

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480023760.9

[51] Int. Cl.

C07C 255/46 (2006.01)

C07C 255/44 (2006.01)

C07C 255/45 (2006.01)

C07D 277/02 (2006.01)

C07D 277/20 (2006.01)

C07D 277/30 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 9 月 27 日

[11] 公开号 CN 1839114A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

[22] 申请日 2004.8.19

[21] 申请号 200480023760.9

[30] 优先权

[32] 2003.8.21 [33] US [31] 60/496,825

[86] 国际申请 PCT/CA2004/001524 2004.8.19

[87] 国际公布 WO2005/019161 英 2005.3.3

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.20

[71] 申请人 默克弗罗斯特加拿大有限公司

地址 加拿大魁北克省

[72] 发明人 J·Y·戈捷 V·L·特罗

[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 王景朝

权利要求书 5 页 说明书 75 页

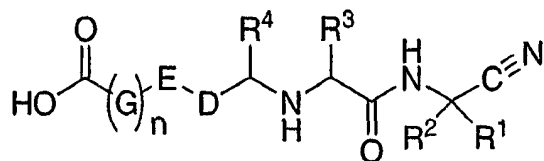
[54] 发明名称

组织蛋白酶半胱氨酸蛋白酶抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及由下式表示的新型化合物，其中 G、E、F、n、R¹、R²、R³和 R⁴的定义参见本文，所述化合物为半胱氨酸蛋白酶抑制剂，包括但不限于组织蛋白酶 K、L、S 和 B 的抑制剂。这些化合物可用于治疗其中指出抑制骨吸收的疾病如骨质疏松。

1. 本发明涉及由以下化学式表示的化合物:



其中 R^1 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基, 其中所述烷基和烯基非必要地被 1-6 个卤素、 C_{3-6} 环烷基、 $-SR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2CH(R^a)(R^b)$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、芳基、杂芳基或杂环基取代, 其中所述芳基、杂芳基和杂环基非必要地被一个或两个独立地选自下组中的取代基取代: C_{1-6} 烷基、卤素、羟基烷基、羟基、烷氧基和酮基;

R^2 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基, 其中所述烷基和烯基非必要地被 1-6 个卤素、 C_{3-6} 环烷基、 $-SR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2CH(R^a)(R^b)$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、芳基、杂芳基或杂环基取代, 其中所述芳基、杂芳基和杂环基非必要地被一个或两个独立地选自下组中的取代基取代: C_{1-6} 烷基、卤素、羟基烷基、羟基、烷氧基和酮基;

或 R^1 和 R^2 可与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或杂环基环, 其中所述环体系非必要地被一个或两个独立地选自下组中的取代基取代: C_{1-6} 烷基、羟基烷基、卤代烷基或卤素;

R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基, 其中所述烷基和烯基非必要地被 C_{3-6} 环烷基或 1-6 个卤素取代;

R^4 为氢或被 1-6 个卤素取代的 C_{1-6} 烷基;

D 为芳基或杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基, 其可为单环或双环的, 非必要地在碳原子或杂原子上被 1-5 个独立地选自下组中的取代基取代: C_{1-6} 烷基、卤代烷基、卤素、酮基、烷氧基、 $-SR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $-SO_2R^5$ 和 $-SO_2R^a$;

E 为芳基或杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基, 其可为单环或双环的, 非必要地在碳原子或杂原子上被 1-5 个独立地选自下组中的取代基取代: C_{1-6} 烷基、卤代烷基、卤素、酮基、烷氧基、 $-SR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $-SO_2R^5$ 和 $-SO_2R^a$;

每个 G 独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、芳基、杂芳基、C₃₋₈ 环烷基、杂环基、-O-、NR⁵、S(O)_m 或羰基，其中所述基团非必要地在碳原子或杂原子上被 1-5 个独立地选自下组中的取代基取代：C₁₋₆ 烷基、卤素、酮基、卤代烷基、羟基烷基、-OR⁵、-NHS(O)₂R⁵、-SO_mR⁵、-SO_mN(R^a)(R^b)、-C(R^a)(R^b)OH、杂环基、芳基或杂芳基；

R⁵ 为氢、C₁₋₆ 烷基、芳基、芳基(C₁₋₄)烷基、杂芳基、杂芳基(C₁₋₄)烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烷基(C₁₋₄)烷基或杂环基(C₁₋₄)烷基，其中所述基团可非必要地被一个、两个或三个独立地选自下组中的取代基取代：卤素、烷氧基、氰基、-NR^a 或 -SR^a 或 -SO_mR⁵；

R^a 为氢或 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基非必要地被一个、两个或三个独立地选自下组中的取代基取代：卤素和 -OR⁵；

R^b 为氢或 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基非必要地被一个、两个或三个独立地选自下组中的取代基取代：卤素和 -OR⁵；

或 R^a 和 R^b 可与它们所连接的或它们之间的氮原子一起形成 C₃₋₈ 杂环基环，其非必要地被一个或两个独立地选自下组中的取代基取代：C₁₋₆ 烷基、卤代羟基烷基、羟基、烷氧基和酮基；

m 为 0 到 2 的整数；

n 为 0 到 3 的整数；

或其可药用盐、立体异构体或 N-氧化物衍生物。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R¹ 和 R² 可与它们所连接的碳原子一起形成 C₃₋₈ 环烷基环，其中所述环体系非必要地被一个或两个选自 C₁₋₆ 烷基和卤素构成组中的取代基取代。

3. 权利要求 2 的化合物，其中 R³ 为非必要地被 1-6 个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基。

4. 权利要求 3 的化合物，其中 R³ 为正丙基、异丁基、2-氟-2-甲基丙基、2-三氟甲基丙基、3-氟-2-(2-氟甲基)丙基、2,2-二氟乙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基或 2,2-二氯乙基。

5. 权利要求 2 的化合物，其中 R⁴ 为二氟甲基、2,2-二氟乙基、三

氟甲基或 3,3,3,2,2-五氟乙基。

6. 权利要求 5 的化合物，其中 D 为苯基。

7. 权利要求 6 的化合物，其中 E 为苯基或杂芳基。

8. 权利要求 7 的化合物，其中每个 G 独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或 SO_mCH(R^a)(R^b)。

9. 权利要求的化合物 1，其为

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷羧酸；

N¹-(1-氟基环丙基)-N²-{(1S)-2,2-二氟-1-{4'-[1-(羧基)环丙基]联苯-4-基}-乙基}-L-亮氨酸酰胺；

N¹-(1-氟基环丙基)-N²-{(1S)-2,2-二氟-1-{4'-[1-(羧基)环丙基]联苯-4-基}-乙基}-4-氟-L-亮氨酸酰胺；

1-[2-[4-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]苯基]-4-噻唑基]-环丙烷羧酸；

1-[[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基]-2,2-二氟乙基][1,1'-联苯]-3-基]甲基]-环丁烷羧酸；

4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]-α,α-二甲基-[1,1'-联苯]-4-丙酸；

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷羧酸；

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-3-基]-环丙烷羧酸；

4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]-α-甲基-[1,1'-联苯]-4-乙酸；

4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]-α,α-二甲基-[1,1'-联苯]-4-乙酸；

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷乙酸；

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷羧酸;

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷羧酸;

4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]-[1,1'-联苯]-4-乙酸;

N¹-(1-氟基环丙基)-4-氟-N²-((1S)-2,2,2-三氟-1-{4'-[(1S)-1-羧基乙基]联苯-4-基}-乙基)-L-亮氨酸酰胺;

或其可药用盐、立体异构体或 N-氧化物衍生物。

10. 包括权利要求 1 到 9 中任一项的化合物或其可药用盐、立体异构体或 N-氧化物衍生物以及药学载体的药物组合物。

11. 权利要求 1 到 9 中任一项的化合物或其可药用盐、立体异构体或 N-氧化物衍生物在制备用于治疗有需要的哺乳动物的以下疾病的药物中的应用: 骨质疏松、糖皮质激素所致的骨质疏松、佩吉特氏病、骨周转异常增加、牙周病、牙齿丧失、骨折、类风湿性关节炎、骨关节炎、假体周围骨质溶解、成骨不全、动脉粥样硬化、肥胖症、慢性阻塞性肺病、转移性骨病、恶性高钙血症或多发性骨髓瘤。

12. 包括权利要求 1 到 9 中任一项的化合物或其可药用盐、立体异构体或 N-氧化物衍生物以及选自下组中的另一种药物的药物组合物: 有机双膦酸盐、雌激素受体调节剂、雌激素受体 β 调节剂、雄激素受体调节剂、破骨细胞质子 ATP 酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、整合蛋白受体拮抗剂、成骨细胞合成代谢剂、非甾族抗炎药、选择性环加氧酶-2 抑制剂、白介素-1 β 抑制剂、LOX/COX 抑制剂及其可药用盐和混合物。

13. 权利要求 1 到 9 中任一项的化合物或其可药用盐、立体异构体或 N-氧化物衍生物以及另一种药物在制备用于治疗有需要的哺乳动物的骨质疏松、糖皮质激素所致的骨质疏松、佩吉特氏病、骨周转异常增加、牙周病、牙齿丧失、骨折、类风湿性关节炎、骨关节炎、假体

周围骨质溶解、成骨不全、动脉粥样硬化、肥胖症、慢性阻塞性肺病、转移性骨病、恶性高钙血症或多发性骨髓瘤的药物中的应用，所述另一种药物选自下组中：有机双膦酸盐、雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、破骨细胞质子 ATP 酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、整联蛋白受体拮抗剂、成骨细胞合成代谢剂、非甾族抗炎药、选择性环加氧酶-2 抑制剂、白介素-1 β 抑制剂、LOX/COX 抑制剂及其可药用盐和混合物。

组织蛋白酶半胱氨酸蛋白酶抑制剂

发明背景

在人和其它哺乳动物的多种病症涉及骨吸收异常或与骨吸收异常相关。这些病症包括但不限于骨质疏松、糖皮质激素所致的骨质疏松、佩吉特氏病、骨周转异常增加、牙周病、牙齿丧失、骨折、类风湿性关节炎、骨关节炎、假体周围骨质溶解、成骨不全、动脉粥样硬化、肥胖症、慢性阻塞性肺病、转移性骨病、恶性高钙血症或多发性骨髓瘤。这些病症所共有的一个症状是骨质疏松，其最常见于绝经后女性中。骨质疏松为全身骨骼疾病，其特征在于低的骨质量和骨组织的微构体系退化，其结果是骨较脆和易发生骨折。骨质疏松性骨折为老年人群发病和死亡的主要原因。多达 50% 的女性和三分之一的男性可能经历骨质疏松性骨折。大部分老年人群已经具有低的骨密度和高的骨折危险性。迫切需要预防和治疗与骨吸收有关的骨质疏松和其它病况。因为骨质疏松以及与骨丧失有关的其它的病症通常是慢性病，据信适当的治疗通常需要长期治疗。

骨质疏松的特征在于进行性骨构建体系丧失和矿化，引起骨强度减小和骨折率增加。骨架不断地通过产生新骨骼的成骨细胞与破坏或吸收骨骼的破骨细胞之间的平衡进行重新构建。在某些疾病病况和老年人中，骨形成和吸收之间的平衡被破坏，骨骼以更快的速率被除去。这种长期的吸收大于形成的不平衡，产生更弱的骨结构和更高的骨折危险性。

骨吸收主要由破骨细胞进行，破骨细胞是多核巨细胞。破骨细胞通过形成对骨组织的最初细胞附着、随后形成细胞外小室或腔隙吸收骨骼。腔隙由质子-ATP 泵维持在低的 pH 水平。腔隙中的酸化环境使得可进行骨的最初脱矿质化作用，随后由蛋白酶类如半胱氨酸蛋白酶类使骨骼蛋白质或胶原蛋白降解。参见 Delaisse, J. M. 等人, 1980, *Biochem J* 192: 365-368; Delaisse, J. 等人, 1984, *Biochem Biophys Res Commun*: 441-447; Delaisse, J. M. 等人, 1987, *Bone* 8: 305-313, 其都被全文并入本文作为参考。胶原蛋白构成骨有机基质的 95 %。因此，参与胶原蛋白降解的蛋白酶类为骨周转的必需组件，从而是骨质

疏松形成和发展的必需组件。

组织蛋白酶属于半胱氨酸蛋白酶类的番木瓜蛋白酶超家族。这些蛋白酶类在结缔组织的正常生理学以及病理学降解中起作用。组织蛋白酶在细胞内蛋白质降解和周转和重新构建中起到重要作用。到目前为止，已经识别和测序了多种来源的许多组织蛋白酶。这些组织蛋白酶天然地存在于多种组织中。例如，已经克隆了组织蛋白酶 B、C、F、H、L、K、O、S、V、W 和 Z。组织蛋白酶 K（已知其缩写为 cat K）又名组织蛋白酶 O 和组织蛋白酶 O2。参见 PCT 申请 WO 96/13523, Khepri Pharmaceuticals, Inc., 1996 年 5 月 9 日公开，其被全文并入本文作为参考。组织蛋白酶 L 在正常溶酶体蛋白水解以及几种疾病状态（包括但不限于黑素瘤转移）中有涉及。组织蛋白酶 S 在以下病症中有涉及：阿尔茨海默氏病、哮喘、动脉粥样硬化、慢性阻塞性肺病和某些自身免疫病，包括但不限于青少年发病的糖尿病、多发性硬化、寻常性天疱疮、格雷夫斯病、重症肌无力、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和桥本甲状腺炎；变应性病症包括但不限于哮喘；和同种异体免疫应答，包括但不限于器官移植或组织移植的排斥。在肿瘤中发现了组织蛋白酶 B 水平增加和该酶的重新分布，表明其在肿瘤浸润和转移中起作用。另外，异常的组织蛋白酶 B 活性在疾病状态如类风湿性关节炎、骨关节炎、卡氏肺囊虫病（*pneumocystis carinii*）、急性胰腺炎、炎症性气道疾病和骨及关节的病症中有涉及。

哺乳动物组织蛋白酶与由引起疾病的寄生虫包括原生动物、扁虫、线虫和节肢动物家族的那些寄生虫表达的番木瓜蛋白酶样半胱氨酸蛋白酶类有关。这些半胱氨酸蛋白酶类在这些生物体的生命周期中发挥必要作用。

已知半胱氨酸蛋白酶抑制剂如 E-64（反式-环氧琥珀酰基-L-亮氨酰胺（leucylamide）-(4-胍基)丁烷）有效抑制骨吸收。参见 Delaisse, J. M. 等人, 1987, *Bone* 8: 305-313, 其被全文并入本文作为参考。最近，克隆了组织蛋白酶 K 并发现其在破骨细胞中特异性地表达，参见 Tezuka, K. 等人, 1994, *J Biol Chem* 269: 1106-1109; Shi, G. P. 等人, 1995, *FEBS Lett* 357: 129-134; Bromme, D. 和 Okamoto, K., 1995, *Biol Chem Hoppe Seyler* 376: 379-384; Bromme, D. 等人, 1996, *J Biol Chem* 271: 2126-2132; Drake, F. H. 等人, 1996, *J Biol Chem*

271: 12511-12516, 其都被全文并入本文作为参考。在克隆同时, 将特征在于伴有骨吸收减少的骨硬化表型的常染色体隐性病症——致密性成骨不全症定位于存在于组织蛋白酶 K 基因中的突变。到目前为止, 已知在组织蛋白酶 K 基因中识别的所有突变都消除了胶原酶活性。参见 Gelb, B. D. 等人, 1996, *Science* 273: 1236-1238; Johnson, M. R. 等人, 1996, *Genome Res* 6: 1050-1055; Hou, W.-S. 等人, 1999 *J. Clin. Invest.* 103, 731-738, 其都被全文并入本文作为参考。因此, 似乎组织蛋白酶 K 与破骨细胞介导的骨吸收有关。

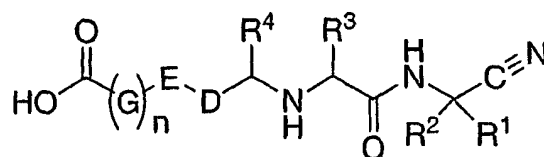
组织蛋白酶 K 以 37 kDa 的前酶原合成, 前酶原集中在溶酶体小室并推测在那里在低 pH 下自活化为成熟的 27 kDa 酶。参见 McQueney, M. S. 等人, 1997, *J Biol Chem* 272: 13955-13960; Littlewood-Evans, A. 等人, 1997, *Bone* 20: 81-86, 其都被全文并入本文作为参考。组织蛋白酶 K 与组织蛋白酶 S 密切相关, 在氨基酸水平有 56 % 的序列同一性。组织蛋白酶 K 的 S_2P_2 底物特异性类似于组织蛋白酶 S, 只是分别在 P1 和 P2 位置优先选择带正电荷的残基如精氨酸和疏水性残基如苯丙氨酸或亮氨酸。参见 Bromme, D. 等人, 1996, *J Biol Chem* 271: 2126-2132; Bossard, M. J. 等人, 1996, *J Biol Chem* 271: 12517-12524, 其都被全文并入本文作为参考。组织蛋白酶 K 在宽的 pH 范围有活性, 在 pH4-8 具有显著的活性, 因此可在其中 pH 为约 4-5 的破骨细胞的吸收腔隙中产生良好的催化活性。

骨中的主要胶原蛋白——人 I 型胶原蛋白为组织蛋白酶 K 的良好底物。参见 Kafienah, W. 等人, 1998, *Biochem J* 331: 727-732, 其被全文并入本文作为参考。使用组织蛋白酶 K 的反义寡核苷酸的体外实验表明在体外骨吸收减少, 这可能是由于组织蛋白酶 K mRNA 的转译减少。参见 Inui, T. 等人, 1997, *J Biol Chem* 272: 8109-8112, 其被全文并入本文作为参考。已经解析了组织蛋白酶 K 的晶体结构。参见 McGrath, M. E. 等人, 1997, *Nat Struct Biol* 4: 105-109; Zhao, B. 等人, 1997, *Nat Struct Biol* 4: 109-11, 其都被全文并入本文作为参考。此外, 已经开发了组织蛋白酶 K 的选择性肽基抑制剂。参见 Bromme, D. 等人, 1996, *Biochem J* 315: 85-89; Thompson, S. K. 等人, 1997, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 14249-14254, 其都被全文并入本文作为参考。因此, 组织蛋白酶 K 抑制剂可减少骨吸收。这种抑制剂可用于

治疗与骨吸收有关的病症如骨质疏松。

发明概述

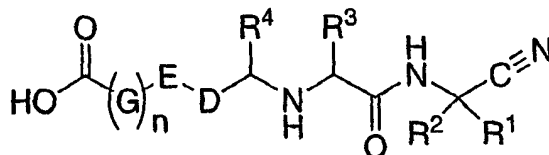
本发明涉及能够治疗和/或预防有需要的哺乳动物的组织蛋白酶依赖性病况或疾病状态的化合物。本发明的一个实施方案由式 I 所示化合物及其可药用盐、酯、立体异构体和 N-氧化物衍生物说明：



I.

发明详述

本发明涉及以下化学式表示的化合物：



其中 R^1 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基，其中所述烷基和烯基非必要地被 1-6 个卤素、 C_{3-6} 环烷基、 $-SR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2CH(R^a)(R^b)$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、芳基、杂芳基或杂环基取代，其中所述芳基、杂芳基和杂环基非必要地被一个或两个独立地选自下组中的取代基取代： C_{1-6} 烷基、卤素、羟基烷基、羟基、烷氧基和酮基；

R^2 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基，其中所述烷基和烯基非必要地被 1-6 个卤素、 C_{3-6} 环烷基、 $-SR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2CH(R^a)(R^b)$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、芳基、杂芳基或杂环基取代，其中所述芳基、杂芳基和杂环基非必要地被一个或两个独立地选自下组中的取代基取代： C_{1-6} 烷基、卤素、羟基烷基、羟基、烷氧基和酮基；

或 R^1 和 R^2 可与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或杂环基环，其中所述环体系非必要地被一个或两个独立地选自下组中的取代

基取代: C_{1-6} 烷基、羟基烷基、卤代烷基或卤素;

R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基, 其中所述烷基和烯基非必要地被 C_{3-6} 环烷基或 1-6 个卤素取代;

R^4 为氢或被 1-6 个卤素取代的 C_{1-6} 烷基;

D 为芳基或杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基, 其可为单环或双环的, 非必要地在碳原子或杂原子上被 1-5 个独立地选自下组中的取代基取代: C_{1-6} 烷基、卤代烷基、卤素、酮基、烷氧基、 $-SR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $-SO_2R^5$ 和 $-SO_2R^a$;

E 为芳基或杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基, 其可为单环或双环的, 非必要地在碳原子或杂原子上被 1-5 个独立地选自下组中的取代基取代: C_{1-6} 烷基、卤代烷基、卤素、酮基、烷氧基、 $-SR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $-SO_2R^5$ 和 $-SO_2R^a$;

每个 G 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} 环烷基、杂环基、 $-O-$ 、 NR^5 、 $S(O)_m$ 或羰基, 其中所述基团非必要地在碳原子或杂原子上被 1-5 个独立地选自下组中的取代基取代: C_{1-6} 烷基、卤素、酮基、卤代烷基、羟基烷基、 $-OR^5$ 、 $-NHS(O)_2R^5$ 、 $-SO_mR^5$ 、 $-SO_mN(R^a)(R^b)$ 、 $-C(R^a)(R^b)OH$ 、杂环基、芳基或杂芳基;

R^5 为氢、 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基(C_{1-4})烷基、杂芳基、杂芳基(C_{1-4})烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基(C_{1-4})烷基或杂环基(C_{1-4})烷基, 其中所述基团可非必要地被一个、两个或三个独立地选自下组中的取代基取代: 卤素、烷氧基、氰基、 $-NR^a$ 或 $-SR^a$ 或 $-SO_mR^5$;

R^a 为氢或 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基非必要地被一个、两个或三个独立地选自下组中的取代基取代: 卤素和 $-OR^5$;

R^b 为氢或 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基非必要地被一个、两个或三个独立地选自下组中的取代基取代: 卤素和 $-OR^5$;

或 R^a 和 R^b 可与它们所连接的或它们之间的氮原子一起形成 C_{3-8} 杂环基环, 其非必要地被一个或两个独立地选自下组中的取代基取代: C_{1-6} 烷基、卤代羟基烷基、羟基、烷氧基和酮基;

m 为 0 到 2 的整数;

n 为 0 到 3 的整数;

或其可药用盐、立体异构体或 N-氧化物衍生物。

在本发明的一个类别中, R^1 和 R^2 可与它们所连接的碳原子一起形

成 C₃₋₈ 环烷基环，其中所述环体系非必要地被一个或两个选自 C₁₋₆ 烷基或卤素的取代基取代。

在本发明的另一个类别中，R³ 为 C₁₋₆ 烷基，其非必要地被 1-6 个卤素取代。

在本发明的另一个类别中，R³ 为正丙基、异丁基、2-氟-2-甲基丙基、2-三氟甲基丙基、3-氟-2-(2-氟甲基)丙基、2,2-二氟乙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基或 2,2-二氯乙基。

在本发明的另一个类别中，R⁴ 为二氟甲基、2,2-二氟乙基、三氟甲基或 3,3,3,2,2-五氟乙基。

在本发明的另一个类别中，D 为苯基。

在本发明的另一个类别中，E 为苯基或杂芳基，其中所述苯基或杂芳基非必要地在碳原子或杂原子上被 1-5 个卤素取代。

在本发明的另一个类别中，每个 G 独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或 SO_mCH(R^a)(R^b)。

除非另外说明，对上述优选实施方案的提及包括具体的和优选基团的所有组合。

本发明的具体实施方案包括但不限于：

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷羧酸；

N¹-(1-氟基环丙基)-N²-{(1S)-2,2-二氟-1-[4'-[1-(羧基)环丙基]联苯-4-基]-乙基}-L-亮氨酸酰胺；

N¹-(1-氟基环丙基)-N²-{(1S)-2,2-二氟-1-[4'-[1-(羧基)环丙基]联苯-4-基]-乙基}-4-氟-L-亮氨酸酰胺；

1-[2-[4-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]苯基]-4-噻唑基]-环丙烷羧酸；

1-[[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基]-2,2-二氟乙基][1,1'-联苯]-3-基]甲基]-环丁烷羧酸；

4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]-α,α-二甲基-[1,1'-联苯]-4-丙酸；

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷羧酸；

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]

氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-3-基]-环丙烷羧酸;

4'-[(1S)-1-[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]- α -甲基-[1,1'-联苯]-4-乙酸;

4'-[(1S)-1-[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]- α,α -二甲基-[1,1'-联苯]-4-乙酸;

1-[4'-[(1S)-1-[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷乙酸;

1-[4'-[(1S)-1-[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷羧酸;

1-[4'-[(1S)-1-[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷羧酸;

4'-[(1S)-1-[(1S)-1-[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]-[1,1'-联苯]-4-乙酸;

N^1 -(1-氟基环丙基)-4-氟- N^2 -((1S)-2,2,2-三氟-1-{4'-[(1S)-1-羧基乙基]联苯-4-基}-乙基)-L-亮氨酸酰胺;

及其可药用盐、酯、立体异构体和 N-氧化物衍生物。

本发明的范围内还包括由如上所述的式 I 所示化合物和可药用载体组成的药物组合物。本发明还考虑了包括可药用载体和本申请中特别公开的任何化合物（单独或与任何其它公开化合物的组合）的药物组合物。通过本文中的教导可使本发明的这些和其它方面变得显而易见。

应用

本发明的化合物为组织蛋白酶抑制剂,因此可用于治疗或预防哺乳动物、优选人的组织蛋白酶依赖性疾病或病况。具体地,本发明的化合物为组织蛋白酶 K 抑制剂,因此可用于治疗或预防哺乳动物、优选人的组织蛋白酶 K 依赖性疾病或病况。

“组织蛋白酶依赖性疾病或病况”是指依赖于一种或多种组织蛋白酶活性的病理状况。“组织蛋白酶 K 依赖性疾病或病况”是指依赖于组织蛋白酶 K 活性的病理状况。与组织蛋白酶 K 活性有关的疾病包括但不限于骨质疏松、糖皮质激素所致的骨质疏松、佩吉特氏病、骨周转异常增加、牙周病、牙齿丧失、骨折、类风湿性关节炎、骨关节炎、

假体周围骨质溶解、成骨不全、动脉粥样硬化和癌症包括转移性骨病、恶性高钙血症或多发性骨髓瘤。在用本发明要求保护的化合物治疗这些病况时，需要的治疗量可随着特定疾病的不同而不同，并且可由本领域技术人员容易地确定。虽然在本发明的范围内同时考虑了治疗和预防，但是优选应用是这些病况的治疗。

本发明的实施方案为在有需要的哺乳动物中抑制组织蛋白酶活性的方法，其包括对哺乳动物给用治疗有效量的上述任何化合物或任何药物组合物。

一类实施方案为其中所述组织蛋白酶活性为组织蛋白酶 K 活性的所述方法。

本发明的另一个实施方案为治疗或预防有需要的哺乳动物的组织蛋白酶依赖性病况的方法，其包括对哺乳动物给用治疗有效量的上述任何化合物或任何药物组合物。

一类实施方案为其中所述组织蛋白酶活性为组织蛋白酶 K 活性的所述方法。

本发明的另一个实施方案为在有需要的哺乳动物中抑制骨丧失的方法，其包括对哺乳动物给用治疗有效量的上述任何化合物或任何药物组合物。本发明的另一个实施方案为在有需要的哺乳动物中减少骨丧失的方法，其包括对哺乳动物给用治疗有效量的上述任何化合物或任何药物组合物。组织蛋白酶 K 抑制剂在抑制骨吸收中的应用在文献中已知，参见 Stroup, G. B., Lark, M. W., Veber, D.F., Bhattacharrya, A., Blake, S., Dare, L. C., Erhard, K. F., Hoffman, S. J., James, I. E., Marquis, R. w., Ru, Y., Vasko-Moser, J. A., Smith, B. R., Tomaszek, T. and Gowen, M., Potent and selective inhibition of human cathepsin K leads to inhibition of bone resorption in vivo in a nonhuman primate, *J. Bone Miner. Res.*, 16: 1739-1746: 2001; 和 Votta, B. J., Levy, M. A., Badger, A., Dodds, R. A., James, I. E., Thompson, S., Bossard, M. J., Carr, T., Connor, J. R., Tomaszek, T. A., Szewczuk, L., Drake, F. H., Veber, D., 和 Gowen, M., Peptide aldehyde inhibitors of cathepsin K inhibit bone resorption both in vivo and in vitro, *J. Bone Miner. Res.* 12: 1396-1406: 1997.

本发明的另一个实施方案为治疗或预防有需要的哺乳动物的骨质

疏松的方法，其包括对哺乳动物给用治疗有效量的上述任何化合物或上述任何药物组合物。组织蛋白酶 K 抑制剂在治疗或预防骨质疏松中的应用在文献中已知，参见 Saftig, P., Hunziker, E., Wehmeyer, O., Jones, S., Boyde, A., Rommerskirch, W., Moritz, J. D., Schu, P., 和 Vonfigura, K., Impaired osteoclast bone resorption leads to osteopetrosis in cathepsin K-deficient mice., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 13453-13458: 1998.

本发明的另一个实施方案为治疗或预防有需要的哺乳动物的类风湿性关节炎病况的方法，其包括对哺乳动物给用治疗有效量的上述任何化合物或任何药物组合物。在文献中已知关节周围骨骼的进行性破坏是类风湿性关节炎（RA）患者中关节机能失调和残疾的主要原因，参见 Goldring SR, "Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis", *Curr. Opin. Rheumatol.* 2002: 14: 406-10。对 RA 患者关节组织的分析提供了组织蛋白酶 K 阳性破骨细胞是介导与类风湿性滑液病灶有关的集中骨吸收的细胞类型的证据。参见 Hou, W-S, Li, W, Keyszer, G, Weber, E, Levy, R, Klein, MJ, Gravallesse, EM, Goldring, SR, Bromme, D, "Comparision of cathepsin K and S expression within the Rheumatoid and Osteoarthritic Synovium", *Arthritis Rheumatism* 2002: 46: 663-74。另外，全身性骨丧失是与重症 RA 有关的发病的主要原因。在患有慢性 RA 的患者中，臀部和脊椎骨折的频率显著增加，参见 Gould A, Sambrook, P, Devlin J 等人，
“Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis”, *J. Rheumatol.* 1998: 25: 1282-9。组织蛋白酶 K 抑制剂在治疗或预防关节下骨中的吸收和全身性骨丧失的应用代表了对类风湿性关节炎进展的合理药理学介入方法。

本发明的另一个实施方案为治疗或预防有需要的哺乳动物的骨关节炎进展的方法，其包括对哺乳动物给用治疗有效量的上述任何化合物或任何药物组合物。在文献中已知骨关节炎（OA）伴随有明显的关节改变，包括关节软骨表面腐蚀、关节周围软骨内骨化/骨赘病、软骨下骨硬化和囊肿形成，参见 Oettmeier R, Abendroth, K, "Osteoarthritis and bone: osteologic types of osteoarthritis of the hip", *Skeletal Radiol.*

1989: 18: 165-74。最近, 已经提出了软骨下骨硬化对 OA 的引发和进展的潜在影响。硬化的软骨下骨在关节对反复性脉冲负载作出反应时减弱和分配通过关节的力的能力较差, 使其在关节软骨表面上受到更大的机械应力。这反过来促进软骨磨损和纤维化, 参见 Radin, EL 和 Rose RM, "Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage", Clin. Orthop. 1986: 213: 34-40。由抗吸收剂如组织蛋白酶 K 抑制剂对过度关节下骨吸收的抑制会引起软骨下骨周转的抑制, 从而可能对 OA 进展有有利的影响。除了上述的假设之外, 最近在得自 OA 患者的滑膜和关节软骨样本的滑液成纤维细胞、巨噬细胞样细胞和软骨细胞中识别了组织蛋白酶 K 的蛋白质表达, 参见 Hou, W-S, Li, W, Keyszer, G, Weber, E, Levy, R, Klein, MJ, Gravallesse, EM, Goldring, SR, Bromme, D, "Comparison of cathepsin K and S expression within the Rheumatoid and Osteoarthritic Synovium", Arthritis Rheumatism 2002: 46: 663-74: 和 Dodd, RA, Connor, JR, Drake, FH, Gowen, M, "Expression of cathepsin K messenger RNA in giant cells and their precursors in human osteoarthritic synovial tissues", Arthritis Rheumatism 1999: 42: 1588-93: 和 Konttinen, YT, Mandelin, J, Li, T-F, Salo, J, Lassus, J 等人, "Acidic cysteine endoproteinase cathepsin K in the degeneration of the superficial articular hyaline cartilage in osteoarthritis", Arthritis Rheumatism, 2002: 46: 953-60。因此, 这些最近的研究涉及组织蛋白酶 K 在与骨关节炎进展有关的关节软骨中的 II 型胶原蛋白破坏中的作用。因此, 如本文中所述的组织蛋白酶 K 抑制剂在骨关节炎的治疗或预防中的应用包括两个不同的机制, 一个在于对由破骨细胞驱动的软骨下骨周转的抑制, 第二个在于对 OA 患者中滑膜和软骨中 II 型胶原蛋白退化的直接抑制。

本发明的另一个实施方案为在有需要的哺乳动物中治疗癌症的方法, 其包括对哺乳动物给用治疗有效量的上述任何化合物或任何药物组合物。在文献中已知, 组织蛋白酶 K 在人乳腺癌、前列腺癌和脊索瘤中表达并具有基质降解能力, 参见 Littlewood-Evans AJ, Bilbe G, Bowler WB, Farley D, Wlodarski B, Kokubo T, Inaoka T, Sloane J, Evans DB, Gallagher JA, "The osteoclast-associated protease cathepsin

K is expressed in human breast carcinoma” , **Cancer Res 1997 Dec 1: 57 (23) : 5386-90**, **Brubaker KD, Vessella RL, True LD, Thomas R., Corey E.**, “**Cathepsin K mRNA and protein expression in prostate cancer progression.**” , **J Bone Miner Res 2003 18, 222-30**, **Haeckel C, Krueger S, Kuester D, Ostertag H, Samii M, Buehling F, Broemme D, Czerniak B, Roessner A.**, “**Expression of cathepsin K in chordoma.**” , **Hum Pathol 2000 Jul: 31 (7) : 834-40.**

本发明的另一个实施方案为在有需要的哺乳动物中治疗动脉粥样硬化的方法, 其包括对哺乳动物给用治疗有效量的上述任何化合物或任何药物组合物。在文献中已知组织蛋白酶 K 在人动脉粥样斑中表达, 并且具有显著的弹性蛋白酶活性, 参见 **Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, Chapman HA, Libby P.**, “**Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells.**” , **J Clin Invest, 1998 Aug 102, 576-83.**

本发明的另一个实施方案为在有需要的哺乳动物中治疗肥胖症的方法, 其包括对哺乳动物给用治疗有效量的上述任何化合物或任何药物组合物。在文献中已知组织蛋白酶 K mRNA 在多种肥胖症小鼠模型中的脂肪组织中增加, 并且在肥胖男人的脂肪组织中增加, 参见 **Chiellini C, Costa M, Novelli SE, Amri EZ, Benzi L, Bertacca A, Cohen P, Del Prato S, Friedman JM, Maffei M.** “**Identification of cathepsin K as a novel marker of adiposity in white adipose tissue**” , **J Cell Physiol 2003, 195, 309-21.**

本发明的另一个实施方案为在有需要的哺乳动物中治疗慢性阻塞性肺病的方法, 其包括对哺乳动物给用治疗有效量的上述任何化合物或任何药物组合物。在文献中已知组织蛋白酶 K 在肺部纤维化中起作用, 参见 **Buehling, F.**等人, “**Pivotal role of cathepsin K in lung fibrosis**” , **Am J Pathol. 2004 Jun: 164 (6) : 2203-16.**

本发明的另一个实施方案为在有需要的哺乳动物中治疗寄生虫感染的方法, 其包括对哺乳动物给用治疗有效量的上述任何化合物或任何药物组合物。在文献中已知哺乳动物组织蛋白酶与在这些寄生虫的生命周期中起重要作用的番木瓜蛋白酶样半胱氨酸蛋白酶类有关。这种寄生虫在多种疾病, 如疟疾、美洲锥虫病、刚果锥虫病、利什曼病、

贾第鞭毛虫病、滴虫病、阿米巴病、血吸虫病、片吸虫病、肺吸虫病和肠蛔虫中有涉及, 参见 Lecaille F, Kaleta J, Bromme D., Human and parasitic papain-like cysteine proteases: their role in physiology and pathology and recent developments in inhibitor design., Chem Rev 2002 102, 4459-88。

本发明的另一个实施方案为治疗与组织蛋白酶 S 有关的哺乳动物疾病的方法, 所述疾病包括阿尔茨海默氏病、动脉粥样硬化、慢性阻塞性肺病、癌症和某些自身免疫病, 包括但不限于青少年发病的糖尿病、多发性硬化、寻常性天疱疮、格雷夫斯病、重症肌无力、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和桥本甲状腺炎; 变应性病症包括但不限于哮喘; 和同种异体免疫应答, 包括但不限于器官移植或组织移植的排斥。在文献中已知组织蛋白酶 S 活性与上述疾病状态有关, 参见 Munger JS, Haass C, Lemere CA, Shi GP, Wong WS, Teplow DB, Selkoe DJ, Chapman HA, Lysosomal processing of amyloid precursor protein to A beta peptides: a distinct role for cathepsin S., Biochem J, 1995 311, 299-305, Sukhova GK, Zhang Y, Pan JH, Wada Y, Yamamoto T, Naito M, Kodama T, Tsimikas S, Witztum JL, Lu ML, Sakara Y, Chin MT, Libby P, Shi GP, Deficiency of cathepsin S reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice., J Clin Invest, 2003 111, 897-906, Zheng T, Zhu Z, Wang Z, Homer RJ, Ma B, Riese RJ Jr, Chapman HA Jr, Shapiro SD, Elias JA. Inducible targeting of IL-13 to the adult lung causes matrix metalloproteinase- and cathepsin-dependent emphysema., J Clin Invest, 2000 106, 1081-93, Shi GP, Sukhova GK, Kuzuya M, Ye Q, Du J, Zhang Y, Pan JH, Lu ML, Cheng XW, Iguchi A, Perrey S, Lee AM, Chapman HA, Libby P. Deficiency of the cysteine protease cathepsin S impairs microvessel growth., Circ Res 2003 92, 493-500, Nakagawa TY, Brissette WH, Lira PD, Griffiths RJ, Petrushova N, Stock J, McNeish JD, Eastman SE, Howard ED, Clarke SR, Rosloniec EF, Elliott EA, Rudensky AY. Impaired invariant chain degradation and antigen presentation and diminished collagen-induced arthritis in cathepsin S null mice., Immunity 1999 10, 207-17。

通过任何上述化合物在制备用于治疗 and/或预防有需要的哺乳动物的骨质疏松的药物中的应用举例说明本发明。通过任何上述化合物在制备用于治疗 and/或预防骨丧失、骨吸收、骨折、转移性骨病 and/或与组织蛋白酶机能相关病症的药物中的应用进一步举例说明本发明。

可根据标准的药学实践将本发明的化合物单独或优选在药物组合物中与可药用载体或稀释剂、非必要的已知助剂如明矾组合，对哺乳动物优选人给药。化合物可口服或非肠道给药，包括静脉内、肌内、腹膜内、皮下、直肠和局部给药途径。

在口服用片剂的情况中，通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉，并且通常加入润滑剂如硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服给药，有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。对本发明的治疗化合物的口服使用，选择的化合物可作为例如片剂或胶囊或作为水溶液或悬浮液给药。对于片剂或胶囊形式的口服给药，可以将活性的药物组分与口服的、无毒的、可药用惰性载体如乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸氢二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨糖醇等等组合；对于液态的口服给药，可以将口服药物组分与任何口服的、无毒的、可药用惰性载体如乙醇、甘油、水等等组合。此外，当期望或必要时，还可以将适当的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂引入到混合物中。适当的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖类如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成胶类如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂土、黄原胶等等。当需要口服用水悬浮液时，将活性成分与乳化和助悬剂组合。如果期望，可加入某些甜味剂和/或调味剂。对于肌内、腹膜内、皮下和静脉内应用，通常制备活性成分的无菌溶液，并且应对溶液的 pH 进行适当地调节和缓冲。对于静脉内使用，应控制溶质的总浓度使得制剂为等渗的。

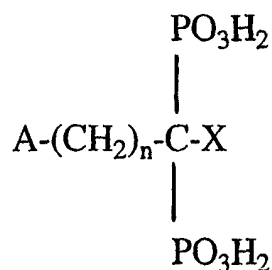
本发明的化合物还可以以脂质体递送系统的形式给药，如小单层泡囊、大单层泡囊和多层泡囊。脂质体可由多种磷脂组成，如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱。

本发明的化合物还可以通过使用单克隆抗体作为结合有化合物分子的单独载体递送。还可以将本发明的化合物与作为靶向药物载体的

可溶性聚合物结合。这种聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羧丙基甲基丙烯酰胺-酚、聚羧基-乙基天冬酰胺-酚或由棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸。此外，可将本发明的化合物与可用于实现药物控制释放的生物降解性聚合物类别结合，如聚乳酸、聚羧基乙酸、聚乳酸与聚羧基乙酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羧基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

本发明的化合物还可用于与已知的可用于治疗或预防以下疾病的药物组合：骨质疏松、糖皮质激素所致的骨质疏松、佩吉特氏病、骨周转异常增加、牙周病、牙齿丧失、骨折、类风湿性关节炎、骨关节炎、假体周围骨质溶解、成骨不全、转移性骨病、恶性高钙血症和多发性骨髓瘤。本发明公开的化合物与可用于治疗或预防骨质疏松或其它骨病的其它药物的组合在本发明的范围内。本领域技术人员将能够基于药物的具体特点和涉及的疾病识别哪种药物组合有用。这些药物包括以下：有机双膦酸盐（bisphosphonate）、雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、破骨细胞质子 ATP 酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、整合蛋白受体拮抗剂、成骨细胞合成代谢剂如 PTH；及其可药用盐和混合物。优选的组合为本发明的化合物与有机双膦酸盐。另一个优选的组合为本发明的化合物与雌激素受体调节剂。另一个优选的组合为本发明的化合物与雄激素受体调节剂。另一个优选的组合为本发明的化合物与成骨细胞合成代谢剂。

“有机双膦酸盐”包括但不限于以下化学式所示的化合物：



其中 n 为 0-7 的整数，并且其中 A 和 X 独立地选自下组中：H、OH、卤素、 NH_2 、SH、苯基、 C_1 - C_{30} 烷基、 C_3 - C_{30} 支链或环状烷基、包含两个到三个 N 的双环结构、 C_1 - C_{30} 取代的烷基、 C_1 - C_{10} 烷基取代的

NH₂、C₃-C₁₀ 支链或环状烷基取代的 NH₂、C₁-C₁₀ 二烷基取代的 NH₂、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基取代的硫基、硫代苯基、卤代苯基硫基、C₁-C₁₀ 烷基取代的苯基、吡啶基、呋喃基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑并吡啶基和苜基，使得当 n 为 0 时，A 和 X 都不选自 H 或 OH；或 A 和 X 与它们连接的碳原子形成 C₃-C₁₀ 环。

在上述化学式中，烷基可为直链的、支链的或环状的，只要选择足够用于化学式的原子。C₁-C₃₀ 取代的烷基可以包括多种取代基，非限制性例子选自下组中的取代基：苯基、吡啶基、呋喃基、吡咯烷基、咪唑基（imidazonyl）、NH₂、C₁-C₁₀ 烷基或二烷基取代的 NH₂、OH、SH 和 C₁-C₁₀ 烷氧基。

上述化学式还意在包括 A 和/或 X 取代基的复杂的碳环、芳香和杂原子结构，非限制性例子包括萘基、喹啉基、异喹啉基、金刚烷基和氯代苯基硫基。

双膦酸盐类的可药用盐和衍生物在本文中也可使用。盐的非限制性例子包括选自碱金属、碱土金属（alkaline metal）、铵和单、二、三或四(C₁-C₃₀ 烷基)取代的铵的组中的那些。优选的盐为选自钠、钾、钙、镁和铵盐的那些。更优选的是钠盐。衍生物的非限制性例子包括选自酯、水合物和酰胺的那些。

需要指出的是，本文中关于本发明的治疗剂使用的术语“双膦酸盐类”还指包括二膦酸盐类、双膦酸类和二磷酸类以及这些物质的盐和衍生物。除非另外说明，关于双膦酸盐类的具体命名法的应用不限制本发明的范围。由于本领域技术人员目前使用中的混合命名法，除非在本文中另外说明，对于本发明的双膦酸盐类化合物的具体重量或百分数是以酸有效重量为基础计算的。例如，短语“以阿仑膦酸有效重量为基础计算的约 5mg 的选自阿仑膦酸盐、其可药用盐及其混合物的骨吸收抑制性双膦酸盐类”是指选择的双膦酸盐类化合物的量以阿仑膦酸为基础计算。

可用于本文中的双膦酸盐的非限制性例子包括以下：

阿仑膦酸，4-氨基-1-羟基丁叉基-1,1-双膦酸；

阿仑膦酸盐（也称为阿仑膦酸钠或阿仑膦酸单钠三水合物），4-氨基-1-羟基丁叉基-1,1-双膦酸单钠三水合物。

阿仑膦酸和阿仑膦酸盐在 1990 年 5 月 1 日授权的 Kieczkowski 等

人的美国专利 4,922,007; 1991 年 5 月 28 日授权的 Kieczkowski 等人的美国专利 5,019,651; 1996 年 4 月 23 日授权的 Dauer 等人的美国专利 5,510,517; 1997 年 7 月 15 日授权的 Dauer 等人的美国专利 5,648,491 中有述, 其都被以全文并入本文作为参考。

环庚基氨基亚甲基-1,1-双膦酸, YM 175, Yamanouchi (因卡膦酸盐, 原来被称为 cimadronate), 在 1990 年 11 月 13 日授权的 Isomura 等人的美国专利 4,970,335 中有述, 其被全文并入本文作为参考。

1,1-二氯亚甲基-1,1-二膦酸 (氯膦酸) 及其二钠盐 (氯膦酸盐, Procter and Gamble) 在比利时专利 672,205 (1966) 和 J.Org.Chem32, 4111 (1967) 中有述, 其都被全文并入本文作为参考。

1-羟基-3-(1-吡咯烷基)-丙叉基-1,1-双膦酸 (EB-1053)。

1-羟基乙烷-1,1-二膦酸 (依替膦酸)。

1-羟基-3-(N-甲基-N-戊基氨基)丙叉基-1,1-双膦酸, 又称为 BM-210955, Boehringer-Mannheim (伊班膦酸), 在 1990 年 5 月 22 日授权的美国专利 4,927,814 中有述, 其被全文并入本文作为参考。

1-羟基-2-咪唑并-(1,2-a)吡啶-3-基乙叉基-1,1-双膦酸 (米诺膦酸盐)。

6-氨基-1-羟基己叉基-1,1-双膦酸 (奈立膦酸盐)。

3-(二甲氨基)-1-羟基丙叉基-1,1-双膦酸 (奥帕膦酸盐)。

3-氨基-1-羟基亚丙基-1,1-双膦酸 (帕米膦酸盐)。

[2-(2-吡啶基)乙叉基]-1,1-双膦酸 (吡膦酸盐) 在美国专利 4,761,406 中有述, 其被全文并入本文作为参考。

1-羟基-2-(3-吡啶基)-乙叉基-1,1-双膦酸 (利塞膦酸盐)。

(4-氯苯基)硫甲烷-1,1-二膦酸 (替鲁膦酸盐) 在 Breliere 等人的 1989 年 10 月 24 日的美国专利 4,876,248 中有述, 其被全文并入本文作为参考。

1-羟基-2-(1H-咪唑-1-基)乙叉基-1,1-双膦酸 (唑来膦酸盐)。

双膦酸盐的非限制性例子包括阿仑膦酸盐、cimadronate、氯膦酸盐、依替膦酸盐、伊班膦酸盐、因卡膦酸盐、米诺膦酸盐、奈立膦酸盐、奥帕膦酸盐、帕米膦酸盐、吡膦酸盐、利塞膦酸盐、替鲁膦酸盐和唑来膦酸盐、及其可药用盐和酯。特别优选的双膦酸盐为阿仑膦酸盐, 特别是阿仑膦酸的钠、钾、钙、镁或铵盐。优选的双膦酸盐的例

子为阿仑膦酸的钠盐，特别是水合的阿仑膦酸的钠盐。盐可与整摩尔数的水或非整摩尔数的水水合。进一步举例说明的优选的双膦酸盐为水合的阿仑膦酸的钠盐，特别是当水合盐为阿仑膦酸单钠三水合物时。

应该认识到，可使用两种或多种双膦酸盐活性物的混合物。

有机双膦酸盐的精确剂量可随多种因素的不同而不同，如剂量给药方案、选择的具体双膦酸盐、哺乳动物或人的年龄、尺寸、性别和病况、要治疗的病症的性质和严重程度和其它相关医学和物理因素。因此，精确的药学有效量不能预先进行具体说明，而可以由兽医或临床医生容易地决定。可通过常规实验从动物模型和人临床研究测定适当的量。通常，选择适当的双膦酸盐的量以获得骨吸收抑制作用，即，给用骨吸收抑制量的双膦酸盐。对于人，双膦酸盐的有效口服剂量通常为约 1.5 到约 6000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重，优选为约 10 到约 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重。对于阿仑膦酸单钠三水合物，对普通人给用的剂量通常为约 2 mg/天到约 40 mg/天，优选约 5 mg/天到约 40 mg/天。在美国，目前批准的用于预防骨质疏松的阿仑膦酸单钠三水合物的剂量为 5 mg/天，用于治疗骨质疏松的量为 10 mg/天，用于治疗佩吉特氏病的剂量为 40 mg/天。

在替代性的剂量给药方案中，可以将双膦酸盐以不同于每天给药的时间间隔给药，例如每周一次给药、每周两次给药、两周一次给药和每月两次给药。在每周一次给药方案中，阿仑膦酸单钠三水合物以 35 mg/周或 70 mg/周的剂量给药。

“选择性雌激素受体调节剂”是指干涉或抑制雌激素与受体结合的化合物，与机制无关。雌激素受体调节剂的例子包括但不限于雌激素、孕激素、雌二醇、屈洛昔芬、雷洛昔芬、拉索昔芬、TSE-424、拉莫昔芬、吲哚昔酚、LY353381、LY117081、托瑞米芬、氟维司群、4-[7-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基-4-甲基-2-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯基-2,2-二甲基丙酸酯，4,4'-二羟基二苯酮-2,4-二硝基苯基-胺和 SH646。

“雌激素受体 β 调节剂”为选择性地激动和拮抗雌激素受体 β (ER β) 的化合物。激动 ER β 将通过 ER β 介导的事件增加色氨酸羟化酶基因 (TPH，血清素合成中的关键酶) 的转录。雌激素受体 β 激动剂的例子可以在 2001 年 11 月 8 日公开的 PCT 国际公开 WO 01/82923 和

2002年5月20日公开的 WO 02/41835 中找到,两者都被全文并入本文作为参考。

“雄激素受体调节剂”是指干涉或抑制雄激素与受体的结合的化合物,与机制无关。雄激素受体调节剂的例子包括非那甾胺和其它 5 α 还原酶抑制剂、尼鲁米特、氟他胺、比卡鲁胺、利阿唑和乙酸阿比特龙。

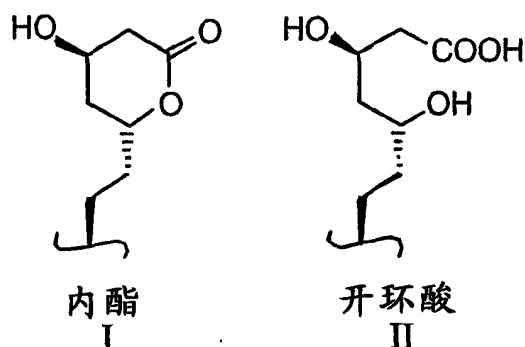
“破骨细胞质子 ATP 酶抑制剂”是指在破骨细胞的顶膜上发现并且已经据报道在骨吸收过程中起到重要作用的质子 ATP 酶的抑制剂。质子泵代表了设计可用于治疗和预防骨质疏松和相关新陈代谢疾病的骨吸收抑制剂的诱人的靶目标。参见 C. Farina 等人,“Selective inhibitors of the osteoclast vacuolar proton ATPase as novel bone antiresorptive agents”, DDT, 4: 163-172 (1999), 其被全文并入本文作为参考。

“HMG-CoA 还原酶抑制剂”是指 3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA 还原酶抑制剂。可以使用本领域中公知的试验容易地识别具有 HMG-CoA 还原酶抑制活性的化合物。例如参见在美国专利 4,231,938 第 6 栏和 WO 84/02131 第 30-33 页中描述和引用的试验。当用于本文中时,

“HMG-CoA 还原酶抑制剂”和“HMG-CoA 还原酶的抑制剂”具有相同的含义。

可使用的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的例子包括但不限于洛伐他汀 (MEVACOR[®]; 参见美国专利 4,231,938, 4,294,926 和 4,319,039), 辛伐他汀 (ZOCOR[®]; 参见美国专利 4,444,784, 4,820,850 和 4,916,239), 普伐他汀 (PRAVACHOL[®]; 参见美国专利 4,346,227, 4,537,859, 4,410,629, 5,030,447 和 5,180,589), 氟伐他汀 (LESCOL[®]: 参见美国专利 5,354,772, 4,911,165, 4,929,437, 5,189,164, 5,118,853, 5,290,946 和 5,356,896), 阿托伐他汀 (LIPITOR[®]: 参见美国专利 5,273,995, 4,681,893, 5,489,691 和 5,342,952) 和西立伐他汀 (也称为立伐他汀和 BAYCHOL[®]: 参见美国专利 5,177,080)。可用于本发明的方法中的这些和额外的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的结构式在 M. Yalpani 的“Cholesterol Lowering Drugs”, Chemistry & Industry, 第 85-89 页(1996年2月5日)和美国专利 4,782,084 和 4,885,314 中有述。本文中使用的术语 HMG-CoA 还原酶抑制剂包括所有具有 HMG-CoA 还原酶抑制活性的化合物的可药用内酯和开环酸形式(即,其中内酯

环打开形成游离酸)以及盐和酯形式,因此这种盐、酯、开环酸和内酯形式的应用也包括在本发明的范围内。内酯部分及其相应的开环酸形式的说明如以下结构 I 和 II 所示。



在其中可存在开环酸形式的 HMG-CoA 还原酶抑制剂中,可优选由开环酸形成的盐和酯形式,并且所有这种形式都包括在本文中术语“HMG-CoA 还原酶抑制剂”中。优选地,HMG-CoA 还原酶抑制剂选自洛伐他汀和辛伐他汀,最优选辛伐他汀。在本文中,针对 HMG-CoA 还原酶抑制剂所述的术语“可药用盐”是指用于本发明中的化合物的无毒盐,其通常通过将游离酸与适当的有机碱或无机碱反应制备,特别是由阳离子如钠、钾、铝、钙、锂、镁、锌和四甲基铵形成的那些,以及由胺如氨、乙二胺、N-甲基葡糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苄胺、1-对氯苄基-2-吡咯烷-1'-基-甲基苄并-咪唑、二乙胺、哌嗪和三(羟基甲基)氨基甲烷形成的那些盐。由 HMG-CoA 还原酶抑制剂形成的盐另外的例子可包括但不限于乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙盐、-樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二氢氯化物、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰氨基苯膦酸盐、己基 resorcinate、哈胺、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘酸盐、碘化物、isothionate、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、双羟基萘酸盐、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、多聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物和戊酸盐。

所述 HMG-CoA 还原酶抑制剂化合物的酯衍生物可作为前药，当被吸收到温血动物的血流中时，其可裂开，使得释放药物形式并使药物能提供改善的治疗效力。

如上述使用的，“整联蛋白受体拮抗剂”是指选择性地拮抗、抑制或阻碍生理学配体与 $\alpha_v\beta_3$ 整联蛋白结合的化合物，是指选择性地拮抗、抑制或阻碍生理学配体与 $\alpha_v\beta_5$ 整联蛋白结合的化合物，是指选择性地拮抗、抑制或阻碍生理学配体与整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 和整联蛋白 $\alpha_v\beta_5$ 两者的结合的化合物，和是指拮抗、抑制或阻碍在毛细血管内皮细胞上表达的特定整联蛋白的活性的化合物。该术语还指 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ 和 $\alpha_6\beta_4$ 整联蛋白的拮抗剂。该术语还指 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ 和 $\alpha_6\beta_4$ 整联蛋白的任何组合的拮抗剂。H. N. Lode 及其同事在 PNAS USA 96: 1591-1596 (1999) 中观察到在根除自发肿瘤转移中抗血管生成的 α_v 整联蛋白拮抗剂和肿瘤特异性抗体-细胞因子（白介素-2）融合蛋白之间的协同作用。他们的结果暗示这种组合具有用于治疗癌症和转移性肿瘤生长的潜力。 $\alpha_v\beta_3$ 整联蛋白受体拮抗剂通过不同于所有现有药物的新机制抑制骨吸收。整联蛋白为介导细胞-细胞和细胞-基质相互作用的杂二聚体跨膜粘着受体。 α 和 β 整联蛋白亚单位非共价地相互作用并以二阶阳离子依赖的方式结合细胞外基质配体。破骨细胞上最富集的整联蛋白为 $\alpha_v\beta_3$ ($>10^7$ /破骨细胞)，这看来似乎在对于细胞迁移和极化极为重要的细胞骨架构建中起到限速作用。 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用选自骨吸收抑制、再狭窄抑制、黄斑变性抑制、关节炎抑制、癌症和转移性生长抑制。

“成骨细胞合成代谢剂”是指构建骨骼的药物如 PTH。甲状旁腺激素 (PTH) 或其氨基末端片段和类似物的间歇给药已经表明在动物和人中预防、抑制、部分逆转骨丧失和刺激骨形成。相关讨论参见 D. W. Dempster 等人，“Anabolic actions of parathyroid hormone on bone”，Endocr Rev 14: 690-709 (1993)。研究表明了甲状旁腺激素在刺激骨形成并从而增加骨质量和强度中的临床益处。结果由 RM Neer 等人在 New Eng J Med 344 1434-1441 (2001) 中报导。

另外，甲状旁腺激素相关蛋白片段或类似物如 PTHrP-(1-36)已经表现出有效的抗钙尿 (anticalciuric) 作用[参见 M. A. Syed 等人，“Parathyroid hormone-related protein-(1-36) stimulates renal tubular

calcium reabsorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy” , JCEM 86:1525-1531 (2001)]并且有可能作为合成代谢剂用于治疗骨质疏松。

“非甾族抗炎药”或 NSAID 通过环加氧酶(COX)-1 和 COX-2 抑制花生四烯酸到炎症前列腺素原的代谢。NSAID 的非限制性例子包括：阿斯匹林、布洛芬、萘普生、双氯芬酸钠、伊托多雷、非诺洛芬、氟比洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、美洛昔康、萘丁美酮、奥沙普秦、吡罗昔康、舒林酸、托美丁、二氟尼柳、甲氯芬那酸盐和保泰松。

“选择性环加氧酶-2 抑制剂”或“COX-2 抑制剂”是指一种抑制 COX-2 辅酶的类型非甾族抗炎药 (NSAID)，所述 COX-2 辅酶在体内促成疼痛和炎症。COX-2 抑制剂的非限制性例子包括塞来昔布、etoricoxib、parecoxib、罗非昔布、伐地考昔和 lumiracoxib。

“白介素-1 β 的抑制剂”或 IL-1 β 抑制剂是指 IL-1 的抑制剂，IL-1 为由单核细胞、巨噬细胞和其它活化 T 淋巴细胞并加强它们对促分裂素或抗原应答的细胞产生的可溶性因子。IL-1 β 抑制剂的非限制性例子包括双醋瑞因和 rhein。

“LOX/COX 抑制剂”是指花生四烯酸路径中涉及的所有的三种主要酶即 5-LOX、COX-1 和 COX-2 的抑制剂。LOX/COX 抑制剂的非限制性例子为力克菲龙。

如果配制为固定剂量,则这种组合产物采用如下所述剂量范围内的本发明的化合物和另一种在其批准的剂量范围内的药学活性剂。当组合制剂不适合时,本发明的化合物可替代性地与已知的可药用试剂顺序地使用。

关于本发明的化合物的术语“给药”及其变体(如“给用”化合物)是指将化合物或化合物的前药引入到需要治疗的动物的系统中。当本发明的化合物或其前药与多种其它活性剂(如胞毒剂等等)组合提供时,“给药”及其变体各自可理解为包括化合物或其前药和其它药物的同时和顺序的引入。在本发明的范围内包括本发明化合物的前药。通常,这种前药为在体内可容易转化为所需化合物的本发明的化合物的官能化衍生物。因此,在本发明的治疗方法中,术语“给药”应包括用具体公开的化合物或用没有具体公开但可以在对患者给药之后在体内转化为该具体化合物的化合物对所述多种病况的治疗。选择和制

备适当的前药衍生物的常规方法在例如“Design of Prodrugs”，H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中有述，其被以全文并入本文作为参考。这些化合物的代谢物包括在将本发明的化合物引入到生物学环境中时产生的活性物质。

如本文中使用的，术语“组合物”是指包括含特定量的特定成分的产物，以及从特定量的特定成分的组合直接或间接得到的任何产物。

本文中使用的术语“治疗有效量”是指由研究人员、兽医、开业医生或其它临床医生确定的在组织、系统、动物或人中引起生物学或医学应答的活性化合物或药剂的量。

本文中使用的“治疗”疾病或疾病的“治疗”包括：预防疾病，即使得在可能暴露于疾病或易感染疾病但尚未经历或显示疾病症状的哺乳动物中不发展出疾病的临床症状；抑制疾病，即遏制或减少疾病或其临床症状的形成；或减轻疾病，即引起疾病或其临床症状的逆转。

如本文中使用的术语“骨吸收”是指破骨细胞降解骨的过程。

本发明还包括一药物组合物，其可用于骨质疏松或其它骨症的治疗，包括在含有或没有可药用载体或稀释剂的情况下治疗有效量的本发明化合物的给药。适合的本发明的组合物包括含本发明的化合物和药理学可接受的载体如 pH 水平为 7.4 的盐水等的水溶液。可通过局部浓注将溶液引入到患者的血流中。

当将本发明的化合物对人受试者给药时，日剂量通常由处方医生决定，该剂量通常根据单独的患者的年龄、体重和应答以及患者症状的严重程度的不同而改变。

在一个示例性的应用中，将适当量的化合物对经历组织蛋白酶依赖性病况治疗的哺乳动物给药。当用于所述作用时，本发明的口服剂量可为约 0.01 mg 每公斤体重每天 (mg/kg/天) 到约 100 mg/kg/天，优选 0.01 到 10 mg/kg/天，最优选 0.1 到 5.0 mg/kg/天。对于口服给药，优选组合物为含有 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100 和 500 毫克的活性成分以根据症状调节剂量的片剂形式提供给要治疗的患者。药物通常包含约 0.01 mg 到约 500 mg 的活性成分，优选约 1 mg 到约 100 mg 的活性成分。静脉内给药时，在恒速输注过程中，最优选的剂量可为约 0.1 到约 10 mg/kg/分钟。有利地，本发明的化合物可作为单一的日剂量给药，或将总的日剂量以每天二、三或

四次的分剂量形式给药。此外，本发明的优选化合物可以通过局部使用适当的鼻内介质以鼻内剂型给药或使用本领域技术人员公知的透皮贴片的那些剂型通过透皮途径给药。为了以透皮递送系统的形式给药，在整个剂量给药方案中，剂量给药当然地为持续性的而非间断性的。

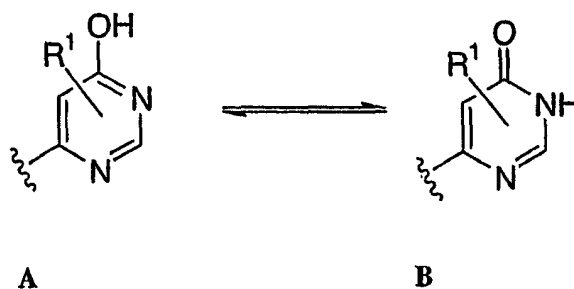
本发明的化合物可用于与可用于治疗由组织蛋白酶介导的病况的其它药物组合。可以将这种组合中的单独的成分在治疗过程中的不同时间分别给药，或以分开或单一组合的形式同时给药。因此，应该理解本发明包含同时或交替治疗的所有这些方案，并且术语“给药”应该做相应地理解。应该理解，本发明的化合物与可用于治疗由组织蛋白酶介导的病况的其它药物的组合在原理上包括与可用于治疗与雌激素机能有关的病症的任何药物组合物的任何组合。

因此，本发明范围包括使用本发明要求保护的化合物与选自以下的第二种药物的组合：有机双膦酸盐、雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、破骨细胞质子 ATP 酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、整联蛋白受体拮抗剂、成骨细胞合成代谢剂如 PTH；及其可药用盐和混合物。

通过本文中的教导可使本发明的这些和其它方面变得显而易见。

定义

本发明的化合物可具有不对称中心、手性轴和手性面（如在 E. L. Eliel 和 S. H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, 1119-1190 页中所述的），并且作为外消旋物、外消旋混合物存在，和作为单独的非对映异构体存在，本发明包括所有可能的异构体及其混合物，包括光学异构体。另外，本文中公开的化合物可作为互变异构体存在，两种互变异构形式都包括在本发明的范围内，即使在仅描述一个互变结构时。例如，针对以下化合物 A 的权利要求应该理解为包括互变结构 B，及其混合物，反之亦然。



当任何变量（如 R^1 、 R^2 、 R^a 等等）在任何构成中出现超过一次时，其在各个情况中的定义独立于其它情况中的定义。同样，取代基和变量的组合只有在这种组合产生稳定化合物时才被允许。从取代基画到环体系中的线表示所示键可连接于任何可取代的环碳原子。如果环体系为多环的，则表示该键只连接于最接近的环上的任何适当的碳原子。

应该理解，可由本领域技术人员选择本发明的化合物上的取代基和取代模式，以提供化学上稳定的并且可以容易地通过本领域已知技术以及以下所述方法从容易得到的起始材料合成的化合物。如果取代基本身被多于一个基团取代，应该理解，只要产生稳定的结构，这些多个基团可在相同的碳上或在不同的碳上。应该认为短语“非必要地被一个或多个取代基取代”等价于短语“非必要地被至少一个取代基取代”，并且在这种情况下，优选的实施方案为具有零到三个取代基。

如本文中使用的，除非另外说明，“烷基”是指包括具有一到十个碳原子的支链和直链的饱和脂肪烃基团。例如，如“ C_1 - C_{10} 烷基”中的 C_1 - C_{10} 定义为包括具有直链、支链或环状构型的 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳的基团。例如，“ C_1 - C_{10} 烷基”具体地包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等等。

除非另外说明，“烷氧基”或“烷基氧基”表示如上定义的烷基，其中所述烷基通过氧桥进行连接。

除非另外说明，术语“环烷基”或“碳环”是指具有总碳原子数为三到八，或该范围内的任何碳原子数的环状烷烃环（即，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基）。

如果没有具体说明碳原子数，则术语“烯基”是指包含 2 到 10 个碳原子和至少 1 个碳-碳双键的直链或支链的非芳香烃基。优选存在 1 个碳-碳双键，并且可存在有最多 4 个非芳香碳-碳双键。因此，“ C_2 -

C₆烯基”是指具有 2 到 6 个碳原子的烯基。烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基和环己烯基。如以上针对烷基所述的，烯基的直链、支链或环状部分可包含双键，并且如果指示取代的烯基则可被取代。

除非另外说明，术语“环烯基”是指包含至少 1 个碳-碳双键的具有 3 到 10 个碳原子的环状的环，（即，环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基或环辛烯基）。

除非另外说明，术语“炔基”是指包含至少 1 个碳-碳三键的具有 2 到 10 个碳原子的直链或支链烃基。最多可存在 3 个碳-碳三键。因此，“C₂-C₆炔基”是指具有 2 到 6 个碳原子的炔基。炔基包括乙炔基、丙炔基和丁炔基。如以上针对烷基所述的，炔基的直链、支链或环状部分可包含三键，并且如果指示取代的炔基则可被取代。

在某些情况中，取代基可用包括零的碳原子数定义，如(C₀-C₆)亚烷基-芳基。如果将芳基取作是苯基，则这个定义可包括苯基本身以及-CH₂Ph、-CH₂CH₂Ph、CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)Ph 等等。

如本文中使用的，“芳基”是指在每个环中含最多 12 个原子的任何稳定的单环或双环的碳环，其中至少一个环为芳香族的。这种芳基单元的例子包括苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、联苯、菲基、蒽基或茚基。在其中芳基取代基为二环的并且一个环为非芳香族环的情况下，应该理解是通过芳香族环连接。

如本文中使用的，术语“杂芳基”表示在每个环中最多有 10 个原子的稳定的单环、双环或三环，其中至少一个环为芳香族的并且包含 1 到 4 个选自 O、N 和 S 的杂原子。在这个定义范围内的杂芳基包括但不限于：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、吡唑基、吡啶基、1,2-二氮杂萘基、呋喃基、二氢吲哚基、吲哚基、indolaziny、吲唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、萘并吡啶基（naphthpyridinyl）、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噁唑基、二氢吲哚基、二氢喹啉基、亚甲二氧基苯、苯并噻唑基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、噁唑基和四氢喹啉。

在其中杂芳基取代基为双环的并且一个环为非芳香族的或不包含杂原子的情况中，应该理解分别是通过芳香环或通过含杂原子的环连接。如果杂芳基包含氮原子，应该理解相应的其 N-氧化物同样包括在这个定义中。

如本领域技术人员理解的，本文中使用的“卤代”或“卤素”意思是包括氯代、氟代、溴代和碘代。术语“酮基”是指羰基（C=O）。如本文中使用的，术语“烷氧基”是指其中如上定义的烷基通过氧原子连接于分子其余部分的一烷基部分。烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基等等。

除非另外说明，术语“卤代烷基”是指被 1-5 个、优选 1-3 个卤素取代的上述定义的烷基。代表性的例子包括但不限于三氟甲基、二氯乙基等等。

术语“卤代烷氧基”表示基团-OR，其中 R 为被 1-5 个、优选 1-3 个卤素取代的上述定义的烷基。代表性的例子包括但不限于三氟甲氧基、二氯乙氧基等等。

术语“芳基烷基”包括其中烷基为如上定义的烷基部分和包括其中芳基为如上定义的芳基部分。芳基烷基的例子包括苄基、氟代苄基、氯代苄基、苄基乙基、苄基丙基、氟苄基乙基和氯苄基乙基。烷基芳基的例子包括但不限于甲基苄基、乙基苄基和丙基苄基。

如本文中使用的术语“杂芳基烷基”是指包括其中杂芳基为如上定义的杂芳基部分并包含烷基部分的系统。杂芳基烷基的例子包括但不限于噻吩基甲基、噻吩基乙基、噻吩基丙基、吡啶基甲基、吡啶基乙基和咪唑基甲基。

术语“环烷基烷基”包括其中烷基为如上定义的烷基部分并且还包括其中环烷基为如上定义环烷基部分。环烷基烷基的例子包括但不限于环丙基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环丙基乙基等等。

术语“羟基烷基”是指被一个或两个羟基取代的具有 1-6 个碳原子的直链单价烃基或具有三到六个碳的支链单价烃基，条件是如果存在两个羟基，则它们不在同一碳原子上。代表性的例子包括但不限于羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基等等。

除非另外说明，如本文中使用的术语“杂环”或“杂环基”是指 5 到 10 元非芳香性环，其包含 1 到 4 个选自 O、N、S、SO 或 SO₂ 的杂

原子，并且包括双环的基团。因此，“杂环基”包括但不限于以下：哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基、二氢哌啶基、四氢噻吩基等等。如果杂环含氮，应该理解，该定义还包括其相应的 N-氧化物。

本发明同样包括式 I 所示化合物的 N-氧化物衍生物和保护衍生物。例如，当式 I 所示化合物包含可氧化氮原子时，可通过本领域中熟知的方法将氮原子转化为 N-氧化物。同样，当式 I 的化合物包含基团如羟基、羧基、硫醇或任何含氮基团时，这些基团可被适当的保护基保护。适当的保护基的详细一览表可以在 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981 中找到，其公开被全文并入本文作为参考。式 I 所示化合物的被保护的衍生物可以通过本领域中熟知的方法制备。

当术语“烷基”或“芳基”或其前缀词根出现在取代基名称（如芳基 C₀₋₈烷基）中时，应该理解为其包括上述给出的对于“烷基”和“芳基”的限制。指定的碳原子数（如 C₁₋₁₀）应独立地指烷基或环状烷基部分的碳原子数，或是指其中烷基作为前缀词根出现的更大取代基的烷基部分的碳原子数。

本发明的化合物的可药用盐包括从无机酸或有机酸形成的本发明的化合物的常规的无毒盐。例如，这种常规的无毒盐包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些；从有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羧基酸、马来酸、羧基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羧基乙磺酸、三氟乙酸等制备的盐。上述可药用盐和其它典型的可药用盐的制备由 Berg 等人在 "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977:66:1-19 中更全面地描述，所述文献被并入本文作为参考。可以通过常规的化学方法从包含碱性或酸性部分的本发明化合物合成本发明化合物的可药用盐。通常，碱性化合物的盐通过离子交换色谱法或通过将游离碱与化学计量的或过量的用于形成所需盐的无机酸或有机酸在适当的溶剂或溶剂的不同组合中反应制备。类似地，酸性化合物的盐由与适当无机碱或有机碱的反应形成。

对于本说明书的目的，以下缩写具有以下所示含义：

AcOH = 乙酸

BF₃ = 三氟化硼

Boc = 叔丁氧羰基

Boc₂O = 一缩二碳酸二叔丁基酯 (di-tert-butyl dicarbonate)

BuLi = 丁基锂

CCl₄ = 四氯化碳

CH₂Cl₂ = 二氯甲烷

CH₃CN = 乙腈

CHCl₃ = 氯仿

Cs₂CO₃ = 碳酸铯

CuI = 碘化铜

DAST = 二乙基氨基三氟化硫

DIPEA = 二异丙基乙基胺

DMA = N,N-二甲基乙酰胺

DMAP = 4-(二甲氨基)吡啶

DMF = N,N-二甲基甲酰胺

DMSO = 二甲基亚砷

DPPA = 二苯基磷酰基叠氮化物

EDCI = 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

Et₂O = 乙醚

Et₃N = 三乙胺

EtOAc = 乙酸乙酯

EtOH = 乙醇

HATU = o-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓
(uronium) 六氟磷酸盐

HOAc = 乙酸

K₂CO₃ = 碳酸钾

KHMDS = 六甲基二硅氮烷钾

KOBu^t = 叔丁醇钾

LDA = 二异丙基氨基锂

LiOH = 氢氧化锂

mCPBA = 间氯过氧苯甲酸
MeOH = 甲醇
MeSO₃H = 甲烷磺酸
MgSO₄ = 硫酸镁
Ms = 甲烷磺酰基 = 甲磺酰基
MsCl = 甲磺酰氯
NaBH₄ = 硼氢化钠
NaH = 氢化钠
NaI = 碘化钠
NaCNBH₃ = 氰基硼氢化钠
Na₂CO₃ = 碳酸钠
NaHCO₃ = 碳酸氢钠
NaOH = 氢氧化钠
Na₂SO₄ = 硫酸钠
NBS = N-溴代琥珀酰亚胺
NH₃ = 氨
NH₄Cl = 氯化铵
Pd/C = 碳载钯
PdCl₂ = 二氯化钯(II)
PdCl₂(dppf) = [1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
Pd₂(dba)₃ = 三(二苄叉基丙酮)二钯(0)
PG = 保护基
PPh₃ = 三苯膦
(PhO)₃PMeI = 甲基三苯氧基磷鎓碘化物
PPTS = 对甲苯磺酸吡啶
iPr₂NLi = 二异丙基氨基锂
PyBOP = 苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷鎓六氟磷酸盐
rt = 室温
sat.aq. = 饱和水溶液
TFA = 三氟乙酸
THF = 四氢呋喃
TiCl₄ = 氯化钛(IV)

tlc = 薄层色谱法

TMSCl = 三甲基氯硅烷

Me = 甲基

Et = 乙基

n-Pr = 正丙基

i-Pr = 异丙基

n-Bu = 正丁基

i-Bu = 异丁基

s-Bu = 仲丁基

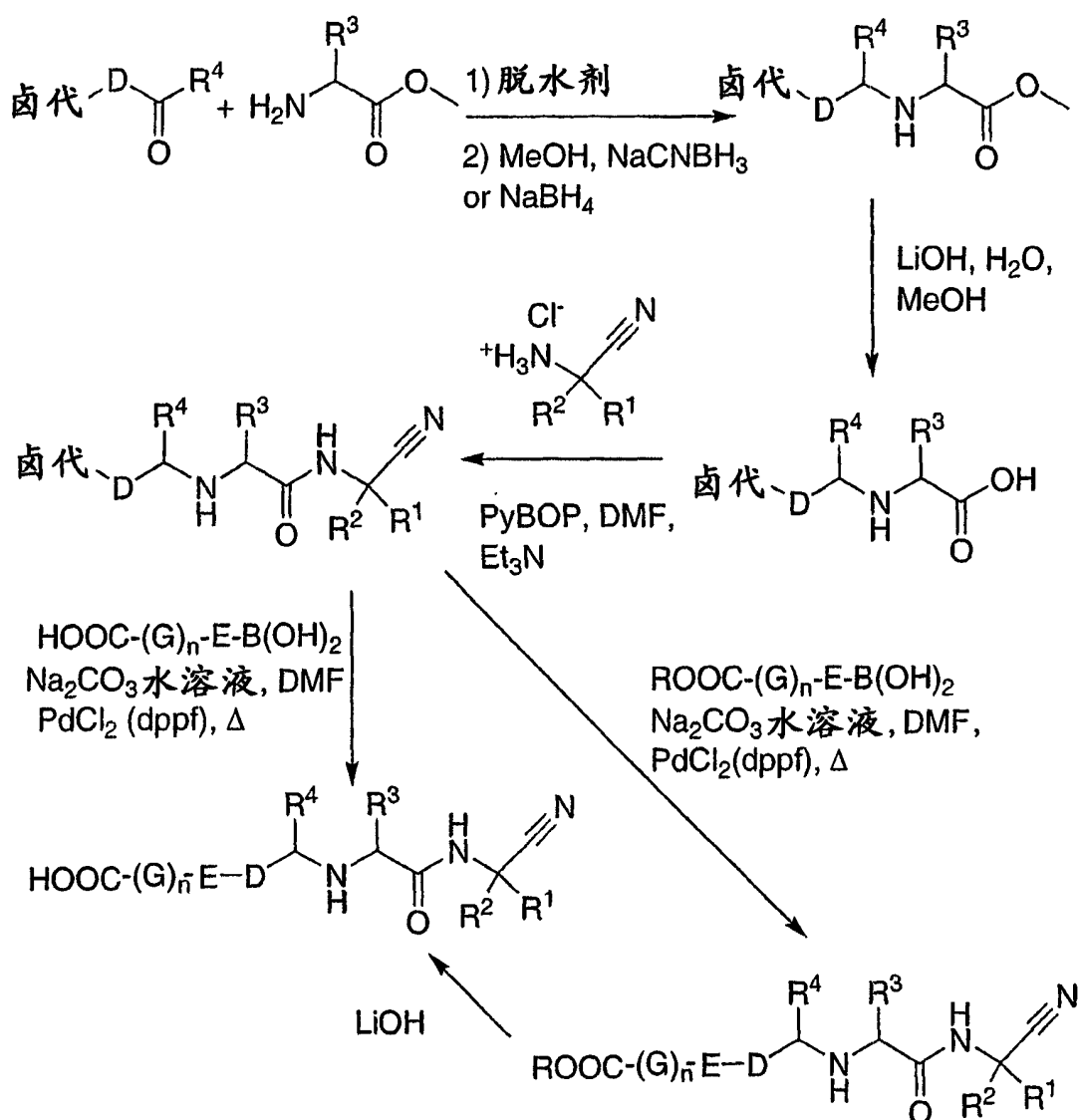
t-Bu = 叔丁基

本发明的新的化合物可使用适当的材料根据以下一般方法制备,并且通过以下具体实施例进一步说明。然而,不应只将实施例中说明的化合物看作是本发明的全部。以下实施例进一步说明制备本发明的化合物的细节。本领域技术人员可容易地理解,以下制备方法的条件和过程的已知的变型可用于制备这些化合物。除非另外说明,所有的温度都是摄氏温度。

图解

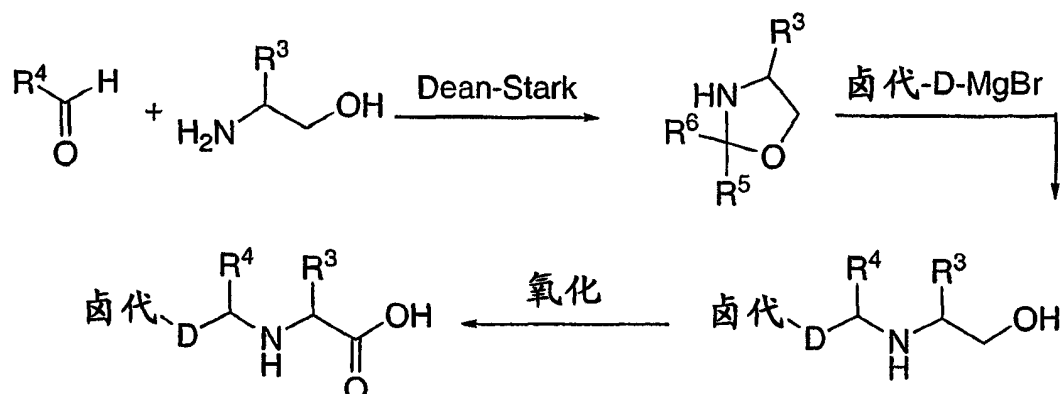
如以下所示,本发明的化合物可根据图解 1 制备。由此,将 α -氨基酯加入到卤代烷基酮中,形成缩醛胺(aminol),其可在脱水剂如 TiCl_4 、 MgSO_4 或三氟乙酸异丙酯的存在下脱水为亚胺。将亚胺用还原剂如氰基硼氢化钠或硼氢化钠还原得到胺。将酯水解并与适当地取代的氨基乙腈形成酰胺从而得到本发明的化合物。如果 D 系统上的取代基为卤素,与适当的硼酸进行钯催化的 Suzuki 偶联得到另外的本发明化合物。这一反应中的硼酸部分可由硼频哪醇化物(boron pinacolate)或适当的芳基锡烷代替。可非必要地将硼酸中的羧酸基团保护为烷基酯,然后将其水解得到本发明的化合物。

图解 1



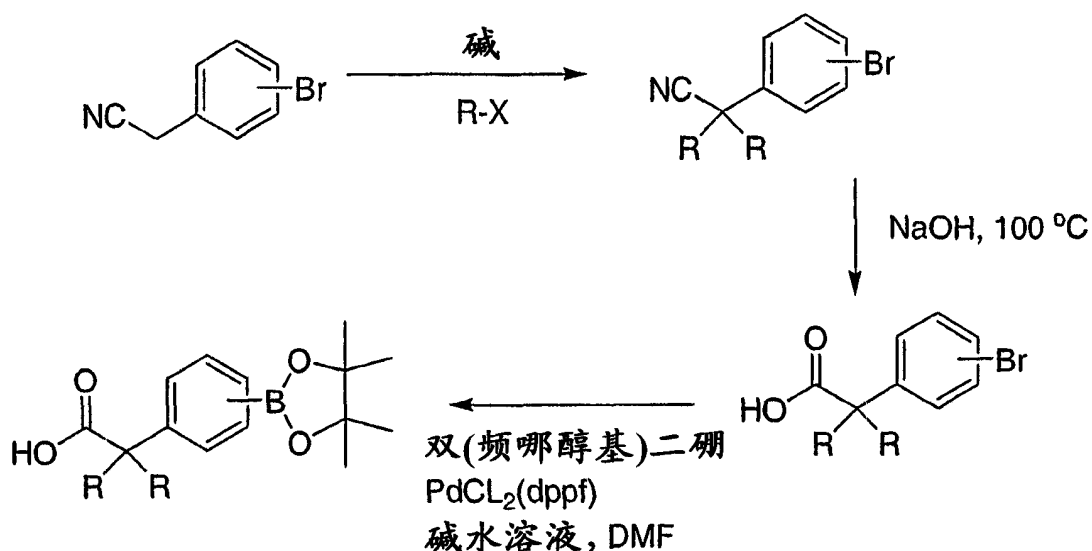
如以下所示，本发明的化合物也可根据图解 2 制备。将醛与氨基醇缩合得到环状缩醛胺。用 3 当量的格氏试剂或有机锂试剂处理，得到适当的烷基化的氨基醇。将醇用铬系统如琼斯氧化或 $\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$ 氧化，或替代性地通过两步氧化（如草酰氯/DMSO/ Et_3N ，随后为 NaClO ）得到相应的羧酸。如图解 1 中所述进行肽偶联和 Suzuki 反应得到本发明的化合物。

图解 2



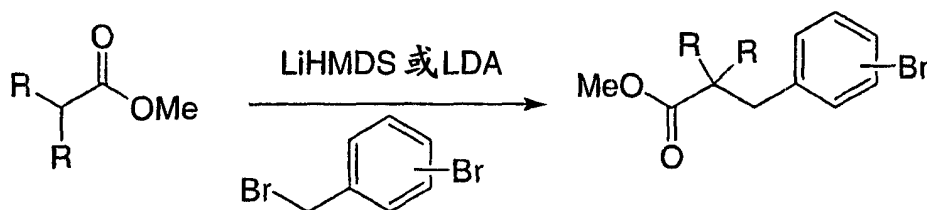
用于制备本发明的化合物的羧酸-芳基溴可如图解 3 中所示制备。将溴代苯基乙腈用碱如 LDA 或 KHMDS 处理, 随后用烷基卤化物如碘甲烷或 1-溴代-2-氯乙烷处理, 得到 α 取代的苄腈。替代性地, 烷基化可在相转移条件下使用氢氧化钠、烷基卤化物和适当的相转移催化剂如苄基三乙基氯化铵进行。腈在碱性条件下水解得到相应的羧酸。可如图解 14 中所述, 将取代的芳基溴化物与芳基硼频哪醇化物偶联, 得到本发明的化合物。替代性地, 可通过与双(频哪醇基)二硼(bis(pinacolato)diboron)的钯催化反应将芳基溴化物本身转化为芳基硼频哪醇化物。得到的芳基硼频哪醇化物可用于在图解 1、2、5、6 或 13 中的 Suzuki 偶联反应中代替硼酸, 得到本发明的化合物。

图解 3



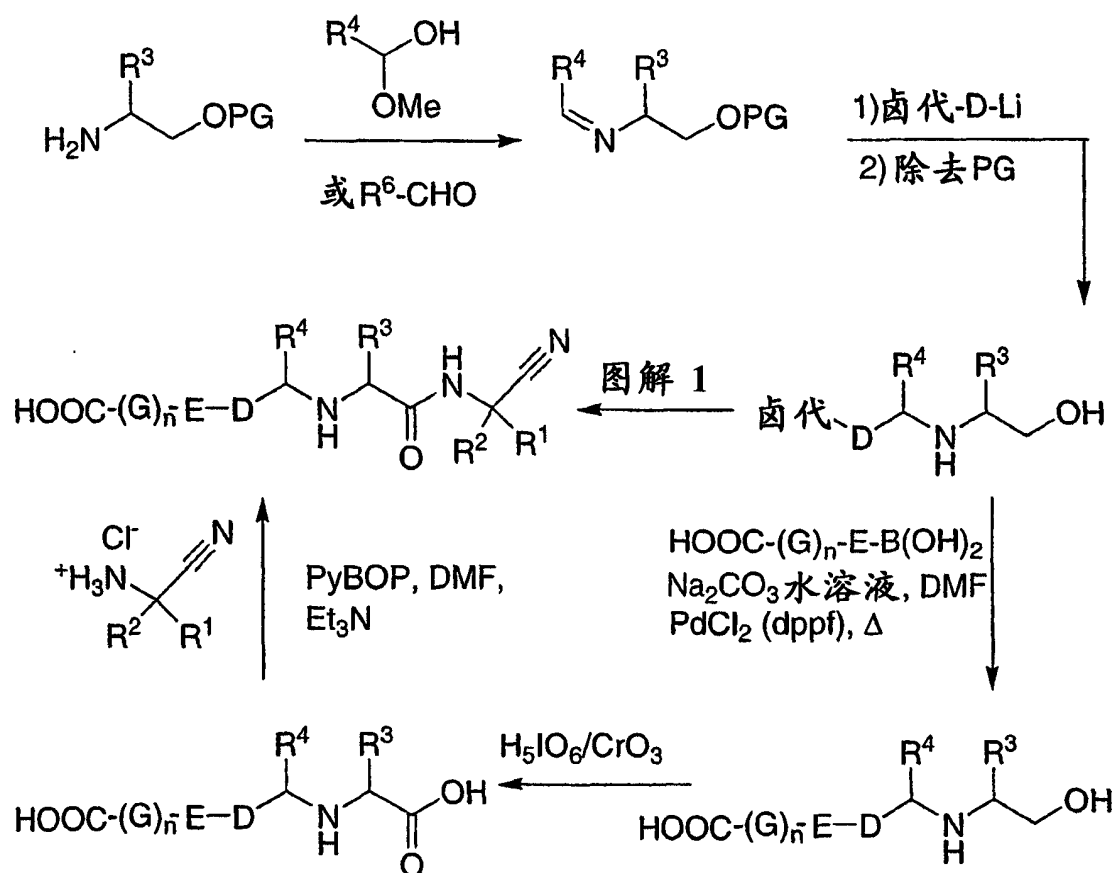
用于制备本发明的化合物的羧酸-芳基溴化物也可如图解 4 所示制备。用适当取代的酯的烯醇化物处理溴代苄基溴，得到溴代芳基-烷基羧酸酯。如图解 14 所述，中间体可与适当取代的芳基硼酸偶联，随后酯进行碱水解，得到本发明的化合物。

图解 4



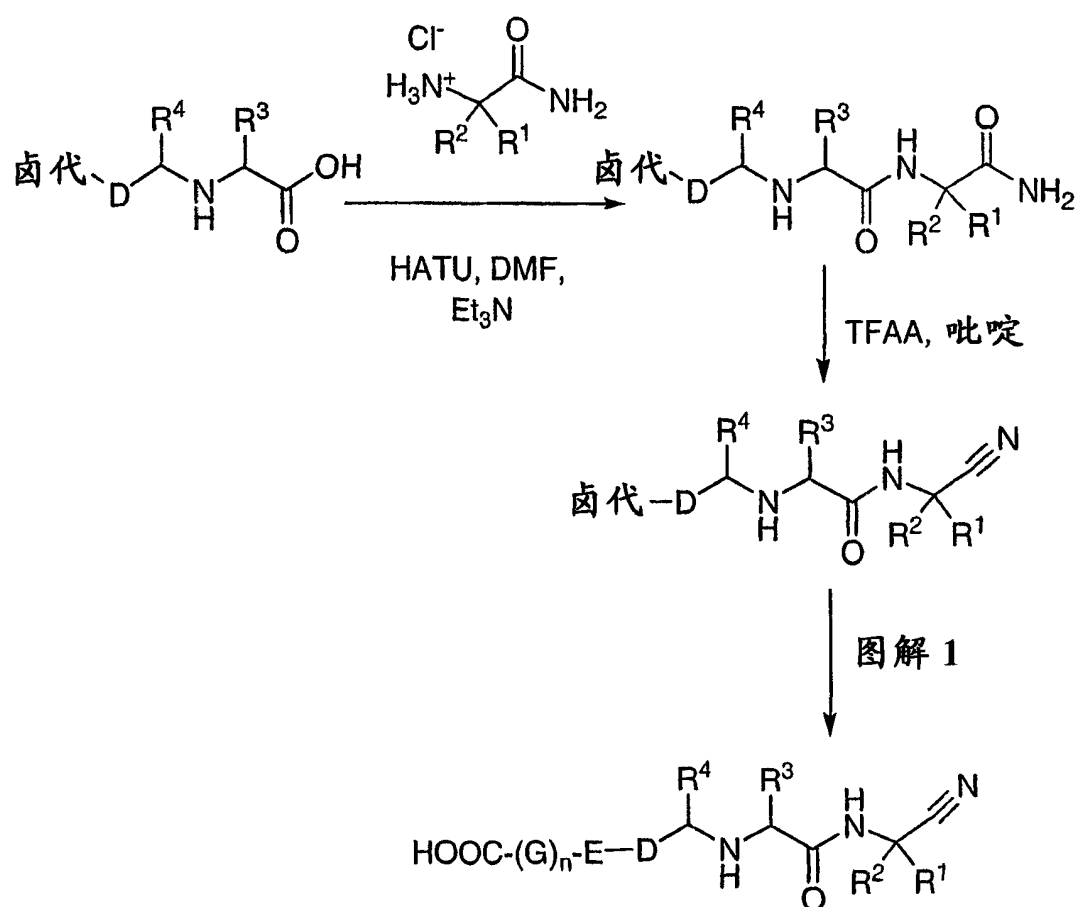
如以下所示，本发明的化合物也可根据图解 5 制备。醛或半缩醛可与其中醇部分用适当保护基保护的氨基醇通过共沸除水缩合。将得到的亚胺用格氏试剂或有机锂试剂处理，得到适当的烷基化氨基醇。然后除去醇保护基并可通过图解 1 中所述的方法或首先进行 Suzuki 反应随后用 $\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$ 将醇氧化然后肽偶联，将醇转化为本发明的化合物。

图解 5



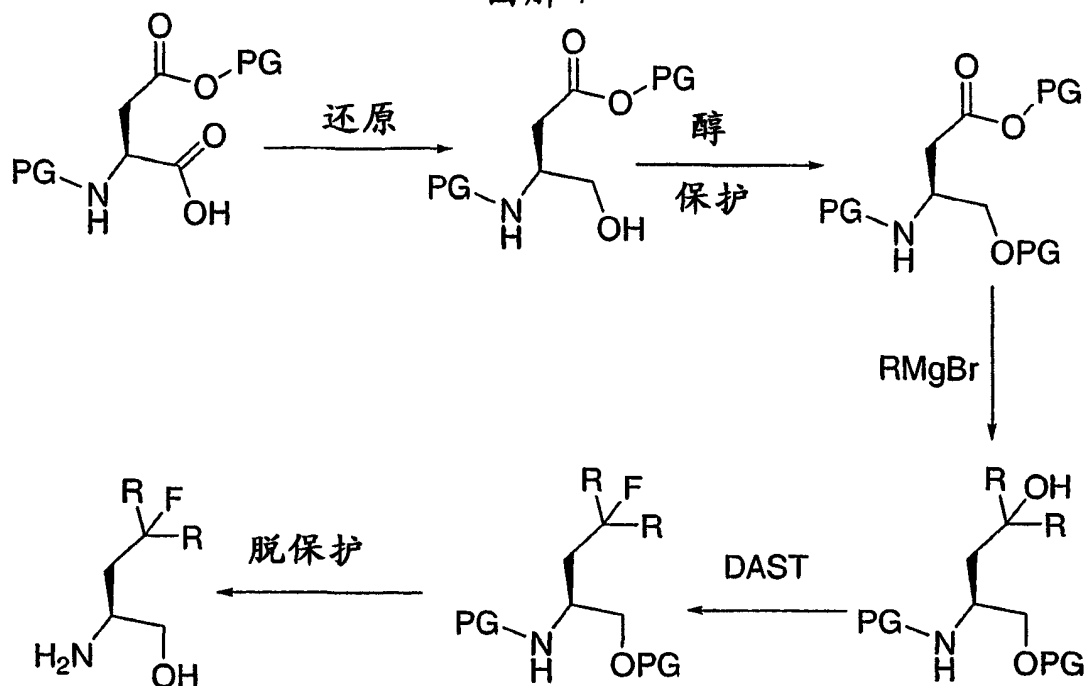
如以下所示，本发明的化合物也可根据图解 6 制备。图解 1、2 或 5 中所述的 α -氨基酸与 α -氨基酰胺进行肽偶联，随后将得到的伯酰胺脱水 (Voegel, J. J.; Benner, S. A. *Helv. Chem. Acta*, 1996, 79, 1863)，得到本发明的化合物。

图解 6



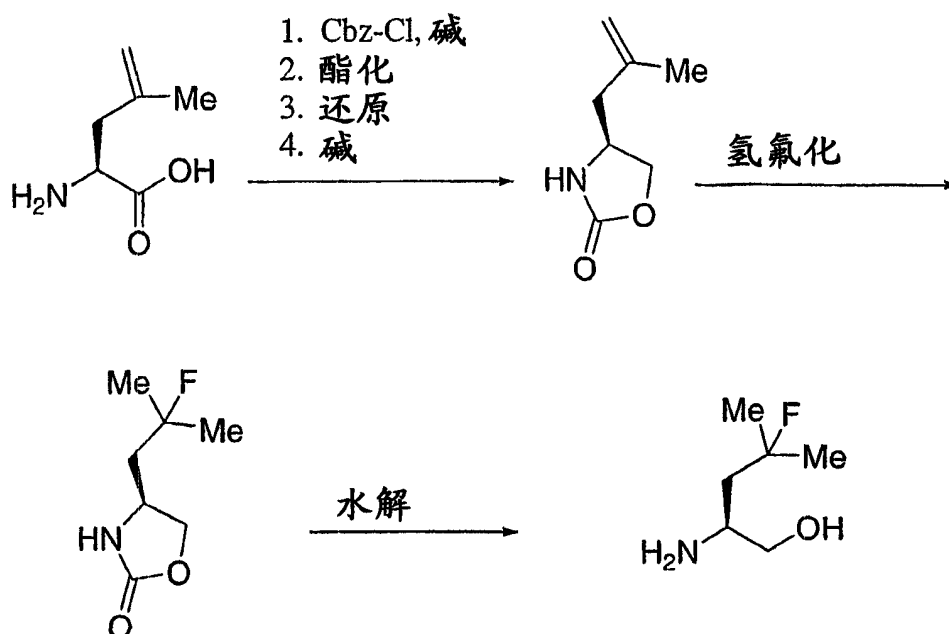
在图解 2 和 5 开头使用的一些氨基醇的合成在图解 7-11 中描述。例如，其中 $\text{R} = \text{Me}$ 的 (2S)-2-氨基-4-氟-4-甲基戊烷-1-醇的合成如以下图解 7 中所述。从适当的二保护的天冬氨酸开始，可以使用标准的文献方法（即形成混合的酸酐，随后 NaBH_4 还原）将羧基还原成醇。然后通过适当的格氏反应或有机锂反应生成 2-氨基-4-甲基戊烷-1,4-二醇 ($\text{R} = \text{Me}$) 的保护形式。最后，可以使用氟化剂如 DAST 将羟基部分转化为所需的氟。然后可根据图解 1、2 和 5 将保护或未保护形式的氨基醇转化为本发明的化合物。

图解 7



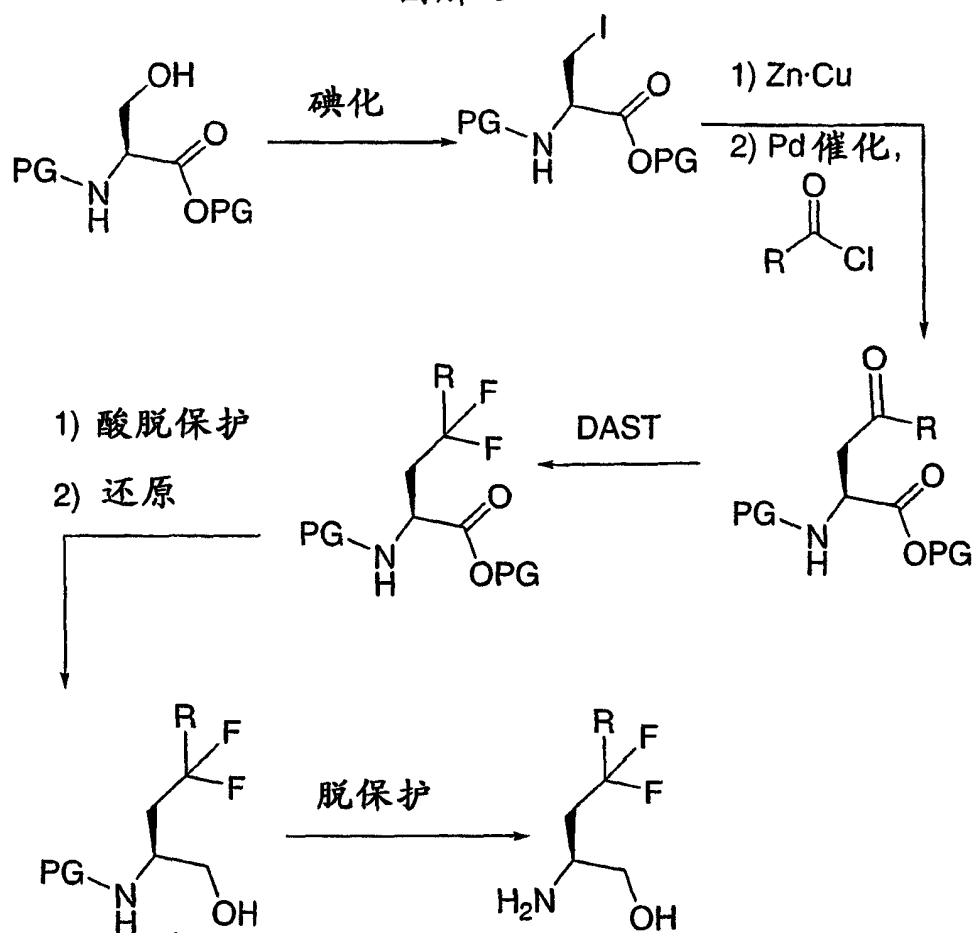
4-氟亮氨酸也可以根据图解 8 合成。如以下图解中所示，将 4,5-脱氢亮氨酸转化为(4S)-4-(2-甲基丙-2-烯基)-1,3-噁唑烷-2-酮。然后将中间体用氢氟化试剂如 HF-吡啶处理，得到(4S)-4-(2-氟-2-甲基丙基)-1,3-噁唑烷-2-酮。然后碱水解（即，Ba(OH)₂ 或 NaOH），得到(2S)-2-氨基-4-氟-4-甲基戊烷-1-醇。

图解 8



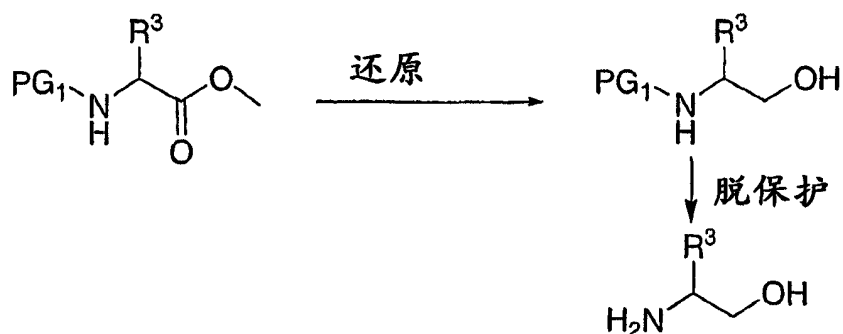
其中 $R = \text{Me}$ 的 4,4-二氟-L-正缬氨酸的合成在以下图解 9 中描述。从适当的二保护的丝氨酸开始, 可使用试剂如 $(\text{PhO})_3\text{P}^+\text{MeI}^-$ 进行碘化。得到的碘化物的锌化 (Zincation) 使用 $\text{Zn}\cdot\text{Cu}$ 电偶 (couple) 和 TMSCl 进行。然后得到的锌酸盐经历钯催化的与烷酰氯的偶联反应, 得到酮。最后, 可以使用氟化剂如 DAST 将酮部分转化为所需的二氟衍生物。然后可根据图解 1、2、3 和 5 将保护或未保护形式的氨基酸或氨基醇转化为本发明的化合物。

图解 9



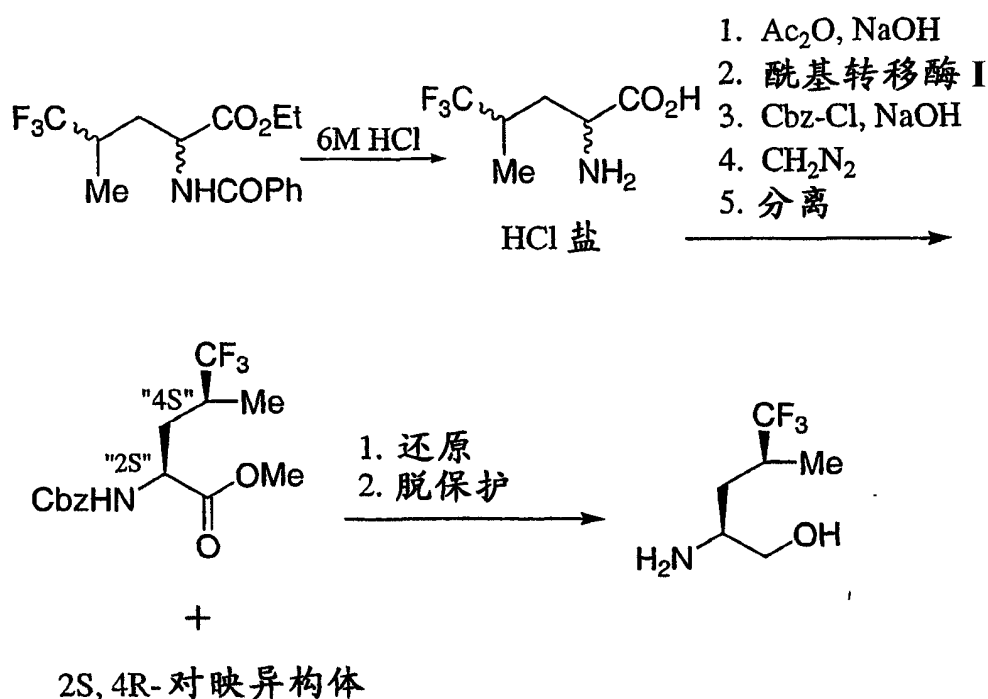
用于本发明的氨基醇也可根据图解 10 合成。将被保护的氨基酸在有或没有添加剂如 LiCl 的存在下在溶剂如 EtOH 或混合溶剂系统如 EtOH/THF 中用还原剂如 NaBH_4 还原。然后根据保护基的性质用适当的方法除去氨基保护基。

图解 10



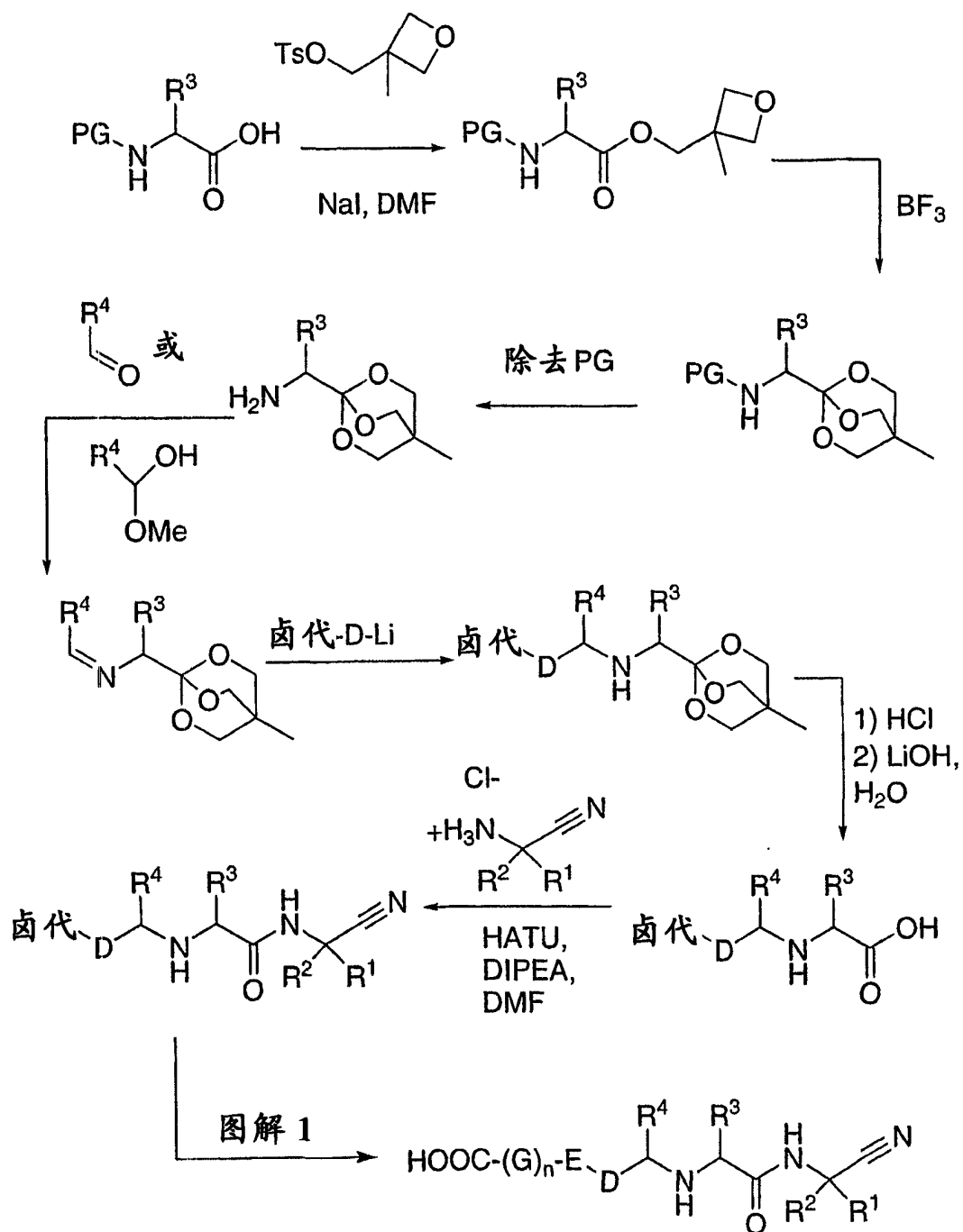
用于本发明中的(2S,4S)-2-氨基-5,5,5-三氟-4-甲基戊烷-1-醇的合成在图解 11 中描述。可使用酸的水溶液如 6M HCl 在回流条件下将 N-苯甲酰基-5,5,5-三氟亮氨酸水解 (Ojiima 等人, J. Org. Chem., 1989, 54, 4511-4522)。然后将氨基酸盐酸盐中间体转化为 N-乙酰基-5,5,5-三氟亮氨酸并通过酶催法对氨基手性中心进行拆分 (Synthetic Communications, 1996, 26, 1109-1115)。然后将分离的 5,5,5-三氟-L-亮氨酸用保护基如氨基甲酸苄酯保护并将羧基酯化。然后通过急骤柱色谱法将两个 4-位的非对映异构体进行分离。然后如图解 10 所述, 将一个对映异构体即(2S,4S)保护的氨基酸转化为氨基醇。

图解 11



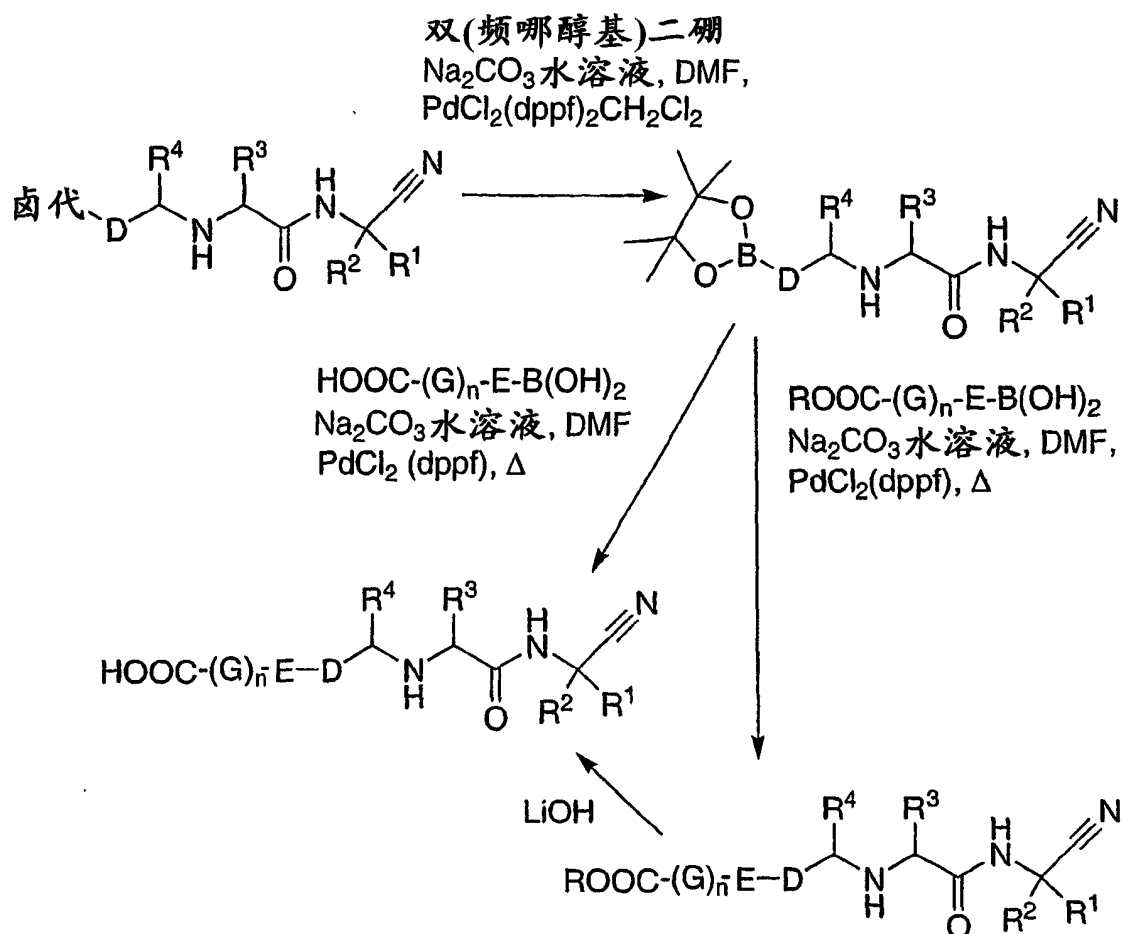
如以下所示，本发明的化合物也可根据图解 13 制备。适当进行 N-保护的氨基酸衍生物与氧杂环丁烷甲苯磺酸酯在碘化钠的存在下在适当的有机溶剂如二甲基甲酰胺中反应得到相应的氧杂环丁烷酯，其在使用二硼烷处理时得到原酸酯。除去氨基保护基得到胺，其与式 R^4CHO 所示的醛或式 $R^4C(OH)(OR)$ （其中 R 为烷基）所示的半缩醛在上述反应条件下缩合，得到亚胺。将亚胺在上述反应条件下用格氏试剂或有机锂试剂处理，得到 N-烷基化的衍生物。除去原酸酯得到相应的羧酸，然后通过如上所述的与氨基乙腈在肽偶联条件下缩合随后通过 Suzuki 反应将其转化为本发明的化合物。

图解 13



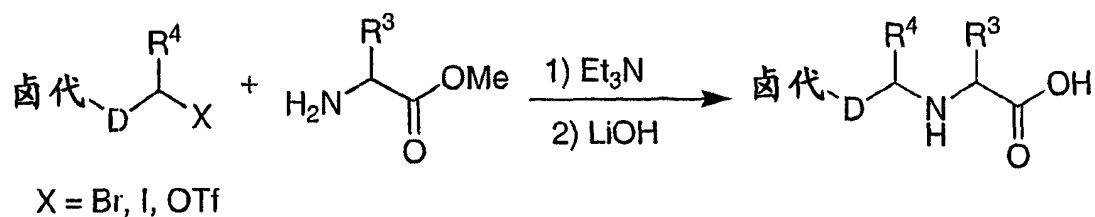
本发明的化合物可如图解 14 所示制备。含适当的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 基团的芳基卤化物可与双(频哪醇基)二硼偶联得到芳基频哪醇化物。其可与含羧酸的芳基溴在 Suzuki 条件下偶联, 得到本发明的化合物。替代性地, 可将芳基频哪醇化物在 Suzuki 条件下与含羧酸酯的芳基溴偶联, 得到烷基酯, 然后可将其水解, 得到本发明的化合物。

图解 14



图解 1、2 和 6 中所示的式卤代-D-CH(R⁴)NHCH(R³)COOH 所示的羧酸也可如图解 15 中所示制备。适当取代的苄基溴化物、碘化物或三氟甲磺酸酯（其可为手性的或外消旋的）可在碱性条件下与 α-氨基酯偶联。然后用碱的水溶液水解得到酸，可将其转化为本发明的实施例。

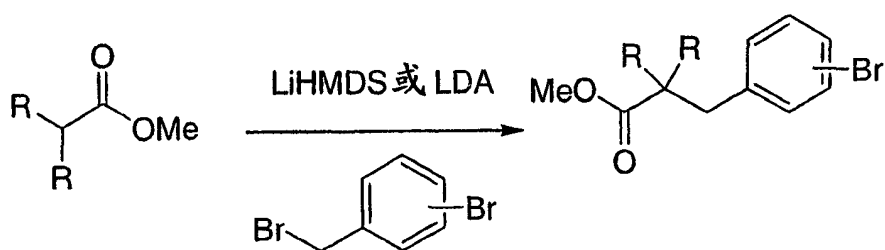
图解 15



用于制备本发明的化合物的式 HOOC-G-E-Br 所示的羧酸溴化物

可如图解 16 中所示制备。用适当取代的酯的烯醇化物处理溴代苄基苯基溴得到溴代芳基-烷基羧酸酯。如图解 14 所述,该中间体可与适当取代的芳基硼酸偶联,随后将酯进行碱水解,得到本发明的化合物。替代性地,可以在图解 14 所述的 Suzuki 偶联之前将酯水解。

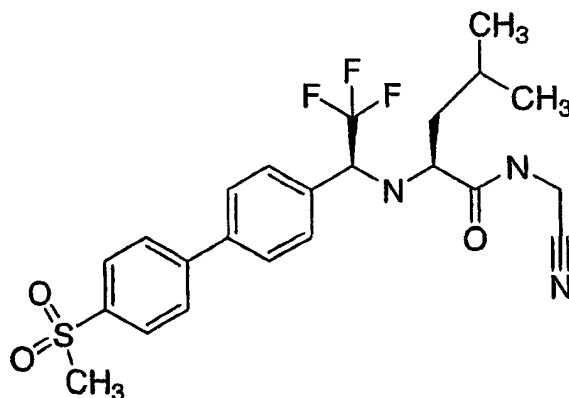
图解 16



以下实施例描述选择的本发明的化合物的合成。

实施例 1

N¹(氰基甲基)-N²{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4'-(甲基磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]乙基}-L-亮氨酸酰胺的合成



步骤 1: (2S)-1-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-4-甲基戊烷-2-胺

向室温的 L-亮氨酸 (6.0 g) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中加入三乙胺 (11 mL)、DMAP (0.1 g) 和叔丁基二甲基氯硅烷 (8.5 g)。将混合物在室温下搅拌 2 小时,然后加入水。分离有机层并将水层进一步用二氯甲烷提取。将合并的有机层用盐水洗,用硫酸镁干燥,并真空除去溶剂,得到标题化合物,残余物直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) δ 3.48 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.22-1.02 (m, 2H), 0.88 (m, 15H), 0.06 (s, 6H)。

步骤 2: (2S)-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4-甲基-N-[(1E)-2,2,2-三氟乙叉基]戊烷-2-胺

将得自步骤 1 的(2S)-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4-甲基戊烷-2-胺 (50 g) 和三氟乙醛甲基半缩醛 (35 mL) 的甲苯 (300 mL) 溶液加热回流 16 小时, 其间在迪安-斯达克分水器中收集水。真空蒸发溶剂并将残余物在 SiO_2 上纯化, 使用己烷和乙酸乙酯 (9:1) 作为洗脱剂, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) δ 7.88 (m, 1H), 3.76-3.45 (m, 3H), 1.60-1.25 (m, 3H), 0.88 (m, 15H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H)。

步骤 3: (2S)-2-{[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基]氨基}-4-甲基戊烷-1-醇

将 n-BuLi (2.5 M 的己烷溶液, 42 mL) 加入到 -70°C 的 1,4-二溴苯 (25.8 g) 的 THF (400 mL) 溶液中并将混合物搅拌 25 分钟。然后滴加(2S)-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4-甲基-N-[(1E)-2,2,2-三氟乙叉基]戊烷-2-胺 (31 g) 的 THF (30 mL) 溶液并将混合物搅拌 1.5 小时。然后在剧烈搅拌下将其慢慢地倾入到乙酸乙酯 (500 mL)、水 (2 L)、冰 (300 g) 和氯化铵 (100 g) 的混合物中。分离有机层并将水层进一步用乙酸乙酯提取 (2 X 500 mL)。将合并的有机层用盐水洗, 用硫酸镁干燥, 并真空除去溶剂, 得到残余物, 残余物直接使用。将上述的残余物溶于 THF (250 mL) 中并将溶液冷却到 0°C。滴加 1 M 的叔丁基氯化铵的 THF 溶液 (110 mL) 并使混合物反应 4 小时。在剧烈搅拌下将其倾入到乙酸乙酯 (300 mL)、水 (2 L) 和氯化铵 (100 g) 中。分离有机层并将水层进一步用乙酸乙酯提取 (2 X 100 mL)。将合并的有机层用盐水洗, 用硫酸镁干燥并真空除去溶剂, 得到残余物, 其在 SiO_2 上纯化, 使用乙酸乙酯和己烷 (1:5 到 1:4) 梯度洗脱, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) δ 7.6 (2H, d), 7.45 (2H, d), 4.55 (1H,

m), 3.65-3.7 (1H, m), 3.5-3.55 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.2-1.3 (1H, m), 0.75-0.9 (6H, dd)。

步骤 4: (2S)-4-甲基-2-({(1S)-2,2,2-三氟-1-[4'-(甲硫基)-1,1'-联苯-4-基]乙基}氨基)戊烷-1-醇

将氮气流通过由得自步骤 3 的溴化物 (27.7 g)、4-(甲硫基)苯基硼酸 (15.7 g)、2 M Na₂CO₃ (100 mL) 和正丙醇 (500 mL) 制成的悬浮液中 15 分钟。然后加入 Pd(OAc)₂ 和 PPh₃ 的 1:3 混合物 (3.5 g)，将反应升温到 70℃ 并在氮气下搅拌 8 小时。将混合物冷却到室温，用乙酸乙酯 (500 mL) 稀释并倾入到水 (2 L) 和冰 (500 g) 上。分离乙酸乙酯层并将水层进一步用乙酸乙酯提取 (200 mL)。将合并的乙酸乙酯提取液用 0.5 N NaOH (2 X 200 mL) 洗，用 NH₄Cl 水溶液和盐水洗，用硫酸镁干燥。除去溶剂留下残余物，将其通过 SiO₂ 色谱法纯化，使用乙酸乙酯和己烷 (1:4 到 1:3) 梯度洗脱，然后用丙酮和甲苯 (1:10) 再次洗脱。将残余物溶于热的己烷 (200 mL) 中并在搅拌下将溶液冷却到 0℃。将得到的固体过滤并干燥，得到标题化合物。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 7.7 (2H, d), 7.65 (2H, d), 7.6 (2H, d), 7.35 (2H, d), 4.5-4.6 (1H, m), 3.7 (1H (OH), m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 2.7 (1H, m), 2.5 (3H, s), 2.3-2.4 (1H (NH), m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.2-1.4 (3H, m), 0.8-0.9 (6H, dd)。

步骤 5: (2S)-4-甲基-2-({(1S)-2,2,2-三氟-1-[4'-(甲基磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]乙基}氨基)戊烷-1-醇

向 0℃ 的得自步骤 4 的硫化物 (19 g) 在甲苯 (400 mL) 中的溶液中加入 Na₂WO₄·2H₂O (0.16 g) 和 Bu₄NHSO₄ (0.81 g)。然后缓慢加入 30 % 的过氧化氢 (12.2 mL) 并将混合物在室温下搅拌 4.5 小时。将混合物慢慢地倾入到冰、稀硫酸代硫酸钠水溶液和乙酸乙酯的混合物上。分离有机层并将水层进一步用乙酸乙酯提取 (2 X 100 mL)。将合并的有机层用盐水洗，用硫酸镁干燥并真空除去溶剂，得到残余物，其在 SiO₂ 上纯化，使用乙酸乙酯和己烷 (1:1) 梯度洗脱，得到产物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) δ 8.05 (2H, d), 8.0 (2H, d), 7.85 (2H, d), 7.7 (2H, d), 4.6-4.7 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.6 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.2 (3H, s), 2.7-2.8 (1H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 1.7-1.8 (1H, m), 1.2-1.5 (2H, m), 0.8-0.95 (6H, dd)。

步骤 6: N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-[4'-(甲基磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]乙基]-L-亮氨酸的制备

将 $\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$ (529 mL, 0.44 M, 在 CH_3CN 中; 参见以下注释) 的悬浮液冷却到 0°C , 并滴加得自步骤 5 的醇 (20 g) 的 CH_3CN (230 mL) 溶液。将混合物在 $0-5^\circ\text{C}$ 搅拌 3.5 小时。在剧烈搅拌下将其倾入到 pH 4 的 Na_2HPO_4 (1.5 L) 中并将混合物用乙醚 (3 X 250 mL) 提取。将合并的乙醚提取液用水和盐水 (1:1) 洗, 用稀的 NaHSO_3 水溶液和盐水洗。将有机提取液用硫酸钠干燥, 过滤并蒸干溶剂, 得到残余物, 将其分为二批物料进行以下纯化。

将上述得到的粗品酸 (10 g) 溶于乙酸异丙酯 (250 mL) 中并提取到冷的 0.1 N NaOH (3 X 250 mL) 中。将合并的提取液用乙醚 (250 mL) 洗, 然后慢慢地用 6 N HCl 酸化到 pH4。将羧酸用乙酸异丙酯 (2 X 250 mL) 提取并将乙酸异丙酯层干燥和浓缩, 得到基本上纯的产物, 其直接用于下一个步骤中。

注释: 氧化剂 ($\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$) 如 Tetrahedron Letters, 39 (1998) 5323-5326 中所述制备, 但是使用 HPLC 级 CH_3CN (含 0.5% 水), 不加入水。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) δ 8.05 (2H, d), 7.95 (2H, d), 7.8 (2H, d), 7.65 (2H, d), 4.45-4.55 (1H, m), 3.55-3.6 (1H, m), 3.2 (3H, s), 2.8-3.0 (宽的 m 峰, NH/OH) 1.95-2.05 (1H, m), 1.55-1.6 (2H, m), 0.9-1.0 (6H, m)。

步骤 7: N¹(氟基甲基)-N²[(1S)-2,2,2-三氟-1-[4'-(甲基磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]乙基]-L-亮氨酸酰胺

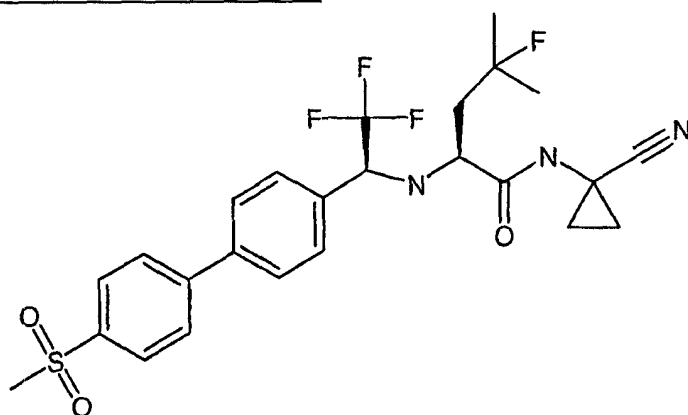
向得自步骤 7 的酸 (9 g) 的 DMF (200 mL) 溶液中加入苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐 (11.6 g)、氨基乙腈盐酸盐 (3.94

g)，并将混合物冷却到 0℃。滴加三乙胺 (9.9 mL) 并将混合物回温到室温并搅拌 16 小时。将其倾入到冰和饱和碳酸氢钠水溶液中并用乙醚 (3 X 100 mL) 提取。将合并的提取液用盐水洗，用硫酸镁干燥并真空除去溶剂。将残余物通过 SiO₂ 色谱法纯化，使用乙酸乙酯和己烷 (1:1) 洗脱。然后将标题化合物在乙醚中搅拌 16 小时，过滤并干燥 (熔点 140.5℃)。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 8.0 (2H, d), 7.95 (2H, d), 7.8 (2H, d), 7.65 (2H, d), 4.35-4.45 (1H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.15 (3H, s), 2.65-2.7 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 0.85-0.95 (6H, m)。

实施例 2

N¹-(1-氟基环丙基)-4-氟-N²-{(1S)-2,2,2-三氟-1[4'-(甲基磺酰基)-1,1'联苯-4-基]乙基}-L-亮氨酸酰胺的制备



步骤 1: (3S)-3-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-羟基丁酸苄基酯

将 N-(叔丁氧羰基)-L-天冬氨酸 4-苄基酯 (30 g) 溶解于二甲氧基乙烷 (90 mL) 中并将溶液冷却到 -5℃。加入 N-甲基吗啉 (10.32 mL)，随后加入氯甲酸异丁基酯 (12.7 mL)，加入方式使得温度低于 -10℃。将混合物老化 0.5 小时。迅速地过滤固体并用二甲氧基乙烷 (90 mL) 洗。向冷却到 -50℃ 的滤液中小心地加入硼氢化钠 (4.4 g) 的水溶液 (45 mL)，加入方式使得温度为 -30℃ 到 -15℃。在加入所有的氢化物之后，加入水 (500 mL)，加入方式使得维持温度低于 -15℃。将悬浮液过滤，固体用水 (400 mL) 洗并干燥，得到 (3S)-3-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-羟基丁酸苄基酯。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) δ 7.3-7.45 (5H, m), 5.85-5.95 (1H, NH), 5.15 (2H, s), 3.95-4.1 (2H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 1.4 (9H, s)。

步骤 2: [(4S)-2-氧代-1,3-噁唑烷-4-基]乙酸苄基酯

向得自步骤 1 的醇 (95.7 g) 的二氯乙烷 (925 mL) 溶液中加入吡啶 (625 mL), 并将混合物冷却到 0-5°C。加入无水的对甲苯磺酸酐 (105.7 g), 将混合物回温到室温并搅拌 1 小时。然后将其加热到 90°C 维持 2 小时。将混合物冷却, 用二氯甲烷 (1000 mL) 稀释并用 1N HCl (3 X 600 mL) 洗。将有机层用盐水洗, 用硫酸钠干燥并真空除去溶剂。将残余物通过 SiO_2 色谱法纯化, 使用 1:1 比例的乙酸乙酯和己烷洗脱, 随后用乙酸乙酯洗脱, 得到 [(4S)-2-氧代-1,3-噁唑烷-4-基]乙酸苄基酯。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3SOCD_3) δ 7.8 (1H, NH), 7.3-7.45 (5H, m), 5.05-5.15 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.0-4.05 (1H, m), 3.6-3.8 (2H, m)。

步骤 3: (4S)-4-(2-羟基-2-甲基丙基)-1,3-噁唑烷-2-酮

在 -20°C 下将甲基溴化镁 (227 mL 的 3M 乙醚溶液) 加入到甲苯 (340 mL) 和 THF (340 mL) 的混合物中。然后滴加得自步骤 2 的酯 (40 g) 的温的 THF 溶液 (170 mL), 同时维持温度低于 -10°C, 并将混合物老化 2 小时。然后将混合物慢慢地加入到水 (1000 mL) 和乙酸 (200 mL) 的混合物中并将混合物在室温下搅拌 2 小时。分离水层并将有机层用水 (2 X 200 mL) 提取。使用二氯甲烷和连续提取器将产物从合并的水层提取出来。在庚烷的帮助下将二氯甲烷提取液蒸干。将残余物通过 SiO_2 色谱法纯化, 使用乙醇和二氯甲烷 (1:30) 洗脱, 得到 (4S)-4-(2-羟基-2-甲基丙基)-1,3-噁唑烷-2-酮。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) δ 6.1-6.4 (1H, NH), 4.45-4.55 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 3.7 (1H, s), 1.65-1.85 (2H, m), 1.25 (6H, m)。

步骤 4: (4S)-4-(2-氟-2-甲基丙基)-1,3-噁唑烷-2-酮

将得自步骤 3 的醇 (47.8 g) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液加入到 -70

℃的(二乙基氨基)三氟化硫(48.5 g)的二氯甲烷(500 mL)溶液中。将混合物回温到室温并搅拌1小时。然后将其小心地加入到0℃的饱和NaHCO₃(800 mL)水溶液的混合物中。分离有机层并用饱和NaHCO₃水溶液洗。将水层进一步用二氯甲烷(100 mL)提取,将合并的二氯甲烷层干燥并浓缩。将残余物通过色谱法纯化,使用乙酸乙酯和己烷(1:5)洗脱,随后用乙酸乙酯洗脱,得到(4S)-4-(2-氟-2-甲基丙基)-1,3-噁唑烷-2-酮。

¹H NMR(CD₃SOCD₃) δ 7.6(1H, NH), 4.4-4.5(1H, m), 3.95-4.05(1H, m), 3.9-3.95(1H, m), 1.8-1.95(2H, m), 1.25-1.4(6H, 2s)。

步骤 5: (2S)-2-氨基-4-氟-4-甲基戊烷-1-醇

向在90%的乙醇水溶液(216 mL)中的得自步骤4的氟衍生物(21.0 g)中加入氢氧化钾(21.9 g)。将混合物加热回流4小时并冷却到室温。然后将混合物浓缩并与甲苯(3 X 300 mL)共蒸发。将残余物溶于二氯甲烷(500 mL)中并搅拌0.5小时。将悬浮液通过硅藻土过滤并将硅藻土用二氯甲烷(3 X 100 mL)洗。将滤液浓缩到干燥,得到(2S)-2-氨基-4-氟-4-甲基戊烷-1-醇。

¹H NMR(CD₃OD) δ 3.4-3.5(1H, m), 3.2-3.3(1H, m), 3.0-3.1(1H, m), 1.5-1.7(2H, m), 1.35(3H, s), 1.3(3H, s)。

步骤 6: (2S)-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-4-氟-4-甲基戊烷-2-胺

将得自步骤5的氨基醇(21.0 g)溶于二氯甲烷(300 mL)中并将溶液冷却到0℃。加入4-(二甲氨基)吡啶(0.051 g)和叔丁基二甲基氯硅烷(21 g),随后加入三乙胺(25 mL)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物慢慢地倾入到0℃的饱和氯化铵水溶液中并用二氯甲烷(3 X 300 mL)提取。将有机层用盐水洗,硫酸钠干燥并减压除去溶剂,得到(2S)-1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-4-氟-4-甲基戊烷-2-胺。

¹H NMR(CD₃OD) δ 3.6-3.65(1H, m), 3.4-3.5(1H, m), 3.1-3.2(1H, m), 1.6-1.8(2H, m), 1.35-1.45(6H, m), 0.93(9H, s), 0.1(6H, s)。

步骤 7: (2S)-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4-氟-4-甲基-N-[(1E)-2,2,2-三氟乙叉基]戊烷-2-胺

向溶于苯 (126 mL) 的得自步骤 6 的胺 (31.5 g) 中加入三氟乙醛甲基半缩醛 (21.6 mL)。将溶液加热回流过夜, 使用迪安-斯达克分水器收集水。将反应混合物冷却到室温, 并浓缩到干燥。将残余物在 SiO₂ 上纯化, 使用 4% 的乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到 (2S)-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4-氟-4-甲基戊烷-2-胺。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 7.9-7.95 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.7-3.75 (1H, m), 3.53-3.6 (1H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 1.3-1.4 (6H, m), 0.9 (9H, s), 0.1 (3H, s), 0.05 (3H, s)。

步骤 8: (2S)-2-{[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基]氨基}-4-氟-4-甲基戊烷-1-醇

向 -75°C 的 1,4-二溴苯 (0.26 g) 的 THF (4 mL) 溶液中加入 n-BuLi (0.42 mL, 2.5M 的己烷溶液) 并将混合物老化 20 分钟。加入 THF (2 mL) 中的得自步骤 7 的亚胺 (0.329 g) 并将混合物老化 2 小时。然后将混合物加入到 (50 mL)、NH₄Cl (1 g) 和碎冰的混合物中。将其用乙酸乙酯提取 (2 X 25 mL) 并将合并的乙酸乙酯层干燥和蒸发至干。

重复相同的方法, 但是使用二溴苯 (1.2 g)、n-BuLi (1.84 mL) 和亚胺 (1.38 g), 并且反应混合物如上述处理。将得自两个制备步骤的合并的残余物溶于 THF (10 mL) 中并冷却到 0°C。加入四正丁基氟化铵 (6 mL, 1M 的 THF 溶液) 并将混合物在 +5°C 搅拌 16 小时。将其倾入到水 (50 mL)、NH₄Cl (1 g) 和碎冰的混合物中, 并分离有机层。将水层进一步用乙酸乙酯 (2X 15 mL) 提取并将合并的有机层干燥和浓缩。将残余物在 SiO₂ 上纯化, 使用乙酸乙酯和己烷 (1:5) 洗脱, 得到 (2S)-2-{[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基]氨基}-4-氟-4-甲基戊烷-1-醇。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 7.65 (2H, m), 7.5 (2H, m), 4.5-4.6 (1H, m), 3.8 (1H, m), 3.6 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 2.85-2.0 (1H, m), 2.55 (1H, m), 1.7-1.9 (2H, s), 1.3-1.4 (6H, m)。

步骤 9: N-[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基]-4-氟-L-亮氨酸

将 $\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$ (66 mL, 0.44 M, 在 CH_3CN 中; 参见注释) 的悬浮液冷却到 0°C , 并滴加得自步骤 8 的醇 (1.55 g) 的 CH_3CN (5 mL) 溶液。将混合物在 $0-5^\circ\text{C}$ 搅拌 3.5 小时。在剧烈搅拌下将其倾入到 pH 4 的 Na_2HPO_4 (200 mL) 中并将混合物用乙醚 (3 X 50 mL) 提取。将合并的乙醚提取液用水和盐水 (1:1) 洗, 用稀的 NaHSO_3 水溶液和盐水洗。将其用硫酸钠干燥, 过滤, 并将溶剂蒸干, 得到 N-[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基]-4-氟-L-亮氨酸, 其直接用于下一步。

注释: 氧化剂 ($\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$) 如 Tetrahedron Letters, 39 (1998) 5323-5326 中所述制备, 但是使用 HPLC 级 CH_3CN (含 0.5% 水), 不加入水。

步骤 10: N^2 -[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基]- N^1 -(1-氟基环丙基)-4-氟-L-亮氨酸酰胺

将二异丙基乙基胺 (4.2 mL) 加入到 0°C 得自步骤 9 的酸 (1.5 g)、1-氨基-1-环丙烷甲腈盐酸盐 (1.18 g)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (1.94 g) 和二甲基甲酰胺 (5 mL) 的悬浮液中并使混合物在室温下反应 48 小时。然后将其倾入到冰和稀氯化铵水溶液上。将混合物用乙酸乙酯和乙醚 (1:1) 提取并将合并的有机层用 pH 3 的稀 Na_2HPO_4 和盐水洗。将溶剂蒸干并将残余物通过 SiO_2 色谱法纯化, 使用乙酸乙酯和己烷 (1:2) 洗脱, 得到 N^2 -[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基]- N^1 -(1-氟基环丙基)-4-氟-L-亮氨酸酰胺, 其纯度足以用于下一步。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 8.15 (1H, NH), 7.6 (2H, m), 7.45 (2H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 1.75-1.85 (1H, NH), 1.35-1.55 (8H, m), 1.1-1.15 (1H, m), 0.95-1.05 (1H, m)。

步骤 11: N^1 -(1-氟基环丙基)-4-氟- N^2 -[(1S)-2,2,2-三氟-1-[4'-(甲硫基)-1,1'-联苯-4-基]乙基]-L-亮氨酸酰胺

将氮气流通过由得自步骤 10 的溴化物 (0.338 g)、4-(甲硫基)苯基硼酸 (0.252 g)、2 M Na_2CO_3 (0.8 mL) 和 DMF (4 mL) 制成的悬浮

液中 15 分钟。然后加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.1 g) 并将反应升温到 85°C 并在氮气下搅拌 5 小时。将混合物冷却到室温, 用乙酸乙酯 (10 mL) 稀释并倾入到水 (50 mL) 和冰上。分离乙酸乙酯层并将水层进一步用乙酸乙酯提取。将合并的乙酸乙酯提取液干燥并真空除去溶剂。将残余物通过 SiO_2 色谱法纯化, 使用乙酸乙酯和己烷 (1:2) 洗脱, 得到 N^1 -(1-氰基环丙基)-4-氟- N^2 -{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4'-(甲硫基)-1,1'-联苯-4-基]乙基}-L-亮氨酸酰胺。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 8.15 (1H, NH), 7.1-7.2 (4H, m), 7.5-7.55 (2H, m), 7.35-7.4 (2H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 2.75-2.8 (1H, NH), 2.5 (3H, s), 1.9-2.05 (2H, m), 1.3-1.5 (8H, m), 1.0-1.1 (1H, m), 0.85-0.95 (1H, m)。

步骤 12: N^1 -(1-氰基环丙基)-4-氟- N^2 -{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4'-(甲基磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]乙基}-L-亮氨酸酰胺的制备

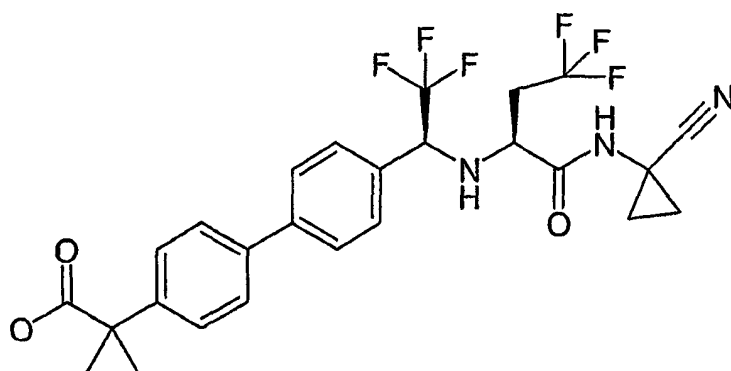
向 0°C 的得自步骤 11 的硫化物 (0.265 g) 的甲苯 (5 mL) 和二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.002 g) 和 $n\text{-Bu}_4\text{NH}\text{SO}_4$ (0.01 g)。然后慢慢地加入 30 % 的过氧化氢 (0.137 mL) 并将混合物在室温下搅拌 3 小时。将混合物慢慢地倾入到冰、稀硫酸钠水溶液和乙酸乙酯的混合物上。分离有机层并将水层进一步用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用盐水洗, 用硫酸镁干燥并真空除去溶剂, 得到残余物, 其在 SiO_2 上纯化, 使用乙酸乙酯、己烷和二氯甲烷 (1:1:0.1) 作为洗脱液。将残余物在乙醚中研磨, 得到 N^1 -(1-氰基环丙基)-4-氟- N^2 -{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4'-(甲基磺酰基)-1,1'-联苯-4-基]乙基}-L-亮氨酸酰胺。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 8.2 (1H, NH), 8.05-8.1 (2H, m), 7.95-8.0 (2H, m), 7.8 (2H, m), 7.65 (2H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.2 (3H, s), 2.8-2.9 (1H, NH), 1.9-2.1 (2H, m), 1.3-1.5 (8H, m), 1.05-1.15 (1H, m), 0.9-1.0 (1H, m)。

实施例 3

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[[[(1-氰基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]

氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]环丙烷羧酸的制备



步骤 1: 1-(4-溴苯基)环丙烷甲腈

向室温的 4-溴苯基乙腈 (18.0 g) 在 22 mL 的氢氧化钠 (50%, 在水中, w/w) 中的溶液中加入 1-溴-2-氯乙烷 (12.0 mL) 和苄基三乙基氯化铵 (627 mg)。将混合物在 60℃ 加热过夜。将反应混合物冷却到室温并加入乙醚 (300 mL)。将乙醚层用水 (100 mL)、氯化氢 (100 mL、10% HCl 水溶液) 和盐水洗。将有机层用硫酸镁干燥, 并真空除去溶剂。通过使用乙醚和己烷研磨将残余物纯化, 得到标题化合物。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 7.60 (2H, d), 7.35 (2H, d), 1.74-1.80 (2H, m), 1.52-1.57 (2H, m)。

步骤 2: 1-(4-溴苯基)环丙烷羧酸

向室温下的得自步骤 1 的 1-(4-溴苯基)环丙烷甲腈 (13 g) 的乙醇 (110 mL) 溶液中加入 56 mL 的溶液 (25% NaOH, 在水中, w/w)。将混合物在 100℃ 下加热过夜。将其冷却到室温, 倾入到冰和氯化氢 (1 N) 中并用二氯甲烷 (2 x 100 mL) 提取。将合并的提取液用盐水洗, 用硫酸镁干燥并真空除去溶剂, 得到标题化合物。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 7.50 (2H, d), 7.35 (2H, d), 1.53-1.60 (2H, m), 1.18-1.22 (2H, m)。

步骤 3: N^1 -(1-氰基环丙基)-4-氟- N^2 -{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)苯基]乙基}-L-亮氨酸酰胺

将氮气流通过得自实施例 2 步骤 10 的 N^2 -[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-

三氟乙基]-N¹-(1-氟基环丙基)-4-氟-L-亮氨酸、双(频哪醇基)二硼(1.24 g)和乙酸钾(1.53 g)的DMF(40 mL)悬浮液中15分钟。然后加入催化剂[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(1:1)(181 mg)并将混合物在氮气下升温到65℃过夜。将混合物冷却到室温,用乙酸乙酯和己烷(1:1, 100 mL)稀释,并倾入到水(50 mL)和冰(50 g)上。分离有机层并将水层进一步用乙酸乙酯和己烷(1:1, 3 X 50 mL)提取。将合并的提取液用盐水洗并用硫酸镁干燥。除去溶剂得到残余物,其通过SiO₂色谱法纯化,使用乙酸乙酯和己烷(1:3到1:2)洗脱,得到标题化合物。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 8.15 (1H, bs), 7.78 (2H, d), 7.50 (2H, d), 4.31-4.40 (1H, m), 3.47-3.54 (1H, m), 2.72-2.80 (2H, m), 1.32-1.48 (9H, m), 1.05-1.11 (1H, m), 0.87-0.95 (1H, m)。

步骤 4: 1-[4'-(1S)-1-[[[(1S)-1-[[1-(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷羧酸

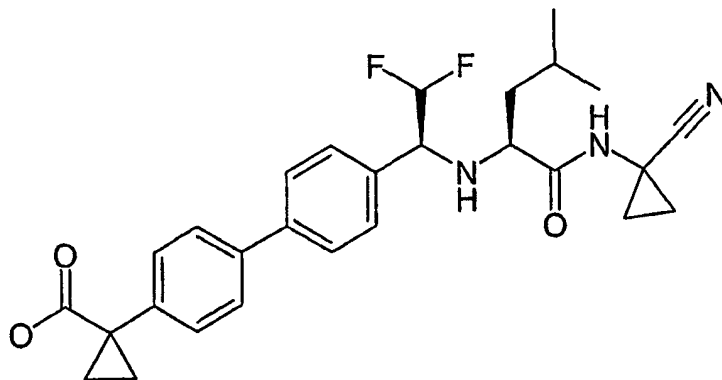
将氮气流通过得自步骤3的硼化物(boronate)(150 mg)、1-(4-溴苯基)环丙烷羧酸(65 mg)和2 M Na₂CO₃(400 μL)的DMF(4 mL)溶液中15分钟,随后加入[1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(1:1)(12 mg)。将混合物在氮气下升温到80℃,持续3小时。将混合物冷却到室温,倾入到冰(10 g)和1.0 N 氯化氢(15 mL)中并用50%乙酸乙酯-乙醚提取(3 X 30 mL)。将合并的提取液用盐水洗并用硫酸镁干燥。除去溶剂得到残余物,通过SiO₂色谱法纯化,使用乙酸乙酯、己烷和乙酸(1:1:1%)作为洗脱液,随后用乙醚研磨,得到标题化合物。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 8.16 (1H, bs), 7.69 (2H, d), 7.61 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.48 (2H, d), 4.33-4.38 (1H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 1.92-2.05 (2H, m), 1.57-1.61 (2H, m), 1.40-1.50 (6H, m), 1.38-1.48 (2H, m), 1.20-1.27 (2H, m), 1.02-1.09 (1H, m), 0.87-0.95 (1H, m);

MS (+APCI): 532.4 (M+1)⁺。

实施例 4

N¹-(1-氰基环丙基)-N²-{(1S)-2,2-二氟-1-[4'-[1-(羧基)环丙基]联苯-4-基]-乙基}-L-亮氨酸酰胺



步骤 1: (2S)-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-N-[(1Z)-2,2-二氟乙叉基]-4-甲基戊烷-2-胺的制备

将(2S)-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4-甲基戊烷-2-胺（实施例 4，步骤 1，8.5 g，36.8 mmol）和二氟乙醛乙基半缩醛（5.0g，39.7 mmol）在苯中的混合物用迪安-斯达克分水器回流过夜。真空除去溶剂。将残余物通过短的二氧化硅柱，用己烷:EtOAc（10:1）洗脱，得到标题化合物，为浅黄色油状物。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ7.72 (m, 1H), 6.12 (dt, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.36 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 0.95-0.78 (m, 15H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H)。

步骤 2: (2S)-2-[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙基]氨基-4-甲基戊烷-1-醇的制备

将 n-BuLi（2.5 M 的己烷溶液，1.43 mL）加入到 -70℃ 的 1,4-二溴苯（884 mg）的 THF（8.5 mL）溶液中并将混合物搅拌 15 分钟。然后滴加(2S)-1-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4-甲基-N-[(1E)-2,2-二氟乙叉基]戊烷-2-胺（1.0 g）的 THF（8.5 mL）溶液并将混合物搅拌 1.5 小时。然后在剧烈的搅拌下将其慢慢地倾入到冰冷的饱和氯化铵溶液中。将其用 3 份的乙酸乙酯提取。将合并的有机层用盐水洗，用硫酸镁干燥并真空除去溶剂，得到残余物，其在 SiO₂ 上纯化，使用己烷和乙酸乙酯（90:10 到 75:25）梯度洗脱，得到标题化合物。将上述化合物（200 mg）溶于 CH₃CN（4 mL）中并将溶液冷却到 0℃。滴加 HF-

吡啶 (40 μ M) 并使混合物反应 16 小时。将其倾入到饱和碳酸氢钠溶液中, 加入乙酸乙酯并将其剧烈摇动。分离有机层并将水层进一步用乙酸乙酯提取 (2 X 50 mL)。将合并的有机层用盐水洗, 用硫酸镁干燥并真空除去溶剂, 得到残余物, 其在 SiO_2 上纯化, 使用己烷和乙酸乙酯 (80:20 到 60:40) 梯度洗脱, 得到标题化合物。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 7.6 (2H, d), 7.45 (2H, d), 6.0 (1H, dt), 4.25 (1H, m), 3.65 (1H, t), 3.5-3.55 (1H, m), 3.3-3.35 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 1.6-1.7 (1H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.2-1.3 (1H, m), 0.9 (3H, d), 0.8 (3H, d)。

步骤 3: N-[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙基]-L-亮氨酸的制备

将 $\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$ (5.5 mL, 0.40 M, 在 CH_3CN 中; 参见以下注释) 的悬浮液冷却到 0°C , 并滴加得自步骤 2 的醇 (250 mg) 的 CH_3CN (3.7 mL) 溶液。将混合物在 $0-5^\circ\text{C}$ 搅拌 3.5 小时。之后, 加入 2.0 mL 的氧化剂。在剧烈搅拌下将其倾入到 Na_2HPO_4 缓冲液 (0.4g mL, 10 mL) 中并将混合物用乙醚 (3 X 20 mL) 提取。将合并的乙醚提取液用水和盐水 (1:1) 洗, 用稀的 NaHSO_3 水溶液和盐水稀释。将有机提取液用硫酸镁干燥, 过滤并蒸干溶剂, 得到残余物, 其不经进一步纯化使用。

注释: 氧化剂 ($\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$) 如 Tetrahedron Letters, 39 (1998) 5323-5326 中所述制备, 但是使用 HPLC 级 CH_3CN (含 0.5% 水), 不加入水。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 7.55 (2H, d), 7.4 (2H, d), 6.05 (1H, dt), 3.95-4.05 (1H, m), 3.45 (1H, t), 2.7-3.0 (宽的 m 峰, NH/OH), 1.85-1.95 (1H, m), 1.5 (2H, t), 0.95 (3H, d), 0.9 (3H, d)。

步骤 4: N²-[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2-二氟乙基]-N¹-(1-氟基环丙基)-L-亮氨酸酰胺的制备

向得自步骤 3 的酸 (258 mg) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 O-(7-氟杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (337 mg)、1-氟基环丙烷甲腈盐酸盐 (175 mg)。在搅拌 1 分钟之后, 滴加二异丙基乙胺 (0.45 mL) 并将混合物搅拌 16 小时。将其倾入到饱和碳酸氢钠

水溶液中并用乙酸乙酯 (3 X 15 mL) 提取。将合并的提取液用盐水洗, 用硫酸镁干燥并真空除去溶剂。残余物通过 SiO₂ 色谱法纯化, 使用己烷和乙酸乙酯 (80:20 到 50:50) 洗脱。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 8.05 (1H, m), 7.55 (2H, d), 7.4 (2H, d), 6.05 (1H, dt), 3.95-4.05 (1H, m), 3.25-3.3 (1H, m), 2.4-2.45 (1H, m), 1.8-1.9 (1H, m), 1.4-1.55 (2H, m), 0.95-1.1 (2H, m), 0.95 (6H, t)。

步骤 5: N¹-(1-氰基环丙基)-N²-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)苯基]乙基}-L-亮氨酸酰胺的制备

向得自步骤 4 的芳基溴化物 (5.23 g) 和双(频哪醇基)二硼 (3.8 g) 的 DMF (60 mL) 溶液中加入乙酸钾 (3.7 g) 和 PdCl₂dppf (309 mg)。将氮气流通过悬浮液 1 分钟。将反应混合物在 80℃ 加热 16 小时。使其冷却到室温并转移到分液漏斗中。加入饱和的 NaHCO₃ (~120 mL) 溶液和 EtOAc (100 mL)。分离有机层并将水层进一步用 2 份 EtOAc (2 X 100mL) 提取。将合并的有机层用盐水洗, 用 MgSO₄ 干燥并浓缩。将粗产物在硅胶上纯化 (80:20 到 50:50 的己烷/ EtOAc), 得到所需硼化物。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 8.15 (bs, NH), 7.72 (2H, d), 7.40 (2H, d), 6.02 (1H, dt), 3.95 (1H, m), 3.25 (1H, q), 2.38 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.27-1.50 (16H, m), 0.85-1.05 (8H, m)。

步骤 6: N¹-(1-氰基环丙基)-N²-{(1S)-2,2-二氟-1-[4'-[1-(羧基)环丙基]联苯-4-基]-乙基}-L-亮氨酸酰胺的制备

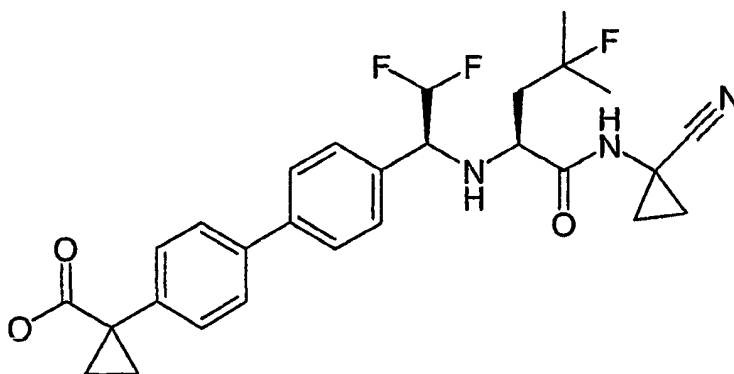
在用于微波的可密封管中, 将氮气流通过由得自步骤 5 的芳基硼化物 (220 mg)、1-(4-溴苯基)环丙烷羧酸 (实施例 3, 步骤 2, 70 mg)、2 M Na₂CO₃ (0.65 mL)、DMF (4.5 mL) 和 PdCl₂dppf (11 mg) 组成的悬浮液中 1 分钟。然后将混合物在微波 (SmithCreator) 中在 120℃ 加热 500 秒 (固定保留时间: OFF) (吸收级: 高)。将其冷却到室温, 用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释并倾入到饱和氯化铵溶液中。分离乙酸乙酯层并将水层进一步用乙酸乙酯提取 (2 X 15 mL)。将合并的乙酸

乙酯提取液用盐水洗并用硫酸镁干燥。除去溶剂得到残余物，将其通过 SiO_2 色谱法纯化，使用己烷和乙酸乙酯（90:10 到 30:70 的己烷/EtOAc）梯度洗脱。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 8.13 (bs, NH), 7.70 (2H, d), 7.62 (2H, d), 7.51 (4H, m), 6.09 (1H, td), 4.00 (1H, m), 3.33 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.60 (2H, m), 1.45-1.55 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.26 (2H, m), 1.00 (2H, m), 0.94 (6H, m).

实施例 5

N¹-(1-氰基环丙基)-N²-{(1S)-2,2-二氟-1-[4'-[1-(羧基)环丙基]联苯-4-基}-乙基}-4-氟-L-亮氨酸酰胺



如实施例 4 所述, 从 N¹-(1-氰基环丙基)-N²-{(1S)-2,2-二氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)苯基]乙基}-4-氟-L-亮氨酸酰胺和 1-(4-溴苯基)环丙烷甲酰胺制备标题化合物。

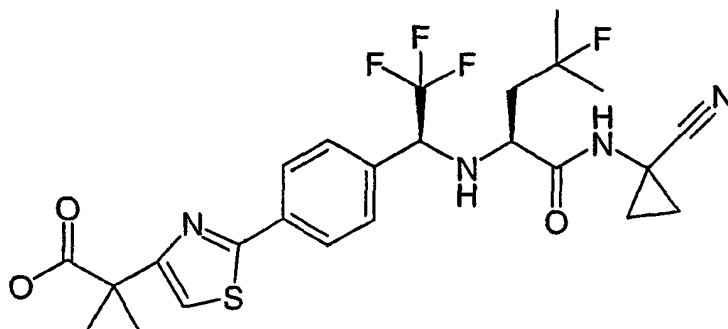
¹H NMR (500 MHz, 丙酮 d6) δ8.2 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 6.25-6.0 (m, 1H), 4.1--4.02 (m, 1H), 3.5-3.42 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.5-1.34 (m, 8H), 1.28-1.2 (m, 2H), 1.05-0.92 (m, 2H);

ESI (M+1) : 514

实施例 6

1-[2-[4-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[[[(1-氰基环丙基)氨基]羧基]-3-氟-3-甲基丁

基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]苯基]-4-噻唑基]环丙烷羧酸



步骤 1: (2-溴-1,3-噻唑-4-基)乙酸乙酯

向 0℃ 的(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)乙酸乙酯(10 g, 53.7 mmol)和 CuBr₂ (14.4 g, 64 mmol) 在乙腈(56 mL)中的混合物中慢慢地加入亚硝酸异戊酯(10.8 mL, 80 mmol)。将混合物回温到室温并搅拌过夜, 然后浓缩, 悬浮在 1:2 的乙酸乙酯:己烷中并过滤。通过 SiO₂ 色谱法纯化(5% 乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物。

步骤 2: 1-(2-溴-1,3-噻唑-4-基)环丙烷羧酸乙酯

向(2-溴-1,3-噻唑-4-基)乙酸乙酯(1.0 g, 4 mmol)的 DMF(20 mL)溶液中加入 60% NaH 分散物(176 mg, 4.4 mmol), 随后加入二溴乙烷(0.38 mL, 4.4 mmol)。将混合物在 50℃ 搅拌 3 小时, 然后在室温下搅拌过夜。在分别加入当量的 NaH 和二溴乙烷, 将混合物在 55℃ 搅拌 2 小时并冷却。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配, 有机相用盐水洗并用 MgSO₄ 干燥。通过 SiO₂ 色谱法纯化(5% 乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物。

步骤 3: 1-[2-[4-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[[[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]苯基]-4-噻唑基]-环丙烷羧酸乙酯

将 1-(2-溴-1,3-噻唑-4-基)环丙烷羧酸乙酯(166 mg, 1.2 mmol)和 N¹-(1-氟基环丙基)-4-氟-N²-{(1S)-2,2,2-三氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)苯基]乙基}-L-亮氨酸酰胺(实施例 3, 步骤 3, 250 mg, 0.5 mmol)在 DMF(5 mL)和 2M Na₂CO₃(0.63 mL)中的溶液用氮气流脱气 10 分钟, 然后加入 PdCl₂(dppf)(41 mg, 0.05 mmol)并

将混合物在 80℃ 加热 8 小时。将混合物冷却并在乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液之间分配。将有机相用盐水洗，用 MgSO_4 干燥并蒸发。通过 SiO_2 色谱法纯化（30% 乙酸乙酯/己烷）得到标题化合物。

步骤 4: 1-[2-[4-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氰基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]苯基]-4-噻唑基]-环丙烷羧酸

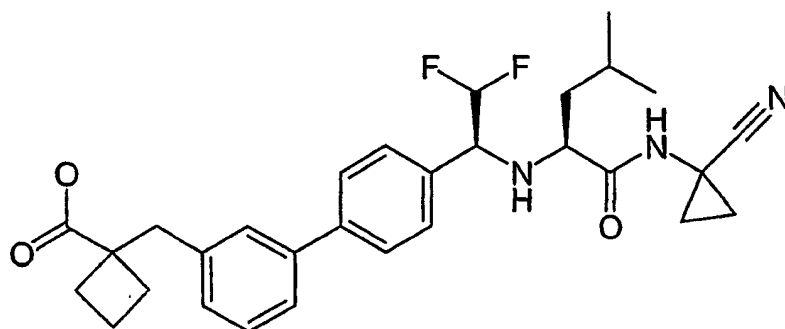
向 1-[2-[4-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氰基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]苯基]-4-噻唑基]-环丙烷羧酸乙酯（100 mg, 0.18 mmol）在 1:1 MeOH/THF（2.5 mL）中的溶液中加入 1M LiOH（1.2 mL）并将混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 10% 乙酸酸化，用乙酸乙酯提取，用盐水洗并用 MgSO_4 干燥。通过 SiO_2 色谱法纯化（40% 乙酸乙酯/己烷+1% 乙酸），得到标题化合物。

^1H NMR（500 MHz, 丙酮 d_6 ）: δ 8.17（s, 1H），7.98（m, 2H），7.80（s, 1H），7.585（d, 2H），4.4（br s, 1H），3.53（m, 1H），2.0（m, 2H），1.7（m, 2H），1.6（m, 2H），1.4（m, 8H），1.1（m, 1H），0.95（m, 1H）；

MS（+ESI）: 538.9 $[\text{M}+1]^+$

实施例 7

1-[[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氰基环丙基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基]-2,2-二氟乙基][1,1'-联苯]-3-基]甲基]-环丁烷羧酸



步骤 1: 1-(3-溴苄基)环丁烷羧酸甲酯

向 -78℃ 的 LiHMDS（1M 的 THF 溶液，50 mL，50 mmol）的溶液中加入环丁烷羧酸甲酯（6.7 g，52 mmol）的 THF（200 mL）溶液。

30 分钟之后, 加入 3-溴苄基溴 (13.1 g, 52 mmol) 的 THF (100 mL) 溶液并将混合物回温到室温。将反应混合物在乙醚和 1M HCl 之间分配, 用 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗并用 MgSO₄ 干燥。通过 SiO₂ 色谱法纯化 (10% 乙酸乙酯/己烷) 得到标题化合物。

步骤 2: 1-[[4'-(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氰基环丙基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基]-2,2-二氟乙基][1,1'-联苯]-3-基]甲基]-环丁烷羧酸甲酯

使用得自步骤 1 的溴化物, 如实施例 4 步骤 6 所述制备标题化合物。

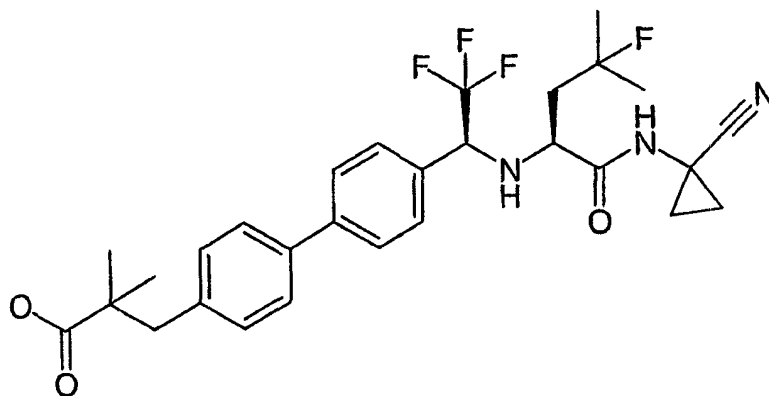
步骤 3: 4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氰基环丙基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基]-2,2-二氟乙基][1,1'-联苯]-3-基]甲基]-环丁烷羧酸

将得自步骤 2 的甲基酯如实施例 6 步骤 4 所述水解, 得到标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, 丙酮-d₆): δ 8.17 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.09 (dt, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.9 (m, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.4 (m, 8H), 1.0 (m, 2H), 0.9 (m, 6H)

实施例 8

4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氰基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]-α,α-二甲基-[1,1'-联苯]-4-丙酸



步骤 1: 3-(4-溴苯基)-2,2-二甲基丙酸

将异丁酸乙酯 (2.32 g) 的 THF (10 mL) 溶液加入到 -78℃ 的 LiHMDS (20 mL, 1M 的 THF 溶液) 的 THF (60 mL) 溶液中。将混合物反应 60 分钟并加入 4-溴苄基溴 (6.25 g) 的 THF (10 mL) 溶液。将混合物在 -78℃ 反应 1 小时, 然后在 0℃ 反应 2 小时。将混合物倾入到冰和 1N HCl (100 mL) 中。将混合物过滤。分离乙酸乙酯层并将水层进一步用乙酸乙酯提取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空除去溶剂。将残余物悬浮在乙醚 (50 mL) 中, 过滤并浓缩到干。将残余物溶于乙醇 (70 mL) 中并加入 2M LiOH (15 mL)。将反应混合物在 70℃ 加热 2 小时, 然后冷却到室温。加入 1N NaOH (20 mL) 并将混合物用 i-PrOAc (2 x 25 mL) 洗。将含水液在冰中冷却, 用 1N HCl 酸化并用乙酸乙酯提取 (2 x 25 mL)。将合并的提取液用盐水洗并用硫酸镁干燥。除去溶剂得到残余物, 将其与己烷研磨得到标题化合物。

¹HNMR (CD₃COCD₃) δ 10.65-10.75 (1H, COOH), 7.35-7.45 (2H, d), 7.1-7.2 (2H, d), 3.85 (2H, s), 1.15-1.2 (6H, s)。

步骤 2: 4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[[[(1-氰基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]-α,α-二甲基-[1,1'-联苯]-4-丙酸

将氮气流通过得自实施例 3 步骤 3 的硼化物 (249 mg)、3-(4-溴苯基)-2,2-二甲基丙酸 (153 mg) 和 2 M Na₂CO₃ (800 μL) 的 DMF (4 mL) 溶液中 15 分钟。然后加入催化剂 [1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钨(II), 与二氯甲烷的络合物 (1:1) (50 mg) 并将混合物在氮气下升温到 80℃, 维持 3 小时。将混合物冷却到室温, 倾入到冰 (10 g)、水 (20 mL)、稀盐酸 (5 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL) 中。然后将其用乙酸乙酯 (2 x 10 mL) 提取。将合并的提取液用盐水洗并用硫酸镁干燥。除去溶剂得到残余物, 其通过 SiO₂ 色谱法纯化, 用乙酸乙酯、己烷和乙酸 (1:2:0.01) 作为洗脱液, 得到标题化合物。

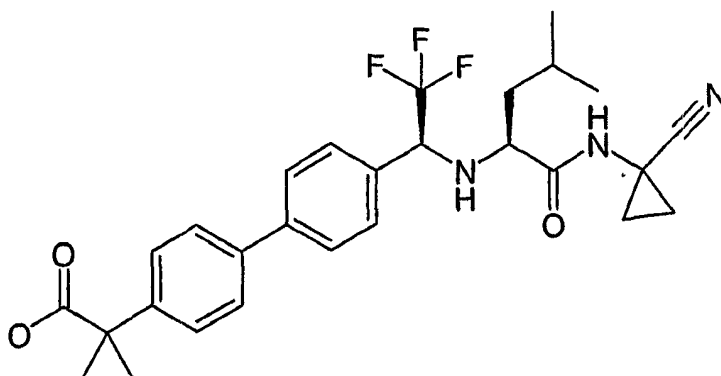
¹HNMR (CD₃COCD₃) δ 8.2 (1H, bs), 7.7 (2H, d), 7.5-7 (4H, m), 7.55-7.6 (2H, d), 7.35 (2H, d), 4.35-4.45 (1H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 2.95 (2H, bs), 2.75-2.85 (1H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 1.4-1.5 (6H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.2 (6H, s), 0.9-1.15 (2H,

m)。

MS (+APCI) : 548.2 (M+1)⁺

实施例 9

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氰基环丙基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷羧酸

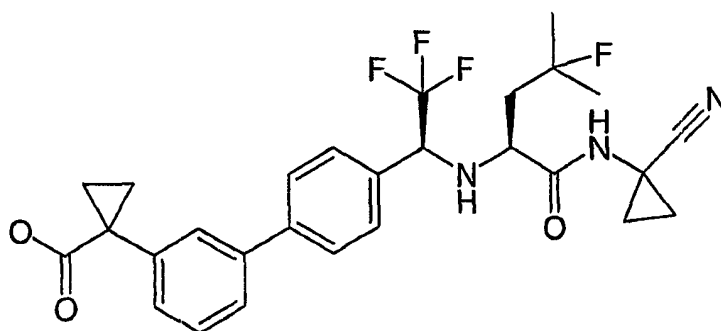


如实施例 3 所述制备标题化合物。

MS 数据:

实施例 10

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[[[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-3-基]-环丙烷羧酸



步骤 1: 1-(3-溴苯基)环丙烷甲腈

向室温的 3-溴苯基乙腈 (15.0 g) 在 18.4 mL 的氢氧化钠 (50%, 在水中, w/w) 中的溶液中加入 1-溴-2-氯乙烷 (9.5 mL) 和苄基三乙基氯化铵 (522 mg)。将混合物在 60℃ 加热过夜。将反应混合物冷却

到室温，加入乙醚（300 mL）并分配。将乙醚层用水（100 mL）、10% HCl 水溶液（100 mL）和盐水洗，然后硫酸镁干燥并真空除去溶剂。通过使用乙醚和己烷研磨将残余物纯化，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) δ 7.56 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.36-7.43 (2H, m), 1.79-1.83 (2H, m), 1.58-1.64 (2H, m)。

步骤 2: 1-(3-溴苯基)环丙烷羧酸

向室温下的得自步骤 1 的 1-(3-溴苯基)环丙烷甲腈（12 g）的乙醇（100 mL）溶液中加入 50 mL 的氢氧化钠溶液（25% NaOH，在水中，w/w）。将混合物在 100°C 加热过夜。将其冷却到室温，倾入到冰和 1N HCl 中并用二氯甲烷（2 x 100 mL）提取。将合并的提取液用盐水洗，用硫酸镁干燥并真空除去溶剂，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) δ 10.80 (1H, bs), 7.60 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.29 (1H, t), 1.58-1.61 (2H, m), 1.23-1.28 (2H, m)。

步骤 3: 1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氰基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-3-基]-环丙烷羧酸

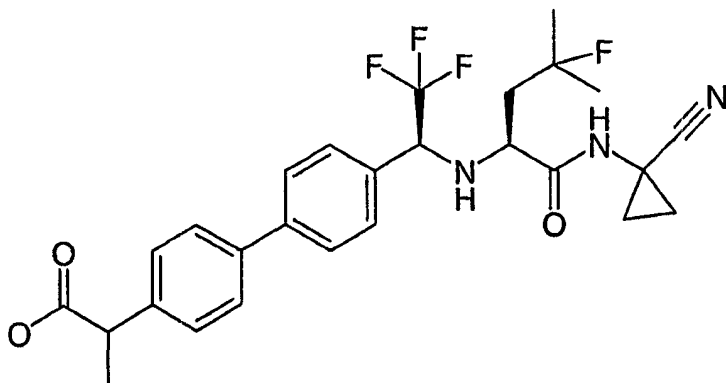
将氮气流通过得自实施例 3 步骤 3 的硼化物（150 mg）、1-(4-溴苯基)环丙烷羧酸（65 mg）和 2 M Na_2CO_3 （400 μL ）的 DMF（4 mL）溶液中 15 分钟，随后加入 [1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物（1:1）（12 mg）。将混合物在氮气下升温到 80°C，维持 3 小时。将混合物冷却到室温，倾入到冰（10 g）和 1.0 N HCl（15 mL）中并用 50% 乙酸乙酯-乙醚提取（3 X 30 mL）。将合并的提取液用盐水洗并用硫酸镁干燥。除去溶剂得到残余物，通过 SiO_2 色谱法纯化，使用乙酸乙酯、己烷和乙酸（1:3:1% 到 1:2:1%）作为洗脱液，随后使用乙醚研磨，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) δ 10.70 (1H, bs), 8.17 (1H, bs), 7.70-7.77 (3H, m), 7.53-7.62 (3H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 4.37-4.43 (1H, m), 3.52-3.59 (1H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 1.59-1.65 (2H, m), 1.40-1.50 (6H, m), 1.35-1.40 (2H, m), 1.28-1.33 (2H, m), 1.07-1.11 (1H, m), 0.93-0.99 (1H, m)。

MS (+APCI) :532.4 (M+1)⁺.

实施例 11

4'-[(1S-1-[(1S)-1-[(1-氰基环丙基)氨基]羧基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]-α-甲基-[1,1'-联苯]-4-乙酸



步骤 1: (4-溴苯基)乙酸甲酯

在-78℃将乙酰氯(10 mL)加入到甲醇(100 mL)中并搅拌30分钟,随后加入4-溴苯基乙酸。然后使混合物回温到室温并搅拌过夜。除去溶剂得到残余物,将其溶于乙醚中,将混合物用硫酸镁干燥并真空除去溶剂,得到标题化合物。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ7.52 (2H, d) , 7.29 (2H, d) , 3.68 (2H, s) , 3.50 (3H, s) .

步骤 2: 2-(4-溴苯基)丙酸甲酯

向 0℃ 的二异丙基胺 (3.9 mL) 的 THF (100 mL) 溶液中缓慢加入丁基锂 (11.1 mL)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟。将其冷却到 -78℃ 并缓慢地加入得自步骤 1 的酯 (5.8 g) 的 THF (50 mL) 溶液。将混合物在 -78℃ 搅拌 30 分钟。然后滴加碘甲烷 (6.3 mL) 的 THF (50 mL) 溶液并将混合物在 -78℃ 搅拌 30 分钟, 然后慢慢地回温到室温并搅拌 1 小时。将反应混合物倾入到冰 (50 g) 和饱和氯化铵水溶液 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯提取 (3 x 100 mL)。将合并的提取液用盐水洗, 用硫酸镁干燥并真空除去溶剂。将残余物通过 SiO₂ 色谱法 (Combiflash) 纯化, 使用乙酸乙酯-己烷 (2 到 15 %, 20 分钟) 作为

洗脱液，得到标题化合物。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 7.55 (2H, d), 7.30 (2H, d), 3.81 (1H, q), 3.64 (3H, s), 1.45 (3H, d)。

步骤 3: 2-(4-溴苯基)丙酸

向 0℃ 的得自步骤 2 的 2-(4-溴苯基)丙酸甲酯 (2.0 g) 的 THF (24 mL) 和甲醇 (12 mL) 溶液中加入 16.5 mL 的氢氧化锂溶液 (1.0 N)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。然后将反应混合物倾入到冰和 1N HCl 中并用二氯甲烷 (2 x 50 mL) 提取。将合并的提取液用盐水洗，用硫酸镁干燥并真空除去溶剂，得到标题化合物。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 7.52 (2H, d), 7.35 (2H, d), 3.80 (1H, q), 1.45 (3H, d)。

步骤 4: 4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(1-氰基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]- α -甲基-[1,1'-联苯]-4-乙酸

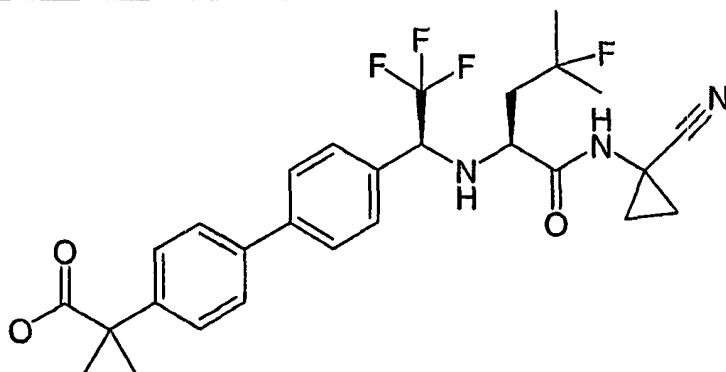
将氮气流通过得自实施例 3 步骤 3 的硼化物 (137 mg)、得自步骤 3 的 2-(4-溴苯基)丙酸 (62 mg) 和 2 M Na_2CO_3 (350 μL) 的 DMF (4 mL) 溶液中 15 分钟，随后加入 [1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁]二氯化钯(II) 与二氯甲烷的络合物 (1:1) (11 mg)。在氮气下将混合物升温到 80℃，维持 3 小时。将混合物冷却到室温，倾入到冰 (10 g) 和 1.0 N 氯化氢 (15 mL) 中并用 50% 乙酸乙酯-乙醚提取 (3 X 30 mL)。将合并的提取液用盐水洗并用硫酸镁干燥。除去溶剂得到残余物，通过 SiO_2 色谱法纯化，使用乙酸乙酯、己烷和乙酸 (1:3:1% 到 1:1:1%) 作为洗脱液，随后使用乙醚研磨，得到标题化合物。

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 10.80 (1H, bs), 8.16 (1H, bs), 7.70 (2H, d), 7.68 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.48 (2H, d), 4.36-4.45 (1H, m), 3.85 (1H, q), 3.50-3.60 (1H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 1.52 (3H, d), 1.42-1.50 (6H, m), 1.32-1.42 (2H, m), 1.06-1.11 (1H, m), 0.89-0.97 (1H, m)。

MS (-ESI): 518.4 (M-1)⁺。

实施例 12

4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[[[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]- α,α -二甲基-[1,1'-联苯]-4-乙酸



步骤 1: 2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸

向 0℃ 的二异丙基胺 (1.52 mL) 的 THF (50 mL) 溶液中缓慢加入丁基锂 (4.3 mL)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟。将其冷却到 -78℃ 并慢慢地加入得自实施例 11 步骤 2 的 2-(4-溴苯基)丙酸甲酯 (2.4 g) 的 THF (25 mL) 溶液。将混合物在 -78℃ 搅拌 30 分钟。然后滴加碘甲烷 (2.5 mL) 的 THF (25 mL) 溶液并将混合物在 -78℃ 搅拌 30 分钟, 然后慢慢地回温到室温并搅拌 1 小时。¹H NMR 表明转化率为 50%。将反应混合物冷却到 0℃ 并滴加 20 mL 的叔丁醇钾 (1.0 M 的 THF 溶液)。将混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟, 回温到室温并搅拌 1 小时。将反应混合物倾入到冰 (50 g) 和饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯提取 (3 x 100 mL)。将合并的提取液用盐水洗, 用硫酸镁干燥并真空除去溶剂, 得到残余物, 将其用 THF (30 mL) 和甲醇 (15 mL) 稀释。将溶液冷却到 0℃ 并加入 20 mL 的氢氧化锂 (1.0 N)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。然后将反应混合物倾入到冰和 1N HCl 中并用二氯甲烷 (2 x 100 mL) 提取。将合并的提取液用盐水洗, 用硫酸镁干燥并真空除去溶剂。通过使用乙醚和己烷研磨将残余物纯化, 得到标题化合物。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 10.85 (1H, bs), 7.53 (2H, d), 7.48 (2H, d), 1.50 (6H, s)。

步骤 2: 4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[[[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]- α,α -二甲基-[1,1'-联苯]-4-乙酸

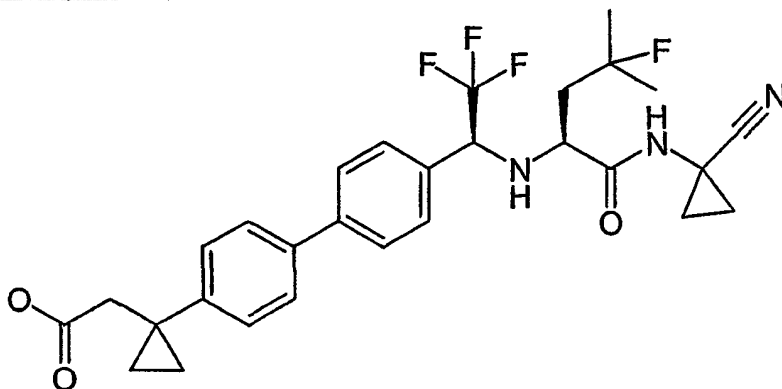
将氮气流通过得自实施例 3 步骤 3 的硼化物 (160 mg)、得自步骤 1 的 2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸 (77 mg) 和 2 M Na_2CO_3 (400 μL) 的 DMF (4 mL) 溶液中 15 分钟, 随后加入 [1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物 (1:1) (13 mg)。在氮气下将混合物升温到 80 $^{\circ}\text{C}$, 维持 3 小时。将混合物冷却到室温, 倾入到冰 (10 g) 和 1.0 N HCl (15 mL) 中并用 50 % 乙酸乙酯-乙醚提取 (3 X 30 mL)。将合并的提取液用盐水洗并用硫酸镁干燥。除去溶剂得到残余物, 通过 SiO_2 色谱法纯化, 使用乙酸乙酯、己烷和乙酸 (1:3:1% 到 1:1:1%) 作为洗脱液, 随后使用乙醚研磨, 得到标题化合物。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 10.80 (1H, bs), 8.17 (1H, bs), 7.73 (2H, d), 7.69 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.55 (2H, d), 4.36-4.43 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 1.63 (6H, s), 1.42-1.50 (6H, m), 1.30-1.40 (2H, m), 1.06-1.11 (1H, m), 0.90-0.97 (1H, m): 没有观察到亮氨酸的 NH。

MS (+APCI) : 534.2 (M+1)⁺.

实施例 13

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[[[(1-氟基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷乙酸的合成



步骤 1: 1-(4-溴苯基)-环丙烷甲醇

向-10℃的 1-(4-溴苯基)-环丙烷羧酸(1.2 g)的 1,2-二甲氧基乙烷(25 mL)的溶液中先后加入 N,N-二异丙基乙基胺(1.2 mL)和氯甲酸异丁基酯(0.778 mL)。0.5 小时之后,将混合物过滤并将滤液冷却到-30℃。加入水(5 mL)中的硼氢化钠(0.185 g)并使混合物反应 1 小时。

然后使其回温到室温并倾入到水 (100 mL) 和 10 % NaHCO₃ (20 mL) 中。将其用乙酸乙酯提取 (2 X 30 mL) 并将合并的乙酸乙酯层用盐水洗, 用硫酸镁干燥并真空除去溶剂。将残余物在己烷中研磨得到残余物, 其纯度足以用于下一步。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 7.45 (2H, d), 7.35 (2H, d), 4.7-4.8 (1H, OH), 3.65 (2H, bs), 0.75-0.95 (4H, m)。

步骤 2: 1-(4-溴苯基)环丙烷甲腈

向-78℃的 1-(4-溴苯基)-环丙烷甲醇 (0.225 g) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入三乙胺 (0.163 mL), 随后加入甲磺酰氯 (0.085 mL)。将混合物在-78℃反应 1 小时, 然后在 0℃反应 1 小时。将其倾入到冰和 1N HCl (20 mL) 中并用二氯甲烷提取 (2 X 25 mL)。将合并的有机层用 NaHCO₃、盐水洗, 硫酸镁干燥。在除去溶剂之后, 将残余物溶于 DMF (4 mL) 中并加入氰化钠 (0.147 g)。将混合物在 70℃加热 2 小时, 然后冷却到室温。将其倾入到水中并用乙酸乙酯 (2 x 25 mL) 提取。将合并的提取液用盐水洗, 用硫酸镁干燥并真空除去溶剂。将残余物通过短的硅胶垫, 用乙酸乙酯和己烷 (1:5) 洗脱, 得到标题化合物。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 7.5-7.55 (2H, d), 7.35-7.4 (2H, d), 2.85 (2H, s), 0.95-1.05 (4H, m)。

步骤 3: [1-(4-溴苯基)环丙基]乙酸

将含水 (0.5 mL) 和 KOH (0.566 g) 的 1-(4-溴苯基)环丙烷甲腈 (0.59 g) 的乙醇 (4 mL) 溶液在 110℃加热 16 小时。真空除去大部分乙醇并向残余物中加入水 (50 mL)。将混合物酸化到 pH4-5, 然后用乙酸乙酯提取两次。将合并的提取液用盐水洗, 用硫酸镁干燥并真空除去溶剂。残余物直接用于下一步。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 7.4 (2H, d), 7.25-7.3 (2H, d), 2.6 (2H, s), 0.85-0.95 (4H, m)。

步骤 4: 1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[[1-(氰基环丙基)氨基]羰基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷乙酸

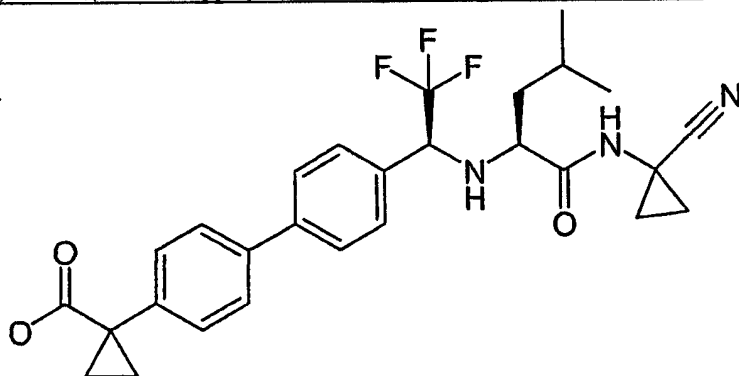
将氮气流通过得自实施例3步骤3的硼化物(0.249 g)、[1-(4-溴苯基)环丙基]乙酸(0.153 g)和2 M Na₂CO₃(800 μL)的DMF(4 mL)溶液中15分钟。然后加入催化剂[1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(1:1)(50 mg),并将混合物在氮气下升温到80℃,维持3小时。将混合物冷却到室温,倾入到冰(10 g)、水(20 mL)、稀盐酸(5 mL)和乙酸乙酯(10 mL)中。然后将其用乙酸乙酯(2 x 10 mL)提取。将合并的提取液用盐水洗并用硫酸镁干燥。除去溶剂得到残余物,其通过SiO₂色谱法纯化,用乙酸乙酯、己烷和乙酸(2:3:0.01)作为洗脱液,随后在乙醚和己烷中研磨,得到标题化合物。

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ8.15 (1H, NH), 7.65 (2H, d), 7.6 (2H, d), 7.5 (2H, d), 7.4 (2H, d), 4.3-4.4 (1H, m), 3.5 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, NH), 2.55 (2H, s), 1.35-1.5 (6H, m), 0.8-1.35 (8H, m)。

MS (+ESI): 546.0 (M+1)⁺

实施例 14

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[[1-(氰基环丙基)氨基]羰基]-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷羧酸



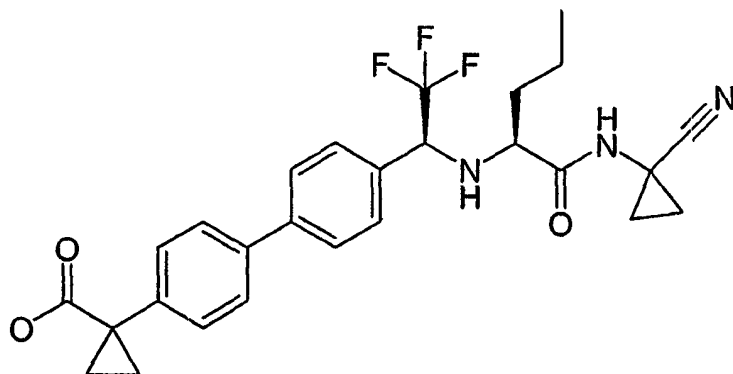
如实施例3所述制备标题化合物。

MS (+APCI): 514.2 (M+1)⁺。

实施例 15

1-[4'-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[[1-(氰基环丙基)氨基]羰基]丁基]氨基]-2,2,2-

三氟乙基][1,1'-联苯]-4-基]-环丙烷羧酸

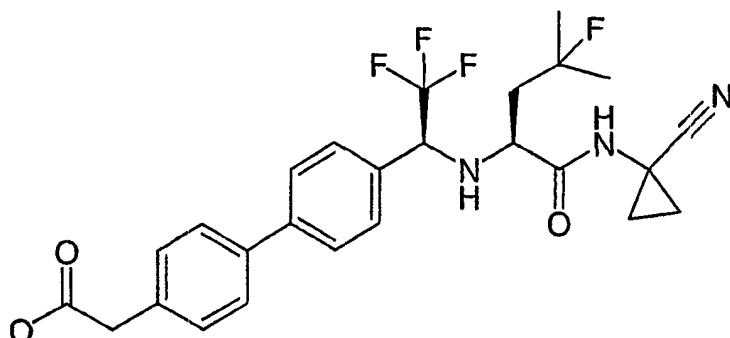


如实施例 3 所述制备标题化合物。

MS (+APCI) : 500.2 (M+1)⁺。

实施例 16

4'-[(1S)-1-[(1S)-1-[(1-氰基环丙基)氨基]羧基]-3-氟-3-甲基丁基]氨基]-2,2,2-三氟乙基]-[1,1'-联苯]-4-乙酸的合成



将氮气流通过得自实施例 3 步骤 3 的硼化物 (0.249 g)、4-溴苯基乙酸 (0.151 g) 和 2 M Na₂CO₃ (800 μL) 的 DMF (4 mL) 溶液中 15 分钟。然后加入催化剂 [1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁]二氯化钨(II)与二氯甲烷的络合物 (1:1) (50 mg)，并将混合物在氮气下升温到 80℃，维持 3 小时。将混合物冷却到室温，倾入到冰 (10 g)、水 (20 mL)、稀盐酸 (5 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL) 中。然后将其用乙酸乙酯 (2 x 10 mL) 提取。将合并的提取液用盐水洗并用硫酸镁干燥。除去溶剂得到残余物，通过 SiO₂ 色谱法纯化，使用乙酸乙酯、己烷和乙酸 (1:1:0.01) 作为洗脱液，随后通过使用乙醚的研磨，得到标题化合物。

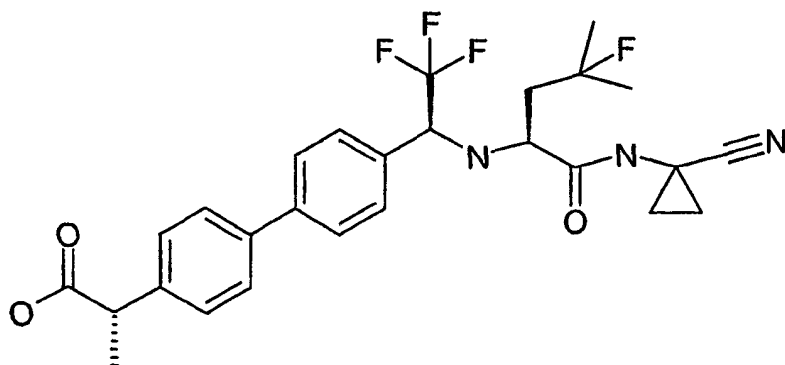
¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 10.5-11 (1H, COOH), 8.2 (1H, bs), 7.7-7.75 (2H, d), 7.65-7.0 (2H, d), 7.55-7.6 (2H, d), 7.4-7.45

(2H, d), 4.35-4.45 (1H, m), 3.7-3.75 (2H, s), 3.5-3.6 (1H, m), 1.9-2.05 (2H, m), 1.4-1.55 (6H, m), 1.3-1.4 (2H, m), 1.05-1.1 (1H, m), 0.85-1.0 (1H, m)。

MS (+APCI): 506.2 (M+1)⁺

实施例 17

N¹-(1-氟基环丙基)-4-氟-N²-((1S)-2,2,2-三氟-1-{4'-[(1S)-1-羧基乙基]联苯-4-基}乙基)-L-亮氨酸酰胺的合成



步骤 1: 2-(4-溴苯基)丙酸的制备

在 30 分钟内向 -20℃ 的 4-溴苯基乙酸 (60 g)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮 (60.5 mL) 和碘甲烷 (18 mL) 的 THF (900 mL) 溶液中滴加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (lithium bis(trimethylsilyl)amide) 1M 的 THF (586 mL) 溶液。将反应混合物在 -20℃ 搅拌 2 小时并在 2 小时内升温到室温, 最后在室温下搅拌 2 小时。部分样品的 NMR 显示转化率为 50%。将其冷却到 -20℃ 并加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂的 1M THF 溶液 (140 mL)。在 2 小时内将混合物回温到室温并在室温下老化过夜。部分样品的 NMR 转化率为 75%。将反应混合物倾入到冰和 6N HCl (190 mL) 中, 分配并用乙醚提取 (2 x 400 mL)。将合并的有机层用饱和 NaCl 溶液洗, 干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩, 得到标题化合物。NMR 显示约 20% 的 4-溴苯基乙酸。其直接用于步骤 2。

标题化合物的 ¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 7.52 (2H, d), 7.32 (2H, d), 3.79 (1H, q), 1.46 (3H, d)。起始物质的峰没有列出。

步骤 2: (2S)-2-(4-溴苯基)丙酸(1S)-2-乙氧基-1-甲基-2-氧代乙基酯的制备

向 21℃ 的得自步骤 1 的 2-(4-溴苯基)丙酸 (60.8 g) 的甲苯 (925 mL) 溶液中加入草酰氯 (28 mL)，随后缓慢加入 N,N-二甲基甲酰胺 (530 μ L)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将其冷却到 5℃ 并在 20 分钟内滴加 N,N-二甲基乙基胺 (86 mL)。在加入过程中温度升高到 15℃，将物料在室温下 2 小时。将其冷却到 -78℃ 并滴加 (S)-(-)-乳酸乙酯 (37 mL) 的甲苯 (400 mL) 溶液。将混合物在 -78℃ 搅拌 2 小时，然后回温到 0℃ 并搅拌过夜。在剧烈搅拌下将混合物倾入到冰和水 (700 mL) 中。然后将其分配并用甲苯 (700 mL) 提取。将合并的有机层用 10% HCl (700 mL)、(1:1) 的水/盐水 (700 mL)、50% Na₂CO₃ 溶液 (700 mL) 和饱和 NaCl 溶液洗，干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化，使用乙酸乙酯和己烷 (1:99 到 10:90) 洗脱，得到标题化合物。

标题化合物的 ¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 7.54 (2H, d), 7.34 (2H, d), 5.04 (1H, q), 4.12-4.0 (2H, m), 3.90-3.86 (1H, m), 1.48 (3H, d), 1.41 (3H, d), 1.16 (3H, t)。

步骤 3: (2S)-2-(4-溴苯基)丙酸的制备

向 0℃ 的得自步骤 2 的 (2S)-2-(4-溴苯基)丙酸(1S)-2-乙氧基-1-甲基-2-氧代乙基酯 (43.8 g) 的 MeOH (440 mL) 溶液中滴加过氧化氢 30% (37 mL)，随后缓慢加入氢氧化锂 4N (37 mL) 同时保持内部温度低于 5℃。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 3 小时。将反应混合物倾入到冰和 6N HCl (40 mL) 中，以调节 pH 为约 1。滴加亚硫酸钠水溶液 (2M, 170 mL)，同时剧烈搅拌，维持内部温度低于 20℃。然后加入 6N HCl 以调节 pH 到约 4。将其用甲苯 (2 X 600 mL) 提取。将合并的有机层用水 (3 X 700 mL) 洗，干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。通过使用己烷研磨将残余物纯化，得到标题化合物。

标题化合物的 ¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 10.81 (1H, s), 7.53 (2H, d), 7.33 (2H, d), 3.79 (1H, q), 1.46 (3H, d)。

步骤 4: (2S)-2-(4-溴苯基)丙酸(1R)-1-苯基乙铵的制备

向 21℃ 的得自步骤 3 的 (2S)-2-(4-溴苯基)丙酸 (20 g) 的异丙醇 (350 mL) 和水 (18 mL) 溶液中一次性加入 (R)-(+)- α -甲基苄基胺 (11.23 mL) 的异丙醇 (14 mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后加热到 77℃ 以溶解所有的沉淀物。将混合物慢慢地冷却到室温并使其静置过夜以使盐沉淀。将其过滤, 用异丙醇洗 (2 X 35 mL) 并置于真空下, 得到标题化合物。将母液浓缩到 170 mL 溶剂, 并加热到 77℃ 以溶解所有的沉淀物。将混合物慢慢地冷却到室温并使其静置过夜以产生盐沉淀物。将其过滤, 用异丙醇洗 (2 X 30 mL) 并于真空下干燥, 得到更多的标题化合物。

标题化合物的 $^1\text{H NMR}$ (CD_3SOCD_3) δ 6.65-6.60 (5H, m), 6.59 (2H, d), 6.48 (2H, d), 3.60 (1H, q), 2.76 (1H, q), 0.80 (3H, d), 0.61 (3H, d)。

步骤 5: (2S)-2-(4-溴苯基)丙酸的制备

向 0℃ 的得自步骤 4 的 (2S)-2-(4-溴苯基)丙酸 (1R)-1-苯基乙基胺 (11 g) 的水 (1 L) 溶液中滴加氢氧化钠 (1N, 47 mL) 同时维持内部温度低于 5℃。将水层用乙酸异丙酯洗 (2 X 900 mL)。再次将水层冷却到 0℃ 并用 1N HCl (约 52 mL) 处理, 以调节 pH 到 4。将其用乙酸异丙酯提取 (2 X 900 mL) 并将有机层用水 (2 X 900 mL) 和盐水 (1 L) 洗。将其干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩得到标题化合物。

标题化合物的 $^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) δ 10.84 (1H, bs), 7.53 (2H, d), 7.33 (2H, d), 3.79 (1H, q), 1.46 (3H, d)。

旋光度 = +53.4 (C=1, MeOH)

步骤 6: N^1 -(1-氰基环丙基)-4-氟- N^2 -((1S)-2,2,2-三氟-1-{4'-[(1S)-1-羧基乙基]联苯-4-基}乙基)-L-亮氨酸酰胺的制备

向 N^1 -(1-氰基环丙基)-4-氟- N^2 -((1S)-2,2,2-三氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)苯基]乙基)-L-亮氨酸酰胺 (400 mg) 和得自步骤 5 的 (2S)-2-(4-溴苯基)丙酸 (180 mg) 的 DMF (8 mL) 溶液中加入 2M 碳酸钠 (2.8 mL)。将混合物鼓入氮气 10 分钟并加入 [1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁]二氯化钨(II)与二氯甲烷的络合物 (1: 1) (33 mg)。将混合物再次鼓入氮气 10 分钟, 然后将反应混合物在 80℃ 搅拌 2.5 小

时,冷却到 0℃并加入 1N HCl(~ 4 mL)以调节 pH 到 4。将其用 EtOAc 提取(1 X 80 mL)。将有机层用水洗(2 X 80 mL)随后用饱和 NaCl 溶液洗,干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,使用乙酸乙酯和己烷(1:3(500 mL),然后用 1% 乙醇-乙酸乙酯)洗脱,得到标题化合物。

标题化合物的 ¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 10.75 (1H, bs) 8.17 (s, 1H), 7.72 (2H, d), 7.69 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.48 (2H, d), 4.40-4.37 (1H, m), 3.85 (1H, q), 3.54 (1H, m), 2.00-1.90 (2H, m), 1.52-1.34 (10H, m), 1.21-1.18 (1H, m), 1.08-1.06 (1H, m), 0.99-0.9 (1H, m), 没有观察到三氟乙胺的质子。

旋光度 = +72.5 (C=1, MeOH)

药物组合物

作为本发明的具体实施方案,将 100 mg 的 N¹-(1-氟基环丙基)-N²-{(1S)-2,2-二氟-1-[4'-[1-(羧基)环丙基]联苯-4-基]-乙基}-L-亮氨酸酰胺与充分精细粉碎的乳糖配制,得到总量 580 到 590 mg,用于填充 0 号硬明胶胶囊。

本申请中公开的化合物在以下试验中表现出活性。另外,本申请中公开的化合物相对于先前公开的化合物具有增强的药理学特征。

组织蛋白酶 K 试验

在二甲基亚砜(DMSO)中制备从 500 μM 向下到 0.0085 μM 的试验化合物的系列稀释物(1/3)。然后,将得自各稀释物的 2 μL DMSO 加入到 50 μL 的试验缓冲液(MES, 50mM (pH5.5); EDTA, 2.5mM; DTT, 2.5 mM 和 10%DMSO)和 25 μL 的人组织蛋白酶 K (0.4 nM) 的试验缓冲液溶液中。将试验溶液在振荡器板上混合 5-10 秒并在室温下培养 15 分钟。将在 25 μL 试验缓冲液中的 Z-Leu-Arg-AMC (8 μM) 加入到试验溶液中。进行香豆素离去基团(AMC)的水解,随后为进行分光荧光法(Ex λ=355nm; Em λ=460nm) 10 分钟。通过将实验值拟合到剂量应答曲线的标准数学模型中计算抑制百分数。

组织蛋白酶 L 试验

在二甲基亚砷(DMSO)中制备从 $500\ \mu\text{M}$ 向下到 $0.0085\ \mu\text{M}$ 的试验化合物的系列稀释物(1/3)。然后,将得自各稀释物的 $2\ \mu\text{L}$ 的DMSO加入到 $50\ \mu\text{L}$ 的试验缓冲液(MES, 50mM (pH5.5); EDTA, 2.5mM ; DTT, $2.5\ \text{mM}$ 和 $10\%\text{DMSO}$)和 $25\ \mu\text{L}$ 的人组织蛋白酶L($0.5\ \text{nM}$)的试验缓冲液溶液中。将试验溶液在振荡器板上混合5-10秒并在室温下培养15分钟。将在 $25\ \mu\text{L}$ 试验缓冲液中的Z-Leu-Arg-AMC($8\ \mu\text{M}$)加入到试验溶液中。进行香豆素离去基团(AMC)的水解,随后进行分光荧光法($\text{Ex}\ \lambda=355\text{nm}$; $\text{Em}\ \lambda=460\text{nm}$)10分钟。通过将实验值拟合到剂量应答曲线的标准数学模型中计算抑制百分数。

组织蛋白酶 B 试验

在二甲基亚砷(DMSO)中制备从 $500\ \mu\text{M}$ 向下到 $0.0085\ \mu\text{M}$ 的试验化合物的系列稀释物(1/3)。然后,将得自各稀释物的 $2\ \mu\text{L}$ 的DMSO加入到 $50\ \mu\text{L}$ 的试验缓冲液(MES, 50mM (pH5.5); EDTA, 2.5mM ; DTT, $2.5\ \text{mM}$ 和 $10\%\text{DMSO}$)和 $25\ \mu\text{L}$ 的人组织蛋白酶B($4.0\ \text{nM}$)的试验缓冲液溶液中。将试验溶液在振荡器板上混合5-10秒并在室温下培养15分钟。将在 $25\ \mu\text{L}$ 试验缓冲液中的Z-Leu-Arg-AMC($8\ \mu\text{M}$)加入到试验溶液中。进行香豆素离去基团(AMC)的水解,随后进行分光荧光法($\text{Ex}\ \lambda=355\text{nm}$; $\text{Em}\ \lambda=460\text{nm}$)10分钟。通过将实验值拟合到剂量应答曲线的标准数学模型中计算抑制百分数。

组织蛋白酶 S 试验

在二甲基亚砷(DMSO)中制备从 $500\ \mu\text{M}$ 向下到 $0.0085\ \mu\text{M}$ 的试验化合物的系列稀释物(1/3)。然后,将得自各稀释物的 $2\ \mu\text{L}$ 的DMSO加入到 $50\ \mu\text{L}$ 的试验缓冲液(MES, 50mM (pH5.5); EDTA, 2.5mM ; DTT, $2.5\ \text{mM}$ 和 $10\%\text{DMSO}$)和 $25\ \mu\text{L}$ 的人组织蛋白酶S($20\ \text{nM}$)的试验缓冲液溶液中。将试验溶液在振荡器板上混合5-10秒并在室温下培养15分钟。将在 $25\ \mu\text{L}$ 试验缓冲液中的Z-Leu-Arg-AMC($8\ \mu\text{M}$)加入到试验溶液中。进行香豆素离去基团(AMC)的水解,随后进行分光荧光法($\text{Ex}\ \lambda=355\text{nm}$; $\text{Em}\ \lambda=460\text{nm}$)10分钟。通过将实验值拟合到剂量应答曲线的标准数学模型中计算抑制百分数。