶液中加入 1M NaOH 水溶液 (2mL, 6.97mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物倒入乙酸乙酯中,并且用 1M HCl 水溶液洗涤,有机相经硫酸镁干燥并且减压除去溶剂。将残留物通过制备型 HPLC 纯化,应用 MeCN/水 (0.1%TFA) 梯度。冻干恰当的级分,得到 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3-羧基-3-甲基-丁酰基氨基)-2-甲基-戊酸。HPLC 保留时间 1.03 分钟 (条件 F); MS412.4(M+1); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.97-1.07 (m, 9H), 1.32 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.25 (q, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.58Hz, 2H), 7.88 (s, 宽峰, 1H)。

[0762] 应用如实施例 15-1 的类似方法,用适合的试剂和条件制备下列化合物:

[0763]

实施例#	产物	试剂	水解条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 15-2	 (1S,2R)-2-(((1S,3R)-1- -联苯-4-基甲基-3-羧 基-丁基氨基甲酰 基)-环戊烷甲酸		NaOH 水溶液、 EtOH、 RT	1.09 分钟 (F)	424.4
实施例 15-3	 (2R,3S)-3-(((1S,3R)-1- -联苯-4-基-甲基-3- 羧基-丁基氨基甲酰 基)-环氧乙烷-2-甲 酸		NaOH 水溶液、 EtOH、 60℃	0.87 分钟 (F)	398.3

[0764]

<p>实施例 15-4</p>	 <p>(S)-3-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-庚酸</p>	 <p>吡啶用作溶剂</p>	<p>NaOH 水溶液、 EtOH、 RT</p>	<p>1.28 分钟 (F)</p>	<p>440.3</p>
<p>实施例 15-5</p>	 <p>(2R,4S)-5-(联苯-4-基)-4-(3-羧基-2,2-二甲基丙酰氨基)-2-甲基戊酸</p>	 <p>吡啶用作溶剂</p>	<p>NaOH 水溶液、 EtOH、 RT</p>	<p>1.13 分钟 (F)</p>	<p>412.3</p>

[0765] 实施例 15-2 : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeCN- d_3) δ ppm 1.07 (d, $J=6.82\text{Hz}$, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.73-1.95 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.73-2.96 (m, 5H), 4.0.6 (m, 1H), 6.64 (d, $J=8.72\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21\text{Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J=7.33\text{Hz}$, 2H)。

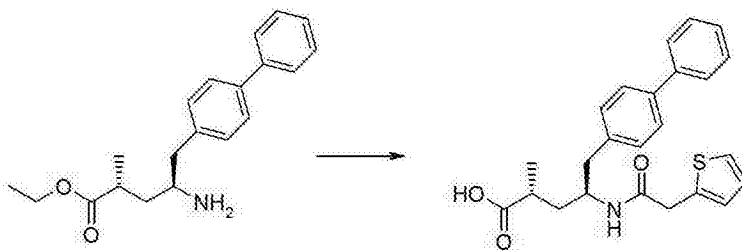
[0766] 实施例 15-3 : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02 (d, $J=7.20\text{Hz}$, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.69 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 1H), 3.75 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.27 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.59 (d, $J=8.21\text{Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 7.95 (d, $J=8.59\text{Hz}$, 1H)。

[0767] 实施例 15-4 : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) δ ppm 0.88 (t, $J=7.07\text{Hz}$, 3H), 1.15 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 3H), 1.43 (m, 7H), 1.90 (m, 1H), 2.24 (dd, $J=6.69\text{Hz}$, 6.57Hz, 1H), 2.39 (dd, $J=7.58\text{Hz}$, 7.58Hz, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.21\text{Hz}$, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.57 (m, 2H)。

[0768] 实施例 15-5 : $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02 (m, 9H), 1.31 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 7.23 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=7.20\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.63 (dd, $J=0.76\text{Hz}$, 1.14Hz, 2H), 7.88 (s, 1H)。

[0769] 实施例 16-1 : (2R,4S)-5-联苯-4-基-2-甲基-4-(2-噻吩-2-基-乙酰氨基)-戊酸的合成

[0770]

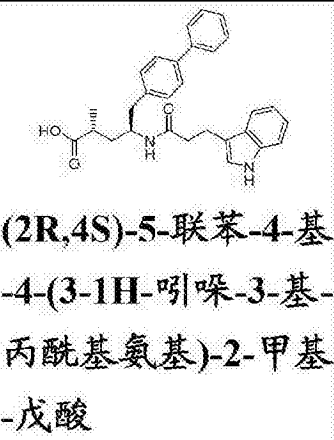
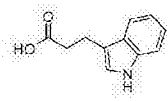
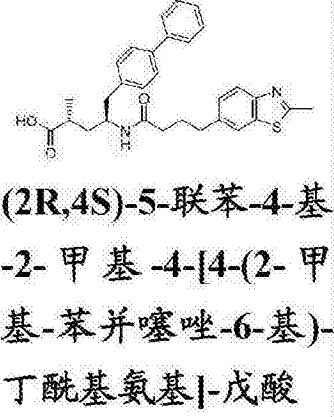
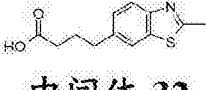
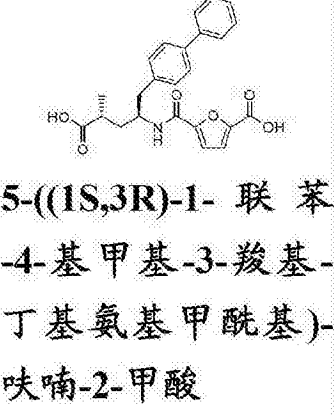
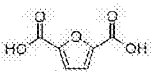


[0771] 向噻吩-2-基-乙酸 (0.144mmol) 的 DMF (5mL) 溶液中加入 HATU (0.216mmol)。将混合物在室温下搅拌 10 分钟后,加入 (2R, 4S)-4-氨基-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯盐酸盐 (中间体 29 :0.144mmol) 和三乙胺 (0.359mmol), 将混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物倒入乙酸乙酯中并且将混合物用 1M HCl 水溶液和盐水洗涤。有机相经硫酸镁干燥, 并且减压除去溶剂, 得到 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-2-甲基-4-(2-噻吩-2-基-乙酰基氨基)-戊酸乙酯, 其直接用于随后的水解反应。

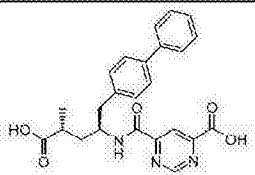
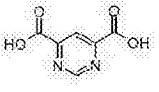
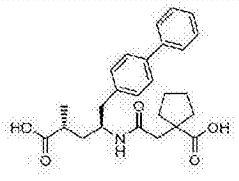
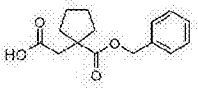
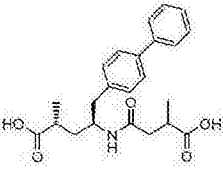
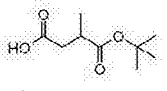
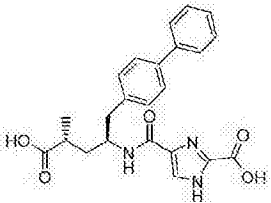
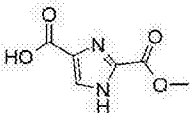
[0772] 接着, 向 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-2-甲基-4-(2-噻吩-2-基-乙酰基氨基)-戊酸乙酯 (0.287mmol) 的乙醇 (10mL) 溶液中加入 1M NaOH 水溶液 (2mL, 6.97mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物倒入乙酸乙酯中, 并且用 1M HCl 水溶液洗涤, 有机相经硫酸镁干燥, 并且减压除去溶剂。将残留物通过制备型 HPLC 纯化, 应用 MeCN/ 水 (0.1%TFA) 梯度。冻干恰当的级分, 得到 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-2-甲基-4-(2-噻吩-2-基-乙酰基氨基)-戊酸。HPLC 保留时间 1.23 分钟 (条件 F); MS 408.3 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.16 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.72 (dd, $J=7.71\text{Hz}$, 7.58Hz, 1H), 2.84 (dd, $J=5.81\text{Hz}$, 5.66Hz, 1H), 3.64 (d, $J=1.26\text{Hz}$, 2H), 4.20 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.95 (d, $J=8.59\text{Hz}$, 1H)。

[0773] 应用如实施例 16-1 的类似方法, 用适合的试剂和条件制备下列化合物:

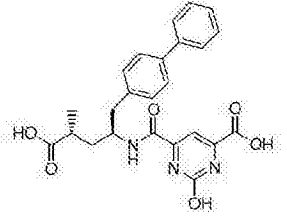
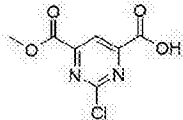
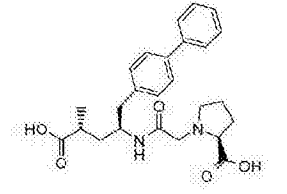
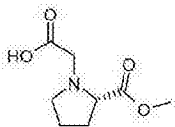
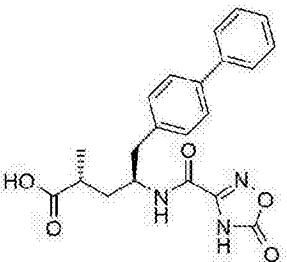
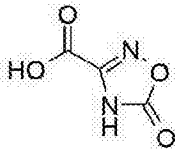
[0774]

实施例 #	产物	试剂	水解条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 16-2	 <p>(2R,4S)-5-联苯-4-基-4-(3-1H-吲哚-3-基-丙酰基氨基)-2-甲基-戊酸</p>		NaOH 水溶液、 EtOH、 RT	1.31 分钟 (F)	455.4
实施例 16-3	 <p>(2R,4S)-5-联苯-4-基-2-甲基-4-[4-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丁酰基氨基]-戊酸</p>	 <p>中间体 32</p>	NaOH 水溶液、 EtOH、 RT	1.26 分钟 (F)	501.3
实施例 16-4	 <p>5-((1S,3R)-1-联苯-4-基-3-甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-呋喃-2-甲酸</p>	 <p>用 EDIC 和 HOBt 替代 HATU</p>	NaOH 水溶液、 EtOH、 60°C	1.18 分钟 (F)	422.3

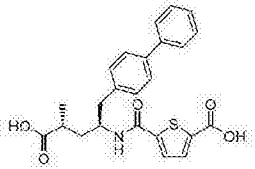

[0775]

实施例 16-5	 6-((2S,4R)-1-(联苯-4-基)-4-羧基戊-2-基氨基甲酰基)嘧啶-4-甲酸	 用 EDIC 和 HOBt 替代 HATU	NaOH 水溶液、 EtOH、 RT	1.24 分钟 (F)	434.2
实施例 16-6	 1-(2-((2S,4R)-1-(联苯-4-基)-4-羧基戊-2-基氨基)-2-氧代乙基)环戊烷甲酸	 中间体 34	NaOH 水溶液、 EtOH、 RT	1.25 分钟 (F)	438.3
实施例 16-7	 (2R,4S)-5-联苯-4-基-4-(3-羧基-丁酰基氨基)-2-甲基-戊酸	 中间体 33	NaOH 水溶液、 EtOH、 RT	0.98 分钟 (F)	398.4
实施例 16-8	 4-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-1H-咪唑-2-甲酸	 中间体 38	NaOH 水溶液、 EtOH、 RT	0.98 分钟 (A)	422.3

[0776]

实施例 16-9	 <p>6-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-2-羟基-嘧啶-4-甲酸</p>	 <p>中间体 37</p>	NaOH 水溶液、 EtOH、 RT	1.04 分钟 (A)	450.3
实施例 16-10	 <p>(S)-1-(((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-甲基)-吡咯烷-2-甲酸</p>	 <p>中间体 40</p>	NaOH 水溶液、 THF、 RT	1.05 分钟 (A)	439.2
实施例 16-11	 <p>(2R,4S)-5-(联苯-4-基)-2-甲基-4-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-酰氨基)戊酸</p>	 <p>中间体 41</p>	NaOH 水溶液、 MeOH、 RT	1.83 分钟 (G)	396.2

[0777]

<p>实施例 16-12</p>	 <p>5-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-噻吩-2-甲酸</p>	 <p>用 EDIC 和 HOBt 替代 HATU</p>	<p>NaOH 水溶液、 EtOH、 60℃</p>	<p>1.17 分钟 (A)</p>	<p>438.3</p>
-----------------------------	---	---	---	-------------------------------	---------------------

[0778] 实施例 16-2 :¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ ppm 1.28(d, J=6.95Hz, 3H), 1.54-1.70(m, 2H), 2.09(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.81(m, 1H), 3.06(m, 2H), 3.26(m, 2H), 4.47(m, 1H), 7.25(t, 1H), 7.34(t, 1H), 7.36(s, 1H), 7.49(d, J=8.08Hz, 2H), 7.60(t, 2H), 7.69(t, 2H), 7.7(d, J=8.08Hz, 2H), 7.80(d, J=7.83Hz, 1H), 7.88(d, J=7.33Hz, 2H)。

[0779] 实施例 16-3 :¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1.18(d, J=7.07Hz, 3H), 1.50(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.97(m, 1H), 2.14(m, 2H), 2.54(m, 3H), 2.70(m, 1H), 2.79(s, 3H), 2.87(dd, J=5.43Hz, 1H), 4.28(m, 1H), 7.21(m, 2H), 7.29(m, 4H), 7.41(m, 2H), 7.46(d, J=8.21Hz, 2H), 7.57(d, J=1.01Hz, 1H), 7.67(d, J=8.34Hz, 1H), 7.81(d, J=9.22Hz, 1H)。

[0780] 实施例 16-4 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07(d, J=7.07Hz, 3H), 1.60(m, 1H), 1.88(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.84(m, 2H), 4.23(m, 1H), 7.19(d, J=3.66Hz, 1H), 7.28(m, 3H), 7.33(t, 1H), 7.44(t, 1H), 7.57(d, J=8.34Hz, 2H), 7.63(d, J=8.08, 2H), 8.43(d, J=8.84Hz, 1H)。

[0781] 实施例 16-5 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07(d, J=7.20Hz, 3H), 1.72(m, 1H), 1.91(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.85(dd, J=7.45Hz, 6.19Hz, 1H), 2.96(dd, J=7.96Hz, 8.08Hz, 1H), 4.32(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.43(m, 2H), 7.54(m, 2H), 7.62(m, 2H), 8.33(s, 1H), 9.03(d, J=9.22Hz, 1H), 9.51(s, 1H), 12.04(s, 1H), 14.16(s, 1H)。

[0782] 实施例 16-6 :¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1.16(d, J=7.07Hz, 3H), 1.53(m, 7H), 1.96(m, 3H), 2.55(m, 3H), 2.74(dd, J=7.83Hz, 7.71Hz, 1H), 2.84(dd, J=6.95Hz, 6.06Hz, 1H), 4.17(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.42(t, J=7.83Hz, 2H), 7.51(d, J=8.21Hz, 2H), 7.56(m, 2H)。

[0783] 实施例 16-7 :¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1.08(d, J=7.07Hz, 3H), 1.15(d, J=7.07Hz, 3H), 1.19(t, J=7.07, 1H), 1.47(m, 1H), 1.92(m, 1H), 2.16(dd, J=8.21Hz, 8.21Hz, 1H), 2.52(dd, J=6.19Hz, 6.32Hz, 1H), 2.69(dd, J=6.95Hz, 7.83Hz, 1H), 2.81(m, 2H), 4.16(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.41(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.58(m, 2H)。

[0784] 实施例 16-8 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 1.06-1.08(d, J=7.07Hz, 3H), 1.58-1.65(m, 1H), 1.82-1.89(m, 1H), 2.38-2.45(m, 1H), 2.77-2.82(m, 1H), 2.89-2.94(m, 1H), 4.21-4.30(m, 1H), 7.26-7.28(m, 2H), 7.30-7.35(m, 1H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.54-7.56(m, 2H), 7.62-7.64(m, 2H), 7.67(s, 1H), 7.89-7.91(d, J=9.09Hz, 1H), 12.01(s, 1H)。

[0785] 实施例 16-9 :¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) : δ ppm 1.16-1.18(d, J=7.07Hz, 3H), 1.71

-1.78(m, 1H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.52-2.59(m, 1H), 2.92-2.94(m, 2H), 4.36-4.44(m, 1H), 7.27-7.32(m, 3H), 7.37-7.41(m, 2H), 7.50-7.58(m, 5H), 8.61-8.63(d, J=9.53, 1H)。

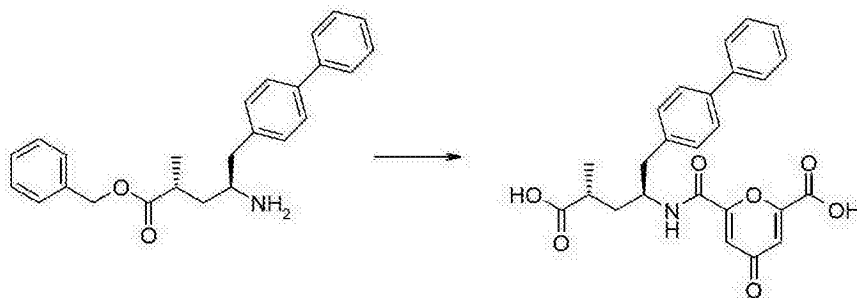
[0786] 实施例 16-10 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm1.08(d, J=7.07Hz, 3H) 1.34-1.46(m, 1H) 1.86(ddd, J=13.64, 9.60, 4.04Hz, 2H) 1.91-2.06(m, 2H) 2.26-2.36(m, 1H) 2.43(td, J=4.74, 2.65Hz, 1H) 2.70(dd, J=13.39, 7.33Hz, 1H) 2.75-2.85(m, 1H) 3.04(d, J=10.36Hz, 1H) 3.82(d, J=15.41Hz, 1H) 3.96-4.10(m, 2H) 4.23(br. s., 1H) 7.27(d, J=8.34Hz, 2H) 7.35(t, J=7.33Hz, 1H) 7.46(t, J=7.58Hz, 2H) 7.58(d, J=8.08Hz, 2H) 7.61-7.67(m, 2H) 8.36(d, J=8.59Hz, 1H)。

[0787] 实施例 16-11 :¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm1.18(d, J=7.1Hz, 3H) 1.64-1.75(m, 1H) 2.00(ddd, J=14.0, 10.0, 3.8Hz, 1H) 2.48-2.63(m, 1H) 2.86-2.91(m, 2H) 4.30-4.40(m, 1H) 7.25-7.33(m, 4H) 7.37-7.43(m, 3H) 7.52(d, J=8.3Hz, 2H) 7.55-7.60(m, 2H)

[0788] 实施例 16-12 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm1.08(d, J=7.07Hz, 3H), 1.57(m, 1H), 1.88(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.84(m, 2H), 4.18(m, 1H), 7.28(d, J=8.21Hz, 2H), 7.33(t, 1H), 7.44(t, 1H), 7.57(d, J=8.21Hz, 2H), 7.63(d, J=8.08Hz, 2H), 7.71(d, J=3.92Hz, 1H), 7.76(d, J=3.92Hz, 1H)。

[0789] 实施例 17 :6-((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-4-氧代-4H-吡喃-2-甲酸的合成

[0790]



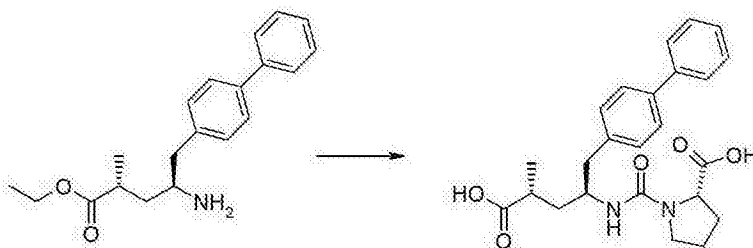
[0791] 向 4-氧代-4H-吡喃-2,6-二甲酸 (99mg, 0.535mmol) 的 DMF(10mL) 溶液中加入 HOBt(98mg, 0.643mmol) 和 EDCI(123mg, 0.643mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后向其中加入 (2R, 4S)-4-氨基-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸苄基酯盐酸盐 (中间体 30 :200mg, 0.535mmol) 和三乙胺 (0.224mL, 1.61mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 48 小时。加入水, 并且混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水和盐水洗涤, 并且经硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 并且将残留物通过制备型 HPLC 纯化, 应用 10-100%MeCN/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱产物, 6-((1S, 3R)-3-苄基氧基羰基-1-联苯-4-基甲基-丁基氨基甲酰基)-4-氧代-4H-吡喃-2-甲酸。MS540.2(M+1)。

[0792] 接着, 向 6-((1S, 3R)-3-苄基氧基羰基-1-联苯-4-基甲基-丁基氨基甲酰基)-4-氧代-4H-吡喃-2-甲酸 (100mg, 0.185mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入 BCl₃(65.1mg, 0.556mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 10 分钟。用 1M HCl 水溶液将混合物酸化至 pH2-3, 并且用乙酸乙酯萃取。有机相用水和盐水洗涤, 并且经硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 并且将残留物通过制备型 HPLC 纯化, 应用 10-100%MeCN/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱产物。冻干恰当的级分, 得到 6-((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-4-氧代-4H-吡喃-2-甲酸。MS450.1(M+1); ¹H-NMR(400Hz, DMSO-d₆); δ ppm1.07(d,

J=7.07Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.69Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.32 (dd, J=8.08Hz, 6.57Hz, 3H), 7.45 (t, J=7.83Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.21Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33Hz, 2H), 8.61 (d, J=8.72Hz, 1H)。

[0793] 实施例 18-1 : (S)-1-((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-吡咯烷-2-甲酸的合成

[0794]



[0795] 在 0℃ 下, 向剧烈搅拌的二氯甲烷 / 8%NaHCO₃ 水溶液的 1:1 混合物 (30mL) 中加入三光气 (114mg, 0.384mmol)。将混合物在 0℃ 下搅拌 5 分钟后, 加入 (2R, 4S)-4-氨基-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯盐酸盐 (中间体 29 : 400mg, 1.15mmol), 继续搅拌 15 分钟。分离有机相并且经硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得到 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-异氰酰基-2-甲基-戊酸乙酯。

[0796] 接着, 向 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-异氰酰基-2-甲基-戊酸乙酯 (1.15mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入 (S)-吡咯烷-2-甲酸甲酯 (1.15mmol) 和二异丙基乙基胺 (2.3mmol)。将混合物在室温下搅拌 18 小时。混合物用 1M HCl 水溶液洗涤, 并且将有机相经硫酸钠干燥, 并且减压除去溶剂。将残留物通过柱色谱纯化, 应用己烷 / 二氯甲烷洗脱产物。

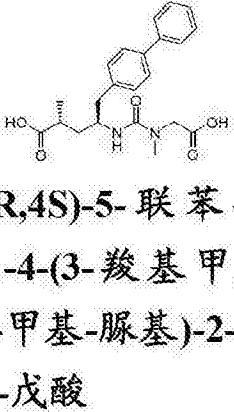
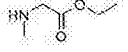
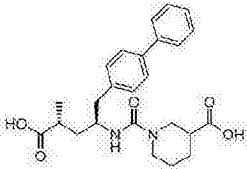
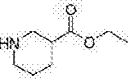
[0797] 接着, 向获得的残留物 (0.287mmol) 的乙醇 (10mL) 溶液中加入 1MNaOH 水溶液 (2mL, 6.97mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物倒入乙酸乙酯中并且用 1M HCl 水溶液洗涤, 有机相经硫酸镁干燥并且减压除去溶剂。将残留物通过制备型 HPLC 纯化, 应用 MeCN / 水 (0.1%TFA) 梯度。冻干恰当的级分, 得到 (S)-1-((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-吡咯烷-2-甲酸。HPLC 保留时间 0.97 分钟 (条件 F); MS425.3 (M+1); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66-2.83 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 6.00 (d, J=8.21Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H)。

[0798] 应用如实施例 18-1 的类似方法, 用适合的试剂和条件制备下列化合物:

[0799]

实施例 #	产物	试剂	水解条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)

[0800]

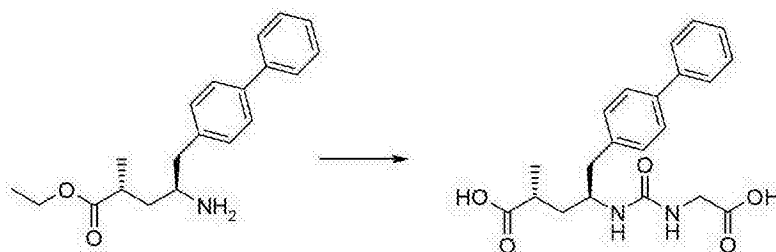
实施例 18-2	 <p>(2R,4S)-5-联苯-4-基-4-(3-羧基甲基-3-甲基-脲基)-2-甲基-戊酸</p>	 三乙胺替代二异丙基乙基胺	NaOH 水溶液、 EtOH、 RT	0.94 分钟 (F)	399.3
实施例 18-3	 <p>1-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-哌啶-3-甲酸</p>		NaOH 水溶液、 EtOH、 RT	1.15 分钟 (F)	439.3

[0801] 实施例 18-2 :¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.95Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 3.81 (m, 3H), 7.26 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20Hz, 2H)。

[0802] 实施例 18-3 :¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.39-1.58 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.62-2.77 (m, 4H), 3.79 (t, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 6.28 (d, J=8.34Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.83Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.20Hz, 2H)。

[0803] 实施例 19 : (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3-羧基甲基-脲基)-2-甲基-戊酸的合成

[0804]

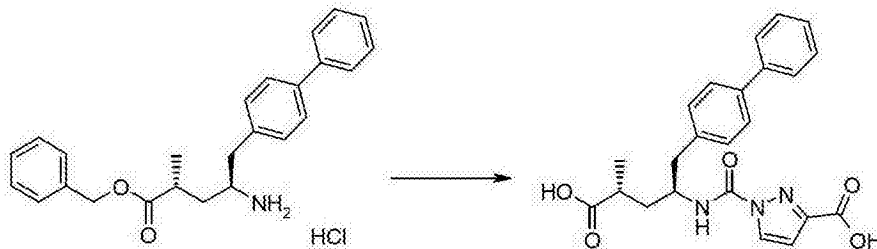


[0805] 向 (2R, 4S)-4-氨基-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯盐酸盐 (中间体 29 : 50mg, 0.161mmol) 和异氰酰基-乙酸乙酯 (0.161mmol) 在 DMF (8mL) 中的混合物中加入吡啶 (0.161mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。加入水, 并且混合物用乙酸乙酯萃取 (3×)。合并的有机层用水和盐水洗涤, 然后经硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 得到酯产物。其用于随后的水解反应,

[0806] 接着,向获得的残留物(0.287mmol)的乙醇(10mL)溶液中加入1MNaOH水溶液(2mL,6.97mmol),并且将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物倒入乙酸乙酯中并且用1M HCl水溶液洗涤,有机相经硫酸镁干燥并且减压除去溶剂。将残留物通过制备型HPLC纯化,应用MeCN/水(0.1%TFA)梯度。冻干恰当的级分,得到(S)-1-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-吡咯烷-2-甲酸。HPLC保留时间0.91分钟(条件F);MS385.4(M+1);¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1.15(d, J=7.20Hz, 3H), 1.40(m, 1H), 1.91(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.81(d, J=6.32Hz, 2H), 3.85(d, J=1.89Hz, 2H), 4.00(m, 1H), 7.32(m, 3H), 7.42(m, 2H), 7.53(m, 2H), 7.59(m, 2H)。

[0807] 实施例20:1-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-甲酸的合成

[0808]



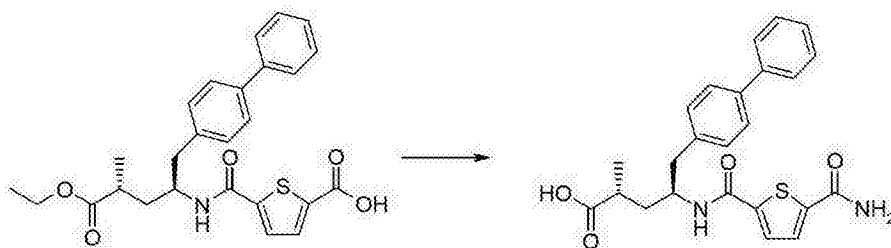
[0809] 在0°C下,向剧烈搅拌的二氯甲烷/8%NaHCO₃水溶液的1:1混合物(6mL)中加入三光气(18mg,0.061mmol)。将混合物在0°C下搅拌5分钟后,加入(2R,4S)-4-氨基-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸苄基酯盐酸盐(中间体30:75mg,0.183mmol),并且继续搅拌15分钟。分离有机相,并且经硫酸钠干燥。减压除去溶剂,得到(2R,4S)-5-联苯-4-基-4-异氰酰基-2-甲基-戊酸苄基酯。

[0810] 接着,向1H-吡唑-3-甲酸(20.5mg,0.183mmol)的DMF(1mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(0.032mL,0.183mmol)。15分钟后,滴加上面在DMF(1mL)中的(2R,4S)-5-联苯-4-基-4-异氰酰基-2-甲基-戊酸苄基酯,并且将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物通过制备型HPLC纯化,应用10%MeCN至100%MeCN(0.1%TFA)梯度。冻干恰当的级分,得到1-((1S,3R)-3-苄基氧基羰基-1-联苯-4-基甲基-丁基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-甲酸。

[0811] 接着,将1-((1S,3R)-3-苄基氧基羰基-1-联苯-4-基甲基-丁基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-甲酸(60mg,0.117mmol)的EtOAc(10mL)溶液经10%Pd/C(40mg)在1atm下氢化5小时。经硅藻土过滤催化剂,并且减压蒸发滤液。将残留物通过制备型HPLC纯化,应用10%MeCN至100%MeCN(0.1%TFA)梯度。冻干恰当的级分,得到1-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-甲酸。HPLC保留时间0.96分钟(条件F);MS422.0(M+1);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09(d, J=7.07Hz, 3H), 1.78(m, 1H), 1.88(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.86(m, 1H), 2.98(m, 1H), 4.14(m, 1H), 6.84(d, J=2.65Hz, 1H), 7.28(d, J=8.34Hz, 2H), 7.33(t, 1H), 7.43(t, 2H), 7.56(d, J=8.34Hz, 2H), 7.63(d, J=7.07Hz, 2H), 8.29(d, J=2.78Hz, 1H), 8.58(d, J=9.09Hz, 1H)。

[0812] 实施例21:(2R,4S)-5-联苯-4-基-4-[(5-氨基甲酰基-噁吩-2-羰基)-氨基]-2-甲基-戊酸

[0813]

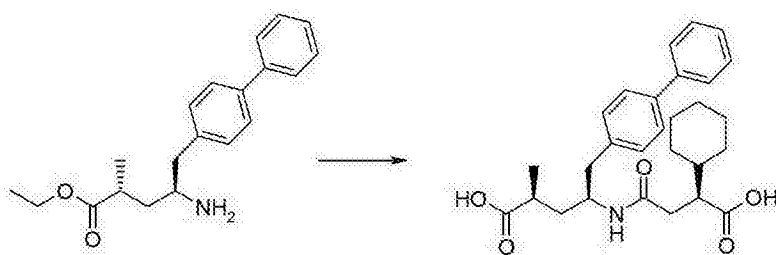


[0814] 在 0℃ 下, 向 5-((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基氨基甲酰基)-噻吩-2-甲酸 (实施例 26 : 115mg, 0.247mmol) 的 THF (1mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (63.8mg, 0.494mmol), 随后滴加氯甲酸异丁酯 (33.7mg, 0.247mmol) 的 THF (0.1mL) 溶液。将混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后加入氢氧化铵 (0.3mL 的 14.8M 溶液)。将混合物温至室温, 然后加入 1M HCl 水溶液 (3mL)。减压除去大部分 THF, 并且混合物用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸钠干燥, 并且减压除去溶剂, 得到 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-[(5-氨基甲酰基-噻吩-2-羰基)-氨基]-2-甲基-戊酸乙酯。MS465.3 (M+1)。

[0815] 接着, 向 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-[(5-氨基甲酰基-噻吩-2-羰基)-氨基]-2-甲基-戊酸乙酯 (115mg, 0.248mmol) 的乙醇 (8mL) 溶液中加入 1M NaOH 水溶液 (0.866mL, 0.866mmol), 并且将混合物在 50℃ 下搅拌 3.5 小时。减压除去乙醇, 并且向残留物中加入水。用 1M HCl 水溶液酸化产生的溶液, 并且过滤产生的沉淀物并且用水洗涤。将固体通过制备 HPLC 纯化, 应用 50%MeCN/水洗脱产物。冻干恰当的级分, 得到 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-[(5-氨基甲酰基-噻吩-2-羰基)-氨基]-2-甲基-戊酸。MS437.2 (M+1); ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ ppm 1.09 (d, J=7.20Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21Hz, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, J=8.21Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33, 2H), 7.69 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.59Hz, 1H), 12.07 (s, 宽峰, 1H)。

[0816] 实施例 22 : (2S, 4S)-5-联苯-4-基-4-((S)-3-羧基-3-环己基-丙酰基氨基)-2-甲基-戊酸的合成

[0817]



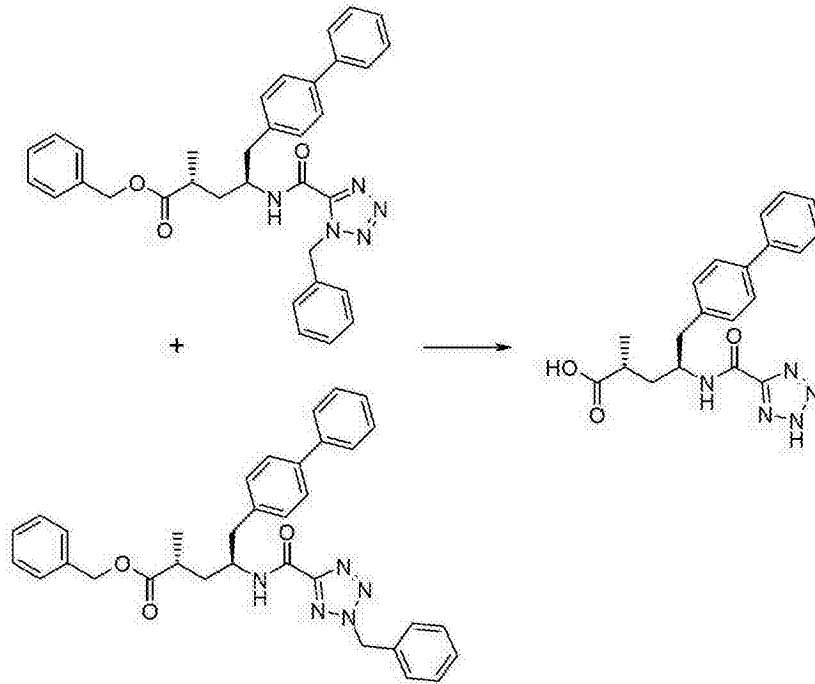
[0818] 向 (S)-2-环己基-琥珀酸 1-甲酯 (0.144mmol) 的 DMF (5mL) 溶液中加入 HATU (0.216mmol)。将混合物在室温下搅拌 10 分钟, 加入 (2R, 4S)-4-氨基-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯盐酸盐 (0.144mmol) 和三乙胺 (0.359mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物倒入乙酸乙酯中, 并且混合物用 1M HCl 水溶液和盐水洗涤。有机相经硫酸镁干燥, 并且减压除去溶剂, 得到酯产物, 其直接用于随后的水解反应。

[0819] 接着, 向获得的酯产物 (0.287mmol) 的乙醇 (10mL) 溶液中加入 1M NaOH 水溶液 (2mL, 6.97mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物倒入乙酸乙酯中并且用 1M HCl 水溶液洗涤, 有机相经硫酸镁干燥, 并且减压除去溶剂。纯化残留物, 并且分离

非对映异构体,通过制备型 HPLC,应用 MeCN/水 (0.1%TFA) 梯度。冻干恰当的级分,得到 (2S, 4S)-5-联苯-4-基-4-((S)-3-羧基-3-环己基-丙酰基氨基)-2-甲基-戊酸。HPLC 保留时间 1.21 分钟 (条件 F);MS466.4(M+1)。

[0820] 实施例 23:(2R, 4S)-5-联苯-4-基-2-甲基-4-[(1H-四唑-5-羰基)-氨基]-戊酸的合成

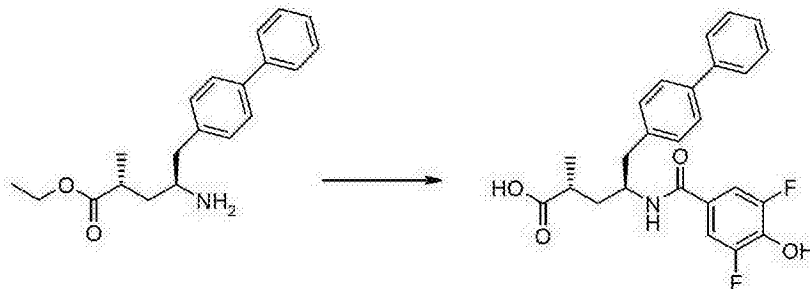
[0821]



[0822] 将中间体 31:(2R, 4S)-4-[(1-苄基-1H-四唑-5-羰基)-氨基]-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸苄基酯和 (2R, 4S)-4-[(2-苄基-2H-四唑-5-羰基)-氨基]-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸苄基酯 (126mg, 0.225mmol) 在 MeOH 中的混合物用 10%Pd/C 氢化 6 小时。浓缩反应混合物并且通过反相 HPLC 纯化,得到 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-2-甲基-4-[(1H-四唑-5-羰基)-氨基]-戊酸。HPLC 保留时间 1.16 分钟 (条件 H);MS380.0(M+1);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09(d, J=7.20Hz, 3H), 1.63-1.73(m, 1H), 1.86-1.95(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H), 2.80-2.95(m, 2H), 4.22-4.34(m, 1H), 7.29-7.35(m, 1H), 7.43(dd, J=7.83, 7.83Hz, 2H), 7.55(d, J=10.23Hz, 2H), 7.61-7.64(2H, m), 9.16(d, J=9.09Hz, 1H), 12.03, (s, 1H)。

[0823] 实施例 24:(2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3,5-二氟-4-羟基-苯甲酰基氨基)-2-甲基-戊酸的合成

[0824]



[0825] 在室温下,向 (2R, 4S)-4-氨基-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯盐酸盐 (200mg, 0.58mmol) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 和 DMF (2mL) 溶液中加入 3,5-二氟-4-甲氧基苯甲酸 (108mg, 0.58mmol), 随后加入 TEA (0.32mL, 2.3mmol) 和 HATU (262mg, 0.69mmol)。将混合物在室温下搅拌 4 小时, 并且用饱和的 NaHCO_3 猝灭, 并且用乙酸乙酯稀释。有机层用水、盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并且减压浓缩。获得的物质通过制备型硅胶薄层色谱板 (洗脱液: EtOAc/庚烷=3/2) 纯化, 得到 265mg 的 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-2-甲基-戊酸乙酯。

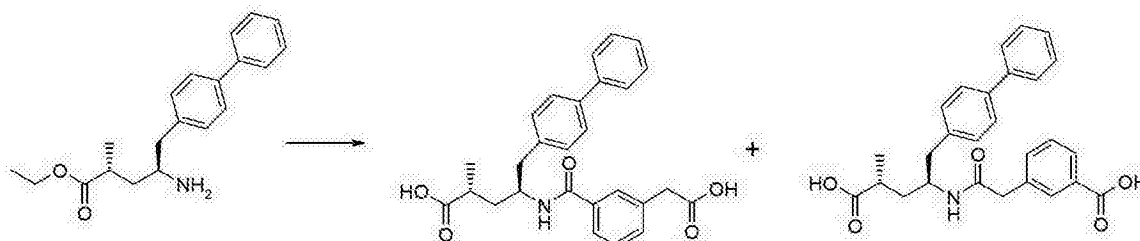
[0826] 接着, 在氮气下, 向 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-2-甲基-戊酸乙酯 (125mg, 0.260mmol) 的 DCM (2.6mL) 溶液中缓慢加入 BBr_3 (2.60mL, 2.60mmol)。将反应在室温下搅拌 18 小时。用 MeOH 猝灭反应, 用 EtOAc 稀释, 用 H_2O 和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥并且减压浓缩。获得的物质通过制备型硅胶薄层色谱 (7%MeOH, 在 DCM 中) 纯化, 得到 100mg 的 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3,5-二氟-4-羟基-苯甲酰基氨基)-2-甲基-戊酸乙酯。

[0827] 接着, 在室温下, 向 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3,5-二氟-4-羟基-苯甲酰基氨基)-2-甲基-戊酸乙酯 (30mg, 0.064mmol) 的 MeOH (2mL) 溶液中加入 1M NaOH 水溶液 (4mL, 4.0mmol)。搅拌 1 小时后, 用 1M HCl 水溶液 (4mL, 4.0mmol) 猝灭反应。减压浓缩混合物并且过滤除去 NaCl 盐。获得的残留物通过制备型硅胶薄层色谱 (7%MeOH, 在 DCM 中) 纯化, 得到 17.1mg 的 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3,5-二氟-4-羟基-苯甲酰基氨基)-2-甲基-戊酸。HPLC 保留时间 1.56 分钟 (条件 G); MS440 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 乙腈- d_3) δ ppm: 1.19 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 3H) 1.55 (ddd, $J=14.27, 10.74, 3.79\text{Hz}$, 1H) 1.90-1.96 (m, 1H) 2.54-2.71 (m, 1H) 2.91 (dd, $J=6.69, 3.16\text{Hz}$, 2H) 4.25-4.43 (m, 1H) 6.49 (d, $J=9.60\text{Hz}$, 2H) 6.93 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H) 7.33-7.42 (m, 3H) 7.49 (t, $J=7.71\text{Hz}$, 2H) 7.61 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H) 7.67 (dd, $J=8.34, 1.26\text{Hz}$, 2H)。

[0828] 实施例 25-1: (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3-羧基甲基-苯甲酰基氨基)-2-甲基-戊酸的合成, 和

[0829] 实施例 25-2: 3-[[((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酸的合成

[0830]



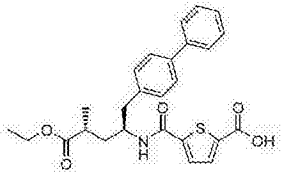
[0831] 向中间体 29 (100mg, 0.287mmol)、中间体 21 (57mg, 0.316mmol)、EDCI (71.6mg, 0.374mmol) 和 HOBT (50.5mg, 0.374mmol) 的 DMF (3mL) 溶液中加入三乙胺 (116mg, 0.159mL), 并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。过滤除去任何不溶性物质, 并且减压除去溶剂。

[0832] 接着, 将上面残留物溶于 EtOH (8mL) 中并且加入 1N NaOH (1.27mL, 1.27mmol)。将混合物在 50°C 下搅拌 5 小时, 然后减压除去溶剂。加入水 (5mL), 并且用 1N HCl 酸化混合

物。混合物用 EtOAc 萃取,并且有机相经硫酸钠干燥。减压除去溶剂,并且将残留物通过制备型 HPLC 纯化,应用 10%MeCN/水至 100%MeCN(0.1%TFA) 梯度,洗脱产物 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3-羧基甲基-苯甲酰基氨基)-2-甲基-戊酸, HPLC 保留时间 1.02 分钟 (条件 C); MS446.3 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.33Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.34Hz, 1H) 和 3-[[((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酸, HPLC 保留时间 1.03 分钟 (条件 C); MS446.3 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.32-7.50 (m, 7H), 7.61 (d, J=7.33Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.59Hz, 1H)。

[0833] 在偶联反应之后并在上面实施例中描述的水解反应之前制备并分离下列化合物:

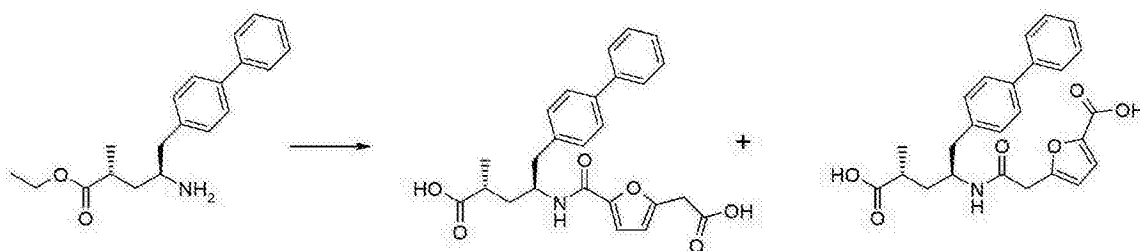
[0834]

实施例#	产物	描述的偶联反应	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 26	 <p>5-((1S,3R)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基氨基甲酰基)-噻吩-2-甲酸</p>	实施例 16-12	1.23 分钟 (F)	466.3

[0835] 实施例 26-1:(2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-[(5-羧基甲基-咪唑-2-羰基)-氨基]-2-甲基-戊酸的合成,和

[0836] 实施例 26-2:5-[[((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-甲基]-咪唑-2-甲酸的合成

[0837]



[0838] 类似于实施例 25-1 和实施例 25-2,应用中间体 29 和 36 制备标题化合物。

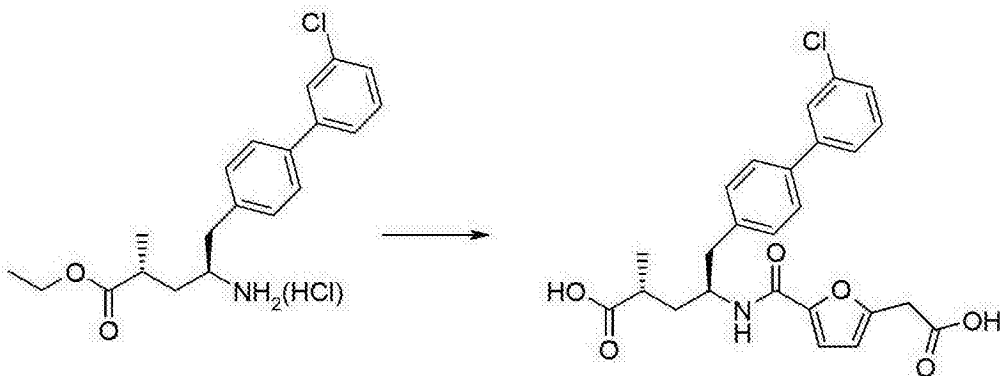
[0839] (2R, 4S)-5-(3'-氯-联苯-4-基)-4-[(5-羧基甲基-咪唑-2-羰基)-氨基]-2-甲基-戊酸, HPLC 保留时间 1.13 分钟 (条件 A); MS 436.3 (M+1); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.39 (d, J=3.28Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.28Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.59Hz, 1H)。

[0840] 5-(((1S, 3R)-1-联苯-4-基甲基-3-羧基-丁基氨基甲酰基)-甲基)-咪唑-2-甲酸, HPLC 保留时间 1.03 分钟 (条件 A); MS 436.3 (M+1); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.67-2.78 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 6.30 (d, J=3.28Hz, 1H), 7.12 (d, J=3.28Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.34Hz, 1H)。

[0841] 实施例 28: (2R, 4S)-4-[(5-羧基甲基-咪唑-2-羰基)-氨基]-5-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸

[0842] 类似物实施例 26-1 和实施例 26-2,应用中间体 36 和 39 制备标题化合物。

[0843]

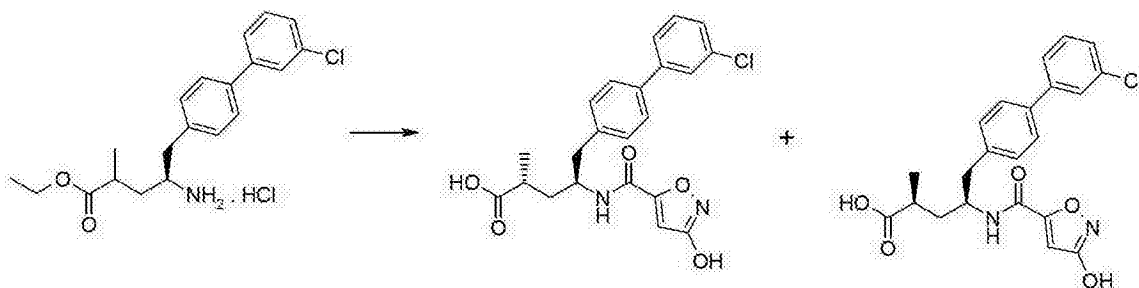


[0844] HPLC 保留时间 1.37 分钟 (条件 A); MS (m+1)=470.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.39 (d, J=3.28Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.28Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.84Hz, 1H)。

[0845] 实施例 29-1: (2R, 4S)-5-(3'-氯-联苯-4-基)-4-[(3-羟基-异噁唑-5-羰基)-氨基]-2-甲基-戊酸的合成, 和

[0846] 实施例 29-2: (2S, 4S)-5-(3'-氯-联苯-4-基)-4-[(3-羟基-异噁唑-5-羰基)-氨基]-2-甲基-戊酸的合成

[0847]



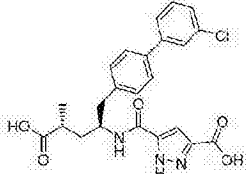
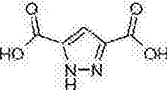
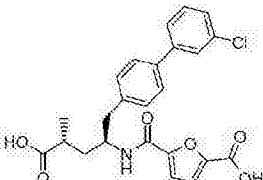
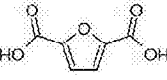
[0848] 向 3-羟基-异噁唑-5-甲酸(中间体 19)(74.6mg, 0.578mmol)、HATU(264mg, 0.694mmol) 的 DMF(3mL) 溶液中加入吡啶(0.14mL, 1.735mmol), 并且将产生的混合物在室温下搅拌 15 分钟。然后加入(S)-4-氨基-5-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯盐酸盐(中间体 39)(200mg, 0.578mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 2 小时。过滤任何不溶性物质, 并且将滤液通过制备型 HPLC 纯化, 应用 10%MeCN/ 水至 100%MeCN(0.1%TFA) 梯度。非对映异构体混合物进一步通过手性 HPLC 在 ChirapakIA 柱上纯化, 应用庚烷/乙醇(80:20)(0.1%TFA), 洗脱每个非对映异构体, (2R, 4S)-5-(3'-氯-联苯-4-基)-4-[(3-羟基-异噁唑-5-羰基)-氨基]-2-甲基-戊酸乙酯和(2S, 4S)-5-(3'-氯-联苯-4-基)-4-[(3-羟基-异噁唑-5-羰基)-氨基]-2-甲基-戊酸乙酯。

[0849] 接着, 向(2R, 4S)-5-(3'-氯-联苯-4-基)-4-[(3-羟基-异噁唑-5-羰基)-氨基]-2-甲基-戊酸乙酯(73mg, 0.16mmol) 的乙醇(4mL) 溶液中加入 1N NaOH(2mL), 将产生的混合物在室温下搅拌 2 小时。用 1N HCl 酸化混合物, 并且减压除去溶剂。将产生的残留物通过制备型 HPLC 纯化, 应用 10%MeCN/ 水至 100%MeCN(0.1%TFA) 梯度, 得到(2R, 4S)-5-(3'-氯-联苯-4-基)-4-[(3-羟基-异噁唑-5-羰基)-氨基]-2-甲基-戊酸; HPLC 保留时间 1.05 分钟(条件 A); MS 429.1(M+1); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07(d, 3H) 1.58(ddd, J=13.89, 9.98, 4.42Hz, 1H) 1.87(ddd, J=13.71, 9.66, 3.92Hz, 1H) 2.41(dd, J=9.54, 7.14, 4.55Hz, 1H) 2.82(dd, J=6.69, 3.41Hz, 2H) 4.10-4.24(m, 1H) 6.50(s, 1H) 7.28(d, J=8.34Hz, 2H) 7.36-7.42(m, 1H) 7.47(t, J=7.83Hz, 1H) 7.58-7.65(m, 3H) 7.70(t, J=1.89Hz, 1H) 8.66(d, J=8.59Hz, 1H)。

[0850] 第二个非对映异构体, (2S, 4S)-5-(3'-氯-联苯-4-基)-4-[(3-羟基-异噁唑-5-羰基)-氨基]-2-甲基-戊酸是类似于上面实施例由水解(2R, 4S)-5-(3'-氯-联苯-4-基)-4-[(3-羟基-异噁唑-5-羰基)-氨基]-2-甲基-戊酸乙酯制备的; HPLC 保留时间 1.17 分钟(条件 A); MS 429.3(M+1); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06(d, J=7.07Hz, 3H) 1.55(ddd, J=13.64, 9.47, 3.92Hz, 1H) 1.96(ddd, J=13.83, 10.67, 4.80Hz, 1H) 2.32(ddd, J=9.09, 7.07, 5.05Hz, 1H) 2.86(d, J=7.07Hz, 2H) 4.17-4.31(m, 1H) 6.50(s, 1H) 7.30(d, J=8.34Hz, 2H) 7.36-7.43(m, 1H) 7.46(t, J=7.83Hz, 1H) 7.56-7.65(m, 3H) 7.70(t, J=1.89Hz, 1H) 8.68(d, J=9.09Hz, 1H) 11.67(s, 1H)。

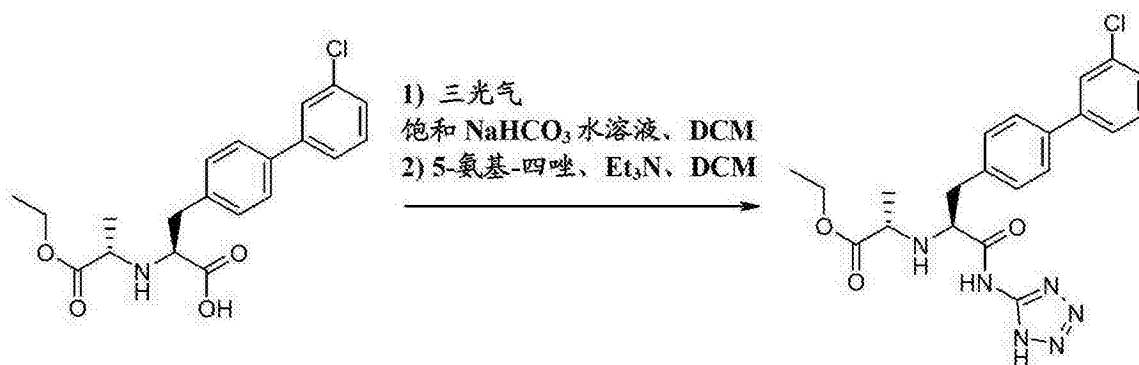
[0851] 应用如实施例 29-1 的类似方法, 用适合的试剂和条件制备下列化合物:

[0852]

实施例 #	产物	试剂	水解条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 30-1	 5-[(1S,3R)-3-羧基-1-(3'-氯-联苯-4-基)甲基]-丁基氨基甲酰基]-1H-吡唑-3-甲酸		NaOH 水溶液、 EtOH、 RT	1.13 分钟 (C)	456.3
实施例 30-2	 5-[(1S,3R)-3-羧基-1-(3'-氯-联苯-4-基)甲基]-丁基氨基甲酰基]-咪唑-2-甲酸		NaOH 水溶液、 EtOH、 RT	1.00 分钟 (C)	456.1

[0853] 实施例 31 : (S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸乙酯的合成

[0854]



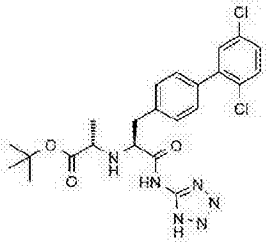
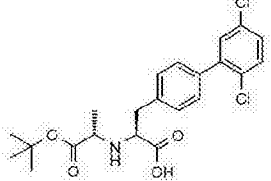
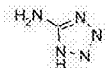
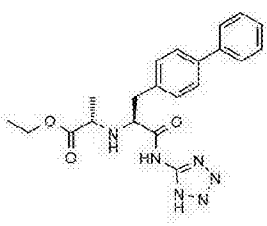
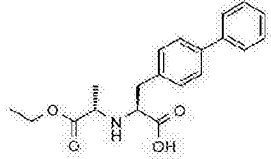
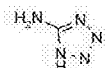
[0855] 向 (S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-1-乙氧基羰基-乙基氨基)-丙酸 (中间体 42 : 4.0g, 10.84mmol) 在二氯甲烷 (60ml) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10ml) 中的混悬液中加入三光气 (1.90g, 6.39mmol)。剧烈搅拌 0.5 小时后, 用 EtOAc 稀释反应混合物并且减压部分浓缩。通过加入饱和 NaHCO₃ 水溶液猝灭过量的三光气, 并且搅拌 0.5 小时。混合物用 EtOAc 萃取并且用盐水洗涤。有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。获得的

残留物溶于二氯甲烷 (50mL)。在 0℃ 下,向混合物中加入三乙胺 (1.93mL, 13.8mmol) 和 5-氨基-1H-四唑 (1.18g, 13.84mmol), 并且将反应混合物逐步温至室温。搅拌 2 小时后,浓缩反应混合物,并且通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液:10%MeOH,在二氯甲烷中),得到所需的反式异构体产物和顺式异构体的混合物。将获得的物质由 CH₃CN 重结晶三次,得到 (S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸乙酯。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.11 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.15 (d, 3H, J=6.8Hz), 2.89 (dd, 1H, J=8.1, 13.7Hz), 3.02 (dd, 1H, J=5.8, 14.0Hz), 3.27-3.36 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 4.01 (dd, 2H, J=7.1, 14.1Hz), 7.34 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H, J=7.8, 7.8 Hz), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, J=1.8, 1.8Hz); MS :m/z (MH⁺) 443; HRMS :C₂₂H₂₃ClN₆O₃ (M)⁺ 计算值 442.1, 实测值 442.1; EA :C₂₁H₂₃ClN₆O₃ 计算值 :C, 56.95; H, 5.23; N, 18.97。实测值 :C, 56.88; H, 5.07; N, 19.1。

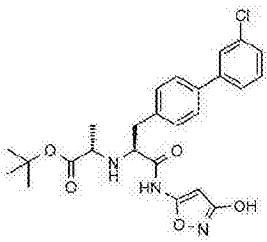
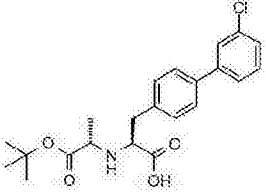
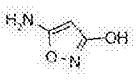
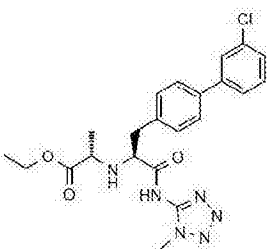
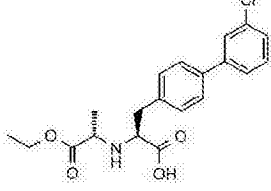
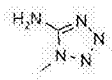
[0856] 手性 HPLC 保留时间 =9.26 分钟。[条件:Daicel CHIRALCEL OJ-H4.6×100mm); 流速 =1mL/分钟;洗脱液:20%EtOH(含 0.1%TFA),在庚烷中]。

[0857] 应用如实施例 31 的类似方法,用适合的中间体制备下列化合物:

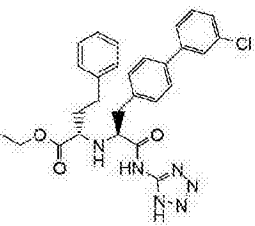
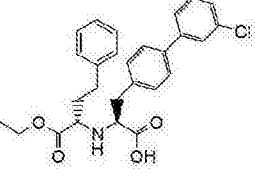

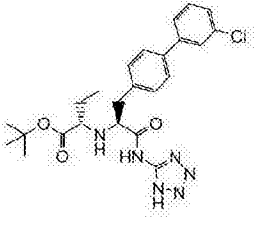
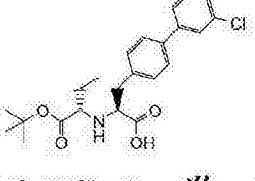

[0858]

实施例 #	产物	中间体	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 31-1	 <p>(S)-2-[(S)-2-(2',5'-二氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸叔丁酯</p>	 <p>(S)-2-((S)-1-叔丁氧基羧基-乙基氨基)-3-(2',5'-二氯-联苯-4-基)-丙酸 中间体 43 和  5-氨基-1H-四唑</p>	1.38 分钟 (C)	505
实施例 31-2	 <p>(S)-2-[(S)-2-联苯-4-基-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸乙酯</p>	 <p>(S)-3-联苯-4-基-2-((S)-1-乙氧基-羧基-乙基氨基)-丙酸 中间体 43-1 和  5-氨基-1H-四唑</p>	1.55 分钟 (I)	409

[0859]

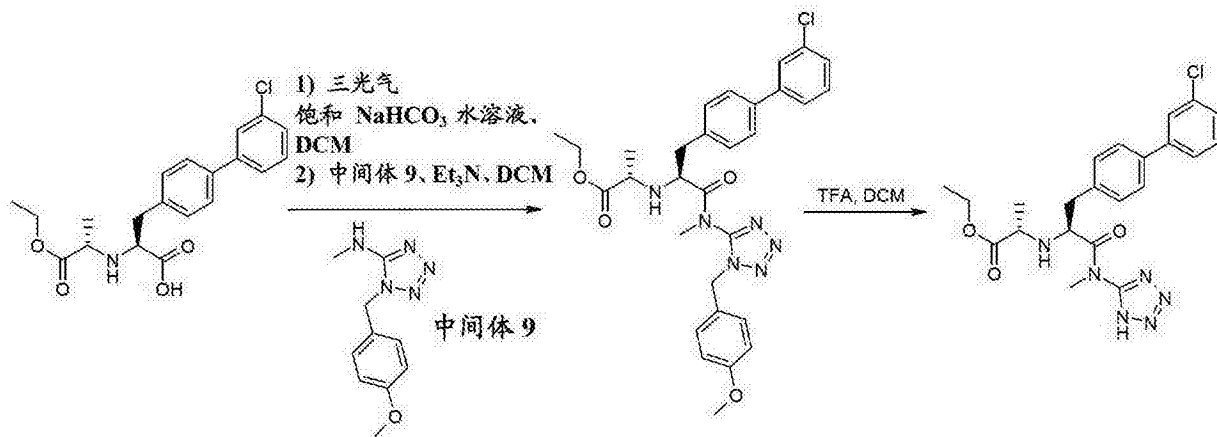
<p>实施例 31-3</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(3-羟基-异噁唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸叔丁酯</p>	 <p>(S)-2-((S)-1-叔丁氧基羰基-乙基氨基)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-丙酸 和</p>  <p>5-氨基-异噁唑-3-醇</p>	<p>1.48 分钟 (J)</p>	<p>486</p>
<p>实施例 31-4</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1-甲基-1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸乙酯</p>	 <p>(S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-1-乙氧基羰基-乙基氨基)-丙酸 中间体 42 和</p>  <p>1-甲基-1H-四唑-5-基胺</p>	<p>1.12 分钟 (J)</p>	<p>457</p>

[0860]

<p>实施例 31-5</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-4-苯基-丁酸乙酯</p>	 <p>(S)-2-[(S)-1-羧基-2-(3'-氯-联苯-4-基)-乙基氨基]-4-苯基-丁酸乙酯 中间体 43-2 和</p>  <p>5-氨基-1H-四唑</p>	<p>1.47 分钟 (J)</p>	<p>533.4</p>
<p>实施例 31-6</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丁酸叔丁酯</p>	 <p>(S)-2-[(S)-1-羧基-2-(3'-氯-联苯-4-基)-乙基氨基]-丁酸叔丁酯 中间体 43-3 和</p>  <p>5-氨基-1H-四唑</p>	<p>1.27 (J)</p>	<p>485</p>

[0861] 实施例 31-7. (S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-[甲基-(1H-四唑-5-基)-氨基甲酰基]-乙基氨基]-丙酸乙酯的合成

[0862]

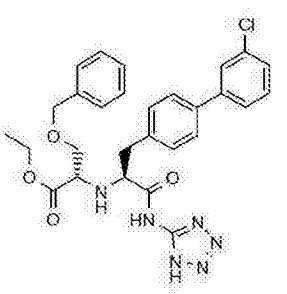
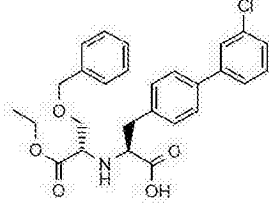
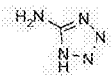
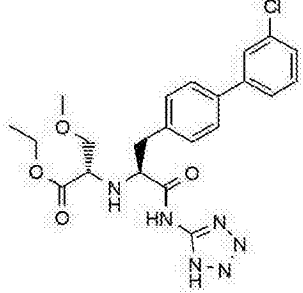
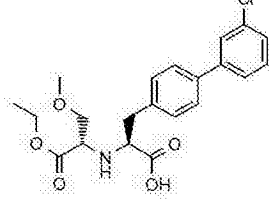
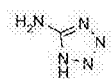


[0863] 向(S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-1-乙氧基羰基-乙基氨基)-丙酸(中间体 42:225mg,0.599mmol)在二氯甲烷(4mL)和饱和NaHCO₃水溶液(1mL)中的混悬液中加入三光气(178mg,0.599mmol)。剧烈搅拌10分钟后,反应混合物用EtOAc稀释,并且减压部分浓缩。通过加入饱和NaHCO₃水溶液猝灭过量的三光气,并且搅拌0.5小时。混合物用EtOAc萃取并且用盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。获得的残留物溶于二氯甲烷(5mL)中。向混合物中加入三乙胺(0.167mL,1.197mmol)和[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-四唑-5-基]-甲基-胺(197mg,0.898mmol),并且在45℃下搅拌过夜。加入另外的三乙胺(0.167mL,1.197mmol)和[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-四唑-5-基]-甲基-胺(197mg,0.898mmol),并且在45℃下搅拌30小时。减压浓缩反应混合物并且通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液:10%MeOH,在DCM中),得到(S)-2-((S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-[[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-四唑-5-基]-甲基-氨基甲酰基]-乙基氨基)-丙酸乙酯。MS:m/z(MH⁺)577;HPLC保留时间1.36分钟(HPLC条件J)。

[0864] 接着,将(S)-2-((S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-[[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-四唑-5-基]-甲基-氨基甲酰基]-乙基氨基)-丙酸乙酯(260mg,0.451mmol)溶于TFA(5mL)和DCM(5mL)中,并且在50℃下搅拌12小时,并且在75℃下搅拌5小时。减压浓缩反应混合物,得到(S)-2-((S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-[[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-四唑-5-基]-甲基-氨基甲酰基]-乙基氨基)-丙酸乙酯。MS:m/z(MH⁺)457;HPLC保留时间0.95分钟(HPLC条件J)。

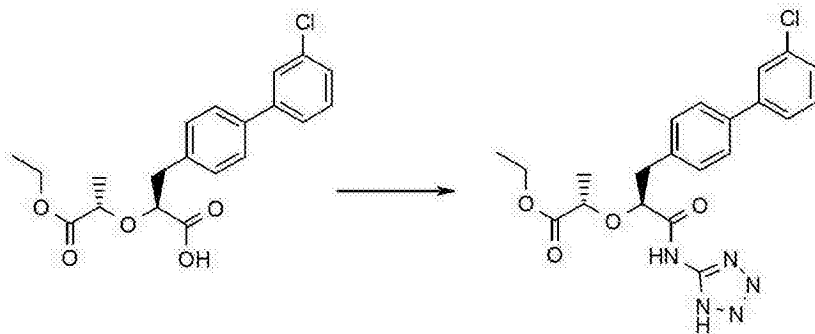
[0865] 应用如实施例31的类似方法,用适合的中间体制备下列化合物:

[0866]

实施例 #	产物	中间体	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 31-8	 <p>(S)-3-苄基氧基-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸乙酯</p>	 <p>中间体 44-1</p> <p>(S)-2-[(S)-2-苄基氧基-1-乙氧基羰基-乙基氨基]-3-(3'-氯-联苯-4-基)-丙酸</p> <p>和</p>  <p>5-氨基-1H-四唑</p>	1.31 分钟 (J)	549
实施例 31-9	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-3-甲氧基-丙酸乙酯</p>	 <p>中间体 44-2</p> <p>(S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-[(S)-1-乙氧基羰基-2-甲氧基-乙基氨基]-丙酸</p> <p>和</p>  <p>5-氨基-1H-四唑</p>	1.29 分钟 (I)	471

[0867] 实施例 31-10 : (S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙氧基]-丙酸乙酯

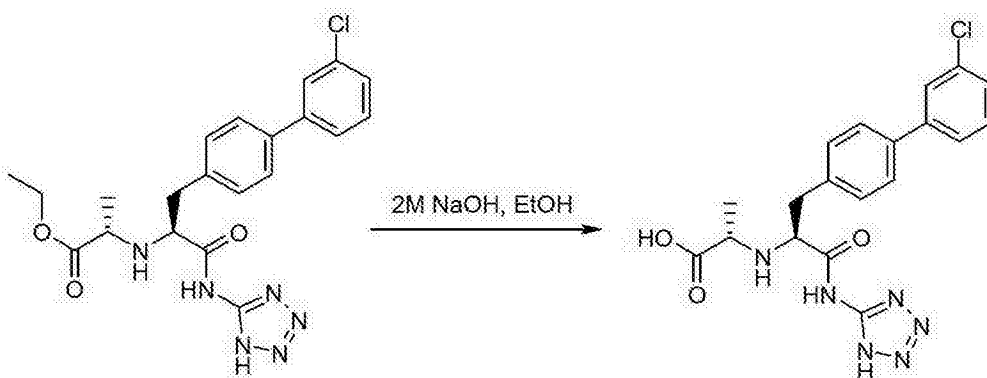
[0868]



[0869] 在室温下,向(S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-1-乙氧基羰基-乙氧基)-丙酸(中间体45:62mg,0.165mmol)的THF(5ml)溶液中加入5-氨基四唑(38.0mg,0.447mmol)、DIPEA(0.086mL,0.494mmol),随后加入1,3-二异丙基碳二亚胺(0.060mL,0.387mmol)。将反应在室温下搅拌3小时。反应用盐水猝灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。HPLC保留时间=0.99分钟(条件J);MS(m+1)=444。

[0870] 实施例32-1:(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸

[0871]



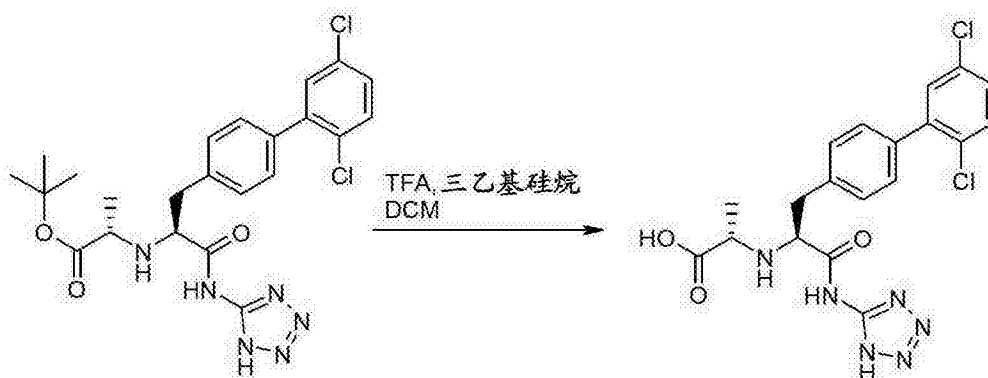
[0872] 将(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸乙酯(实施例31:100mg,0.226mmol)用2M NaOH水溶液(2mL)和EtOH(0.5mL)处理。在室温下搅拌1小时后,将反应混合物用2M HCl酸化调至pH1。过滤收集产生的沉淀。获得的物质由EtOH结晶,得到(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸。

[0873] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.15(d, 3H, J=7.1Hz), 2.94(dd, 1H, J=7.3, 13.7Hz), 3.03(dd, 1H, J=6.3, 13.6Hz), 3.26(dd, 1H, J=7.1, 13.9Hz), 3.81(dd, 1H, J=6.9, 6.9Hz), 7.33(d, 2H, J=8.3Hz), 7.38-7.42(m, 1H), 7.47(dd, 1H, J=7.8, 7.8Hz), 7.59-7.64(m, 3H), 7.69(dd, 1H, J=1.8, 1.8Hz), 15.9(bs, 1H);MS:m/z(MH $^+$)415;HRMS:C $_{19}$ H $_{19}$ ClN $_6$ O $_3$ (M) $^+$ 计算值414.1,实测值414.1

[0874] 手性HPLC保留时间=13.17分钟。[条件:Daicel CHIRALPAK IA4.6 \times 100mm];流速=1mL/分钟;洗脱液:20%EtOH(含0.1%TFA),在庚烷中]。

[0875] 实施例32-2:(S)-2-[(S)-2-(2',5'-二氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸

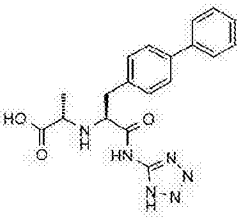
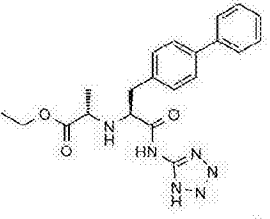
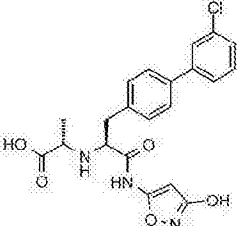
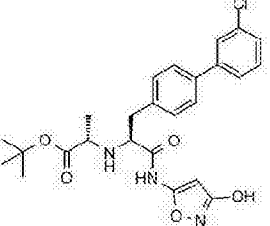
[0876]



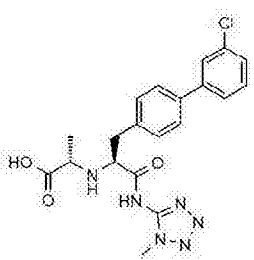
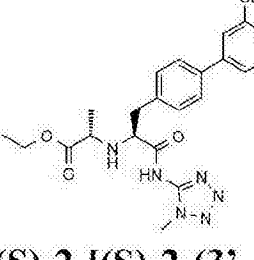
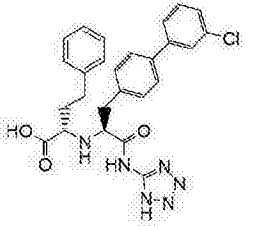
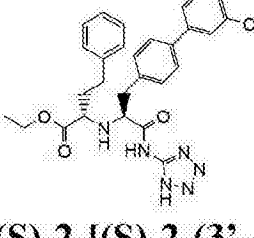
[0877] 向 (S)-2-[(S)-2-(2',5'-二氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸叔丁酯 (实施例 31-1:103mg,0.204mmol) 的 DCM(2mL) 溶液中加入 TFA(1mL) 和三乙基硅烷 (0.098mL,0.611mmol)。搅拌 8 小时后,减压浓缩反应混合物。将残留物通过反相 HPLC(Sunfire C-18 柱,洗脱液:0.1%TFA,在 H₂O/CH₃CN 中)纯化,得到 (S)-2-[(S)-2-(2',5'-二氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆+TFA-d) δ 1.49(d, 3H, J=7.1Hz), 3.29(dd, 1H, J=7.6, 13.9Hz), 3.42(dd, 1H, J=7.1, 14.2Hz), 4.13(dd, 1H, J=7.1, 14.0Hz), 4.62(dd, 1H, J=7.3, 7.3Hz), 7.37(d, 1H, J=2.5Hz), 7.37-7.43(m, 2H), 7.40(d, 2H, J=4.3Hz), 7.48(dd, 1H, J=2.5, 8.6Hz), 7.59(d, 1H, J=8.6Hz), 14.89(bs, 1H);HPLC 保留时间 1.25 分钟(条件 I);MS:m/z(MH⁺)449。

[0878] 应用如实施例 32-1 或 32-2 的类似方法,用适合的原料和条件制备下列化合物:

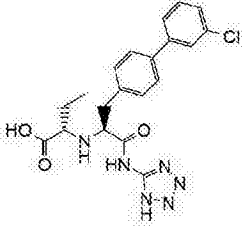
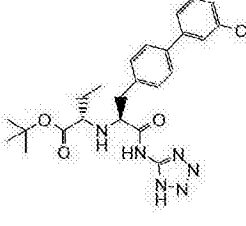
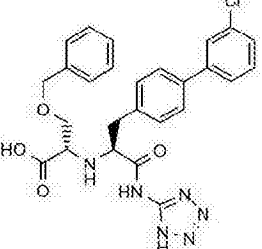
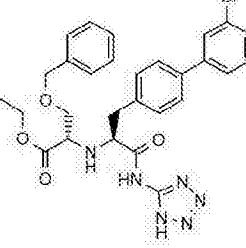
[0879]

实施例 #	产物	原料	水解条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
实施例 32-3	 <p>(S)-2-[(S)-2-联苯-4-基-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-联苯-4-基-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸乙酯 实施例 31-2</p>	1 M LiOH, 2 M NaOH 水溶液、 EtOH、 RT	1.28 分钟 (D)	381
实施例 32-4	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(3-羟基-异噁唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(3-羟基-异噁唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸叔丁酯。 实施例 31-3</p>	TFA、三乙基硅烷、 DCM、 RT	1.30 分钟 (I)	430

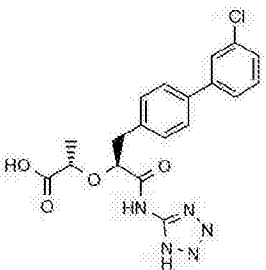
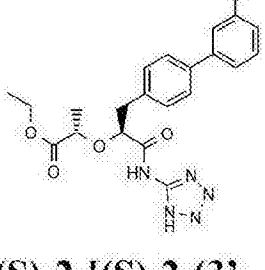
[0880]

<p>实施例 32-5</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'- 氯 - 联苯 -4- 基)-1-(1-甲基 -1H-四唑-5-基氨 基甲酰基)-乙基 氨基]-丙酸</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'- 氯 - 联苯 -4- 基)-1-(1-甲基 -1H-四唑-5-基氨 基甲酰基)-乙基 氨基]-丙酸乙酯 实施例 31-4</p>	<p>2 M NaOH 水溶液、 EtOH、 RT</p>	<p>1.38 分钟 (I)</p>	<p>429</p>
<p>实施例 32-6</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'- 氯 - 联苯 -4- 基)-1-(1H-四唑 -5-基氨基甲酰 基)-乙基氨基]-4- 苯基-丁酸</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'- 氯 - 联苯 -4- 基)-1-(1H-四唑 -5-基氨基甲酰 基)-乙基氨基]-4- 苯基-丁酸乙酯 实施例 31-5</p>	<p>2 M NaOH 水溶液、 EtOH、 RT</p>	<p>0.82 分钟 (J)</p>	<p>505</p>

[0881]

实施例 32-7	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丁酸</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丁酸叔丁酯 实施例 31-6</p>	TFA, DCM, RT	0.42 分钟 (J)	429
实施例 32-8	 <p>(S)-3-苄基氧基-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸</p>	 <p>(S)-3-苄基氧基-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸乙酯 实施例 31-8</p>	2 M NaOH 水溶液, EtOH, RT	1.35 分钟 (I)	521

[0882]

<p>实施例 32-9</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'- 氯-联苯-4- 基)-1-(1H-四唑 -5-基氨基甲酰 基)-乙氧基]-丙 酸</p>	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'- 氯-联苯-4- 基)-1-(1H-四唑 -5-基氨基甲酰 基)-乙氧基]-丙 酸乙酯 实施例 31-10</p>	<p>2 M NaOH 水溶液、 MeOH、 RT</p>	<p>1.09 分钟 (I)</p>	<p>416</p>
---------------------	---	---	---	------------------------	------------

[0883] 实施例 32-3 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (d, 3H, J=6.8Hz), 3.20 (d, 2H, J=6.3Hz), 3.73-3.87 (bs, 1H), 4.25-4.38 (bs, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.36 (d, 2H, J=8.1Hz), 7.45 (dd, 2H, J=7.4, 7.4Hz), 7.60-7.66 (m, 4H)。

[0884] 实施例 32-4 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (bd, 3H, J=4.8Hz), 3.09-3.26 (m, 2H), 3.67-3.90 (m, 1H), 4.10-4.37 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J=8.1Hz), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, J=7.8, 7.8Hz), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.66-7.73 (m, 3H)。

[0885] 实施例 32-5 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.35-1.43 (m, 3H), 3.13-3.34 (m, 2H), 3.35-3.95 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.08-4.45 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H, J=7.8, 7.8Hz), 7.62-7.75 (m, 4H)。

[0886] 实施例 32-6 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm1.67-1.90 (m, 2H), 2.59 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.96 (dd, J=13.6, 7.3Hz, 1H), 3.07 (dd, J=13.6, 7.1Hz, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.78 (t, J=7.1Hz, 1H), 7.07-7.18 (m, 5H), 7.33 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.46 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.3Hz, 3H), 7.68 (t, J=1.8Hz, 1H), 12.02 (br. s., 1H), 15.89 (br. s., 1H)。

[0887] 实施例 32-7 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm0.91 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 3.08-3.27 (m, 2H), 3.56 (br. s., 3H), 4.16 (br. s., 1H), 7.34 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.41 (ddd, J=7.8, 2.0, 1.0Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.61 (dt, J=8.0, 1.5, 1.1Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.68 (t, J=1.8Hz, 1H), 12.27 (br. s., 1H), 16.09 (br. s., 1H)。

[0888] 实施例 32-8 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm2.97 (dd, 1H, J=7.1, 13.6Hz), 3.07 (dd, 1H, J=6.3, 13.6Hz), 3.47 (dd, 1H, J=5.1, 5.1Hz), 3.58 (d, 2H, J=5.1Hz), 3.87 (dd, 1H, J=6.6Hz), 4.41 (d, 1H, J=12.4Hz), 4.46 (d, 1H, J=12.1Hz), 7.22-7.36 (m, 7H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, j=7.8Hz), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.68 (t, 1H, J=1.8Hz)。

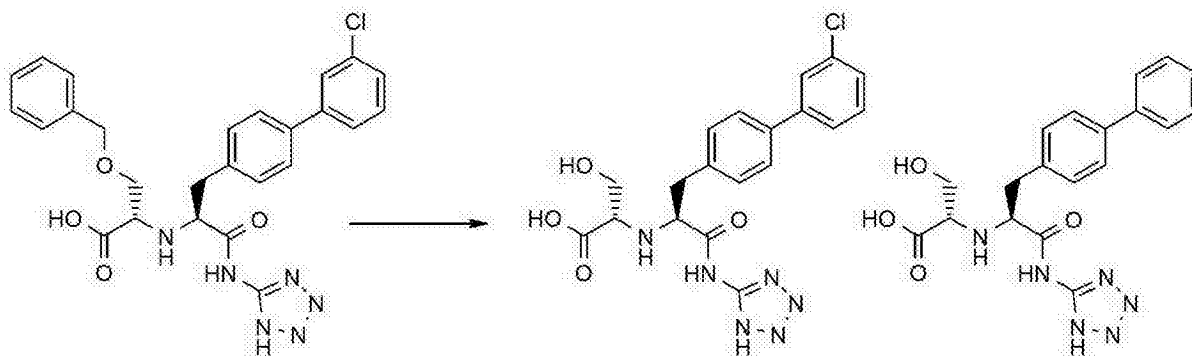
[0889] 实施例 32-9 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) d ppm1.31 (d, J=6.6Hz, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 4.03 (q, J=6.8Hz, 1H), 4.58 (t, J=6.3Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.47 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.66-7.72 (m, 1H), 12.13 (br. s., 1H), 12.69 (br.

s., 1H), 15.96 (br. s., 1H)。

[0890] 实施例 32-10 : (S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-3-羟基-丙酸

[0891] 实施例 32-11 : (S)-2-[(S)-2-联苯-4-基-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-3-羟基-丙酸

[0892]



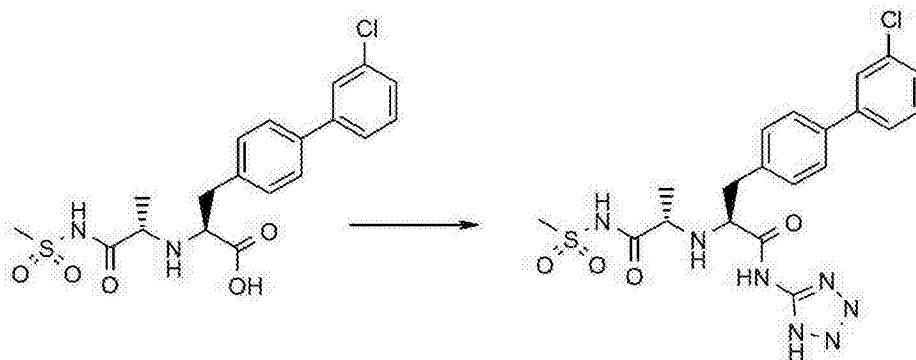
[0893] 向 (S)-3-苄基氧基-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-丙酸乙酯 (实施例 32-8 : 47mg, 0.090mmol) 的 EtOAc (1mL) 和 EtOH (1mL) 溶液中加入 5%Pd-C (9.6mg, 0.0045mmol)。用气球装入 H₂ 气, 并且将反应混合物在 50℃ 下搅拌 6 小时。将反应混合物通过硅藻土填料过滤, 并且浓缩滤液。将残留物通过反相 HPLC (Sunfire C-18 柱, 洗脱液 : 0.1%TFA, 在 H₂O/CH₃CN 中) 纯化, 得到 (S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-3-羟基-丙酸和 (S)-2-[(S)-2-联苯-4-基-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-3-羟基-丙酸。

[0894] (S)-2-[(S)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-3-羟基-丙酸 ; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.99-3.14 (m, 2H), 3.50-3.67 (m, 3H), 3.86-3.98 (m, 1H), 7.34 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.47 (t, 2H, J=7.8Hz), 7.58-7.70 (m, 4H) ; HPLC 保留时间 1.17 分钟 (条件 I) ; MS : m/z (MH⁺) 431。

[0895] (S)-2-[(S)-2-联苯-4-基-1-(1H-四唑-5-基氨基甲酰基)-乙基氨基]-3-羟基-丙酸 ; NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.18 (dd, 1H, J=7.6, 13.4Hz), 3.24-3.36 (m, 1H), 3.66-3.87 (m, 3H), 4.17-4.37 (m, 1H), 7.32 (d, 2H, J=8.1Hz), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.44 (t, 2H, J=7.8Hz), 7.56-7.67 (m, 4H) ; HPLC 保留时间 1.00 分钟 (条件 I) ; MS : m/z (MH⁺) 397。

[0896] 实施例 33-1 : (S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-2-甲磺酰基氨基-1-甲基-2-氧代-乙基氨基)-N-(1H-四唑-5-基)-丙酰胺

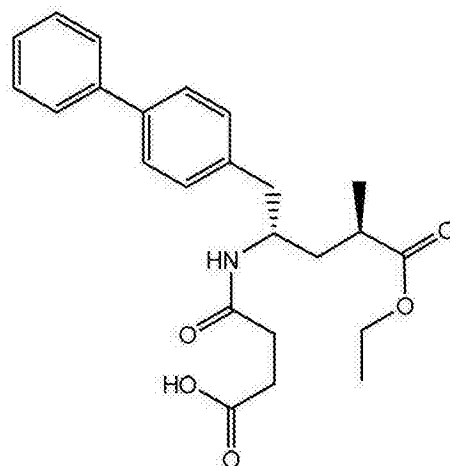
[0897]



[0898] 应用如实施例 31 的类似方法,用中间体 46 作为原料制备实施例 33-1。
NMR (400MHz, DMSO-d₆+TFA-d) δ 1.21 (d, J=6.32Hz, 3H), 2.92-3.05 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 1H), 7.35 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.47 (t, J=7.83Hz), 7.60-7.66 (m, 3H), 7.68-7.72 (m, 1H); HPLC 保留时间 1.21 分钟 (条件 I); MS :m/z (MH⁺) 492。

[0899] 实施例 34 : (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-2-甲基-戊酸乙酯

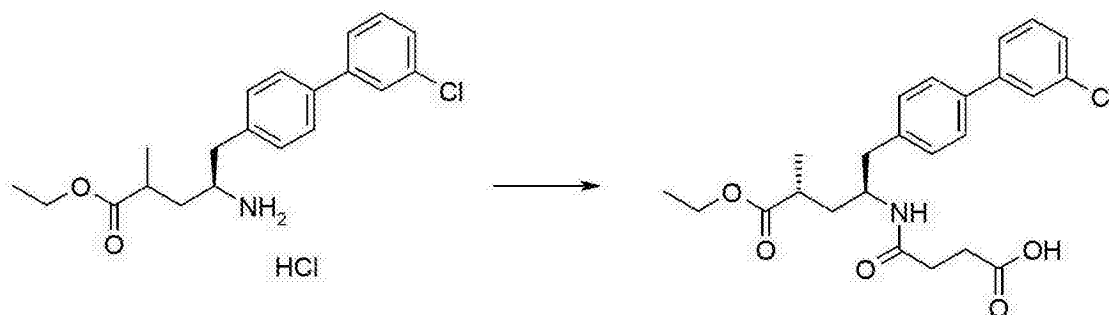
[0900]



[0901] 该化合物是如 US5, 217, 996 中所描述的那样制备的。

[0902] 实施例 35 : (2R, 4S)-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-5-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯的合成

[0903]

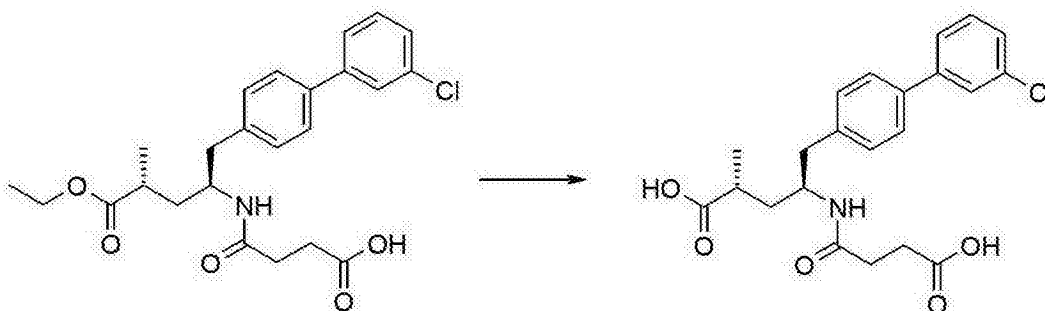


[0904] 向搅拌的 (S)-4-氨基-5-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯盐酸盐 (200mg, 0.52mmol) 和二氢呋喃-2, 5-二酮 (68mg, 0.68mmol) 的 8mL CH₂Cl₂ 溶液中加入吡啶

(0.17mL, 2.1mmol), 并且将溶液搅拌 2 小时。将反应混合物用 1M HCl 酸化至 pH = 3。减压除去溶剂, 并且将残留物通过制备型 HPLC 纯化 (DAICEL CHIRALCEL OD-H21×250mm 柱, 18mL/分钟, 90%庚烷 10%EtOH+0.1%TFA), 收集 3.9 分钟的峰, 得到 50mg 的 (2R, 4S)-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-5-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯。MSm/z 446.3(M+H)、444.3(M-H)。LC/MS(条件 A): 1.52 分钟。1H NMR(400MHz, DMSO-d6): 1.04-1.05(d, J=7.07 Hz, 3H), 1.09-1.13(t, J=7.07Hz, 3H), 1.34-1.42(m, 1H), 1.72-1.79(m, 1H), 2.24-2.29(m, 2H), 2.36-2.40(m, 2H), 2.64-2.74(m, 2H), 3.33(s, 1H), 3.86-3.93(m, 1H), 3.95-4.01(q, J=7.33Hz, 14.40Hz, 2H), 7.25-7.27(m, 2H), 7.39-7.41(m, 1H), 7.46-7.50(t, J=7.58Hz, 1H), 7.61-7.64(m, 3H), 7.70(t, J=1.77Hz, 1H), 7.75-7.77(d, J=8.59Hz, 1H), 12.08(br s, 2H)。

[0905] 实施例 36:(2R, 4S)-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-5-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸的合成

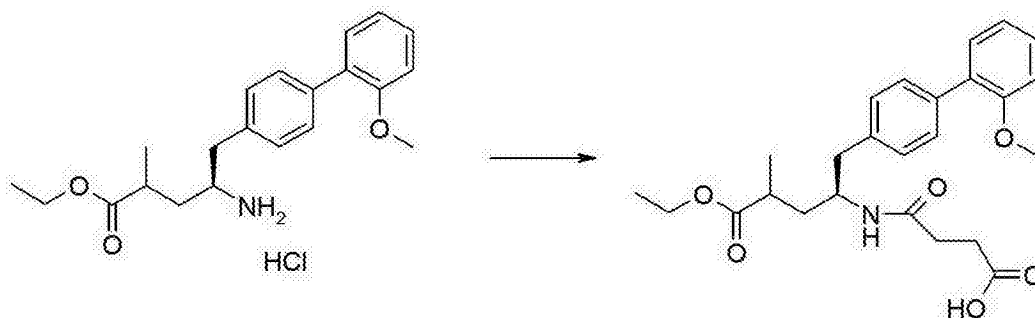
[0906]



[0907] 向搅拌的 (2R, 4S)-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-5-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯 (20mg, 0.045mmol) 的 2mL EtOH 溶液中加入 1mL 1M NaOH 水溶液, 并且将溶液搅拌 1 小时。将反应混合物用 1M HCl 水溶液酸化至 pH2 至 3。减压除去溶剂, 并且将残留物通过 RP-HPLC 纯化, 得到 10mg (2R, 4S)-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-5-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸。LC/MSm/z 418.3(M+H), 419.4(M-H)。LC/MS(条件 A): 1.21 分钟。1H NMR(400MHz, DMSO-d6): 1.04-1.05(d, J=7.07Hz, 3H), 1.30-1.37(m, 1H), 1.73-1.80(m, 1H), 2.24-2.39(m, 5H), 2.66-2.73(m, 2H), 3.90--3.98(m, 1H), 7.25-7.27(d, J=8.08Hz, 2H), 7.39-7.41(m, 1H), 7.45-7.49(t, J=7.83Hz, 1H), 7.60-7.64(m, 3H), 7.70-7.71(t, J=2.02Hz, 1H), 7.75-7.77(d, J=8.59Hz, 1H), 12.04(br s, 2H)。

[0908] 实施例 37:(S)-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-5-(2'-甲氧基-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯的合成

[0909]

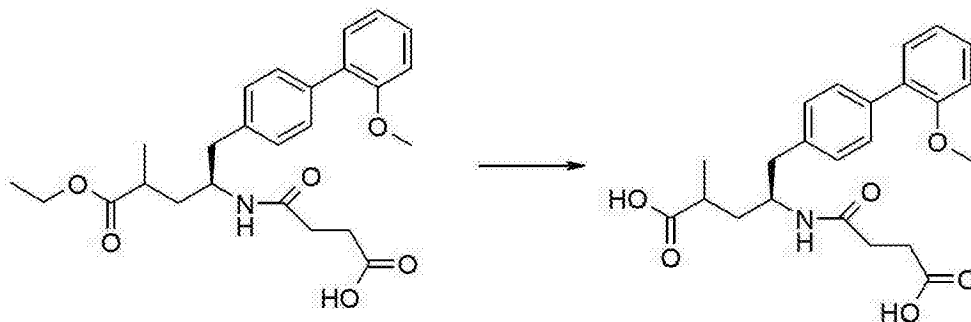


[0910] 向 (S)-4-氨基-5-(2'-甲氧基-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯盐酸盐 (240mg,

0.703mmol) 的吡啶 /DCM(1mL/1mL) 溶液中加入琥珀酸酐 (84mg, 0.843mmol) 并且在室温下搅拌 1 小时。然后, 减压浓缩混合物, 并且将残留物通过 RP-HPLC 纯化, 得到 (S)-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-5-(2'-甲氧基-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯。HPLC 保留时间 1.29 分钟 (条件 A): MS442.4 (M+1)。

[0911] 实施例 38: (S)-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-5-(2'-甲氧基-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸的合成

[0912]

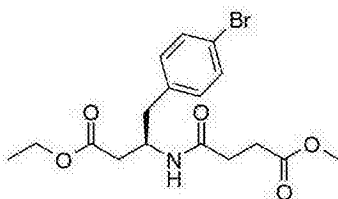


[0913] 向 (S)-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-5-(2'-甲氧基-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯中加入 1M NaOH(2mL) 并且在室温下搅拌 2 小时。然后, 向混合物中加入 2mL 1M HCl, 并且减压浓缩。将获得的残留物通过 RP-HPLC (H₂O (0.1%TFA)/CH₃CN) 纯化, 得到 110mg 白色粉末。HPLC 保留时间 0.86 分钟 (条件 A): MS414.1 (M+1) ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99-1.06 (m, 3H) 1.28-1.48 (m, 1H) 1.66-1.84 (m, 1H) 2.24-2.39 (m, 5H) 2.63-2.75 (m, 2H) 3.75-4.02 (m, 4H) 6.97-7.04 (m, 1H) 7.09 (d, J=7.58Hz, 1H) 7.16-7.22 (m, 2H) 7.24-7.29 (m, 1H) 7.29-7.35 (m, 1H) 7.35-7.41 (m, 2H) 7.77 (d, J=8.59Hz, 1H)。

[0914] 原料或中间体是以下列方法制备的:

[0915] 中间体 1: (R)-4-(4-溴苯基)-3-(4-甲氧基-4-氧代丁酰氨基)丁酸乙酯

[0916]

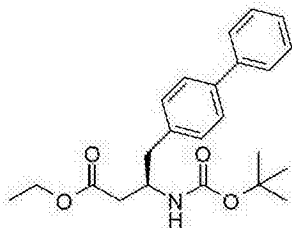


[0917] 在室温下, 向 (R)-乙基-4-(4-溴苯基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸酯 (2.02g, 5.23mmol) 中加入 4M HCl 的 1,4-二噁烷溶液 (13.1mL, 52.3mmol)。搅拌 1 小时后, 减压浓缩反应混合物, 得到 (R)-3-氨基-4-溴苯基-4-基-丁酸乙酯盐酸盐。向 (R)-3-氨基-4-溴苯基-4-基-丁酸乙酯盐酸盐的溶液中加入在二氯甲烷 (20mL) 中的琥珀酸酐 (0.707g, 7.06mmol) 和 DIPEA (2.06mL, 11.8mmol), 并且搅拌 4 小时。用 0.1M HCl 水溶液猝灭反应。产物用乙酸乙酯萃取并且用盐水洗涤。有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且减压浓缩, 得到 (R)-4-(1-(4-溴苯基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸 (2.26g)。在室温和氮气下向获得的残留物 (2.26g) 的甲苯 (25mL) 和 MeOH (25mL) 溶液中滴加在己烷中的 TMSCHN₂ (5.85mL, 11.70mmol)。将反应混合物搅拌 1.5 小时, 然后用 AcOH (0.5mL; 8.78mmol) 猝灭, 并且将溶液搅拌 10 分钟。浓缩溶液, 并且将获得的残留物通过 40g 硅胶快速柱色谱纯

化(洗脱液:庚烷/EtOAc=100:0至0:100),得到(R)-4-(4-溴苯基)-3-(4-甲氧基-4-氧代丁酰氨基)丁酸乙酯(1.92g)。HPLC保留时间=1.04分钟(条件B);MS(ES+)=400(m+1), 402.0(m+3;100%);¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.28(t, J=7.2Hz, 3H) 2.40-2.53(m, 4H) 2.60-2.64(m, 2H) 2.79(ABX的A, Jab=13.7Hz, Jax=7.85Hz, 1H) 2.90(ABX的B, Jab=13.7Hz, Jbx=6.65Hz, 1H) 3.68(s, 3H) 4.10-4.22(m, 2H) 4.39-4.47(m, 1H) 6.29(br d, J=8.6Hz, 1H) 7.06(d, J=8.4Hz, 2H) 7.40-7.42(m, 2H)。

[0918] 中间体2:(R)-4-(联苯-4-基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸乙酯

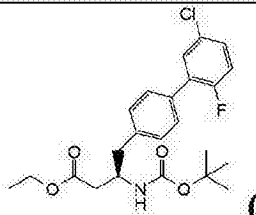
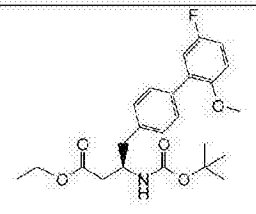
[0919]



[0920] 将(R)-4-(4-溴苯基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸乙酯(1.5g, 3.88mmol)、苯基硼酸(0.710g, 5.82mmol)、Pd(Ph₃P)₄(0.449g, 0.388mmol)和Na₂CO₃水溶液(3.88mL, 7.77mmol)在甲苯(25mL)中的混合物在95℃和氮气下搅拌14小时。将反应混合物冷却至室温,并且用盐水猝灭。混合物用乙酸乙酯萃取两次,并且合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且减压浓缩。将获得的残留物通过硅胶快速柱色谱(庚烷/EtOAc=100:0至50:50)纯化,得到(R)-4-(联苯-4-基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸乙酯(1.30g);HPLC保留时间=1.61分钟(条件B);MS(ES+)=328.0(m-tBu+2);284.1(m-Boc+2;100%);¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.28(t, J=7.1Hz, 3H) 2.48(ABX的A, Jab=16.1Hz, Jax=5.9Hz, 1H) 2.53(ABX的B, Jab=16.0Hz, Jbx=5.3Hz, 1H) 2.83-3.00(m, 2H) 4.14-4.19(m, 3H) 5.06(br s) 7.26-7.27(m, 2H) 7.31-7.35(m, 2H) 7.43(t, J=7.6Hz, 2H) 7.52-7.58(m, 4H)。

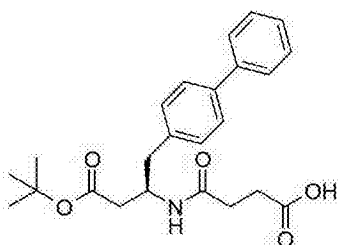
[0921] 应用中间体2所描述的类似方法制备下列中间体:

[0922]

中间体#	产物	条件	HPLC-RT (条件)	MS (ES+; 100%)
中间体 2-1	 (R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(5'-氯-2'-氟联苯-4-基)丁酸乙酯	Pd(PPh₃)₄、 5-氯-2-氟苯基硼酸、2 M Na₂CO₃ 水溶液、DME、 95°C	1.47 分钟 (B)	336.1 (m-BOC+2)
中间体 2-2	 (R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(5'-氟-2'-甲氧基联苯-4-基)丁酸乙酯	PdCl₂(dppf)、 CH₂Cl₂ 络合物、5-氟-2-甲氧基苯基硼酸、2 M Na₂CO₃ 水溶液、甲苯、 95°C	1.42 分钟 (B)	332.2 (m-BOC+2)

[0923] 中间体 3 : (R)-4-(1-(联苯-4-基)-4-叔丁氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸

[0924]

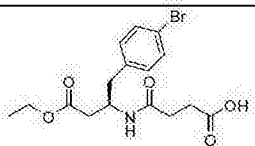
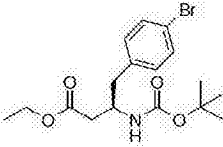


[0925] 在室温下,向 (R)-4-(联苯-4-基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸叔丁酯 (26.4mg, 0.064mmol) 中加入在 1,4-二噁烷中的 4M HCl (0.321mL, 1.283mmol)。将反应混合物搅拌 45 分钟,并且减压浓缩。向获得的残留物的二氯甲烷 (0.4mL) 溶液中加入琥珀酸酐 (7.70mg, 0.077mmol) 和 DIPEA (0.013mL, 0.077mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 14 小时,并且减压浓缩。将获得的残留物通过 RP-HPLC (SunFire C-18, H₂O (0.1%TFA)/CH₃CN) 纯化,得

到 (R)-4-(1-(联苯-4-基)-4-叔丁氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸 (9.5mg)。HPLC 保留时间=1.70 分钟 (条件 A);MS(ES+)=412.1(m+1);356.0(m-tBu+2;100%);¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1.48(s, 9H)2.36-2.51(m, 4H)2.64-2.67(m, 2H)2.87(ABX 的 A, J_{ab}=13.5Hz, J_{ax}=5.7Hz, 1H), 2.97(J_{ab}=13.5Hz, J_{bx}=6.2Hz, 1H)7.24-7.26(m, 2H)7.31-7.35(m, 1H)7.43(t, J=7.75Hz, 2H)7.53(d, J=8.0Hz, 2H)7.57(d, J=7.6HZ, 2H)。

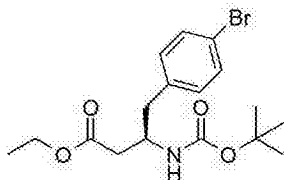
[0926] 应用中间体 3 所描述的类似方法制备下列中间体:

[0927]

中间体#	产物	原料	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
中间体 3-1	 (R)-4-(4-溴-苯基)-3-(3-羧基-丙酰基氨基)-丁酸 乙酯, 中间体 1		0.90 分钟 (B)	385.9

[0928] 中间体 4:(R)-4-(4-溴苯基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸乙酯

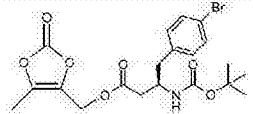
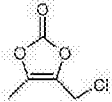
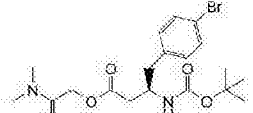
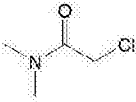
[0929]



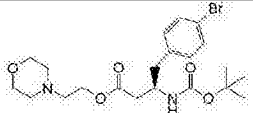
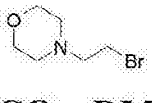
[0930] 在室温和氮气下,向 (R)-4-(4-溴苯基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸 (9.98g, 27.9mmol) 和 NaHCO₃(4.68g, 55.7mmol) 的 DMF(45mL) 混悬液中加入碘乙烷 (6.75mL, 84mmol)。搅拌 71 小时后,反应用 H₂O(300mL) 猝灭,然后收集沉淀的固体,并且用 H₂O(500mL) 洗涤,得到 (R)-4-(4-溴苯基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸乙酯 (10.25g, 94%)。HPLC 保留时间=1.48 分钟 (条件 B);MS(ES+)=329.9(m-tBu+2);286.0(m-Boc+2;100%);¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1.27(t, J=7.2Hz, 3H)1.40(s, 9H), 2.43(ABX 的 A, J_{ab}=15.8 Hz, J_{ax}=5.7Hz, 1H)2.50(ABX 的 B, J_{ab}=15.8Hz, J_{bx}=5.4Hz, 1H)2.74-2.90(m, 2H)4.11(br s)4.15(q, J=7.1Hz, 2H)5.04(br d)7.07(d, J=8.3Hz, 2H)7.40-7.43(m, 2H)。

[0931] 应用中间体 4 所描述的类似方法制备下列中间体:

[0932]

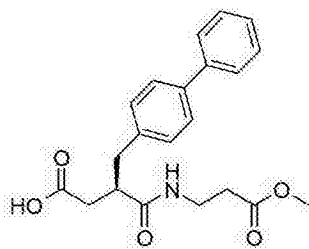
中间体#	产物	条件	HPLC-RT (条件)	MS (ES+; 100%)
中间体 4-1	 <p>(R)-4-(4-溴-苯基)-3-叔丁氧基羧基氨基-丁酸 5-甲基-2-氧代-[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基甲酯</p>	 <p>K_2CO_3、DMF、 RT</p>	1.28 分钟 (B)	470 (m+1)
中间体 4-2	 <p>(R)-4-(4-溴-苯基)-3-叔丁氧基羧基氨基-丁酸二甲基氨基甲酰基甲酯</p>	 <p>K_2CO_3、DMF、 RT</p>	1.65 分钟 (B)	444 (m+1)

[0933]

中间体 4-3	 <p>(R)-4-(4-溴-苯基)-3-叔丁氧基羧基氨基-丁酸 2-吗啉-4-基-乙酯</p>	 <p>K_2CO_3、DMF、 RT</p>	1.19 分钟 (B)	471 (m+1)
------------	---	---	----------------	-----------

[0934] 中间体 5 : (R)-3-(联苯-4-基甲基)-4-(3-甲氧基-3-氧代丙基氨基)-4-氧代丁酸

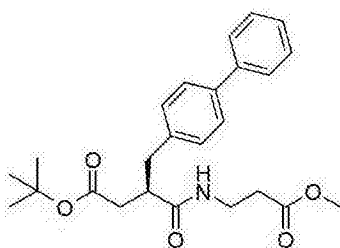
[0935]



[0936] 在室温下,向 (R)-3-(联苯-4-基甲基)-4-(3-甲氧基-3-氧代丙基氨基)-4-氧代丁酸叔丁酯 (40mg, 0.094mmol) 的 DCM (0.5mL) 溶液中加入 TFA (0.15mL)。将混合物搅拌 2 小时,然后减压浓缩,得到 (R)-3-(联苯-4-基甲基)-4-(3-甲氧基-3-氧代丙基氨基)-4-氧代丁酸 (33.5mg, 96%)。HPLC 保留时间=1.20 分钟 (条件 A); MS(m+1)=370.1; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.21-2.29 (m, 1H) 2.38-2.45 (m, 1H) 2.62-2.66 (m, 1H) 2.75-3.00 (m, 4H) 3.29-3.37 (m, 1H) 3.45-3.53 (m, 4H) 6.12 (br s, 1H) 7.23 (d, J=8Hz, 2H) 7.32-7.35 (m, 1H) 7.41-7.45 (m, 2H) 7.53 (d, J=8.1Hz, 2H) 7.56-7.59 (m, 2H)。

[0937] 中间体 6 : (R)-3-(联苯-4-基甲基)-4-(3-甲氧基-3-氧代丙基氨基)-4-氧代丁酸叔丁酯

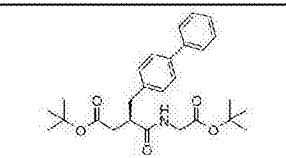
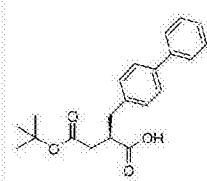
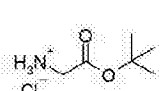
[0938]



[0939] 将 (R)-2-(联苯-4-基甲基)-4-叔丁氧基-4-氧代丁酸 (142mg, 0.417mmol)、3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐 (76mg, 0.542mmol)、WSC 盐酸盐 (120mg, 0.626mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (85mg, 0.626mmol) 和 DIPEA (0.219mL, 1.251mmol) 的 DMF (4mL) 溶液在室温和氮气下搅拌 13 小时。反应用 H₂O 猝灭。产物用乙酸乙酯萃取,用 1M HCl 水溶液洗涤,然后用盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并且减压浓缩。将获得的残留物通过 12g 硅胶快速柱色谱纯化 (庚烷/EtOAc=70:30 至 0:100),得到 (R)-3-(联苯-4-基甲基)-4-(3-甲氧基-3-氧代丙基氨基)-4-氧代丁酸叔丁酯 (164mg, 91%)。HPLC 保留时间=1.59 分钟 (条件 A); MS (ES+)=425.4 (m); 369.4 (m-tBu+1; 100%); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.24-2.44 (m, 2H) 2.67-2.79 (m, 3H) 2.89-2.96 (m, 1H) 3.28-3.36 (m, 1H) 3.45-3.53 (m, 1H) 7.23 (d, J=5.8 Hz, 2H) 7.33 (t, J=7.35Hz, 1H) 7.41-7.44 (m, 2H) 7.51 (d, J=8.1Hz, 2H) 7.58 (d, J=7.4Hz, 2H)。

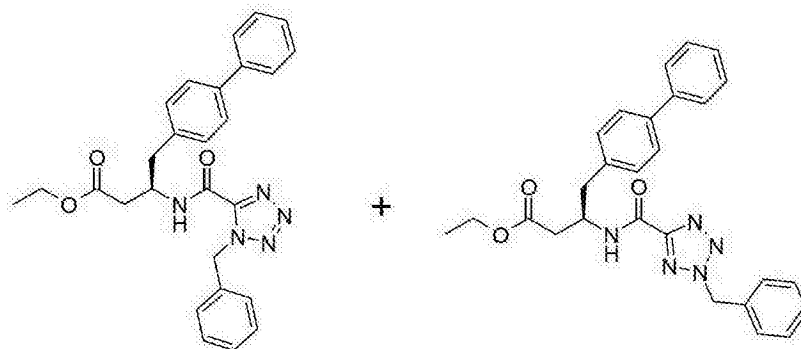
[0940] 应用中间体 6 中所描述的类似方法制备下列中间体:

[0941]

中间体 #	产物	原料	条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
中间体 6-1	 (R)-3-联苯-4-基 甲基-N-叔丁氧基 羰基甲基-琥珀酰 胺酸叔丁酯		 WSC.HCl 、HOAt、 DIPEA、 DMF、rt	1.64 分钟 (B)	454.1

[0942] 中间体 7 : (R)-3-[(1-苄基-1H-四唑-5-羰基)-氨基]-4-联苯-4-基-丁酸乙酯和 (R)-3-[(2-苄基-2H-四唑-5-羰基)-氨基]-4-联苯-4-基-丁酸乙酯

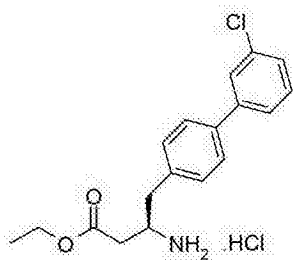
[0943]



[0944] 将 (R)-4-(联苯-4-基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸乙酯 (117mg, 0.305mmol) 用 4M HCl 二噁烷溶液 (2mL) 处理。搅拌 0.5 小时后, 减压浓缩反应混合物。向获得的残留物和 Et₃N (0.106mL, 0.763mmol) 的 DCM (3mL) 溶液中加入苄基-1H-四唑-5-羰基氯 (1 和 2-苄基异构体的混合物, 82mg, 0.366mmol, 根据 J. Med. Chem. 1986, 29, 538-549 制备)。搅拌 10 分钟后, 加入 Et₃N (0.106mL, 0.763mmol) 和酰氯 (82mg, 0.366mmol)。搅拌 0.5 小时后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用 H₂O 和盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 得到 (R)-3-[(1-苄基-1H-四唑-5-羰基)-氨基]-4-联苯-4-基-丁酸乙酯和 (R)-3-[(2-苄基-2H-四唑-5-羰基)-氨基]-4-联苯-4-基-丁酸乙酯。HPLC 保留时间=1.51 分钟 (条件 D); MS=470.0 (m+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27 (t, J=7.07, 7.07Hz, 3H), 2.57-2.70 (m, 2H), 3.00 (dd, J=7.58, 13.77Hz, 1H), 3.12 (dd, J=6.57, 13.77Hz, 1H), 4.12-4.23 (m, 2H), 4.71-4.80 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 7.27-7.45 (m, 9H), 7.52 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.46Hz, 2H), 7.75 (d, J=7.33Hz, 1H)。

[0945] 中间体 8-1 : (R)-3-氨基-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸乙酯盐酸盐的合成

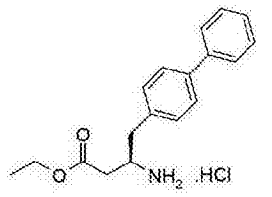
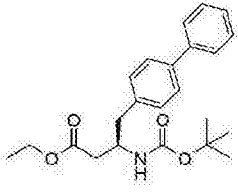
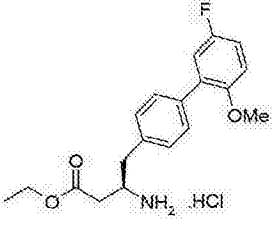
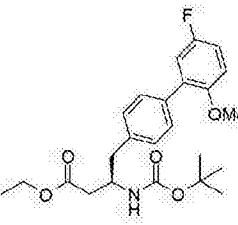
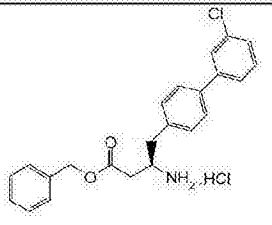
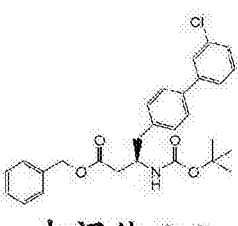
[0946]



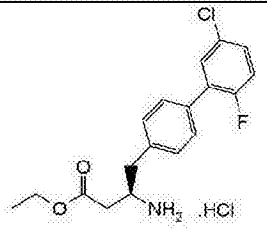
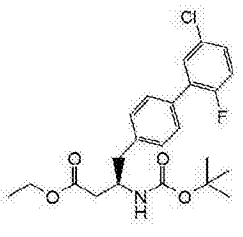
[0947] 在室温下,向 (R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸乙酯(中间体 9-1 :3.33g,7.97mmol) 中加入 4M HCl 的 1,4-二噁烷溶液(19.9mL,18.0mmol)。搅拌 0.5 小时后,减压浓缩反应混合物,得到 (R)-3-氨基-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸乙酯盐酸盐(2.90g)。HPLC 保留时间=0.70 分钟(条件 B);MS(m+1)=318.26;¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm1.19-1.24(m, 3H) 2.73-2.78(m, 1H) 2.84-2.91(m, 1H) 3.05-3.11(m, 1H) 3.50-3.54(m, 1H) 3.92(br s, 1H) 4.14-4.17(m, 2H) 7.29-7.53(m, 8H) 8.73(br. s., 3H)。

[0948] 应用中间体 8-1 描述的类似方法制备下列中间体:

[0949]

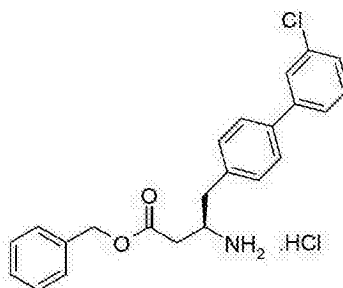
中间体#	产物	原料	条件	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
中间体 8-2	 <p>(R)-3-氨基-4-(联 苯-4-基)丁酸乙 酯盐酸盐</p>	 <p>中间体 2</p>	4 M HCl/1,4- 二噁烷	0.89 分钟 (B)	284.1
中间体 8-3	 <p>(R)-3- 氨 基 -4-(5'-氟-2'-甲 氧基联苯-4-基)丁 酸乙酯盐酸盐</p>	 <p>中间体 2-2</p>	4 M HCl/1,4- 二噁烷	1.38 分钟 (A)	332.2
中间体 8-4	 <p>(R)-3- 氨 基 -4-(3'-氯联苯-4- 基)丁酸苄基酯</p>	 <p>中间体 9-2</p>	4 M HCl/1,4- 二噁烷	1.20 分钟 (B)	380.2

[0950]

<p>中间体 8-5</p>	 <p>(R)-3-氨基-4-(5'-氯-2'-氟联苯-4-基)丁酸乙酯</p>	 <p>中间体 2-1</p>	<p>4 M HCl/1,4- 二噁烷</p>	<p>0.88 分钟 (B)</p>	<p>336.1</p>
--------------------	---	--	---------------------------------	------------------------	--------------

[0951] 中间体 8-4 : (R)-3-氨基-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸苄基酯盐酸盐

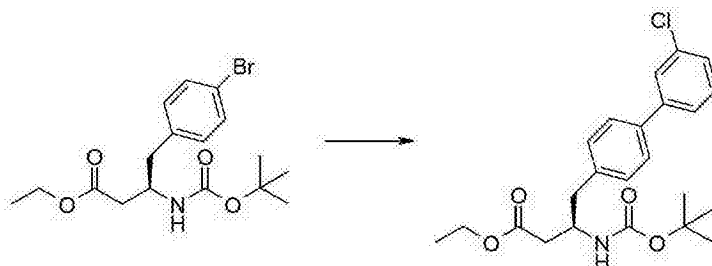
[0952]



[0953] 在室温下,向 (R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸苄基酯 (3.561g, 7.42mmol) 中加入 4M HCl 的 1,4-二噁烷 (18.55mL, 74.2mmol) 溶液。搅拌 4 小时后,减压浓缩反应混合物,得到 (R)-3-氨基-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸苄基酯盐酸盐 (3.11g)。HPLC 保留时间=1.07 分钟 (条件 B);MS(m+1)=380.1;¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.81 (ABX 的 A, J_{ab}=17.4Hz, J_{ax}=4.5Hz, 1H) 2.93 (ABX 的 B, J_{ab}=17.4Hz, J_{bx}=7.6Hz, 1H) 3.03-3.09 (m, 1H) 3.50 (dd, J=4.9 和 13.5Hz, 1H) 3.98 (br s, 1H) 5.09 (s, 2H) 7.24-7.22 (m, 9H) 7.35-7.38 (m, 1H) 7.42 (d, J=8.1Hz, 2H) 7.48-7.49 (m, 1H) 8.78 (br s, 3H)。

[0954] 中间体 9-1 : (R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸乙酯的合成

[0955]

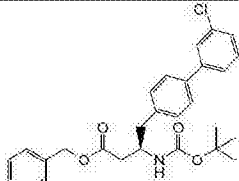


[0956] 将 (R)-4-(4-溴苯基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸乙酯 (4.89g, 12.66mmol)、3-氯苯基硼酸 (2.97g, 18.99mmol)、Pd(PPh₃)₄ (1.463g, 1.266mmol) 和 2M Na₂CO₃ 水溶液 (12.66mL, 25.3mmol) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (100mL) 中的混合物在 95℃ 和氮气下搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温并且用盐水猝灭。分离两相。混合物用乙酸乙酯从水层

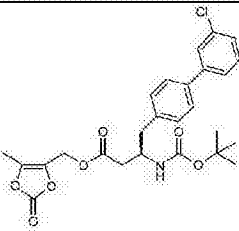
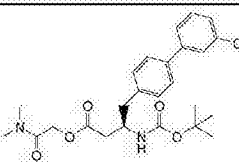
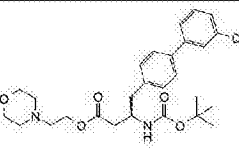
萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且减压浓缩。将获得的残留物通过硅胶快速柱色谱纯化(庚烷/EtOAc=100:0 至 70:30),得到 (R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸乙酯 (3.33g); HPLC 保留时间=1.44 分钟(条件 B); MS(ES+)=318.26(m-BOC+2;100%); 1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.28(t, J=7.2Hz, 3H) 1.41(s, 9H) 2.47(ABX 的 A, J_{ab} =15.8Hz, J_{ax} =5.9Hz, 1H) 2.52(ABX 的 B, J_{ab} =15.8Hz, J_{bx} =5.4Hz, 1H) 2.83-2.89(m, 1H) 2.95-3.00(m, 1H) 4.17(q, J=7.2Hz, 2H) 4.18(br s, 1H) 5.07(br s, 1H) 7.26-7.37(m, 4H) 7.43-7.51(m, 3H) 7.55(br t, J=1.8Hz, 1H)。

[0957] 应用中间体 9-1 所描述的类似方法制备下列中间体:

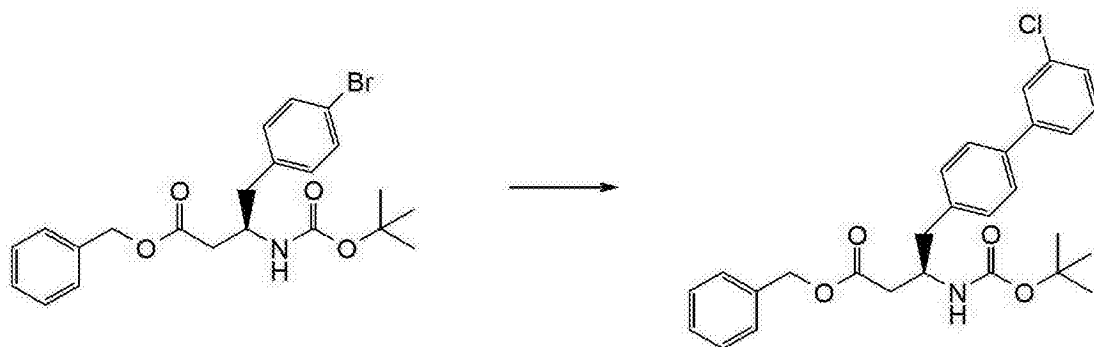
[0958]

中间体 #	产物	条件	HPLC-RT (条件)	MS (ES+; 100%)
中间体 9-2	 <p>(R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸苄基酯</p>	<p>$Pd(PPh_3)_4$、 3-氯苯基硼酸、 2 M Na_2CO_3 水溶液、甲苯、 95°C</p>	1.74 分钟 (B)	380.2 (m-BOC+2)

[0959]

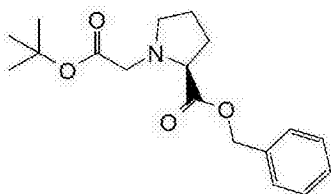
<p>中间体 9-3</p>	 <p>(R)-3-叔丁氧基 羧基氨基-4-(3'- 氯-联苯-4-基)-丁 酸 5-甲基-2-氧代 -[1,3]间二氧杂环 戊烯-4-基甲酯</p>	<p>Pd(OAc)₂、二 环己基-(2',6'- 二甲氧基-联苯 -2-基)-膦 (phosphane)、 3-氯苯基硼酸、 K₃PO₄、甲苯、 95℃</p>	<p>1.53 分钟 (B)</p>	<p>502 (m+1)</p>
<p>中间体 9-4</p>	 <p>(R)-3-叔丁氧基 羧基氨基-4-(3'- 氯-联苯-4-基)-丁 酸二甲基氨基甲 酰基甲酯</p>	<p>Pd(PPh₃)₄、3- 氯苯基硼酸、 K₃PO₄、 DMF、95℃</p>	<p>1.51 分钟 (B)</p>	<p>475 (m+1)</p>
<p>中间体 9-5</p>	 <p>(R)-3-叔丁氧基 羧基氨基-4-(3'- 氯-联苯-4-基)-丁 酸 2-吗啉-4-基- 乙酯</p>	<p>Pd(PPh₃)₄、3- 氯苯基硼酸、 K₃PO₄、 DMF、95℃</p>	<p>1.51 分钟 (B)</p>	<p>503 (m+1)</p>

[0960] 中间体 9-2 : (R)-3-(叔丁氧基羧基氨基)-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸苄基酯
[0961]



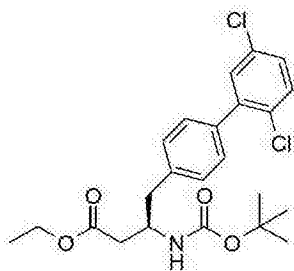
[0962] 将 (R)-4-(4-溴苯基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸苄基酯 (2.00g, 4.46mmol)、3-氯苯基硼酸 (1.046g, 6.69mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.515g, 0.446mmol) 和 Na₂CO₃ 水溶液 (4.46mL, 8.92mmol) 的甲苯 (30mL) 混悬液在氮气和 95℃ 下搅拌 19 小时。将反应混合物冷却至环境温度, 用盐水和 EtOAc 稀释。产物用 EtOAc 萃取两次, 用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并且浓缩。将残留物通过 90g 硅胶快速柱色谱纯化 (洗脱液: 庚烷 / EtOAc=100:0 至 65:35), 得到 (R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸苄基酯 (1.03g); HPLC 保留时间 = 1.74 分钟 (条件 B); MS (ES⁺) = 380.2 (m-BOC+2; 100%); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.40 (s, 9H) 2.52 (ABX 的 A, J_{ab}=15.9Hz, J_{ax}=5.8Hz, 1H) 2.58 (ABX 的 B, J_{ab}=15.9Hz, J_{bx}=5.6Hz, 1H) 2.81-2.98 (m, 2H) 4.19 (br s, 1H) 5.07 (br d, 1H) 5.12 (AB 的 A, J=12.3Hz, 1H) 5.17 (AB 的 A, J=12.3Hz, 1H) 7.20-7.22 (m, 2H) 7.28-7.39 (m, 7H) 7.42-7.47 (m, 3H) 7.53-7.54 (m, 1H)。

[0963] 中间体 10 : (S)-1-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-2-甲酸苄基酯的合成
[0964]



[0965] 向 (S)-吡咯烷-2-甲酸苄基酯盐酸盐 (700mg, 2.90mmol) 和 K₂CO₃ (1201mg, 8.69mmol) 的 DMF (7mL) 混悬液中加入溴乙酸叔丁酯 (0.535mL, 3.62mmol)。搅拌 71 小时后, 向反应混合物中加入 K₂CO₃ 水溶液 (1.5g K₂CO₃/40mL H₂O)。产物用 EtOAc 萃取。有机层用水洗涤 2 次, 并且用盐水洗涤 1 次, 经 K₂CO₃ 干燥, 过滤并且浓缩, 得到 (S)-1-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-2-甲酸苄基酯 (458mg); HPLC 保留时间 = 1.38 分钟 (条件 D); MS (m+1) = 320.2; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.44 (s, 9H) 1.81-2.03 (m, 3H) 2.13-2.14 (m, 1H) 2.82-2.88 (m, 1H) 3.13-3.17 (m, 1H) 3.46 (AB 的 A, J=17.3Hz, 1H) 3.49 (AB 的 B, J=17.3Hz, 1H) 3.73 (dd, J=8.8 和 4.8Hz, 1H) 5.15 (AB 的 A, J=12.4Hz, 1H) 5.17 (AB 的 B, J=12.4Hz, 1H) 7.29-7.38 (m, 5H)。

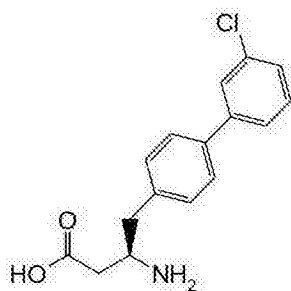
[0966] 中间体 11 : (R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(2',5'-二氯联苯-4-基)丁酸乙酯的合成
[0967]



[0968] 将 (R)-4-(4-溴苯基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸乙酯 (1.005g, 2.60mmol)、2,5-二氯苯基硼酸 (0.745g, 3.90mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.301g, 0.260mmol) 和 2M Na₂CO₃ 水溶液 (2.60mL, 5.20mmol) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (20mL) 中的混合物在 95℃ 和氮气下搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温并且用盐水稀释。分离两相。产物用乙酸乙酯从水层中萃取 2 次 (2×100mL)。合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并且减压浓缩。获得的残留物通过硅胶快速柱色谱纯化 (庚烷/EtOAc=100:0 至 70:30), 得到 (R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(2',5'-二氯联苯-4-基)丁酸乙酯 (1.09g); HPLC 保留时间=1.50 分钟 (条件 B); MS (ES⁺)=352.00 (m-BOC+2; 100%); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.28 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.41 (s, 9H) 2.45-2.58 (m, 2H) 2.85-3.00 (m, 2H) 4.17 (t, J=7.1Hz, 2H) 4.20 (br s, 1H) 5.06-5.08 (m, 1H) 7.23-7.28 (m, 3H) 7.31-7.40 (m, 4H)。

[0969] 中间体 12 : (R)-3-氨基-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸盐酸盐的合成

[0970]

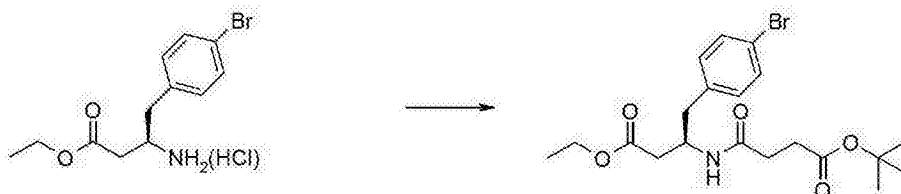


[0971] 将 (R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸苄基酯 (152mg, 0.317mmol) 和 1M NaOH 水溶液 (1.583mL, 1.583mmol) 在 MeOH (0.3mL) 和 THF (3mL) 混合溶剂中的溶液搅拌 2 小时。用 1M HCl 水溶液 (2.5mL) 猝灭反应。产物用 EtOAc 萃取。有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗物质。

[0972] 向粗物质中加入 4M HCl 的 1,4-二噁烷 (1.583mL, 6.33mmol) 溶液。搅拌 1 小时后, 收集沉淀的固体并且减压干燥, 得到 (R)-3-氨基-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸盐酸盐 (60.2mg), 为白色固体; HPLC 保留时间=0.52 分钟 (条件 B); MS (m+1)=290.22; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 2.58-2.74 (m, 2H) 2.99-3.11 (m, 2H) 3.80-3.85 (m, 1H) 7.34-7.45 (m, 4H) 7.54-7.57 (m, 1H) 7.62-7.65 (m, 3H)。

[0973] 中间体 13 : (R)-4-(1-(4-溴苯基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸叔丁酯

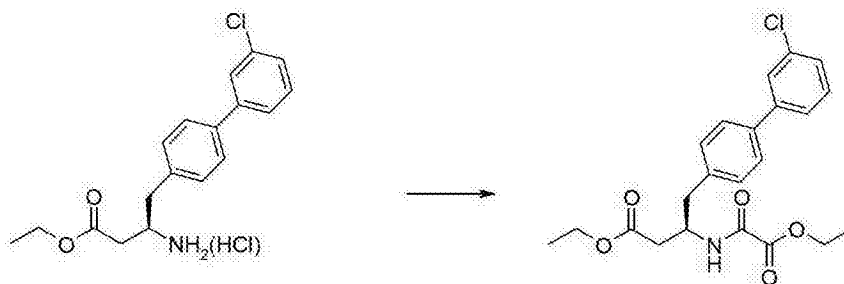
[0974]



[0975] 向 4-叔丁氧基-4-氧代丁酸 (2.38g, 13.64mmol) 的 DMF (30mL) 和 DCM (30mL) 溶液中加入 (R)-3-氨基-4-(4-溴苯基)丁酸乙酯盐酸盐 (4g, 12.4mmol)、HATU (5.19g, 13.64mmol) 和 TEA (6.91mL, 49.6mmol)。在室温下搅拌 2 小时后,用 H₂O 猝灭反应,并且粗物质用 EtOAc 稀释,有机层用盐水洗涤,经 Na₂SO₄干燥,过滤并且减压浓缩,得到 (R)-4-(1-(4-溴苯基)-4-乙氧基-4-氧代丁-2-基氨基)-4-氧代丁酸叔丁酯 (4.0g)。HPLC 保留时间=1.70 分钟 (条件 A);MS(m+1)=444.1。

[0976] 中间体 14:(R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙酰氨基)丁酸乙酯

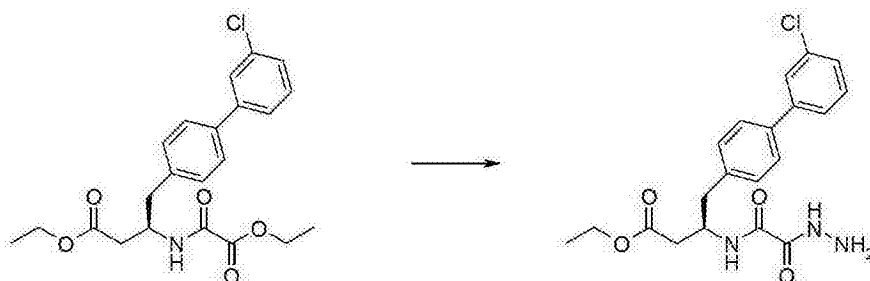
[0977]



[0978] 在室温下,向 (R)-3-氨基-4-(3'-氯联苯-4-基)丁酸乙酯盐酸盐 (500mg, 1.57mmol) 的 DMF (11mL) 溶液中加入 TEA (0.23mL, 1.65mmol) 和 2-氯-2-氧代乙酸乙酯 (0.18mL, 1.57mmol)。在室温下搅拌 1 小时后,用 H₂O 猝灭反应,并且粗物质用 EtOAc 稀释。有机层用盐水洗涤,经 Na₂SO₄干燥,过滤并且减压浓缩。将获得的残留物通过硅胶快速色谱纯化 (洗脱液:庚烷/EtOAc=70:30 至 50:50),得到 (R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙酰氨基)丁酸乙酯 (550mg)。HPLC 保留时间=1.88 分钟 (条件 A);MS(m+1)=418.3。

[0979] 中间体 15:(R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(2-肼基-2-氧代乙酰氨基)丁酸乙酯

[0980]

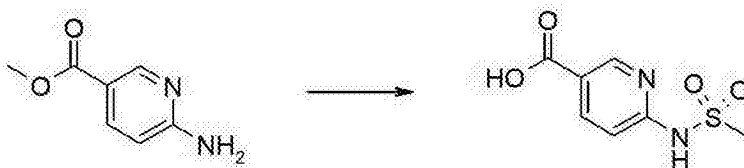


[0981] 在 -20℃ 下,向 (R)-4-(3'-氯联苯-4-基)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙酰氨基)丁酸乙酯 (450mg, 1.08mmol) 的 MeOH (24mL) 溶液中加入 50%wt 肼 (0.068mL, 1.08mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液。在室温下搅拌 18 小时后,减压浓缩反应混合物,得到 (R)-4-(3'-氯联

苯-4-基)-3-(2-胍基-2-氧代乙酰氨基)丁酸乙酯(412mg)。HPLC 保留时间=1.76 分钟(条件 A);MS(m+1)=404.1。

[0982] 中间体 16 :6-(甲基磺酰氨基)烟酸

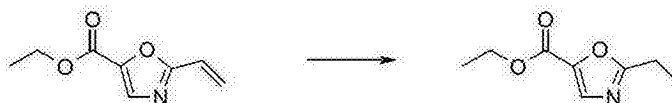
[0983]



[0984] 向冰浴中冷却的含有 TEA(0.96mL,6.90mmol) 的 6-氨基烟酸甲酯(1.0g,6.57mmol) 的 CH_2Cl_2 (50mL) 溶液中缓慢加入 MsCl (0.54mL,6.90mmol)。将粗物质在室温下搅拌 2 小时。然后浓缩粗物质。将粗物质溶于 MeOH(20mL) 中,并且向粗物质中加入 1N NaOH(30mL,30mmol)。将粗物质在室温下搅拌 18 小时。用 1N HCl(32mL,32mmol) 猝灭粗物质。浓缩粗物质,除去 MeOH,同时除去一些水。将粗物质稀释在 CH_2Cl_2 中,并且用 1N NaOH(30mL) 碱化。水层用 CH_2Cl_2 萃取。水层用浓 HCl 酸化至 pH 试纸显示为 pH1。将粗物质稀释在 EtOAc 中,并且水层用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并且浓缩,得到 6-(甲基磺酰氨基)烟酸(421mg),为黄色固体。HPLC 保留时间=0.40 分钟(条件 D);MS(m+1)=217.2。

[0985] 中间体 17 :2-乙基噁唑-5-甲酸乙酯

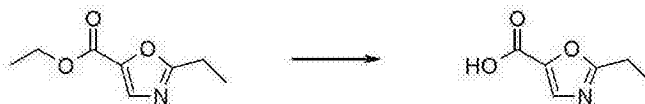
[0986]



[0987] 在室温下,向 2-乙烯基噁唑-5-甲酸乙酯(470mg,2.81mmol) 的 MeOH(7mL) 溶液中加入 10%wt. Pd/C(100mg,0.094mmol)。在室温和氢气球下搅拌 1 小时后,过滤粗物质,除去 Pd/C。收集滤液并且浓缩,得到 2-乙基噁唑-5-甲酸乙酯(470mg)。HPLC 保留时间=1.09 分钟(条件 A);MS(m+1)=170.3; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.35(t, J=7.6Hz, 3H) 1.36(t, J=7.2Hz, 3H) 2.87(q, J=7.7Hz, 2H) 4.35(q, J=7.2Hz, 2H) 7.71(s, 1H)。

[0988] 中间体 18 :2-乙基噁唑-5-甲酸

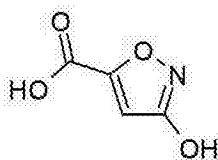
[0989]



[0990] 向 2-乙基噁唑-5-甲酸酯(470mg,2.81mmol) 的 MeOH(10mL) 溶液中加入 1N NaOH(6mL,6mmol)。在室温下搅拌 18 小时后,减压浓缩粗物质,除去 MeOH 并且用 EtOAc 稀释。有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且减压浓缩,得到 2-乙基噁唑-5-甲酸(244mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.36(t, J=7.7Hz, 3H) 2.89(q, J=7.6Hz, 2H) 5.15(br. s., 1H) 7.69(s, 1H)。

[0991] 中间体 19 :3-羟基-异噁唑-5-甲酸

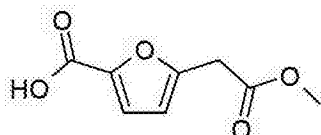
[0992]



[0993] 向 3-羟基-异噁唑-5-甲酸甲酯 (286mg, 2.0mmol) 的甲醇 (7mL) 溶液中加入 1N NaOH (4.0mL, 4.0mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。减压除去溶剂, 并且向残留物中加入 4.0mL 1N HCl。冻干产生的溶液, 得到产物, 将其用于随后的反应。

[0994] 中间体 20 : 5-甲氧基羰基甲基-呋喃-2-甲酸

[0995]

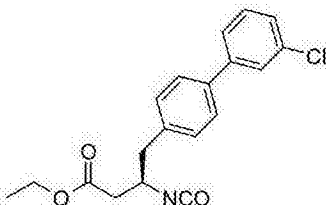


[0996] 向 5-甲氧基羰基甲基-呋喃-2-甲酸甲酯 (250mg, 1.26mmol) 的甲醇 (5mL) 溶液中加入 1N NaOH (2.78mL, 2.78mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。减压除去溶剂, 并且向残留物中加入 2.78mL 1N HCl。冻干产生的溶液, 得到 5-羧基甲基-呋喃-2-甲酸。

[0997] 接着, 向上面二酸 (220mg, 1.29mmol) 的甲醇 (8mL) 溶液中加入 Amberlyst-15 树脂 (50mg), 并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。过滤树脂, 并且减压除去溶剂, 得到产物, 将其用于随后的反应。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 6.45 (d, J=3.54Hz, 1H), 7.29 (d, J=3.54Hz, 1H), 10.17 (s, 宽峰, 1H)。

[0998] 中间体 21 : (R)-4-(3'-氯-联苯-4-基)-3-异氰酰基-丁酸乙酯

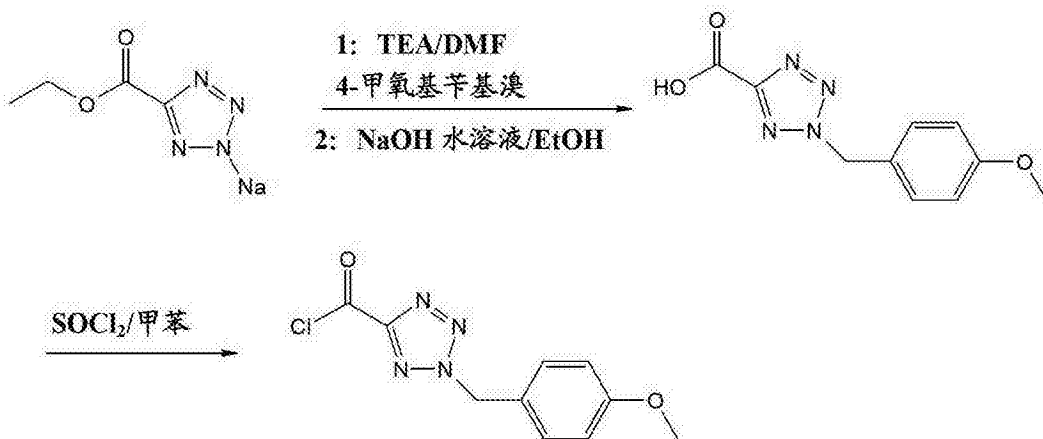
[0999]



[1000] 在 0°C 下, 向剧烈搅拌的 8% 碳酸氢钠水溶液 (3mL) 和二氯甲烷 (3mL) 的混合物中加入三光气 (28.1mg, 0.095mmol), 并且将混合物在 0°C 下搅拌 5 分钟, 然后加入中间体 17-1 (100mg, 0.284mmol), 并且继续搅拌 15 分钟。分离有机层并且经硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得到标题化合物。该化合物用于随后的反应。

[1001] 中间体 22 : 2-(4-甲氧基-苄基)-2H-四唑-5-羰基氯

[1002]

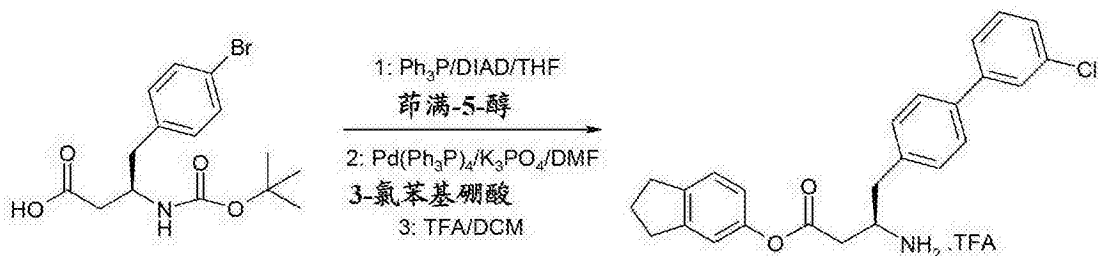


[1003] 在室温下,向1H-四唑-5-甲酸乙酯钠盐(500mg,3.05mmol)的DMF(5mL)溶液中加入4-甲氧基苄基氯(747 μL,5.48mmol)和TEA(1500 μL,10.76mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应中加入水并且用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。将残留物通过柱色谱纯化(10%至30%EtOAc/庚烷)。在室温下向纯化的残留物的EtOH(2mL)溶液中加入NaOH(2mL,2.000mmol),并且将混合物在室温下搅拌。搅拌1小时后,减压浓缩混合物,除去EtOH,并且在酸化至pH<5后用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到2-(4-甲氧基-苄基)-2H-四唑-5-甲酸。

[1004] 接着,在室温下,向2-(4-甲氧基-苄基)-2H-四唑-5-甲酸的甲苯(15mL)混合物中加入SOCl₂(1mL,13.70mmol),并且将混合物在80℃下加热3小时。减压浓缩反应混合物,得到粗物质,其无需进一步纯化而应用。

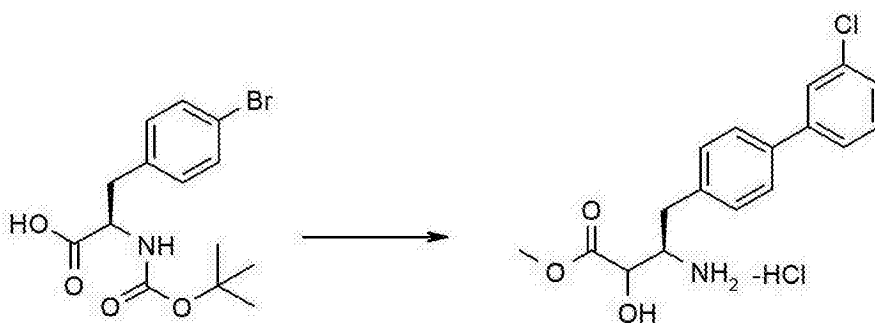
[1005] 中间体 23:(R)-3-氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-丁酸茚满-5-基酯

[1006]



[1007] 在室温下,向 boc-(R)-3-氨基-4-(4-溴-苯基)-丁酸(500mg,1.396mmol)的THF(12mL)混悬液中加入5-茚醇(187mg,1.396mmol)和Ph₃P(403mg,1.535mmol)。向冰浴下的混合物中加入DIAD(0.326mL,1.675mmol),并且将混合物从冰浴至室温下搅拌过夜。减压浓缩反应,并且通过柱色谱纯化(5%至20%EtOAc/庚烷),得到450mg固体。在室温下向获得的固体(200mg,0.422mmol)的DMF(5mL)溶液中加入3-氯苯基硼酸(79mg,0.506mmol)、磷酸钾(134mg,0.632mmol)和Pd(PPh₃)₄(48.7mg,0.042mmol)。将反应在100℃下搅拌过夜。通过盐水猝灭反应,并且用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。将残留物通过柱色谱纯化(5%至30%EtOAc/庚烷)。在室温下向在DCM(1mL)中的获得的残留物(143mg,0.283mmol)中加入TFA(1mL,12.98mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。浓缩混合物,得到粗盐,其无需进一步纯化直接应用。HPLC保留时间=1.27分钟(条件B);MS(m+1)=406。

[1008] 中间体 23-1 : (R)-3-氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-羟基-丁酸甲酯盐酸盐
[1009]



[1010] 将 (R)-3-(4-溴-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸 (4.0g, 11.6mmol)、3-氯苯基硼酸 (2.36g, 15.11mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.067g, 0.058mmol) 和 2MNa₂CO₃水溶液 (8.0mL) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (70mL) 中在 N₂气氛下回流 2.5 小时。冷却至室温后,反应混合物用 EtOAc 稀释,并且用 1M HCl 和盐水洗涤。有机层经 Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残留物通过快速柱色谱纯化(硅胶,DCM/10%MeOH(在 DCM 中)=100:0 至 0:100),得到 (R)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3'-氯-联苯-4-基)-丙酸(含有杂质)。HPLC 保留时间=1.56 分钟(条件 A):MS(m+1)=376。

[1011] 将其溶于 1,2-二甲氧基乙烷 (40mL) 和 Et₃N(1.46mL, 10.5mmol) 中,并且加入氯甲酸乙酯 (1.00mL, 10.5mmol)。在室温下搅拌 0.5 小时后,过滤除去产生的沉淀。向滤液中缓慢加入在 H₂O(5mL) 中的 NaBH₄ (0.44g, 11.6mmol)。搅拌 2 小时后,反应混合物用 EtOAc 稀释并且用 H₂O 和盐水洗涤。有机层经 Na₂SO₄干燥,浓缩,并且通过快速柱色谱纯化(硅胶,洗脱液:庚烷/EtOAc=100:0 至 0:100),得到 [(R)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-羟基甲基-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (2.8g)。HPLC 保留时间=1.26 分钟(条件 A):MS(m+1-Boc)=262。1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.43(s, 9H), 2.90(d, 2H, J=7.33Hz), 3.60(dd, 1H, J=5.05, 10.86Hz), 3.72(dd, 1H, J=3.79, 11.12Hz), 3.91(bs, 1H), 4.75(bs, 1H), 7.29-7.34(m, 3H), 7.37(t, 1H, J=7.83Hz), 7.44-7.48(m, 1H), 7.51(d, 2H, J=8.08Hz), 7.57(t, 1H, J=1.77Hz)。

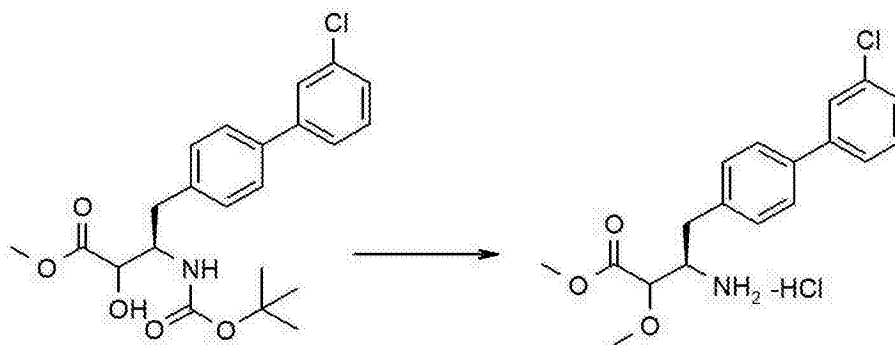
[1012] 接着,向 [(R)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-羟基甲基-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (2.0g, 5.53mmol) 的 DCM(30mL) 溶液中加入 Dess-Martin 过碘烷 (2.81g, 6.63mmol)。在室温下搅拌 2 小时后,反应混合物用 EtOAc 稀释并且用饱和的 NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。有机层经 Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残留物通过快速柱色谱纯化(硅胶,洗脱液:庚烷/EtOAc=100:0 至 0:100),得到 [(R)-2-(3'-氯-联苯-4-基)-1-甲酰基-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (1.05g)。HPLC 保留时间=1.27 分钟(条件 A):MS(m+1)=360。

[1013] 将其溶于 MeOH(20mL) 和 AcOH(0.199mL, 3.47mmol) 中。向该溶液中缓慢加入在 H₂O(4mL) 中的 KCN(0.226g, 3.47mmol)。在室温下搅拌过夜后,反应混合物用 EtOAc 稀释,并且用饱和的 NaHCO₃水溶液、H₂O 和盐水洗涤。有机层经 Na₂SO₄干燥并且浓缩。将其在室温下用在二噁烷 (20mL) 中的 4M HCl 和 MeOH(10mL) 处理。搅拌过夜后,浓缩反应混合物。将残留物溶于 MeOH 中,并且用 SOCl₂(0.211mL, 2.89mmol) 处理。在 50℃下搅拌 5 小时后,将反应混合物浓缩至干燥。将残留物溶于 THF(10mL) 中,并且用饱和的 NaHCO₃水溶液 (5mL) 和 Boc₂O(0.631g, 2.89mmol) 处理。在室温下搅拌 2 小时后,反应混合物用 EtOAc 稀释,并且用盐水洗涤。有机层经 MgSO₄干燥并且浓缩。将残留物通过快速柱色谱纯化(硅

胶,洗脱液:庚烷/EtOAc=100:0至0:100),得到(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-羟基-丁酸甲酯(0.61g)。HPLC保留时间=1.01、1.06分钟(条件B):MS(m+1-Boc)=320。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm1.40(s,9H),2.77-3.05(m,2H),3.63(s,0.7H),3.77(s,2.3H),4.11(s,0.8H),4.25-4.40(m,1.2H),4.78-4.95(m,1H),7.27-7.40(m,4H),7.42-7.58(m,4H)。

[1014] 将(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-羟基-丁酸甲酯(113mg,0.269mmol)用在二噁烷(2mL)中的4M HCl处理。在室温下搅拌1小时后,浓缩反应混合物。残留物无需进一步纯化用于下面的步骤。HPLC保留时间=1.22、1.29分钟(条件A):MS(m+1)=320。

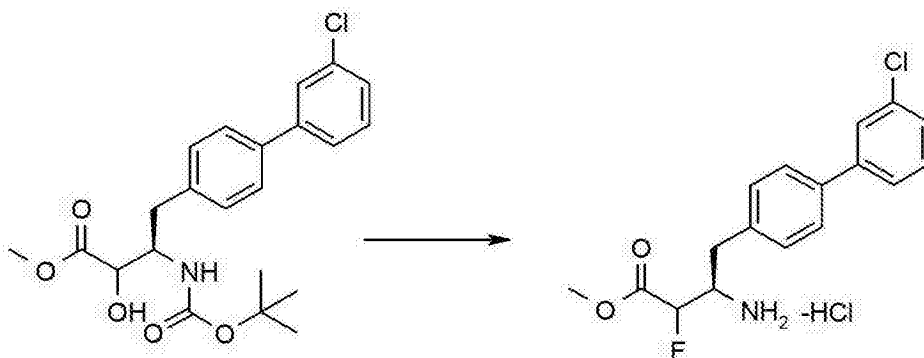
[1015] 中间体24:(R)-3-氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲氧基-丁酸甲酯盐酸盐
[1016]



[1017] 向(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-羟基-丁酸甲酯(610mg,1.45mmol)的CH₃CN(20mL)溶液中加入碘甲烷(0.545mL,8.72mmol)和氧化银(1.35g,5.81mmol)。在室温下搅拌16小时后,加入另外的碘甲烷(0.545mL,8.72mmol)和氧化银(1.35g,5.81mmol),并且搅拌3天。反应混合物通过硅藻土填料过滤,并且滤液用盐水洗涤。有机层经MgSO₄干燥并且浓缩。将残留物通过快速柱色谱纯化(硅胶,洗脱液:庚烷/EtOAc=100:0至0:100),得到(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲氧基-丁酸甲酯(500mg)。HPLC保留时间=1.20、1.25分钟(条件B):MS(m+1-Boc)=334。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm1.37,1.41(s,9H),2.72-3.03(m,2H),3.43,3.71(s,3H),3.63-3.82(m,1H),4.27-4.41(m,1H),4.68-5.04(m,1H),7.28-7.40(m,4H),7.41-7.61(m,4H)。

[1018] 将(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲氧基-丁酸甲酯(200mg,0.461mmol)用在二噁烷中的4M HCl(3mL)处理。在室温下搅拌1小时后,浓缩反应混合物。残留物无需进一步纯化用于下面的步骤。HPLC保留时间=1.26、1.33分钟(条件A):MS(m+1)=334。

[1019] 中间体25:(R)-3-氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-氟-丁酸甲酯盐酸盐
[1020]

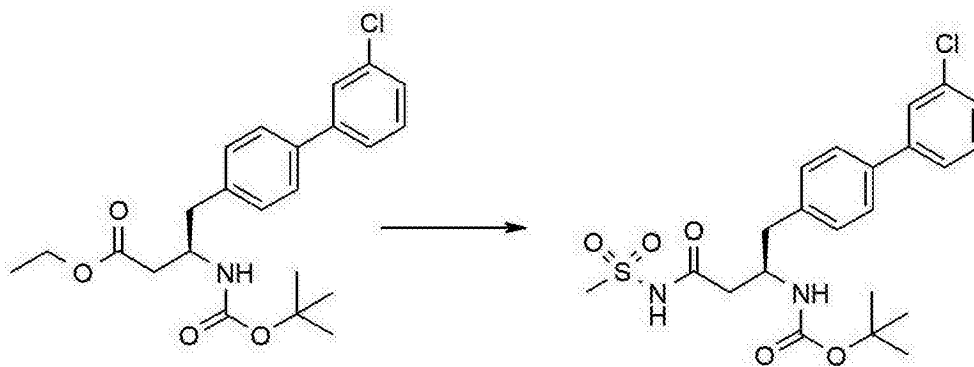


[1021] 在0℃下,向(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-羟基-丁酸甲酯(220mg,0.524mmol)的溶液中加入DAST(0.083mL,0.629mmol)。将反应混合物逐渐升温至室温,并且搅拌1小时。加入另外的DAST(0.083mL,0.629mmol),并且在室温下搅拌2小时。反应混合物用EtOAc稀释并且用饱和的NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残留物通过快速柱色谱纯化(硅胶,洗脱液:庚烷/EtOAc=100:0至0:100),得到(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-氟-丁酸甲酯(63mg)。HPLC保留时间=1.36分钟(条件B):MS(m+1-Boc)=322。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 1.39(s,9H),2.84-2.95(m,2H),3.06(bs,0.5H),3.69(s,3H),4.43-4.61(m,1H),4.72-4.80(m,0.5H),5.00(s,0.5H),5.12(s,0.5H),7.28-7.34(m,3H),7.37(t,1H,J=7.58Hz),7.42-7.47(m,1H),7.48-7.53(m,1H),7.55(t,1H,J=2.02Hz)。¹⁹F-NMR(377MHz,CDCl₃) δ ppm -204.18。

[1022] 将(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-氟-丁酸甲酯(60mg,0.142mmol)用在二噁烷中的4M HCl(1.5mL)处理。在室温下搅拌1小时后,浓缩反应混合物。残留物无需进一步纯化用于下面的步骤。HPLC保留时间=0.88分钟(条件B):MS(m+1)=322。

[1023] 中间体26:[(R)-1-(3'-氯-联苯-4-基甲基)-3-甲磺酰基氨基-3-氧代-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

[1024]

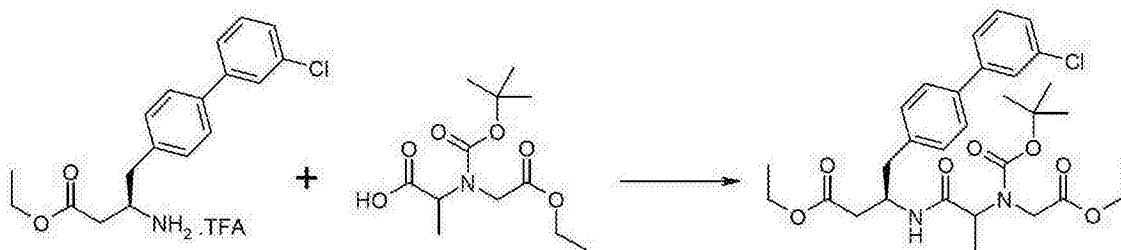


[1025] 将(R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-丁酸乙酯(250mg,0.598mmol)用2M NaOH水溶液(1mL)在THF(1mL)和EtOH(2mL)中处理。搅拌1小时后,反应混合物用1M HCl酸化并且用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。向该残留物的DMF(2mL)溶液中加入甲基磺酰胺(85mg,0.897mmol)、EDC(172mg,0.897mmol)、HOAt(98mg,0.718mmol)和Et₃N(0.125mL,0.897mmol)。在室温下搅拌过夜后,反应混合物用EtOAc稀释,用1M HCl和盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残留

物通过快速柱色谱纯化(硅胶,洗脱液:DCM/10%MeOH(在DCM中)=100:0至0:100),得到[(R)-1-(3'-氯-联苯-4-基甲基)-3-甲磺酰基氨基-3-氧代-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(244mg)。HPLC保留时间=1.30分钟(条件B);MS(m+1)=467;¹H NMR(400Mz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30(s, 9H), 2.41-2.48(m, 2H), 2.70-2.78(m, 2H), 3.18(s, 3H), 3.99-4.11(m, 1H), 7.28(d, 2H, J=8.34Hz), 7.38-7.44(m, 1H), 7.48(t, 1H, J=7.83Hz), 7.59-7.66(m, 3H), 7.69(s, 1H)。

[1026] 中间体 27-1:(R)-3-[2-(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-丙酰基氨基]-4-(3'-氯-联苯-4-基)-丁酸乙酯

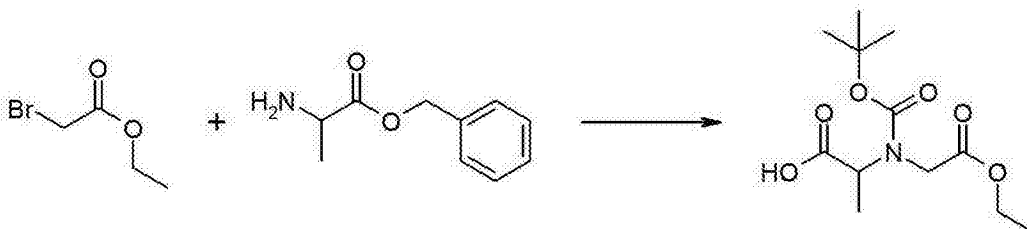
[1027]



[1028] 在室温下,向 2-(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-丙酸 TFA 盐(197mg, 0.714mmol) 的 THF(10mL) 混悬液中加入 EDCI(219mg, 1.142mmol) 和 HOBT(164mg, 1.071mmol)。将混合物在室温下搅拌 10 分钟,然后加入 (R)-3-氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-丁酸乙酯(202mg, 0.571mmol) 的 THF 和 TEA(0.199mL, 1.428mmol) 溶液。将混合物在室温下搅拌。反相 HPLC[经 X-Bridge 苯基柱历经 10 分钟由 30 至 90%ACN-H₂O(0.1%TFA)] 得到标题化合物(290mg, 71% 产率)。LCMS(条件 B):575(M+1);保留时间=1.52 分钟。

[1029] 中间体 27-2:2-(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-丙酸

[1030]



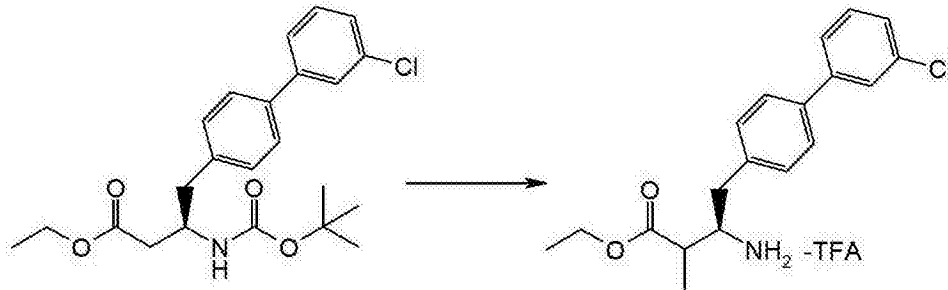
[1031] 在室温下,向 H-DL-Ala-OBzl 对甲苯磺酸盐(2.88g, 8.20mmol) 的 THF(80mL) 溶液中加入 TEA(3.43mL, 24.60mmol), 随后加入溴乙酸乙酯(1.096mL, 9.84mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。反应中出现一些白色固体。将反应混合物过滤除去白色固体并且浓缩用于纯化。快速色谱(硅胶, 2 至 4%EtOH/DCM) 得到标题化合物, 为油状物(1.7g, 78% 产率)。LCMS(条件 B):266(M+1);保留时间=0.70 分钟。

[1032] 接着,在 0℃下,向 2-(乙氧基羰基甲基-氨基)-丙酸苄基酯(1.7g, 6.41mmol) 的 DCM(80mL) 溶液中加入 BOC-酸酐(2.232mL, 9.61mmol), 随后加入 TEA(2.68mL, 19.22mmol)。将反应混合物缓慢温至室温,并且搅拌过夜。通过盐水猝灭反应并且用 DCM 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到粗物质。快速色谱法(硅胶, 5 至 10% 丙酮/庚烷) 得到标题化合物, 为油状物(1.66g, 71% 产率)。LCMS(条件 B): 366(M+1);保留时间=1.13 分钟。

[1033] 接着,将 2-(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-丙酸苄基酯的 EtOAc 溶液在 H₂球下通过湿的催化剂 10%Pd/C 氢化 1 小时。过滤反应除去催化剂并且浓缩,得到粗物质,用于下面的反应。

[1034] 中间体 28 : (R)-3-氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-丁酸乙酯三氟乙酸盐

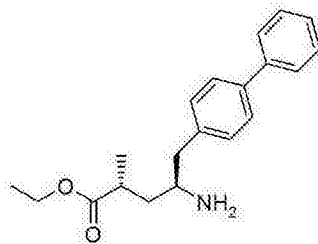
[1035]



[1036] 在 -78°C 下,向 (R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-丁酸乙酯 (300mg, 0.718mmol) 的 THF (10mL) 溶液中加入 LiHMDS/THF (1M) (1.579mL, 1.579mmol)。将反应混合物 -78°C 下搅拌 50 分钟,然后向该混合物中加入碘甲烷 (0.054mL, 0.861mmol),并且将反应缓慢温至室温,并且搅拌过夜。通过饱和的 NH₄Cl 猝灭反应,并且用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到粗物质。反相 HPLC [通过 Sunfire C18, 历经 10 分钟由 20 至 90%ACN-H₂O (0.1%TFA)], 得到 (R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-丁酸乙酯。LCMS (条件 B) : 432 (M+1); 保留时间 = 1.55 分钟。在室温下,向 (R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-丁酸乙酯 (240mg, 0.556mmol) 的 DCM (2mL) 溶液中加入 TFA (1.070mL, 13.89mmol), 并且将混合物在室温下搅拌。1 小时反应完成,浓缩混合物,得到 (R)-3-氨基-4-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-丁酸乙酯三氟乙酸盐。LCMS (条件 B) : 332 (M+1); 保留时间 = 1.00 分钟。

[1037] 中间体 29 : (2R, 4S)-4-氨基-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯

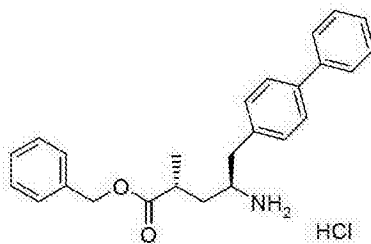
[1038]



[1039] 应用 W02008083967 或 US005217996 中描述的不同方法。

[1040] 中间体 30 : (2R, 4S)-4-氨基-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸苄基酯盐酸盐

[1041]

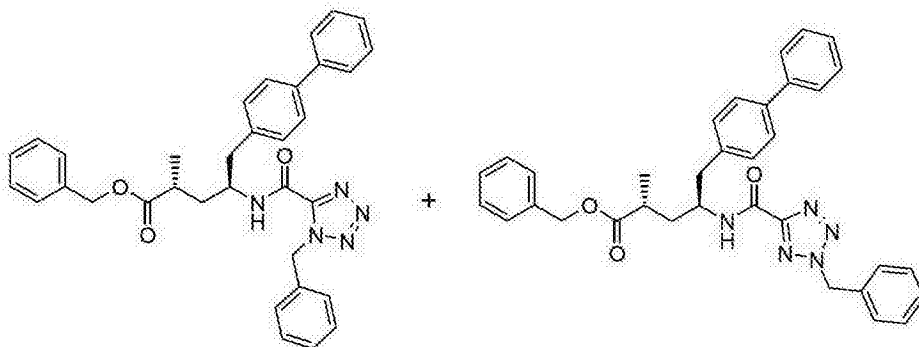


[1042] 向 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基-戊酸 (应用 W02008083967 中描述的方法制备的) (1.0g, 2.61mmol) 和苄基溴 (468mg, 2.74mmol) 的 DMF (15mL) 溶液中加入碳酸钾 (541mg, 3.91mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 2 小时。加入水, 并且混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水洗涤, 并且经硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 并且残留的油状物通过柱色谱纯化, 应用庚烷 /EtOAc (4:1), 得到 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基-戊酸苄基酯。

[1043] 接着, 向 (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基-戊酸苄基酯的 THF (5mL) 溶液中加入在二噁烷中的 4M HCl (3mL), 并且将溶液在室温下搅拌 1 小时。减压除去溶剂, 得到标题化合物。MS374.4 (M+1)。

[1044] 中间体 31: (2R, 4S)-4-[(1-苄基-1H-四唑-5-羰基)-氨基]-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸苄基酯和 (2R, 4S)-4-[(2-苄基-2H-四唑-5-羰基)-氨基]-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸苄基酯

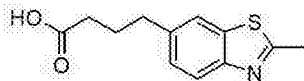
[1045]



[1046] 向 (2R, 4S)-4-氨基-5-(联苯-4-基)-2-甲基戊酸苄基酯 (92mg, 0.224mmol) 和 Et_3N (0.078mL, 0.561mmol) 的 DCM (2mL) 溶液中加入苄基-1H-四唑-5-羰基氯 (1 和 2-苄基异构体混合物, 60mg, 0.269mmol, 根据 J. Med. Chem. 1986, 29, 538-549 制备)。搅拌 0.5 小时后, 加入 Et_3N (0.078mL, 0.561mmol) 和酰氯 (60mg, 0.269mmol)。搅拌 0.5 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用 H_2O 和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并且浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱纯化, 得到 (2R, 4S)-4-[(1-苄基-1H-四唑-5-羰基)-氨基]-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸苄基酯和 (2R, 4S)-4-[(2-苄基-2H-四唑-5-羰基)-氨基]-5-联苯-4-基-2-甲基-戊酸苄基酯的混合物。HPLC 保留时间 1.71 分钟 (条件 D); MS560.0 (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ppm 1.19 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 3H), 1.62-1.71 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 2.89-3.00 (m, 2H), 4.45-4.56 (m, 1H), 5.05 (d, $J=12.38\text{Hz}$, 1H), 5.13 (d, $J=12.38\text{Hz}$, 1H), 5.79 (s, 2H), 6.97 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.27-7.50 (m, 15H), 7.55 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 2H)。

[1047] 中间体 32: 4-(2-甲基-苯并噁唑-6-基)-丁酸

[1048]



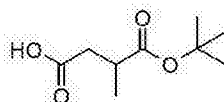
[1049] 将 6-碘-2-甲基苯并[d]噻唑 (275mg, 1mmol)、丁-3-烯酸甲酯 (100mg, 1.2mmol)、二乙酰氧基钯 (22mg, 0.1mmol) 和三乙胺 (304mg, 3mmol) 在 MeCN (8mL) 中的混合物在 130℃ 的微波装置中加热 30 分钟。减压除去溶剂, 并且将残留物通过快速色谱纯化 (庚烷:EtOAc, 2:1), 得到 (E)-4-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丁-3-烯酸甲酯。MS248.3(M+1)。

[1050] 接着, 将 (E)-4-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丁-3-烯酸甲酯的 THF (10mL) 溶液经 10%Pd/C (22mg, 10% 湿的) 在 1atm 下氢化 48 小时。通过硅藻土过滤催化剂, 并且减压除去溶剂。将残留物通过快速色谱纯化 (庚烷:EtOAc, 2:1), 得到 4-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丁酸甲酯。MS250.4(M+1)。

[1051] 接着, 向 4-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丁酸甲酯的 EtOH (4mL) 溶液中加入 1M NaOH 水溶液 (4mL), 并且将混合物在室温下搅拌 2 小时。将溶液用 1M HCl 水溶液酸化至 pH2, 并且用乙酸乙酯萃取。有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并且过滤。减压除去溶剂, 得到 4-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丁酸。MS236.3(M+1)。

[1052] 中间体 33 :2-甲基-琥珀酸 1-叔丁酯

[1053]

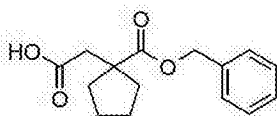


[1054] 琥珀酸单叔丁酯是根据 J. Org. Chem. 59, 4862 (1994) 中描述的方法制备的。

[1055] 在 -78℃ 下, 向搅拌的 LDA (6.3mmol, 2M, 在己烷中) 的 THF (5mL) 溶液中滴加琥珀酸单叔丁酯 (523mg, 3mmol) 的 THF (2mL) 溶液。加入后, 将混合物缓慢温至 -20℃, 并且在 -20℃ 下搅拌 30 分钟。将溶液再冷却至 -78℃, 并且滴加 MeI (511mg, 3.6mmol)。将混合物温至室温, 并且搅拌 18 小时。用水猝灭混合物, 并且用乙酸乙酯萃取。有机层用水、盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并且过滤。减压除去溶剂, 得到 2-甲基-琥珀酸 1-叔丁酯。

[1056] 中间体 34 :1-羧基甲基-环戊烷甲酸苄基酯

[1057]



[1058] 向搅拌的环戊烷甲酸 (1.14g, 10mmol) 的 DMF (15mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (2.07g, 15mmol) 和苄基溴 (1.71g, 10mmol)。将混悬液在室温下搅拌 18 小时。用水猝灭混合物并且用乙酸乙酯萃取。有机层用水、盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并且过滤。减压除去溶剂, 并且将残留物通过快速色谱纯化 (庚烷:EtOAc, 10:1), 得到环戊烷甲酸苄基酯。

[1059] 接着, 在 -78℃ 下, 向搅拌的 LDA (4mmol, 2M, 在己烷中) 的 THF (8mL) 溶液滴加环戊烷甲酸苄基酯 (817mg, 4mmol) 的 THF (3mL) 溶液。加入后, 将混合物在 -78℃ 下搅拌 5 小时, 然后滴加烯丙基溴 (726mg, 6mmol)。将混合物在 4 小时内温至室温, 然后用饱和的 NaHCO₃ 猝灭反应混合物。加入硫酸镁 (2g), 并且搅拌直至所有 MgSO₄ 溶解。混合物用乙酸乙酯萃取, 并且有机层用水、盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并且过滤。减压除去溶剂, 并且将残留物通过

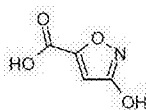
快速色谱纯化 (庚烷:EtOAc, 10:1), 得到 1-烯丙基-环戊烷甲酸苄基酯。

[1060] 接着, 将臭氧通入 1-烯丙基-环戊烷甲酸苄基酯的二氯甲烷 (15mL) 溶液 30 分钟, 然后加入 PS-三苯酚磷 (300mg), 并且将混合物在室温下搅拌 5 小时。过滤树脂, 并且减压除去溶剂。将残留物通过快速色谱纯化 (庚烷:EtOAc, 10:1), 得到 1-(2-氧代-乙基)-环戊烷甲酸苄基酯。MS247.3 (M+1)。

[1061] 接着, 向 1-(2-氧代-乙基)-环戊烷甲酸苄基酯 (200mg, 0.81mmol) 的 THF (5mL) 溶液中加入氧化银 (II) (201mg, 1.62mmol) 和 1M NaOH 水溶液 (0.81mL, 1.0N, 0.81mmol), 并且将混悬液在室温下搅拌 18 小时。混合物用 1M HCl 水溶液酸化至 pH3, 并且用乙酸乙酯萃取。有机层用水、盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并且过滤。减压除去溶剂, 得到 1-羧基甲基-环戊烷甲酸苄基酯 MS263.3 (M+1)。

[1062] 中间体 35 :3-羟基-异噁唑-5-甲酸

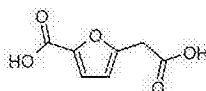
[1063]



[1064] 向 3-羟基-异噁唑-5-甲酸甲酯 (286mg, 2.0mmol) 的甲醇 (7mL) 溶液中加入 1N NaOH (4.0mL, 4.0mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。减压除去溶剂, 并且向残留物中加入 4.0mL 的 1N HCl。冻干产生的溶液, 得到产物, 其用于随后的反应。

[1065] 中间体 36 :5-羧基甲基-咪唑-2-甲酸

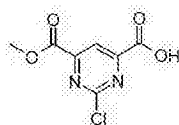
[1066]



[1067] 向 5-甲氧基羧基甲基-咪唑-2-甲酸甲酯 (250mg, 1.26mmol) 的甲醇 (5mL) 溶液中加入 1N NaOH (2.78mL, 2.78mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。减压除去溶剂, 并且向残留物中加入 2.78mL 的 1N HCl。冻干产生的溶液, 得到产物, 其用于随后的反应。

[1068] 中间体 37 :2-氯-嘧啶-4,6-二甲酸单甲酯

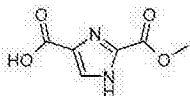
[1069]



[1070] 向搅拌的 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯 (3.73g, 20mmol) 的二噁烷 (20mL) 溶液中加入二氧化硒 (3.55g, 32mmol), 并且将混合物在 105°C 下加热 12 小时。将混悬液通过硅藻土过滤并且用二噁烷充分洗涤。减压除去溶剂, 得到 2-氯-嘧啶-4,6-二甲酸单甲酯; HPLC 保留时间 0.65 分钟 (条件 A); MS217.2 (M+1)。

[1071] 中间体 38 :1H-咪唑-2,4-二甲酸 2-甲酯

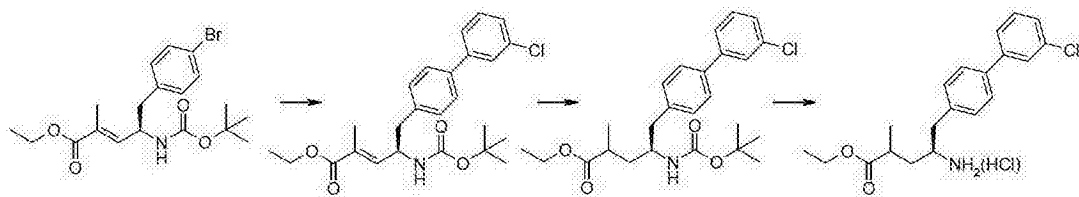
[1072]



[1073] 该中间体是根据专利申请 W02005/040345 中描述的方法制备的。

[1074] 中间体 39 : (S)-4-氨基-5-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯盐酸盐

[1075]



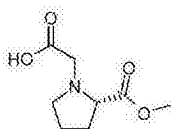
[1076] 向 (R)-5-(4-溴-苯基)-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基-戊-2-烯酸乙酯 (中间体 30) (2.6g, 6.31mmol)、3-氯苯基硼酸 (1.085g, 6.94mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.257g, 0.315mmol) 在 DMF (30mL) 中的混合物中通入氮气 10 分钟, 然后加入 Na₂CO₃ (6.3mL, 2N 水溶液)。将产生的混合物加热至 100℃ 达 2 小时, 然后冷却至室温。加入冰水混合物, 并且混合物用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并且浓缩, 得到 (E)-(R)-4-叔丁氧基羰基氨基-5-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-戊-2-烯酸乙酯。

[1077] 接着, 向 (E)-(R)-4-叔丁氧基羰基氨基-5-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-戊-2-烯酸乙酯 (2.5g, 5.63mmol) 的乙醇 (20mL) 溶液中加入 Pt/C (250mg), 并且将混合物在氢气气氛 (H₂ 气球) 下搅拌过夜。催化剂通过硅藻土填料过滤, 并且浓缩滤液, 得到 (S)-4-叔丁氧基羰基氨基-5-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯。

[1078] 接着, 向 (S)-4-叔丁氧基羰基氨基-5-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯 (2.47g, 5.54mmol) 的 DCM (15mL) 溶液中加入 5mL HCl (4N, 在二噁烷中), 并且将混合物在室温下搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 得到标题化合物; HPLC 保留时间 1.48 分钟 (条件 A): MS346.2 (M+1)。

[1079] 中间体 40 : (S)-1-羧基甲基-吡咯烷-2-甲酸甲酯

[1080]

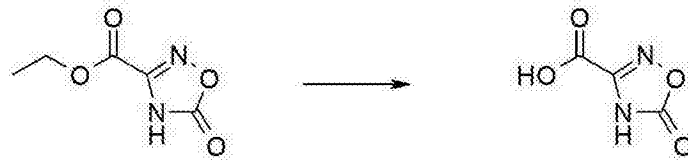


[1081] 向氯乙酸苄基酯 (1.8g, 9.75mmol) 的 DCM (50mL) 溶液中加入 (S)-吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐 (1.51g, 11.70mmol)、二异丙基乙基胺 (4.09mL, 23.40mmol) 和四丁基碘化铵 (3.60g, 9.75mmol), 并且将产生的混合物在室温下搅拌过夜。减压除去溶剂, 并且将残留物通过柱色谱纯化, 应用 2-45% EtOAc/庚烷梯度, 得到 (S)-1-苄基氧基羰基甲基-吡咯烷-2-甲酸甲酯; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.81-2.05 (m, 3H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.57-3.69 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.36 (m, 5H)。

[1082] 接着, 向 (S)-1-苄基氧基羰基甲基-吡咯烷-2-甲酸甲酯 (2.50g, 9.01mmol) 的甲醇 (30mL)/乙酸乙酯 (30mL) 溶液中加入 Pd/C (300mg), 并且将混合物在氢气气氛 (H₂ 气球) 下搅拌 18 小时。催化剂通过硅藻土填料过滤, 并且减压蒸发滤液, 得到标题化合物; HPLC 保留时间 0.94 分钟 (条件 A): MS188.4 (M+1)。

[1083] 中间体 41 : 5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-咪唑啉-3-甲酸

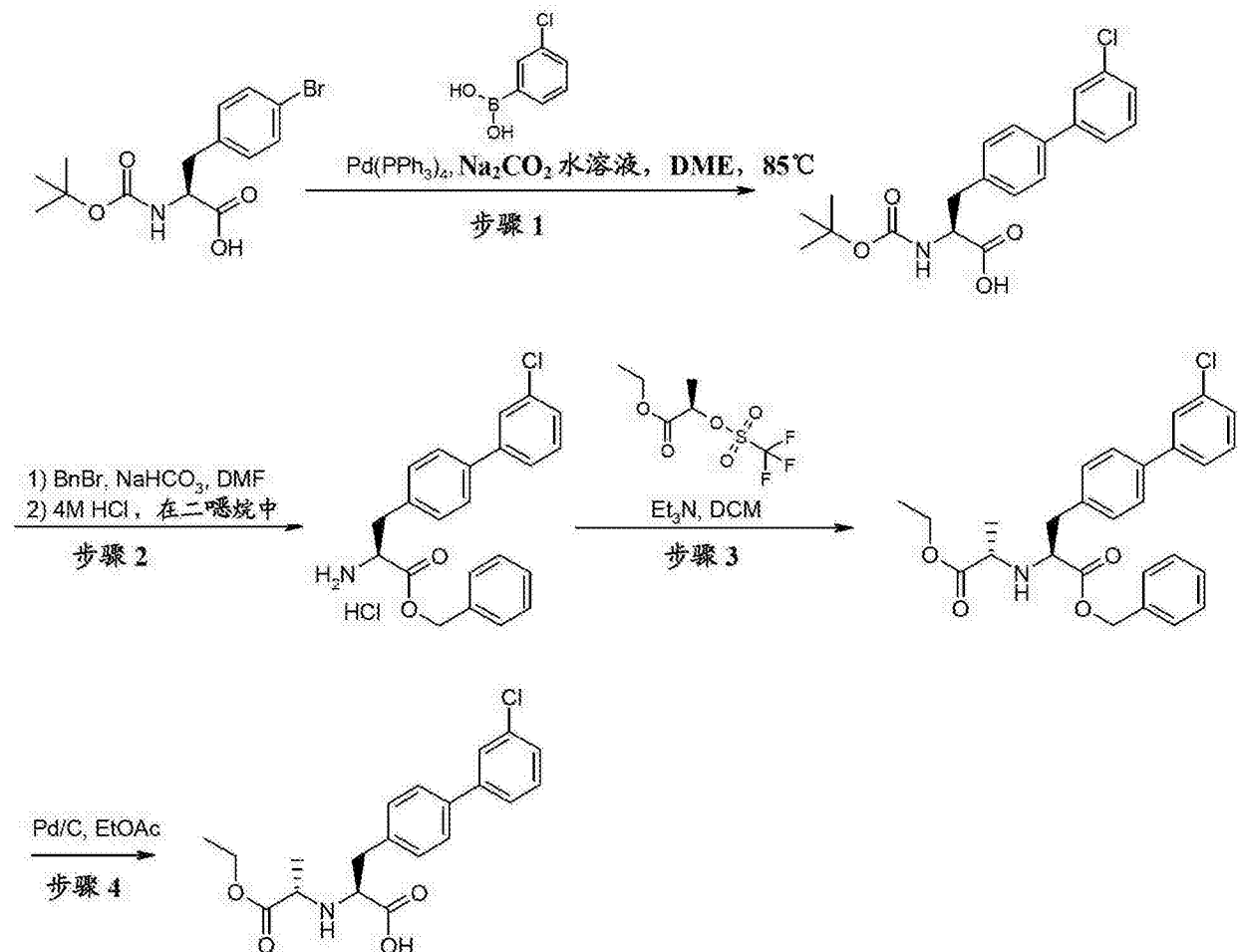
[1084]



[1085] 在室温下,向粗制的 5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙酯 (2.4g, 15.14mmol) 的 MeOH(2mL) 溶液中加入 1M NaOH 水溶液 (4mL, 4mmol)。在室温下搅拌 5 小时后,用 1N HCl (5mL, 5mmol) 猝灭反应,减压浓缩粗物质,除去 MeOH。粗物质用 EtOAc 稀释,有机层用盐水洗涤,经 Na₂SO₄干燥,过滤并且减压浓缩,得到 5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酸 (1.9g)。

[1086] 中间体 42 : (S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-1-乙氧基羰基-乙基氨基)-丙酸

[1087]



[1088] 步骤 1 : 向 Boc-L-4-溴苯丙氨酸 (15.0g, 43.6mmol)、3-氯苯基硼酸 (8.52g, 54.5mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (1.51g, 1.31mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (180mL) 溶液中加入 2M NaCO₃水溶液 (33mL)。将反应混合物加热至 85°C。搅拌 2 小时后,将反应混合物冷却至室温并且用 EtOAc 稀释。混合物用 1M HCl 和盐水洗涤。有机层经 Na₂SO₄干燥,减压浓缩并且通过硅胶柱色谱纯化 (洗脱液 :10%MeOH, 在二氯甲烷中),得到 (S)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3'-氯-联苯-4-基)-丙酸。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.43(s, 9H), 3.08

-3. 17(m, 1H), 3. 21-3. 31(m, 1H), 4. 65(bs, 1H), 5. 01(bs, 1H), 7. 23-7. 32(m, 3H), 7. 45-7. 50(m, 2H), 7. 52-7. 60(m, 1H), 7. 63-7. 70(m, 2H); MS :m/z (MH⁺) 376。

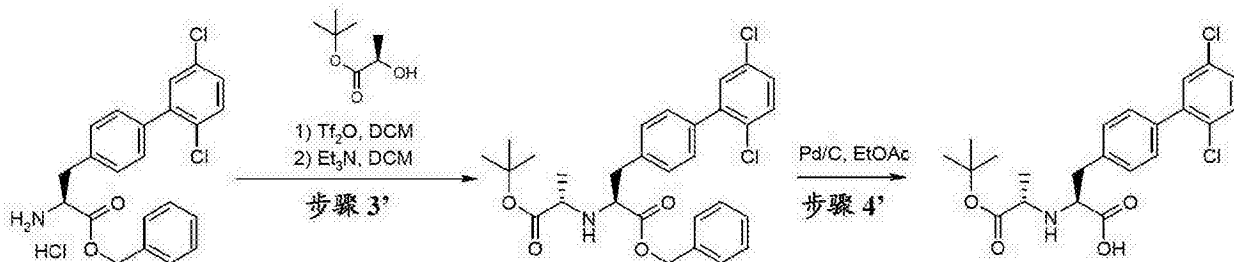
[1089] 步骤 2 :向 (S)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3'-氯-联苯-4-基)-丙酸 (12. 9g, 34. 3mmol) 的 DMF (130mL) 溶液中加入苄基溴 (8. 16mL, 68. 6mmol) 和 NaHCO₃ (5. 77g, 68. 6mmol)。在室温下搅拌过夜后, 反应混合物用 EtOAc 稀释。混合物用 H₂O 和盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。获得的残留物用在二噁烷中的 4M HCl (30mL) 处理, 并且搅拌 2 小时。浓缩反应混合物, 并且产生的残留物用 iPr₂O 淋洗, 得到 (S)-2-氨基-3-(3'-氯-联苯-4-基)-丙酸苄基酯。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3. 14(dd, 1H, J=7. 7, 12. 0Hz), 3. 27(d, 1H, J=5. 9, 12. 0Hz), 4. 38(dd, 1H, J=5. 9, 7. 7Hz), 5. 15(s, 2H), 7. 23-7. 27(m, 2H), 7. 30-7. 34(m, 5H), 7. 42-7. 45(m, 1H), 7. 51(dd, 1H, J=7. 6, 7. 6Hz), 7. 61-7. 66(m, 3H), 7. 69(dd, 1H, J=1. 8, 1. 8Hz), 8. 64(bs, 2H); MS :m/z (MH⁺) 366。

[1090] 步骤 3 :在 0℃ 下, 向 (S)-2-氨基-3-(3'-氯-联苯-4-基)-丙酸苄基酯 (10. 0g, 24. 9mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液中加入三乙胺 (10. 4mL, 74. 6mmol)。搅拌 10 分钟后, 在室温下加入 (R)-2-(三氟甲基磺酰基氧基) 丙酸乙酯 (9. 3mL, 49. 5mmol), 并且搅拌 1 小时。在室温下加入另外的三乙胺 (10. 4mL, 74. 6mmol) 和 (R)-2-(三氟甲基磺酰基氧基) 丙酸乙酯 (9. 3mL, 49. 5mmol), 并且再搅拌 2 小时。反应混合物用 H₂O 洗涤, 并且减压浓缩有机层。将获得的残留物通过硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/ 庚烷), 得到 (S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-1-乙氧基羰基-乙基氨基)-丙酸苄基酯。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1. 21(t, 3H, J=7. 3Hz), 1. 27(d, 3H, J=6. 8Hz), 1. 89(bs, 1H), 2. 95-3. 07(m, 2H), 3. 38(dd, 1H, J=6. 8, 14. 8Hz), 3. 69(dd, 1H, J=7. 1, 7. 1Hz), 4. 06-4. 17(m, 2H), 5. 06(d, 1H, J=12. 1Hz), 5. 12(d, 1H, J=12. 1Hz), 7. 20-7. 25(m, 4H), 7. 28-7. 34(m, 4H), 7. 35(dd, 1H, J=7. 6, 7. 6Hz), 7. 41-7. 46(m, 3H), 7. 53(dd, 1H, J=1. 5, 1. 5Hz); MS :m/z (MH⁺) 466。

[1091] 步骤 4 :将 (S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-1-乙氧基羰基-乙基氨基)-丙酸苄基酯 (10. 0g, 21. 5mmol) 和 5% 钯炭 (0. 914g) 的 EtOAc (200mL) 混悬液用 H₂ (气球) 处理, 并且在 10-15℃ 下搅拌 1. 5 小时, 并且在室温下搅拌 0. 5 小时。将产生的沉淀溶于甲醇中并且通过硅藻土填料过滤。减压浓缩滤液, 并且获得的残留物由 EtOAc 重结晶, 得到 (S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-1-乙氧基羰基-乙基氨基)-丙酸。减压浓缩母液, 并且通过硅胶柱色谱纯化, 得到另外量的 (S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-1-乙氧基羰基-乙基氨基)-丙酸。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1. 13(t, 3H, J=7. 1Hz), 1. 15(d, 3H, J=6. 8Hz), 2. 85(dd, 1H, J=7. 1, 14. 1Hz), 2. 93(dd, 1H, J=6. 3, 13. 6Hz), 3. 30-3. 37(m, 1H), 3. 48(dd, 1H, J=6. 5, 6. 5Hz), 4. 03(dd, 2H, J=7. 1, 14. 1Hz), 7. 32(d, 2H, J=8. 3Hz), 7. 38-7. 43(m, 1H), 7. 48(dd, 1H, J=7. 8, 7. 8Hz), 7. 59-7. 65(m, 3H), 7. 70(dd, 1H, J=2. 0, 2. 0Hz); MS :m/z (MH⁺) 376。

[1092] 中间体 43 : (S)-2-((S)-1-叔丁氧基羰基-乙基氨基)-3-(2', 5'-二氯-联苯-4-基)-丙酸

[1093]



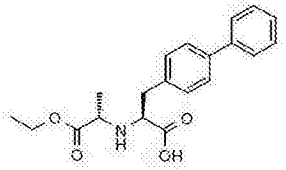
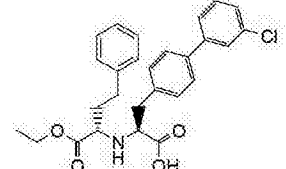
[1094] 应用制备中间体 1 的步骤 1 (用 2,5-二氯苯基硼酸替代 3-氯苯基硼酸) 和步骤 2 中描述的相同方法制备 (S)-2-氨基-3-(2',5'-二氯-联苯-4-基)-丙酸苄基酯盐酸盐。

[1095] 步骤 3': (R)-2-(三氟甲基磺酰基氧基)丙酸叔丁酯是由 (R)-2-羟基-丙酸叔丁酯 (602mg, 4.12mmol)、三氟甲磺酸酐 (0.696mL, 4.12mmol) 和 2,6-二甲基吡啶 (0.480mL, 4.12mmol) 在 DCM (5mL) 中制备的。在 0℃ 下, 向 (S)-2-氨基-3-(2',5'-二氯-联苯-4-基)-丙酸苄基酯盐酸盐 (600mg, 1.38mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 混悬液中加入三乙胺 (0.574mL, 4.12mmol)。搅拌 10 分钟后, 在室温下加入一半量的新制备的 (R)-2-(三氟甲基磺酰基氧基)丙酸叔丁酯, 并且搅拌 1 小时。在室温下加入另外的三乙胺 (0.574mL, 4.12mmol) 和剩余的 (R)-2-(三氟甲基磺酰基氧基)丙酸叔丁酯, 并且再搅拌 2 小时。反应混合物用 H₂O 洗涤, 并且减压浓缩有机层。将获得的残留物通过硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/庚烷), 得到 (S)-2-((S)-1-叔丁氧基羰基-乙基氨基)-3-(2',5'-二氯-联苯-4-基)-丙酸苄基酯。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.24 (t, 3H, J=6.8Hz), 1.41 (s, 9H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H, J=7.1, 13.9Hz), 3.70 (dd, 1H, J=7.1, 7.1Hz), 5.09 (s, 2H), 7.20-7.42 (m, 12H); MS :m/z (MH⁺) 528。

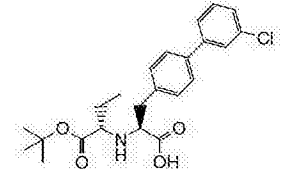
[1096] 步骤 4': 将 (S)-2-((S)-1-叔丁氧基羰基-乙基氨基)-3-(2',5'-二氯-联苯-4-基)-丙酸苄基酯 (580mg, 1.10mmol) 和 5% 钯炭 (0.146g) 的 EtOAc (10mL) 混悬液用 H₂ (气球) 处理, 并且在室温下搅拌 1.5 小时。将产生的沉淀溶于甲醇中并且经硅藻土填料过滤。减压浓缩滤液, 并且将获得的残留物由 EtOAc 重结晶, 得到 (S)-2-((S)-1-叔丁氧基羰基-乙基氨基)-3-(2',5'-二氯-联苯-4-基)-丙酸。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (d, 3H, J=7.1Hz), 1.35 (s, 9H), 2.84 (dd, 2H, J=7.3, 13.6Hz), 2.95 (dd, 2H, J=6.1, 13.6Hz), 3.20 (dd, 1H, J=6.8, 13.6Hz), 3.48 (dd, 1H, J=6.1, 7.3Hz), 7.33 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.60 (d, 2H, J=8.6Hz); MS :m/z (MH⁺) 438。

[1097] 应用如中间体 42 或中间体 43 的类似方法, 用适合的试剂制备下列中间体:

[1098]

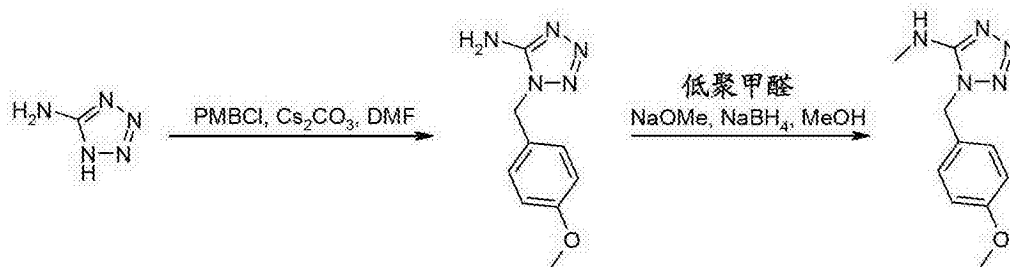
中间体 #	中间体	试剂	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
中间体 43-1	 <p>(S)-3-联苯-4-基-2-((S)-1-乙氧基羧基-乙基氨基)-丙酸</p>	在步骤 1 中应用苯基硼酸替代 3-氯苯基硼酸	0.71 分钟 (J)	342
中间体 43-2	 <p>(S)-2-[(S)-1-羧基-2-(3'-氯-联苯-4-基)-乙基氨基]-4-苯基-丁酸乙酯</p>	在步骤 3' 中应用 (R)-2-羟基-4-苯基-丁酸乙酯替代 (R)-2-羟基-丙酸叔丁酯	1.39 分钟 (J)	466

[1099]

中间体 43-3	 <p>(S)-2-[(S)-1-羧基-2-(3'-氯-联苯-4-基)-乙基氨基]-丁酸叔丁酯</p>	在步骤 3' 中用 (R)-2-羟基-丁酸叔丁酯替代 (R)-2-羟基-丙酸叔丁酯	1.15 分钟 (J)	418
----------	--	---	-------------	-----

[1100] 中间体 44 : [1-(4-甲氧基-苄基)-1H-四唑-5-基]-甲基-胺

[1101]

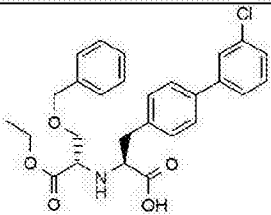
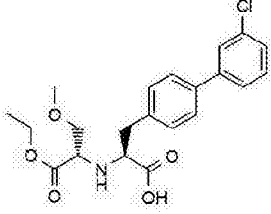


[1102] 向5-氨基-1H-四唑 (1.50g, 17.6mmol) 的DMF (30mL) 混悬液中加入Cs₂CO₃ (8.62g, 26.4mmol) 和PMBCl (2.90g, 18.5mmol)。在60℃下搅拌3小时,将反应混合物冷却至室温,并且用EtOAc稀释。混合物用H₂O和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。残留物用DCM稀释,并且产生的沉淀通过过滤收集,得到1-(4-甲氧基-苄基)-1H-四唑-5-基胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.73 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.92 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.21 (d, 2H, J=8.8Hz)。

[1103] 接着,向1-(4-甲氧基-苄基)-1H-四唑-5-基胺 (600mg, 2.92mmol) 的MeOH (10mL) 混悬液中加入低聚甲醛 (132mg, 4.39mmol) 和甲醇钠 (632mg, 25wt%, 在MeOH中)。将混合物回流30分钟,直至混悬液变成澄清溶液。将混合物冷却至室温,并且分批加入硼氢化钠 (332mg, 8.77mmol)。将反应混合物再回流15分钟。冷却至室温后,用H₂O猝灭反应,混合物用EtOAc稀释,部分浓缩,并且用盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液:10%MeOH,在DCM中),得到[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-四唑-5-基]-甲基-胺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.00 (d, 3H, J=5.3Hz), 3.61 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.91 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.16 (d, 2H, J=8.8Hz); MS :m/z (MH⁺) 220。

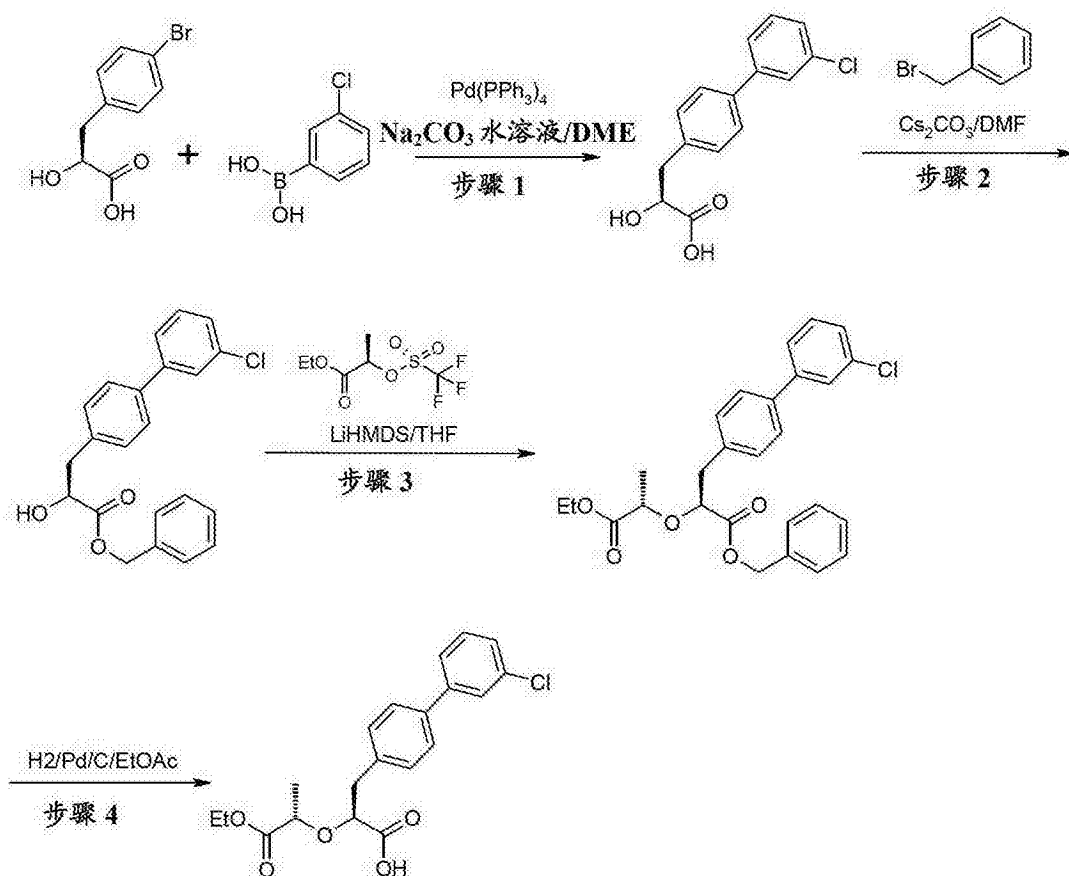
[1104] 应用如中间体42或中间体43的类似方法,用适合的试剂制备下列中间体:

[1105]

中间体 #	中间体	试剂	HPLC-RT (条件)	MS (M+1)
中间体 44-1	 <p>(S)-2-((S)-2-苄基氧基-1-乙氧基羰基-乙基氨基)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-丙酸</p>	在步骤 3 中应用 (R)-3-苄基氧基-2-羟基-丙酸乙酯替代 (R)-2-羟基-丙酸乙酯	1.41 分钟 (J)	482
中间体 44-2	 <p>(S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-1-乙氧基羰基-2-甲氧基-乙基氨基)-丙酸</p>	在步骤 3 中用 (R)-2-羟基-3-甲氧基-丙酸乙酯替代 (R)-2-羟基-丙酸乙酯	0.56 分钟 (J)	496

[1106] 中间体 45 : (S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-1-乙氧基羰基-乙氧基)-丙酸

[1107]



[1108] 步骤 1: 向冰浴中的 4-溴-L-苯丙氨酸 (2.5g, 10.24mmol) 和乙酸 (20mL) 和水 (75mL) 溶剂的混合物中滴加亚硝酸钠 (2.120g, 30.7mmol) 水 (20.00mL) 溶液。将混合物缓慢温至室温并且搅拌过夜。向混悬液中缓慢滴加在 THF 中的甲胺 (20.48mL, 41.0mmol), 并且混合物变澄清, 并且在室温下搅拌 1 小时。浓缩混合物, 除去 THF, 并且用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 并且经无水硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗物质, 为类白色固体: 1.7g (产率: 43%)。HPLC 保留时间 = 0.83 分钟 (条件 I); MS(m+2) = 246。

[1109] 步骤 2: 在室温下, 向 (S)-3-(4-溴-苯基)-2-羟基-丙酸 (1.5g, 6.12mmol) 的 DME (60mL) 溶液中加入 3-氯苯硼酸 (1.436g, 9.18mmol), 随后加入 Na_2CO_3 水溶液 (6.12mL, 12.24mmol) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.212g, 0.184mmol)。将混合物在 85°C 下搅拌过夜。向反应中加入更多的 EtOAc, 并且通过 1N HCl 酸化至 $\text{pH} \sim 5$ 。合并的有机层用盐水洗涤, 并且经无水硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将残留物通过 HPLC 纯化 (20 至 80% ACN- H_2O (0.1% TFA)), 得到白色固体: 550mg (产率: 32%)。HPLC 保留时间 = 1.23 分钟 (条件 I); MS(m-1) = 275。

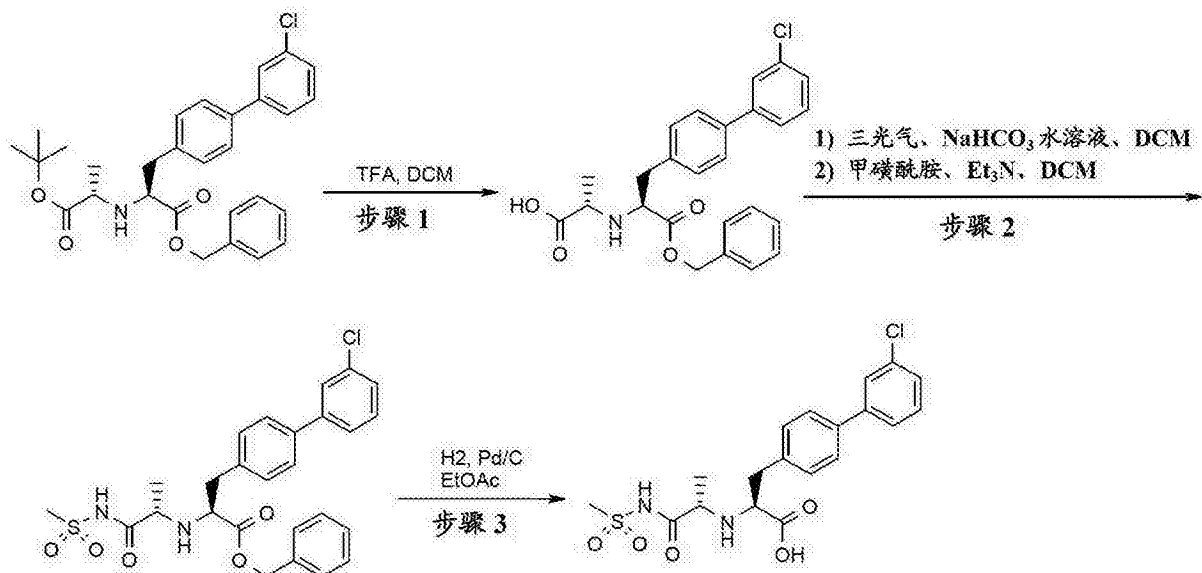
[1110] 步骤 3: 在 -78°C 下, 向 (S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-羟基-丙酸苄基酯 (282mg, 0.769mmol) 的 THF (6mL) 溶液中加入 LiHMDS/THF (1.999mL, 1.999mmol), 并且将产生的黄色混合物在 -78°C 下搅拌 25 分钟, 然后在 -20°C 下加入 (R)-2-(三氟甲基磺酰基)丙酸乙酯 (0.860mL, 4.61mmol)。1 小时反应基本完成。用饱和的 NH_4Cl 猝灭反应, 并且用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 过滤并且浓缩。将残留物通过 HPLC 纯化 (75 至 100% ACN- H_2O (0.1% TFA)), 得到产物: 140mg (产率: 39%)。HPLC 保留时间 = 1.57 分钟 (条件 J); MS(m+1) = 467。

[1111] 步骤 4: 将 (S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-1-乙氧基羰基-乙氧基)-丙

酸苄基酯和湿的 10%Pd/C 在 EtOAc 中的混合物在 H₂ 气球下氢化 30 分钟。将反应过滤除去催化剂并且浓缩。将残留物通过 HPLC 纯化 (15 至 70%ACN-H₂O(0.1%TFA)), 得到油状物: 128mg。HPLC 保留时间 =1.07 分钟 (条件 J); MS(m-1)=375。

[1112] 中间体 46 : (S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-2-甲磺酰基氨基-1-甲基-2-氧代-乙基氨基)-丙酸

[1113]



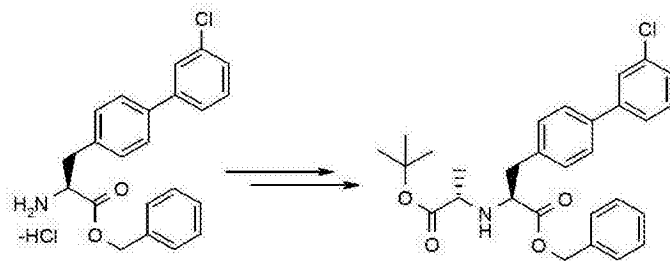
[1114] 步骤 1: 向 (S)-2-((S)-1-叔丁氧基羰基-乙基氨基)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-丙酸苄基酯 (1.12g, 2.27mmol) 的 DCM(5mL) 溶液中加入 TFA(5mL)。搅拌 3 小时后, 浓缩反应混合物, 并且通过硅胶柱色谱纯化 (洗脱液: 10%MeOH, 在 DCM 中), 得到 (S)-2-((S)-1-羧基-乙基氨基)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-丙酸苄基酯。MS :m/z (MH⁺) 438 ; HPLC 保留时间 0.73 分钟 (HPLC 条件 J)。

[1115] 步骤 2: 向 (S)-2-((S)-1-羧基-乙基氨基)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-丙酸苄基酯 (600mg, 1.37mmol) 在 DCM(7mL) 和饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (2mL) 中的溶液中加入三光气 (407mg, 1.37mmol)。搅拌 0.5 小时后, 反应混合物用 EtOAc 稀释并且再搅拌 0.5 小时, 直至产生气体完成。分离有机层, 用盐水洗涤并且浓缩。将其溶于 DCM(7mL), 并且加入甲磺酰胺 (195mg, 2.06mmol)。在室温下搅拌 1 小时后, 反应混合物用 EtOAc 稀释, 并且用盐水洗涤。有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并且通过硅胶柱色谱纯化 (洗脱液: 10%MeOH, 在 DCM 中), 得到 (S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-2-甲磺酰基氨基-1-甲基-2-氧代-乙基氨基)-丙酸苄基酯。MS :m/z (MH⁺) 515 ; HPLC 保留时间 1.58 分钟 (HPLC 条件 I)。

[1116] 步骤 3: 将其溶于 EtOAc 中。加入 5%Pd-C(146mg), 并且用 H₂ 气球在室温下氢化 1 小时。反应混合物通过硅藻土填料过滤, 并且浓缩滤液。产生的固体由 MeOH 重结晶, 得到 (S)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-2-((S)-2-甲磺酰基氨基-1-甲基-2-氧代-乙基氨基)-丙酸。MS :m/z (MH⁺) 425 ; HPLC 保留时间 1.14 分钟 (HPLC 条件 I)。

[1117] 中间体 46-1 : (S)-2-((S)-1-叔丁氧基羰基-乙基氨基)-3-(3'-氯-联苯-4-基)-丙酸苄基酯

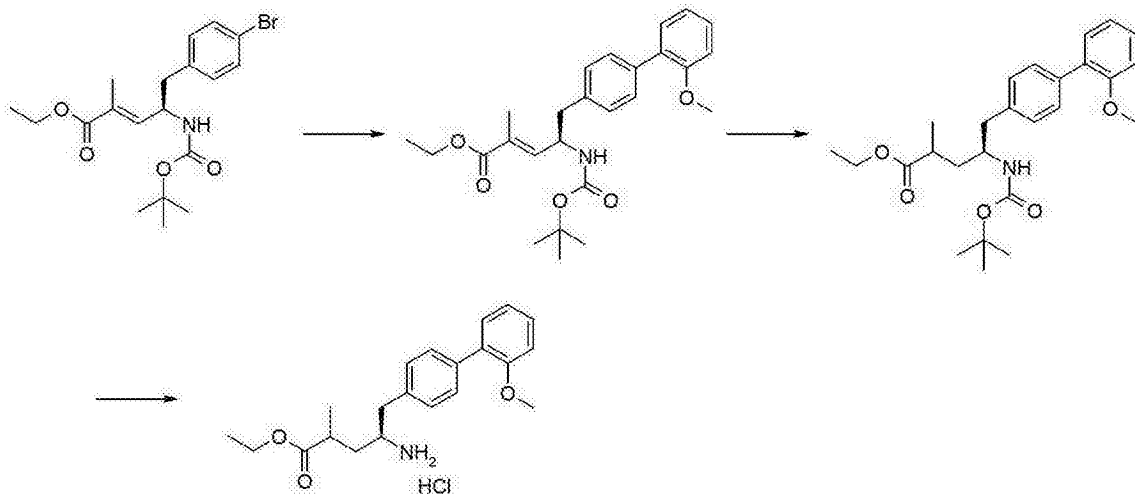
[1118]



[1119] 中间体 46-1 是应用中间体 42 和中间体 43 的类似方法,用适合的试剂制备的。MS : $m/z(MH^+)$ 494 ;HPLC 保留时间 1.50 分钟 (HPLC 条件 J)。

[1120] 中间体 47 : (S)-4-氨基-5-(2'-甲氧基-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯盐酸盐的合成

[1121]



[1122] 将 (R)-5-(4-溴-苯基)-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基-戊-2-烯酸乙酯 (600mg, 1.455mmol)、2-甲氧基苯基硼酸 (243mg, 1.601mmol) 和 1.1'-[双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷络合物 (59.4mg, 0.073mmol) 在甲苯 (15mL) 中的混合物通入氮气 10 分钟,然后加入碳酸钠 (2M, 1.455mL) 溶液。将产生的混合物加热至 100℃ 达 2 小时。冷却至室温后,将混合物用冰水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。将获得的残留物通过柱色谱纯化,得到 600mg 淡棕色油状物。HPLC 保留时间 1.49 分钟 (条件 A) :MS457.4 (M+18)。

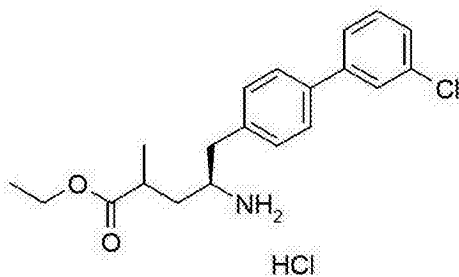
[1123] 接着,向 (R)-4-叔丁氧基羰基氨基-5-(2'-甲氧基-联苯-4-基)-2-甲基-戊-2-烯酸乙酯 (500mg, 1.138mmol) 的乙醇 (15mL) 溶液中加入 Pt/C(10%, 50mg), 并且在室温和氢气下搅拌过夜。然后,混合物通过硅藻土填料过滤并且用乙醇洗涤。浓缩滤液,得到 471mg 无色油状物。获得的物质无需进一步纯化用于下面的步骤。HPLC 保留时间 1.53 分钟 (条件 A) :MS459.5 (M+18)。

[1124] 接着,向 (S)-4-叔丁氧基羰基氨基-5-(2'-甲氧基-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯 (473mg, 1.017mmol) 的 DCM(5mL) 溶液中加入在二噁烷中的 HCl (4M, 1mL), 并且产生的混合物在室温下搅拌 2 小时。然后,混合物减压浓缩。获得的残留物无需进一步纯化用于下面的步骤。HPLC 保留时间 1.28 分钟 (条件 A) :MS342.4 (M+1)。

[1125] 中间体 47-1 : (S)-4-氨基-5-(3'-氯-联苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯盐酸盐

的合成

[1126]



[1127] 中间体 2 是应用中间体 1 描述的不同方法制备的。对于中间体 2, 用 3- 氯苯基硼酸替代中间体 1 中描述的 2- 甲氧基苯基硼酸。HPLC 保留时间 1.59 分钟 (条件 A): MS346. 2(M+1)。

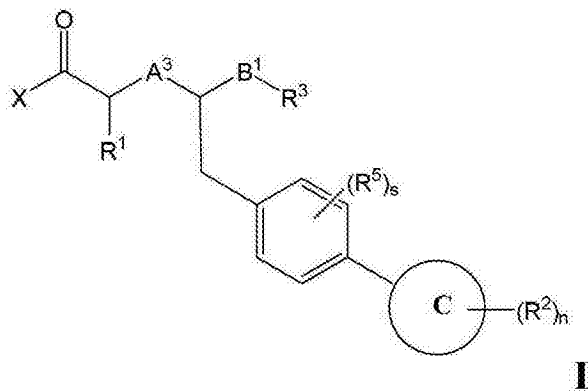
[1128] 下面是本发明的进一步的实施方案:

[1129] 实施方案 1. 中性内肽酶 EC. 3. 4. 24. 11. 抑制剂, 其用于治疗、改善或预防造影剂诱导的肾病。

[1130] 实施方案 2. 实施方案 1 的中性内肽酶 EC. 3. 4. 24. 11. 抑制剂, 其选自坎沙曲、坎沙曲拉、右卡多曲、依卡曲尔、消旋卡多曲、山帕曲拉、法西多曲、奥马曲拉、格莫曲拉、Daglutril、SCH-42495、SCH-32615、UK-447841、AVE-0848、PL-37 和 (2R, 4S)-5- 联苯-4-基-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-2-甲基-戊酸乙酯。

[1131] 实施方案 3. 实施方案 1 的中性内肽酶抑制剂, 其是式 I 化合物:

[1132]



[1133] 或其可药用盐, 其中:

[1134] R^1 是 H、 C_{1-7} 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、-SH、-S- C_{1-7} 烷基或 NR^bR^c ; 其中烷基任选被 C_{6-10} -芳基、苄基氧基、羟基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代;

[1135] R^2 每次出现时独立地是 C_{1-7} 烷基、卤素、 NO_2 、CN、 C_{1-7} 烷酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤代 C_{1-7} 烷基、- NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基、杂芳基或杂环基;

[1136] R^3 是 $A^1-C(O)X^1$ 或 A^2-R^4 ;

[1137] R^4 是 C_{6-10} 芳基、 C_{3-7} 环烷基或杂芳基, 其可以是单环或二环, 其各自可以任选被一个或多个独立地选自羟基、羟基 C_{1-7} 烷基、硝基、- NR^bR^c 、- $C(O)C_{1-7}$ 烷基、 $C(O)-O-C_{1-7}$ 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基、卤代 C_{1-7} 烷基、 C_{2-7} 链烯基、 C_{6-10} 芳基、杂芳基、- $NHSO_2-C_{1-7}$ 烷基、 $S(O)_2-C_{1-7}$ 烷基、 $C(O)-C_{1-7}$ 烷基和苄基的取代基取代; 或者 R^4 是杂环基, 其可以任选被一个或多个独立地选自氧代、羟基、羟基 C_{1-7} 烷基、氨基、 $C(O)-O-C_{1-7}$ 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7}

烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基、杂芳基、 $-NHSO_2-C_{1-7}$ 烷基和苄基的取代基取代；

[1138] R^5 是 H、卤素、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基或卤代 $-C_{1-7}$ 烷基；和

[1139] X 和 X^1 独立地是 OH、 $-O-C_{1-7}$ 烷基、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ 烷基、 $-NHS(O)_2-$ 苄基或 $-O-C_{6-10}$ 芳基；其中烷基任选被一个或多个独立地选自 C_{6-10} 芳基、杂芳基、杂环基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH-C_{1-6}$ 烷基和 $C(O)N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 的取代基取代；

[1140] B^1 是 $-C(O)NR^d-$ 或 $-NR^dC(O)-$ ；

[1141] A^1 是键或者线性或分支的 C_{1-7} 亚烷基；其任选被一个或多个独立地选自卤素、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-7} 烷氧基、羟基和 O- 乙酸酯的取代基取代；其中两个孪位的烷基可以任选组合形成 C_{3-7} 环烷基；或者

[1142] A^1 是线性或分支的 C_{1-7} 亚链烯基；或者

[1143] A^1 是线性 C_{1-4} 亚烷基，其中一个或多个碳原子被选自 O、 NR^a 的杂原子代替；并且 A^1 任选被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-7} 烷基的取代基取代；其中 R^a 每次出现时独立地是 H、 C_{1-7} 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-7}$ 烷基或 $-CH_2C(O)OH$ ；或者

[1144] A^1 是苯基或杂芳基；其各自任选被一个或多个独立地选自 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 $-NR^bR^c$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、和 $-OCH_2C(O)NH_2$ 的取代基取代；或者

[1145] A^1 是 C_{3-7} 环烷基或杂环基；

[1146] A^1 是 $-C_{1-4}$ 亚烷基- C_{6-10} -芳基-、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-杂芳基-或 $-C_{1-4}$ 亚烷基-杂环基-，其中 A^1 可以是任何方向；并且

[1147] A^2 是键或者线性或分支的 C_{1-7} 亚烷基；其任选被一个或多个独立地选自卤素、 C_{1-7} 烷氧基、羟基、O- 乙酸酯和 C_{3-7} 环烷基的取代基取代；

[1148] A^3 是 CH_2 、O、 NR^e 或不存在；并且当 A^3 是 O 或 NR^e 时，那么 B^1 是 $C(O)NR^d$ ；

[1149] R^b 和 R^c 每次出现时独立地是 H、 C_{6-10} 芳基或 C_{1-7} 烷基；

[1150] R^d 和 R^e 独立地是 H 或 C_{1-7} 烷基；

[1151] 环 C 是苯基或单环杂芳基；

[1152] n 是 0、1、2、3、4 或 5；

[1153] s 是 0、1、2、3 或 4；并且

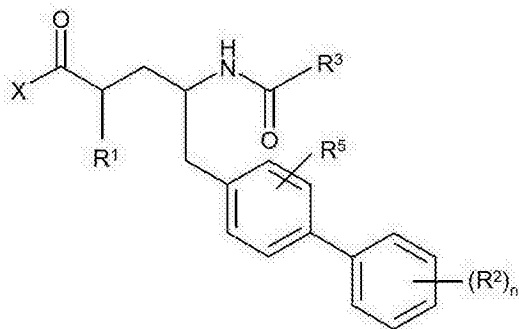
[1154] 当 B^1 是 $C(O)NR^d$ 并且 R^3 是 A^2-R^4 时，那么 R^d 和 A^2-R^4 与 R^d 和 A^2-R^4 相连的氮一起形成 4- 至 7- 元杂环基或 5- 至 6- 元杂芳基，其各自任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、 CO_2H 和 CO_2C_{1-6} 烷基的基团取代；

[1155] 除非另外说明，否则其中每个杂芳基是包含 5-10 个环原子的单环或二环芳族环，所述的环原子选自碳原子和 1 至 5 个杂原子，并且

[1156] 每个杂环基是包含 4-7 个环原子的单环饱和的或部分饱和的但非芳族基团，所述的环原子选自碳原子和 1-5 个杂原子，其中杂芳基或杂环基的每个杂原子独立地选自 O、N 和 S。

[1157] 实施方案 4. 实施方案 1 或 3 的中性内肽酶抑制剂，其是式 II 化合物：

[1158]



式 II

[1159] 或其可药用盐,其中:

[1160] R^1 是 C_{1-7} 烷基;

[1161] R^2 每次出现时独立地是 C_{1-7} 烷基、 NO_2 、CN、卤素、 C_3-7 环烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤代- C_{1-7} 烷基、 NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基、杂芳基或杂环基;其中 R^b 和 R^c 每次出现时独立地是 H 或 C_{1-7} 烷基;

[1162] R^3 是 $A^1C(O)X^1$ 或 A^2-R^4 ;

[1163] R^4 是 C_{6-10} 芳基或杂芳基,其可以是单环或二环,并且其可以任选被一个或多个独立地选自羟基、羟基- C_{1-7} 烷基、 NR^bR^c 、硝基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基、卤代- C_{1-7} 烷基、 C_{2-7} 链烯基、 C_{6-10} 芳基、杂芳基、 $-C(O)C_{1-7}$ 烷基、 $-NHS(O)_2C_{1-7}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-7}$ 烷基和苄基的取代基取代;

[1164] R^5 是 H、卤素、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基或卤代- C_{1-7} 烷基;并且

[1165] X 和 X^1 独立地是 OH、 $-O-C_{1-7}$ 烷基、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(O)_2C_{1-7}$ 烷基、 $-NHS(O)_2-$ 苄基或 $-O-C_{6-10}$ 芳基;其中烷基任选被一个或多个独立地选自芳基、杂芳基、杂环基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-C_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 的取代基取代;

[1166] A^1 是键或线性 C_{1-4} 亚烷基,其被一个或多个独立地选自卤素、O-乙酸酯、 C_{1-7} 烷基和 C_3-7 环烷基的取代基取代;其中两个孪位的烷基可以任选组合形成 C_3-7 环烷基;或者

[1167] A^1 是线性或分支的 C_{2-6} 亚链烯基;或者

[1168] A^1 是线性 C_{1-4} 亚烷基,其中一个或多个碳原子被选自 O、 NR^a 的杂原子代替;并且 A^1 任选被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-7} 烷基的取代基取代;其中 R^a 每次出现时独立地是 H、 C_{1-7} 烷基或 $CH_2C(O)OH$;或者

[1169] A^1 是 C_3-7 环烷基、杂环基、苄基或杂芳基,其中苄基和杂芳基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-7} 烷基、 C_3-7 环烷基、卤代- C_{1-7} 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H 和 $OCH_2C(O)NH_2$ 的取代基取代;或者

[1170] A^1 是 $-C_{1-4}$ 亚烷基- C_{6-10} 芳基-、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-杂芳基-或 $-C_{1-4}$ 亚烷基-杂环基-,其中 A^1 可以是任何方向;并且

[1171] A^2 是键或者线性或分支的 C_{1-7} 亚烷基,其任选被一个或多个独立地选自卤素、 C_{1-7} 烷氧基、羟基、O-乙酸酯和 C_3-7 环烷基的取代基取代;

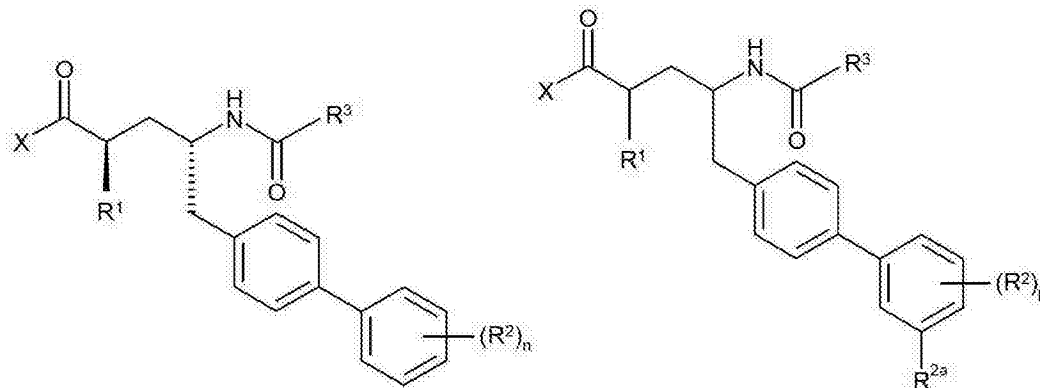
[1172] n 是 0、1、2、3、4 或 5;

[1173] 其中每个杂芳基是包含 5-10 个环原子的单环或二环芳族环,所述的环原子选自碳原子和 1 至 5 个杂原子,并且

[1174] 每个杂环基是包含 4-7 个环原子的单环饱和的或部分饱和的但非芳族基团,所述的环原子选自碳原子和 1-5 个杂原子,其中杂芳基或杂环基的每个杂原子独立地选自 O、N 和 S。

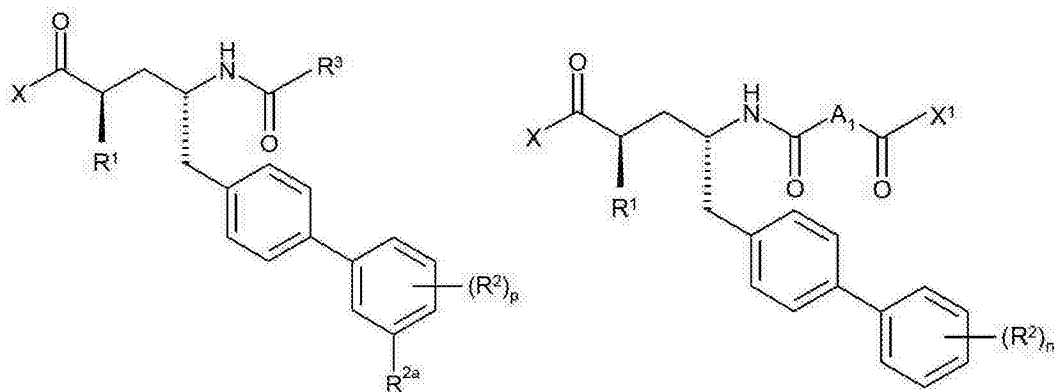
[1175] 实施方案 5. 实施方案 4 的中性内肽酶抑制剂,其是下式化合物:

[1176]



式 II-A

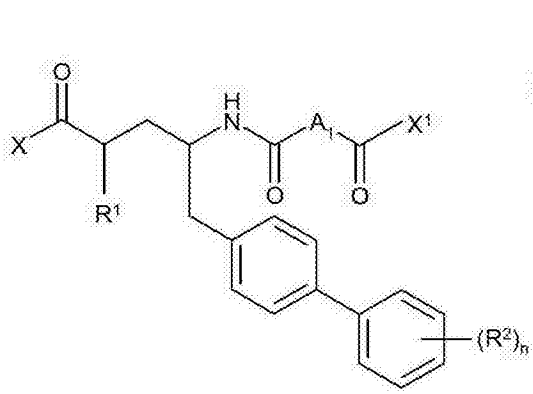
式 II-B



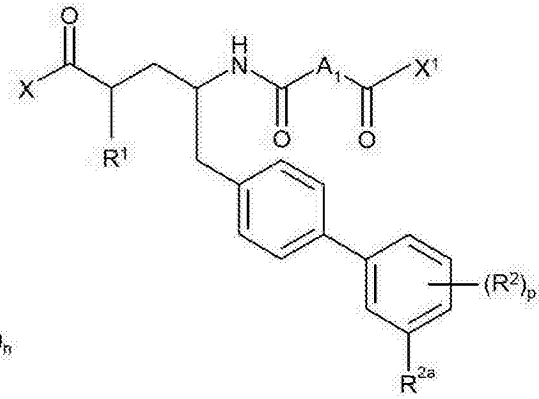
式 II-C

式 II-D

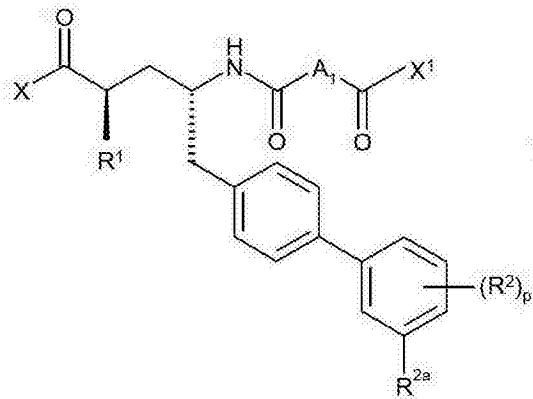
[1177]



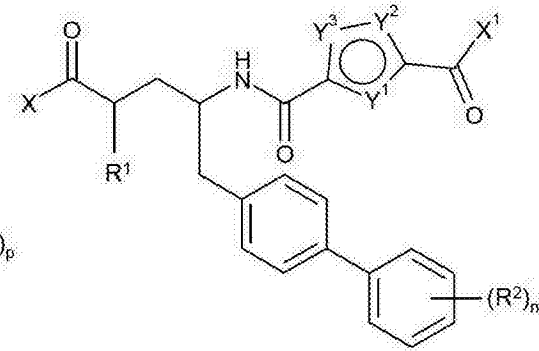
式 II-E



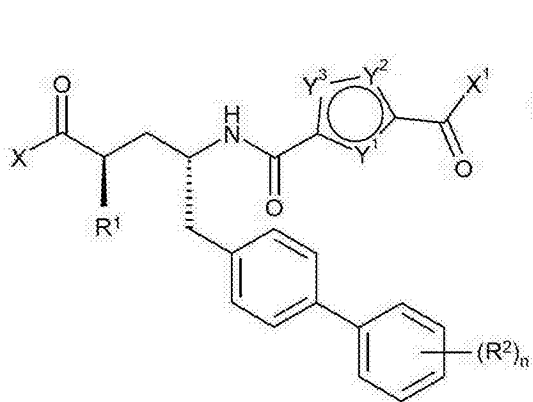
式 II-F



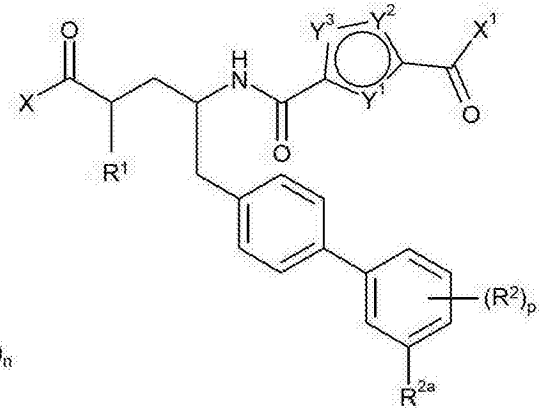
式 II-G



式 II-H

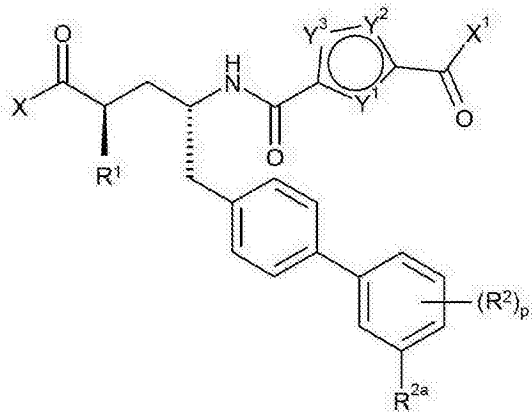


式 II-I

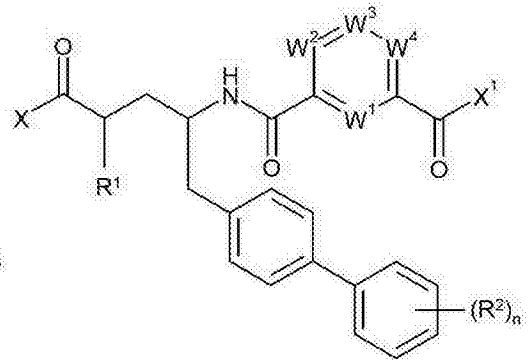


式 II-J

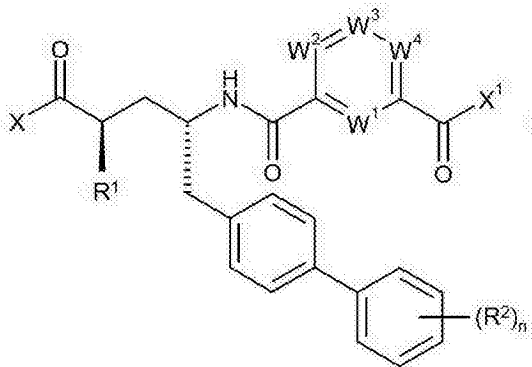
[1178]



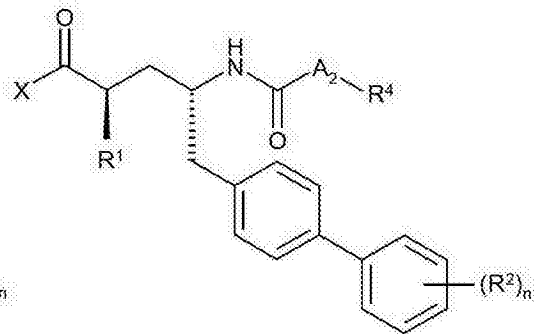
式 II-K



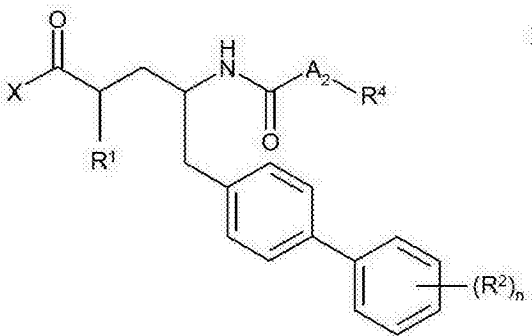
式 II-L



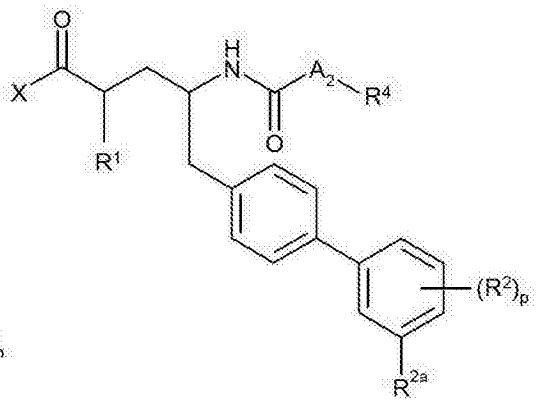
式 II-M



式 II-N

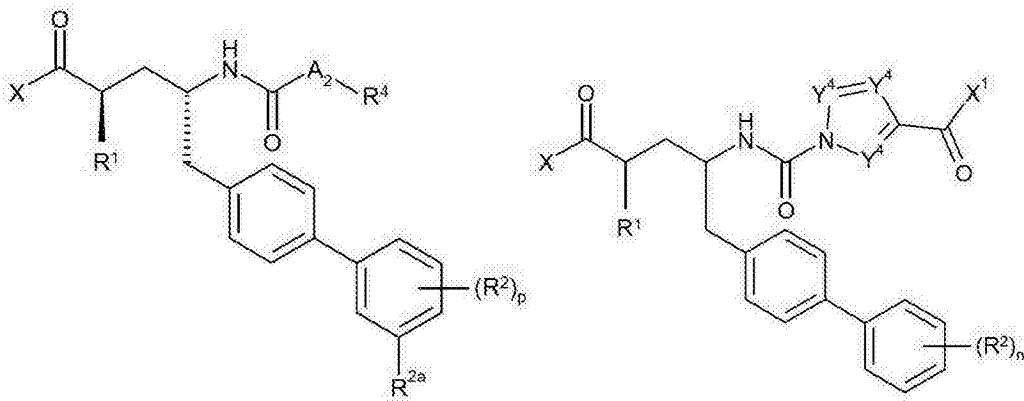


式 II-O



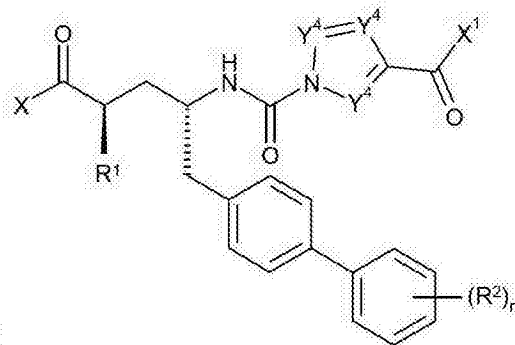
式 II-P

[1179]



式 II-Q

式 II-R



或

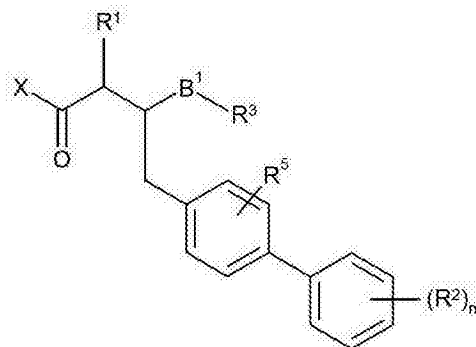
式 II-S

[1180] 或其可药用盐,其中 p 是 0、1、2、3 或 4; R^{2a} 是卤素; W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 独立地是 N 或 CR^f , 其中每个 R^f 独立地选自 H、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H 和 $OCH_2C(O)NH_2$; R^b 和 R^c 每次出现时独立地是 H 或 C_{1-7} 烷基;

[1181] 并且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地是 N、NH、S、O 或 CH, 以及与它们相连的环原子一起形成 5-元杂芳基环, 并且每个 Y^4 独立地是 N、S、O 或 CH。

[1182] 实施方案 6. 实施方案 1 或 3 的中性内肽酶抑制剂, 其是式 III 化合物:

[1183]



式 III

[1184] 或其可药用盐, 其中:

[1185] R^1 是 H、 C_{1-7} 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-7}$ 烷基或 NR^bR^c ;

[1186] R^2 每次出现时独立地是 C_{1-7} 烷基、卤素、 NO_2 、 CN 、 C_{1-7} 烷酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤代 C_{1-7} 烷基、 $-NR^bR^c$ 、 C_{6-10} 芳基、杂芳基或杂环基; 其中 R^b 和 R^c 每次出现时独

立地是 H 或 C_{1-7} 烷基；

[1187] R^3 是 $A^1-C(O)X^1$ 或 A^2-R^4 ；

[1188] R^4 是 C_{6-10} 芳基或杂芳基，其可以是单环或二环，并且其可以任选被一个或多个独立地选自羟基、羟基 C_{1-7} 烷基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)C_{1-7}$ 烷基、 $C(O)-O-C_{1-7}$ 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、 C_{2-7} 链烯基、 C_{6-10} 芳基、杂芳基、 $-NHSO_2-C_{1-7}$ 烷基和苄基的取代基取代；或者 R^4 是杂环基，其可以任选被一个或多个独立地选自氧代、羟基、羟基 C_{1-7} 烷基、氨基、 $C(O)-O-C_{1-7}$ 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、 C_{6-10} 芳基、杂芳基、 $-NHSO_2-C_{1-7}$ 烷基和苄基的取代基取代；

[1189] R^5 是 H、卤素、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基或卤代 $-C_{1-7}$ 烷基；并且

[1190] X 和 X^1 独立地是 OH、 $-O-C_{1-7}$ 烷基、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ 烷基、 $-NHS(O)_2-$ 苄基或 $-O-C_{6-10}$ 芳基；其中烷基任选被一个或多个独立地选自 C_{6-10} 芳基、杂芳基、杂环基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH-C_{1-6}$ 烷基和 $C(O)N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 的取代基取代；

[1191] B^1 是 $-C(O)NH-$ 或 $-NHC(O)-$ ；

[1192] A^1 是键或者线性或分支的 C_{1-7} 亚烷基；其任选被一个或多个独立地选自卤素、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-7} 烷氧基、羟基和 O- 乙酸酯的取代基取代；其中两个孪位的烷基可以任选组合形成 C_{3-7} 环烷基；或者

[1193] A^1 是线性或分支的 C_{1-7} 亚链烯基；或者

[1194] A^1 是线性 C_{1-4} 亚烷基，其中一个或多个碳原子被选自 O、 NR^a 的杂原子代替；并且 A^1 任选被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-7} 烷基的取代基取代；其中 R^a 每次出现时独立地是 H、 C_{1-7} 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-7}$ 烷基或 $-CH_2C(O)OH$ ；或者

[1195] A^1 是苯基或杂芳基；其各自任选被一个或多个独立地选自 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 $-NR^bR^c$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 和 $-OCH_2C(O)NH_2$ 的取代基取代；或者

[1196] A^1 是 C_{3-7} 环烷基；

[1197] A^1 是 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-C_{6-10}$ 芳基-、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-杂芳基- 或 $-C_{1-4}$ 亚烷基-杂环基-，其中 A^1 可以是任何方向；并且

[1198] A^2 是键或者线性或分支的 C_{1-7} 亚烷基；其任选被一个或多个独立地选自卤素、 C_{1-7} 烷氧基、羟基、O- 乙酸酯和 C_{3-7} 环烷基的取代基取代；

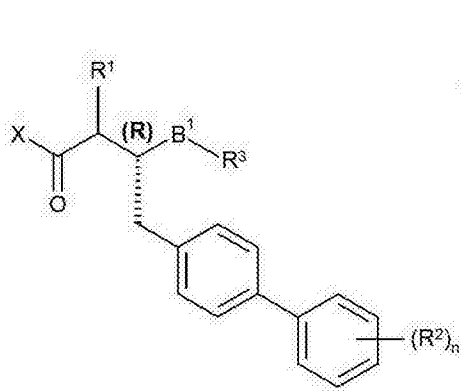
[1199] n 是 0、1、2、3、4 或 5；

[1200] 其中每个杂芳基是包含 5-10 个环原子的单环或二环芳族环，所述的环原子选自碳原子和 1 至 5 个杂原子，并且

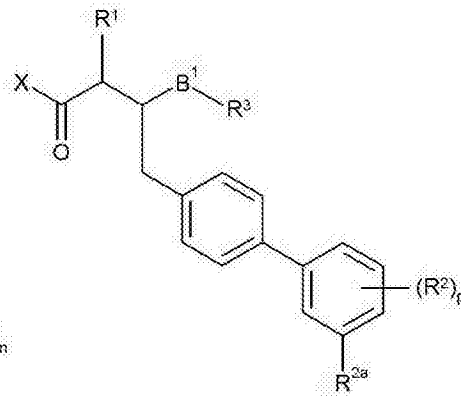
[1201] 每个杂环基是包含 4-7 个环原子的单环饱和的或部分饱和的但非芳族基团，所述的环原子选自碳原子和 1-5 个杂原子，其中杂芳基或杂环基的每个杂原子独立地选自 O、N 和 S。

[1202] 实施方案 7. 实施方案 6 的中性内肽酶抑制剂，其是下式化合物：

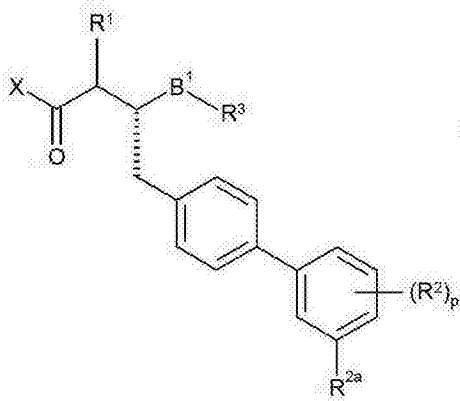
[1203]



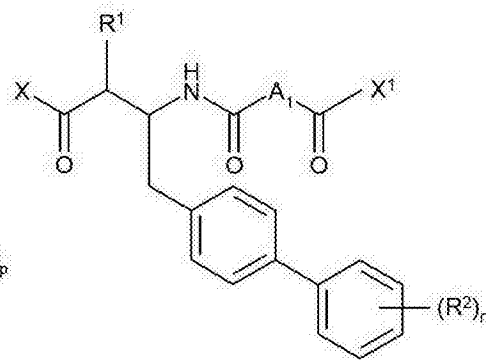
式 III-A



式 III-B

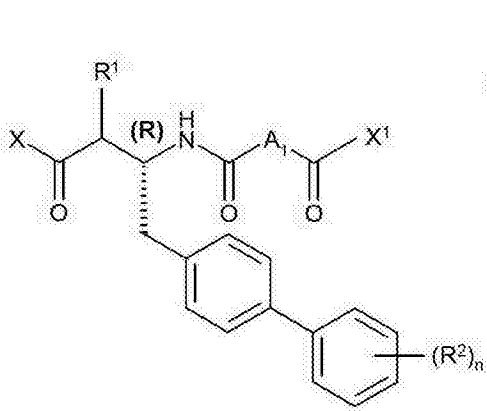


式 III-C

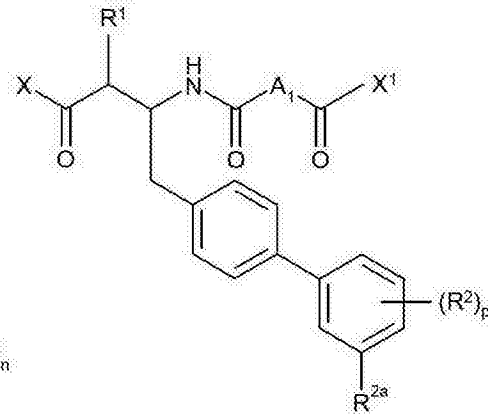


式 III-D

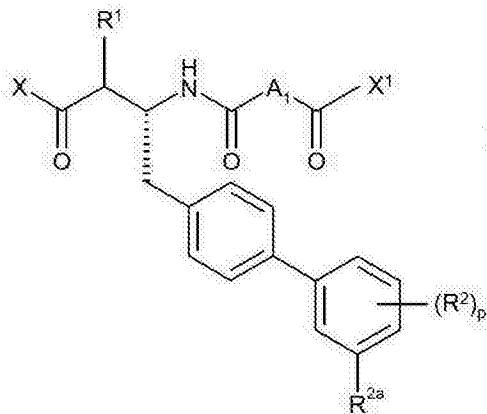
[1204]



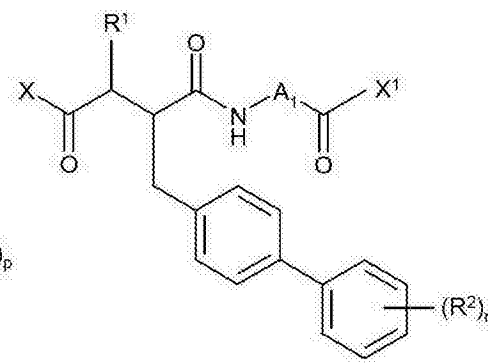
式 III-E



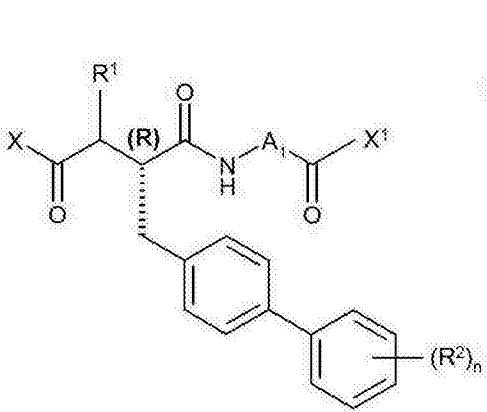
式 III-F



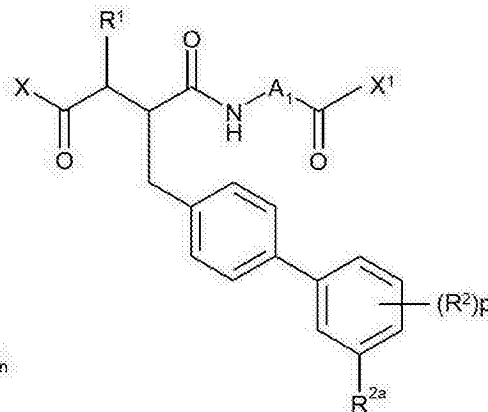
式 III-G



式 III-H

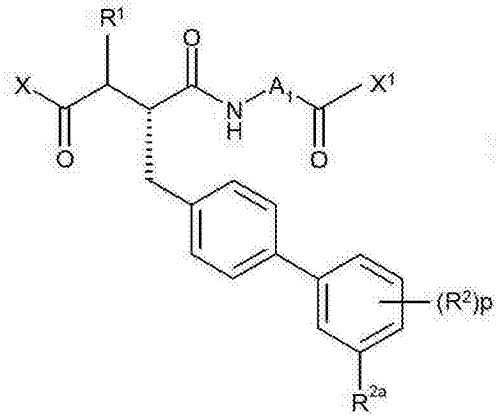


式 III-I

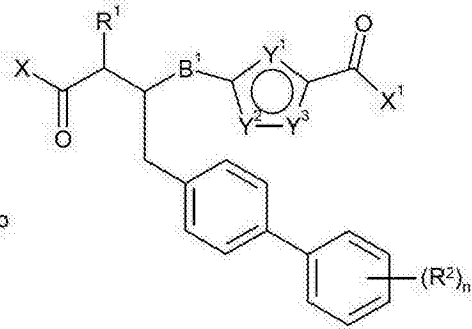


式 III-J

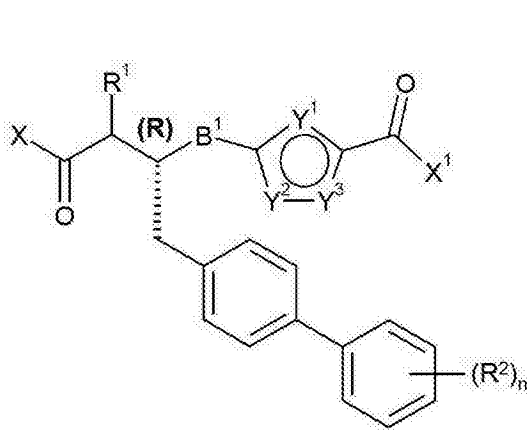
[1205]



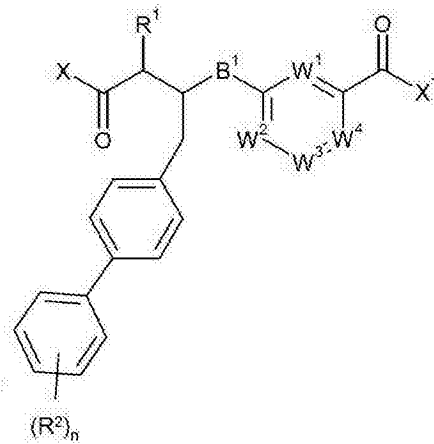
式 III-K



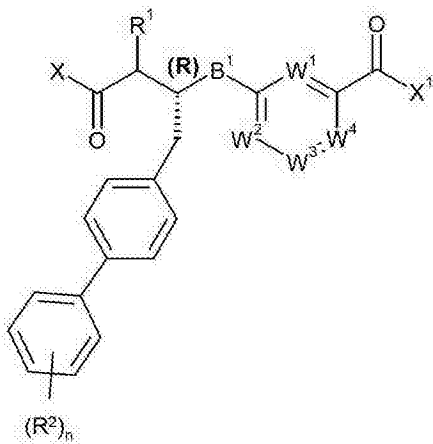
式 III-L



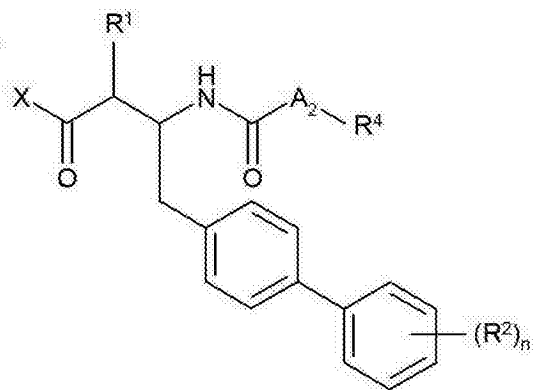
式 III-M



式 III-N

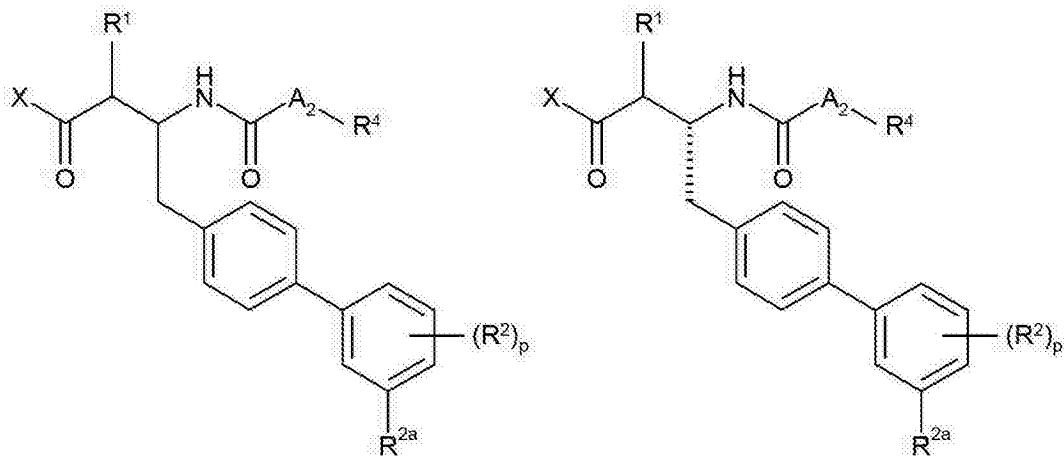


式 III-O



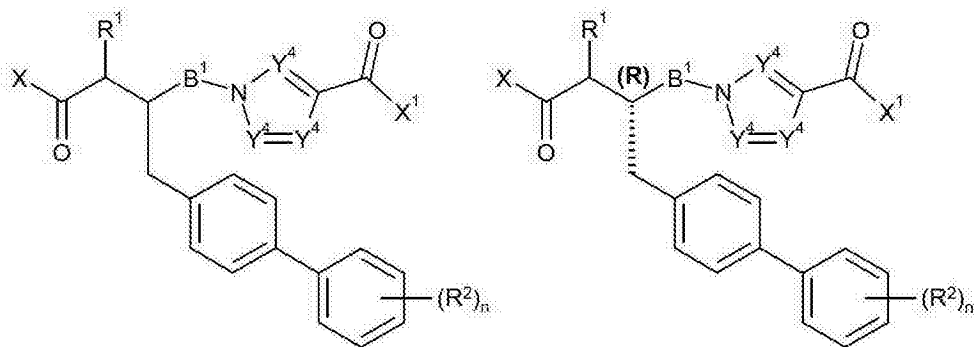
式 III-P

[1206]



式 III-Q

式 III-R



式 III-S

或

式 III-T

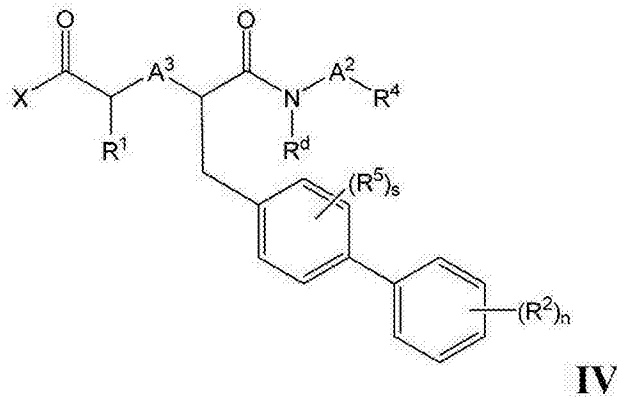
[1207] 或其可药用盐, 其中 p 是 0、1、2、3 或 4; R^{2a} 是卤素; W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 独立地是 N 或 CR^f , 其中每个 R^f 独立地选自 H、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、卤代 $-C_{1-7}$ 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H 和 $OCH_2C(O)NH_2$; R^b 和 R^c 每次出现时独立地是 H 或 C_{1-7} 烷基; 并且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地是 N、NH、S、O 或 CH, 以及与它们相连的环原子一起形成 5-元杂芳基环, 并且每个 Y^4 独立地是 N、S、O 或 CH。

[1208] 实施方案 8. 实施方案 7 的中性内肽酶抑制剂, 其是式 III-F 或 III-G 化合物, 其中 A^1 是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$, 或其可药用盐。

[1209] 实施方案 9. 实施方案 8 的中性内肽酶抑制剂, 其中 R^1 是 H, p 是 0; X 和 X^1 独立地是 OH 或 $-O-C_{1-7}$ 烷基, R^{2a} 是氯; 或其可药用盐。

[1210] 实施方案 10. 实施方案 1 或 3 的中性内肽酶抑制剂, 其是式 IV 化合物:

[1211]



[1212] 其中：

[1213] X 是 OH、 $-O-C_{1-7}$ 烷基、 $-NR^{b}R^c$ 、 $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ 烷基或 $-NHS(O)_2$ -苄基；其中 R^b 和 R^c 每次出现时独立地是 H 或 C_{1-7} 烷基；

[1214] R^1 是 H、 C_{1-7} 烷基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-7}$ 烷基或 $NR^{b}R^c$ ；其中烷基任选被 C_{6-10} -芳基、苄基氧基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代；

[1215] R^2 每次出现时独立地是 C_{1-6} -烷氧基、羟基、卤素、 C_{1-6} -烷基、氰基或三氟甲基；

[1216] A^3 是 O 或 NR^e ；

[1217] R^d 和 R^e 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基；

[1218] A^2 是键或 C_{1-3} 亚烷基链；

[1219] R^4 是 5- 或 6- 元杂芳基、 C_{6-10} -芳基或 C_{3-7} -环烷基，其中每个杂芳基、芳基或环烷基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、 CO_2H 和 CO_2C_{1-6} 烷基的基团取代；

[1220] R^5 每次出现时独立地是卤素、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、卤素、 C_{1-7} 烷基或卤代 $-C_{1-7}$ 烷基；或者

[1221] R^d 、 A^2-R^4 与 R^d 和 A^2-R^4 相连的氮一起形成 4- 至 7- 元杂环基或 5- 至 6- 元杂芳基，其各自任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、 CO_2H 和 CO_2C_{1-6} 烷基的基团取代；并且

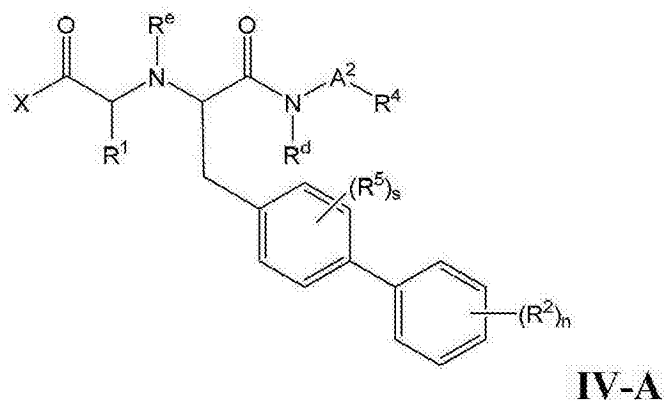
[1222] n 是 0 或整数 1 至 5；

[1223] s 是 0 或整数 1 至 4；

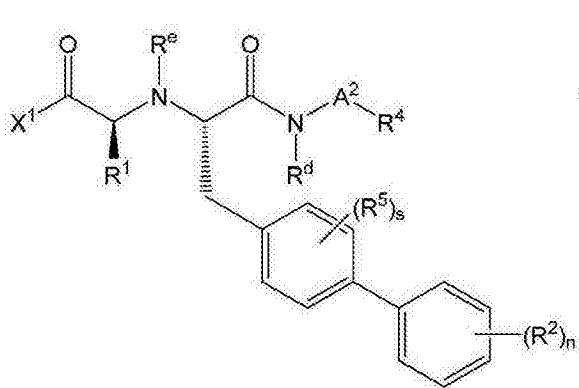
[1224] 或其可药用盐。

[1225] 实施方案 11. 实施方案 10 的中性内肽酶抑制剂，其是式 IV-A 化合物：

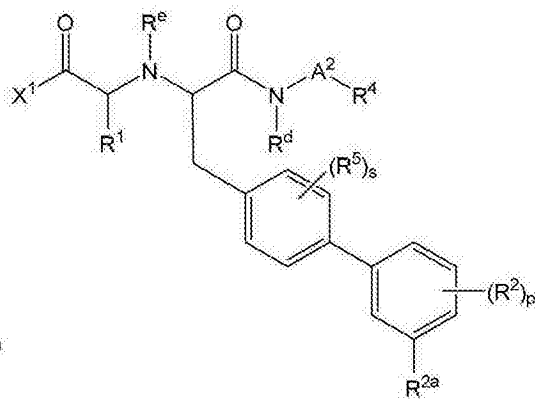
[1226]



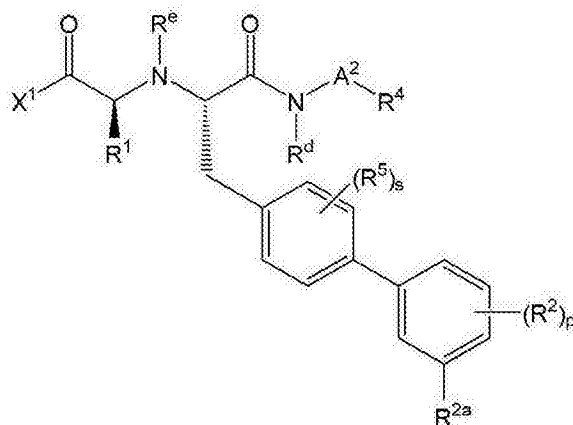
- [1227] 其中：
- [1228] X 表示 OH 或 O-C₁₋₆-烷基；
- [1229] R¹是 H、C₁₋₆烷基或 C₆₋₁₀-芳基 -C₁₋₆烷基；
- [1230] R²每次出现时独立地是 C₁₋₆-烷氧基、羟基、卤素、C₁₋₆-烷基、氰基或三氟甲基；
- [1231] R^d和 R^e独立地是 H 或 C₁₋₆烷基；
- [1232] A²是键或 C₁₋₃亚烷基链；
- [1233] R⁴是 5- 或 6- 元杂芳基、C₆₋₁₀-芳基或 C₃₋₇-环烷基，其中每个杂芳基、芳基或环烷基任选被一个或多个独立地选自 C₁₋₆烷基、卤素、卤代 -C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟基、CO₂H 和 CO₂C₁₋₆烷基的基团取代；
- [1234] R⁵每次出现时独立地是卤素、羟基、C₁₋₇烷氧基、卤素、C₁₋₇烷基或卤代 -C₁₋₇烷基；或者
- [1235] R^d、A²-R⁴与 R^d和 A²-R⁴相连的氮一起形成 4- 至 7- 元杂环基或 5- 至 6- 元杂芳基，其各自任选被一个或多个独立地选自 C₁₋₆烷基、卤素、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟基、CO₂H 和 CO₂C₁₋₆烷基的基团取代；并且
- [1236] n 是 0 或整数 1 至 5；
- [1237] s 是 0 或整数 1 至 4；
- [1238] 或其可药用盐。
- [1239] 实施方案 12. 实施方案 10 或 11 的中性内肽酶抑制剂，其是下式化合物：
- [1240]



式 IV-B



式 IV-C



或式 IV-D

[1241] 或其可药用盐,其中 p 是 0、1、2、3 或 4,并且 R^{2a} 是卤素。

[1242] 实施方案 13. 实施方案 1 至 12 的中性内肽酶抑制剂组合至少一种其它治疗剂作为组合的制剂,用于同时、分别或依次在治疗中应用。

[1243] 实施方案 14. 实施方案 13 的中性内肽酶抑制剂,其中其它治疗剂选自腺苷受体拮抗剂、钙通道阻滞剂、抗细胞凋亡剂、抗氧化剂、MAP 激酶抑制剂、前列环素或前列环素类似物、内皮素拮抗剂、离子螯合剂和多巴胺受体激动剂或其可药用盐。

[1244] 可以看出本发明化合物可用作中性内肽酶 (EC3. 4. 24. 11) 活性的抑制剂,因此可用于治疗与中性内肽酶 (EC3. 4. 24. 11) 活性相关的疾病和病症,例如本文公开的疾病。

[1245] 应当理解的是本发明仅通过实施例进行描述,并且可以进行在本发明范围和精神内的修饰。