

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017 年 9 月 8 日 (08.09.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/148417 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 303/48 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)
C07D 301/00 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/336 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/075453

(22) 国际申请日: 2017 年 3 月 2 日 (02.03.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610119872.9 2016 年 3 月 3 日 (03.03.2016) CN

(71) 申请人: 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所 (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES P.L.A. CHINA) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。

(72) 发明人: 李松 (LI, Song); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。肖军海 (XIAO, Jun-hai); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。张晓叶 (ZHANG, Xiaoye); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。王宏亮

(WANG, Hongliang); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。钟武 (ZHONG, Wu); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。郑志兵 (ZHENG, Zhibing); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。谢云德 (XIE, Yunde); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。李行舟 (LI, Xingzhou); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。周辛波 (ZHOU, Xinbo); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。王晓奎 (WANG, Xiaokui); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。

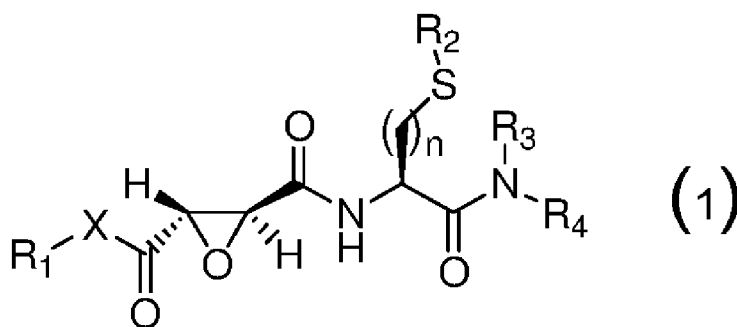
(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街 2 号万通新世界广场 8 层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,

[见续页]

(54) Title: 2,3-EPOXY SUCCINYL DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 一种 2,3-环氧丁二酰衍生物及其制备方法和用途



(57) Abstract: Disclosed in the present invention are a 2,3-epoxy succinyl derivative, a preparation method therefor, and uses thereof. Specifically, disclosed in the present invention are a compound represented by formula (1), a raceme thereof, an optical isomer thereof, a solvate thereof or a pharmaceutical acceptable salt thereof. The compound in the present invention has good inhibitory activity and/or selectivity on cathepsins and especially on cathepsin B, and can be used for treating multiple kinds of diseases related to cathepsins, such as osteoporosis, rheumatoid arthritis and osteoarthritis related to cathepsin K, Ebola virus infection, degenerative diseases and autoimmune diseases related to cathepsins L and S, especially tumor diseases related to cathepsin B, such as stomach cancer, cervical cancer, lung cancer, breast cancer, prostate cancer, bladder cancer, colon cancer, glioma and melanoma.

(57) 摘要: 本发明公开了一种 2,3-环氧丁二酰衍生物及其制备方法和用途, 具体地, 本发明公开了式 1 所示的化合物, 其消旋体、对映异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐。本发明化合物对组织蛋白酶具有较好的抑制活性和/或选择性, 由其可对组织蛋白酶 B, 可用于治疗与组织蛋白酶相关的多种疾病, 例如与组织蛋白酶 K 有关的骨质疏松症、类风湿性关节炎和骨关节炎, 以及埃博拉病毒感染, 与组织蛋白酶 L、S 有关的退行性疾病和自身免疫性疾病, 特别是与组织蛋白酶 B 有关的肿瘤疾病, 如胃癌、宫颈癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、神经胶质瘤、黑色素瘤等。



WO 2017/148417 A1



SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)。

- (84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚
(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

一种2,3-环氧丁二酰衍生物及其制备方法和用途

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及一种 2,3-环氧丁二酰衍生物及其制备方法和用途，所述化合物可作为组织蛋白酶抑制剂，用于治疗肿瘤、骨质疏松、埃博拉病毒感染、类风湿性关节炎和骨关节炎、自身免疫性疾病或退行性疾病。

背景技术

蛋白酶是人体的主要蛋白水解的参与者，根据蛋白水解机制，可分为丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、天冬氨酸蛋白酶、苏氨酸蛋白酶和金属蛋白酶等。目前研究主要集中在半胱氨酸蛋白酶，而木瓜蛋白酶类半胱氨酸蛋白酶是其最大亚族。哺乳动物中的木瓜蛋白酶类半胱氨酸属于组织蛋白酶（cathepsin）。组织蛋白酶大部分成员存在于溶酶体内，在酸性环境中可被激活，其包括大部分的半胱氨酸蛋白酶，少量的天冬氨酸蛋白酶（组织蛋白酶 D，E）和丝氨酸蛋白酶（组织蛋白酶 A，G）。根据底物特异性分类，组织蛋白酶又包括肽链内切酶（组织蛋白酶 B、F、H、K、L、S、V），肽链端解酶（组织蛋白酶 B、C、H、X），氨基肽酶（组织蛋白酶 C、H）和羧肽酶（组织蛋白酶 B、X）。组织蛋白酶在人体中主要有组织蛋白酶 B、C、F、H、K、L、O、S、V、W 和 X，人体的多种生理和病理过程与它们密切相关。由于组织蛋白酶在序列上具有高度保守性，它们在空间结构上也都由两个几乎同样大小的结构域——L（Left）域和 R（Right）域组成，中间是一个“V”形的活性位点沟槽，L 结构域中的 Cys25 和 R 结构域中的 His159、Asn175 等活性残基均暴露其中。

组织蛋白酶 B 是所有半胱氨酸蛋白酶中研究最多的一种，它广泛存在于哺乳动物的各种组织中，是第一个发现与乳腺癌相关的溶酶体蛋白酶，除此之外它还与多种人类肿瘤的发生发展关系密切。肿瘤细胞可分泌组织蛋白酶 B，该分泌型的组织蛋白酶 B 由于缺乏甘露糖-6-磷酸受体识别标记，故不能被摄入溶酶体，而多以酶原的形式存在于胞浆和细胞外。由于肿瘤细胞能够酸化其周围的环境，所以能够激活酶原形成活性组织蛋白酶 B，激活的组织蛋白酶 B 除了自身参与胞外基质成分的降解外，还能激活蛋白水解级联反应，最终生成能够降解多种胞外基质成分的物质。除此之外，较之正常细胞分泌的组织蛋白酶 B，肿瘤细胞分泌的组织蛋白酶 B 在中性及碱性环境中活性不受影响，甚至增高，故而在多种人类和动物的肿瘤中如胃癌、膀胱癌、结肠癌、神经胶质瘤、黑色素瘤等都发现组织蛋白酶 B 表达水平和(或)活性升高。曾有报道在宫颈癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌等恶性肿瘤组织中发现组织蛋白酶 B 表达及其活性成倍甚至 3 到 9 倍高于邻近正常组织，并认为组织蛋白酶 B 活性、浓度增高是移行性细胞癌变病人肿瘤侵袭、转移以及预后较差的一个危险因子。

人体正常骨代谢依赖于骨形成及骨吸收之间的动态平衡，骨质疏松症是骨吸收与骨形成代谢失衡，骨吸收大于骨形成所造成的一种疾病，是老年人尤其是绝经期及绝经后妇女中的一种常见病、多发病。骨吸收过程中，破骨细胞首先附着于骨骼表面，形成相对封闭的骨吸收微环境，分泌质子和蛋白水解酶，先溶解骨矿物质，继而降解骨基质，导致骨空洞形成。在溶骨过程中参与骨基质降解的酶主要有两种——半胱氨酸蛋白酶和基质金属蛋白酶，其中发挥主要作用的是半胱氨酸蛋白酶中的组织蛋白酶 K，它选择性地大量表达于破骨细胞，其生理作用底物正是在有机骨基质中含量达 95% 的 I 型胶原，除此之外它还能降解骨基质中的骨桥接素和骨连接素，是破骨细胞中表达量最高、溶骨活性最强的一种半胱氨酸蛋白酶，它对成骨胶原的降解能力远远高于其他各种基质金属蛋白酶，是骨吸收过程中的一个关键酶，也是近年来骨质疏松研究中的一个热点。除组织蛋白酶 K 外，在破骨细胞形成的吸收微环境中还存在组织蛋白酶 L，它具有很强的胶原溶解作用，也直接参与了骨基质降解。另外有研究证实组织蛋白酶 B、S 在体内外都显示出骨吸收作用，也与骨质疏松症的形成有关。

类风湿性关节炎（RA）是一种以关节滑膜炎为特征的慢性全身性自身免疫性疾病，滑膜炎持续反复发作可导致关节内软骨和骨的破坏，关节功能障碍，甚至残废。骨关节炎（OA）是由于关节软骨退化及关节表面及边缘新骨形成，可动关节发生非炎症性病变，引起关节疼痛的一种常见病。软骨包含两种主要成分：一种为 II 型胶原，它能形成 3-D 纤维网状结构，使组织具有可延伸性；另一种为保证软骨具有坚韧性的聚合素；两种蛋白成分中的任意一种过度降解都将导致关节内软骨的破坏。研究发现，II 型胶原的降解仅与基质金属蛋白酶（软骨细胞分泌）和组织蛋白酶 K 有关，组织蛋白酶 K 在 RA 和 OA 病人关节连接处表达水平增高，并且还能被炎症细胞因子进一步激活，表明组织蛋白酶 K 可能是 RA、OA 中软骨破坏的主要参与者。另外在许多实验中还发现，RA 病人的关节滑膜及滑液中组织蛋白酶 B 及组织蛋白酶 L 高表达，而所有出现在炎症性关节连接处的组织蛋白酶都能够水解聚合素，并且组织蛋白酶 B 还可能通过参与关节处蛋白水解级联反应，通过激活前体基质金属蛋白酶而间接发挥作用。

目前研究中发现埃博拉病毒感染过程与病毒基因编码的 I 型膜融合蛋白 GP 有着密切关系，膜融合蛋白 GP 由 GP1 和 GP2 两个亚单位组成。埃博拉病毒粒子有螺旋状核衣壳，外有包膜。包膜病毒需要包膜蛋白与宿主细胞膜或内体膜融合，然后才能将其致病基因进行复制。埃博拉病毒在侵入细胞时，当病毒黏附到细胞表面之后，其包膜融合蛋白 GP 必须与组织蛋白酶 B、L 进行接合，使其构象发生变化，才能与宿主细胞内体膜进行融合，然后将其携带的遗传物质注入细胞内部，并在感染细胞内进行大量复制。Bale 等研究表明埃博拉病毒蛋白 GP1 和 GP2 在酸性条件下不能够独自完成构型变化和介导融合，需要与其它细胞蛋白接合才能发生构型变化。Kathryn Schornberg 等研究发表的文章中，通过化学抑制剂和小干扰 RNA 作用的实验证实了组织蛋白酶 B 和组织蛋白酶 L 在埃博拉病毒糖蛋白介导的感染中起作用。研究中证明组织蛋白酶 B、L 将 GP1 最终切割成 19Kd 片

段。至于该片段如何触发酶融合和诱导融合，还不明确。Matthew Brecher 等，将不同形态的 GP 与脂质体结合，发现 19Kd 的片段与脂质体融合需要激活温度最低，说明是最适宜融合形态。

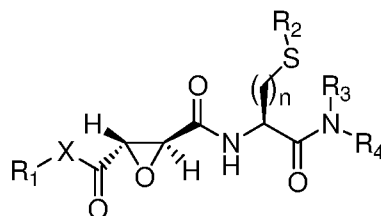
组织蛋白酶 L 可以通过催化降解基质膜，促进肿瘤的侵袭、转移，目前已经在肾癌、睾丸癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、膀胱癌和甲状腺癌等多种癌症中发现组织蛋白酶 L 的高表达；组织蛋白酶 S 在退行性疾病和自身免疫性疾病的发病过程中也都具有重要的作用，它参与主要组织相容性复合体 II 类分子调节的抗原提呈作用，其过量表达与肿瘤的生长、血管的生成和转移密切相关。

本发明的目的在于合成新型组织蛋白酶抑制剂，用于肿瘤、骨质疏松、关节炎、埃博拉病毒感染、类风湿性关节炎、骨关节炎、自身免疫疾病或退行性疾病等疾病的治疗。

发明内容

本发明通过深入的研究，得到了一系列结构新颖的具有环氧琥珀酸结构的衍生物，所述衍生物具有较高的组织蛋白酶（尤其是组织蛋白酶 B）抑制活性和/或选择性，本发明即是基于以上发现而完成。

本发明的一个方面涉及式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，



式 1

其中，

R₁ 代表氢原子、C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₂-C₁₀ 直链或支链烯基、C₂-C₁₀ 直链或支链炔基、芳基、芳基-C₁-C₆ 烷基、杂环基或杂环-C₁-C₆ 烷基；

R₂ 代表氢原子、C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₁₀ 烷硫基、C₃-C₁₀ 环烷硫基、C₂-C₁₀ 直链或支链烯基、C₂-C₁₀ 直链或支链炔基、芳基、芳基-C₁-C₆ 烷基、杂环基或杂环-C₁-C₆ 烷基，任选地，其中所述 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₁₀ 烷硫基、C₃-C₁₀ 环烷硫基、C₂-C₁₀ 直链或支链烯基、C₂-C₁₀ 直链或支链炔基、芳基、芳基-C₁-C₆ 烷基、杂环基或杂环-C₁-C₆ 烷基各自独立地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氨基、氰基、三氟甲基、羟基、硝基、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基和 C₁-C₁₀ 烷硫基，任选地，其中所述 C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基或 C₁-C₁₀ 烷硫基进一步被一个或多个选自上述的取代基取代；

X 代表-O-、-N(R₅)-；

n 为选自 0-5 的整数，优选 1-3；

R_3 和 R_4 各自独立地代表氢原子、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基、 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基、杂环- C_1 - C_6 烷基或苯稠杂环基，任选地，所述 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基、 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基、杂环- C_1 - C_6 烷基或苯稠杂环基各自独立地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氨基、氰基、三氟甲基、羟基、硝基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 C_1 - C_{10} 烷硫基，任选地，其中所述 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基或 C_1 - C_{10} 烷硫基进一步被一个或多个选自上述的取代基取代；

或者，

R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成 5-8 元杂环，任选地，所述 5-8 元杂环被选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、氨基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 C_1 - C_{10} 烷硫基、芳基、氧基或酯基；

R_5 代表氢原子、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基或杂环基- C_1 - C_6 烷基。

在本发明的一个实施方案中， R_1 代表氢原子、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基或 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基；优选地， R_1 代表氢原子、 C_1 - C_6 直链或支链烷基；优选地， R_1 代表 C_1 - C_4 直链或支链烷基，例如甲基或乙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表氢原子。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表 C_3 - C_{10} 环烷基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表 C_1 - C_6 直链或支链烷基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表 C_1 - C_4 直链或支链烷基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表乙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表甲基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂

化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表丙基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表异丙基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表正丁基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表异丁基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表叔丁基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表正戊基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表异戊基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表新戊基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表异戊基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表1-甲基丁基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表1-乙基丙基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表1,2-二甲基丙基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_1 代表2-甲基丁基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表氢原子、 C_1-C_6 直链或支链烷基或芳基- C_1-C_4 烷基；优选地， R_2 代表 C_1-C_4 直链或支链烷基或芳基- C_1-C_4 烷基，例如甲基、乙基或苄基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表氢原子。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表 C_1-C_{10} 直链或支链烷基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表 C_3-C_{10} 环烷基。

在本发明的一个实施方案中，式1所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂

化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表 C_1 - C_{10} 烷硫基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表 C_3 - C_{10} 环烷硫基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表芳基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表芳基- C_1 - C_6 烷基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表杂环基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表杂环- C_1 - C_6 烷基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表 C_1 - C_6 直链或支链烷基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表芳基- C_1 - C_4 烷基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表芳基- C_1 - C_4 烷基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表 C_1 - C_4 直链或支链烷基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表乙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表甲基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表丙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表异丙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表正丁基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表异丁基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表叔丁基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表正戊基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表异戊基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表新戊基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表异戊基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表 1-甲基丁基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表 1-乙基丙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表 1, 2-二甲基丙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表 2-甲基丁基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表苜基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表苜乙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表苜丙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 代表苜丁基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 任选地被一个或多个卤素取代。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 任选地被一个或多个氨基取代。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 任选地被一个或多个氰基取代。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 任选地被一个或多个三氟甲基取代。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂

化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 任选地被一个或多个羟基取代。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 任选地被一个或多个硝基取代。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 任选地被一个或多个 C_1 - C_{10} 烷基取代。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 任选地被一个或多个 C_1 - C_{10} 烷氧基取代。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_2 任选地被一个或多个 C_1 - C_{10} 烷硫基取代。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 各自独立地代表 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基、杂环- C_1 - C_6 烷基或苯稠杂环基，任选地，其中所述 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基、杂环- C_1 - C_6 烷基或苯稠杂环基各自独立地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基和 C_1 - C_{10} 烷硫基，任选地，其中所述 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基或 C_1 - C_{10} 烷硫基进一步被一个或多个选自上述的取代基取代；或者，

R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成 5-8 元杂环，任选地，其中所述 5-8 元杂环被选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、氨基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、芳基、氧基或酯基；

优选地， R_3 和 R_4 各自独立地代表 C_1 - C_6 直链或支链烷基、芳基- C_1 - C_6 烷基，任选地，其中所述 C_1 - C_6 直链或支链烷基和芳基- C_1 - C_6 烷基各自独立地被一个或多个选自卤素、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的取代基取代；或者，

R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成 5-8 元杂环，任选地，所述 5-8 元杂环被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和芳基；

优选地， R_3 和 R_4 各自独立地代表 C_1 - C_6 直链或支链烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、正戊基、3-甲基-丁基、2-甲基-丁基、1-甲基-丁基、2,2-二甲基-丙基、1,1-二甲基-丙基、1,2-二甲基-丙基、1-乙基-丙基、正己基、1-甲基-正戊基、2-甲基-戊基、3-甲基-戊基、4-甲基-戊基、1,1-二甲基-丁基、2,2-二甲基-丁基、3,3-二甲基-丁基、1,2-二甲基-丁基、1,3-二甲基-丁基、2,3-二甲基-丁基、1-乙基-丁基、2-乙基-丁基、1,2,2-三甲基-丙基或 1,1,2-三甲基-丙基）、芳基- C_1 - C_6 烷基（例如苄基、苯乙基、苯丙基或苯丁基），任选地，其中所述 C_1 - C_6 直链或支链烷基和芳基- C_1 - C_6 烷基各自独立地被一个或多个选自卤素（例如氟、氯、溴或碘）、 C_1 - C_4 烷基（例如甲基、乙基、丙基或异丙基）、 C_1 - C_4 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基或丙氧基）的取代基取代；或者，

R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成 5-8 元杂环（例如为吡咯烷环、噻唑烷环、恶唑烷环、

哌啶环、吗啉环、硫吗啉环、哌嗪环或高哌嗪环)，任选地，其中所述 5-8 元杂环被一个或多个选自以下的取代基取代：羰基、卤素（例如氟、氯、溴或碘）、 C_1 - C_4 烷基（例如甲基、乙基、丙基或异丙基）、 C_1 - C_4 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基或丙氧基）。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表 H， R_4 代表异戊基、正戊基、2-甲基丁基、正丙基、正丁基、正己基、1-甲基丁基、异丁基、新戊基、叔戊基、仲丁基、1-乙基丙基、苯丙基、4-甲氧基苯乙基、对甲氧基苯乙基、3-氟苯乙基、4-苯基丁基；或者，

R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成 3-甲基哌啶、2-乙基哌啶、3,5-二甲基哌啶、4-苯基哌啶、四氢吡咯、吗啉、四氢噻唑、硫代吗啉。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基、杂环- C_1 - C_6 烷基或苯稠杂环基，任选地，其中所述 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基、杂环- C_1 - C_6 烷基或苯稠杂环基各自独立地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基和 C_1 - C_{10} 烷硫基，任选地，其中所述 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基或 C_1 - C_{10} 烷硫基进一步被一个或多个选自上述的取代基取代；或者，

R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成 5-8 元杂环，任选地，其中所述 5-8 元杂环被选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、氨基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、芳基、氧基或酯基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表 C_1 - C_6 直链或支链烷基、芳基- C_1 - C_6 烷基，任选地，其中所述 C_1 - C_6 直链或支链烷基和芳基- C_1 - C_6 烷基各自独立地被一个或多个选自卤素、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的取代基取代；或者，

R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成 5-8 元杂环，任选地，所述 5-8 元杂环被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和芳基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表 C_1 - C_6 直链或支链烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、正戊基、3-甲基-丁基、2-甲基-丁基、1-甲基-丁基、2,2-二甲基-丙基、1,1-二甲基-丙基、1,2-二甲基-丙基、1-乙基-丙基、正己基、1-甲基-正戊基、2-甲基-戊基、3-甲基-戊基、4-甲基-戊基、1,1-二甲基-丁基、2,2-二甲基-丁基、3,3-二甲基-丁基、1,2-二甲基-丁基、1,3-二甲基-丁基、2,3-二甲基-丁基、1-乙基-丁基、2-乙基-丁基、1,2,2-三甲基-丙基或 1,1,2-三甲基-丙基）、芳基- C_1 - C_6 烷基（例如苄基、苯乙基、苯丙基或苯丁基），任选地，其中所述 C_1 - C_6 直链或支链烷基和芳基- C_1 - C_6 烷基各自独立地被一

个或多个选自卤素（例如氟、氯、溴或碘）、 C_1-C_4 烷基（例如甲基、乙基、丙基或异丙基）、 C_1-C_4 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基或丙氧基）的取代基取代；或者，

R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成 5-8 元杂环（例如为吡咯烷环、噻唑烷环、恶唑烷环、哌啶环、吗啉环、硫吗啉环、哌嗪环或高哌嗪环），任选地，其中所述 5-8 元杂环被一个或多个选自以下的取代基取代：羰基、卤素（例如氟、氯、溴或碘）、 C_1-C_4 烷基（例如甲基、乙基、丙基或异丙基）、 C_1-C_4 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基或丙氧基）。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表 C_1-C_6 直链或支链烷基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表芳基- C_1-C_6 烷基，所述芳基任选地被一个或多个卤素（例如氟、氯、溴或碘）取代。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表芳基- C_1-C_6 烷基，所述芳基任选地被一个或多个 C_1-C_4 烷基（例如甲基、乙基、丙基或异丙基）取代。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表芳基- C_1-C_6 烷基，所述芳基任选地被一个或多个 C_1-C_4 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基或丙氧基）取代。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表甲基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表乙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表正丙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表异丙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表正丁基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表仲丁基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表叔丁基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表异丁基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表正戊基。

剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表 2,3-二甲基-丁基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表 1-乙基-丁基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表 2-乙基-丁基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表 1,2,2-三甲基-丙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表 1,1,2-三甲基-丙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表苄基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表苯乙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表苯丙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表 4-甲氧基苯乙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表对甲氧基苯乙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表 3-氟苯乙基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 代表氢原子， R_4 代表 4-苯基丁基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成 5-8 元杂环（例如为吡咯烷环、噁唑烷环、恶唑烷环、哌啶环、吗啉环、硫吗啉环、哌嗪环或高哌嗪环），任选地，其中所述 5-8 元杂环被一个或多个选自以下的取代基取代：羰基、卤素（例如氟、氯、溴或碘）、 C_1 - C_4 烷基（例如甲基、乙基、丙基或异丙基）、 C_1 - C_4 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基或丙氧基）。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成吡咯烷环。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成噁唑烷环。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成恶唑烷环。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成哌啶环。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成吗啉环。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成硫代吗啉环。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成哌嗪环。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成高哌嗪环。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成 3-甲基哌啶。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成 2-乙基哌啶。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成 3,5-二甲基哌啶。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成 4-苯基哌啶。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成四氢吡咯。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成吗啉。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中： R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成四氢噻唑。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中：X 为 -O-。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中：n 为选自 1-3 的整数，优选 1 或 2。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中：n 为 0。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中：n 为 1。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中：n 为 2。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中：n 为 3。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中：R₁ 代表氢原子、C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₂-C₁₀ 直链或支链烯基、C₂-C₁₀ 直链或支链炔基；

R₂ 代表氢原子、C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₁₀ 烷硫基、C₃-C₁₀ 环烷硫基、C₂-C₁₀ 直链或支链烯基、C₂-C₁₀ 直链或支链炔基、芳基、芳基-C₁-C₆ 烷基、杂环基或杂环-C₁-C₆ 烷基，任选地，其中所述 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₁₀ 烷硫基、C₃-C₁₀ 环烷硫基、C₂-C₁₀ 直链或支链烯基、C₂-C₁₀ 直链或支链炔基、芳基、芳基-C₁-C₆ 烷基、杂环基、杂环-C₁-C₆ 烷基各自独立地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氨基、氰基、三氟甲基、羟基、硝基、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基和 C₁-C₁₀ 烷硫基，任选地，其中所述 C₁-C₁₀ 烷基或 C₁-C₁₀ 烷氧基进一步被一个或多个选自上述的取代基取代；

X 为 -O-；

n 为选自 1-3 的整数，优选 1 或 2；

R₃ 和 R₄ 各自独立地代表氢原子、C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₂-C₁₀ 直链或支链烯基、C₂-C₁₀ 直链或支链炔基、芳基、芳基-C₁-C₆ 烷基、杂环基、杂环-C₁-C₆ 烷基、或苯稠杂环基，任选地，其中所述 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₂-C₁₀ 直链或支链烯基、C₂-C₁₀ 直链或支链炔基、芳基、芳基-C₁-C₆ 烷基、杂环基、杂环-C₁-C₆ 烷基或苯稠杂环基各自独立地被一个或多选自以下的取代基取代：卤素、氨基、氰基、三氟甲基、羟基、硝基、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基或 C₁-C₁₀ 烷硫基，任选地，其中所述 C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基或 C₁-C₁₀ 烷硫基进一步被一个或多个选自上述的取代基取代；或者，

R₃ 和 R₄ 与相连的 N 原子一起形成 5-8 元杂环，任选地，其中所述 5-8 元杂环被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷硫基、芳基、氧基或酯基。

在本发明的一个具体实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中：

R₁ 代表氢原子、C₁-C₆ 直链或支链烷基；

R₂ 代表氢原子、C₁-C₆ 直链或支链烷基、芳基-C₁-C₄ 烷基；

X 为 -O-；

n 为 1 或 2；

R₃ 和 R₄ 各自独立地代表 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、芳基、芳基-C₁-C₆ 烷基、杂环基、杂环-C₁-C₆ 烷基或苯稠杂环基，任选地，其中所述 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、芳基、芳基-C₁-C₆ 烷基、杂环基、杂环-C₁-C₆ 烷基或苯稠杂环基各自独立地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基和 C₁-C₁₀ 烷硫基，任选地，其中所述 C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基或 C₁-C₁₀ 烷硫基进一步被一个或多个选自上述的取

代基取代；或者，

R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成 5-8 元杂环，任选地，所述 5-8 元杂环被选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、氨基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、芳基、氧基或酯基。

在本发明的一个具体实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中：

R_1 代表 C_1 - C_4 直链或支链烷基；

R_2 代表 C_1 - C_4 直链或支链烷基或芳基- C_1 - C_4 烷基；

X 为 -O-；

n 为 1 或 2；

R_3 和 R_4 各自独立地代表 C_1 - C_6 直链或支链烷基、芳基- C_1 - C_6 烷基，任选地，其中所述 C_1 - C_6 直链或支链烷基和芳基- C_1 - C_6 烷基各自独立地被一个或多个选自卤素、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的取代基取代；或者，

R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成 5-8 元杂环，任选地，其中所述 5-8 元杂环被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和芳基。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中

R_1 代表 C_1 - C_4 直链或支链烷基，例如乙基；

R_2 代表 C_1 - C_4 直链或支链烷基（例如甲基）或芳基- C_1 - C_4 烷基（例如苯甲基）；

X 为 -O-；

n 为 1 或 2；

R_3 代表 H， R_4 代表 C_1 - C_6 直链或支链烷基（例如异戊基、正戊基、2-甲基丁基、正丙基、正丁基、正己基、1-甲基丁基、异丁基、新戊基、叔戊基、仲丁基、1-乙基丙基）、芳基- C_1 - C_6 烷基（例如苯丙基、苯乙基、4-苯基丁基），任选地，其中所述 C_1 - C_6 直链或支链烷基和芳基- C_1 - C_6 烷基各自独立地被一个或多个选自卤素（例如氟、）、 C_1 - C_4 烷基（例如甲基）和 C_1 - C_4 烷氧基（例如甲氧基）的取代基取代；或者，

R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成 5-8 元杂环（例如哌啶、四氢吡咯、吗啉、四氢噻唑、硫代吗啉），任选地，其中所述 5-8 元杂环被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1 - C_4 烷基（例如甲基、乙基）、 C_1 - C_4 烷氧基和芳基（例如苯基）。

在本发明的一个实施方案中，式 1 所示的化合物，其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中

R_1 代表乙基；

R_2 代表甲基或苯甲基；

X 为 -O-；

n 为 1 或 2；

R_3 代表 H, R_4 代表异戊基、正戊基、2-甲基丁基、正丙基、正丁基、正己基、1-甲基丁基、异丁基、新戊基、叔戊基、仲丁基、1-乙基丙基、苯丙基、4-甲氧基苯乙基、对甲氧基苯乙基、3-氟苯乙基、4-苯基丁基; 或者,

R_3 和 R_4 与相连的 N 原子一起形成 3-甲基哌啶、2-乙基哌啶、3,5-二甲基哌啶、4-苯基哌啶、四氢吡咯、吗啉、四氢噻唑、硫代吗啉。

在本发明的一个具体实施方案中, 所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学或生理学上可接受的盐, 其中, 所述化合物选自:

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(异戊胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 1);

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(戊胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 2);

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(2-甲基丁胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 3);

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(丙胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 4);

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(己胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 5);

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(1-甲基丁胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 6);

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(3-甲基哌啶基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 7);

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(3-苯丙胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 8);

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(异丁胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 9);

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(4-甲氧基苯乙胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 10);

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(四氢吡咯基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 11);

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(吗啉基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 12);

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(苯基哌啶基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 13);

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(2-甲基丁胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 14);

胺基]环氧琥珀酸 (化合物 14) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(新戊胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 15) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(叔戊胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 16) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(丙胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 17) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(己胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 18) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(1-甲基丙胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 19) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(4-苯基丁胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 20) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(对甲基苯乙胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 21) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(四氢吡咯基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 22) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(4-苯基哌啶基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 23) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(3-氟苯乙胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 24) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(吗啉基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 25) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(4-甲氧基苯乙胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 26) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(新戊胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 30) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(叔戊胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 31) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(叔丁胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 32) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(对甲基苯乙胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 33) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(3-氟苯乙胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 34) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(2-乙基哌啶基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 35) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(硫代吗啉基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 36) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(四氢噻唑基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 38) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(1-乙基丙胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 39) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(4-苯基丁胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 40) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(3,5-二甲基哌啶基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 41) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(1-甲基丁胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 42) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(1-乙基丙胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 43) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(异丁胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 44) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(3-苯丙胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 45) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(硫代吗啉基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 46) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(四氢噻唑基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 47) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(3-甲基哌啶基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 48) ;

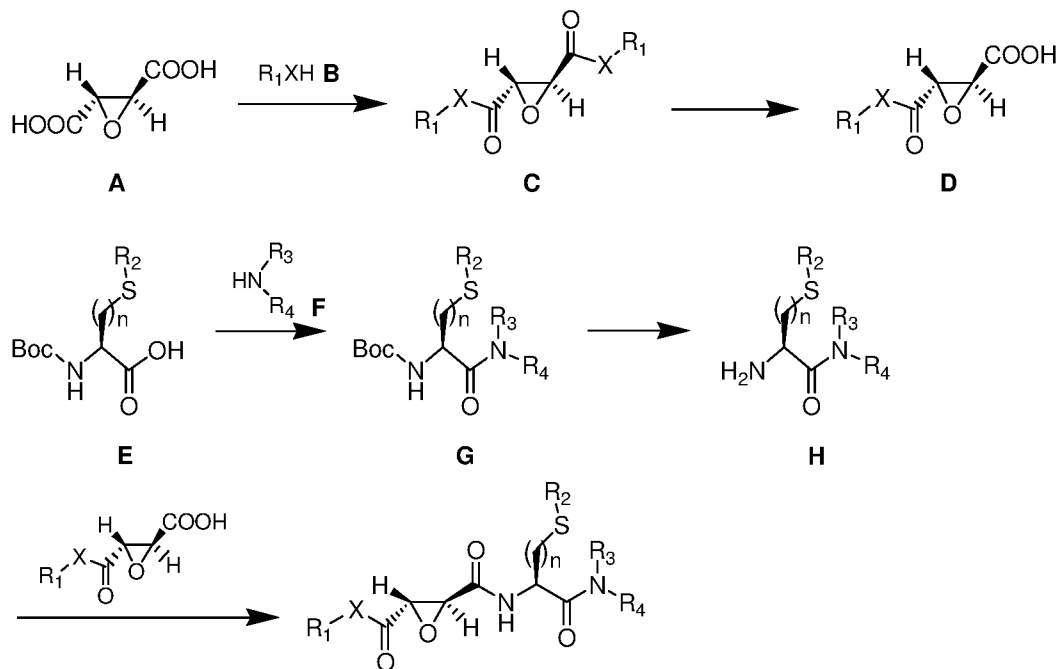
(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(2-乙基哌啶基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 49) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(3,5-二甲基哌啶基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 50) ;

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(异戊胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 51) ; 和

(2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(戊胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 52) 。

本发明的另一方面涉及本发明中任一项所述的式 I 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐的制备方法，其包括以下步骤：



式1

- (1) 化合物A与化合物B经酯化或酰胺化反应生成化合物C；
- (2) 化合物C选择性水解得到化合物D；
- (3) 化合物E与化合物F缩合得到化合物G；
- (4) 化合物G脱氨基保护基得到化合物H；
- (5) 化合物H与第(2)项得到的化合物D缩合得到式1化合物。

在本发明的一个具体实施方案中，化合物 A 可由 (+/-)-反式-环氧琥珀酸与精氨酸进行手性拆分制得。

在本发明的一个具体实施方案中，其中，第(1)项所述酯化反应可在硫酸存在下进行。

在本发明的一个具体实施方案中，其中，第(2)项所述选择性水解以氢氧化钾作为碱。

在本发明的一个具体实施方案中，其中，第(3)项所述缩合可用 DCC、HOBt、EDCI、HATU、HBTU、TBTU 或 PyBOP 等为缩合剂，TEA、DIPEA 等为碱。

本发明的第三方面涉及药物组合物，其包含本发明第一方面任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，以及任选的一种或多种药学可接受的载体或赋形剂。

本发明的再一方面涉及本发明第一方面任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光

异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或本发明第三方面任一项所述的药物组合物在制备组织蛋白酶抑制剂中的用途。

在本发明的一个实施方案中，所述组织蛋白酶选自组织蛋白酶 B、C、F、H、K、L、O、S、V、W 和 X，优选地，所述组织蛋白酶选自组织蛋白酶 B、K、L 和 S。

本发明的再一方面涉及本发明第一方面任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或本发明第三方面任一项所述的药物组合物在制备治疗/预防/或辅助治疗肿瘤的药物中的用途。

在本发明的一个实施方案中，其中所述肿瘤选自肾癌、淋巴瘤、肺癌、肝癌、胃癌、睾丸癌、肺非小细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、膀胱癌和甲状腺癌。

本发明的再一方面涉及本发明第一方面任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或本发明第三方面任一项所述的药物组合物在制备预防和/或治疗骨质疏松症、埃博拉病毒感染、类风湿性关节炎、骨关节炎、自身免疫疾病或退行性疾病的药物中的用途。

在本发明的一个实施方案中，所述自身免疫疾病选自慢性淋巴性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、慢性溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征、类天疱疮、原发性胆汁性肝硬化和多发性脑脊髓硬化症。

在本发明的一个实施方案中，所述退行性疾病选自心血管疾病（例如高血压性心脏病、心肌病、心肌梗死、心脏瓣膜病）、脑功能障碍（例如阿尔兹海默症、唐氏综合症等）以及白内障等。

本发明还涉及本发明第一方面任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或本发明第三方面任一项所述的药物组合物，其用于抑制组织蛋白酶活性。

在本发明的一个实施方案中，所述组织蛋白酶选自组织蛋白酶 B、C、F、H、K、L、O、S、V、W 和 X，优选地，所述组织蛋白酶选自组织蛋白酶 B、K、L 和 S。

本发明还涉及本发明第一方面任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或本发明第三方面任一项所述的药物组合物，其用于治疗/预防/或辅助治疗肿瘤。

在本发明的一个实施方案中，其中所述肿瘤选自肾癌、淋巴瘤、肺癌、肝癌、胃癌、睾丸癌、肺非小细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、膀胱癌和甲状腺癌。

本发明还涉及本发明第一方面任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、

其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或本发明第三方面任一项所述的药物组合物，其用于预防和/或治疗骨质疏松症、埃博拉病毒感染、类风湿性关节炎、骨关节炎、自身免疫疾病或退行性疾病。

在本发明的一个实施方案中，所述自身免疫疾病选自慢性淋巴性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、慢性溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征、类天疱疮、原发性胆汁性肝硬变和多发性脑脊髓硬化症。

在本发明的一个实施方案中，所述退行性疾病选自心血管疾病（例如高血压性心脏病、心肌病、心肌梗死、心脏瓣膜病）、脑功能障碍（例如阿尔兹海默症、唐氏综合症等）以及白内障等。

本发明涉及一种抑制组织蛋白酶活性的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的本发明第一方面任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或本发明第三方面任一项所述的药物组合物。

在本发明的一个实施方案中，所述组织蛋白酶选自组织蛋白酶 B、C、F、H、K、L、O、S、V、W 和 X，优选地，所述组织蛋白酶选自组织蛋白酶 B、K、L 和 S。

在本发明的一个实施方案中，所述受试者为哺乳动物，例如牛科动物、马科动物、羊科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿类动物、灵长类动物；其中，特别优选的受试者为人。

本发明涉及一种治疗/预防/或辅助治疗肿瘤的方法，其包含向有需要的受试者施用有效量的本发明第一方面任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或本发明第三方面任一项所述的药物组合物。

在本发明的一个实施方案中，其中所述肿瘤选自肾癌、淋巴瘤、肺癌、肝癌、胃癌、睾丸癌、肺非小细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、膀胱癌和甲状腺癌。

在本发明的一个实施方案中，所述受试者为哺乳动物，例如牛科动物、马科动物、羊科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿类动物、灵长类动物；其中，特别优选的受试者为人。

本发明还涉及一种预防和/或治疗骨质疏松症、埃博拉病毒感染、类风湿性关节炎、骨关节炎、自身免疫疾病或退行性疾病的方法，其包含向有需要的受试者施用有效量的本发明第一方面任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或本发明第三方面任一项所述的药物组合物。

在本发明的一个实施方案中，所述受试者为哺乳动物，例如牛科动物、马科动物、羊科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿类动物、灵长类动物；其中，特别优选的受试者为人。

在本发明的一个实施方案中，所述自身免疫疾病选自慢性淋巴性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、慢性溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征、类天疱疮、原发性胆汁性肝硬变和多发性脑脊髓硬化症。

在本发明的一个实施方案中，所述退行性疾病选自心血管疾病（例如高血压性心脏病、心肌病、心肌梗死、心脏瓣膜病）、脑功能障碍（例如阿尔兹海默症、唐氏综合症等）以及白内障等。

以下对本发明的术语进行解释，对于特定的术语，如果本发明中的含义与本领域技术人员通常理解的含义不一致，以本发明中的含义为准；如果在本发明中没有定义，则其具有本领域技术人员通常理解的含义。除非有相反陈述，本发明中使用的术语具有下述含义：

本发明所用术语“ C_1 - C_{10} 直链或支链烷基”是指具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基，例如 C_1 - C_6 直链或支链烷基、 C_1 - C_4 直链或支链烷基。具体的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、正戊基、3-甲基-丁基、2-甲基-丁基、1-甲基-丁基、2,2-二甲基-丙基、1,1-二甲基-丙基、1,2-二甲基-丙基、1-乙基-丙基、正己基、1-甲基-正戊基、2-甲基-戊基、3-甲基-戊基、4-甲基-戊基、1,1-二甲基-丁基、2,2-二甲基-丁基、3,3-二甲基-丁基、1,2-二甲基-丁基、1,3-二甲基-丁基、2,3-二甲基-丁基、1-乙基-丁基、2-乙基-丁基、1,2,2-三甲基-丙基和 1,1,2-三甲基-丙基等。

本发明所用术语“ C_1 - C_{10} 烷氧基”是指具有“ C_1 - C_{10} 烷基-O-”结构的基团，例如 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基，其中 C_1 - C_{10} 烷基具有与前文所述“ C_1 - C_{10} 直链或支链烷基”相同的含义。具体的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、仲戊氧基、己氧基、2-己氧基和 3-己氧基等。

本发明所用术语“ C_1 - C_{10} 烷硫基”可与“ C_1 - C_{10} 烷氧基”做类似理解，不同之处在于将氧原子替换为硫原子。例如 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_4 烷硫基。具体的实例包括但不限于甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基等。

本发明所用术语“ C_3 - C_{10} 环烷基”是指具有 3-10 个碳原子的饱和碳环基团。该环烷基可以是单环或者多环稠合系统，而且可以稠合在芳环上，例如 C_3 - C_8 环烷基， C_5 - C_8 环烷基， C_5 - C_7 环烷基， C_5 - C_6 环烷基等，具体实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基等。

本发明所用术语“ C_3 - C_{10} 环烷氧基”是指具有“ C_3 - C_{10} 环烷基-O-”结构的基团，其中 C_3 - C_{10} 环烷基与前述 C_3 - C_{10} 环烷基含义相同。例如 C_3 - C_8 环烷氧基， C_5 - C_8 环烷氧基， C_5 - C_7 环烷氧基， C_5 - C_6 环烷氧基等。具体的实例包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基和环己氧基等。

本发明所用术语“C₃-C₁₀ 环烷硫基”可与 C₃-C₁₀ 环烷氧基做类似理解，不同之处在于将氧原子替换为硫原子。例如 C₃-C₈ 环烷硫基，C₅-C₈ 环烷硫基，C₅-C₇ 环烷硫基，C₅-C₆ 环烷硫基等。具体的实例包括但不限于环丙硫基、环丁硫基、环戊硫基和环己硫基等。

本发明所用术语“C₂-C₁₀ 直链或支链烯基”是指具有 2-10 个碳原子以及至少一个碳碳双键的直链或支链的烃基，例如 C₂-C₈ 直链或支链烯基，C₂-C₆ 直链或支链烯基，C₂-C₄ 直链或支链烯基。具体的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基等。

本发明所用术语“C₂-C₁₀ 直链或支链炔基”是指具有 2-10 个碳原子以及至少一个碳碳叁键的直链或支链的烃基，例如 C₂-C₈ 直链或支链炔基，C₂-C₆ 直链或支链炔基，C₂-C₄ 直链或支链炔基。具体的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。

本发明所用术语“卤素”是指氟、氯、溴以及碘。

本发明所用术语“芳基”是指具有单环（如苯基）、多环（如萘基）或其中至少一个环是芳香性的稠合环（如 1, 2, 3, 4-四氢萘基）的芳族碳环基，其任选地被一个或多个选自卤素、氨基、氰基、三氟甲基、羟基、硝基、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷硫基、芳基和杂芳基的取代基取代。具体的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基、茚基、茚基、茚基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、联苯基等。

本发明所用术语“芳基烷基”是指被一个或多个前述定义的芳基取代的如前述定义的烷基，例如芳基-C₁-C₆ 烷基，芳基-C₁-C₄ 烷基。具体的实例包括但不限于苄基、苯基乙基、苯丙基、苯丁基等。

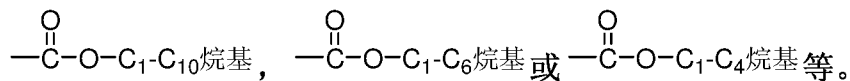
本发明所用术语“杂环基”或“杂环”是指含有至少一个至多四个选自 N、O 或 S 的杂原子的 3-10 元单环或多环，可分为脂杂环基和芳杂环基，条件是该基团的环不含两个相邻的 O 或 S 原子，优选 3-8 元（例如 3 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元）脂杂环基或芳杂环基，任选地，所述杂环基还可被一个或多个选自卤素、氨基、氰基、三氟甲基、羟基、硝基、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氨基、二（C₁-C₆ 烷基）氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₁-C₁₀ 烷硫基、芳基和杂芳基的取代基取代。具体的实例包括但不限于环氧乙烷基、氧代环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、2-甲基哌啶基、3-甲基哌啶基、4-甲基哌啶基、2-乙基哌啶基、3-乙基哌啶基、4-乙基哌啶基、3,5-二甲基哌啶基、2-苯基哌啶基、3-苯基哌啶基、3-苯基哌啶基等。

本发明中所用术语“苯稠杂环基”是指由苯环与杂环化合物稠合而成的基团，如苯并呋喃、吲哚、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁二唑、苯并三氮唑、苯并噻二唑、喹啉、苯并四氢呋喃、苯并四氢吡咯、苯并四氢吡喃、苯并哌啶、

苯并二氧六环、苯并二甲酰亚氨基或苯并哌嗪等。

本发明中所用术语“氧基”特指 >C=O ，其可取代在杂环的碳原子上形成羰基或以烯醇式存在，例如形成吡咯烷酮、吗啉酮、吡啶-2-酮等结构。

本发明中所用术语“酯基”是指具有 -COOR 结构的取代基，其中 R 代表烷基，例如



本发明中所用术语“多个”包括两个、三个、四个或五个等。

本发明所用术语“旋光异构体”包括本发明通式 1 化合物的所有可能的光学异构体（例如对映异构体、非对映异构体等）形式，例如，不对称中心各自的 R 和 S 构型。

本发明式 1 化合物或其药学可接受的盐还可以形成溶剂化物，例如水合物、醇合物等，一般来说，与药学可接受的溶剂如水、乙醇等形成的溶剂合物形式与非溶剂合物形式相当。上述化合物还可以是前药或可在体内代谢变化后释放出所述活性成分的形式。选择和制备适当的前药衍生物是本领域技术人员公知技术。

本文所用术语“有效量”是指足以实现所需预防和/或治疗效果的量，例如，实现预防或减轻与待治疗疾病相关的症状的量。

本文所用的术语“治疗”是指治疗性处理和预防性措施，其目的是预防或延缓（减轻）所针对的疾病状态或病症。如果受试者按照本文所述方法接受了治疗量的化合物、或其异构体、溶剂合物、药学可接受的盐或其药物组合物，该受试者一种或多种指征和症状表现出可观察到的和/或可检测出的降低或改善，则受试者被成功地“治疗”了。还应当理解，所述的疾病状态或病症的预防或治疗的不仅包括完全地预防或治疗，还包括未达到完全地预防或治疗，但实现了一些生物学或医学相关的结果。

本发明中所用术语“自身免疫性疾病”是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织伤害所引起的疾病，特指与组织蛋白酶表达或活性升高有关的疾病，例如慢性淋巴细胞性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、慢性溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征、类天疱疮、原发性胆汁性肝硬变、多发性脑脊髓硬化症。

本发明所用术语“退行性疾病”是指人类在新陈代谢过程中会产生氧化副产物，这些副产物会导致脱氧核糖核酸、蛋白质和其它大分子的广泛损害，这种损害促进衰老引起的疾病成为退化性疾病，包括癌症、心血管疾病（例如高血压性心脏病、心肌病、心肌梗死、心脏瓣膜病）、免疫系统衰退、脑功能障碍（例如阿尔兹海默症、唐氏综合症等）以及白内障等。

本文所用术语“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，以及药学可接受的载体或赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。这里所述的载体包括但不限于：离子交换剂，氧化铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白如人血

白蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘油，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶态氧化硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，纤维物质，聚乙二醇，羧甲基纤维素钠，聚丙烯酸酯，蜂蜡，羊毛脂。所述赋形剂是指在药物制剂中除主药以外的附加物。其性质稳定，与主药无配伍禁忌，不产生副作用，不影响疗效，在常温下不易变形、干裂、霉变、虫蛀、对人体无害、无生理作用，不与主药产生化学或物理作用，不影响主药的含量测定等。如片剂中的黏合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂；中药丸剂中的酒、醋、药汁等；半固体制剂软膏剂、霜剂中的基质部分；液体制剂中的防腐剂、抗氧剂、矫味剂、芳香剂、助溶剂、乳化剂、增溶剂、渗透压调节剂、着色剂等均可称为赋形剂。

本发明的化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或其药物组合物可以通过以下途径给药：胃肠外、局部、静脉内、口服、皮下、动脉内、真皮内、经皮、直肠、颅内、腹膜内、鼻内、肌内途径或作为吸入剂。所述组合物可以任选地与在治疗各种疾病中至少有一定效果的其它试剂联合给药。

本发明的化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或其药物组合物可根据给药途径配成各种适宜的剂型。

当口服用药时，本发明化合物可制成任意口服可接受的制剂形式，包括但不限于片剂、胶囊、水溶液或水悬浮液。其中，片剂使用的载体一般包括乳糖和玉米淀粉，另外也可加入润滑剂如硬脂酸镁。胶囊制剂使用的稀释剂一般包括乳糖和干燥玉米淀粉。水悬浮液制剂则通常是将活性成分与适宜的乳化剂和悬浮剂混合使用。任选地，以上口服制剂形式中还可加入一些甜味剂、芳香剂或着色剂。

当皮肤局部施用时，本发明化合物可制成适当的软膏、洗剂或霜剂制剂形式，其中将活性成分悬浮或溶解于一种或多种载体中。软膏制剂可使用的载体包括但不限于：矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯、乳化蜡和水；洗剂或霜剂可使用的载体包括但不限于：矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、吐温 60、十六烷酯蜡、十六碳烯芳醇、2-辛基十二烷醇、苜醇和水。

本发明化合物还可以无菌注射制剂形式用药，包括无菌注射水或油悬浮液或无菌注射溶液。其中，可使用的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，灭菌的非挥发油也可用作溶剂或悬浮介质，如单甘油酯或二甘油酯。

本发明的药物制剂包括药学上可实施的任何制剂，例如口服制剂、肠胃外给药制剂等。

在本发明的实施方案中，进行合适的体外或体内测定来确定本发明组合物的效果以及给药是否适用于治疗个体所患疾病或医学疾病状态。这些测定的实例在下文非限制性实施例结合具体疾病或医学治疗进行了描述。通常，足以实现预防或治疗效果的本发明组合物的有效量为约 0.001mg/千克体重/天至约 10,000mg/千克体重/天。合适的情况下，剂量为约 0.01mg/千克体重/天至约 1000mg/千克体重/天。剂量范围可以为每天、每两天

或每三天约 0.01 至 1000mg/kg 宿主体重, 更通常为 0.1 至 500mg/kg 宿主体重。示例性的治疗方案为每两天一次或每周一次或每月一次给药。通常多次给予所述试剂, 单次剂量之间的间隔可以是每天、每周、每月或每年。或者, 可以以缓释制剂的形式给予所述试剂, 在这种情况下, 需要较少的给药频率。剂量和频率根据试剂在受试者中的半衰期而不同。也可以根据是预防性处理还是治疗性处理而不同。在预防性应用中, 以相对低频率的间隔长期给予相对低的剂量。在治疗性应用中, 有时需要以相对短的间隔给予相对高的剂量, 直至疾病的进展被延缓或停止, 并优选地直至个体表现出疾病症状的部分或完全改善, 在此之后, 可以给予患者预防方案。

发明的有益效果

本发明提供了一类环氧琥珀酸衍生物, 该类化合物对组织蛋白酶具有较高的抑制活性和/或选择性, 尤其是对组织蛋白酶 B 的抑制活性或选择性, 可用于治疗与组织蛋白酶相关的多种疾病, 例如与组织蛋白酶 K 有关的骨质疏松症、类风湿性关节炎和骨关节炎, 以及埃博拉病毒感染, 与组织蛋白酶 L、S 有关的退行性疾病和自身免疫性疾病, 特别是对组织蛋白酶 B 有关肿瘤疾病, 如胃癌、宫颈癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、神经胶质瘤、黑色素瘤等。

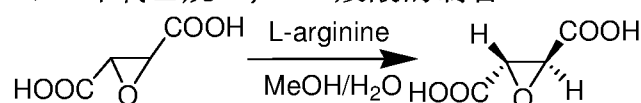
具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述, 但是本领域技术人员将会理解, 下列实施例仅用于说明本发明, 而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体条件者, 按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者, 均为可以通过市购获得的常规产品。

下面实施例中, 化合物比旋光度由 OA 公司 polaar 3005 型精密自动旋光仪测定, $^1\text{H-NMR}$ 光谱由 Bruker ARX400 型核磁仪测定; FAB 质谱由 Agilent 1260-G6230A 高分辨质谱仪测定。

中间体的制备

中间体 1: (2S, 3S)-环氧乙烷-2,3-二羧酸的制备

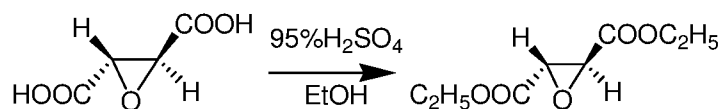


把 (+/-)-反式-环氧琥珀酸 (178g, 1.35mol) 溶到 2600ml 甲醇中。在 650ml 水中加入 (234.9g, 1.35mol) L-精氨酸, 加热使溶解, 然后在搅拌的同时逐滴加入到 (+/-)-反式-环氧琥珀酸的甲醇溶液中, 最后会有大量不溶物出现。加毕, 室温下搅拌过夜。抽滤得到沉淀, 用甲醇/水 (4: 1) 混合溶剂 (1000ml) 冲洗沉淀, 得到粗品 201.2g。用甲醇水 (2: 1) 约 3000ml 重结晶粗品得到 (+)-反式-环氧琥珀酸 170.2g, 产率 82.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D₂O) 1.54-2.02 (4H, m), 3.22 (2H, t), 3.48 (2H, s), 3.84 (1H, t); $[\alpha]_D^{+5}$

4.7 ($c=1.00, H_2O$); EI-MS (m/z): $[M+H]^+$ 133.

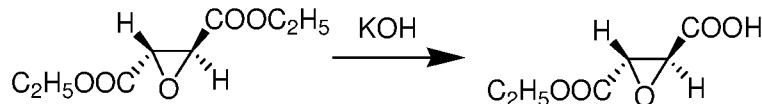
中间体 2: (2S, 3S) -2, 3-二乙酯基-环氧乙烷的制备



室温条件下, 把 (+/-) -反式-环氧琥珀酸 (107.1g, 0.35mol) 加入到 1050ml 乙醇溶液中悬浮, 搅拌, 再逐滴加入 95% 浓硫酸 (102.9g, 1.05mol), 加毕, 搅拌回流混合物 4.5 小时。反应结束后, 把混合物中的溶剂旋转蒸发除掉, 给瓶中残渣倒入 200ml 冰水, 用乙酸乙酯萃取 3 次 (300ml*3)。合并萃取出的酯层, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (200ml*2), 饱和食盐水 (200*2) 连续洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 旋干, 得到粗品, 用色谱层析柱得到纯品, 无色油状液体 50.4g, 产率 76.6%。

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) 1.31 (6H, t), 3.66 (2H, s), 4.28 (4H, dq); $[\alpha]_D^{+110.5}$ ($c=1.12, EtOH$); EI-MS (m/z): $[M+H]^+$ 189.

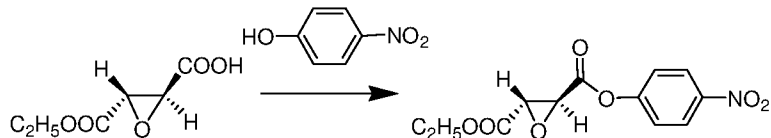
中间体 3: (2S, 3S) -3-乙酯基-环氧乙烷-2-羧酸的制备



85% 氢氧化钾 (6.72g, 0.1mol) 加入到 67ml 乙醇中, 配成氢氧化钾乙醇溶液。把中间体 2 (18.8g, 0.1mol) 加入到 150ml 乙醇中, 搅拌, 冰浴控温 4-6°C, 然后逐滴加入氢氧化钾乙醇溶液, 加毕继续在 4-6°C 条件下搅拌 1 小时, 之后升至室温搅拌 4 小时。反应结束后, 把溶剂蒸发掉, 加入 50ml 水, 形成溶液, 用乙酸乙酯 (50ml*2) 洗涤。分离出水层, 冰浴, 用 6N 盐酸酸化水层 PH=2, 用乙酸乙酯 (70ml*3) 萃取。收集酯层用饱和食盐水 (70ml*2) 洗涤, 再用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 再把溶液中的溶剂除掉, 得到粗品中间体 3 (13.1g), 无色油状物。不需纯化, 直接下一步。

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) 1.27-1.31 (3H, t), 3.59-3.62 (2H, s), 4.23-4.25 (2H, dq); EI-MS (m/z): $[M+H]^+$ 161.

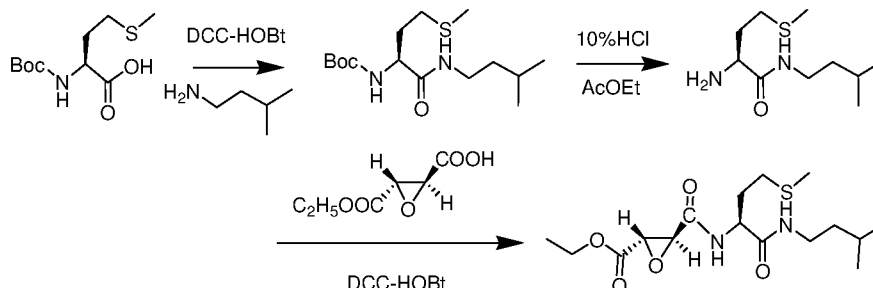
中间体 4: (2S, 3S) -3-(4-硝基苯氧羰基)-环氧乙烷-2-羧酸乙酯的制备



取 DCC (12.9g, 0.0625mol) 溶于乙酸乙酯 (26ml), 成为乙酸乙酯溶液。中间体 3 取 10g 和对硝基苯酚 (8.69g, 0.0625mol) 溶于 55ml 乙酸乙酯溶液, 将温度保持在 4-5°C 搅拌, 缓慢滴入配好的 DCC 乙酸乙酯溶液, 在低温反应 3 小时, 升至室温反应 1 小时。反应完毕过滤残渣, 有机层用乙酸乙酯 (20ml) 洗涤, 乙酸乙酯再过滤, 旋蒸溶剂, 得到粗品, 用乙酸乙酯-环己烷进行重结晶得到中间体 4 (14.1g, 产率 65.8%), 其为黄色针状。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1. 26 (3H, t), 4. 06 (1H, d), 4. 08 (1H, d), 4. 24 (2H, q), 7. 58 (2H, d), 8. 36 (2H, d); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +114.8$ ($c=1.00$, AcOEt); EI-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.

实施例 1 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(异戊氨基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 1)



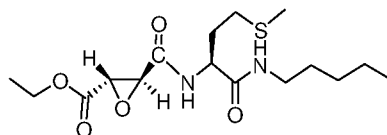
1 把 DCC (10.32g, 0.05mol) 溶于 20ml 乙酸乙酯中, 成乙酸乙酯溶液。把 (12.49g, 0.05mol) N-(叔丁氧羰基)-L-蛋氨酸、(4.36g, 0.05mol) 异戊胺和 (6.76g, 0.05mol) HOBt 溶到 35ml 乙酸乙酯中, 搅拌, 冰浴 3-8℃。然后逐滴加入前面配好的 DCC 乙酸乙酯溶液。保持 3-8℃ 搅拌 1.5 小时, 升至室温 2.5 小时。反应结束过滤掉杂质, 用 40ml 乙酸乙酯洗涤沉淀, 合并滤液, 用 5% 盐酸 (100ml)、饱和食盐水 (100ml)、饱和碳酸氢钠 (100ml)、饱和盐水 (100ml) 依次洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 旋蒸旋干得到粗品 14.45g, 产率 96.1%。不需纯化直接下一步。

2 将上一步粗品 (18.5g, 0.062mol) 溶于 65ml 10% HCl-AcOEt 溶液中, 搅拌 2.5 小时。旋蒸溶剂, 给残渣加 50ml 水, 再用 50ml 乙酸乙酯洗涤, 把水层用 25% 氢氧化钠碱化 $\text{pH} > 10$, 乙酸乙酯 (50ml*1, 25ml*2) 萃取。合并有机层用无水硫酸镁干燥, 旋干。得粗品, 直接下一步。

3 上一步粗品 (4.39g, 0.32mol) 和中间体 3 的 (3g, 0.32mol)、HOBt 2.54g 与 30ml 乙酸乙酯混合, 冰浴下逐滴加入 3.87g DCC 与 10ml 乙酸乙酯的混合液, 冰浴反应 3 小时。升至室温反应 12 小时。滤除不溶物, 乙酸乙酯洗涤, 依次用 5% 盐酸、饱和食盐水、饱和碳酸氢钠、饱和食盐水洗涤。无水硫酸镁干燥。减压旋干, 得粗品, 用无水乙醇重结晶得到化合物 1。黄色针状粉末 3.1g。产率 42%

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.86 (6H, d) 1.20-1.31 (5H, m) 1.54 (1H, m) 1.79-1.88 (2H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 2.90-3.20 (2H, m) 3.61 (1H, d) 3.72 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 2 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(戊氨基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 2)

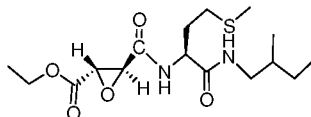


化合物 2

以正戊胺和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 2, 白色针状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.86 (3H, d) 1.17-1.37 (9H, m) 1.79-1.88 (2H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 2.90-3.20 (2H, m) 3.61 (1H, d) 3.72 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS(m/z): 361 [M+H] $^+$.

实施例 3 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1- (2-甲基丁胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 3)

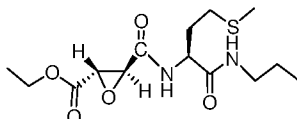


化合物 3

以 2-甲基丁胺和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 3, 白色针状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.86 (6H, m) 1.21-1.50 (6H, m) 1.79-1.88 (2H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 2.90-3.20 (2H, m) 3.61 (1H, d) 3.72 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS(m/z): 361 [M+H] $^+$.

实施例 4 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1- (丙胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 4)

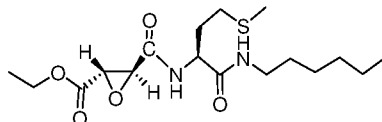


化合物 4

以丙胺和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 4, 白色针状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.80 (3H, m) 1.21-1.38 (5H, m) 1.79-1.88 (2H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 2.90-3.20 (2H, m) 3.61 (1H, d) 3.72 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS(m/z): 333 [M+H] $^+$.

实施例 5 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1- (己胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 5)



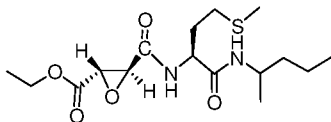
化合物 5

以己胺和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 5 白色针状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.86 (3H, t) 1.17-1.35 (11H, m) 1.79-1.88 (2H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 2.90-3.20 (2H, m) 3.61 (1H, d) 3.72 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 8.06

-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS(m/z): 375 [M+H]⁺.

实施例 6 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1- (1-甲基丁胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 6)

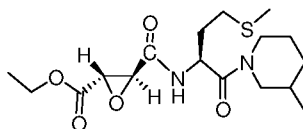


化合物 6

以 2-氨基戊烷和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 6, 白色针状粉末。

¹H-NMR (400MHz, DMSO) 0.86 (3H, t) 1.01 (3H, t) 1.21-1.50 (7H, m) 1.79-1.88 (2H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 3.61 (1H, d) 3.72 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS(m/z): 361 [M+H]⁺.

实施例 7 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1- (3-甲基哌啶基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 7)

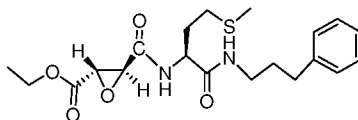


化合物 7

以 3-甲基哌啶和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 7, 白色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO) 0.8 (3H, d) 1.21 (3H, t) 1.41-1.97 (7H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 3.50-3.60 (5H, m) 3.72 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 8.71 (1H, d) EI-MS(m/z): 373 [M+H]⁺.

实施例 8 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1- (3-苯丙胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 8)



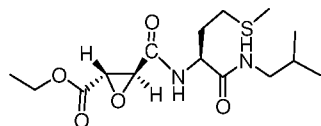
化合物 8

以 3-苯丙胺和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 8, 黄色针状粉末。

¹H-NMR (400MHz, DMSO) 1.21-1.3 (5H, m) 1.50-1.88 (4H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 3.00-3.10 (2H, m) 3.61 (1H, d) 3.72 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.33-4.37 (1H, m) 7.17-7.27 (5H, m) 8.13 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS(m/z): 409 [M+H]⁺.

实施例 9 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1- (异丁胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 9)

甲酰胺基]环氧琥珀酸 (化合物 9)

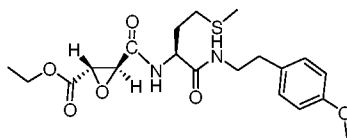


化合物 9

以异丁胺和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 9, 白色针状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.80 (6H, d) 1.21-1.43 (4H, m) 1.79-1.88 (2H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 2.90-3.20 (2H, m) 3.55 (1H, m) 3.72 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 347 [M+H]⁺

实施例 10 (2s, 3s)-2-乙酯-3-[2-[(s)-4-甲硫基-1-羰基-1-(4-甲氧基苯乙胺基)丁烷]甲酰胺基]环氧琥珀酸 (化合物 10)

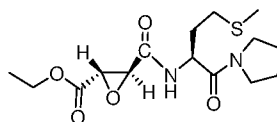


化合物 10

以 4-甲氧基苯乙胺和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 10, 白色针状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1.21-1.3 (3H, t) 1.79-1.88 (4H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 3.00-3.10 (2H, m) 3.61 (1H, d) 3.72 (1H, d) 3.74 (3H, s) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 7.05-7.15 (4H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 325 [M+H]⁺

实施例 11 (2s, 3s)-2-乙酯-3-[2-[(s)-4-甲硫基-1-羰基-1-(四氢吡咯基)丁烷]甲酰胺基]环氧琥珀酸 (化合物 11)

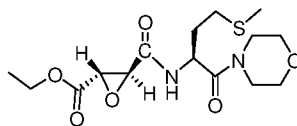


化合物 11

以四氢吡咯和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 11, 白色针状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1.21 (3H, t) 1.79-1.99 (6H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 3.41-3.50 (4H, m) 3.55 (1H, m) 3.72 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 345 [M+H]⁺

实施例 12 (2s, 3s)-2-乙酯-3-[2-[(s)-4-甲硫基-1-羰基-1-(吗啉基)丁烷]甲酰胺基]环氧琥珀酸 (化合物 12)

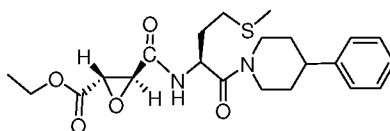


化合物 12

以吗啉和中间体 3 为原料，操作同实施例 1，得到化合物 12，无色针状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1. 21 (3H, t) 1. 79-1. 99 (2H, m) 2. 03 (3H, s) 2. 42 (2H, m) 3. 40-3. 57 (8H, m) 3. 60 (1H, m) 3. 72 (1H, d) 4. 16-4. 17 (2H, m) 4. 27-4. 28 (1H, m) 8. 76 (1H, d) EI-MS (m/z): 361 [$M+H$] $^+$

实施例 13 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1- (苯基哌啶基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 13)

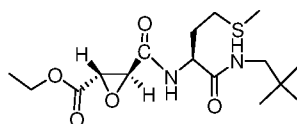


化合物 13

以 4-苯基哌啶和中间体 3 为原料，操作同实施例 1，得到化合物 13，无色针状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1. 21 (3H, t) 1. 50-1. 90 (6H, m) 2. 03 (3H, s) 2. 42 (2H, m) 2. 65 (1H, t) 2. 75 (2H, t) 3. 15 (2H, t) 3. 60 (1H, m) 3. 72 (1H, d) 4. 12-4. 15 (2H, m) 4. 41-4. 51 (1H, m) 7. 10-7. 38 (5H, m) 8. 81 (1H, d) EI-MS (m/z): 435 [$M+H$] $^+$.

实施例 14 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1- (新戊胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 30)

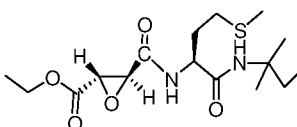


化合物 30

以新戊基胺和中间体 3 为原料，操作同实施例 1，得到化合物 30，黄色针状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0. 86 (9H, s) 1. 22 (3H, t) 1. 80-1. 88 (2H, m) 2. 03 (3H, s) 2. 42 (2H, m) 2. 90-3. 20 (2H, m) 3. 61 (1H, d) 3. 72 (1H, d) 4. 16-4. 17 (2H, m) 4. 27-4. 28 (1H, m) 8. 06-8. 09 (1H, t) 8. 63 (1H, d) EI-MS (m/z): 361 [$M+H$] $^+$.

实施例 15 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1- (叔戊胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 31)

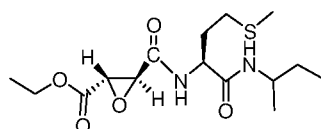


化合物 31

以叔戊胺和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 31, 白色针状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.86 (9H, t) 1.15-1.30 (6H, t) 1.50-1.88 (4H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 3.61 (1H, d) 3.72 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 7.51 (1H, s) 8.51 (1H, d)
EI-MS (m/z): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 16 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(叔丁胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 32)

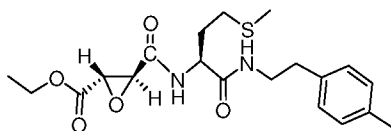


化合物 32

以 2-丁胺和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 32, 黄色针状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.86 (3H, t) 1.05 (3H, d) 1.15-1.35 (5H, m) 1.80-1.88 (2H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 3.61 (1H, d) 3.72 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 7.99 (1H, d) 8.66 (1H, d) EI-MS (m/z): 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 17 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(对甲基苯乙胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 33)

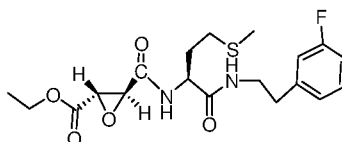


化合物 33

以对甲基苯乙胺和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 33, 黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1.21-1.3 (3H, t) 1.79-1.88 (2H, m) 2.03 (3H, s) 2.29 (3H, s) 2.42 (2H, m) 3.00-3.10 (2H, m) 3.61-3.72 (4H, m) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 7.05-7.10 (4H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 18 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(3-氟苯乙胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 34)



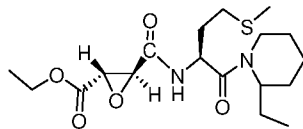
化合物 34

以 3-氟苯乙胺和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 34, 黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1.21-1.3 (3H, t) 1.79-1.88 (2H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 2.70-

2. 75 (2H, m) 3. 61-3. 72 (4H, m) 4. 16-4. 17 (2H, m) 4. 28-4. 32 (1H, m) 7. 05 (3H, m) 7. 30 (1H, m) 8. 17 (1H, t) 8. 63 (1H, d) EI-MS (m/z): 413 [M+H]⁺.

实施例 19 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(2-乙基哌啶基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 35)

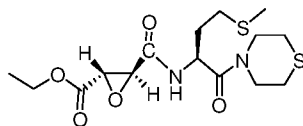


化合物 35

以 2-乙基哌啶和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 35, 无色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO) 1. 21 (3H, t) 1. 41-1. 97 (10H, m) 2. 03 (3H, s) 2. 42 (2H, m) 3. 50-3. 60 (4H, m) 3. 72 (1H, d) 4. 16-4. 17 (2H, m) 4. 41-4. 51 (1H, m) 8. 71 (1H, d) EI-MS (m/z): 387 [M+H]⁺.

实施例 20 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(硫代吗啉基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 36)

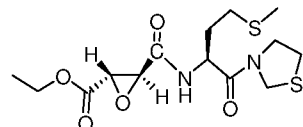


化合物 36

以硫代吗啉和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 36, 白色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO) 1. 21 (3H, t) 1. 79-1. 99 (2H, m) 2. 03 (3H, s) 2. 42-2. 65 (6H, m) 3. 60 (1H, m) 3. 72 (1H, d) 3. 9 (4H, t) 4. 16-4. 17 (2H, m) 4. 27-4. 28 (1H, m) 8. 81 (1H, d) EI-MS (m/z): 377 [M+H]⁺.

实施例 21 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(四氢噻唑基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 38)

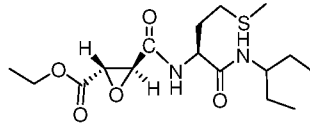


化合物 38

以四氢噻唑和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 38, 白色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO) 1. 21 (3H, t) 1. 79-1. 99 (2H, m) 2. 03 (3H, s) 2. 42 (2H, m) 3. 03 (2H, m) 3. 60 (1H, m) 3. 72 (1H, d) 3. 89 (2H, m) 4. 16-4. 17 (2H, m) 4. 27-4. 28 (1H, m) 4. 44 (2H, dd) 8. 87 (1H, d) EI-MS (m/z): 363 [M+H]⁺.

实施例 22 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(1-乙基丙胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 39)

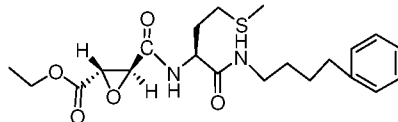


化合物 39

以 3-氨基戊烷和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 39, 白色针状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.86 (6H, t) 1.21-1.43 (7H, m) 1.79-1.88 (2H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 3.49-3.52 (1H, m) 3.59 (1H, m) 3.72 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 7.77 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 361 [M+H] $^+$.

实施例 23 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(4-苯基丁胺基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 40)

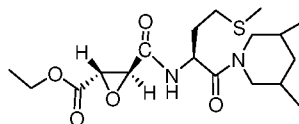


化合物 40

以 4-苯基丁胺和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 40, 白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1.21-1.3 (3H, m) 1.35-1.51 (4H, m) 1.79-1.88 (2H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 2.53 (2H, t) 3.00-3.10 (2H, m) 3.57 (1H, d) 3.67 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 7.17-7.27 (5H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 423 [M+H] $^+$.

实施例 24 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -4-甲硫基-1-羰基-1-(3,5-二甲基哌啶基) 丁烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 41)

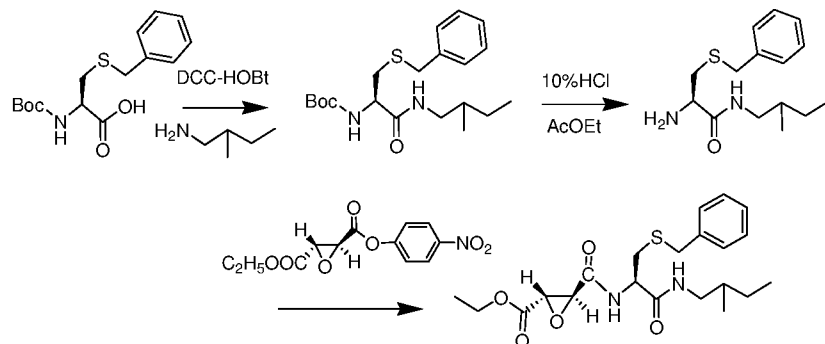


化合物 41

以 3,5-二甲基哌啶和中间体 3 为原料, 操作同实施例 1, 得到化合物 41, 无色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.80 (6H, m) 1.21 (3H, t) 1.41-1.97 (6H, m) 2.03 (3H, s) 2.42 (2H, m) 3.50-3.60 (5H, m) 3.72 (1H, d) 4.16-4.17 (2H, m) 4.27-4.28 (1H, m) 8.71 (1H, d) EI-MS (m/z): 387 [M+H] $^+$

实施例 25 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(2-甲基丁胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 14)



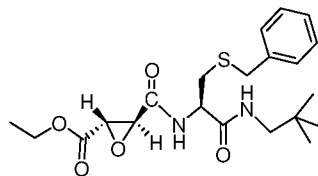
1 把 DCC(10.32g, 0.05mol) 溶于 20ml 乙酸乙酯中, 成乙酸乙酯溶液。把 (15.47g, 0.05mol) N-(叔丁氧羰基)-S-苄基-L-半胱氨酸、(3.21g, 0.05mol) 2-甲基丁胺和 (6.76g, 0.05mol) HOBt 溶到 35ml 乙酸乙酯中, 搅拌, 冰浴 3-8℃。然后逐滴加入前面配好的 DCC 乙酸乙酯溶液。保持 3-8℃ 搅拌 1.5 小时, 升至室温 2.5 小时。反应结束过滤掉杂质, 用 40ml 乙酸乙酯洗涤沉淀, 合并滤液, 用 5% 盐酸 100ml、饱和食盐水 100ml、饱和碳酸氢钠 100ml、饱和盐水 100ml 依次洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 旋蒸旋干得到粗品。得 14.85g。不需纯化直接下一步。

2 将上一步粗品溶于 65ml 10% HCl-AcOEt 溶液中, 搅拌 2.5 小时。旋蒸溶剂, 给残渣加 50ml 水, 再用 50ml 乙酸乙酯洗涤, 把水层用 25% 氢氧化钠碱化 PH>10, 乙酸乙酯萃取。合并有机层用无水硫酸镁干燥, 旋干。得粗品, 直接下一步。

3 将中间体 4 (10g, 0.035mol) 溶于乙酸乙酯 (100ml) 溶液, 在室温下搅拌, 将上一步产物 (9.3g, 0.035mol) 溶于乙酸乙酯 (13ml) 缓慢滴入该溶液, 在室温搅拌 4 小时。反应结束过滤, 滤液用 2% 饱和氢氧化钠 (30ml*2)、饱和食盐水 (40ml)、5% 盐酸 (40ml) 和饱和食盐水 (40ml*4) 依次洗脱, 用无水硫酸镁干燥, 旋干得到粗品, 用柱层析硅胶柱得到化合物无色油状物 11.2g, 产率 58%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.86 (6H, m) 1.21-1.50 (6H, m) 2.50-2.71 (2H, m) 2.90-3.20 (2H, m) 3.61-3.72 (3H, m) 4.16 (2H, m) 4.56 (1H, q) 7.10-7.30 (5H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 423 [M+H] $^+$.

实施例 26 (2s, 3s)-2-乙酯-3-[2-[(s)-3-苄基硫-1-羰基-1-(新戊胺基)丙烷]甲酰胺基]环氧琥珀酸 (化合物 15)



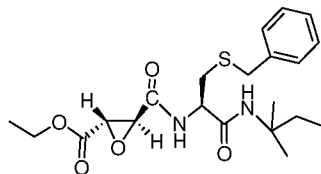
化合物 15

以新戊基胺和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 15, 黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.86 (9H, s) 1.22 (3H, t) 2.50-2.71 (2H, m) 2.90-3.20 (2H, m) 3.61-3.72 (3H, m) 4.16 (2H, m) 4.56 (1H, q) 7.10-7.30 (5H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS

(m/z): 423 [M+H]⁺.

实施例 27 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(叔戊胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 16)

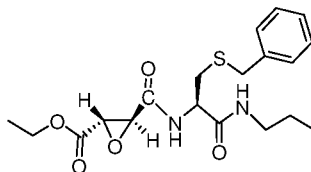


化合物 16

以叔戊胺和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 16, 黄色油状物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO) 0.86 (9H, t) 1.15-1.30 (6H, t) 1.50-1.88 (2H, m) 2.50-2.71 (2H, m) 3.61-3.72 (3H, m) 4.16-4.34 (2H, m) 4.56 (1H, q) 7.10-7.30 (5H, m) 7.51 (1H, s) 8.51 (1H, d) EI-MS (m/z): 423 [M+H]⁺.

实施例 28 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(丙胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 17)

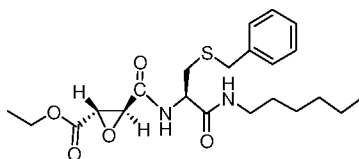


化合物 17

以丙胺和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 17, 无色油状物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO) 0.80 (3H, m) 1.21-1.38 (5H, m) 2.50-2.71 (2H, m) 2.90-3.20 (2H, m) 3.61-3.72 (4H, m) 4.16-4.34 (2H, m) 4.56 (1H, q) 7.10-7.31 (5H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 395 [M+H]⁺.

实施例 29 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(己胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 18)

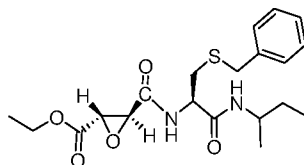


化合物 18

以己胺和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 18, 黄色固体。

¹H-NMR (400MHz, DMSO) 0.86 (3H, t) 1.17-1.35 (11H, m) 2.71 (2H, m) 2.90-3.20 (2H, m) 3.61-3.72 (4H, m) 4.16-4.34 (2H, m) 4.56 (1H, q) 7.10-7.31 (5H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 437 [M+H]⁺.

实施例 30 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(1-甲基丙胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 19)

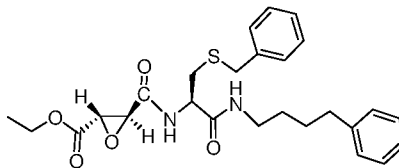


化合物 19

以 2-丁胺和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 19, 白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.86 (3H, t) 1.05 (3H, d) 1.15-1.35 (5H, m) 2.50-2.71 (2H, m) 3.61-3.72 (4H, m) 4.16-4.34 (3H, m) 4.56 (1H, q) 7.10-7.31 (5H, m) 7.99 (1H, d) 8.66 (1H, d) EI-MS (m/z): 409 [M+H] $^+$.

实施例 31 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(4-苯基丁胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 20)

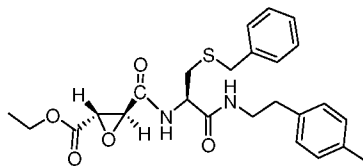


化合物 20

以 4-苯基丁胺和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 20, 无色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1.21-1.3 (5H, m) 1.35-1.88 (4H, m) 2.50-2.71 (2H, m) 3.00-3.10 (2H, m) 3.61-3.72 (4H, m) 4.16-4.34 (2H, m) 4.56 (1H, q) 7.17-7.27 (10H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 485 [M+H] $^+$.

实施例 32 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(对甲基苯乙胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 21)

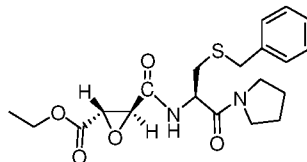


化合物 21

以对甲基苯乙胺和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 21, 黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1.21-1.3 (3H, t) 2.29 (3H, s) 2.50-2.71 (2H, m) 3.00-3.10 (2H, m) 3.61-3.72 (4H, m) 4.16-4.34 (2H, m) 4.56 (1H, q) 7.05-7.30 (9H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 471 [M+H] $^+$.

实施例 33 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1- (四氢吡咯基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 22)

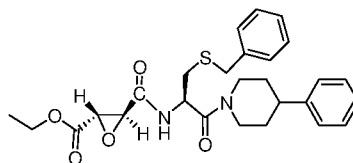


化合物 22

以四氢吡咯和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 22, 黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1. 21 (3H, t) 1. 79-1. 99 (4H, m) 2. 50-2. 71 (2H, m) 3. 41-3. 50 (4H, m) 3. 55 (1H, m) 3. 60-3. 72 (3H, m) 4. 16-4. 34 (2H, m) 4. 56 (1H, q) 7. 10-7. 30 (5H, m) 8. 63 (1H, d) EI-MS (m/z): 407 [M+H]⁺.

实施例 34 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1- (4-苯基哌啶基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 23)

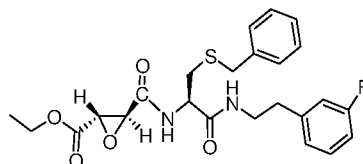


化合物 23

以 4-苯基哌啶和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 23, 无色油状。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1. 17 (3H, t) 1. 50-1. 90 (4H, m) 2. 55-2. 75 (5H, m) 3. 15 (2H, t) 3. 60-3. 72 (4H, m) 4. 03-4. 18 (2H, m) 4. 56 (1H, q) 7. 10-7. 38 (10H, m) 8. 81 (1H, d) EI-MS (m/z): 473 [M+H]⁺.

实施例 35 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1- (3-氟苯乙胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 24)

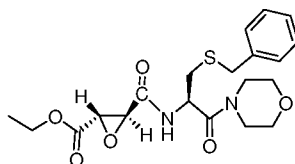


化合物 24

以 3-氟苯乙胺和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 24, 黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1. 21-1. 3 (3H, t) 2. 50-2. 75 (4H, m) 3. 61-3. 72 (6H, m) 4. 16-4. 34 (2H, m) 4. 56 (1H, q) 7. 05 (3H, m) 7. 10-7. 30 (6H, m) 8. 17 (1H, t) 8. 63 (1H, d) EI-MS (m/z): 475 [M+H]⁺.

实施例 36 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1- (吗啉基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 25)

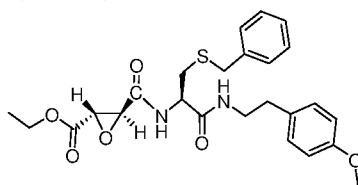


化合物 25

以吗啉和中间体 4 为原料，操作同实施例 25，得到化合物 25，白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1. 21 (3H, t) 2. 50-2. 71 (2H, m) 3. 40-3. 57 (8H, m) 3. 60-3. 72 (4H, m) 4. 16-4. 34 (2H, m) 4. 56 (1H, q) 7. 10-7. 30 (5H, m) 8. 76 (1H, d) EI-MS (m/z): 423 [M+H] $^+$.

实施例 37 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(4-甲氧基苯乙胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 26)

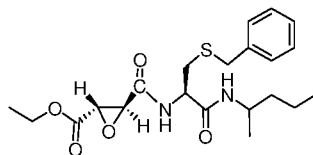


化合物 26

以 4-甲氧基苯乙胺和中间体 4 为原料，操作同实施例 25，得到化合物 26，白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1. 21-1. 3 (3H, t) 1. 79-1. 88 (2H, m) 2. 50-2. 71 (2H, m) 3. 00-3. 10 (2H, m) 3. 6-3. 72 (4H, m) 3. 74 (3H, s) 4. 16-4. 34 (2H, m) 4. 56 (1H, q) 7. 05-7. 30 (9H, m) 8. 06-8. 09 (1H, t) 8. 63 (1H, d) EI-MS (m/z): 487 [M+H] $^+$.

实施例 38 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(1-甲基丁胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 42)

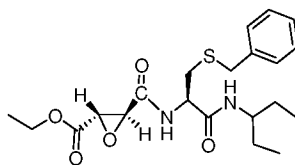


化合物 42

以 2-氨基戊烷和中间体 4 为原料，操作同实施例 25，得到化合物 42，白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0. 86 (3H, t) 1. 01 (3H, t) 1. 21-1. 50 (7H, m) 2. 50-2. 71 (2H, m) 3. 61-3. 72 (4H, m) 4. 00-4. 34 (3H, m) 4. 56 (1H, q) 7. 10-7. 30 (5H, m) 8. 06-8. 09 (1H, t) 8. 63 (1H, d) EI-MS (m/z): 423 [M+H] $^+$.

实施例 39 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(1-乙基丙胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 43)

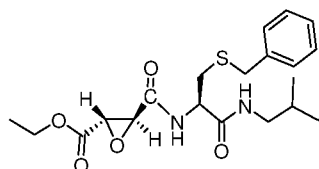


化合物 43

以 3-氨基戊烷和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 43, 白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.86 (6H, t) 1.21-1.43 (7H, m) 2.7 (2H, m) 2.90-3.20 (1H, m) 3.55-3.72 (4H, m) 4.16-4.34 (2H, m) 4.56 (1H, q) 7.10-7.31 (5H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 423 [$M+H$] $^+$.

实施例 40 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(异丁胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 44)

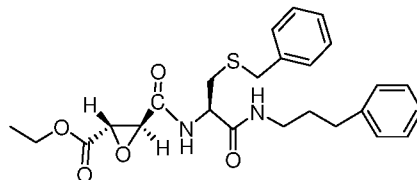


化合物 44

以异丁胺和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 44, 黄色油状。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.80 (6H, d) 1.21-1.43 (4H, m) 2.50-2.71 (2H, m) 2.90-3.20 (2H, m) 3.55-3.72 (4H, m) 4.16-4.34 (2H, m) 4.56 (1H, q) 7.10-7.30 (5H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 409 [$M+H$] $^+$.

实施例 41 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(3-苯丙胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 45)

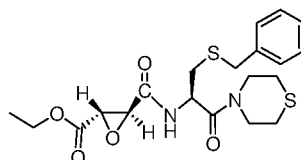


化合物 45

以 3-苯丙胺和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 45, 黄色油状。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1.21-1.3 (5H, m) 1.50-1.88 (2H, m) 2.50-2.71 (2H, m) 3.00-3.10 (2H, m) 3.61-3.72 (4H, m) 4.16-4.34 (2H, m) 4.56 (1H, q) 7.10-7.27 (10H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 471 [$M+H$] $^+$.

实施例 42 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(硫代吗啉基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 46)

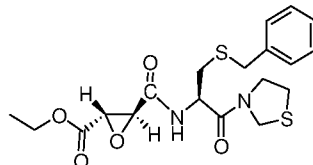


化合物 46

以硫代吗啉和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 46, 白色油状。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1. 21 (3H, t) 2. 42-2. 70 (6H, m) 3. 60-3. 72 (4H, m) 3. 9 (4H, t) 4. 16-4. 34 (2H, m) 4. 56 (1H, q) 7. 10-7. 30 (5H, m) 8. 81 (1H, d) EI-MS (m/z): 439 [M+H] $^+$.

实施例 43 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(四氢噻唑基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 47)

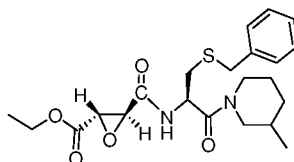


化合物 47

以四氢噻唑和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 47, 无色油状。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 1. 21 (3H, t) 2. 50-2. 71 (2H, m) 3. 03 (2H, m) 3. 60-3. 72 (4H, m) 3. 89 (2H, m) 4. 16-4. 34 (2H, m) 4. 44 (2H, dd) 4. 56 (1H, q) 7. 10-7. 30 (5H, m) 8. 87 (1H, d) EI-MS (m/z): 425 [M+H] $^+$.

实施例 44 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(3-甲基哌啶基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 48)

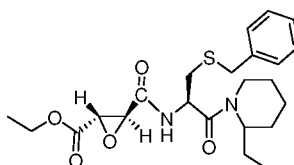


化合物 48

以 3-甲基哌啶和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 48, 黄色油状。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0. 8 (3H, d) 1. 21 (3H, t) 1. 41-1. 97 (5H, m) 2. 50-2. 71 (2H, m) 3. 50-3. 72 (8H, m) 4. 16-4. 34 (2H, m) 4. 56 (1H, q) 7. 10-7. 30 (5H, m) 8. 71 (1H, d) EI-MS (m/z): 435 [M+H] $^+$.

实施例 45 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(2-乙基哌啶基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 49)

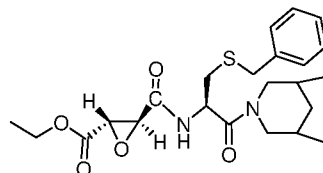


化合物 49

以 2-乙基哌啶和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 49, 黄色油状。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.90 (3H, d) 1.21 (3H, t) 1.41-1.97 (8H, m) 2.50-2.71 (2H, m) 3.50-3.72 (7H, m) 4.16-4.34 (2H, m) 4.56 (1H, q) 7.10-7.30 (5H, m) 8.71 (1H, d) EI-MS (m/z): 449 [M+H] $^+$.

实施例 46 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(3,5-二甲基哌啶基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 50)

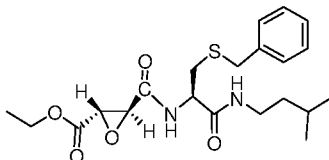


化合物 50

以 3,5-二甲基哌啶和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 50, 黄色油状。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.80 (6H, m) 1.21 (3H, t) 1.41-1.97 (4H, m) 2.50-2.71 (2H, m) 3.50-3.72 (8H, m) 4.16-4.34 (2H, m) 4.56 (1H, q) 7.10-7.31 (5H, m) 8.71 (1H, d) EI-MS (m/z): 449 [M+H] $^+$

实施例 47 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(异戊胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 51)

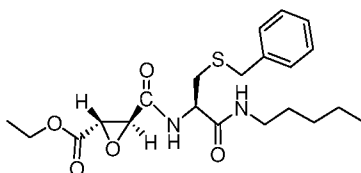


化合物 51

以异戊胺和中间体 4 为原料, 操作同实施例 25, 得到化合物 51, 白色油状。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.86 (6H, d) 1.20-1.31 (5H, m) 1.54 (1H, m) 2.50-2.71 (2H, m) 2.90-3.20 (2H, m) 3.61-3.72 (3H, m) 4.16 (2H, m) 4.56 (1H, q) 7.10-7.30 (5H, m) 8.06-8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d) EI-MS (m/z): 443 [M+H] $^+$.

实施例 48 (2s, 3s) -2-乙酯-3-[2-[(s) -3-苄基硫-1-羰基-1-(戊胺基) 丙烷] 甲酰胺基] 环氧琥珀酸 (化合物 52)



化合物 52

以戊胺和中间体 4 为原料，操作同实施例 25，得到化合物 52，白色油状。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) 0.86 (3H, d) 1.17–1.37 (9H, m) 2.50–2.70 (2H, m) 2.90–3.20 (2H, m) 3.61–3.72 (4H, m) 4.16 (2H, m) 4.56 (1H, q) 7.10–7.30 (5H, m) 8.06–8.09 (1H, t) 8.63 (1H, d)
EI-MS (m/z): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实验例: 本发明对组织蛋白酶抑制剂的活性评价

本发明涉及组织蛋白酶抑制剂的活性评价可以用以下方法

1. 组织蛋白酶 K 初筛方法:

组织蛋白酶 K 初筛使用 Biovision 公司的 CathepsinK Inhibitor Screening Kit 试剂盒 (货号 K150-100) 进行。

其中待测化合物为上述实施例中制备，阳性化合物 FF-FMK 为试剂盒中配备，阳性化合物 zxy-37 (E64d) 和 zxy-60 (CA-074) 购自 Selleck 公司。

1.1 准备工作:

1.1.1 组织蛋白酶 K 酶溶液的准备: 分别取 40 μl 组织蛋白酶 K 酶和 80 μl 组织蛋白酶 K 试剂到 3.88 ml 组织蛋白酶 K 缓冲溶液中，混合均匀，配成体积为 4 ml 的组织蛋白酶 K 酶溶液，置于冰上中备用。

1.1.2 化合物溶液的准备: 将称量好的不同的化合物分别溶于 DMSO (甲基亚砜) 中，配成浓度为 30 mM 的溶液作为储液，个别不溶的化合物配成浓度为 10 mM 的溶液作为储液; 分别将 30 mM 和 10 mM 的化合物储液稀释成为 1 mM 和 100 μM 的 DMSO 溶液; 分别取 2 μl 的 1 mM 和 100 μM 的化合物 DMSO 溶液到 18 μl 的 CTSK 缓冲溶液中，配成终浓度为 100 μM and 10 μM 的化合物溶液，其中 DMSO 的浓度为 10%。

其中，阳性对照药物分别为 zxy-37 (E64d) 和 zxy-60 (CA-074)。

1.1.3 组织蛋白酶 K 底物溶液的准备: 取 160 μl 组织蛋白酶 K 底物于 3.44 ml 组织蛋白酶 K 缓冲溶液中，混合均匀，配成体积为 3.6 ml 的组织蛋白酶 K 酶溶液，置于冰上中备用。

1.2 组织蛋白酶 K 抑制剂的筛选方法: 按照 10 μl /孔组织蛋白酶 K 酶溶液 (1.1.1 中准备的) 加到 384 孔板 (ProxiPlate-384 Plus, Perkinelmer) 中，1000 rpm 离心 1 min; 再加入化合物溶液 (1.1.2 中准备的)，2 μl /孔，每个浓度设置两个平行，1000 rpm 离心 1 min，然后于 25 $^{\circ}\text{C}$ 温箱中放置 15 min; 之后加入组织蛋白酶 K 底物溶液，8 μl /孔，1000 rpm 离心 1 min; 最后置于 Enspire 中读荧光信号，设置 400 nm 激发光和 505 nm 发射光，37 $^{\circ}\text{C}$ 连续读数 120 min。

1.3 数据分析: 通过 ΔRFU ($\text{RFU}_2-\text{RFU}_1$) 和时间 ΔT (T_2-T_1) 计算出所有样品的斜率 (S)，包括阴性对照 (Enzyme Control, EC) 和阳性对照 (Inhibitor Control, IC: 10 μM FF-FMK)，计算公式如下: 相对抑制率% = $(\text{EC 斜率} - S \text{ 斜率}) / (\text{EC 斜率} - \text{IC 斜率})$

*100。具体筛选结果参见表 1

表 1 本发明化合物对组织蛋白酶 K 抑制活性

compound	inhibition% (10uM)		inhibition% (1uM)	
	replicate 1	replicate 2	replicate 1	replicate 2
化合物 1	41.60	47.08	17.79	20.59
化合物 2	59.49	59.95	28.60	33.16
化合物 3	42.04	36.66	30.96	16.58
化合物 4	31.56	34.93	15.64	23.63
化合物 5	91.35	95.67	90.89	89.50
化合物 6	33.01	39.06	31.62	36.65
化合物 7	37.40	28.37	32.97	-19.60
化合物 8	96.93	94.07	80.55	78.86
化合物 9	29.17	28.84	25.65	18.08
化合物 10	80.25	66.52	33.15	35.75
化合物 11	31.97	15.15	15.29	-7.42
化合物 12	43.95	51.69	15.43	26.63
化合物 13	107.72	106.22	99.70	98.94
化合物 14	42.39	41.33	31.16	-7.18
化合物 15	50.13	48.62	28.11	35.58
化合物 16	60.81	63.59	38.93	39.18
化合物 17	34.83	31.73	26.88	32.24
化合物 18	56.08	48.16	23.53	32.70
化合物 19	33.50	27.92	32.04	20.41
化合物 20	36.32	50.42	30.22	36.97
化合物 21	67.19	52.97	33.11	29.92
化合物 22	29.66	19.49	16.04	-4.45
化合物 23	70.09	63.02	16.07	37.70
化合物 24	66.31	65.89	12.93	33.13
化合物 25	48.81	48.92	40.04	35.71
化合物 26	67.87	63.25	35.73	44.11
化合物 30	29.57	31.73	31.56	26.85
化合物 31	44.08	45.42	30.52	36.65
化合物 32	36.16	40.62	37.54	38.69
化合物 33	34.87	36.02	36.59	33.07
化合物 34	94.42	95.74	88.59	90.80

化合物 35	72.01	61.14	37.80	22.82
化合物 36	61.37	63.50	17.54	21.65
化合物 38	44.29	41.38	36.76	37.86
化合物 39	97.31	99.48	81.49	85.22
化合物 40	91.08	94.94	85.45	89.08
化合物 41	64.16	61.05	32.09	30.77
化合物 42	24.37	32.01	26.13	22.58
化合物 43	38.66	36.83	29.13	24.64
化合物 44	28.03	22.18	13.44	21.77
化合物 45	39.85	36.37	19.44	18.71
化合物 46	38.92	20.49	22.29	-6.20
化合物 47	23.24	25.44	11.77	15.40
化合物 48	34.35	31.06	17.14	11.34
化合物 49	64.89	46.56	24.28	19.80
化合物 50	35.01	29.99	31.62	18.96
化合物 51	39.50	32.25	27.65	21.10
化合物 52	57.86	52.08	20.38	22.74
zxy-37	90.96	98.34	85.73	87.75
zxy-60	94.49	91.36	88.44	92.44

2. 化合物对组织蛋白酶的 IC₅₀ 的检测方法:

化合物对组织蛋白酶 B 的 IC₅₀ 测定使用 Biovision 公司的 CathepsinB Inhibitor Screening Kit 试剂盒 (货号 K147-100) 进行;

化合物对组织蛋白酶 K 的 IC₅₀ 测定使用 Biovision 公司的 CathepsinK Inhibitor Screening Kit 试剂盒 (货号 K150-100) 进行;

化合物对组织蛋白酶 L 的 IC₅₀ 测定使用 Biovision 公司的 CathepsinL Inhibitor Screening Kit 试剂盒 (货号 K161-100) 进行;

化合物对组织蛋白酶 S 的 IC₅₀ 测定使用 Biovision 公司的 CathepsinS Inhibitor Screening Kit 试剂盒 (货号 K149-100) 进行。

其中待测化合物为上述实施例中制备, 阳性化合物 FF-FMK, F-F-FMK, FF-FMK 和 Z-FF-FMK 为试剂盒中配备, 阳性化合物 zxy-37 (E64d) 和 zxy-60 (CA-074) 购自 Selleck 公司。

2.1 准备工作:

2.1.1 组织蛋白酶溶液的准备:

2.1.1.1 组织蛋白酶 K 溶液的准备: 分别取 23 μ l 组织蛋白酶 K 酶和 46 μ l 组织蛋白酶 K 试剂到 2231 μ l 组织蛋白酶 K 缓冲溶液中, 混合均匀, 配成体积为 2.3 ml 的组织

蛋白酶 K 酶溶液，置于冰上中备用。

2.1.1.2 组织蛋白酶 B 溶液的准备：分别取 23 μ l 组织蛋白酶 B 酶和 46 μ l 组织蛋白酶 B 试剂到 2231 μ l 组织蛋白酶 B 缓冲溶液中，混合均匀，配成体积为 2.3 ml 的组织蛋白酶 B 酶溶液，置于冰上中备用。

2.1.1.3 组织蛋白酶 L 溶液的准备：取 3 μ l 组织蛋白酶 L 试剂到 3 μ l 组织蛋白酶 L 酶中，混合均匀放置 1 小时，得到 1 mU/ μ l 的组织蛋白酶 L 酶溶液。取 24 μ l 组织蛋白酶 L 缓冲溶液到 6 μ l 1 mU/ μ l 的组织蛋白酶 L 酶溶液中，得到 0.2mU/ μ l 的组织蛋白酶 L 酶溶液。分别取 23 μ l 0.2mU/ μ l 组织蛋白酶 L 酶、46 μ l DTT 到 2231 μ l 组织蛋白酶 L 缓冲溶液中，混合均匀，配成体积为 2.3 ml 的组织蛋白酶 L 酶溶液，置于冰上中备用。

2.1.1.4 组织蛋白酶 S 溶液的准备：分别取 46 μ l 组织蛋白酶 S 酶到 2254 μ l 组织蛋白酶 S 缓冲溶液中，混合均匀，配成体积为 2.3 ml 的组织蛋白酶 S 酶溶液，置于冰上中备用。

2.1.2 化合物溶液的准备：分别将 30 mM 和 10 mM 的化合物储液和对照化学物在 DMSO 中按照 1:3 的比例梯度稀释，最高稀释倍数到 19683 倍；分别取 3 μ l 上述梯度稀释的化合物溶液到 27 μ l 组织蛋白酶 K、B、L、S 缓冲溶液中，混合均匀，混合均匀，其中对照化合物（FF-FMK, F-F-FMK, FF-FMK 和 Z-FF-FMK）的浓度分别为 66.67, 22.22, 7.41, 2.47, 0.82, 0.27, 0.091, 0.03, 0.01, 0.0034 和 0 μ M，待测化合物的浓度分别为 1000, 333.3, 111.1, 37, 12.3, 4.1, 1.4, 0.46, 0.15, 0.05 和 0 μ M，DMSO 的终浓度为 10%。

2.1.3 组织蛋白酶底物溶液的准备：

2.1.3.1 组织蛋白酶 K 取 90 μ l 组织蛋白酶 K 底物于 1710 μ l 组织蛋白酶 K 缓冲溶液中，混合均匀，配成体积为 1.8 ml 的组织蛋白酶 K 酶溶液，置于冰上中备用。

2.1.3.2 组织蛋白酶 B 取 90 μ l 组织蛋白酶 B 底物于 1710 μ l 组织蛋白酶 B 缓冲溶液中，混合均匀，配成体积为 1.8 ml 的组织蛋白酶 B 酶溶液，置于冰上中备用。

2.1.3.3 组织蛋白酶 L 取 45 μ l 组织蛋白酶 L 底物于 1755 μ l 组织蛋白酶 L 缓冲溶液中，混合均匀，配成体积为 1.8 ml 的组织蛋白酶 L 酶溶液，置于冰上中备用。

2.1.3.4 组织蛋白酶 S 取 90 μ l 组织蛋白酶 S 底物于 1710 μ l 组织蛋白酶 S 缓冲溶液中，混合均匀，配成体积为 1.8 ml 的组织蛋白酶 S 酶溶液，置于冰上中备用。

组织蛋白酶抑制剂的筛选方法：按照 10 μ l/孔组织蛋白酶溶液（2.1.1 中准备的）加到 384 孔板（ProxiPlate-384 Plus, Perkinelmer）中，1000 rpm 离心 1min；再加入化合物溶液（2.1.2 中准备的），2 μ l/孔，每个浓度设置两个平行；待测化合物的终浓度分别为 100, 33.3, 11.1, 3.7, 1.23, 0.41, 0.14, 0.046, 0.015, 0.005 和 0 μ M，其中 DMSO 的终浓度为 1%，1000 rpm 离心 1min，然后于 25° C 温箱中放置 15 min；之后加入组织蛋白酶底物溶液，8 μ l/孔，1000 rpm 离心 1min；最后置于 Enspire 中读荧光信号，设置 400 nm 激发光和 505 nm 发射光，37 °C 连续读数 120 min。

数据分析：通过 Δ RFU (RFU2-RFU1) 和时间 Δ T (T2-T1) 计算出所有样品的斜率 (S)，

包括阴性对照 (Enzyme Control, EC) 和阳性对照 (Inhibitor Control, IC: 10 μ M (FF-FMK, F-F-FMK, FF-FMK 和 Z-FF-FMK)), 计算公式如下: 相对抑制率% = (EC 斜率 - S 斜率) / (EC 斜率 - IC 斜率) * 100。最后通过软件 GraphPad Prism 5.0 拟合出各个化合物的 IC₅₀。

对四个酶具体筛选结果参见表 2

表 2 本发明化合物对组织蛋白酶抑制剂活性 IC₅₀

Compound ID	IC50 (nM)		Ave of IC50 (nM)	STDEV
	Exp-1	Exp-2		
IC50 determination on CTSK				
zxy-37	488.30	465.40	476.85	16.19
zxy-60	251.70	244.70	248.20	4.95
化合物 5	1684.00	1315.00	1499.50	260.92
化合物 8	2951.00	1496.00	2223.50	1028.84
化合物 13	180.00	147.90	163.95	22.69
化合物 34	585.70	448.10	516.90	97.29
化合物 39	1678.00	1613.00	1645.50	45.96
化合物 40	704.50	606.30	655.40	69.43
IC50 determination on CTSB				
zxy-37	10.59	13.46	12.03	2.02
zxy-60	6.18	7.04	6.61	0.61
化合物 5	7.19	9.33	8.27	1.51
化合物 8	17.56	20.75	19.16	2.26
化合物 13	3.76	4.64	4.20	0.63
化合物 34	22.26	25.92	24.09	2.59
化合物 39	68.48	80.05	74.27	8.18
化合物 40	20.3	27.06	23.68	4.78
IC50 determination on CTSL				
zxy-37	170.90	179.90	175.40	6.36
zxy-60	392.40	449.80	421.10	40.59
化合物 5	2271.00	2330.00	2300.50	41.72
化合物 8	3608.00	4454.00	4031.00	598.21
化合物 13	5881.00	6626.00	6253.50	526.79
化合物 34	337.90	381.50	359.70	30.83
化合物 39	9253.00	9955.00	9604.00	496.39
化合物 40	4164.00	4611.00	4387.50	316.08
IC50 determination on CTSS				

zxy-37	752.70	571.00	661.85	128.48
zxy-60	3514.00	3233.00	3373.50	198.70
化合物 5	4075.00	4138.00	4106.50	44.55
化合物 8	10610.00	9454.00	10032.00	817.42
化合物 13	1901.00	957.40	1429.20	667.23
化合物 34	1601.00	1665.00	1633.00	45.25
化合物 39	5107.00	8754.00	6930.50	2578.82
化合物 40	833.60	1507.00	1170.30	476.17

上述组织蛋白酶抑制剂活性评价实验表明本发明的式 1 化合物，特别是化合物 5、8、13、34、39、40 具有对组织蛋白酶 B 很强选择性作用，如下表所列：

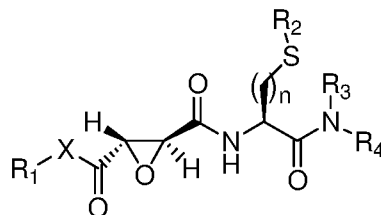
表 3 本发明化合物对组织蛋白酶 B 的选择性

Compound ID	Cathepsin B IC ₅₀ (nM)	Selectivity vs		
		Cathepsin n K(fold)	Cathepsin L(fold)	Cathepsin S(fold)
zxy-37	12.03±2.03	39	15	55
zxy-60	6.61±0.61	38	64	510
化合物 5	8.27±1.51	181	278	497
化合物 8	19.16±2.26	116	210	524
化合物 13	4.20±0.63	40	1563	357
化合物 34	24.09±2.59	21	115	167
化合物 39	74.27±8.18	22	129	193
化合物 40	23.68±4.78	28	185	149

尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述，本领域技术人员将会理解，根据已经公开的所有教导，可以对那些细节进行各种修改和替换，这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

权 利 要 求

1. 式 1 所示化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，



式 1

其中，

R_1 代表氢原子、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基、 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基或杂环- C_1 - C_6 烷基；

R_2 代表氢原子、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_{10} 烷硫基、 C_3 - C_{10} 环烷硫基、 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基、 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基或杂环- C_1 - C_6 烷基，任选地，其中所述 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_{10} 烷硫基、 C_3 - C_{10} 环烷硫基、 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基、 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基或杂环- C_1 - C_6 烷基各自独立地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氨基、氰基、三氟甲基、羟基、硝基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基和 C_1 - C_{10} 烷硫基，任选地，其中所述 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基或 C_1 - C_{10} 烷硫基进一步被一个或多个选自上述的取代基取代；

X 代表 -O-、-N(R_5)-；

n 为选自 0-5 的整数，优选 1-3；

R_3 和 R_4 各自独立地代表氢原子、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基、 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基、杂环- C_1 - C_6 烷基或稠杂环基（例如苯并杂环基），任选地，其中所述 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基、 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基、杂环-与 C_1 - C_6 烷基或稠杂环基各自独立地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氨基、氰基、三氟甲基、羟基、硝基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 C_1 - C_{10} 烷硫基，任选地，其中所述 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基或 C_1 - C_{10} 烷硫基进一步被一个或多个选自上述的取代基取代；或者，

R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成 5-8 元杂环, 任选地, 所述 5-8 元杂环被选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、氨基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 C_1 - C_{10} 烷硫基、芳基、氧基或酯基;

R_5 代表氢原子、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基或杂环基- C_1 - C_6 烷基。

2. 权利要求 1 所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐,

其中,

R_1 代表氢原子、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基、 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基;

R_2 代表氢原子、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_{10} 烷硫基、 C_3 - C_{10} 环烷硫基、 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基、 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基或杂环- C_1 - C_6 烷基, 任选地, 其中, 所述的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_{10} 烷硫基、 C_3 - C_{10} 环烷硫基、 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基、 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基或杂环- C_1 - C_6 烷基各自独立地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、氨基、氰基、三氟甲基、羟基、硝基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基和 C_1 - C_{10} 烷硫基, 任选地, 其中所述 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_{10} 烷氧基进一步被一个或多个选自上述的取代基取代;

X 为 -O-;

n 为选自 1-3 的整数, 优选 1 或 2;

R_3 和 R_4 各自独立地代表氢原子、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基、 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基、杂环- C_1 - C_6 烷基或苯稠杂环基, 任选地, 所述的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_2 - C_{10} 直链或支链烯基、 C_2 - C_{10} 直链或支链炔基、芳基、芳基- C_1 - C_6 烷基、杂环基、杂环- C_1 - C_6 烷基或苯稠杂环基各自独立地被一个或多选自以下的取代基取代: 卤素、氨基、氰基、三氟甲基、羟基、硝基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基或 C_1 - C_{10} 烷硫基, 任选地, 其中所述 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基或 C_1 - C_{10} 烷硫基进一步被一个或多个选自上述的取代基取代; 或者,

R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成 5-8 元杂环, 任选地, 其中所述 5-8 元杂环被选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、氨基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 C_1 - C_{10} 烷硫基、

芳基、氧基或酯基。

3. 权利要求 1 所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学或生理学上可接受的盐，

R_1 代表氢原子或 C_1-C_5 直链或支链烷基；

R_2 代表氢原子、 C_1-C_6 直链或支链烷基或芳基- C_1-C_4 烷基；

X 为 $-O-$ ；

n 为 1 或 2；

R_3 和 R_4 各自独立地代表 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、芳基、芳基- C_1-C_6 烷基、杂环基、杂环- C_1-C_6 烷基或苯稠杂环基，任选地，其中所述 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、芳基、芳基- C_1-C_6 烷基、杂环基、杂环- C_1-C_6 烷基或苯稠杂环基各自独立地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基和 C_1-C_{10} 烷硫基，任选地，其中所述 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基或 C_1-C_{10} 烷硫基进一步被一个或多个选自上述的取代基取代；或者，

R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成 5-8 元杂环，任选地，所述 5-8 元杂环被选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、氨基、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、芳基、氧基或酯基。

4. 权利要求 1 所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，其中，

R_1 代表 C_{1-4} 烷基；

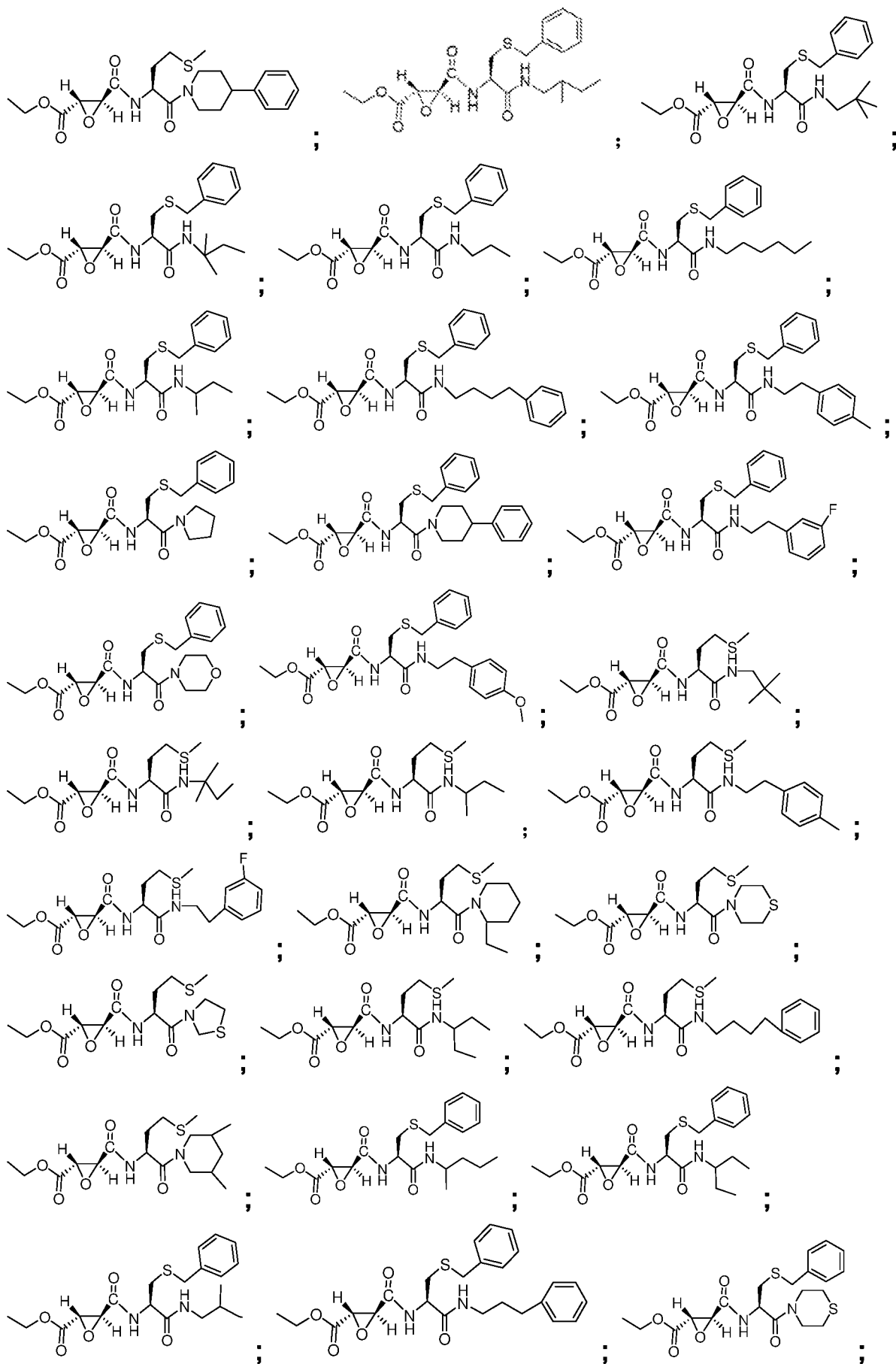
R_2 代表 C_1-C_4 烷基或芳基- C_1-C_4 烷基；

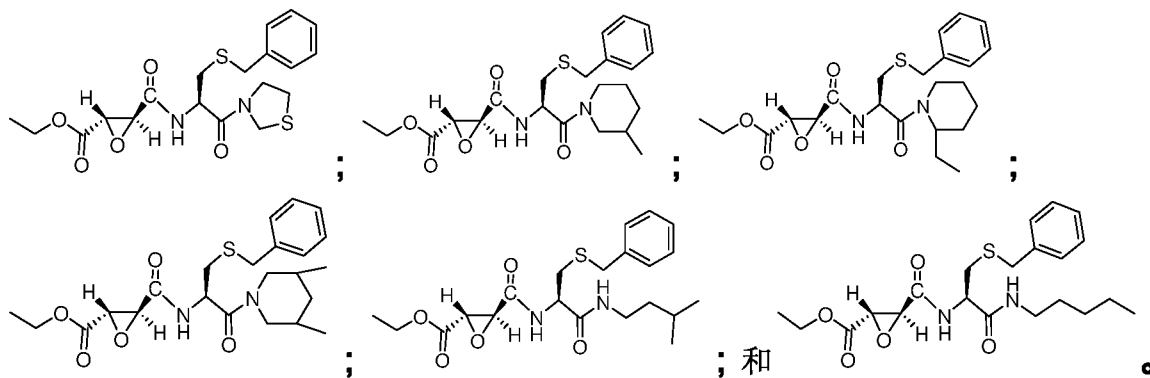
X 为 $-O-$ ；

n 为 1 或 2；

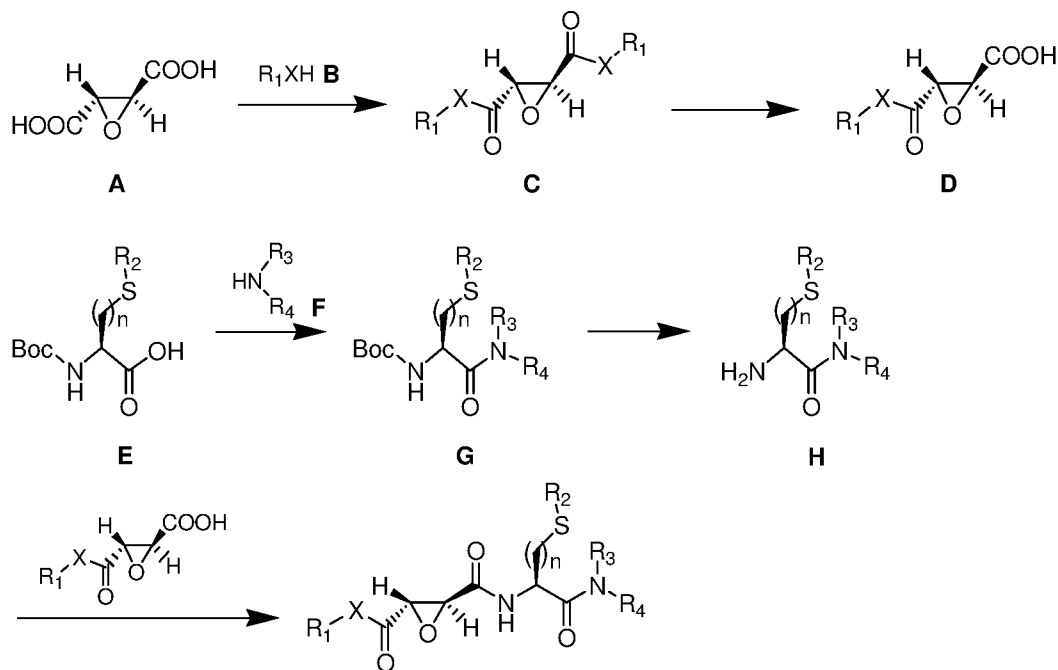
R_3 和 R_4 各自独立地代表 C_1-C_6 直链或支链烷基、芳基- C_1-C_6 烷基，任选地，其中所述 C_1-C_6 直链或支链烷基和芳基- C_1-C_6 烷基各自独立地被一个或多个选自卤素、 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基的取代基取代；或者，

R_3 和 R_4 与相连的 N 一起形成 5-8 元杂环，任选地，所述 5-8 元杂环被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基和芳基。





10. 权利要求 1-9 任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐的制备方法，其包括以下步骤：



式1

- (1) 化合物A与化合物B经酯化或酰胺化反应生成化合物C；
- (2) 化合物C选择性水解得到化合物D；
- (3) 化合物E与化合物F缩合得到化合物G；
- (4) 化合物G脱氨基保护基得到化合物H；
- (5) 化合物H与第(2)项得到的化合物D缩合得到式1化合物。

11. 药物组合物，其包含权利要求 1-9 任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐，以及任选的一种或多种药学可接受的

载体或赋形剂。

12. 权利要求 1-9 任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或权利要求 11 的药物组合物在制备组织蛋白酶抑制剂中的用途，优选地，所述组织蛋白酶选自组织蛋白酶 B、C、F、H、K、L、O、S、V、W 和 X，更优选地，所述组织蛋白酶选自组织蛋白酶 B、K、L 和 S。

13. 权利要求 1-9 任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或权利要求 11 的药物组合物在制备治疗/预防/或辅助治疗肿瘤的藥物中的用途。

14. 权利要求 13 的用途，其中所述肿瘤选自肾癌、淋巴瘤、肺癌、肝癌、胃癌、睾丸癌、肺非小细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、膀胱癌和甲状腺癌。

15. 权利要求 1-9 任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或权利要求 11 的药物组合物在制备骨质疏松症、埃博拉病毒感染、类风湿性关节炎、骨关节炎、自身免疫疾病或退行性疾病的药物中的用途，

优选地，所述自身免疫疾病选自慢性淋巴性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、慢性溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征、类天疱疮、原发性胆汁性肝硬变和多发性脑脊髓硬化症，

优选地，所述退行性疾病选自心血管疾病（例如高血压性心脏病、心肌病、心肌梗死、心脏瓣膜病）、脑功能障碍（例如阿尔兹海默症、唐氏综合症等）以及白内障等。

16. 权利要求 1-9 任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或权利要求 11 的药物组合物，其用于抑制组织蛋白酶活性，

优选地，所述组织蛋白酶选自组织蛋白酶 B、C、F、H、K、L、O、S、V、W 和 X，更优选地，所述组织蛋白酶选自组织蛋白酶 B、K、L 和 S。

17. 权利要求 1-9 任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化

物、或其药学上可接受的盐或权利要求 11 的药物组合物，其用于治疗/预防/或辅助治疗肿瘤，

优选地，所述肿瘤选自肾癌、淋巴瘤、肺癌、肝癌、胃癌、睾丸癌、肺非小细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、膀胱癌和甲状腺癌。

18. 权利要求 1-9 任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或权利要求 11 的药物组合物，其用于预防和/或治疗骨质疏松症、埃博拉病毒感染、类风湿性关节炎、骨关节炎、自身免疫疾病或退行性疾病，

优选地，所述自身免疫疾病选自慢性淋巴性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、慢性溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征、类天疱疮、原发性胆汁性肝硬化和多发性脑脊髓硬化症，

优选地，所述退行性疾病选自心血管疾病（例如高血压性心脏病、心肌病、心肌梗死、心脏瓣膜病）、脑功能障碍（例如阿尔兹海默症、唐氏综合症等）以及白内障等。

19. 一种抑制组织蛋白酶活性的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求 1-9 任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或权利要求 11 的药物组合物，

优选地，所述组织蛋白酶选自组织蛋白酶 B、C、F、H、K、L、O、S、V、W 和 X，进一步优选地，所述组织蛋白酶选自组织蛋白酶 B、K、L 和 S。

20. 一种治疗/预防/或辅助治疗肿瘤的方法，其包含向有需要的受试者施用有效量的权利要求 1-9 任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或权利要求 11 的药物组合物，

优选地，所述肿瘤选自肾癌、淋巴瘤、肺癌、肝癌、胃癌、睾丸癌、肺非小细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、膀胱癌和甲状腺癌。

21. 一种预防和/或治疗骨质疏松症、埃博拉病毒感染、类风湿性关节炎、骨关节炎、自身免疫疾病或退行性疾病的方法，其包含向有需要的受试者施用有效量的权利

要求 1-9 任一项所述的式 1 化合物、其消旋体或旋光异构体、其溶剂化物、或其药学上可接受的盐或权利要求 11 的药物组合物，

优选地，所述自身免疫疾病选自慢性淋巴性甲状腺炎、甲状腺功能亢进、胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、慢性溃疡性结肠炎、恶性贫血伴慢性萎缩性胃炎、肺出血肾炎综合征、类天疱疮、原发性胆汁性肝硬变和多发性脑脊髓硬化症，

优选地，所述退行性疾病选自心血管疾病（例如高血压性心脏病、心肌病、心肌梗死、心脏瓣膜病）、脑功能障碍（例如阿尔兹海默症、唐氏综合症等）以及白内障等。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/075453

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 303/48 (2006.01) i; C07D 301/00 (2006.01) i; C07D 405/12 (2006.01) i; A61K 31/336 (2006.01) i; A61K 31/4523 (2006.01) i; A61K 31/4025 (2006.01) i; A61K 31/5377 (2006.01) i; A61K 31/541 (2006.01) i; A61K 31/427 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D 303/-; C07D 301/-; A61K 31/-; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
VEN, CNABS, CNKI, Caplus, Registry: cysteine proteinase, cis-epoxysuccinic acid, cathepsin?, protease, epoxysuccinic, methionine, cysteine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1112555 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED), 29 November 1995 (29.11.1995), see description, page 1, lines 2-3, page 3, lines 5-11, page 12, lines 10-24, page 40, line 6 to page 45, line 10, page 54, compounds 48-50 and page 60, line 12 to page 61, page 7, and embodiments 1-43	1-18
X	CN 1195343 A (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 07 October 1998 (07.10.1998), see description, page 2, line 6 to page 3, line 25, page 4, line 20 to page 7, line 7 and page 15, line 11 to page 16, line 1, and tables 1-1, 1-2 and 4, and page 44, lines 5-11	1-18
X	WO 9532954 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al.), 07 December 1995 (07.12.1995), see description, page 2, line 11 to page 30, line 16 and page 33, line 35 to page 34, line 8	1-18
X	US 4393228 A (TAISHO PHARMA CO., LTD.), 12 July 1983 (12.07.1983), see description, column 1, line 24 to column 2, line 65 and column 5, lines 7-16, and embodiments 48 and 51	1-18
A	EP 0808839 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 26 November 1997 (26.11.1997), see the whole document	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 18 May 2017 (18.05.2017)	Date of mailing of the international search report 05 June 2017 (05.06.2017)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer SHA, Lei Telephone No.: (86-10) 62084377

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/075453

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101808634 A (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY), 18 August 2010 (18.08.2010), see the whole document	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/075453

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 19-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] the subject matter of claims 19-21 relates to a method of treatment of the human or animal body by therapy and therefore does not warrant an international search according to the criteria set out in Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/075453

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1112555 A	29 November 1995	None	
CN 1195343 A	07 October 1998	WO 9703060 A1	30 January 1997
		US 5935959 A	10 August 1999
		EP 0838460 A4	04 November 1998
		EP 0838460 A1	29 April 1998
		CA 2226740 A1	30 January 1997
WO 9532954 A1	07 December 1995	EP 0763029 A1	19 March 1997
		US 5679708 A	21 October 1997
		AU 2537695 A	21 December 1995
		CA 2190151 A1	07 December 1995
US 4393228 A	12 July 1983	FR 2382447 B1	31 July 1981
		DE 2809036 C2	08 January 1987
		CH 629492 A5	30 April 1982
		FR 2382447 A1	29 September 1978
		GB 1595168 A	12 August 1981
		DE 2809036 A1	07 September 1978
EP 0808839 A1	26 November 1997	AT 201404 T	15 June 2001
		EP 0808839 B1	23 May 2001
		AU 1041497 A	03 July 1997
		US 5883121 A	16 March 1999
		DE 69612962 T2	15 November 2001
		JP 3338452 B2	28 October 2002
		CA 2211128 C	06 February 2001
		KR 100226461 B1	15 October 1999
		WO 9721694 A1	19 June 1997
		AU 697565 B2	08 October 1998
		EP 0808839 A4	02 December 1998
		CA 2211128 A1	19 June 1997
		DE 69612962 D1	28 June 2001
CN 101808634 A	18 August 2010	IL 195782 D0	01 September 2009
		CA 2655139 A1	10 April 2008
		AU 2007305138 A1	10 April 2008
		BR PI0712868 A2	07 May 2013
		RU 2009100878 A	20 July 2010
		US 2008176841 A1	24 July 2008
		WO 2008042480 A3	14 August 2008
		JP 2010500962 A	14 January 2010
		EP 2029135 A4	17 August 2011
		WO 2008042480 A2	10 April 2008
		EP 2029135 A2	04 March 2009
		KR 20090029725 A	23 March 2009
		US 8673904 B2	18 March 2014

A. 主题的分类 C07D 303/48(2006.01)i; C07D 301/00(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; A61K 31/336(2006.01)i; A61K 31/4523(2006.01)i; A61K 31/4025(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/541(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																				
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D303/-; C07D 301/-; A61K 31/-; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) VEN, CNABS, CNKI, Caplus, Registry: 组织蛋白酶, 半胱氨酸蛋白酶, 环氧琥珀酸, 蛋氨酸, 半胱氨酸, cathepsin?, protease, epoxysuccinic, methionine, cysteine																				
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 1112555 A (武田药品工业株式会社) 1995年 11月 29日 (1995 - 11 - 29) 参见说明书第1页第2-3行, 第3页第5-11行, 第12页第10-24行, 第40页第6行-第45页第10行, 第54页化合物48-50, 第60页第12行-第61页第7页, 实施例1-43</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1195343 A (千寿制药株式会社) 1998年 10月 7日 (1998 - 10 - 07) 参见说明书第2页第6行-第3页第25行, 第4页第20行-第7页第7行, 第15页第11行-第16页第1行, 表1-1、表1-2、表4, 第44页第5-11行</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 9532954 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. 等) 1995年 12月 7日 (1995 - 12 - 07) 参见说明书第2页第11行-第30页第16行, 第33页第35行-第34行第8行</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 4393228 A (TAISHO PHARMA CO., LTD.) 1983年 7月 12日 (1983 - 07 - 12) 参见说明书第1栏第24行至第2栏第65行, 第5栏第7-16行, 实施例48、51</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP 0808839 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD) 1997年 11月 26日 (1997 - 11 - 26) 参见全文</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 1112555 A (武田药品工业株式会社) 1995年 11月 29日 (1995 - 11 - 29) 参见说明书第1页第2-3行, 第3页第5-11行, 第12页第10-24行, 第40页第6行-第45页第10行, 第54页化合物48-50, 第60页第12行-第61页第7页, 实施例1-43	1-18	X	CN 1195343 A (千寿制药株式会社) 1998年 10月 7日 (1998 - 10 - 07) 参见说明书第2页第6行-第3页第25行, 第4页第20行-第7页第7行, 第15页第11行-第16页第1行, 表1-1、表1-2、表4, 第44页第5-11行	1-18	X	WO 9532954 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. 等) 1995年 12月 7日 (1995 - 12 - 07) 参见说明书第2页第11行-第30页第16行, 第33页第35行-第34行第8行	1-18	X	US 4393228 A (TAISHO PHARMA CO., LTD.) 1983年 7月 12日 (1983 - 07 - 12) 参见说明书第1栏第24行至第2栏第65行, 第5栏第7-16行, 实施例48、51	1-18	A	EP 0808839 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD) 1997年 11月 26日 (1997 - 11 - 26) 参见全文	1-18
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 1112555 A (武田药品工业株式会社) 1995年 11月 29日 (1995 - 11 - 29) 参见说明书第1页第2-3行, 第3页第5-11行, 第12页第10-24行, 第40页第6行-第45页第10行, 第54页化合物48-50, 第60页第12行-第61页第7页, 实施例1-43	1-18																		
X	CN 1195343 A (千寿制药株式会社) 1998年 10月 7日 (1998 - 10 - 07) 参见说明书第2页第6行-第3页第25行, 第4页第20行-第7页第7行, 第15页第11行-第16页第1行, 表1-1、表1-2、表4, 第44页第5-11行	1-18																		
X	WO 9532954 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. 等) 1995年 12月 7日 (1995 - 12 - 07) 参见说明书第2页第11行-第30页第16行, 第33页第35行-第34行第8行	1-18																		
X	US 4393228 A (TAISHO PHARMA CO., LTD.) 1983年 7月 12日 (1983 - 07 - 12) 参见说明书第1栏第24行至第2栏第65行, 第5栏第7-16行, 实施例48、51	1-18																		
A	EP 0808839 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD) 1997年 11月 26日 (1997 - 11 - 26) 参见全文	1-18																		
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																				
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																				
国际检索实际完成的日期 2017年 5月 18日		国际检索报告邮寄日期 2017年 6月 5日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 沙磊 电话号码 (86-10)62084377																		

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 101808634 A (利兰 斯坦福青年大学托管委员会) 2010年 8月 18日 (2010 - 08 - 18) 参见全文	1-18

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 19-21
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求19-21的主题涉及人体或动物体的治疗方法，属于PCT实施细则第39.1(iv)规定的无须检索的情况。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/075453

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1112555	A	1995年 11月 29日	无			
CN	1195343	A	1998年 10月 7日	WO	9703060	A1	1997年 1月 30日
				US	5935959	A	1999年 8月 10日
				EP	0838460	A4	1998年 11月 4日
				EP	0838460	A1	1998年 4月 29日
				CA	2226740	A1	1997年 1月 30日
WO	9532954	A1	1995年 12月 7日	EP	0763029	A1	1997年 3月 19日
				US	5679708	A	1997年 10月 21日
				AU	2537695	A	1995年 12月 21日
				CA	2190151	A1	1995年 12月 7日
US	4393228	A	1983年 7月 12日	FR	2382447	B1	1981年 7月 31日
				DE	2809036	C2	1987年 1月 8日
				CH	629492	A5	1982年 4月 30日
				FR	2382447	A1	1978年 9月 29日
				GB	1595168	A	1981年 8月 12日
				DE	2809036	A1	1978年 9月 7日
EP	0808839	A1	1997年 11月 26日	AT	201404	T	2001年 6月 15日
				EP	0808839	B1	2001年 5月 23日
				AU	1041497	A	1997年 7月 3日
				US	5883121	A	1999年 3月 16日
				DE	69612962	T2	2001年 11月 15日
				JP	3338452	B2	2002年 10月 28日
				CA	2211128	C	2001年 2月 6日
				KR	100226461	B1	1999年 10月 15日
				WO	9721694	A1	1997年 6月 19日
				AU	697565	B2	1998年 10月 8日
				EP	0808839	A4	1998年 12月 2日
				CA	2211128	A1	1997年 6月 19日
				DE	69612962	D1	2001年 6月 28日
CN	101808634	A	2010年 8月 18日	IL	195782	D0	2009年 9月 1日
				CA	2655139	A1	2008年 4月 10日
				AU	2007305138	A1	2008年 4月 10日
				BR	PI0712868	A2	2013年 5月 7日
				RU	2009100878	A	2010年 7月 20日
				US	2008176841	A1	2008年 7月 24日
				WO	2008042480	A3	2008年 8月 14日
				JP	2010500962	A	2010年 1月 14日
				EP	2029135	A4	2011年 8月 17日
				WO	2008042480	A2	2008年 4月 10日
				EP	2029135	A2	2009年 3月 4日
				KR	20090029725	A	2009年 3月 23日
				US	8673904	B2	2014年 3月 18日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)