

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99806590.0

C07D209/14
C07D209/44 C07D215/06
C07D217/04 C07D401/04
C07D403/04 A61K 31/40
A61K 31/44 A61K 31/47
A61K 31/495

[43] 公开日 2001 年 7 月 11 日

[11] 公开号 CN 1303372A

[22] 申请日 1999.5.25 [21] 申请号 99806590.0

[30] 优先权

[32] 1998.5.25 [33] DE [31] 19823245.4

[86] 国际申请 PCT/EP99/03549 1999.5.25

[87] 国际公布 WO99/61423 德 1999.12.2

[85] 进入国家阶段日期 2000.11.24

[71] 申请人 BASF 公司

地址 德国路德维希港

[72] 发明人 W·卢比施 A·梅勒

H·J·特雷贝尔 M·克诺普

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

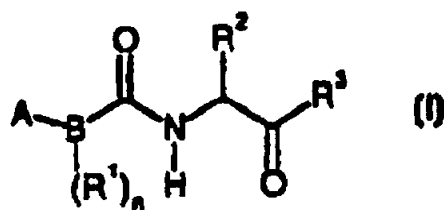
代理人 温宏艳 邵红

权利要求书 4 页 说明书 39 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 新的杂环取代酰胺、其制备以及应用

[57] 摘要

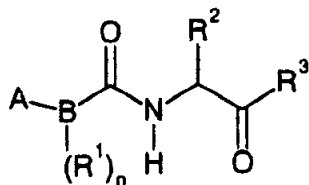
通式(I)的新的酰胺、其互变异构体和异构体、可能的对映异构体和非对映异构体、以及可能的生理可接受盐,其中各变量的含义如说明书所述。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

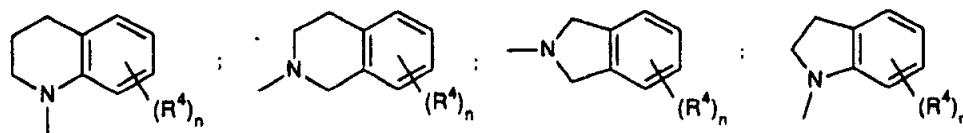
1. 通式 I 酰胺、其互变异构体和异构体、可能的对映异构体和非对映异构体、以及可能的生理可接受盐,



5

其中各变量具有下述含义:

A 代表稠合环, 例如

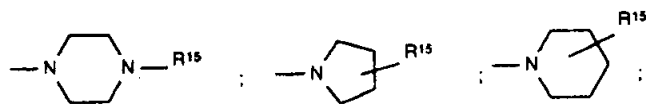


10 B 是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、喹唑基、喹喔啉基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、呋喃基和吲哚基,

R¹ 是氢、支链或直链 C₁-C₆-烷基、支链或直链 O-C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-链烯基、C₂-C₆-链炔基、C₁-C₆-烷基苯基、C₂-C₆-链烯基苯基、C₂-C₆-链炔基苯基、OH、Cl、F、Br、I、CF₃、NO₂、NH₂、CN、COOH、COO-C₁-C₄-烷基、NHCO-C₁-C₄-烷基、NHCO-苯基、CONHR¹¹、NHSO₂-C₁-C₄-烷基、NHSO₂-苯基、SO₂-C₁-C₄-烷基、和 SO₂-苯基,

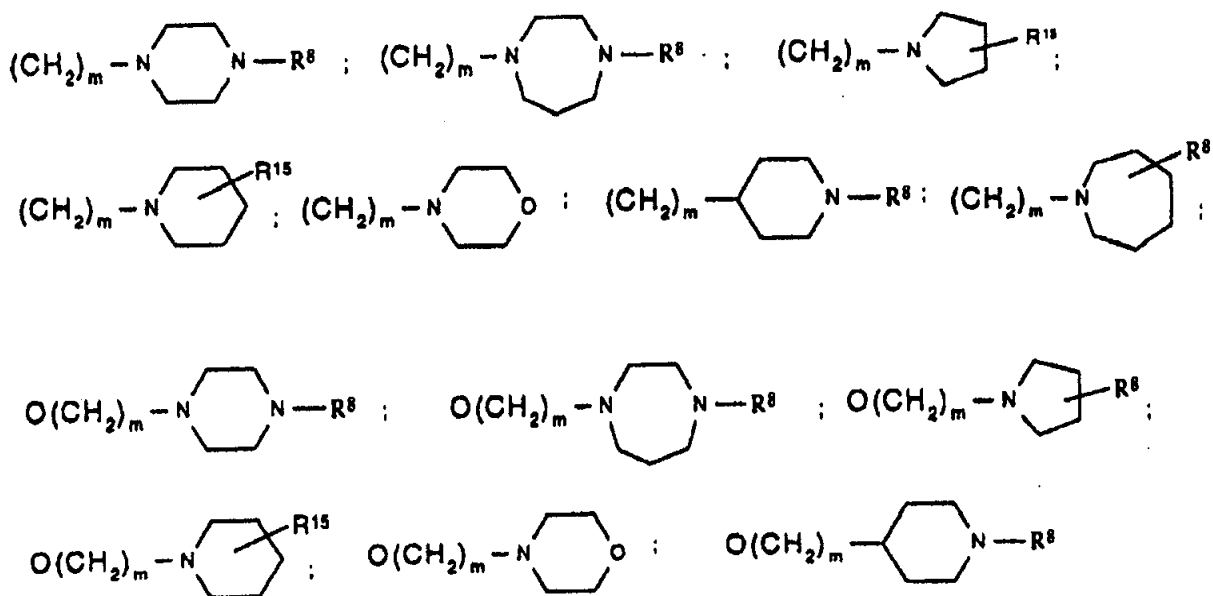
R² 是可携带苯基、环己基、吡啶基、噻吩基、吲哚基或萘基环的支链或直链 C₁-C₆-烷基, 其中所述环被最多 2 个 R¹ 基团取代,

20 R³ 是氢、COOR⁵ 和 CO-Z, 其中 Z 是 NR⁶R⁷ 和



和

R⁴ 是氢或 (CH₂)_nNR⁸R⁹、O(CH₂)_nNR⁸R⁹ 或

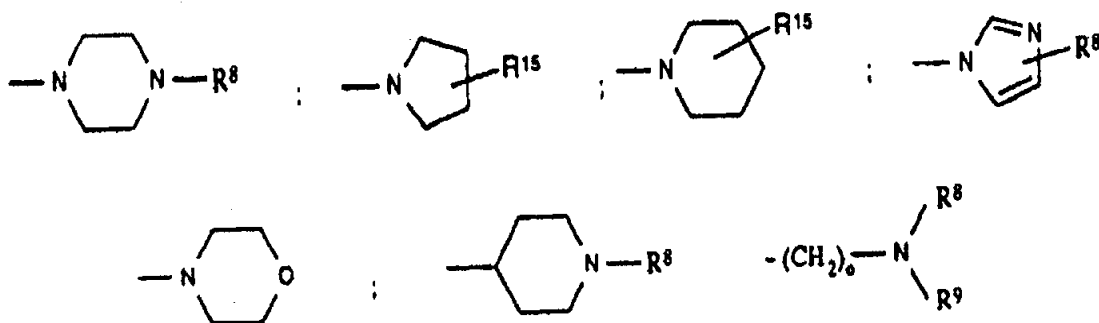


和

R^5 是可被苯基环取代的直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基, 其中所述苯基环可被 1 个或 2 个 R^{10} 基团取代,

5 R^6 是氢或支链或直链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基,

R^7 是氢、或支链或直链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基, 所述烷基可被可携带 R^{10} 基团的苯基或吡啶环取代, 或者被



10 取代,

R^8 是可被苯基环取代的直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基, 其中所述苯基环可被 1 个或 2 个 R^{10} 基团取代,

R^9 是可被苯基环取代的直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基, 其中所述苯基环可被 1 个或 2 个 R^{10} 基团取代,

15 R^{10} 可以是氢、支链或直链 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 OH 、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 CF_3 、 NO_2 、 NH_2 、 CN 、 CONH_2 、 COOH 、 $\text{COO}-\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $-\text{NHCO}-\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $-\text{NHCO}$ -苯基、 $-\text{NHSO}_2-\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $-\text{NHSO}_2$ -苯基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、和 $-\text{SO}_2$ -苯基,

R^{11} 是氢或支链或直链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基,

20 R^{15} 是氢或具有 R^8 的含义,

m 是 1、2、3、4、5 或 6,

n 是 0、1 或 2, 且

o 是 0、1、2、3 或 4.

5 2. 权利要求 1 的式 I 杂环取代酰胺, 其中
B 是苯基, 且

R^3 是 CONR^6R^7 .

3. 权利要求 1 的式 I 杂环取代酰胺, 其中
B 是吡啶基,

R^1 是 H, 且

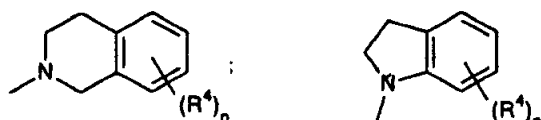
10 R^3 是 H.

4. 权利要求 1 的式 I 杂环取代酰胺, 其中
B 是吡啶基,

R^1 是 H, 且

R^3 是 CONH_2 .

15 5. 权利要求 1 的式 I 杂环取代酰胺, 其中
A 代表稠合环, 例如



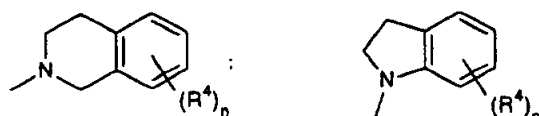
和

B 是吡啶基,

20 R^1 是 H, 且

R^3 是 H.

6. 权利要求 1 的式 I 杂环取代酰胺, 其中
A 代表稠合环, 例如



25 和

B 是吡啶基,

R^1 是 H, 且

R^3 是 CONH_2 。

7. 权利要求 1-5 任一项的式 I 酰胺在治疗疾病中的应用。

8. 权利要求 1-5 任一项的式 I 酰胺作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂的

5 9. 权利要求 6 的应用，其中所述应用是作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂，例如钙蛋白酶和组织蛋白酶、尤其是钙蛋白酶 I 和 II 以及组织蛋白酶 B 和 L 的抑制剂的应用。

10. 权利要求 1-5 任一项的式 I 酰胺在制备用于治疗其中钙蛋白酶活性增加的疾病的药物中的应用。

10 11. 权利要求 1-5 任一项的式 I 酰胺在制备用于治疗神经变性疾病和神经元损伤的药物中的应用。

12. 权利要求 9 的应用，其中所述应用是在治疗由局部缺血、创伤和大出血引起的神经变性疾病和神经元损伤中的应用。

15 13. 权利要求 10 的应用，其中所述应用是在制备用于治疗中风和颅脑创伤的药物中的应用。

14. 权利要求 10 的应用，其中所述应用是在制备用于治疗阿尔茨海默氏病和亨廷顿氏舞蹈病的药物中的应用。

15. 权利要求 10 的应用，其中所述应用是在制备用于治疗癫痫的药物中的应用。

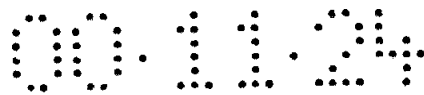
20 16. 权利要求 1-5 任一项的式 I 化合物在制备用于治疗下述疾病的药物中的应用：心脏局部缺血后的心脏损伤、肾局部缺血后的肾脏损伤、骨骼肌损伤、肌肉营养不良、由于平滑肌细胞增殖所导致的损伤、冠状血管痉挛、脑血管痉挛、眼睛内障、和血管成形术后的血管再狭窄。

25 17. 权利要求 1-5 任一项的式 I 酰胺在制备用于治疗肿瘤以及肿瘤转移的药物中的应用。

18. 权利要求 1-5 任一项的式 I 酰胺在制备用于治疗其中白细胞介素-1 水平增加的疾病的药物中的应用。

30 19. 权利要求 1-5 任一项的酰胺在治疗免疫性疾病例如炎症和风湿性疾病中的应用。

20. 口服、非胃肠道和腹膜内给药的药物制剂，其中每一单位制剂包含至少一种权利要求 1-5 任一项的式 I 酰胺和常规药物辅料。



说明书

新的杂环取代酰胺、其制备以及应用

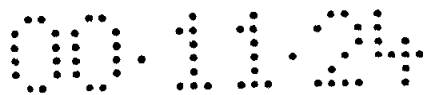
5 本发明涉及新的酰胺，所述化合物是酶抑制剂，尤其是半胱氨酸蛋白酶例如钙蛋白酶（calpain）（即钙依赖性半胱氨酸蛋白酶）及其同工酶和组织蛋白酶例如组织蛋白酶 B 和 L 的抑制剂。

钙蛋白酶是属于半胱氨酸蛋白酶类的细胞内蛋白水解酶，并存在于多种细胞内。钙蛋白酶是由钙浓度增加而激活的，其分为由 μ 摩尔级浓度钙离子激活的钙蛋白酶 I 或 μ -钙蛋白酶和由毫摩尔级浓度钙离子激活的钙蛋白酶 II 或 m-钙蛋白酶（P. Johnson, *Int. J. biochem.* 1990, 22(8), 811-22）。现在有人提出还存在其它钙蛋白酶同工酶的假说（K. Suzuki 等人, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1995, 376(9), 523-9）。

15 有人怀疑钙蛋白酶在多种生理过程中起重要作用。这些作用包括裂解调控蛋白例如蛋白激酶 C、细胞骨架蛋白例如 MAP2 和血影蛋白、肌肉蛋白、类风湿性关节炎中的蛋白降解、血小板活化中的蛋白、神经肽代谢、有丝分裂中的蛋白、以及在 M. J. Barrett 等人, *Life Sci.* 1991, 48, 1659-69 和 K. K. Wang 等人, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 1994, 15, 412-9 中列出的蛋白。

20 已经在多种病生理过程中检测到了钙蛋白酶水平增高，例如：心脏局部缺血（例如心肌梗塞）、肾局部缺血或中枢神经系统局部缺血（例如中风）、炎症、肌肉营养不良、眼睛内障、中枢神经系统损伤（例如创伤）、阿尔茨海默氏病等（参见上述 K. K. wang 的文献）。人们怀疑这些疾病与细胞内钙水平持续增高有关。钙水平持续增高导致钙依赖性过程被过度激活，从而不再受生理调控的支配。因此，钙蛋白酶过度活化也可能引起其它病生理过程。

30 所以有人提出钙蛋白酶抑制剂可用于治疗这些疾病的假说。各种研究证实了这个假说。Seung-Chyul Hong 等人, *Stroke* 1994, 25(3), 663-9 和 R. T. Bartus 等人, *Neurological Res.* 1995, 17, 249-58 表明了钙蛋白酶抑制剂在急性神经变性疾病或局部缺血例如脑中风后发生的局部缺血中的神经保护作用。同样，实验性脑损伤后，钙蛋白酶抑制剂改善了记忆力缺陷以及所发生的神经运动障碍的恢复（K.



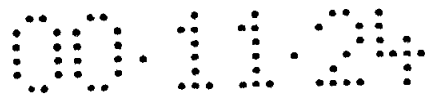
E. Saatman 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 3428-3433). C. L. Edelstein 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 7662-6 发现了钙蛋白酶抑制剂对由于氧不足导致的肾损伤的保护作用. Yoshida, Ken Ischi 等人, Jap. Circ. J. 1995, 59(1)
5 40-8 能表明钙蛋白酶抑制剂对由局部缺血或再灌注引起的心脏损害的有利作用. 因为钙蛋白酶抑制剂抑制 β -AP4 蛋白的释放, 所以有人提出其在治疗阿尔茨海默氏病中的潜在应用(J. Higaki 等人, Neuron, 1995, 14, 651-59). 钙蛋白酶抑制剂还抑制白细胞介素-1 α 的释放 (N. Watanabe 等人, Cytokine 1994, 6(6), 597-601). 此外, 还
10 发现钙蛋白酶抑制剂具有对肿瘤细胞的细胞毒性作用 (E. Shiba 等人, 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25-28 Sept., Int. J. Oncol. 5(Suppl.), 1994, 381).

K. K. Wang, Trends in Pharmacol. Sci., 1994, 15, 412-8 中列出了钙蛋白酶抑制剂的其它可能应用。

15 文献中已经描述过钙蛋白酶抑制剂. 然而, 这些抑制剂主要是不可逆抑制剂或肽类抑制剂. 不可逆抑制剂通常是烷基化物质, 其缺点是在生物体内非选择性地反应, 或者不稳定. 因此这些抑制剂通常会表现出不利的副作用、例如毒性, 从而限制了其应用或者根本不可使用. 不可逆抑制剂包括例如环氧化物 E 64 (E. B. McGowan 等人,
20 Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989, 158, 432-5)、 α -卤代酮 (H. Angliker 等人, J. Med. Chem. 1992, 35, 216-20) 或二硫化物 (R. Matsueda 等人, Chem. Lett. 1990, 191-194).

在半胱氨酸蛋白酶例如钙蛋白酶的已知可逆抑制剂中, 有很多是肽醛, 尤其是二肽和三肽醛, 例如 Z-Val-Phe-H (MDL 28170)(S. Mehdi,
25 Trends in Biol. Sci. 1991, 16, 150-3). 在生理条件下, 肽醛的缺点是, 由于具有高度反应性, 它们通常是不稳定的, 可迅速代谢, 并且倾向于参与可能是毒性作用原因的非特异性反应 (J.A. Fehrentz 和 B. Castro, Synthesis 1983, 676-78).

JP 08183771 (CA 1996, 605307) 和 EP 520336 描述了衍生自
30 吡啶-4-甲酰胺类和 1-羧基吡啶-4-甲酰胺类、并且是钙蛋白酶抑制剂的醛类化合物. 然而, 在本申请中要求保护的、并且衍生自通式 I 杂芳基取代酰胺的醛类化合物在现有技术中没有被公开过。



肽酮衍生物也是半胱氨酸蛋白酶抑制剂、尤其是钙蛋白酶抑制剂。例如，已知其中酮基是由吸电子基团例如 CF_3 活化的酮衍生物是丝氨酸蛋白酶抑制剂。对于半胱氨酸蛋白酶，具有通过 CF_3 或类似基团活化的酮的衍生物有很小活性或没有任何活性 (M. R. Angelastro 等人, J. Med. Chem. 1990, 33, 11-13)。令人惊奇的是，迄今为止，人们发现只有其中一方面 α -位离去基团引起不可逆抑制作用、并且另一方面羧酸衍生物活化酮基的酮衍生物是有效的钙蛋白酶抑制剂 (参见上述 M. R. Angelastro 等人的文献; W092/11850; W092/12140; W094/00095 和 W095/00535)。然而，迄今为止，据报道只有这些酮基酰胺和酮基酯的肽衍生物是有效的 (Zhaozhao Li 等人, J. Med. Chem. 1993, 36, 3472-80; S. L. Harbenson 等人, J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-29, 以及上述 M. R. Angelastro 等人的文献)。

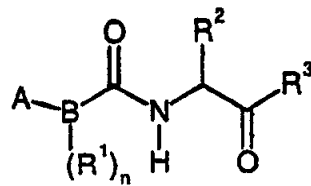
酮基苯甲酰胺已经在文献中公开过。因此，W0 91/09801、W0 94/00095 和 W0 92/11850 中已经描述了酮基酯 $\text{PhCO-Abu-COOCH}_2\text{CH}_3$ 。然而，在 M. R. Angelastro 等人., J. Med. Chem. 1990, 33, 11-13 中，发现类似的苯基衍生物 $\text{Ph-CONH-CH(CH}_2\text{Ph)-CO-COCOOCH}_3$ 是弱的钙蛋白酶抑制剂。J. P. Burkhardt, Tetrahedron Lett., 1988, 3433-36 中也描述了该衍生物。然而，鉴于此人们从来没有研究过取代苯甲酰胺的重要性。

在很多治疗中，例如中风的治疗中，活性化合物是静脉内给药的，例如以输液形式给药。鉴于此，需要提供在水中具有足够溶解度的钙蛋白酶抑制剂来制备输液。然而，许多现有技术中的钙蛋白酶抑制剂的缺点是在水中的溶解度很小或根本不溶解，因此不适于静脉内给药。这种活性物质只能与可促进其在水中溶解的辅助物质一起给药 (参见 R. T. Bartus 等人, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1994, 14, 537-544)。然而，这些辅助物质例如聚乙二醇通常具有副作用，或实际上不能耐受。因此无需辅助物质即可溶于水的非肽类钙蛋白酶抑制剂具有显著优点。这类抑制剂在现有技术中没有描述过，并因此是新的。

本发明描述了取代的非肽醛、酮基羧酸酯和酮基酰胺衍生物。这些化合物是新的，并且通过合并上刚性结构片段而令人惊奇地表现出

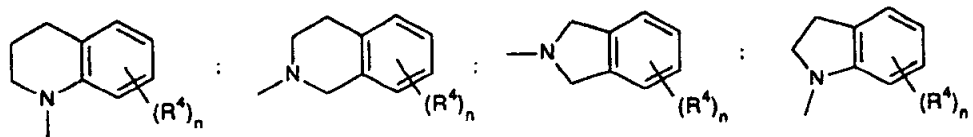
获得半胱氨酸蛋白酶、例如钙蛋白酶的有效非肽类抑制剂的可能性。此外，所有本发明通式 I 化合物都具有至少一个脂肪胺基团，因此可与酸形成盐。大量这些物质能在水中表现出溶解性，例如在 pH = 4-5 时能形成 0.5% 溶液，结果使化合物具有静脉内给药例如中风治疗所需的静脉内给药所必需的特征。

5 本发明涉及通式 I 酰胺、其互变异构体和异构体、可能的对映异构体和非对映异构体、以及可能的生理可接受盐，



10 其中各变量具有下述含义：

A 代表稠合环，例如

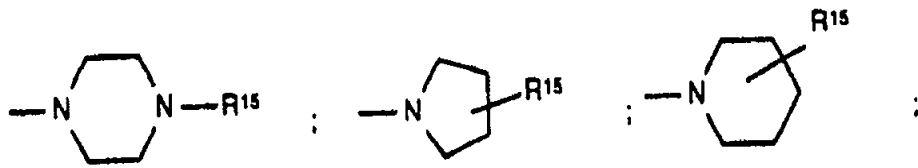


B 是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基 (pyrazyl)、哒嗪基、喹啉基、喹啉基 (quinazyl)、喹喔啉基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、咪唑基和吡咯基，

15 R¹ 是氢、支链或直链 C₁-C₆-烷基、支链或直链 O-C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-链烯基、C₂-C₆-链炔基、C₁-C₆-烷基苯基、C₂-C₆-链烯基苯基、C₂-C₆-链炔基苯基、OH、Cl、F、Br、I、CF₃、NO₂、NH₂、CN、COOH、COO-C₁-C₄-烷基、NHCO-C₁-C₄-烷基、NHCO-苯基、CONHR¹¹、NHSO₂-C₁-C₄-烷基、NHSO₂-苯基、SO₂-C₁-C₄-烷基、和 SO₂-苯基，

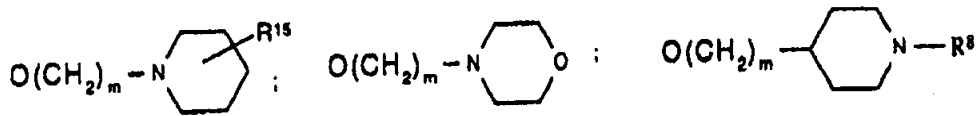
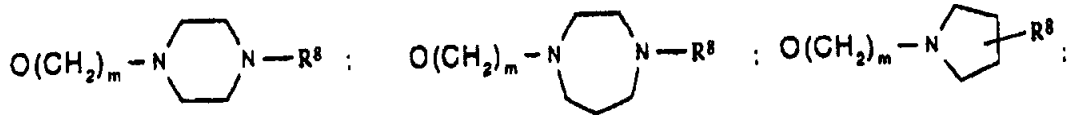
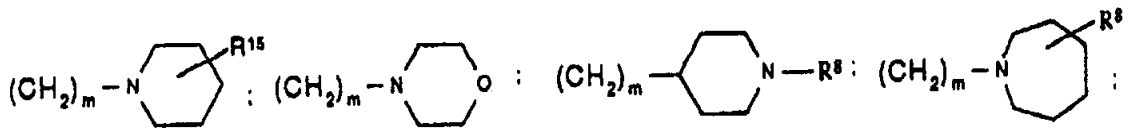
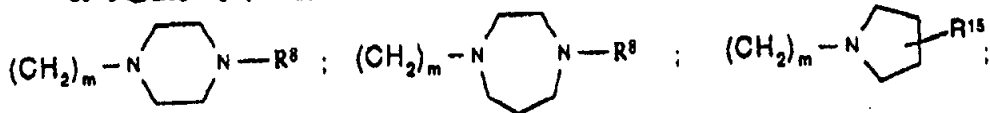
R² 是可携带苯基、环己基、吡啶基、噻吩基、咪唑基或萘基环的支链或直链 C₁-C₆-烷基，其中所述环被最多 2 个 R¹ 基团取代，

R³ 是氢、COOR⁵ 和 CO-Z，其中 Z 是 NR⁶R⁷ 和



和

R^4 是氢或 $(CH_2)_mNR^8R^9$ 、 $O(CH_2)_mNR^8R^9$ 或



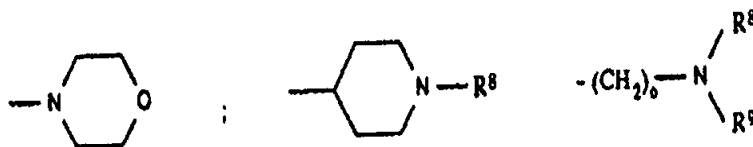
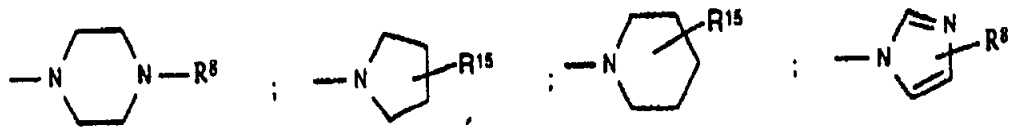
5

和

R^5 是可被苯基环取代的直链或支链 C_1-C_6 -烷基，其中所述苯基环可被 1 个或 2 个 R^{10} 基团取代，

R^6 是氢或支链或直链 C_1-C_6 -烷基，

10 R^7 是氢、或支链或直链 C_1-C_6 -烷基，所述烷基可被可携带 R^{10} 基团的苯基或吡啶环取代，或者被

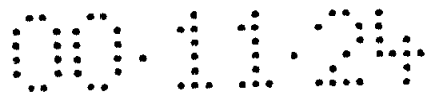


取代，

15 R^8 是可被苯基环取代的直链或支链 C_1-C_6 -烷基，其中所述苯基环可被 1 个或 2 个 R^{10} 基团取代，

R^9 是可被苯基环取代的直链或支链 C_1-C_6 -烷基，其中所述苯基环可被 1 个或 2 个 R^{10} 基团取代，

R^{10} 可以是氢、支链或直链 C_1-C_4 -烷基、 $-O-C_1-C_4$ -烷基、OH、Cl、



F、Br、I、CF₃、NO₂、NH₂、CN、CONH₂、COOH、COO-C₁-C₄-烷基、-NHCO-C₁-C₄-烷基、-NHCO-苯基、-NHSO₂-C₁-C₄-烷基、-NHSO₂-苯基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、和-SO₂-苯基，

R¹¹ 是氢或支链或直链 C₁-C₆-烷基，

5 R¹⁵ 是氢或具有 R⁸ 的含义，

m 是 1、2、3、4、5 或 6，

n 是 0、1 或 2，且

o 是 0、1、2、3 或 4。

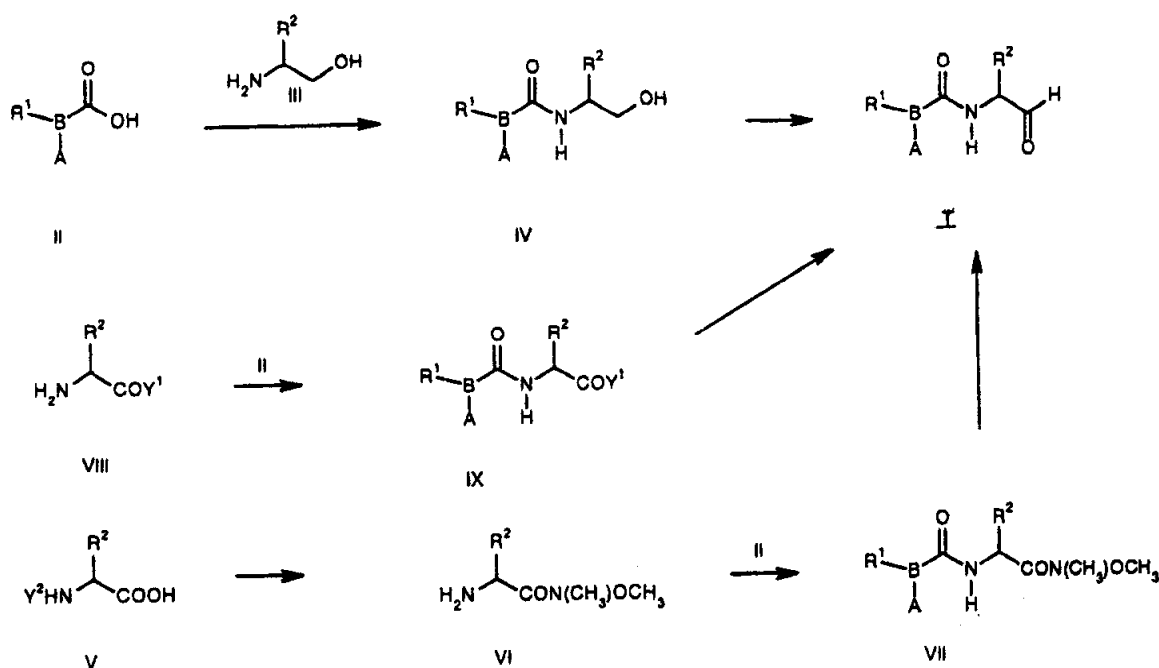
10 式 I 化合物可以作为外消旋体、对映异构纯化合物或非对映异构体使用。如果需要对映异构纯化合物，可通过例如用适当的旋光性碱或酸将式 I 化合物或其中间体进行常规外消旋体拆分来获得对映异构纯化合物。另一方面，对映异构化合物可通过使用市售化合物例如旋光性氨基酸如苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸来制得。

15 本发明还涉及式 I 化合物的内消旋体或互变异构体，例如其中式 I 上的醛或酮基呈烯醇互变异构体的式 I 化合物。

20 本发明还包括式 I 化合物的生理可接受盐，所述盐可通过将通式 I 化合物与适当酸或碱反应来制得。适当酸和碱的实例列在 Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in Drug Research], 1966, Birkhäuser Verlag, Vol. 10, pp. 224-285 中。这些酸和碱包括例如盐酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、磷酸、甲磺酸、乙酸、甲酸、马来酸、富马酸等，和氢氧化钠、氢氧化锂、以及氢氧化钾等。

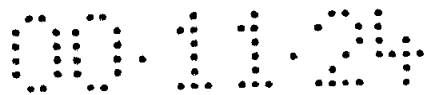
本发明酰胺 I 可依据在合成方案 1 中概述的多种方法制得。

合成方案 1



将羧酸 II 与适当氨基醇 III 连接以形成相应的酰胺 IV。在该反
 5 应中使用在 C. R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*,
 VCH Publisher, 1989, pages 972 ff. 或 Houben-Weyl, *Methoden der
 organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]*, 4th Edition,
 E5, Chap. V 中描述的常规肽偶合方法。优选使用其中羧基 COOH 被
 转化成 COL 的 II 的“活化”酸衍生物。L 是离去基团例如 Cl、咪唑
 10 和 N-羟基苯并三唑。然后将该活化酸与胺反应以生成酰胺 IV。该反
 应在无水、惰性有机溶剂例如二氯甲烷、四氢呋喃和二甲基甲酰胺中
 于 -20 - +25°C 温度下进行。

可将这些醇衍生物 IV 氧化以生成本发明醛衍生物 I。可采用多种
 常规氧化反应 (参见 C. R. Larock, *Comprehensive Organic
 15 Transformations*, VCH Publisher, 1989, page 604 ff.)，例如
 Swern 氧化和类 Swern 氧化 (T. T. Tidwell, *Synthesis*, 1990,
 857-70)、使用次氯酸钠/TEMPO 进行氧化 (上文中 S. L. Harbenson
 等人的文献)、或 Dess-Martin 氧化 (J. Org. Chem. 1983, 48,
 4155)。根据所采用的方法 (参见上述文献)，优选在惰性非质子传
 20 递溶剂例如二甲基甲酰胺、四氢呋喃或二氯甲烷中用氧化剂例如



DMSO/吡啶 \times SO_3 或 DMSO/草酰氯于 $-50 - +25^\circ\text{C}$ 温度下进行该氧化反应。

或者，可将羧酸 II 与氨基异羟肟酸衍生物 VI 反应以生成苯甲酰胺 VII。然后用与制备 IV 相同的方式进行该反应。异羟肟酸衍生物 VI 可通过将保护的氨基酸 V 与羟基胺反应而制得。在该制备中，也使用已经描述过的酰胺制备方法。通过常规方法，例如用三氟乙酸除去保护基 Y^2 ，例如 Boc。可通过还原将所得酰氨基异羟肟酸 VII 转化成本发明醛 I。例如，在 $-60 - 0^\circ\text{C}$ 、在惰性溶剂例如四氢呋喃或乙醚中使用氯化锂铝作为还原剂来进行还原。

在与后一方法类似的方法中，还可以制备同样可通过还原而转化成本发明醛 I 的羧酸或羧酸衍生物，例如酯 IX ($\text{Y}^1 = \text{OR}'$ 、 SR')。C. R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publisher, 1989, page 619-26 中描述了这些方法。

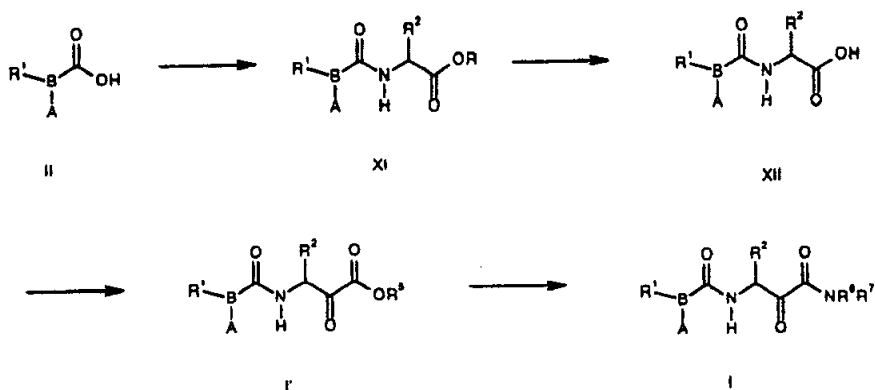
携带酮基酰胺或酮基酯基团的新的杂环取代酰胺 I 可依据在合成方案 2 和 3 中概述的多种方法制得。

适当时，可在室温或高温下、例如在 $25 - 100^\circ\text{C}$ ，在水介质或水与有机溶剂如醇和四氢呋喃的混合物中，用酸或碱例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾将羧酸酯 IIa 转化成酸 II。

采用常规条件，例如在 Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie [Methods in Organic Chemistry]*, 4th Ed., E5, Chap. V 和 C. R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publisher, 1989, Ch. 9 中描述的常规条件，将这些酸 II 与 α -氨基酸衍生物连接。

例如，将羧酸 II 转化成“活化的”酸衍生物 IIb = Y-COL ，其中 L 是离去基团例如 Cl、咪唑和 N-羟基苯并三唑，然后通过加入氨基酸衍生物 $\text{H}_2\text{N-CH}(\text{R}^2)\text{-COOR}$ 将这些活化的酸衍生物转化成衍生物 XI。该反应在无水、惰性溶剂例如二氯甲烷、四氢呋喃和二甲基甲酰胺中于 $-20 - +25^\circ\text{C}$ 温度下进行。

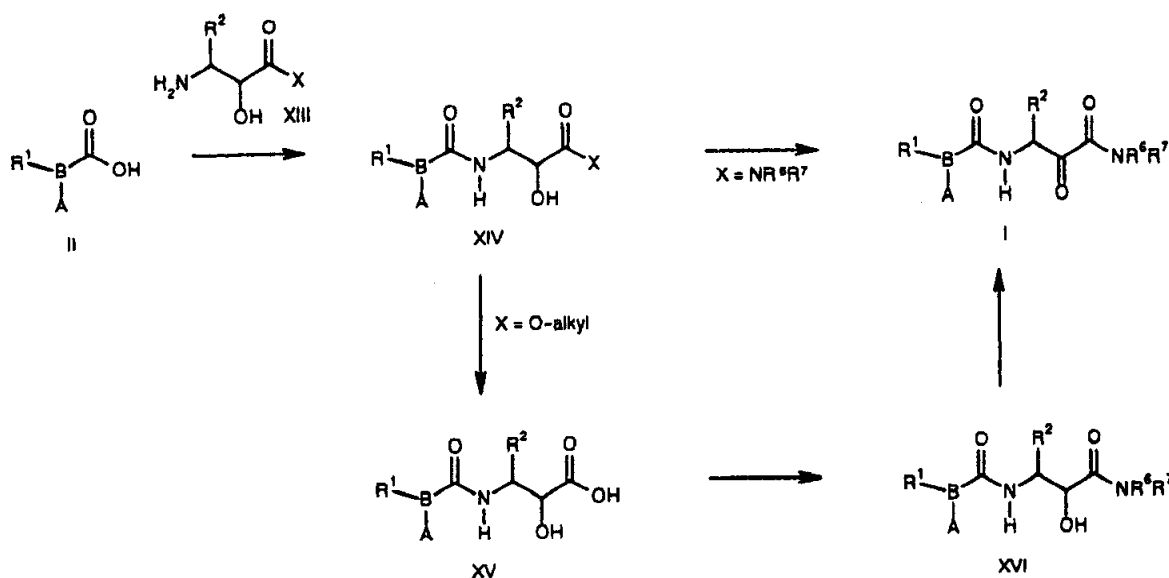
合成方案 2



通过与上述水解相似的方式，将通常是酯的衍生物 XI 转化成酮基羧酸 XII。酮基酯 I' 是在与 Dakin-West 反应类似的反应中，使用 Zhaozhao Li 等人，*J. Med. Chem.*, 1993, 36, 3472-80 的方法制得的。在该方法中，将羧酸例如 XII 与草酸单酯酰氯在溶剂例如四氢呋喃中于高温下（50-100℃）反应，然后将所得产物与碱例如乙醇钠在乙醇中于 25-80℃ 温度下反应，以生成本发明酮基酯 I'。可如上所述将所得酮基酯 I' 例如水解，以生成本发明酮基羧酸。

还可采用类似于 Zhaozhao Li 等人（参见上文）的方法转化成酮基苯甲酰胺 I。在惰性溶剂例如二氯甲烷中于室温下，使用路易斯酸催化剂例如三氯化硼合乙醚、通过加入 1,2-乙烷二硫醇将 I' 中的酮基保护，形成了二噻烷。在极性溶剂例如醇中于 0-80℃ 温度下将这些衍生物与胺反应，以形成酮基酰胺 I（ $R^3 = \text{CONR}^6\text{R}^7$ ）。

合成方案 3



合成方案 3 中描述了另一方法。采用常规肽偶合方法（参见上文
5 中的 Houben-Weyl），将酮基羧酸 II 与氨基羟基羧酸衍生物 XIII 反
应（对于 XIII 的制备，参见 S. L. Harbenson 等人，J. Med. Chem.
1994, 37, 2918-29 或 J. P. Burkhardt 等人，Tetrahedron Lett.
1988, 29, 3433-3436），形成了酰胺 XIV。可将这些醇衍生物 XIV
氧化，以生成本发明酮基羧酸衍生物 I。可采用多种常规氧化反应（参
10 见 C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH
Publisher, 1989, page 604 ff.），例如 Swern 氧化和类 Swern 氧
化，优选在溶剂例如二氯甲烷或四氢呋喃中、适当时加入二甲亚砜，
用二甲亚砜/吡啶 × SO₃ 复合物于室温或 -50 - +25 °C 温度下进行该氧
化反应（T. T. Tidwell, Synthesis, 1990, 857-70），或用次氯酸
15 钠/TEMPO 进行氧化（参见上文中的 S. L. Harbenson 等人）。

当 XIV 是 α-羟基酯（X = O-烷基）时，可用与上述方法类似的方法，
但优选在水/四氢呋喃混合物中于室温下用氢氧化锂将这些酯水解，
以生成羧酸 XV。其它酯或酰胺 XVI 是通过在上述偶合条件下将醇
或胺反应而制得的。可再一次将醇衍生物 XVI 氧化，以生成本发明酮
20 基羧酸衍生物 I。

上文中已描述过一些羧酸酯 II 的制备；其它羧酸酯 II 是用常规
化学方法制得的。

A-B 键是通过在 DMF、THF 或 BuOH 中、在碳酸钾和 18-冠-6 存在下，将卤代芳香化合物与相应的胺反应形成的。二烷基氨基烷基取代基是通过在硼氢化合物、例如 BH_3 -吡啶复合物或 NaBH_3CN 存在下，用相应的胺将醛衍生物还原胺化而获得的 (A. F. Abdel-Magid, C. A. Maryanoff, K. G. Carson, *Tetrahedron Lett.* 10990, 31, 5595; A. E. Moormann, *Synth. Commun.* 1993, 23, 789)。

本发明杂环取代酰胺 I 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂，尤其是半胱氨酸蛋白酶例如钙蛋白酶 I 和 II 以及组织蛋白酶 B 和 L 的抑制剂。

已经用文献中记载的常规酶测试法测定了杂环取代酰胺 I 的抑制作用，以酶活性被抑制 50% 时所测定的抑制剂浓度 (IC_{50}) 作为作用标度。以该方式测定酰胺 I 抑制钙蛋白酶 I、钙蛋白酶 II 和组织蛋白酶 B 的作用。

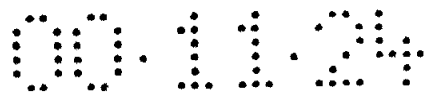
组织蛋白酶 B 测试

按照类似于 S. Hasnain 等人, *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 235-40 的方法测定组织蛋白酶 B 抑制作用。

将用抑制剂和 DMSO 制得的 2 μL 抑制剂溶液 (终浓度: 100 μM - 0.01 μM) 加到 88 μL 组织蛋白酶 B (得自人肝脏的组织蛋白酶 B (Calbiochem), 在 500 μM 缓冲液中稀释至 5 单位) 中。将该混合物在室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 预培养 60 分钟, 然后通过加入 10 μL 10 mM Z-Arg-Arg-pNA (在含有 10% DMSO 的缓冲液中) 来启动反应。用微量滴定板读数计在 405 nm 监视反应 30 分钟。然后由最大梯度确定 IC_{50} 。

钙蛋白酶 I 和 II 测试

在含有组合物 50 mM tris-HCl、0.1 M NaCl、1 mM 二硫苏糖醇、0.11 mM CaCl_2 、pH 为 7.5 的缓冲液中, 用荧光钙蛋白酶底物 Suc-Leu-Tyr-AMC (溶于 DMSO 中, 浓度为 25 mM, Bachem/Switzerland) 测定钙蛋白酶抑制剂的抑制特性。从红细胞中分离出人 μ -钙蛋白酶, 经过几个色谱法纯化步骤 (DEAE-琼脂糖, 苯基琼脂糖, Superdex 200 和 Blue Sepharose) 之后, 获得了纯度 > 95% 的酶, 其中该酶的纯度是通过 SDS-PSGE、Western 印迹分析和 N-末端序列分析测定的。在 Spex-Fluorolog 荧光计中于 $\lambda_{\text{ex}} = 380 \text{ nm}$ 和 $\lambda_{\text{em}} = 460 \text{ nm}$ 处测定裂解产物 7-氨基-4-甲基香豆素 (AMC) 的荧光度。在 60 分钟的测定期间内, 底物的裂解与时间呈线性关系, 并且如果测试是在 12 $^{\circ}\text{C}$ 进行的



话，钙蛋白酶的自动催化活性很低。将抑制剂和钙蛋白酶底物以 DMSO 溶液形式加到该测试混合物中，其中 DMSO 的终浓度不能超过 2%。

在一次测试中，将 10 μ l 底物（终浓度为 250 μ M）和 10 μ l μ -钙蛋白酶（终浓度为 2 μ g/ml，即 18 nM）依次加到含有缓冲液的 1 ml 比色杯中。测定 15 - 20 分钟钙蛋白酶介导的底物裂解。然后加入 10 μ l 抑制剂（50 - 100 μ M 的 DMSO 溶液），测定 40 分钟对裂解的抑制。

K_i 值是依据可逆抑制的经典公式确定的：

（酶学方法） $K_i = I / (v_0/v_i) - 1$ ；其中 I = 抑制剂浓度，

v_0 = 加入抑制剂前的初速度，

10 v_i = 平衡中的反应速度。

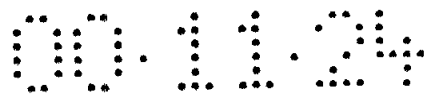
速度是由 $v = \text{AMC 释放} / \text{时间}$ ，即强度/时间计算的。

钙蛋白酶是细胞内半胱氨酸蛋白酶。为了阻止钙蛋白酶降解细胞内蛋白，钙蛋白酶抑制剂必须穿越细胞膜。有些已知的钙蛋白酶抑制剂例如 E64 和亮抑蛋白酶肽只能非常困难地越过细胞膜，因此，虽然它们是良好的钙蛋白酶抑制剂，但是在细胞内的作用很弱。人们的目标是发现能更好地穿过细胞膜的化合物。我们使用人血小板来确定钙蛋白酶抑制剂穿越膜的能力。

钙蛋白酶介导的血小板中酪氨酸激酶 pp60src 的降解

血小板活化后，酪氨酸激酶 pp60src 被钙蛋白酶裂解。Oda 等人 20 在 J. Biol. Chem., 1993, 268, 12603-12608 中描述了对此的详细研究。在该方面，据表明 calpeptin——一种钙蛋白酶抑制剂可阻止 pp60src 的裂解。我们按照在该出版文章中使用的方法测定了本发明化合物的细胞有效性。将用柠檬酸盐处理的新鲜人血以 200 g 的转速离心 15 分钟。收集富含血小板的血浆，并用血小板缓冲液（血小板 25 缓冲液：68 mM NaCl、2.7 mM KCl、0.5 mM $\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ 、0.24 mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ 、12 mM NaHCO_3 、5.6 mM 葡萄糖、1 mM EDTA、pH 7.4）进行 1:1 稀释。离心并用血小板缓冲液洗涤后，将血小板浓度调节至 10^7 个细胞/ml。在室温分离人血小板。

在该测试分析中，将分离的血小板（ 2×10^6 ）与不同浓度的抑制剂 30 剂（溶于 DMSO 中）在 37 $^\circ\text{C}$ 预培养 5 分钟。然后用 1 μ M 离子载体 A23187 和 5 mM CaCl_2 将血小板活化。培养 5 分钟后，以 13000 rpm 转速将血小板短暂离心，把血小板小丸置于 SDS 样本缓冲液中（SDS 样本缓



冲液: 20 mM Tris-HCl、5 mM EDTA、5 mM EGTA、1 mM DTT、0.5 mM PMSF、5 μ g 亮抑蛋白酶肽/ml、10 μ g 胃蛋白酶抑制剂/ml、10% 甘油和 1% SDS)。在 12% 凝胶中分离蛋白, 通过 Western 印迹法鉴定 pp60src 及其 52 kDa 和 47 kDa 裂解产物。使用购自 Biomol
5 Feinchemikalien (Hamburg) 公司的多克隆兔子抗-Cys-src (pp60^{src}) 抗体。用偶合有 HRP 的山羊第二代抗体 (Boehringer Mannheim, FRG) 检测该初生抗体。依据已知方法进行 Western 印迹测定。

通过光密度法定量测定 pp60src 的裂解, 所用对照是未活化血小板 (对照 1: 未裂解) 和用离子载体与钙处理的血小板 (对照 2: 相
10 当于 100% 裂解)。ED₅₀ 值是颜色反应的强度降低 50% 时抑制剂的浓度。

皮层神经元中谷氨酸盐诱导的细胞死亡

该测试是按照 Choi D. W., Maulucci-Gedde M. A. 和 Kriegstein A. R., “谷氨酸盐在皮层细胞培养物中的神经毒性”。J. Neurosci.
15 1989, 7, 357-368 中描述的方法进行的。

从 15 天大小的小鼠胚胎中把皮质解剖为两半, 通过酶处理 (胰蛋白酶) 分离到了独立细胞。将这些细胞 (神经胶质和皮层神经元) 接种到 24 孔板上。3 天 (涂布昆布氨酸 (laminin) 的培养板) 或 7 天 (涂布鸟氨酸的培养板) 后, 用 FDU (5-氟-2-去氧尿嘧啶核苷) 进行有丝分裂处理。将细胞培养 15 天后, 加入谷氨酸盐来诱导细胞死亡 (15 分钟)。除去谷氨酸盐后, 加入钙蛋白酶抑制剂。24 小时后, 通过测定细胞培养物上清液中的乳酸脱氢酶 (LDH) 来确定细胞损伤。
20

有人提出钙蛋白酶也在细胞程序死亡中起作用的假说 (M. K. T. Squier 等人, J. Cell. Physiol. 1994, 159, 229-237; T. Patel 等人, Faseb Journal 1996, 590, 587-597)。因此, 在人细胞系代表的另一模型中, 在钙离子载体存在下用钙诱导细胞死亡。钙蛋白酶抑制剂必须进入细胞内并抑制其中的钙蛋白酶以阻止所诱导的细胞死亡。
25

NT2 细胞中钙介导的细胞死亡

可在人细胞系 NT2 中, 在离子载体 A 23187 存在下, 用钙诱导细胞死亡。在实验前 20 小时, 将细胞以 10⁵ 个细胞/孔的量置于微量滴定板中。20 小时后, 在 2.5 μ M 离子载体和 5 μ M 钙存在下, 将细胞
30



与不同浓度的抑制剂培养。5 小时后，将 0.05 ml XTT (细胞增殖试剂盒 II, Boehringer Mannheim) 加到该反应混合物中。约 17 小时后，依据制造商的使用说明，用 SLT Easy Reader EAR 400 测定光密度。细胞死亡一半时的光密度是由不使用抑制剂、含有细胞、并且这些细胞是在或不在离子载体存在下培养的两个对照组计算的。

在很多神经性疾病或心理障碍中，都发生谷氨酸盐活性增加，并导致中枢神经系统 (CNS) 过度兴奋或毒性作用。谷氨酸盐通过多种受体介导其作用。其中有两种受体通过其特异性激动剂被划分为 NMDA 受体和 AMPA 受体。因此，这些谷氨酸盐介导作用的拮抗剂可用于治疗这些疾病，尤其是治疗神经变性疾病例如亨廷顿氏舞蹈病和帕金森氏病，低氧、缺氧和局部缺血后发生的神经毒害疾病，以及中风和创伤后发生的损伤，或用作抗癫痫剂 (参见 *Arzneim. Forschung* 1990, 40, 511-514; *TIPS*, 1990, 11, 334-338; *Drugs of the Future* 1989, 14, 1059-1071)。

15 抗兴奋性氨基酸诱导的脑过度兴奋的保护作用 (小鼠中的 NMDA 或 AMPA 拮抗作用)

脑内给予兴奋性氨基酸 EAA (兴奋性氨基酸)，结果诱导了严重的过度兴奋，导致动物 (小鼠) 在短时间内痉挛和死亡。可通过系统给予例如腹膜内给予作用于中枢神经系统的活性化合物 (EAA 拮抗剂) 来抑制这些症状。因为中枢神经系统中 EAA 受体的过度激活在多种神经性疾病的发病机制中起重要作用，所以可从已在体内证实的 EAA 拮抗作用得出这样的结论，即这种物质可用于治疗这些 CNS 疾病。为了测定这种物质的效力，通过提前腹膜内给予测试物质，确定 50% 动物的由给予固定剂量 NMDA 或 AMPA 引起的症状被消除时的 ED₅₀ 值。

25 本发明杂环取代酰胺 I 是半胱氨酸衍生物例如钙蛋白酶 I 和 II 以及组织蛋白酶 B 和 L 的抑制剂，因此可用于控制与钙蛋白酶或组织蛋白酶的酶活性增加有关的疾病。因此本发明酰胺 I 可用于治疗局部缺血、创伤、蛛网膜下出血和中风后发生的神经变性疾病，和神经变性疾病例如多发性梗塞性痴呆、阿尔茨海默氏病和亨廷顿氏舞蹈病，和癫痫，以及可用于治疗心脏局部缺血后的心脏损伤、肾局部缺血后的肾脏损伤、骨骼肌损伤、肌肉营养不良、由于平滑肌细胞增殖所导

致的损伤、冠状血管痉挛、脑血管痉挛、眼睛内障、和血管成形术后的血管再狭窄。此外，本发明酰胺 I 可用于肿瘤和肿瘤转移的化学治疗，并且可用于治疗其中白细胞介素-1 水平增加的疾病，例如炎症和风湿性疾病。

5 除了常规药物辅料以外，本发明药物制剂还含有治疗有效量的化合物 I。

对于局部外用给药，例如以粉剂、软膏剂或喷雾剂形式给药，制剂中活性化合物的浓度可以为常规浓度。按重量计，活性化合物的含量一般为 0.001 - 1%，优选为 0.001 - 0.1%。

10 对于内部给药，制剂以单次剂量给药。每单次剂量为 0.1 - 100 mg/kg 体重。根据所治疗疾病的类型和严重程度，每天给予一个或多个剂量的制剂。

根据所需的给药方式，本发明药物制剂含有除活性组分以外的常规赋形剂和稀释剂。对于局部外用给药制剂，可使用药物技术中的常规辅料例如乙醇、异丙醇、乙氧基化蓖麻油、乙氧基化氢化蓖麻油、聚丙烯酸、聚乙二醇、聚乙二醇硬脂酸酯、乙氧基化脂肪醇、石蜡油、凡士林和羊毛脂。对于内部给药制剂，合适辅料的实例是乳糖、丙二醇、乙醇、淀粉、滑石和聚乙烯吡咯烷酮。

20 本发明药物制剂还可含有抗氧化剂例如生育酚、叔丁基化甲氧酚以及丁基化羟基甲苯，矫味剂，稳定剂，乳化剂和润滑剂。

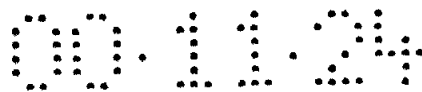
本发明药物制剂所含有的除活性组分以外的物质和在药物制剂制备中所使用的物质在毒理学方面是无害的，并且与活性化合物相配伍。本发明药物制剂是以常规方法制得的，例如通过将活性化合物与其它常规赋形剂和稀释剂混合而制得。

25 本发明药物制剂可以通过多种给药途径给药，例如口服给药，非胃肠道给药例如通过输注的静脉内给药、皮下给药、腹膜内给药，和局部给药。因此可采用的剂型有片剂、乳剂、输液、注射液、糊剂、软膏剂、凝胶剂、霜剂、洗剂、粉剂和喷雾剂。

实施例

30 实施例 1

2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)烟[N-(1-氨基甲酰基-1-氧代-3-苯基丙-2-基)]酰胺



a) 2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)烟酸乙酯

在搅拌下, 将 4.0 g (19.4 mmol) 2-氯烟酸乙酯与 3.2 g (19.4 mmol) 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉盐酸盐以及 5.36 g 碳酸钾一起在 50 ml DMF 中于 110℃ 加热 3 小时。然后加入水, 用乙醚萃取该混合物; 然后将乙醚相用氯化铵洗涤, 干燥并蒸发。通过色谱法 (硅胶/庚烷-乙酸乙酯 20-1) 纯化粗产物, 获得了 4.8 g (87%) 产物。

b) 2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)烟酸

在煮沸温度下用 2 N 氢氧化钠溶液和乙醇将 4.8 g 中间体 1a 水解 (2 小时)。将该混合物用水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取; 用乙酸将水相酸化至 pH 4-5。抽滤出所得沉淀, 并用乙酸乙酯再一次萃取水相, 总共获得了 3.3 g (81%) 产物。熔点为 150-152℃。

c) 2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)烟 [N-(1-氨基甲酰基-1-醇-3-苯基丙-2-基)]酰胺

在 0℃, 首先将 1.65 g (6.5 mmol) 中间体 1c 与 1.0 ml (7.2 mmol) 三乙胺和 0.88 g (6.5 mmol) 1-羟基-1H-苯并三唑 (HOBT) 置于 50 ml DMF 中, 然后加入 1.5 g (6.5 mmol) 3-氨基-2-羟基-4-苯基丁酰胺盐酸盐、2.7 ml (19.5 mmol) 三乙胺和 1.37 g (7.2 mmol) N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDC)。将该混合物在室温搅拌过夜后, 加入水和乙醚, 抽滤出固体, 获得了 2.4 g (85%) 产物。

熔点: 237-239℃

d) 2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)烟 [N-(1-氨基甲酰基-1-氧代-3-苯基丙-2-基)]酰胺

在 0℃, 将 1.3 g (3.0 mmol) 中间体 1c 与 1.9 ml (13.6 mmol) 三乙胺溶于 30 ml DMSO 中, 然后加入 1.92 g (12 mmol) 吡啶-SO₂ 复合物。将该混合物搅拌过夜后, 加入碳酸氢钠溶液, 将该混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。合并乙酸乙酯相, 干燥, 蒸发, 将残余物与二氯甲烷搅拌; 抽滤出固体, 并真空干燥。

产量: 400 mg (产率为理论产率的 31%)

熔点: 163-165℃

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6): $\delta = 2.8-3.2$ (6H), 4.3 (2H), 5.4 (1H), 6.8-7.5 (11 H), 7.8-8.1 (3H), 9.0 (1H) ppm.

以类似方式制备实施例 2-5.

实施例 2

- 5 2-(1, 2, 3, 4-四氢-6, 7-二甲氧基异喹啉-2-基)烟[N-(1-氨基甲酰基-1-氧代-3-苯基丙-2-基)]酰胺

熔点: 214 - 216 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6) : $\delta = 2.7-3.5$ (6H), 3.8 (6H), 4.3 (2H), 5.5 (1H), 6.7-7.5 (9H), 7.9-8.1 (2H), 9.0 (1H) ppm.

10 实施例 3

- 2-(1, 2, 3, 4-四氢-6, 7-二甲氧基异喹啉-2-基)烟[N-(1-氨基甲酰基-1-氧代己-2-基)]酰胺

熔点: 182 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6): $\delta = 0.9-1.8$ (9H), 2.8 (2H), 3.5-3.7 (8H), 4.3 (2H), 5.1 (1H), 6.7-6.9 (3H), 7.7-8.2 (4H), 9.0 (1H) ppm.

15

实施例 4

- 2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)苯甲[N-(1-氨基甲酰基-1-氧代-3-苯基丙-2-基)]酰胺

熔点: 156 - 158 $^{\circ}\text{C}$

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6): $\delta = 2.3-3.2$ (6H), 4.0-4.3 (2H), 5.3 (1H), 6.9-8.0 (15H), 10.0 (1H) ppm.

实施例 5

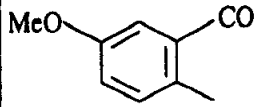
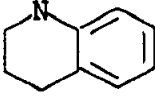
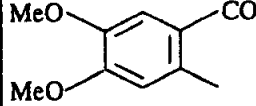
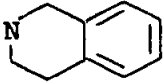
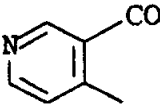
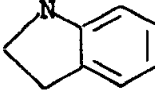
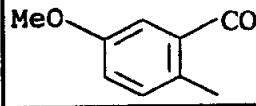
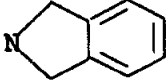
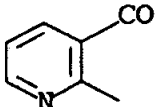
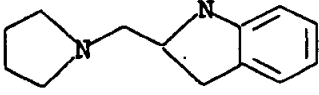
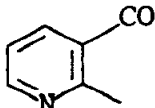
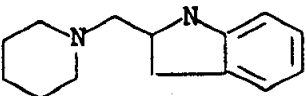
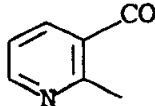
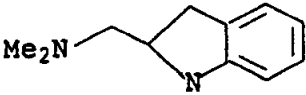
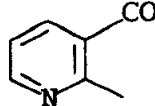
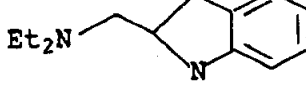
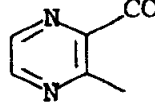
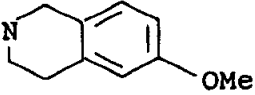
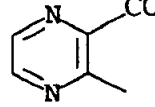
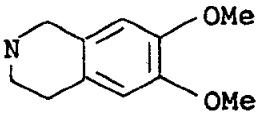
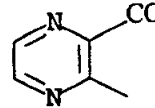
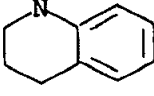
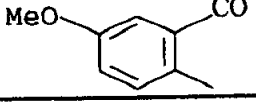
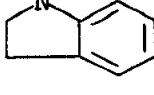
- 4-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)烟[N-(1-氨基甲酰基-1-氧代-3-苯基丙-2-基)]酰胺

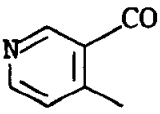
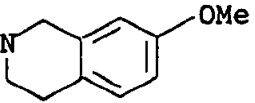
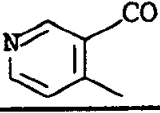
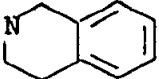
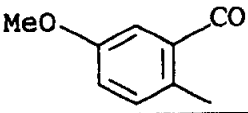
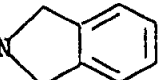
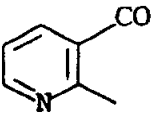
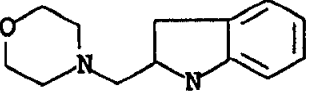
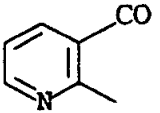
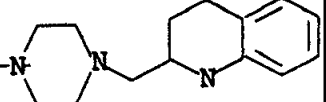
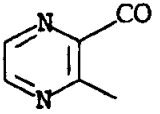
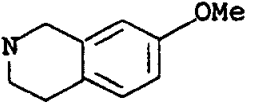
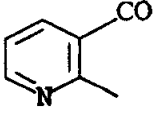
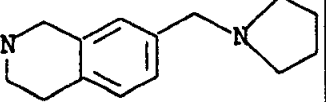
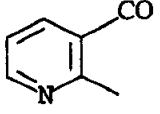
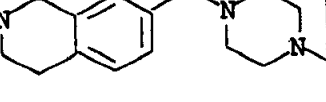
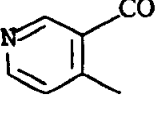
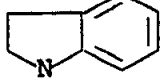
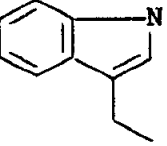
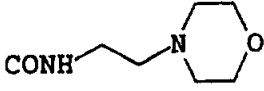
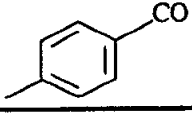
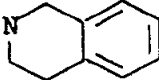
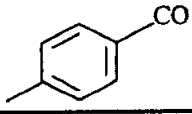
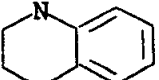
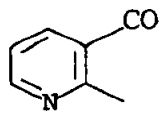
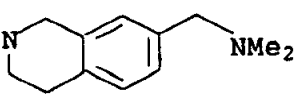
25 熔点: 160 - 162 $^{\circ}\text{C}$

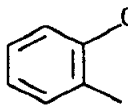
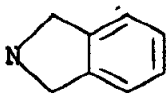
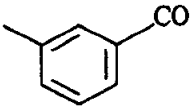
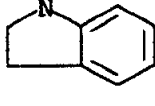
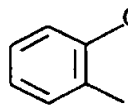
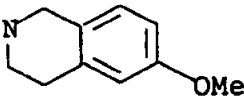
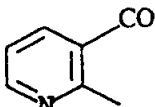
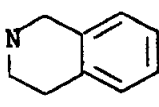
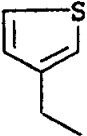
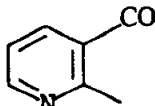
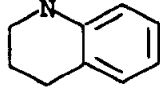
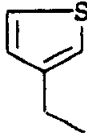
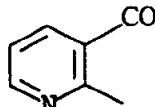
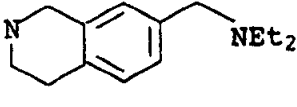
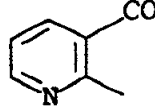
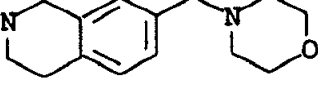
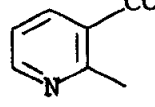
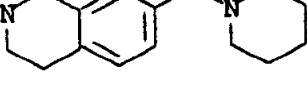
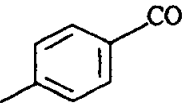
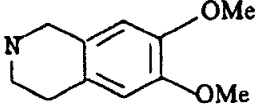
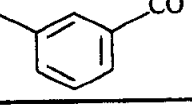
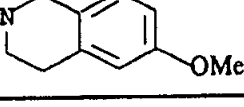
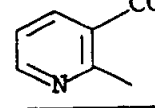
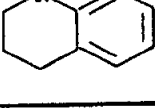
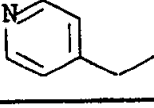
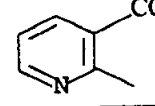
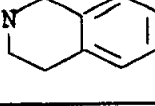
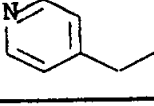
001124

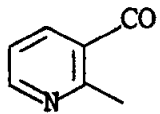
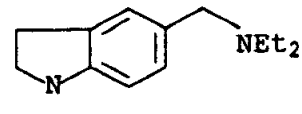
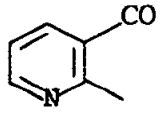
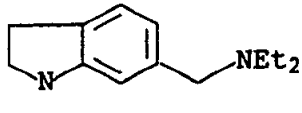
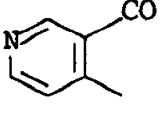
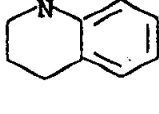
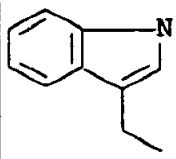
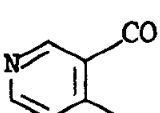
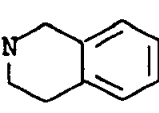
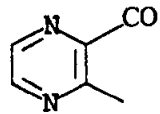
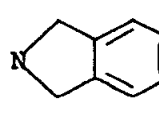
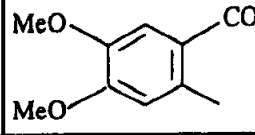
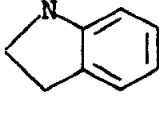
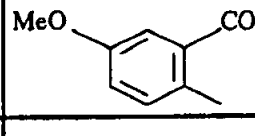
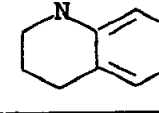
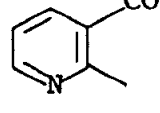
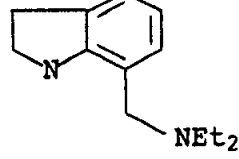
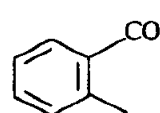
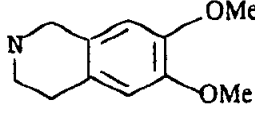
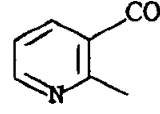
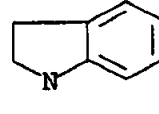
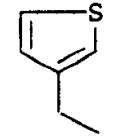
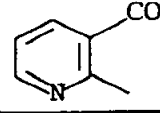
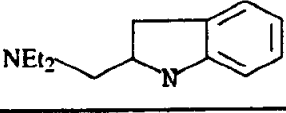
^1H NMR (DMSO- D_6): $\delta = 2.7-3.5$ (6H), $4.2-4.5$ (2H), 5.5 (1H),
 $7.0-7.4$ (11H), $7.9-8.1$ (3H), 9.1 (1H) ppm.

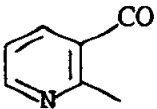
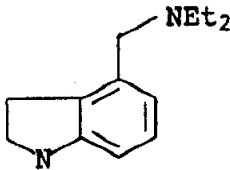
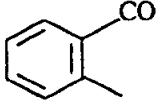
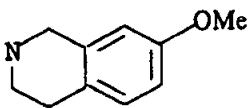
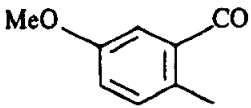
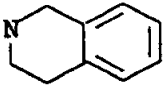
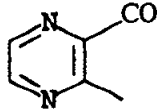
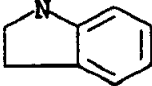
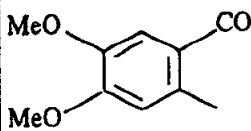
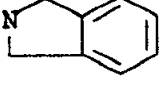
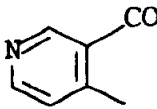
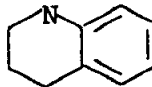
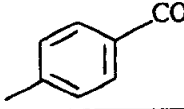
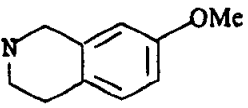
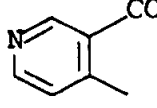
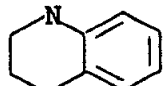
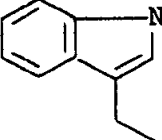
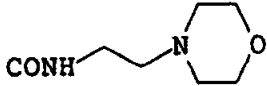
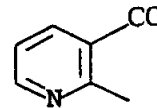
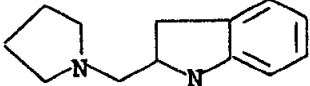
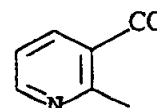
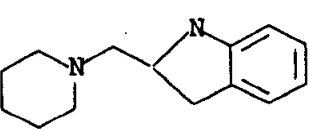
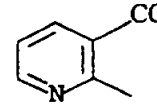
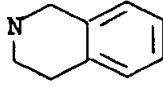
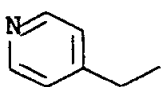
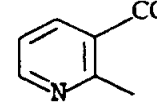
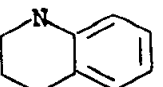
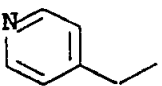
其它实施例列在下表中 (实施例 1 - 250) .

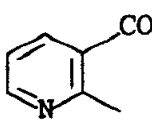
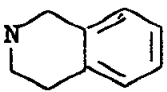
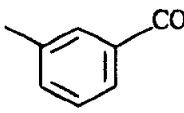
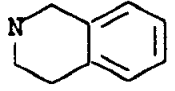
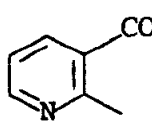
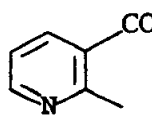
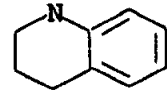
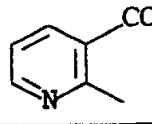
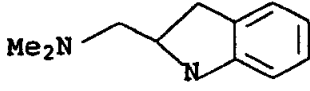
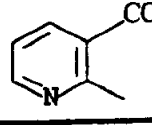
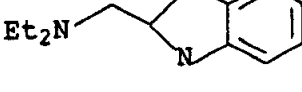
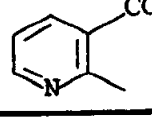
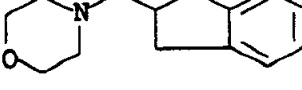
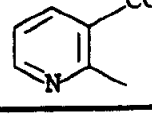
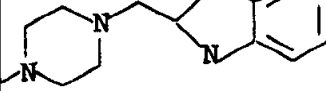
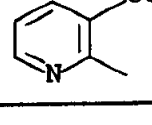
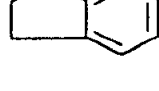
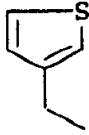
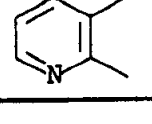
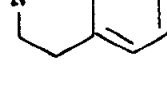
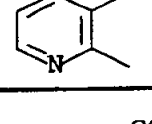
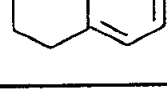
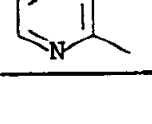
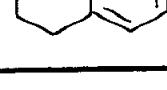
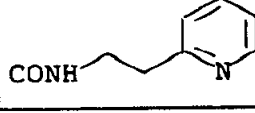
No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
1			Bn	CONH ₂
2			Bn	H
3			Bn	CONH ₂
4			Bn	CONH ₂
5			nBu	CONH ₂
6			Bn	H
7			nBu	CONH ₂
8			nBu	H
9			Bn	H
10			Bn	H
11			Bn	H
12			Bn	H

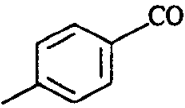
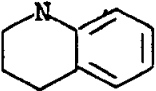
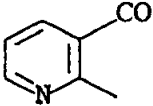
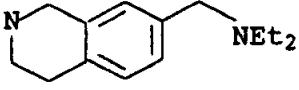
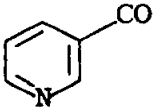
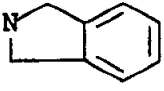
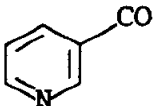
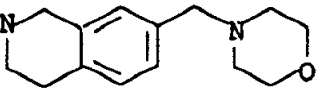
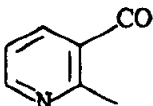
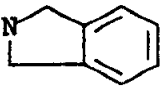
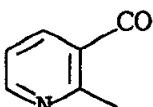
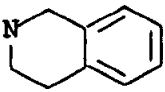
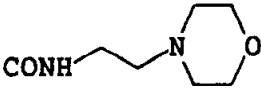
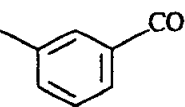
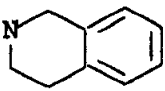
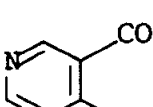
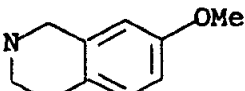
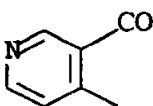
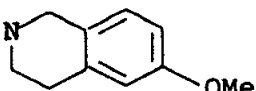
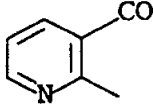
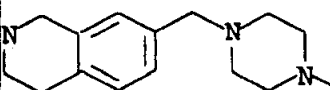
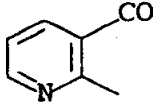
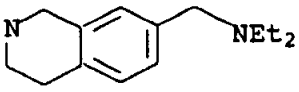
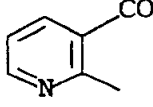
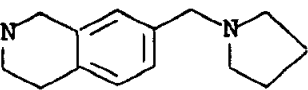
No.	$(R^1)_n$ -B-CO	A	R ²	R ³
13			Bn	CONH ₂
14			Bn	CONH ₂
15			Bn	H
16			nBu	CONH ₂
17			CH ₂ CHex	CONH ₂
18			Bn	CONH ₂
19			Bn	H
20			nBu	CONH ₂
21				
22			Bn	H
23			Bn	CONH ₂
24			nBu	H

No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
25			Bn	CONH ₂
26			Bn	H
27			Bn	CONH ₂
28				CONH ₂
29				CONH ₂
30			CH ₂ CHex	H
31			Bn	CONH ₂
32			Bn	H
33			Bn	H
34			Bn	CONH ₂
35				CONH ₂
36				H

No.	(R ¹) _n -B-CO	A	R ²	R ³
37			Bn	H
38			Bn	CONH ₂
39				CONH-CH ₂ -CH ₂ -NEt ₂
40			Bn	H
41			Bn	CONH ₂
42			Bn	H
43			Bn	H
44			Bn	CONH ₂
45			Bn	H
46				H
47			Bn	CONH ₂

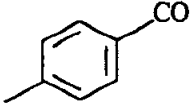
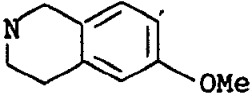
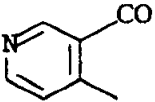
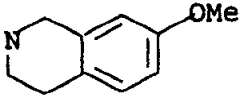
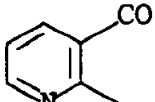
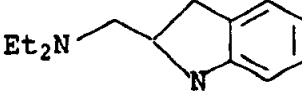
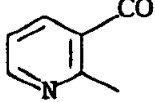
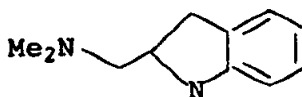
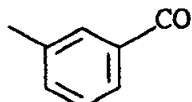
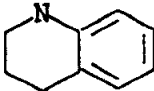
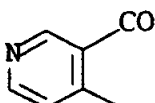
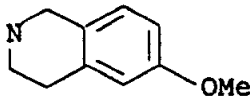
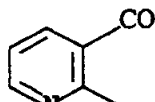
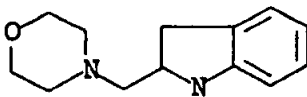
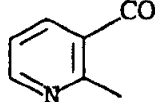
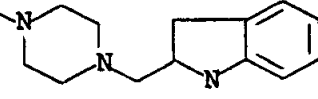
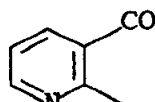
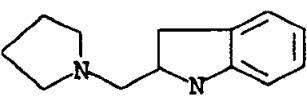
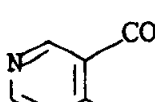
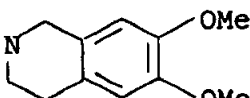
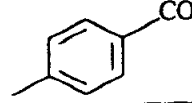
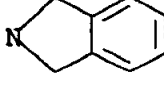
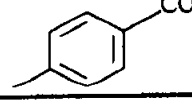
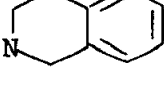
No.	$(R^1)_n$ -B-CO	A	R ²	R ³
48			Bn	H
49			Bn	CONH ₂
50			Bn	H
51			Bn	CONH ₂
52			Bn	H
53			Bn	CONH ₂
54			Bn	H
55				
56			CH ₂ cHex	H
57			CH ₂ cHex	CONH ₂
58				H
59				CONH ₂

No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
60			cHexCH ₂	H
61			Bn	CONH ₂
62			nBu	CONH ₂
63			Bn	CONH ₂
64			Bn	CONH ₂
65			CH ₂ cHex	H
66			Bn	H
67			CH ₂ cHex	H
68				CONH ₂
69			nBu	CONH ₂
70			cHexCH ₂	H
71			Bn	

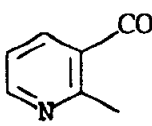
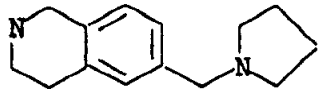
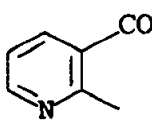
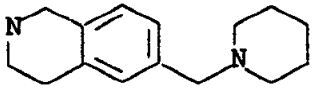
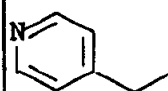
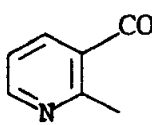
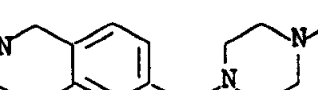
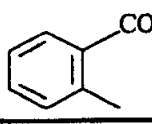
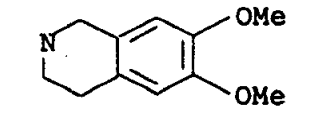
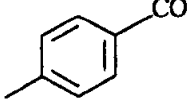
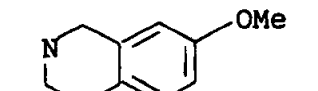
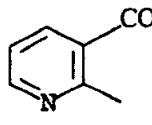
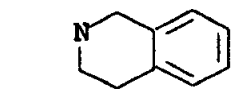
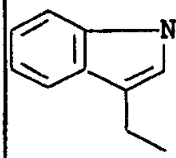
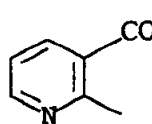
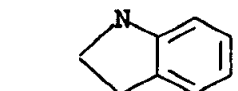
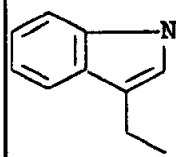
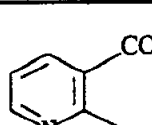
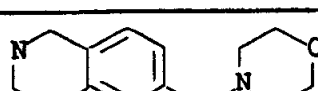
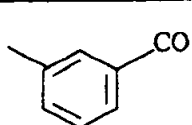
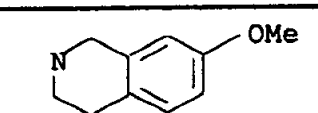
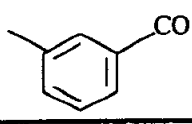
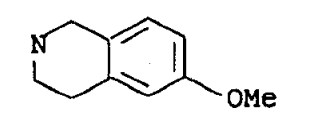
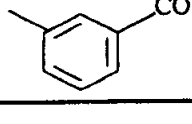
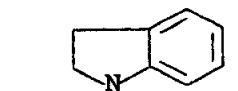
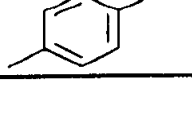
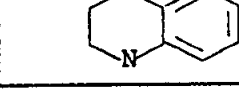
No.	$(R^1)_n$ -B-CO	A	R ²	R ³
72			Bn	H
73			Bn	CONH ₂
74			nBu	H
75			Bn	H
76			cHexCH ₂	CONH ₂
77			Bn	
78			Bn	H
79			Bn	H
80			Bn	CONH ₂
81			Bn	H
82			nBu	H
83			Bn	CONH ₂

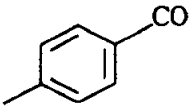
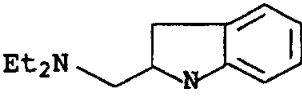
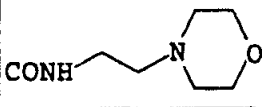
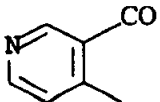
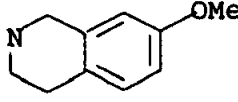
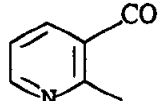
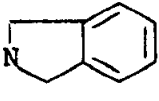
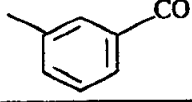
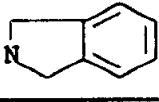
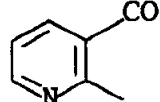
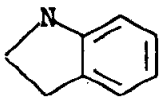
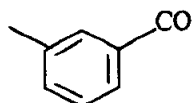
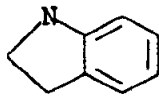
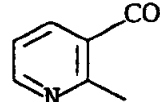
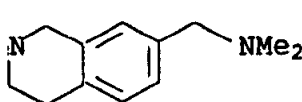
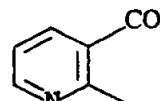
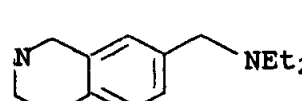
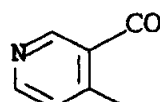
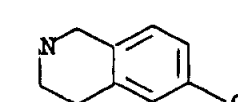
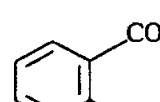
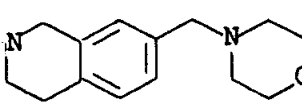
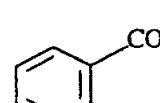
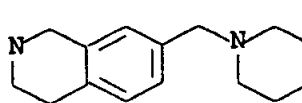
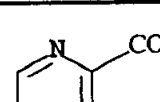
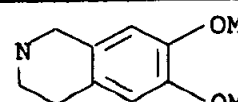
No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
84			Bn	CONH ₂
85			nBu	H
86			Bn	CONH ₂
87			cHexCH ₂	CONH ₂
88			Bn	CONH ₂
89			cHexCH ₂	H
90			Bn	H
91			Bn	CONH ₂
92			Bn	H
93			Bn	H
94			Bn	CONH ₂
95			Bn	CONH ₂

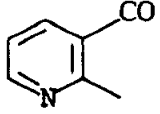
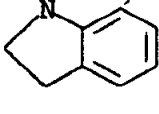
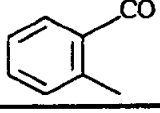
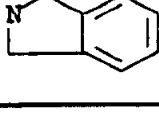
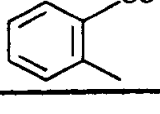
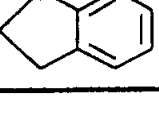
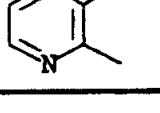
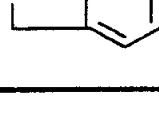
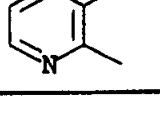
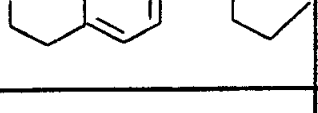
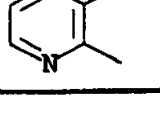
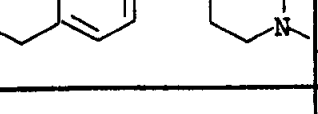
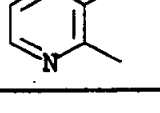
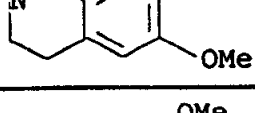
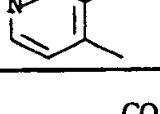
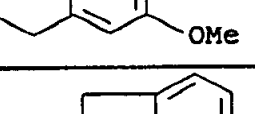
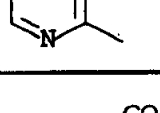
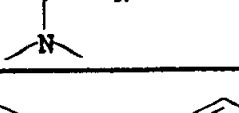
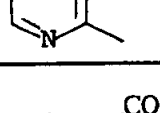
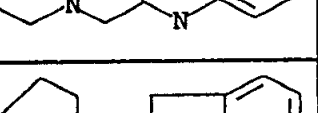
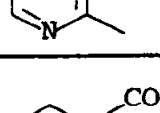
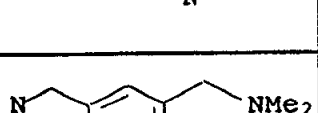
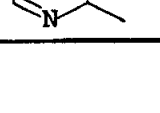
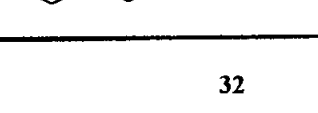
No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
96			Bn	H
97			Bn	H
98			nBu	CONH ₂
99			CH ₂ cHex	CONH ₂
100			Bn	CONH ₂
101			Bn	H
102			Bn	CONH ₂
103			Bn	H
104			Bn	CONH ₂
105			Bn	CONH ₂
106			Bn	CONH ₂
107			Bn	CONH ₂

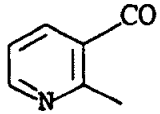
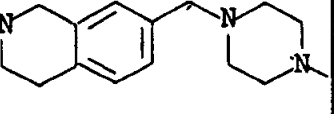
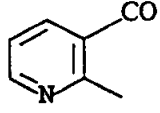
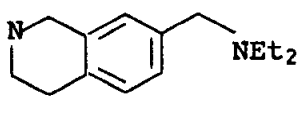
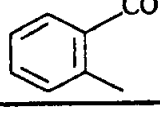
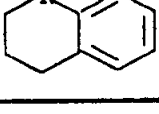
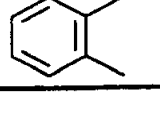
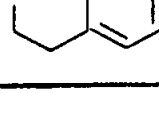
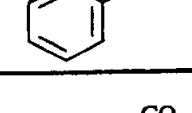
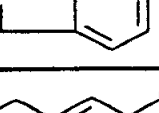
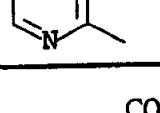
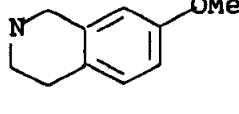
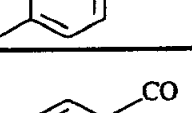
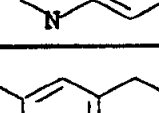
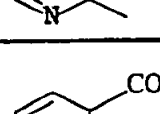

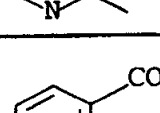
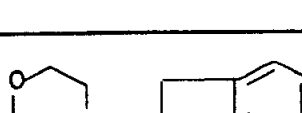
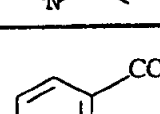

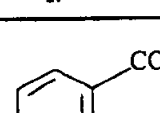
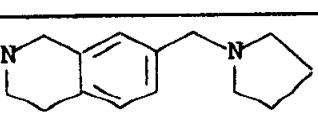


No.	(R ¹) _n -B-CO	A	R ²	R ³
108			Bn	H
109			nBu	CONH ₂
110			CH ₂ CHex	CONH ₂
111			CH ₂ CHex	H
112			Bn	H
113			nBu	CONH ₂
114			CH ₂ CHex	CONH ₂
115			nBu	CONH ₂
116			Bn	H
117			Bn	H
118			Bn	H
119			Bn	CONH ₂

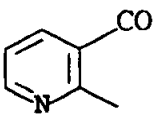
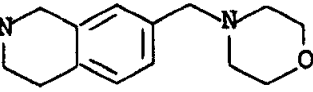
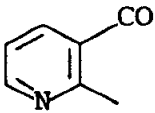
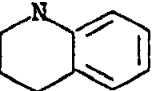
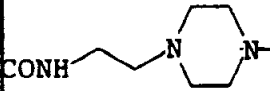
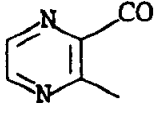
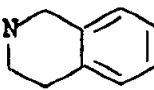
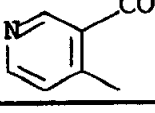
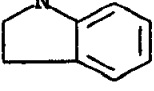
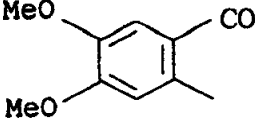
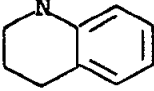
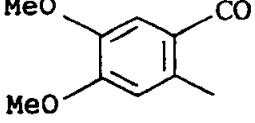
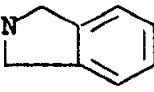
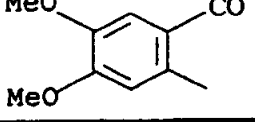
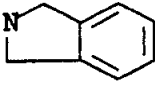
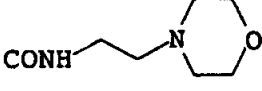
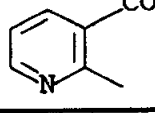
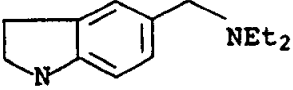
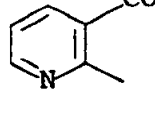
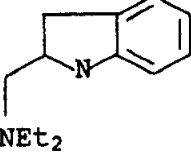
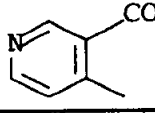
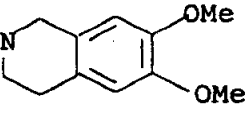
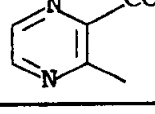
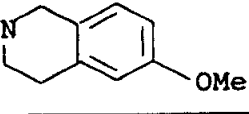
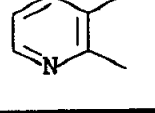
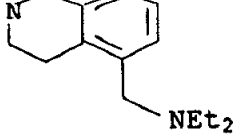
No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
120			nBu	CONH ₂
121			nBu	H
122			Bn	CONH ₂
123			Bn	CONH ₂
124			nBu	H
125				CONH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₆
126				CONH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₇
127			nBu	CONH-CH ₂ -CH ₂ -NEt ₂
128			Bu	H
129				CONH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₅
130			Bn	CONH ₂
131			Bn	H

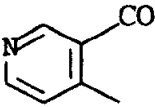
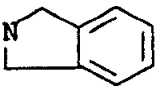
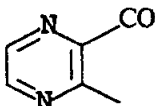
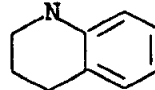
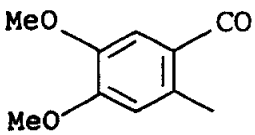
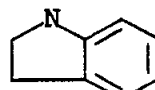
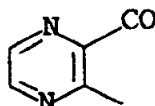
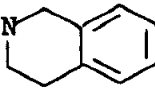
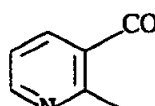
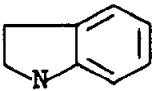
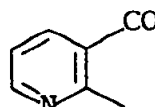
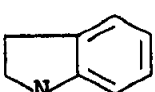
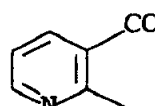
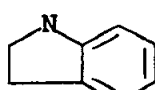

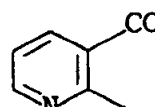
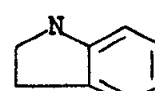
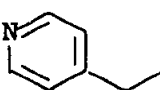
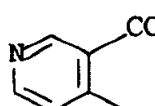
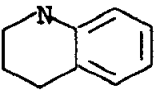
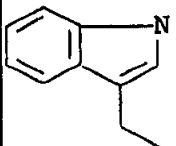
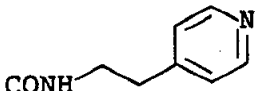
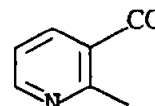
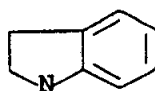
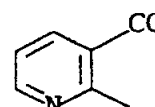
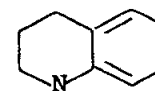
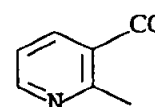
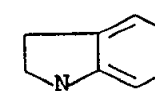
No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
132			Bn	CONH ₂
133				CONH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₄ O
134			Bn	CONH ₂
135			Bn	CONH ₂
136			Bn	CONH ₂
137				H
138				CONH ₂
139			Bn	H
140			Bn	H
141			Bn	H
142			Bn	CONH-CH ₂ -CH ₂ -NEt ₂
143			Bn	CONH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₄ N

No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
144			Bn	
145			nBu	H
146			nBu	CONH ₂
147			Bn	H
148			Bn	CONH ₂
149			Bn	CONH ₂
150			CH ₂ CHex	H
151			Bn	CONH ₂
152			nBu	H
153			CH ₂ CHex	CONH ₂
154			nBu	CONH ₂
155			nBu	H

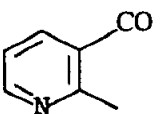
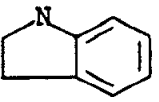
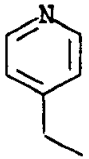
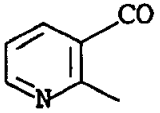
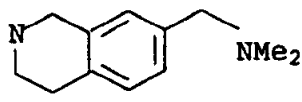
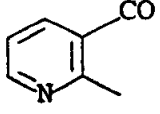
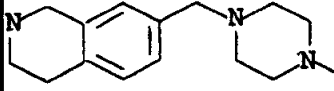
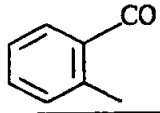
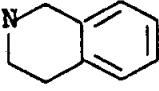
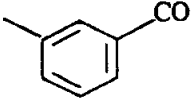
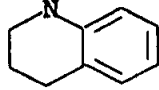
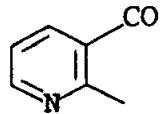
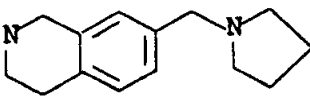
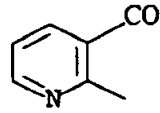
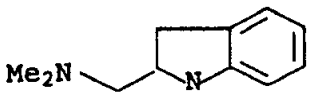
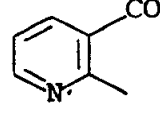
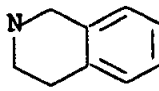
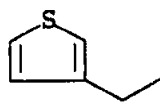
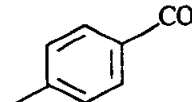
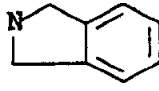
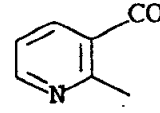
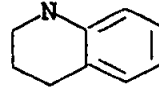
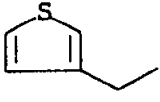
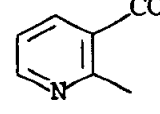
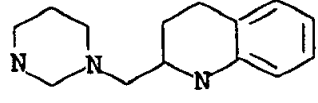
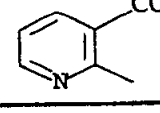
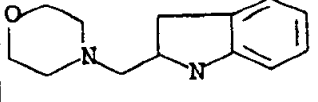
No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
156			nBu	CONH ₂
157			Bn	H
158			Bn	CONH ₂
159			Bn	H
160			CH ₂ CHex	H
161			Bn	CONH ₂
162			nBu	H
163			nBu	CONH ₂
164			nBu	H
165			CH ₂ CHex	H
166			Bn	CONH ₂
167			nBu	CONH ₂

No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R ²	R ³
168			nBu	H
169			CH ₂ CHex	CONH ₂
170			Bn	CONH ₂
171			Bn	H
172			Bn	CONH ₂
173			nBu	CONH ₂
174			Bn	H
175			CH ₂ CHex	H
176			Bn	CONH ₂
177			CH ₂ CHex	H
178			Bn	H
179			nBu	CONH ₂

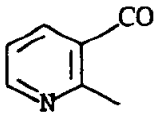
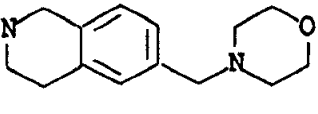
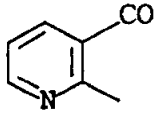
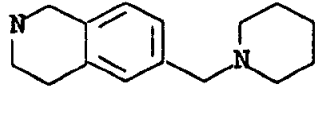
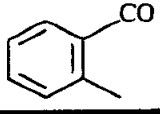
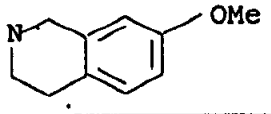
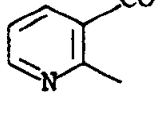
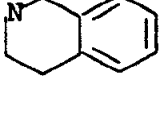
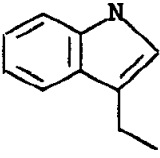
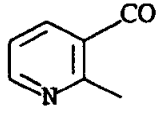
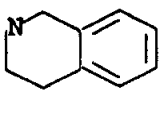
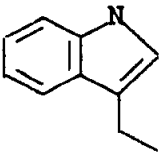
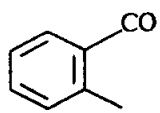
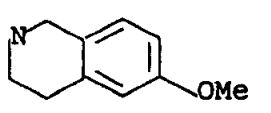
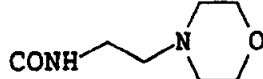
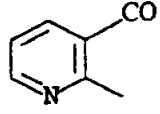
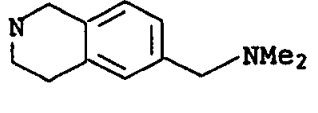
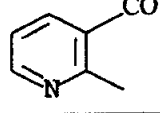
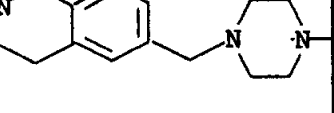
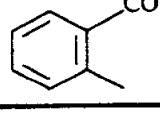
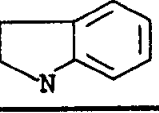

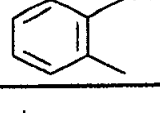
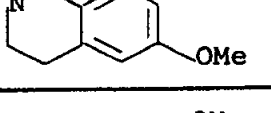
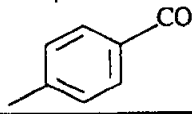
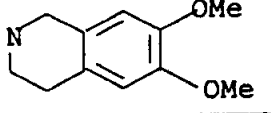
No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
180			nBu	H
181			Bn	
182			Bn	CONH ₂
183			Bn	H
184			Bn	CONH ₂
185			Bn	CONH ₂
186			CH ₂ CHex	
187			Bn	CONH ₂
188			Bn	H
189			nBu	H
190			nBu	CONH ₂
191			Bn	H

No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
192			Bn	H
193			Bn	CONH ₂
194			Bn	CONH ₂
195			Bn	H
196			Bn	CONH ₂
197			Bn	H
198				H
199				H
200				
201			nBu	H
202			Bn	H
203			cHexCH ₂	CONH ₂

No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
204			cHexCH ₂	CONH ₂
205			nBu	H
206			nBu	CONH ₂
207			cHexCH ₂	H
208				CONH ₂
209			Bn	H
210			nBu	H
211			Bn	H
212			cHexCH ₂	H
213			cHexCH ₂	CONH ₂
214			Bn	H
215			cHexCH ₂	CONH ₂

No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
216				CONH ₂
217			Bn	H
218			cHexCH ₂	CONH ₂
219			Bn	CONH ₂
220			Bn	CONH ₂
221			cHexCH ₂	CONH ₂
222			cHexCH ₂	CONH ₂
223				H
224			Bn	CONH ₂
225				H
226			nBu	H
227			nBu	H

No.	(R ¹) _n -B-CO	A	R ²	R ³
228			Bn	CONH ₂
229			Bn	H
230			nBu	CONH ₂
231			nBu	H
232			nBu	H
233			cHexCH ₂	H
234			Bn	CONH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₄ O
235			Bn	H
236			Bn	CONH ₂
237			Bn	CONH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₄ O
238			Bn	H
239			Bn	H

No.	$(R^1)_n\text{-B-CO}$	A	R^2	R^3
240			Bn	CONH ₂
241			Bn	CONH ₂
242			Bn	H
243				CONH ₂
244				H
245			Bn	CONH- 
246			Bn	CONH ₂
247			Bn	H
248			cHexCH ₂	CONH- 
249			Bn	H
250			Bn	CONH ₂