

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 98810768.6

[51] Int. Cl.

C07C 255/29 (2006.01)
A61K 31/275 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 9 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1273444C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 333/24 (2006.01)
C07D 295/14 (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01)
C07C 255/44 (2006.01)
C07D 207/32 (2006.01)
C07D 307/85 (2006.01)
C07D 295/08 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)

[22] 申请日 1998.11.3 [21] 申请号 98810768.6

[30] 优先权

[32] 1997.11.5 [33] GB [31] 9723407.4

[32] 1997.12.5 [33] US [31] 08/985,973

[86] 国际申请 PCT/EP1998/006937 1998.11.3

[87] 国际公布 WO1999/024460 英 1999.5.20

[85] 进入国家阶段日期 2000.4.28

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 E·阿尔特曼 C·贝沙特

合田圭吾 堀内三行 R·拉特曼

M·米斯巴克 榊润一 高井道博

手纳直规 S·D·考温

P·D·格林斯潘

L·W·麦克奎尔 R·A·托马希

J·H·范杜泽

审查员 朱宝华

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

权利要求书 3 页 说明书 124 页

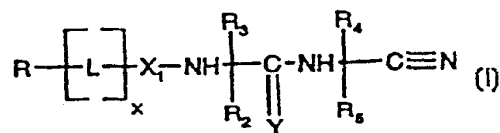
代理人 王 杰

[54] 发明名称

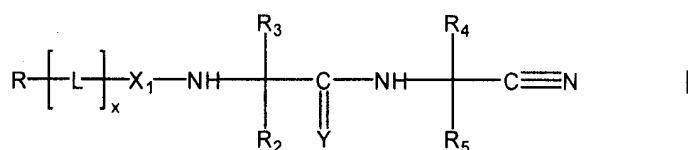
二肽腈

[57] 摘要

用作半胱氨酸组织蛋白酶如组织蛋白酶 B、K、L 和 S 的抑制剂的 N-末端取代二肽腈，这种物质可用于治疗半胱氨酸组织蛋白酶依赖性疾病和病症，包括发炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、肿瘤(特别是肿瘤侵入和肿瘤转移)、冠状疾病、动脉粥样硬化(包括动脉粥样硬化斑块破裂和去稳定作用)，具体的二肽腈为式 I 的化合物或其生理学上可接受的和可裂解的酯或盐，其中，符号如说明书中定义。具体地讲，业已发现，通过适当选择基团 R、R₂、R₃、R₄、R₅、X₁、Y 和 L，可改变化合物作为各种半胱氨酸组织蛋白酶型如组织蛋白酶 B、K、L 和 S 的抑制剂的相对选择性，例如以便获得可选择性抑制特定组织蛋白酶类型或其组合的抑制剂。



1. 式 I 的化合物或其盐,



其中:

R 为 4-氯苯-1-基、3,4-二氯苯-1-基、4-甲氧基苯-1-基、4-甲基苯-1-基、4-氨基甲基苯-1-基、4-甲氧基乙基氨基甲基苯-1-基、4-羟基乙基氨基甲基苯-1-基、4-羟基乙基-(甲基)-氨基甲基苯-1-基、3-氨基甲基苯-1-基、4-N-乙酰基氨基甲基苯-1-基、4-氨基苯-1-基、3-氨基苯-1-基、2-氨基苯-1-基、4-苯基-苯-1-基、4-(咪唑-1-基)-苯-1-基、4-(咪唑-1-基甲基)-苯-1-基、4-(吗啉-1-基)-苯-1-基、4-(吗啉-1-基甲基)-苯-1-基、4-(2-甲氧基乙基氨基甲基)苯-1-基、4-(吡咯烷-1-基甲基)-苯-1-基、4-(2-苯硫基)-苯-1-基、4-(3-苯硫基)-苯-1-基、4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯-1-基、4-(哌啶基)-苯基或 4-(吡啶基)-苯基, 杂环上未被取代或被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自: 卤素、羟基、氨基、硝基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 链烯基、CN、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基或被 CN、CF₃、卤素、OCH₃ 取代的苯基、苯氧基或被 CN、CF₃、卤素、OCH₃ 取代的苯氧基、苄氧基;

L 为 -Het-、-Het-CH₂- 或 -CH₂-Het-, 其中 Het 为选自 O、N 或 S 的杂原子;

x 为 0 或 1;

X₁ 为 -C(O)-;

R₂ 和 R₃ 与和其相连的碳原子一起形成环己基; 或

R₂ 为 H 且 R₃ 为 2-甲基丙基或 3-甲基丙基;

Y 是 O;

R_4 为 H、 C_1-C_4 烷基；和

R_5 为 H、 C_1-C_4 烷基、吡啶基- CH_2 -、苄基- $O-CH_2$ -、甲氧基苄基、苄基- $O-C(O)-CH_2$ -、萘基- CH_2 -、苄基- $O-C(O)-$ 、苯基-乙基-、乙氧基苄基。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R_2 和 R_3 与和其相连的碳原子一起形成环己基。

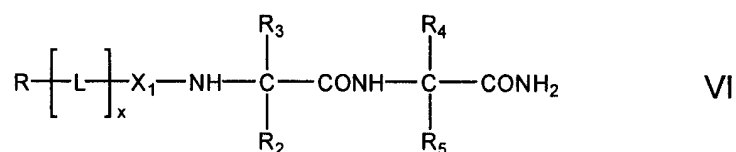
3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R_4 和 R_5 为 H 或甲基。

4. 根据权利要求 1、2 或 3 的化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物中炎症、骨质疏松症、类风湿性关节炎或骨关节炎的药物中的用途。

5. 一种药物组合物，包含抑制组织蛋白酶有效量的根据权利要求 1、2 或 3 的化合物。

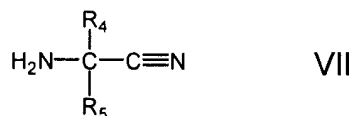
6. 根据权利要求 1 的化合物的制备方法，其中包括：

(a) 将下式 VI 的酰胺转化成权利要求 1 的化合物：

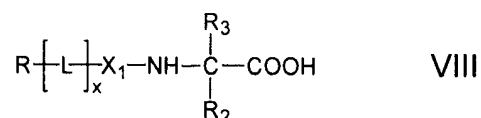


其中， R 、 L 、 x 、 X_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 具有如权利要求 1 的定义；
或

(b) 使式 VII 的化合物与式 VIII 的酸或其活性衍生物进行缩合反应：

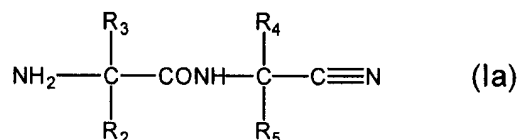


其中 R_4 和 R_5 如权利要求 1 定义,



其中 R 、 L 、 x 、 X_1 、 R_2 和 R_3 如权利要求 1 定义; 或

(c) 使式 Ia 的化合物与对应于基团 $\text{R}-[\text{L}]_x-\text{X}_1-$ 的酸或其活性衍生物进行缩合反应,



其中, R 、 L 、 x 、 X_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如权利要求 1 定义;

并且在上述方法中, 如果需要的话, 临时保护任何可能干扰反应的活性基团并且随后分离形成的本发明化合物; 和, 如果需要的话, 将形成的化合物转化成盐或将形成的盐转化成游离酸或碱或另一种盐。

二肽腈

本发明涉及半胱氨酸蛋白酶抑制剂，特别是二肽腈组织蛋白酶抑制剂，涉及它们在治疗或预防与组织蛋白酶有关的疾病或病症中的药物用途。

半胱氨酸组织蛋白酶，如组织蛋白酶 B、K、L 和 S 为一类溶菌酶，它与包括发炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、肿瘤(特别是肿瘤侵入和肿瘤转移)、冠状疾病、动脉粥样硬化(包括动脉粥样硬化斑块破裂和去稳定作用)、自身免疫性疾病、呼吸疾病、传染性疾病和免疫介导性疾病(包括移植排斥)在内的各种病症有关。

按照本发明，业已发现二肽腈特别适用作半胱氨酸组织蛋白酶抑制剂，并可用于治疗上述依赖于半胱氨酸组织蛋白酶的疾病。

因此，本发明提供一种用作药物的 N 末端取代的二肽腈或其生理学上可接受的和可裂解的酯或盐，在所述二肽中，二肽的 C-末端羧基被腈基($-C\equiv N$)取代，其中 N-末端氮原子经肽或伪肽键直接被芳基、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基或杂环基取代，所述肽或伪肽链视具体情况而定还包含一个-亚甲基-杂原子连接基团或其它杂原子。

本发明进一步提供包含上述作为活性成分的 N-末端取代的二肽腈的药物组合物。

本发明还提供了一种对患有或有可能患有与组织蛋白酶有关的疾病或病症的患者进行治疗的方法，包括向患者给药有效量上述 N-末端取代的二肽腈。

本发明还提供上述 N-末端取代的二肽腈在生产用于治疗或预防与组织蛋白酶有关的疾病或病症的药物中的用途。

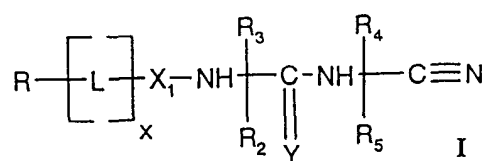
本发明的二肽腈通常包含包括天然和非天然的 α -氨基酸残基在内的 α -氨基酸残基。本发明中，“天然的 α -氨基酸残基”是指按照基因编码通过 RNA 转译可获得的 20 种氨基酸或必要时其相应的腈。“非天然

的 α -氨基酸残基”为具有除在“天然 α -氨基酸残基”中发现的取代基之外的 α -取代基的 α -氨基酸。作为二肽腈的 C-末端氨基酸残基的 α -氨基酸残基优选色氨酸、2-苄氧基甲基-2-氨基-乙酸、2,2-二甲基-2-氨基-乙酸、2-丁基-2-氨基-乙酸、蛋氨酸、亮氨酸、赖氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸和甘氨酸及其衍生物的腈，如以下所述的那些。作为二肽腈的 N-末端氨基酸的氨基酸残基优选 1-氨基-环己烷甲酸、1-氨基环庚烷甲酸、苯丙氨酸、组氨酸、色氨酸和亮氨酸及其衍生物，如以下所述的那些。

芳基、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基或杂环基取代基(以下称之为 R)经肽键即作为 $R-C(O)-NH-$ 或经伪肽键与二肽的 N-末端氮原子相连。适宜伪肽键包括用于代替氧的硫和用于代替碳的硫和磷，例如为 $R-C(S)-NH-$ 、 $RS(O)-NH-$ 、 $R-S(O)_2-NH-$ 或 $R-P(O)_2-NH-$ 和其类似物。此外，在 R 取代基和 N-末端氮原子间的肽或伪肽键可包含其它杂原子，例如， $R-Het-C(O)-NH-$ 、或-亚甲基-杂原子-连接基团，例如 $R-HetCH_2-C(O)-NH-$ 或 $R-CH_2-Het-C(O)-NH-$ ，其中，Het 为选自 O、N 或 S 的杂原子，以及其含可代替物的伪肽，例如，如上所述。当芳基取代基和 N-末端的氮原子间的键包含-亚甲基-杂原子连接基团时，亚甲基和杂原子可视具体情况而定被进一步取代，例如，如下所述。

R 取代基可进一步被例如至多 3 个取代基取代，所述取代基选自：卤素、羟基、氨基、硝基、视具体情况而被取代的 C_{1-4} 烷基(例如，被下列基团取代的烷基：羟基、烷氧基、氨基、视具体情况而被取代的烷基氨基、视具体情况而被取代的二烷基氨基、芳基或杂环基)、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基、CN、三氟甲基、三氟甲氧基、芳基(例如，苯基或被 CN、 CF_3 、卤素、 OCH_3 取代的苯基)、芳氧基、(例如，苯氧基或被 CN、 CF_3 、卤素、 OCH_3 取代的苯氧基)、苄氧基或杂环残基。

因此，按照优选实施方案，本发明提供适用作药物的式 I 化合物或其生理学上可接受的和可裂解的酯或盐，



其中：

R 为视具体情况而被取代的(芳基、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、或杂环基)；

R₂ 和 R₃ 彼此独立地为氢、或视具体情况而被取代的[低级烷基、环烷基、二环烷基、或(芳基、联芳基、环烷基或二环烷基)-低级烷基]；或

R₂ 和 R₃ 一起表示低级亚烷基，其视具体情况而定被 O、S 或 NR₆ 间断，从而与和其相连的碳原子一起形成环；

其中，R₆ 为氢、低级烷基或芳基-低级烷基；或

R₂ 或 R₃ 之一通过低级亚烷基连接至相邻的氮上形成环；

R₄ 和 R₅ 彼此独立地为 H、视具体情况而被取代的(低级烷基、芳基-低级烷基)、-C(O)OR₇ 或 -C(O)NR₇R₈，

其中

R₇ 为视具体情况而被取代的(低级烷基、芳基、芳基-低级烷基、环烷基、二环烷基或杂环基)，和

R₈ 为 H、视具体情况而被取代的(低级烷基、芳基、芳基-低级烷基、环烷基、二环烷基或杂环基)，或

R₄ 和 R₅ 一起表示低级亚烷基，其视具体情况而定被 O、S 或 NR₆ 间断，从而与和其相连的碳原子一起形成环，

其中 R₆ 为氢、低级烷基或芳基-低级烷基，或

R₄ 为 H 或视具体情况而被取代的低级烷基，R₅ 为下式 -X₂-(Y₁)_n-(Ar)_p-Q-Z 的取代基

其中

Y₁ 为 O、S、SO、SO₂、N(R₆)SO₂、N-R₆、SO₂NR₆、CONR₆ 或 NR₆CO；

n 为 0 或 1；

p 为 0 或 1；

X₂ 为低级亚烷基；或当 n 为 0 时，X₂ 也为被 O、S、SO、SO₂、NR₆、SO₂NR₆、

CONR₆ 或 NR₆CO 间断的 C₂-C₇-亚烷基;

其中, R₆ 为氢、低级烷基或芳基-低级烷基;

Ar 为亚芳基;

Z 为羟基、酰氧基、羧基、酯化羧基、酰胺化羧基、氨基磺酰基、(低级烷基或芳基-低级烷基)氨基磺酰基、或(低级烷基或芳基-低级烷基)磺酰基氨基羧基;或 Z 为四唑基、三唑基或咪唑基;

Q 为单键、低级亚烷基、Y₁-低级亚烷基或被 Y₁ 间断的 C₂-C₇-亚烷基;

X₁ 为 -C(O)-、-C(S)-、-S(O)-、-S(O)₂-、或 -P(O)(OR₆)-,

其中 R₆ 如前定义;

Y 为 O 或 S;

L 为视具体情况被取代的 -Het-、-Het-CH₂- 或 -CH₂-Het-,

其中 Het 为选自 O、N 或 S 的杂原子, 和

x 为 0 或 1;

在上述定义中的芳基是指碳环或杂环芳基;

包含上述式 I 化合物作为活性成分的药物组合物;

一种对患有或有可能患有与组织蛋白酶有关的疾病的患者进行治疗的方法, 包括向患者给药有效量上述式 I 化合物; 以及

式 I 化合物在生产用于治疗或预防与组织蛋白酶有关的疾病或病症的药物中的用途。

本发明还提供新的二肽腈。

本发明进一步提供一种上述式 I 化合物,

条件是: 当 R 为未被芳基取代的低级烷基时,

R₄ 或 R₅ 之一为下式 -X₂-(Y₁)_n-(Ar)_p-Q-Z 的取代基;

条件是: 当 x 为 1, L 为 -O- 或 -CH₂-O- 和 X₁ 为 -C(O)- 时,

R₄ 或 R₅ 之一为下式 -X₂-(Y₁)_n-(Ar)_p-Q-Z 的取代基, 或 R 不为未取代的苯基;

条件是: 当 R₂=R₄=R₅=H, x 为 0 和 X₁ 为 -C(O)- 时,

当 R 为未取代的苯基时, R₃ 不为 H、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂-CH-

$(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、或 $-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$,

当 R 为 4-氨基苯基或 4-硝基苯基时, R_3 不为 H、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$,

当 R 为 3-氨基苯基、3-硝基苯基、2-氯吡啶-4-基或乙烯基时, R_3 不为 H, 或者

当 R 为吡啶-3-基或 2-氯吡啶-4-基时, R_3 不为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$,

条件是: 当 $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$, x 为 0 和 X_1 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 和 R 为苯基时,

R_5 不为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

条件是: 当 $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ 、 R_5 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、x 为 0 和 X_1 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 时,

R_2 不会与相邻氮原子形成杂环, 和

条件是: 当 $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$, x 为 0 和 X_1 为 $-\text{SO}_2-$ 时,

R 不为 4-甲基苯基。

在式 I 中, R、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 L 可进一步被一个或多个, 例如至多 3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 低级烷基、芳基、芳基-低级烷基、环烷基、杂环基、 $-\text{CN}$ 、-卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{X}_3-\text{R}_7$ 、低级烷基- X_3-R_5 、卤素取代的低级烷基,

其中, R_7 和 R_8 如前述定义,

X_3 为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}_8-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_8-$,

其中, R_8 如前述定义,

R_9 和 R_{10} 彼此独立地如前述对 R_8 的定义, 或者为 $-\text{X}_4-\text{R}_5$,

其中, X_4 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6$

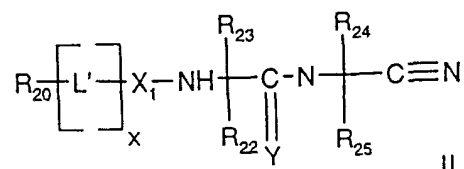
其中, R_6 和 R_7 如前述定义, 或

R_9 和 R_{10} 与 N 一起形成杂芳基或饱和或不饱和的杂环烷基, 视具体情况而定包含一个或多个选自 O、N 或 S 的其它杂原子。

式 I 化合物特别是作为半胱氨酸组织蛋白酶抑制剂对哺乳动物显示出有价值的药理活性。按照本发明, 业已发现, 通过对 R、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、Y 和 L 进行适宜的选择, 可改变该化合物作为各种类型半

胱氨酸组织蛋白酶如组织蛋白酶 B、K、L 和 S 的抑制剂的相对选择性，例如获得能够选择性抑制特定组织蛋白酶类型或组织蛋白酶类型组合形式的抑制剂。

首先，本发明提供一种式 II 的化合物，或其生理学上可接受的和可裂解的酯或盐



其中：

R_{20} 为视具体情况而被取代的(芳基、芳基-低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、杂环基、或杂环基-低级烷基)；

R_{22} 为 H、视具体情况而被取代的低级烷基，和

R_{23} 为视具体情况而被取代的(低级烷基、芳基-低级烷基、或环烷基-低级烷基)或

R_{22} 和 R_{23} 与和其连接的碳原子一起形成视具体情况而被取代的(环烷基或杂环烷基)；

R_{24} 和 R_{25} 彼此独立地为 H、视具体情况而被取代的(低级烷基、或芳基-低级烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$ ，

其中， R_7 和 R_8 如前述定义，或

R_{24} 和 R_{25} 与和其相连接的碳原子一起形成视具体情况而被取代的(环烷基或杂环烷基)；

X_1 如前所述；

Y 为 O 或 S；

L' 为视具体情况而被取代的($-\text{Het}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{Het}-$)，

其中，Het 为选自 O、N 或 S 的杂原子，和

x 为 1 或 0，

条件是：当 x 为 1 时，L 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 和 X_1 为 $-\text{C}(\text{O})-$ ，

R_{20} 不为未取代的苯基，

条件是：当 $\text{R}_{22}=\text{R}_{24}=\text{R}_{25}=\text{H}$ 时，x 为 0 和 X_1 为 $-\text{C}(\text{O})-$ ，

当 R_{20} 为未取代的苯基时, R_{23} 不为 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH-(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-COOH$ 或 $-CH_2-COO-CH_2CH_3$,

当 R_{20} 为 4-氨基苯基或 4-硝基苯基时, R_{23} 不为 H 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2-CH-(CH_3)_2$,

当 R_{20} 为 3-氨基苯基、3-硝基苯基、2-氯吡啶-4-基或乙烯基时, R_{23} 不为 H , 或

当 R_{20} 为吡啶-3-基或 2-氯吡啶-4-基时, R_{23} 不为 $-CH_2-CH_2-S-CH_3$,
条件是: 当 $R_{22}=R_{23}=R_{24}=H$, x 为 0 和 X_1 为 $-C(O)-$ 和 R_{20} 为苯基时,

R_{25} 不为 $-CH(CH_3)_2$,

条件是: 当 $R_{23}=R_{24}=H$, R_{25} 为 $-CH_2-CH_2-COOH$, x 为 0 和 X_1 为 $-C(O)-$ 时,

R_{22} 不与相邻氮原子一起形成杂环, 和

条件是: 当 $R_{22}=R_{23}=R_{24}=R_{25}=H$, x 为 0 和 X_1 为 $-SO_2-$ 时,

R_{20} 不为 4-甲基苯基。

式 II 化合物通常为组织蛋白酶 K、L 或 S 的抑制剂, 特别是组织蛋白酶 K 或组织蛋白酶 L 或组织蛋白酶 S 的选择性抑制剂, 或在某些情形下例如为组织蛋白酶 L 和 S 的抑制剂。

式 II 化合物的取代基具有下述优选的重要性。优选的式 II 化合物包含具有优选取代基、单独或任意组合的化合物。

优选地, 当 R_{20} 包含芳基, 芳基为视具体情况而被取代的(苯基、萘基、菲基、苯硫基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、咪唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基和苯并呋喃基)。

优选 R_{22} 为氢。

优选 R_{23} 为视具体情况而被取代的(低级烷基、芳基-低级烷基或环烷基-低级烷基), 或 R_{23} 和 R_{22} 与和其相连的碳原子一起形成 C_5-C_8 , 特别是 R_6 或 C_7 环烷基。更优选 R_{23} 为 $-CH_2-CH(CH_3)_2$, 或视具体情况而被取代的苄基、环乙基甲基、萘甲基、咪唑甲基、苯并噻吩甲基或苯并呋喃甲基、或 R_{23} 和 R_{22} 与和其相连的碳原子一起形成环己烷环。

优选 R_{24} 和 R_{25} 为:

R_{24} 和 R_{25} 均为 H 或 $-CH_3$, 或

R_{24} 为 H 和 R_{25} 为芳基-低级烷基、低级烷基, 均可视具体情况而定被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自: 氨基、卤素(例如, 氟或优选氯)或 $S-CH_3$, 或

R_{24} 和 R_{25} 与和其相连的碳原子一起形成 C_3-C_7 环烷基环。

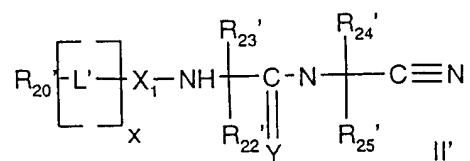
更优选 R_{24} 为 H 和 R_{25} 为视具体情况而被取代的 ($-CH_2-$ 苯基、 $-CH_2-$ 吲哚基、 $-(CH_2)_2-S-CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 或 $-(CH_2)_3-CH_3$), 更优选 R_4 和 R_5 均为 CH_3 , 或者, 特别是 R_4 和 R_5 均为 H。

优选 $-X_1-$ 为 $-C(O)-$ 。

优选 Y 为 $=O$ 。

优选 x 为 0, 或当 x 为 1 时, L' 为 $-CH_2-O-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 或 $-S-CH_2-$ 。

在具体实施方案中, 本发明提供式 II' 化合物或其生理学上可接受的和可裂解的酯或盐,



其中:

R_{20}' 为视具体情况而被取代的 (C_6-C_{18} 芳基或 C_4-C_{18} 杂芳基);

R_{22}' 为 H 或视具体情况而被取代的 C_1-C_8 烷基, 和

R_{23}' 为视具体情况而被取代的 (C_2-C_8 烷基或 C_7-C_{14} 芳烷基), 或

R_{22}' 和 R_{23}' 与和其相连的碳原子一起形成视具体情况而被取代的 (C_3-C_8 环烷基或 C_4-C_7 杂环烷基);

R_{24}' 和 R_{25}' 彼此独立地为 H 或视具体情况而被取代的 (C_1-C_8 烷基、 C_7-C_{14} 芳烷基、或 C_5-C_{14} 杂芳烷基)、 $-C(O)OR_6'$ 或 $-C(O)NR_6'R_7'$,

其中

R_6' 为视具体情况而被取代的 (C_1-C_8 烷基、 C_7-C_{14} 芳烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_4-C_7 杂环烷基、 C_5-C_{14} 杂芳烷基、 R_6-C_{14} 芳基或 C_4-C_{14} 杂芳基), 和

R_7' 为 H 或视具体情况而被取代的 (C_1-C_8 烷基、 C_7-C_{14} 芳烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_4-C_7 杂环烷基、 C_5-C_{14} 杂芳烷基、 C_6-C_{14} 芳基或 C_4-C_{14}

杂芳基), 或

R_{24}' 和 R_{25}' 与和其相连的碳原子一起形成视具体情况而被取代的 (C_3-C_8 环烷基或 C_4-C_7 杂环烷基);

X_1 为 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-P(O)(OR_6')$ 、

其中 R_6' 如上述定义;

Y 为 O 或 S ;

L' 为视具体情况而被取代的 ($-\text{Het}-CH_2-$ 或 $-CH_2-\text{Het}-$),

其中 Het 为选自 O 、 N 或 S 的杂原子, 和

x 为 1 或 0 ,

条件是: 当 x 为 1 时, L' 为 $-CH_2-O-$ 和 X_1 为 $-C(O)-$,

R_{20}' 不为未取代的苯基,

条件是: 当 $R_{22}'=R_{24}'=R_{25}'=H$, x 为 0 和 X_1 为 $-C(O)-$ 时,

当 R_{20}' 为未取代的苯基时, R_{23}' 不为 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH-(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-COOH$ 、或 $-CH_2-COO-CH_2OCH_3$,

当 R_{20}' 为 4-氨基苯基或 4-硝基苯基时, R_{23}' 不为 H 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2-CH-(CH_3)_2$,

当 R_{20}' 为 3-氨基苯基、3-硝基苯基、2-氯吡啶-4-基、或乙烯基时, R_{23}' 不为 H , 或

当 R_{20}' 为吡啶-3-基或 2-氯吡啶-4-基时, R_{23}' 不为 $-CH_2-CH_2-S-CH_3$,

条件是: 当 $R_{22}'=R_{23}'=R_{24}'=H$, x 为 0 和 X_1 为 $-C(O)-$, R_{20}' 为苯基时,

R_{25}' 不为 $-CH(CH_3)_2$,

条件是: 当 $R_{23}'=R_{24}'=H$, R_{25}' 为 $-CH_2-CH_2-COOH$, x 为 0 和 X_1 为 $-C(O)-$ 时,

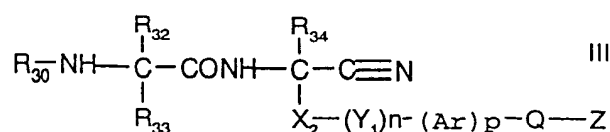
R_{20}' 不与相邻氮原子形成杂环, 和

条件是: 当 $R_{22}'=R_{23}'=R_{24}'=R_{25}'=H$, x 为 0 和 X_1 为 $-SO_2-$ 时,

R_{20}' 不为 4-甲基苯基。

式 II' 化合物通常为组织蛋白酶 K 的选择性抑制剂。

另一方面, 本发明提供用作药物的式 III 化合物及其药用酯和盐,



其中

R_{30} 为从有机羧酸、碳酸、氨基甲酸或磺酸得到的酰基；

R_{32} 和 R_{33} 彼此独立地为氢、低级烷基、环烷基、二环烷基、或(芳基、联芳基、环烷基或二环烷基)-低级烷基；或 R_{32} 和 R_{33} 一起表示低级亚烷基，从而与和其相连的碳原子一起形成环；

R_{34} 为氢或低级烷基；

X_2 、 Y_1 、 Ar 、 Q 、 Z 、 n 和 p 如前述定义。

在优选实施方案中，本发明还提供如上定义的式 III 化合物，其中 R_{30} 为由有机羧酸、氨基甲酸或磺酸得到的酰基。

式 III 化合物典型地为组织蛋白酶 B 和/或 L 的选择性抑制剂。

具体实施方案涉及其中 R_{30} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 Q 、 Z 和 n 如前述定义的式 III 化合物及其药用盐，并且其中，

(a) p 为 1；

(b) Y_1 为 O、S、SO、SO₂、N(R₆)SO₂ 或 N-R₆；和

(c) X_2 为低级亚烷基；或当 n 为 0 时， X_2 也可被 O、S、SO、SO₂ 或 NR₆ 间断的 C₂-C₇-亚烷基；

其中 R₆ 如前述定义。

更具体的实施方案涉及其中 R_{30} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 Ar 、 Z 和 Q 如上定义的式 III 化合物和其药用盐；并且其中

(a) p 为 1， n 为 0，和 X_2 为低级亚烷基或被 O、S、SO、SO₂、NR₆、NR₆SO₂、SO₂NR₆、CONR₆ 或 NR₆CO 间断的 C₂-C₇-亚烷基；或

(b) p 为 1， n 为 1， X_2 为低级亚烷基和 Y_1 为 O、S、SO、SO₂、N(R₆)SO₂ 或 NR₆、SO₂NR₆、CONR₆、NR₆CO；或

(c) p 为 1， n 为 0 和 X_2 为低级亚烷基；或

(d) p 为 1， n 为 0 和 X_2 为被 O、S、SO、SO₂ 或 NR₆、SO₂NR₆、CONR₆ 或 NR₆CO 间断的 C₂-C₇-亚烷基；或

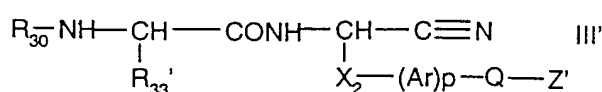
(e) p 为 0， n 为 1， X_2 为低级亚烷基和 Y_1 为 O、S、SO、SO₂、N(R₆)SO₂

或 NR_6 、 SO_2NR_6 、 CONR_6 、 NR_6CO ；或

(f) p 为 0, n 为 0 和 X_2 为被 O、S、SO、 SO_2 或 NR_6 、 SO_2NR_6 、 CONR_6 或 NR_6CO 间断的 C_2 - C_7 -亚烷基。

优选的式 III 化合物为其中 Z 为羧基或衍生为药用酯的羧基的物质。

本发明的具体实施方案涉及其中 n 为 0 的式 III 化合物，特别是下式 III' 的化合物和其药用盐



其中

R_{30} 、 X_2 、Ar、Q、和 p 如前述定义；并且其中

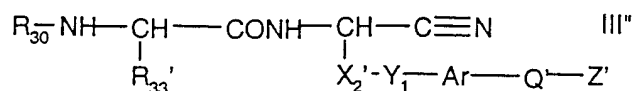
R_{33}' 为碳环或杂环芳基-低级烷基；

Z' 为羟基、酰氧基、羧基、衍生为药用酯或酰胺的羧基或 5-四唑基。

在式 III' 化合物和其药用盐的具体实施方案中， R_{30} 为羧酸衍生的酰基； R_{33}' 为碳环或杂环芳基-低级烷基； X_2 为 C_1 - C_8 -亚烷基，或 X_2 为被氧或硫间断的 C_2 - C_4 -亚烷基； p 为 1；Ar 为碳环亚芳基；Q 为单键或 C_1 - C_4 -亚烷基；和 Z 为羧基或衍生为药用酯的羧基。

在式 III' 化合物和其可药用盐的更具体的实施方案中， R_{30} 为芳酰基， R_{33}' 为碳环芳基-甲基； X_2 为 C_3 -亚烷基；或 X_2 为被氧间断的 C_2 -亚烷基； p 为 1；Ar 为亚苯基；Q 为单键；和 Z 为羧基。

本发明更具体的实施方案涉及其中 $n=1$ 的式 III 化合物、尤其是式 III'' 化合物和其药用盐，



其中

R_{30} 、 R_{33}' 、 Y_1 、Ar 和 Z' 如上述定义；

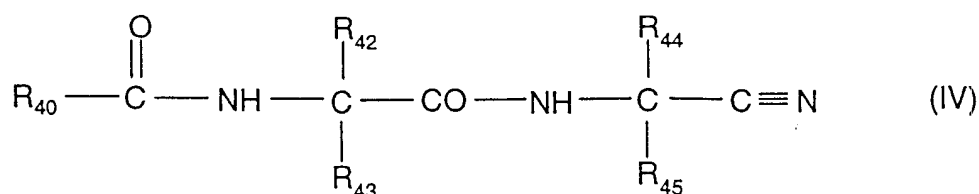
X_2' 为低级亚烷基；

Q' 为单键或低级亚烷基。

本发明的具体实施方案涉及以下的式 III' 化合物和其药用盐, 其中 R_{30} 为羧酸衍生的酰基; R_{33}' 为碳环或杂环芳基-低级烷基; X_2' 为 C_1 - C_4 亚烷基; Y_1 为 O 或 S; Ar 为碳环亚芳基; Q' 为单键或 C_1 - C_4 -亚烷基; 和 Z' 为羧基或衍生为药用酯的羧基。

本发明更具体的实施方案涉及以下的式 III' 化合物和其药用盐, 其中, R_{30} 为芳酰基, R_{33}' 为碳环芳基-甲基; X_2' 为 C_2 -亚烷基; Y_1 为 O; Ar 为亚苯基; Q' 为单键; 和 Z' 为羧基。

本发明的另一个方面涉及式 IV 的化合物及其药用盐和酯,



其中

R_{40} 为取代的苯基或杂环芳基, (单或二碳环或杂环芳基)-低级烷基或低级链烯基, 或杂环基;

R_{42} 为氢或低级烷基;

R_{43} 为碳环或杂环芳基-低级烷基;

R_{44} 和 R_{45} 彼此独立地为氢或低级烷基; 或

R_{44} 和 R_{45} 结合起来表示低级亚烷基。

优选的式 IV 化合物中, R_{40} 为吗啉代、取代的苯基或杂环芳基; R_{42} 为氢; R_{43} 为碳环或杂环芳基-低级烷基; R_{44} 和 R_{45} 为氢或低级烷基; 或 R_{44} 和 R_{45} 合并表示亚乙基以便形成环丙基环。

特别优选的式 IV 化合物中, R_{40} 为吡唑基或被 1-3 个低级烷基取代的吡唑基; R_{42} 为氢; R_{43} 为碳环或杂环芳基- C_1 - C_4 -烷基; 和 R_{44} 和 R_{45} 为氢; 或 R_{44} 和 R_{45} 合起来为亚乙基。

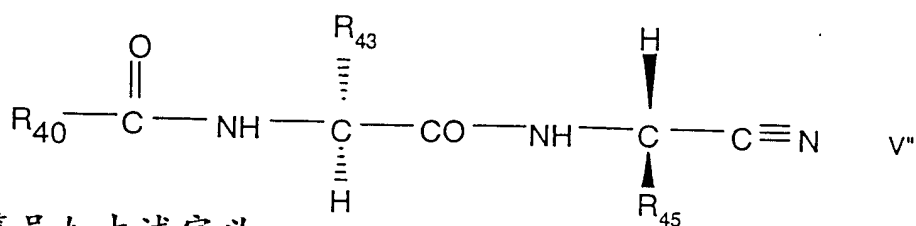
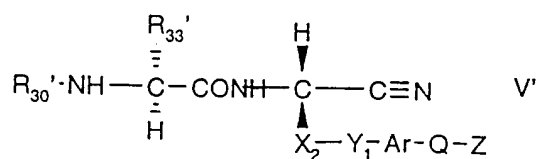
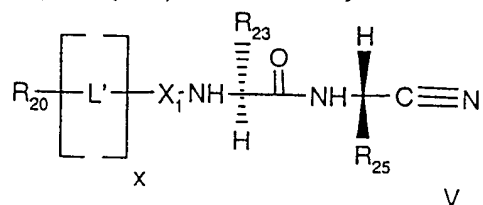
式 IV 化合物通常为组织蛋白酶 L 和/或 S 的选择性抑制剂。

根据取代基的性质, 式 I、II、III 和 IV 的化合物具有一个或多个不对称碳原子。本发明包括所形成的各种非对映体和对映体。但是, 例如, 对于本发明的药物应用来说, 式 I、II、III 或 IV 化合物应以纯或基本纯的差向异构形式, 例如, 作为其中该化合物以包括至少 90%,

例如, 优选至少 95% 单一差向异构体 (即, 包含少于 10%, 例如, 优选少于 5% 其它差向异构体的形式存在的组合物被提供。

优选式 I 的化合物为以下的那些: 其中与 R_2 和/或 R_3 相连的不对称碳对应于 L-氨基酸前体的不对称碳, 而与氰基相连的不对称碳也对应于 L-氨基酸的不对称碳并且通常标记为 (S)-构型。优选其中 R_3 和 R_4 代表氢的式 I 化合物可由式 V、V' 和 V'' 表示, 分别对应于式 II、III 和 IV 的优选化合物。

因此, 在特别优选的实施方案中, 本发明提供式 V、V' 或 V'' 化合物及其生理学上可接受并可裂解的盐或酯,



其中各符号如上述定义。

如上定义的式 I、II、II'、III、III'、III''、IV、V、V' 和 V'' 的化合物以下被称之为本发明的化合物。

除非另有说明, 在本发明范围内, 本文中所用的一般定义具有如下意义。

本文中分别与有机基团或化合物相联系的术语“低级”是指至多且包括 7 个碳原子在内的支链或直链, 优选至多且包括 4 个碳原子, 更优选为 1 或 2 个碳原子。

低级烷基为含 1-7 个碳原子, 优选 1-4 个碳原子的支链或直链烷基。低级烷基例如为甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基或异丁基。

低级链烯基为含 2-7 个碳原子, 优选 2-4 个碳原子的支链或直链链烯基, 例如, 乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基或丁间二烯基。

低级链炔基为含 2-7 个碳原子, 优选 2-4 个碳原子的支链或直链链炔基, 例如, 乙炔基、丙炔基、异丙炔基、丁炔基或异丁炔基。

低级烷基、低级链烯基和低级链炔基均可被至多 3 个选自低级烷氧基、芳基、羟基、卤素、氰基或三氟甲基的取代基取代。

低级亚烷基为具有 1-7 个碳原子的直链或支链亚烷基, 优选 1-4 个碳原子的直链亚烷基, 例如, 亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基链, 或者被 C_1-C_3 -烷基(优选甲基)单取代或被 C_1-C_3 -烷基(优选甲基)在相同或不同碳原子上二取代的所述亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基链, 碳原子总数至多且包括 7。

低级烷氧基优选包含 1-4 个碳原子, 有利地 1-3 个碳原子, 表示例如乙氧基、丙氧基、异丙氧基, 最有利地为甲氧基。

卤素优选表示氯或氟, 但也可以是溴或碘。

由 R_{30} 表示的酰基优选得自有机碳酸、有机羧酸、氨基甲酸或有机磺酸。

例如, 由羧酸得到的酰基为碳环或杂环芳酰基、环烷基羰基、(氧杂或硫杂)-环烷基羰基、低级链烷酰基、(低级烷氧基、羟基或酰氧基)-低级链烷酰基、(单或二碳环或杂环)-(低级链烷酰基或低级烷氧基-、羟基或酰氧基取代的低级链烷酰基)或联芳酰基。

碳环芳酰基例如为, 苯甲酰基、被 1-3 个取代基取代的苯甲酰基, 所述取代基彼此独立地选自例如, 卤素、三氟甲基、低级烷基、低级烷氧基、羟基、亚甲二氧基、硝基、二-低级烷基氨基、氰基, 或碳环芳酰基例如是 1 或 2-萘甲酰基。

杂环芳酰基例如为 2-、3-或 4-吡啶基羰基(如烟酰基)、呋喃甲酰基、噻吩甲酰基、咪唑甲酰基、异咪唑甲酰基、喹啉甲酰基, 均可视

具体情况而定被例如卤素、低级烷基、低级烷氧基或硝基取代。

(氧杂或硫杂)-环烷基羰基例如为，四氢呋喃甲酰基或四氢噻吩甲酰基。二-(碳环或杂环)芳基-低级链烷酰基例如为，二苯基乙酰基或二吡啶基乙酰基。

芳基-(低级烷氧基、羟基或酰氧基取代的)低级链烷酰基例如为，苯基-(2-烷氧基、羟基或酰氧基)-乙酰基。

联芳酰基例如为，2、3或4-联苯基羰基。

由有机碳酸得到的酰基例如为，烷氧基羰基，特别是低级烷氧基羰基，其可被碳环或杂环芳基取代或未被取代，或为环烷氧基羰基，特别是C₃-C₇-环烷氧基羰基，其可被低级烷基取代或未被取代。

由氨基甲酸得到的酰基例如为，氨基羰基，在氮原子上可视具体情况而定被1或2个低级烷基、碳环或杂环芳基-低级烷基、碳环或杂环芳基，或者被低级亚烷基或由O或S间断的低级亚烷基取代。

由有机磺酸得到的酰基例如为，低级烷基磺酰基、碳环或杂环芳基磺酰基、碳环或杂环芳基-低级烷基磺酰基，其中芳基例如为，苯基、萘基或噻吩基，其可视具体情况而定被例如低级烷基、低级烷氧基、卤素、硝基、三氟甲基、羧基或低级烷氧基羰基取代。

芳基表示碳环或杂环芳基。

碳环芳基表示单环、二环或三环芳基，例如苯基或被1、2或3个取代基单、二或三取代的苯基，所述取代基选自：低级烷基、低级烷氧基、芳基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、低级亚烷二氧基和氧-C₂-C₃-亚烷基；或1-或2-萘基；或1-或2-菲基。低级亚烷二氧基为与苯基的两个相邻原子相连的二价取代基，例如，亚甲二氧基或亚乙二氧基。氧-C₂-C₃-亚烷基也为与苯基的两个相邻原子相连的二价取代基，例如，氧亚乙基或氧亚丙基。氧-C₂-C₃-亚烷基-苯基的实例为2,3-二氢苯并呋喃-5-基。

优选的碳环芳基为萘基、苯基或被低级烷氧基、苯基、卤素、低级烷基或三氟甲基单或二取代的苯基，特别是苯基或被低级烷氧基、

卤素或三氟甲基单或二取代的苯基，尤其是苯基。

作为 R 的取代苯基的实例为，例如 4-氯苯-1-基、3,4-二氯苯-1-基、4-甲氧基苯-1-基、4-甲基苯-1-基、4-氨基甲基苯-1-基、4-甲氧基乙基氨基甲基苯-1-基、4-羟基乙基氨基甲基苯-1-基、4-羟基乙基-(甲基)-氨基甲基苯-1-基、3-氨基甲基苯-1-基、4-N-乙酰基氨基甲基苯-1-基、4-氨基苯-1-基、3-氨基苯-1-基、2-氨基苯-1-基、4-苯基-苯-1-基、4-(咪唑-1-基)-苯-1-基、4-(咪唑-1-基甲基)-苯-1-基、4-(吗啉-1-基)-苯-1-基、4-(吗啉-1-基甲基)-苯-1-基、4-(2-甲氧基乙基氨基甲基)苯-1-基和 4-(吡咯烷-1-基甲基)-苯-1-基、4-(2-苯硫基)-苯-1-基、4-(3-苯硫基)-苯-1-基、4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯-1-基和 4-(哌啶基)-苯基和 4-(吡啶基)-苯基，杂环上视具体情况而被取代。

杂环芳基表示单环或二环杂芳基，例如吡啶基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基，或被例如低级烷基、硝基或卤素取代、尤其是单或二取代的任一种上述基团。吡啶基表示 2-、3-或 4-吡啶基，优选 2-或 3-吡啶基。噻吩基表示 2-或 3-噻吩基。喹啉基表示优选 2-、3-或 4-喹啉基。异喹啉基优选表示 1-、3-或 4-异喹啉基。苯并吡喃基和苯并噻喃基优选分别表示 3-苯并吡喃基或 3-苯并噻喃基。噻唑基表示优选 2-或 4-噻唑基、更优选表示 4-噻唑基。三唑基优选为 1-、2-或 5-(1,2,4-三唑基)。四唑基优选为 5-四唑基。

优选杂环芳基为吡啶基、吡啶基、喹啉基、吡咯基、噻唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基或被低级烷基或卤素取代、尤其是单或二取代的任一种所述基团；尤其是吡啶基。

亚芳基(式 III 中的 Ar)为芳基连接基，其中，芳基为杂环或碳环芳基，优选上述单环芳基。

杂环芳基连接基例如为(但不限于此)，1,3-吡唑基、2,4-或 2,5-吡啶基或 1,4-咪唑基，其中式 III 中所述基团在指定位置与环连接。

碳环芳基连接基团例如为(但不限于此)视具体情况而被取代的苯基,其中,式I中所述的两个基团在相互间的邻、间或对位相连。

联芳基可以为碳环联芳基,例如优选为联苯基,即2、3或4-联苯基,优选4-联苯基,可视具体情况而定被例如低级烷基、低级烷氧基、卤素、三氟甲基或氰基取代,或杂环-碳环联芳基,例如优选噻吩基苯基、吡咯基苯基和吡唑基苯基。

环烷基表示包含3-10个环碳原子的饱和环烃基,其可视具体情况而定被低级烷基取代,优选视具体情况而被低级烷基取代的环戊基、环己基、环庚基或环辛基。

二环烷基例如为降冰片烷基。

杂环基表示包含1个或多个,优选1个或2个选自O、N或S的杂原子并包含3-10个,优选5-8个环原子的饱和环烃基。例如,四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基或吗啉代基。

芳基-低级烷基优选表示(碳环芳基或杂环芳基)-低级烷基。

碳环芳基-低级烷基优选表示直链或支链芳基- C_{1-4} -烷基,其中,碳环芳基具有如前所述定义,例如,苄基或苯基-(乙基、丙基或丁基),每一个均是未取代的或在如上所述碳环芳基的苯环上被取代,有利地视具体情况而被取代的苄基,例如视具体情况而被取代的苄基或苯基低级烷基。

杂环芳基-低级烷基优选表示直链或支链的杂环芳基- C_{1-4} -烷基,其中,杂环芳基具有如前所述定义,例如,2-、3-或4-吡啶基甲基或(2-、3-或4-吡啶基)-(乙基、丙基或丁基);或2-或3-噻吩基甲基或(2-或3-噻吩基)-(乙基、丙基或丁基);2-、3-或4-喹啉基甲基或(2-、3-或4-喹啉基)-(乙基、丙基或丁基);或2或4-噻唑基甲基或(2-或4-噻唑基)-(乙基、丙基或丁基)。

环烷基-低级烷基例如表示,(环戊基-或环己基)-(甲基或乙基)。

联芳基-低级烷基表示例如,4-联苯基-(甲基或乙基)。

酰氧基中的酰基得自有机羧酸、碳酸或氨基甲酸。例如,酰基表

示低级链烷酰基、碳环芳基-低级链烷酰基、低级烷氧基羰基、芳酰基、二低级烷基氨基羰基或二-低级烷基氨基-低级链烷酰基。酰基优选为低级链烷酰基。

低级链烷酰基例如表示 C_{1-7} -链烷酰基，包括甲酰基，优选 C_{2-4} -链烷酰基如乙酰基或丙酰基。

芳酰基例如表示苯甲酰基或被 1-2 个取代基单或二取代的苯甲酰基，所述取代基选自：低级烷基、低级烷氧基、卤素、氰基和三氟甲基；或 1-或 2-萘甲酰基；以及例如吡啶基羰基。

低级烷氧基羰基表示优选 C_{1-4} -烷氧基羰基，例如，乙氧基羰基。

酯化羧基为衍生为药用酯的羧基例如低级烷氧基羰基、苄氧基羰基或烯丙氧基羰基。

酰胺化羧基为衍生为药用酰胺的羧基例如氨基羰基、单或二低级烷基氨基羰基。

本发明酸性化合物的可药用盐为其与碱形成的盐，即阳离子盐如碱金属和碱土金属盐，如钠、锂、钾、钙、镁及铵盐，如铵盐、三甲基铵盐、二乙基铵盐，和三-(羟甲基)-甲基-铵盐。

类似的酸加成盐如无机酸、有机羧酸和有机磺酸如盐酸、甲磺酸、马来酸的盐也可带有碱性基团，如吡啶基，构成结构的一部分。

本发明的化合物对哺乳动物显示出有价值的药理学性质，特别适用作半胱氨酸组织蛋白酶抑制剂。

本发明化合物的组织蛋白酶抑制作用可通过测量例如重组人组织蛋白酶 B、K、L 和 S 的抑制作用体外确定。在组织蛋白酶 B、L 和 S 实验中采用的缓冲液为 0.1 M pH 5.8 的磷酸盐缓冲液，其包含 EDTA (1.33 mM)、DTT (2.7 mM) 和 Brij (0.03%)。

体外实验按照下述过程进行：

(a) 组织蛋白酶 B：

向微滴定板的孔中加入 100 μ L 的 20 μ M 在实验缓冲液中的抑制剂溶液，随后，加入 50 μ L 的 6.4 mM Z-Arg-Arg-AMC 底物在实验缓冲液中的溶液 (Peptides International)。混合后，向滴定板的孔中加

入 50 μ L 的 0.544 nM 重组人组织蛋白酶 B 在实验缓冲液中的溶液, 得到最终的抑制剂浓度 10 μ M。酶活性通过在 440nm 下利用 380nm 激发在 20 分钟时释放的氨基甲基香豆素的荧光来确定。酶抑制率(%)是通过比较该活性与不含抑制剂的溶液测定的活性后得到。化合物随后进行剂量响应曲线分析以测定 IC₅₀ 值。

(b) 组织蛋白酶 K:

该实验在室温下在 96 孔微滴定板上采用重组人组织蛋白酶 K 进行。组织蛋白酶 K 的抑制作用以恒定酶(0.16nM)和底物浓度(54 mM Z-Phe-Arg-MCA -Peptide Institute Inc. Osaka, Japan)于 100 mM 磷酸钠缓冲液中进行测定, 缓冲液的 pH 值为 7.0, 包含 2 mM 的二硫苏糖醇、20 mM 吐温 80 和 1 mM EDTA。组织蛋白酶 K 采用抑制剂预培养 30 分钟, 反应通过加入底物开始。在培养 30 分钟后, 通过加入 E-64(2mM)使反应停止, 分别在激发和发射波长 360 和 460 nm 下读取多孔板读数计上的荧光强度值。

(c) 组织蛋白酶 L:

重组人组织蛋白酶 L 在用于该实验前进行活化: 向 500 μ L 的 510 nM 组织蛋白酶 L 于 50 mM pH 5.0 乙酸盐缓冲液(包含 1mM EDTA、3mM DTT 和 150 mM NaCl)中的溶液中加入 10 μ L 的 625 μ M 葡聚糖硫酸酯(平均 mw=8000)溶液, 将形成的溶液在冰中培养 30 分钟。将 4 μ L 该溶液稀释进入 46 μ L 实验缓冲液中, 得到 40 nM 酶溶液。

为进行该实验, 将 100 μ L 的 20 μ M 抑制剂于实验缓冲液中的溶液加至微滴定板中。然后加入 50 μ L 的 20 μ M Z-Phe-Arg-AMC(Peptides International)的溶液。混合后, 将 50 μ L 活化的 40 nM 重组人组织蛋白酶 L 于实验缓冲液中的溶液加至孔中, 得到最终抑制剂浓度 10 μ M。通过测定在 440nm 下利用 380nm 激发在 20 分钟时释放的氨基甲基香豆素的荧光来确定酶活性。酶抑制率(%)是通过比较该活性与不含抑制剂的溶液测定的活性后得到。化合物随后进行剂量响应曲线分析以测定 IC₅₀ 值。

(d) 组织蛋白酶 S:

将 100 μL 的 20 μM 抑制剂于实验缓冲液中的溶液加至微滴定板中。然后加入 50 μL 的 700 μM Z-Val-Val-Arg-AMC 底物 (Peptides International) 的溶液。混合后, 将 50 μL 5.2nM 重组人组织蛋白酶 S 于实验缓冲液中的溶液加至孔中, 得到终抑制剂浓度 10 μM 。通过测定在 440nm 下利用 380nm 激发在 20 分钟时释放的氨基甲基香豆素的荧光来确定酶活性。酶抑制率 (%) 是通过比较该活性与不含抑制剂的溶液测定的活性后得到。化合物随后进行剂量响应曲线分析以测定 IC_{50} 值。

由于本发明的化合物具有抑制半胱氨酸组织蛋白酶的活性, 其在哺乳动物体内特别适用作用于治疗和预防与组织蛋白酶含量升高有关的疾病或病症。这些疾病包括涉及被生物体如卡氏肺囊虫、克氏锥虫、布氏锥虫、法氏短膜虫传染的疾病, 以及由寄生虫引起的疾病如血吸虫病和疟疾, 肿瘤 (肿瘤侵入和肿瘤转移) 和其它疾病如异染性脑白质营养不良、肌营养不良、肌萎缩和类似的疾病。

组织蛋白酶, 特别是组织蛋白酶 K 在过度骨损失中发挥作用, 因此, 本发明的化合物可用于治疗和预防以下疾病: 骨质疏松症、齿龈疾病如齿龈炎、牙周炎、佩吉特氏病、恶性血钙过多, 例如, 由肿瘤诱发的血钙过多和代谢性骨疾病。本发明的化合物还可用于治疗或预防过度软骨疾病或基质降解, 包括骨关节炎和类风湿性关节炎, 以及某些与蛋白水解酶和基质降解高含量表达有关的肿瘤性疾病。

本发明的化合物也适用于预防或治疗冠状疾病、动脉粥样硬化 (包括动脉粥样硬化斑块破裂和去稳定作用)、自身免疫性疾病、呼吸性疾病和免疫介导性疾病 (包括移植排斥)。

本发明的化合物, 特别是组织蛋白酶 K 选择性抑制剂化合物特别适用于预防或治疗各种起因的骨质疏松症 (例如, 少年期、绝经期、绝经后、创伤后、由老年引起的或由皮质类固醇治疗或失活引起的骨质疏松症)。

借助通常在现有技术中公知的并在下面说明的体内和体外药理学实验来评价有益效果。

上述性质可在体外和体内实验中说明, 有利地采用哺乳动物, 如小鼠、大鼠、狗或分离的器官或组织, 以及作为天然产物或者通过例如重组技术制备的哺乳动物酶制剂。本发明的化合物可以溶液, 例如优选为水溶液或悬浮液的形式在体外施用, 并且在体内以肠内或非肠道, 优选口服施用例如悬浮液或水溶液, 或者固体胶囊制剂。体外制剂的浓度可为约 10^{-5} – 10^{-9} 摩尔浓度。体内剂量将根据给药的方式为约 0.1–100 mg/kg。

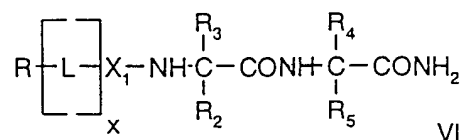
本发明化合物在治疗类风湿性关节炎中的抗关节炎功效可采用如以前所述的辅助关节炎大鼠模型或类似模型进行测定 (R. E. Esser 等, 风湿病学杂志 1993, 20, 1176)。

本发明化合物在治疗骨关节炎中的功效可采用如以前所述的兔子的部分外侧半月板切除术模型或类似模型进行测定 (Colombo 等, 类风湿性关节炎 1993 26, 875–886)。化合物在该模型中的功效可采用如前所述的组织学划伤法进行测定 (O' Byrne 等, 《炎症研究》1995, 44, S117–S118)。

本发明化合物在治疗骨质疏松症中的功效可采用诸如切除卵巢大鼠或其它类似物种的动物模型测定, 其中, 受试化合物给药于动物, 并测量在尿和血清中存在的骨吸收标记物。

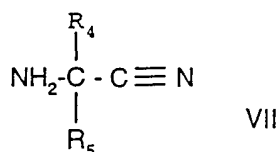
本发明化合物的制备方法是:

(a) 将下式 VI 的酰胺转化成式 I 的腈:

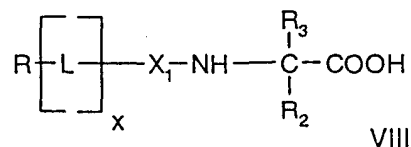


其中 R、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 具有如上对式 I 化合物的定义; 或

(b) 使式 VII 的化合物与式 VIII 的酸或其活性衍生物进行缩合反应:

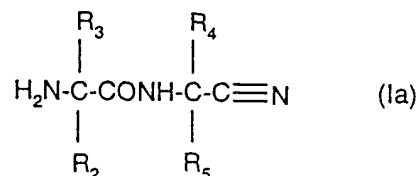


其中 R_4 和 R_5 具有如上所述定义,



其中 R 、 R_2 和 R_3 具有如上所述定义; 或

(c)使式 Ia 的化合物与对应于基团 $\text{R}-[\text{L}]_x-\text{X}_1-$ 的酸或其活性衍生物进行缩合反应,

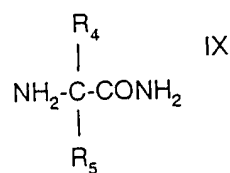


其中 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 具有如上所述定义; 并且, 在上述方法中, 如果需要的话, 临时保护任何可能干扰反应进行的活性基团并且随后分离形成的本发明化合物; 和, 如果需要的话, 将任一种形成的化合物转化成本发明的另一种化合物; 和/或, 如果需要的话, 将形成的化合物转化成盐或将形成的盐转化成游离酸或碱或另一种盐。

适宜的保护基用于原料化合物和中间体中, 例如在以下实施例中所述的那些。

按照方法 (a), 式 V 的伯酰胺向式 I 的腈的转化反应可按照用于将伯酰胺脱水制成腈的本领域公知的方法进行, 例如, 在一种碱存在下, 采用亚硫酰氯进行。优选的过程涉及用 DMF 中的草酰氯和吡啶在室温或低于室温下进行处理, 如实施例所述。

式 VI 的原料可通过使式 IX 的氨基酸酰胺与必要时呈被保护形式的式 VIII 的酸进行缩合反应制备,



其中 R_4 和 R_5 如前所述定义。

缩合反应按照本领域公知的方法进行, 例如, 使式 VIII 的酸的混

合酸酐或酰卤如酰氯与式 IX 的氨基酸酰胺在惰性溶剂如二氯甲烷中在碱如胺，例如三乙胺或吡啶存在下进行反应。

式 VIII 的酸与式 IX 的氨基酸酰胺的酰化反应也可在缩合剂如 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺存在下视具体情况而定在例如羟基苯并三唑或 1-羟基-7-氮杂苯并三唑和一种碱如 N-甲基吗啉存在下进行。

式 IX 的氨基酸酰胺或者为公知化合物，或者可按照本领域公知并在下面描述的方法制备。

可以采用其它过程和条件；例如，如实施例中所述。

本发明的化合物可以游离形式获得，或者如果存在成盐基团时以其盐的形式获得。

本发明的酸性化合物可用药用碱如碱金属氢氧化物水溶液转化成金属盐，该过程优选在醚或醇溶剂如低级链烷醇存在下进行。形成的盐可通过用酸处理转化成游离化合物。这些或其它盐也可被用于提纯所得到的化合物。通过与适宜的胺如二乙胺等反应而获得铵盐。

本发明具有碱性基团的化合物可转化成酸加成盐，特别是药用盐。例如，它们可用下述酸形成：无机酸，如硫酸、磷酸或氢卤酸，或有机羧酸，如(C₁-C₄)链烷羧酸，这种羧酸例如可被卤素视具体情况而取代，例如乙酸，如饱和或不饱和的二元羧酸，如草酸、琥珀酸、马来酸或富马酸，如羟基羧酸，如羟基乙酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸，如氨基酸，例如天冬氨酸或谷氨酸，或有机磺酸，如可被取代（如卤代）或未被取代的(C₁-C₄)链烷磺酸（如甲磺酸）或芳基磺酸。

优选的盐为盐酸盐、甲磺酸盐和马来酸盐。

考虑到在游离化合物与其盐形式化合物间的紧密关系，当本文提及一种化合物时，其相应的盐也包括在内，只要在此情形下是可行的或适宜的。

包括其盐在内的该化合物也可以其水合物形式获得，或包括其它用于结晶过程中的溶剂。

本发明的药物组合物为那些适用于肠给药如口服或直肠给药，透

皮给药，局部给药和肠胃外给药于包括人在内的哺乳动物，以便抑制组织蛋白酶活性并且用于治疗组织蛋白酶依赖性疾病，特别是发炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎和骨关节炎的组合物，所述组合物可含有单独存在的有效量的本发明药理学活性化合物，或所述化合物与一种或多种药用载体组合形式。

更具体地，该药物组合物包含抑制组织蛋白酶有效量的本发明化合物。

本发明具有药理学活性的化合物适用于生产包含与适用于肠内或非肠内应用的赋形剂或载体混合的有效量化合物的药物组合物。优选包含活性成分及以下成分的片剂和胶囊剂：a) 稀释剂，例如，乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸；b) 润滑剂，例如，硅石、滑石、硬脂酸、其镁盐和钙盐和/或聚乙二醇；对片剂而言，还可包括 c) 粘合剂，例如，硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯基吡咯烷酮；如果需要的话，还可加入 d) 崩解剂，例如，淀粉、琼脂、藻酸或其钠盐或泡腾混合物；和/或 e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。可注射组合物优选为等渗水溶液或悬浮液，栓剂优选由脂肪性乳液或悬浮液制得。所述组合物可进行杀菌处理和/或包含助剂，如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲液。此外，它们还可以含有其它有治疗价值的物质。所述组合物也可分别按照常规的混合、造粒或包衣方法制备并且包含约 0.1-75%、优选约 1-50% 活性成分。

片剂可按照本领域公知方法进行膜包衣或肠包衣。

适宜的透皮给药制剂包括有效量的本发明化合物和载体。优选的载体包括可吸收的药用溶剂以有助于通过患者的皮肤。例如，透皮装置为绷带形式，其包含衬背层，包含化合物和视具体情况而存在的载体的储库，视具体情况而存在的在延长时间内以受控速度和预定速度传送化合物至患者皮肤上的控速阻挡层，以及将该装置固定至皮肤上的部件。也可以采用骨架透皮制剂。

适用于局部如皮肤和眼给药的制剂优选为本领域公知的水溶液、软膏、霜剂或凝胶。这种制剂可包含增溶剂、稳定剂、增渗剂、缓冲剂和防腐剂。

药物制剂包含抑制组织蛋白酶有效量的上述本发明化合物，该化合物可以单独使用或与另一种治疗剂组合使用。

在与另一种活性成分组合使用时，本发明化合物可同时给药，或者在其它活性成分给药前或给药后给药，或者通过相同或不同的给药方式分别给药，或者以相同的药物制剂一起给药。给药的活性化合物的剂量取决于温血动物(哺乳动物)的种类、体重、年龄和个体条件，也取决于给药形式。对于约 50-70kg 的哺乳动物进行口服给药来说，其单位剂量可包含约 5-500mg 活性成分。

本发明也涉及采用本发明的化合物和其药用盐或药物组合物抑制哺乳动物组织蛋白酶如组织蛋白酶 B、K、L 和/或 S 和治疗组织蛋白酶依赖性疾病如本文所述的组织蛋白酶 B、K、L 和/或 S 依赖性疾病，例如发炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎和骨关节炎的方法。

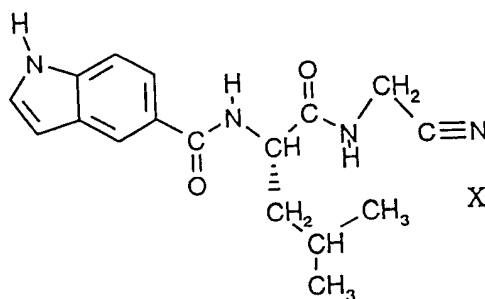
具体而言，本发明涉及选择性抑制哺乳动物体内组织蛋白酶活性的方法，该方法包括向需进行治疗的哺乳动物给药抑制组织蛋白酶有效量的本发明的化合物。

更具体地说，本发明涉及治疗哺乳动物体内类风湿性关节炎、骨关节炎和发炎(和上述其它疾病)的方法，其中包括向需进行治疗的哺乳动物给药相应有效量的本发明化合物。

下述实施例用于说明本发明，但并非构成对本发明的限定。温度为摄氏度。除非另有说明，所有的蒸发均在减压下进行，优选在约 15-100mmHg(=20-133 毫巴)下进行。终产物、中间体和原料的结构采用标准分析法确认，如微分析法和光谱特性(例如，MS、IR、NMR)。所采用的简写均是本领域常规简写。

实施例

实施例 1 制备式 X 的吡啶-4-基-C(O)-Leu-Gly(CN)



A. Fmoc-Leu-Gly(CN)

[1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸 9.H.-苄-9-基甲酯

将 Fmoc-亮氨酸 (0.27mmol) 和氨基乙腈盐酸盐 (32.4mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (300ml) 中并在冰盐中冷却。加入 HOBt (32.4mmol) 和 WSCD (32.4mmol)，将反应混合物在 4-25°C 下搅拌过夜。蒸出溶剂后，残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和碳酸氢钠、1N 盐酸和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，蒸出溶剂。硅胶色谱处理 (采用正己烷/乙酸乙酯=1/1 (v/v))，得到产物，收率为 90%，mp. 173-175°C，Rf=0.68 (氯仿: 甲醇: 乙酸=90:10:1)。

B. H-Leu-Gly(CN)

2-氨基-4-甲基戊酸氰基甲基-酰胺

将 Fmoc-Leu-Gly(CN) (18mmol) 溶解于 20% 哌啶的二甲基甲酰胺 (36ml) 中。将反应混合物在室温下搅拌 60 分钟。蒸出溶剂后，硅胶色谱处理 (采用正己烷、正己烷/乙酸乙酯=1/1 和 10% 甲醇的氯仿溶液)，得到产物，收率为 93%。

油，Rf=0.73 (正丙醇: 水: 乙酸乙酯: 氨=5:1:2:1)。

C. 吲哚-5-基-C(0)-Leu-Gly(CN)

将吲哚-5-基甲酸 (1.0eq.) 和 H-Leu-Gly(CN) (1.2eq.) 溶解于二甲基甲酰胺中，在冰-盐下冷却。加入 HOBt (1.2eq.) 和 WSCD (1.2eq.)，将反应混合物在 4-25°C 下搅拌过夜。在向反应混合物中加入乙酸乙酯后，有机层用饱和碳酸氢钠、1N 盐酸和盐水洗涤，用硫酸镁干燥和蒸发。进行硅胶色谱处理得到标题产物，收率为 70%。

mp. 201-204°C，Rf=0.39 (正己烷: 乙酸乙酯=1:2)

实施例 2 5-氨基-喹啉-2-甲酸[1-(氰基甲基氨基甲酰基)-3-甲基丁基]

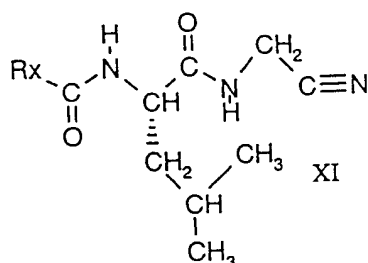
酰胺

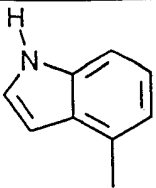
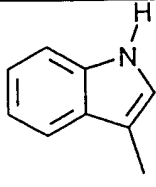
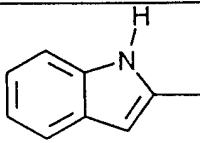
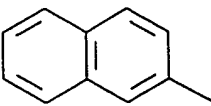
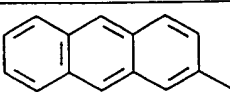
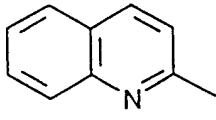
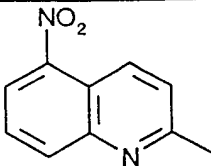
在室温下, 将 5-硝基-喹啉-2-甲酸[1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺 (0.35mmol) 溶解于四氢呋喃 (10ml) 和甲醇 (10ml)。向溶液中加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ aq* (7mmol), 将反应混合物回流加热 90 分钟。通过过滤分离出粗产物, 用硅胶色谱进行纯化 (采用 2% 甲醇的氯仿溶液), 得到产物, 收率为 33%。mp. 190-194°C, $R_f=0.60$ (正己烷: 乙酸乙酯=1:5)。*A. S. Kende 等, 《四面体通讯》, 25, 923-926, (1984)。

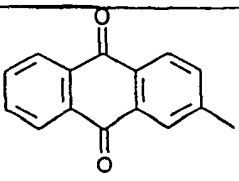
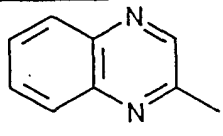
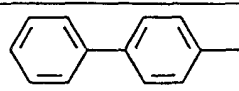
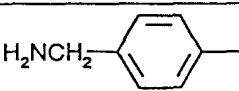
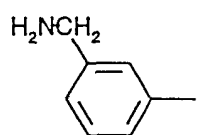
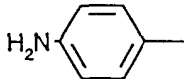
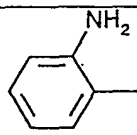
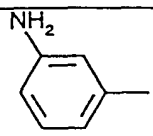
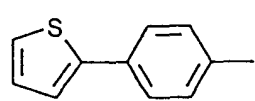
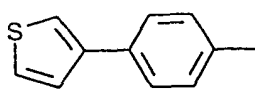
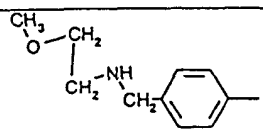
实施例 3 对-乙酰氨基甲基苯甲酰基-Leu-Glv (CN)

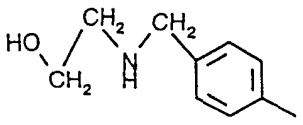
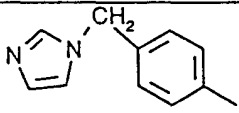
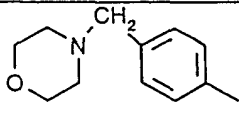
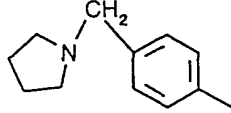
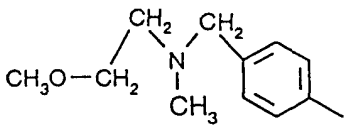
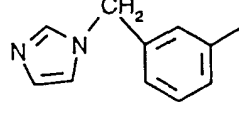
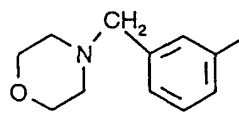
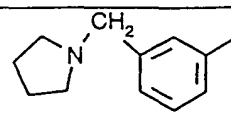
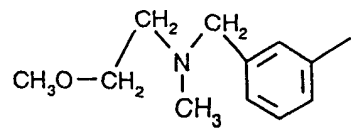
将对氨基甲基苯甲酰基-Leu-Gly (CN) (参见以下实施例 14) (0.33mmol) 和乙酸 (3.3mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (10ml) 中, 并在冰浴中冷却。加入 HOBt (0.4mmol) 和 WSCD (0.4mmol), 将反应混合物在 4-25°C 下搅拌过夜。在蒸出溶剂后, 残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和碳酸氢钠、1N 盐酸和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥和蒸发。向残余物中加入乙醚, 得到一种沉淀, 过滤收集沉淀, 再用乙醚从乙酸乙酯中沉淀, 得到产物, 收率为 32%。mp. 176-184.5°C, $R_f=0.24$ (氯仿: 甲醇=9:1)。

重复上述实施例所述过程, 并采用适当的原料和条件, 获得如表 1 所述的式 XI 的下述化合物。

表 1

实施例号	Rx	mp. (°C)	Rf (溶剂)
4		52-70	0.24 (正己烷 :AcOEt=1:1)
5		150-160	0.30 (正己烷 :AcOEt=1:2)
6		170-194	0.77 (正己烷 :AcOEt=1:2)
7		169-184.5	0.43 (正己烷 :AcOEt=1:1)
8		210-235.5	0.39 (正己烷 :AcOEt=1:1)
9		174.5-176.5	0.48 (正己烷 :AcOEt=1:2)
10		163-167	0.42 (正己烷 :AcOEt=1:1)

实施例号	Rx	mp. (°C)	Rf (溶剂)
11		234-242	0.43 (正己烷:AcOEt=1:1)
12		156-158.5	0.31 (正己烷:AcOEt=1:1)
13		191.5-199	0.45 (正己烷:AcOEt=1:1)
14		57-64	0.80 (正己烷:AcOEt=1:2)
15			0.31 (二氯仿:MeOH=7:3)
16		89-95	0.61 (正己烷:AcOEt=1:2)
17		223-224	0.23 (正己烷:AcOEt=1:2)
18		143-144	0.70 (正己烷:AcOEt=1:2)
19			0.33 (正己烷:AcOEt=1:1)
20			0.47 (正己烷:AcOEt=1:1)
21		122-126	0.18 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=9:1)

实施例号	Rx	mp. (°C)	Rf (溶剂)
22		油	0.17 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₃ =9:1)
23		248-250	0.35 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)
24		136-138	0.21 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=95:5)
25		225-227	0.10 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)
26		97-99	0.41 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)
27		164-168	0.27 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)
28		114-116	0.16 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=95:5)
29		<70	0.16 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)
30		89-91	0.19 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)

实施例 31

吡啶-2-甲酸{1-[(氟基-二甲基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-酰胺A. Fmoc-1-氨基环己烷甲酸

采用常规方法由 1-环己烷甲酸(7mmol), Fmoc-Cl(7.7mmol)和氢氧化钠(14mmol)制备标题化合物, 收率为 18%。Rf=0.17(正己烷:乙酸乙酯=1:2)。

B. Boc-2-氨基异丁酸酰胺

在-20°C 下, 将 28%氨水(66mmol)加至混合酸酐(采用常规方法由 22mmol Boc-2-氨基丁酸和 22mmol 氯代甲酸异丁酯制成)。将反应混合物在 4-25°C 搅拌过夜。在蒸出溶剂后, 残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和碳酸氢钠、1N 盐酸和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。粗产物用硅胶色谱纯化(采用正己烷/乙酸乙酯=1/1 和正己烷/乙酸乙酯=1/2), 得到产物, 收率为 31%。

mp. 168-177.5°C, Rf=0.41(氯仿:甲醇=9:1)。

C. 2-氨基丁酸酰胺盐酸盐

将 Boc-2-氨基异丁酸酰胺溶解于 4N 氯化氢的二噁烷溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 60 分钟。向溶液中加入乙醚, 得到白色沉淀, 通过过滤收集该沉淀, 收率为 91%。粗产物不经进一步纯化用于下一步的偶合反应。

Rf=0.28(正丙醇:水:乙酸乙酯:氨=5:1:2:1)。

D. Fmoc-1-氨基-环己烷甲酸(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)-酰胺

将 Fmoc-1-氨基环己烷甲酸(2.2mmol)和 2-氨基丁酸酰胺盐酸盐(2.2mmol)溶解于二甲基甲酰胺(30ml)中, 用冰-盐冷却。加入 HOBt(2.6mmol)和 WSCD(2.6mmol), 将反应混合物在 4-25°C 搅拌过夜。在蒸出溶剂后, 将残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和碳酸氢钠、1N 盐酸和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。粗产物用硅胶色谱纯化(采用正己烷/乙酸乙酯=1/4 和正己烷/乙酸乙酯=1/6), 得到产物, 定量收率。mp. 177.5-178.5°C, Rf=0.24(正己烷:乙酸乙酯=1:5)

E. Fmoc-1-氨基-环己烷甲酸(氟基-二甲基-甲基)-酰胺

在 4°C 下, 将亚硫酰氯 (2.6mmol) 加至 Fmoc-1-氨基-环己烷甲酸 (1-氨基甲酰基-1-甲基-乙基)-酰胺 (0.86mmol) 的二甲基甲酰胺 (10ml) 溶液中。将反应混合物在 4°C 下搅拌 2 小时, 加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。粗产物用硅胶色谱纯化 (采用正己烷/乙酸乙酯=3/1), 得到产物, 定量收率。

Rf=0.57 (正己烷:乙酸乙酯=1:1)。

F. 1-氨基-环己烷甲酸(氰基-二甲基-甲基)-酰胺

将 Fmoc-1-氨基-环己烷甲酸(氰基-二甲基-甲基)-酰胺 (2.1mmol) 溶解于 20% 吡啶的二甲基甲酰胺 (6.3ml) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 60 分钟。在蒸出溶剂后, 粗产物用硅胶色谱纯化 (采用正己烷、正己烷/乙酸乙酯=1/1 和 10% 甲醇的氯仿溶液), 得到产物, 收率为 31%, 油状物。

Rf=0.84 (正丙醇:水:乙酸乙酯:氨=5:1:2:1)

G. 吡啶-2-甲酸{1-[氰基-二甲基-甲基)-氨基甲酰基]-环己基}-酰胺

将 2-吡啶甲酸 (0.51mmol) 和 1-氨基-环己烷甲酸(氰基-二甲基-甲基)-酰胺 (0.61mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (15ml) 中, 在冰浴中冷却。加入 HOBt (0.61mmol) 和 WSCD 盐酸盐 (0.61mmol), 将反应混合物在 4-25°C 搅拌过夜。在蒸出溶剂后, 残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和碳酸氢钠、1N 盐酸和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。粗产物用硅胶色谱纯化 (采用正己烷/乙酸乙酯=4/1 和正己烷/乙酸乙酯=2/1), 得到产物, 收率为 71%。

mp. 200-202°C, Rf=0.55 (正己烷:乙酸乙酯=1:1)

实施例 32

合成 萘-2-甲酸[1-(氰基甲基)-氨基甲酰基]-2-甲基-丁基]-酰胺

A. 2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-戊酸氰基甲基-酰胺

将 N-叔丁氧羰基-异亮氨酸半水合物 (3g, 12.5mmol), HOBt (3.71g, 27.5mmol, 2.2eq.) 和氨基乙腈盐酸盐 (1.27g, 13.7mmol, 1.1eq.) 溶解于二甲基甲酰胺 (36ml) 中, 加入 WSCD (2.5ml, 13.7mmol,

1.1eq.)。在室温下搅拌 1 小时后,加入 4%碳酸氢钠溶液,混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用碳酸氢钠和稀盐酸洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发,得到产物,定量收率。

mp. 125-133.5°C, Rf=0.44(己烷:乙酸乙酯=1:1)

B. 2-氨基-3-甲基-戊酸氰基甲基-酰胺盐酸盐

将 2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-戊酸氰基甲基-酰胺 (2g, 7.4mmol) 溶解于 4N 氯化氢的二噁烷溶液中 (10ml)。在室温下经过 15 分钟后,蒸出溶剂得到产物,定量收率。粗产物不经进一步纯化用于下一步骤。

Rf(游离胺)=0.33(乙酸乙酯:甲醇=10:1)

C. 萘-2-甲酸[1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-2-甲基-丁基]-酰胺

将 2-萘甲酰氯 (255mg, 1.34mmol, 1.1eq.) 加至 2-氨基-3-甲基-戊酸氰基甲基-酰胺盐酸盐 (250mg, 1.22mmol) 和三乙胺 (0.42ml, 3.04mmol, 2.5eq.) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液中。在室温下经过 1 小时后,加入 1 N 盐酸,将反应混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。用硅胶色谱处理(己烷/乙酸乙酯 10/1-5/1,再用乙酸乙酯)得到产物,收率为 97%(381mg)。

mp. 203.5-207°C, Rf=0.44(己烷:乙酸乙酯=1:1)。

实施例 33 合成萘-2-甲酸[1-(1-氰基-3-甲基-丁基氨基甲酰基)-2-甲基-丁基]-酰胺

A. N-(萘-2-羧基)-异亮氨酸甲酯

将 L-异亮氨酸甲酯盐酸盐 (2.0g, 11.0mmol) 和三乙胺 (3.1ml, 22.0mmol, 2eq.) 溶解于二氯甲烷 (40ml) 中。将溶液在冰浴中冷却并加入 2-萘甲酰氯 (2.1g, 11.0mmol, 1eq.)。将反应混合物升温至室温,1 小时后加入 1N 盐酸。将混合物用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发得到产物,收率为 98%。

Rf=0.50(己烷:乙酸乙酯=2:1)

B. N-(萘-2-羧基)-异亮氨酸

将 N-(萘-2-羧基)-异亮氨酸甲酯 (3.14g, 10.5mmol) 在甲醇 (35ml) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (16.8ml, 1.6eq.) 的混合物中进行搅拌。在室温

下 3 小时后, 将混合物在 40℃ 下加热 1 小时。加入 1N 盐酸和盐水, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用硫酸镁干燥, 蒸发得到产物, 定量收率(部分差向异构化)。

Rf=0.32(己烷:乙酸乙酯=1:2)

C. (S)-1-氟基-3-甲基-丁基胺盐酸盐

将 (S)-N-叔丁氧羰基-1-氟基-3-甲基-丁基胺 (CAS 115654-59-6) (3.7g, 17.4mmol) 溶解于 4N 氯化氢的二噁烷溶液 (20ml) 中。在室温下 15 分钟后, 蒸出溶剂, 将残余物溶于乙醚中, 滤出固体, 真空干燥, 得到产物, 收率为 81%。

Rf(游离胺)=0.34(己烷:乙酸乙酯=1:1)

D. 萘-2-甲酸[1-(1-氟基-3-甲基-丁基氨基甲酰基)-2-甲基-丁基]-酰胺

将 N-(萘-2-羧基)-异亮氨酸 (250mg, 0.87mmol)、(S)-1-氟基-3-甲基-丁基胺 (143mg, 0.96mmol, 1.1eq.) 和 HOBt (260mg, 1.93mmol, 2.2eq.) 溶解于二甲基甲酰胺 (5ml) 中, 加入 WSCD (0.17ml, 0.96mmol, 1.1eq.)。在室温下搅拌 1 小时后, 加入 4% 碳酸氢钠溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用碳酸氢钠和稀盐酸洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。进行硅胶色谱处理 (己烷/乙酸乙酯 2/1), 得到产物, 收率为 68% (差向异构体的混合物)。

Rf=0.43(己烷:乙酸乙酯=2:1)

实施例 34 合成萘-2-甲酸[1-(1-氟基-3-甲基-丁基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

A. N-(萘-2-羧基)-亮氨酸

与制备 N-(萘-2-羧基)-异亮氨酸 (参见上述) 的过程类似, 由亮氨酸甲酯制备标题化合物, 收率为 98%。

Rf=0.34(己烷:乙酸乙酯=1:1)

B. 萘-2-甲酸[1-(1-氟基-3-甲基-丁基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

将 N-(萘-2-羧基)-亮氨酸 (250mg, 0.88mmol)、(S)-1-氟基-3-

甲基-丁基胺(143mg, 0.96mmol, 1.1eq.)和 HOBt(260mg, 1.93mmol, 2.2eq.)溶解于二甲基甲酰胺(5ml)中, 加入 WSCD(0.18ml, 0.97mmol, 1.1eq.)。在室温下搅拌 1 小时后, 加入 4%碳酸氢钠溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用碳酸氢钠和稀盐酸洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。用硅胶色谱处理(己烷/乙酸乙酯 2/1)得到产物, 收率为 79%(差向异构体的混合物)。

Rf=0.44(己烷:乙酸乙酯=2:1)

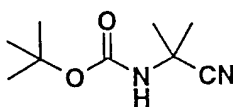
实施例 35 萘-2-甲酸{1-[1-氰基-2-(1H-吡啶-3-基)-乙基氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-酰胺

与实施例 22 的化合物类似, 制备标题化合物。采用对萘-2-甲酸[1-(1-氰基-3-甲基-丁基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺相同的过程使 N-(萘-2-羧基)-亮氨酸和 1-氰基-2-(1H-吡啶-3-基)-乙基胺(CAS 169545-97-5)反应, 在硅胶色谱处理(己烷/乙酸乙酯 1/1)(差向异构体的混合物)后, 得到产物, 收率为 36%。

Rf=0.59(己烷:乙酸乙酯=1:1)

实施例 36 萘-2-甲酸[1-(1-氰基-1-甲基-乙基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

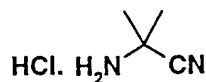
A. N-叔丁氧羰基-1-氰基-1-甲基-乙基胺



将 Boc-2-氨基异丁酸酰胺(4.58g, 22.6mmol)和三乙胺(7ml, 50mmol, 2.2eq.)溶解于 THF(100ml)中, 在 0℃下加入三氟乙酸酐(3.5ml, 25mmol, 1.1eq.)。将反应混合物在 0℃下搅拌 1 小时。将混合物浓缩, 加入水。有机层用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。粗产物用硅胶色谱纯化(采用正己烷/乙酸乙酯=20/1、10/1、5/1 和 1/1), 得到产物, 收率为 74%。

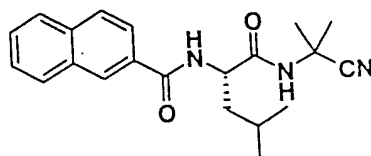
Rf=0.45(正己烷/乙酸乙酯=3/1)

B. 1-氰基-1-甲基-乙基胺盐酸盐



将 N-叔丁氧羰基-1-氰基-1-甲基-乙基胺 (3.09g, 16.8mmol) 溶解于二噁烷溶液 (15ml) 中, 在 0℃ 下加入 4N 盐酸-二噁烷 (25ml)。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 1.5 小时, 然后在室温下搅拌 1 小时。将混合物浓缩, 加入乙醚。将形成的白色沉淀物用乙醚洗涤, 干燥, 得到产物, 收率为 83%。粗产物不经进一步纯化即可用于下一步的偶合反应。
Rf=0.66 (正丙醇/水/乙酸乙酯/氨=5/1/2/1)

C. 萘-2-甲酸[1-(1-氰基-1-甲基-乙基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

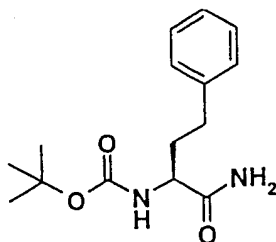


将 N-(萘-2-羧基)-亮氨酸 (279mg, 0.98mmol)、1-氰基-1-甲基-乙基胺盐酸盐 (137mg, 1.14mmol, 1.2eq.) 和 HOBt (297mg, 2.20mmol, 2.2eq.) 溶解于二甲基甲酰胺 (5ml) 中, 在 -10℃ 下加入 WSCD (0.2ml, 1.09mmol, 1.1eq.)。在 -10℃ 下搅拌 1.5 小时后, 加入 5% 碳酸氢钠溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。用硅胶色谱处理 (正己烷/乙酸乙酯=20/1、10/1、5/1、3/1 和 1/1) 得到产物, 收率为 8.7% (对映体混合物)。

Rf=0.54 (正己烷/乙酸乙酯=1/1)

实施例 37 萘-2-甲酸[1-(1-氰基-4-苯基-丙基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-酰胺

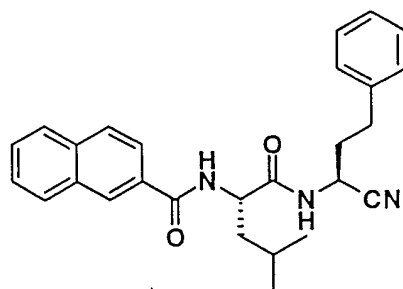
A. Boc-2-氨基-4-苯基-丁酸酰胺 Boc-Hph-CONH2



在 -10°C 下, 将 28%氨水(34mmol)加至混合酸酐(由 16.8mmol Boc-高苯基丙氨酸和 17.0mmol 氯代甲酸异丁酯按照常规方法制得)中。将反应混合物在室温下搅拌 4.5 小时。将混合物浓缩, 用饱和碳酸氢钠、1N 盐酸和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发, 得到产物, 定量收率。粗产物不经进一步纯化用于以后的反应。

$R_f=0.60$ (氯仿/甲醇=10/1)

以后, 与实施例 36 的步骤 A、B 和 C 类似, 制得标题化合物

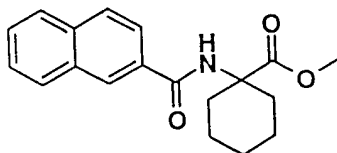


$R_f=0.81$ (正己烷/乙酸乙酯=1/1)

实施例 38

萘-2-甲酸[1-(1-氰基-4-苯基-丙基氨基甲酰基)-环己基]-酰胺

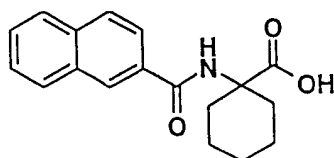
A. 萘-2-甲酸[(1-甲氧基羰基)-环己基]-酰胺



将 1-氨基-环己烷甲酸甲酯盐酸盐(1g, 5.2mmol)和三乙胺(1.44ml, 10.3mmol, 2eq.)溶解于二氯甲烷(15ml)中, 在 0°C 下加入 2-萘甲酰氯(1g, 5.2mmol, 1eq.)。将反应混合物在 $0-25^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时, 加入 1N 盐酸。混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。经硅胶色谱处理(正己烷/乙酸乙酯=10/1, 5/1, 3/1 和 1/1)得到产物, 收率为 93%。

$R_f=0.30$ (正己烷/乙酸乙酯=3/1)

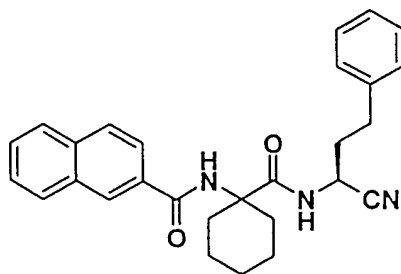
B. N-(2-萘甲酰基)-1-氨基-环己烷甲酸



以萘-2-甲酸[(1-甲氧羰基)-环己基]-酰胺作原料,类似于N-(萘-2-羧基)-异亮氨酸制得标题化合物,定量收率。产物不经进一步纯化即可用于下一步的偶合反应。

$R_f=0.60$ (氯仿/甲醇=10/1)

C. 萘-2-甲酸[1-(1-氰基-4-苯基-丙基氨基甲酰基)-环己基]-酰胺



将N-(2-萘甲酰基)-1-氨基-环己烷甲酸(67mg, 0.22mmol)、1-氰基-3-苯基丙基胺盐酸盐(47mg, 0.24mmol, 1.1eq.)和HOAt(65mg, 0.48mmol, 2.2eq.)溶解于二甲基甲酰胺(2ml)中,在 -10°C 下加入WSCD(0.044ml, 0.24mmol, 1.1eq.)。在 $0-25^{\circ}\text{C}$ 下搅拌过夜后,加入5%碳酸氢钠溶液,将混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,蒸发。经硅胶色谱处理(氯仿/丙酮=200/1和100/1)得到产物,收率为63%。

$R_f=0.73$ (氯仿/丙酮=9/1)

实施例 39

1. H.-吡啶-5-甲酸[1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-酰胺

将1-氨基-环己烷甲酸氰基甲基-酰胺(136mg, 0.50mmol)、吡啶-5-甲酸(80mg, 0.50mmol, 1.0eq.)和HOBt(74mg, 0.55mmol, 1.1eq.)溶解于二甲基甲酰胺(5ml)中,加入WSCD(0.10ml, 0.55mmol, 1.1eq.)。在室温下搅拌20小时后,加入4%碳酸氢钠溶液,混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用碳酸氢钠洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。经硅胶色谱处理(己烷/乙酸乙酯 2/1, 然后乙酸乙酯)得到产物,收率为20%。

$R_f=0.31$ (己烷/乙酸乙酯=3/1)

实施例 40 合成 N-[1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-咪唑-1-基甲基-苯甲酰胺

A. Boc-1-氨基环己烷甲酸

按照常规方法由 1-环己烷甲酸(140mmol), Boc₂O(154mmol)和碳酸钠(140mmol)于 200ml 二噁烷和 100ml 水中制得标题化合物。Mp. 157-161°C; Rf=0.23(二氯甲烷/甲醇=95:5)

B. Boc-1-氨基环己烷甲酸(1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-酰胺

将 Boc-1-氨基环己烷甲酸(40mmol)、HOBt(40mmol)和 WSCD(42mmol)溶解于二甲基甲酰胺(75ml)中,并在室温下搅拌 15 分钟。将 2-氨基乙腈盐酸盐(40mmol)和三乙胺(40mmol)悬浮于 DMF(25ml)中,并加至反应混合物中,将反应混合物在 25°C 搅拌过夜。在蒸出溶剂后,残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、10%柠檬酸、盐水、碳酸氢钠、盐水洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。将残余物悬浮于乙醚中,滤出固体并干燥(真空)。获得 7.35g 的白色粉末, mp. 160-162°C, Rf=0.28(正己烷:乙酸乙酯=1:1)。

C. 1-氨基-环己烷甲酸(1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-酰胺盐酸盐

在室温下,将 HCl 的乙醚(3-4N, 50ml)溶液加至 Boc-1-氨基-环己烷-甲酸(1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-酰胺(33mmol)的 THF(50ml)溶液中,搅拌过夜。用冰浴将反应混合物冷却至 0-4°C,滤出固体,用乙醚洗涤。干燥白色结晶(真空)。Mp. 205-209°C; Rf=0.45(二氯甲烷/甲醇=9:1)。

D. N-[1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-溴甲基-苯甲酰胺

将 4-溴甲基-苯甲酸(2.3mmol)悬浮于二氯甲烷(7ml)中,并冷却至 0-5°C。加入氯烯胺(Chlorenamine)(2.3mmol),将混合物在 0-5°C 下搅拌 45 分钟。在低温下加入 1-氨基-环己烷甲酸(1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-酰胺盐酸盐(2.3mmol)和 N-乙基二异丙基-胺(4.6mmol)的二氯甲烷(7ml)溶液。将混合物在 0-5°C 下搅拌 2 小时,并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷(40ml)稀释,用水洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。将残余物悬浮于乙醚中,滤出固体。粗产物用硅胶色

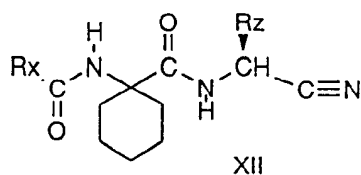
谱纯化(采用二氯甲烷/甲醇=97:3)。收集包含纯产物的馏分, 蒸发。将残余物悬浮于乙醚中, 滤出固体。获得白色粉末, mp. 194-196°C, Rf=0.38(二氯甲烷/甲醇=95:5)。

E. N-[1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-咪唑-1-基甲基-苯甲酰胺

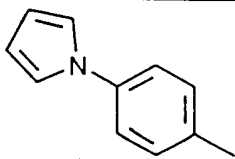
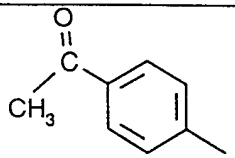
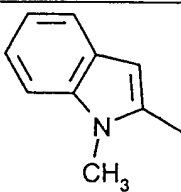
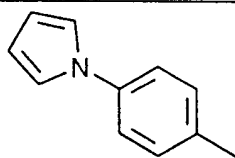
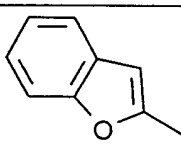
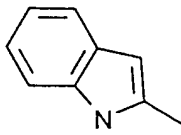
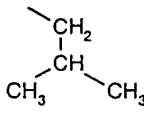
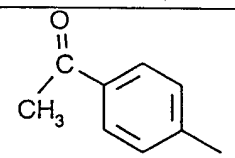
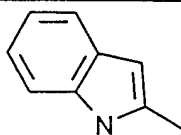
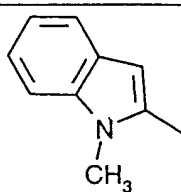
将 N-[1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-环己基]-4-溴甲基-苯甲酰胺 (0.34mmol) 溶解于 THF (2ml) 中, 加入咪唑-钠 (0.41mmol), 将反应混合物在室温下搅拌过夜。在蒸出溶剂后, 残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。将残余物悬浮于乙醚中, 滤出固体。粗产物用硅胶色谱纯化(采用二氯甲烷/甲醇=9:1)。收集包含纯产物的馏分, 蒸发。将残余物悬浮于乙醚中, 滤出固体。获得白色粉末, mp. 194-196°C, Rf=0.28(二氯甲烷/甲醇=9:1)。

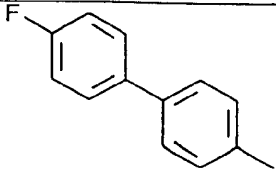
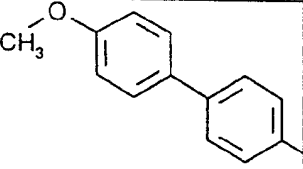
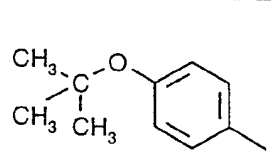
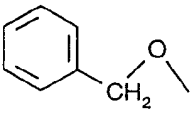
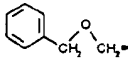
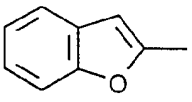
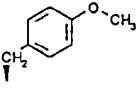
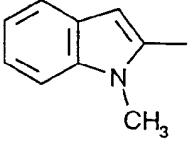
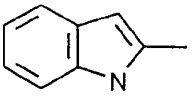
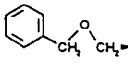
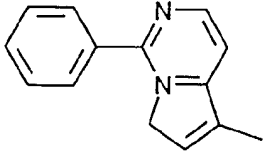
重复上述实施例 40 的过程, 采用适宜的原料和反应条件, 获得如下表 2 所示的式 XII 化合物。

表 2



实施例号	R _x	R _z	mp. (°C)	R _f (溶剂) MS(M+1)
41				0.26 (己烷 /EtOAc = 3/1)
42				0.50 (己烷 /EtOAc = 1/1)
43		H	126-128	0.19 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)
44		H	162-165	0.27 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)
45		H	147-149	0.24 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)
46				0.26 (己烷 /EtOAc = 3/1)
47	"			0.50 (己烷 /EtOAc = 1/1)
48		H		0.31 (己烷 /EtOAc = 3/1)
49				

50		"		0.42 (正己烷 /EtOAc =2/1)
51		"		0.42 (正己烷 /EtOAc =2/1)
52		"		0.42 (正己烷 /EtOAc =2/1)
53		H		0.69 (EtOAc)
54		"		0.69 (EtOAc)
55				0.58 (正己烷 /EtOAc = 1/1)
56		H		0.47 (EtOAc)
57		H		0.72 (EtOAc)
58		"		0.73 (EtOAc)

59		"		0.66(EtOAc)
60		"		0.66 (EtOAc)
61		"		0.67 (EtOAc)
62				0.24 (甲苯 / 丙酮 7/3) 436
63			1199-201	446
64		"	184-185	459
65		"		0.14(CH2Cl2/MeOH 10/0.2) 445
66	"			0.54 (石油醚 /EtOAc 1/1)
67		"	154-155	522

实施例 68 合成 N-{1-[(氰基-二甲基-甲基)-氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-4-咪唑-1-基甲基-苯甲酰胺

A. {1-[(氰基-二甲基-甲基)-氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁酯

将 Boc-Leu-OH(62mmol)、HOBt(62mmol)和 WSCD(62mmol)溶解于二甲基甲酰胺(150ml)中,在室温下搅拌 15 分钟。将 2-氨基-2-甲基-丙酰胺盐酸盐(62mmol)和三乙胺(62mmol)悬浮于 DMF(25ml)中,并将其加至反应混合物中,将反应混合物在 25℃下搅拌过夜。在蒸出溶剂后,残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、10%柠檬酸、盐水、碳酸氢钠和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。将残余物悬浮于乙醚中,滤出固体并干燥(真空)。获得 14.78g 白色粉末, mp. 182-184℃, Rf=0.39(二氯甲烷/甲醇=9:1)。

B. {1-[(氰基-二甲基-甲基)-氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁酯

将 {1-[(氰基-二甲基-甲基)-氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁酯(47mmol)溶解于 THF(150ml)中,冷却至-10℃。在-10℃下加入三氟乙酸酐(56mmol)和三乙胺(94mmol),经 2 小时将搅拌中的混合物缓慢地升温至 0℃。在蒸出溶剂后,残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。残余物悬浮于乙醚/戊烷中,滤出固体并干燥(真空)。得到 9.93g 白色粉末, mp. 166-168℃, Rf=0.55(正己烷:乙酸乙酯=1:1)。

C. 2-氨基-4-甲基-戊酸(氰基-二甲基-甲基)-酰胺

将 {1-[(氰基-二甲基-甲基)-氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-氨基甲酸叔丁酯(19mmol)溶解于乙酸乙酯中,乙酸乙酯中含有 HCl(3-4N, 无水),将混合物在室温下搅拌过夜。在蒸出溶剂后,粗产物用硅胶色谱纯化(采用二氯甲烷/甲醇=9:1)。收集包含纯产物的馏分,蒸发。获得 2.3g 黄色油, Rf=0.36(二氯甲烷/甲醇=9:1)。

D. N-{1-[(氰基-二甲基-甲基)-氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-4-溴甲基-苯甲酰胺

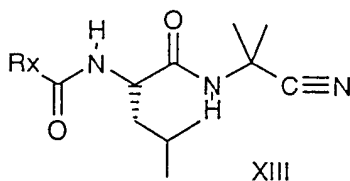
将 4-溴甲基苯甲酸 (4.1mmol)、HOBt (4.1mmol) 和 WSCD 盐酸盐 (4.1mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (7ml) 中, 搅拌 10 分钟。将 2-氨基-4-甲基-戊酸 (氰基二甲基-甲基)-酰胺 (4.1mmol) 加入 DMF (3ml) 中, 将反应混合物在室温下搅拌过夜。在蒸出溶剂后, 残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、10%柠檬酸、盐水、碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。将粗产物悬浮于乙醚中, 滤出固体并干燥(真空)。获得白色粉末, mp. 185-187°C, Rf=0.43 (正己烷:乙酸乙酯=1:1)。

E. N-{1-[(氰基-二甲基-甲基)-氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-4-咪唑-1-基甲基-苯甲酰胺

将 N-{1-[(氰基-二甲基-甲基)-氨基甲酰基]-3-甲基-丁基}-4-溴甲基-苯甲酰胺 (0.18mmol) 溶解于 THF (1ml) 中, 加入咪唑-钠 (0.41mmol), 将反应混合物在室温下搅拌过夜。在蒸出溶剂后, 残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。获得一种油状物, Rf=0.44 (二氯甲烷/甲醇=9:1)。

重复实施例 68 所述过程, 采用适宜的原料和条件, 获得如下表 3 所示的式 XIII 化合物。

表 3



实施例号	Rx	收率 (%) (步骤B)	mp. (°C)	Rf (溶剂)
69		58	135-137	0.29 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)
70		51	160-162	0.16 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)
71		44	186-188	0.23 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)

实施例 72 N-[1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基硫烷基)-苯甲酰胺

A. 4-(2-氯乙基硫烷基)-苯甲酸

将 4-巯基苯甲酸 (65mmol) 和 1-溴-2-氯-乙烷 (71mmol) 溶解于丙酮 (120ml) 中, 加入粉末碳酸钾 (71mmol)。将混合物升温至 40°C 并搅拌 7 小时。在蒸出溶剂后, 残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。将粗产物悬浮于乙醚中, 滤出固体并干燥(真空)。获得 7.8g 白色粉末, mp. 142-144°C, Rf=0.37 (二氯甲烷/甲醇=9/1)。

B. 4-(2-氯乙基硫烷基)-苯甲酰基-Leu-Gly(CN)

将 4-(2-氯乙基硫烷基)-苯甲酸 (18.5mmol)、HOBt (18.5mmol) 和 WSCD 盐酸盐 (19.4mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (50ml) 中, 并搅拌 15 分钟。加入 H-Leu-Gly((CN) (18.5mmol), 将反应混合物在室温下搅拌过夜。在蒸出溶剂后, 残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、10%柠檬酸、盐水、碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在蒸出溶剂后, 粗产物用硅胶色谱纯化(采用二氯甲烷/甲醇=95:5)。收集包含纯产物的馏分, 蒸发。将产物悬浮于乙醚中, 滤出固体, 干燥(真空)。获得 3.15g 黄色粉末。mp. 108-110°C, Rf=0.33 (正己烷:乙酸乙酯=1:1)。

C. N-[1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基硫烷基)-苯甲酰胺

将 4-(2-氯乙基硫烷基)-苯甲酰基-Leu-Gly(CN) (1.36mmol) 溶解于 DMF (2ml) 中, 加入吡咯烷 (3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 8 小时, 然后加入催化量的碘化钾, 再在 50°C 下搅拌过夜。在蒸出溶剂后, 残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。粗产物进行硅胶柱色谱处理, 用二氯甲烷/甲醇=93:7 洗脱, 得到产物, 收率为 24%, Rf=0.12 (二氯甲烷/甲醇=95:5)。

实施例 73 合成 N-[1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基磺酰基)-苯甲酰胺

A. 4-(2-氯乙基磺酰基)-苯甲酸

将 4-(2-氯乙基磺烷基)-苯甲酸(18.4mmol)悬浮于二氯甲烷(60ml)中并冷却至-10℃。将间氯过苯甲酸(38.6mmol)滴加至二氯甲烷(60ml)中,将混合物在-10℃下搅拌 3 小时。混合物用二氯甲烷(100ml)稀释,加入 5%硫代硫酸钠水溶液,将混合物剧烈搅拌。将混合物萃取,用水洗涤,用硫酸钠干燥,蒸发。粗产物用乙酸乙酯重结晶,滤出固体并干燥(真空)。获得 2.19g 白色粉末, mp. 142-144℃, Rf=0.37(二氯甲烷/甲醇=9:1)。

B. 4-(2-氯乙基磺酰基)-苯甲酰基-Leu-Gly(CN)

将 4-(2-氯乙基磺酰基)-苯甲酸(8.8mmol)、HOBt(8.8mmol)和 WSCD 盐酸盐(8.8mmol)溶解于二甲基甲酰胺(25ml)中,搅拌 15 分钟。加入 H-Leu-Gly(CN)(18.5mmol),将反应混合物在室温下搅拌过夜。在蒸出溶剂后,残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、10%柠檬酸、盐水、碳酸氢钠和盐水洗涤,用硫酸镁干燥。在蒸出溶剂后,粗产物用硅胶色谱纯化(采用二氯甲烷/甲醇=95:5)。收集包含纯产物的馏分,蒸发。将产物悬浮于乙醚,滤出固体并干燥(真空)。获得 0.3g 白色粉末, Rf=0.25(二氯甲烷/甲醇=95:5)。

C. N-[1-(氰基甲基-氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基磺酰基)-苯甲酰胺

将 4-(2-氯乙基磺酰基)-苯甲酰基-Leu-Gly(CN)(0.4mmol)溶解于吡咯烷(1ml)中。将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。在蒸出溶剂后,残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。粗产物进行硅胶柱色谱处理,用二氯甲烷/甲醇=95:5 洗脱,得到产物,收率为 43%, Rf=0.30(二氯甲烷/甲醇=95:5)。

实施例 74 合成 N-[1-(1-氰基-3-甲基-丁基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-4-咪唑-1-基甲基-苯甲酰胺

A. Boc-Leu-Leu-NH2

将 Boc-Leu-Leu-OH (Bachem, 43.6mmol) 溶解于 THF (250ml) 中, 加入 N-甲基吗啉 (43.6mmol)。将混合物冷却至 -20°C , 滴加入氯代甲酸异丁酯 (43.6mmol)。将混合物搅拌 10 分钟, 然后, 在 -20°C 加入 25% 氨的水溶液 (52.3mmol)。在 -20°C 至 -10°C 下, 将混合物搅拌 3 小时。在蒸出溶剂后, 残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。将粗产物悬浮于乙醚中, 滤出固体并干燥(真空)。获得 14.2g 白色粉末, mp. $155-156^{\circ}\text{C}$, $R_f=0.5$ (二氯甲烷/甲醇=9:1)。

B. Boc-Leu-Leu(CN)

将 Boc-Leu-Leu-NH₂ (41mmol) 悬浮于 THF (200ml) 中, 在 -5°C 下加入三乙胺 (83mmol) 和三氟乙酸酐 (41mmol)。在 -5°C 下, 将混合物搅拌 2 小时。在蒸出溶剂后, 残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。获得黄色油, $R_f=0.59$ (正己烷:乙酸乙酯=2:1), 无需进一步纯化即可脱保护(步骤 C)。

C. H-Leu-Leu(CN)

将 Boc-Leu-Leu(CN) (41mmol) 溶解于 THF (50ml) 中, 在室温下加入氯化氢的乙醚 (50ml, 3-4N, 无水) 溶液。将混合物搅拌过夜。在蒸出溶剂后, 将残余物溶解于甲醇和氨的甲醇溶液 (40ml, 3-4N, 无水), 滤出固体。将滤液蒸发, 粗产物进行硅胶色谱纯化(采用二氯甲烷/甲醇=95:5)。收集包含纯产物的馏分, 蒸发。获得 5.07g 黄色油状物, $R_f=0.43$ (二氯甲烷/甲醇=9:1)。

D. 4-溴甲基苯甲酰基-Leu-Leu(CN)

将 4-溴甲基苯甲酸 (6.67mmol)、HOBt (6.67mmol) 和 WSCD 盐酸盐 (7.0mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (15ml) 中, 搅拌 15 分钟。加入 H-Leu-Leu(CN) (6.67mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 2.5 小时。在蒸出溶剂后, 残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、10%柠檬酸、盐水、碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在蒸出溶剂后, 粗产物用硅胶色谱纯化(采用二氯甲烷/甲醇=97:3)。收集包含纯产物的馏分, 蒸发。获得 1.74g 黄色油状物, $R_f=0.59$ (二氯甲烷/甲醇=95:5)。

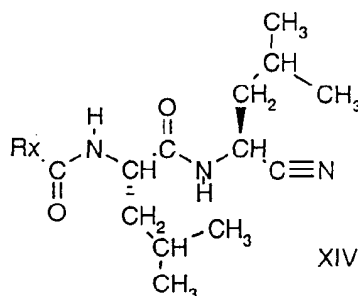
E. N-[1-(1-氰基-3-甲基-丁基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-4-咪唑-

1-基甲基-苯甲酰胺

将 4-溴甲基苯甲酰基-Leu-Leu(CN) (1.23mmol) 溶解于 THF (5ml) 中, 加入咪唑-钠 (1.48mmol), 将反应混合物在室温下搅拌过夜。在蒸出溶剂后, 残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。粗产物用硅胶色谱纯化 (采用二氯甲烷/甲醇=95:5)。收集包含纯产物的馏分, 蒸发。将产物悬浮于乙醚中, 滤出固体并干燥 (真空)。获得白色粉末, mp. 100-103°C, Rf=0.36 (二氯甲烷/甲醇=9:1)。

重复实施例 74 所述过程, 采用适宜的原料和条件, 获得如下表 4 所示的式 XIV 化合物。

表 4



实施例号	Rx	收率 (%) (步骤B)	mp. (°C)	Rf (溶剂)
75		45	-	0.17 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=95:5)
76		51	-	0.23 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)
77		64	-	0.31 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)

实施例 78 [1-(2-苄氧基-1-氰基-乙基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸苄酯

A. 3-苄氧基-2-(2-苄氧羰基氨基-4-甲基-戊酰基氨基)-丙酸

向 0.975g H-Ser(OBzl)-OH 在 5ml 二氯甲烷中的悬浮液中加入 1.52ml 三甲基氯代硅烷。在室温下经过 10 分钟后,加入 0.98ml N,N-二异丙基乙基胺和 1.81g 苄氧基亮氨酸 N-羧基琥珀酰亚胺酯。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时,用乙酸乙酯稀释。乙酸乙酯用饱和氯化铵水溶液洗涤一次,再用水洗涤一次,然后用硫酸钠干燥,除去溶剂,将残余物用乙醚进行结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.30 (m, 10H), 6.83 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 1.46 - 1.79 (m, 3H), 0.92 (d, 6H).

B. [1-(2-苄氧基-1-氨基甲酰基-乙基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸苄酯

在 -15°C 下,向 0.980g 3-苄氧基-2-(2-苄氧羰基氨基-4-甲基-戊酰氨基)丙酸和 0.25ml N-甲基吗啉于 12ml 四氢呋喃的溶液中滴加 0.3ml 氯代甲酸异丁酯。将反应混合物在 -15°C 下搅拌 10 分钟,然后在 5 分钟内滴加 4ml 氨水(25%)。将反应混合物搅拌 15 分钟,用乙酸乙酯稀释。乙酸乙酯用饱和氯化铵溶液洗涤一次,再用水洗涤一次,然后用硫酸钠干燥,除去溶剂,将残余物用乙醚研制。

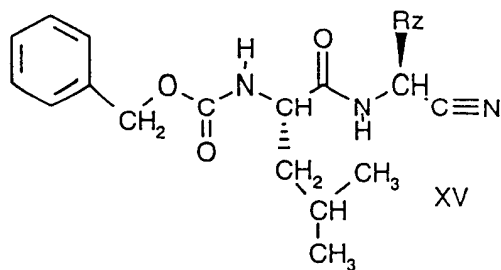
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.38 (m, 10H), 6.87 (d, 1H), 6.60 (m (br.), 1H), 5.41 (m (br.), 1H), 5.12 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.20 - 3.92 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 1.70 - 1.41 (m, 3H), 0.90 (d, 6H).

C. [1-(2-苄氧基-1-氨基-乙基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸苄酯

在 -5°C 下,将 0.3ml 三氟乙酸酐滴加至 0.9g [1-(2-苄氧基 1-氨基甲酰基-乙基氨基甲酰基)-3-甲基-丁基]-氨基甲酸苄酯和 0.6ml 三乙胺在 15ml 四氢呋喃的溶液中。将反应混合物在 -5°C 搅拌 3 小时,然后在室温下搅拌 12 小时。然后,将反应混合物倒入水中,水层用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层用水洗涤一次,再用盐水洗涤一次,然后用硫酸钠干燥,除去溶剂,残余物用乙醚/己烷进行结晶。Mp.: $126-127^\circ\text{C}$.

以与实施例 78 的化合物类似的方式制备下表 5 所示的式 XV 化合物。

表 5



实施例号	Rz	mp. (°C) MS (M+1)
79		100-101°
80		157-158°
81		157-158°
82		159-161°
83		106-107°
84		126-127° 424
85		144-146 438

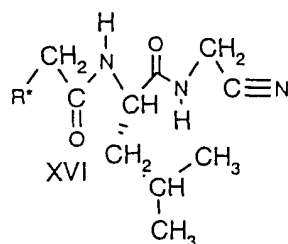
实施例 86

2-[2-(4-氯-苯基氨基)-乙酰基氨基]-4-甲基-戊酸氰基甲基-酰胺

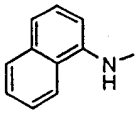
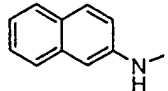
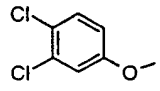
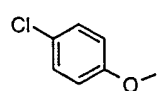
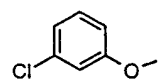
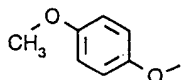
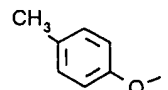
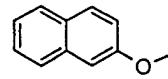
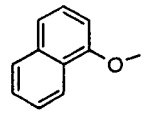
将(4-氯-苯基氨基)-乙酸(0.5g)和H-Leu-Gly(CN)盐酸盐(0.55g)溶解于二甲基甲酰胺(4ml)中。加入HOBt(0.44g)、WSCD盐酸盐(0.54g)、三乙胺(0.37ml),将反应混合物搅拌18小时。在蒸出溶剂后,残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用10%柠檬酸、盐水、碳酸氢钠和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。粗产物在乙醚中浆化,滤出固体并干燥(真空),得到白色粉末, mp. 131-134°C.

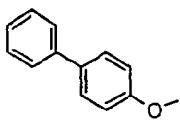
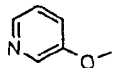
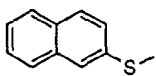
重复上述实施例86所述的过程,采用适宜的原料和条件,获得如下表6所示的式XVI化合物。

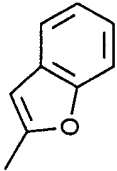
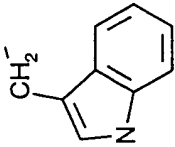
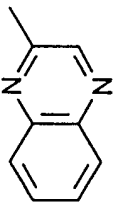
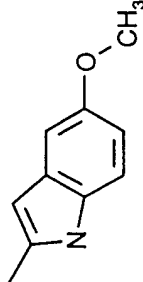
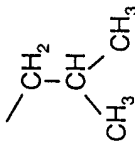
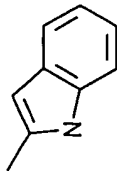
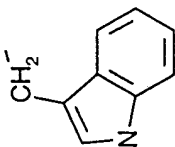
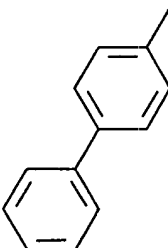
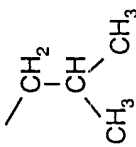
表 6

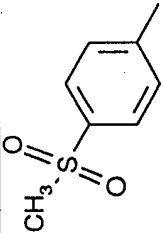
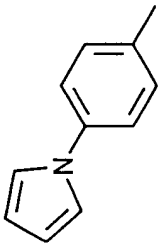
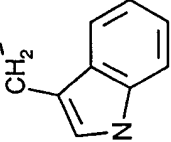
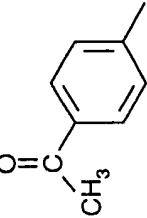
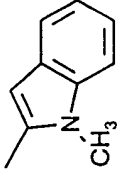
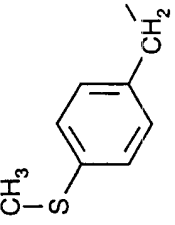
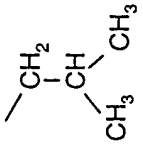


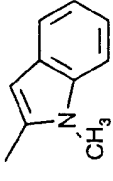
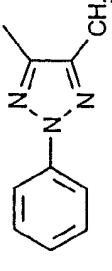
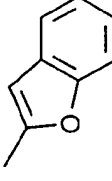
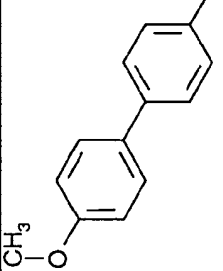
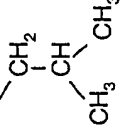
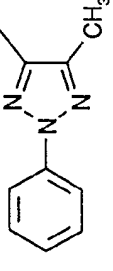
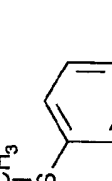
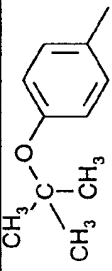
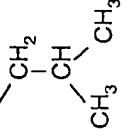
Exampl	R*	mp. (°C)	Rf (溶剂)
87		泡沫	0.32 (CH2Cl2/MeOH=95:5)
88		110-115	
89		泡沫	0.30 (CH2Cl2/MeOH=95:5)
90		130-133	

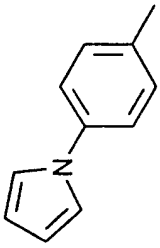
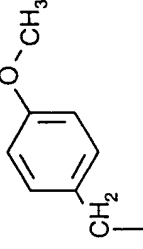
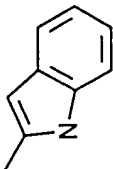
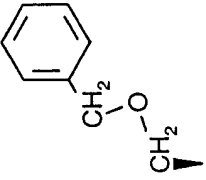
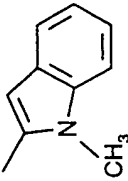
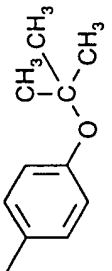
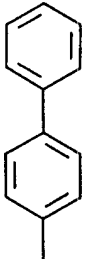
实施例号	R*	mp. (°C)	Rf (溶剂)
91		无定形	0.42 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH= 95:5)
92		131-133	
93		108-110	
94		树脂状	0.43 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH= 95:5)
95		77-79	
96		Oil	
97		树脂状	0.53 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH= 95:5)
98		泡沫	0.47 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH= 95:5)
99		143-146	

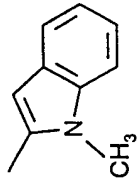
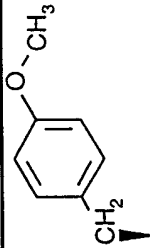
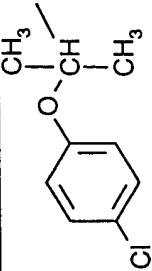
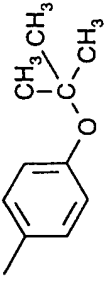
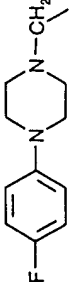
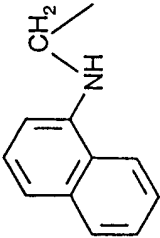
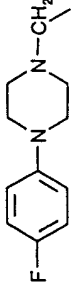
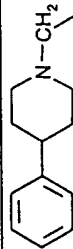
实施例号	R*	mp. (°C)	Rf (溶剂)
100		119-121	
101		树脂状	0.26 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH= 95:5)
102		146-149	

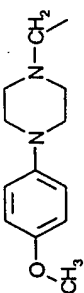
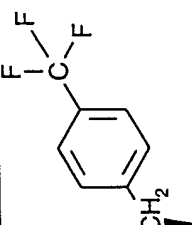
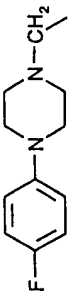
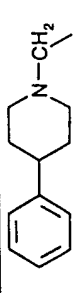
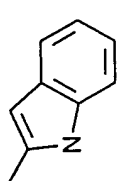
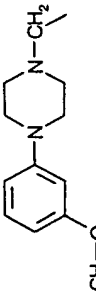
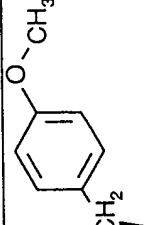
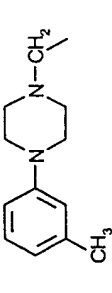
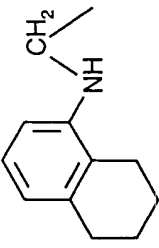
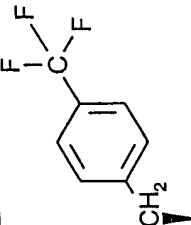
105		"			0.52(正己烷 /EtOAc =1/1)
106		"	"		0.45(<i>n</i> -hexane/EtOAc =1/1)
107		"			0.30(正己烷 /EtOAc =3/1)
108		"	"		0.40(正己烷 /EtOAc =2/1)
109	"	"			0.24(正己烷 /EtOAc =4/3)
110		"			0.36(正己烷 /EtOAc =2/1)

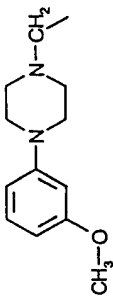
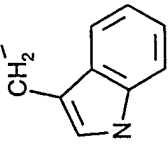
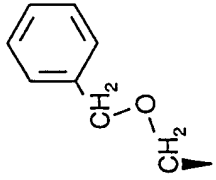
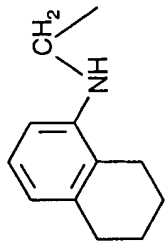
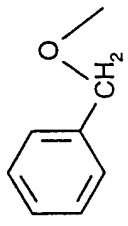
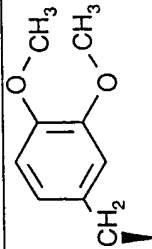
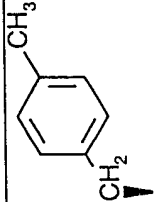
111		"	"	"	0-17 (正己烷/EtOAc = 1/1)
112		"	"	"	0.27 (正己烷/EtOAc = 1/1)
113		"	H	"	0.45 (EtOAc)
114		"	"	"	0.58 (EtOAc)
115		"	"	"	0.28 (正己烷/EtOAc = 1/1)
116		"		"	0.46 (正己烷/EtOAc = 1/1)

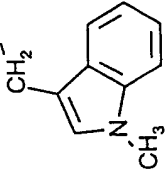
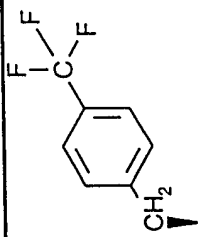
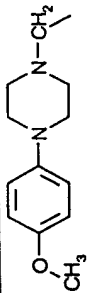
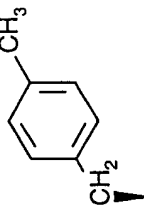
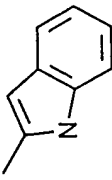
117		"	"	"	0.41 (正己烷 /EtOAc = 2/1)
118		"	"	H	0.79 (EtOAc)
119		"	"	"	0.74 (EtOAc)
120		"	"		0.52 (正己烷 /EtOAc = 1/1)
121		"	"	"	0.60 (正己烷 /EtOAc = 1/1)
122		"	"	H	0.60 (EtOAc)
123		"	"		0.54 (正己烷 /EtOAc = 1/1)

124	"	"	H		0.26 (正己烷 /EtOAc = 1/1)
125		"			0.41 (正己烷 /EtOAc = 1/1)
126		"	"		0.43 (正己烷 /EtOAc = 1/1)
127	"	"		151-152	433
128		"	"	137-138	447
129		"	"		0.65 (甲苯 / 丙酮 7/3) 466
130		"	"	163-165	470

131		"		214-215	447
132		"	"		0.66 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 10/0.5) 487
133		"	"	176-178	466
134		"	"	106-110	522
135		"	"		0.46 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 10/0.5) 477
136		"	"		0.51 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 10/0.5) 510
137		"	"		0.26 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 10/0.5) 491

138		"		121-126	560
139		"	"	141-143	548
140		"	"	233-234	529
141		"	"	199-202	471
142		"		122-126	522
143		"	"		0.40 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 10/0.5) 506
144		"		131-133	515

145		"	"	114-115	560
146		"	"	180-182	485
147	"	"		129-133	447
148		"	"		0.50 (甲苯 : EtOH 9/1) 477
149		"		145-146	454
150	"	"		152-153	408

151		"		210-211	499
152		"		148-149	506
153		"	"	236-237	417

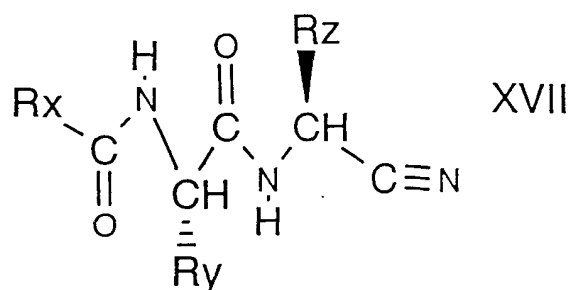
实施例 1-153 的化合物通常为组织蛋白酶 K 的选择性抑制剂, 其抑制人组织蛋白酶 K 的 IC_{50} 值通常为约 100 至约 1nM 或更小, 例如约 0.5nM。

具有代表性的化合物, 例如上述实施例中所述的化合物抑制组织蛋白酶 K 的 IC_{50} 值通常小于 1 至约 100nM, 例如, 在上述实验中测试时, 抑制组织蛋白酶 K 的 IC_{50} 值比其抑制组织蛋白酶 L 和组织蛋白酶 S 的 IC_{50} 值至少小 10 至约 1000 倍。

本发明的组织蛋白酶 K 选择性化合物特别适用于预防或治疗各种原因的骨质疏松症(例如, 少年期、绝经期、绝经后、创伤后、由老年引起的或由皮质类固醇治疗或失活引起的骨质疏松症)。

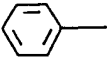
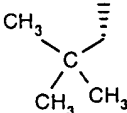
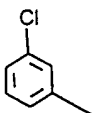
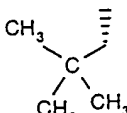
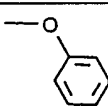
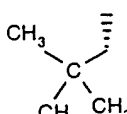
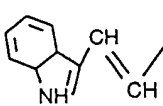
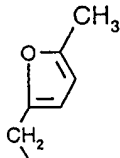
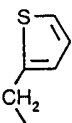
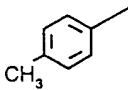
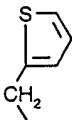
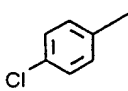
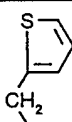
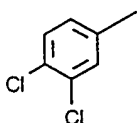
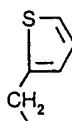
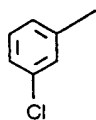
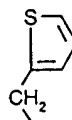
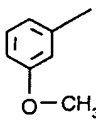
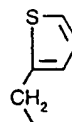
采用适宜的原料和反应条件重复如上实施例所述的过程, 获得如下表 8、9 和 10 所示的式 XVII 化合物。

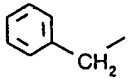
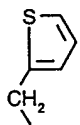
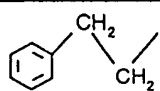
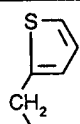
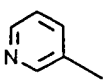
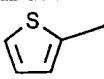
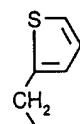
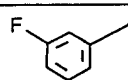
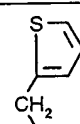
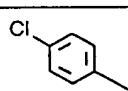
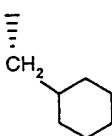
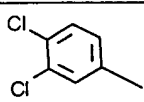
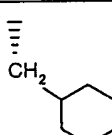
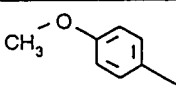
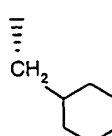
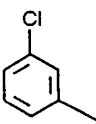
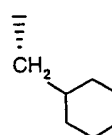
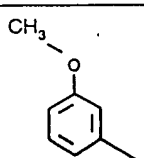
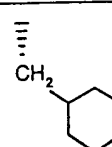
表 8

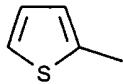
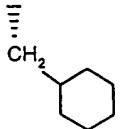
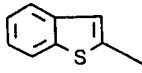
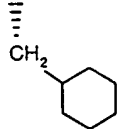
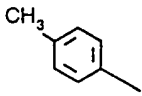
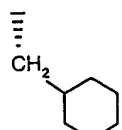
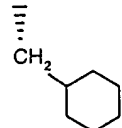
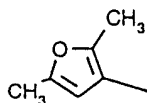
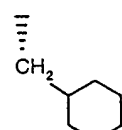
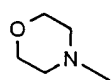
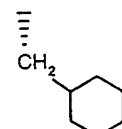
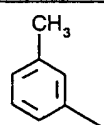
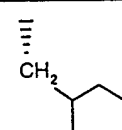
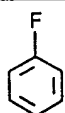
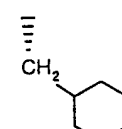
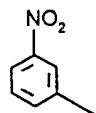
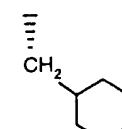


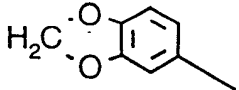
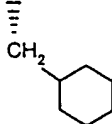
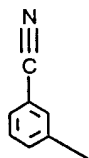
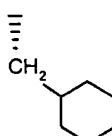
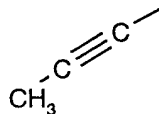
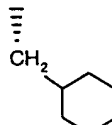
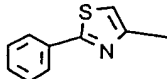
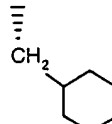
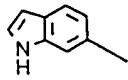
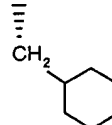
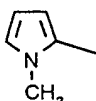
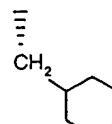
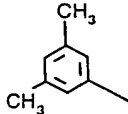
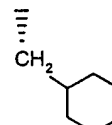
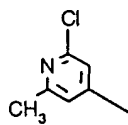
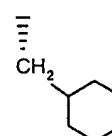
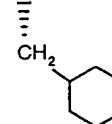
实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1) Rf (溶剂)
154			H	169-170	574 (M-1)
155			H		0.80(<i>n</i> - 己烷 /Et OAC=1/1)

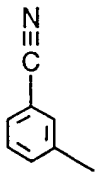
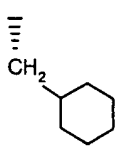
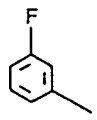
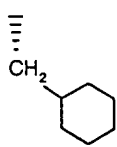
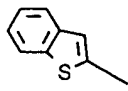
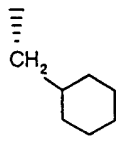
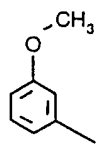
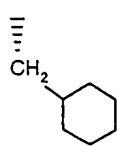
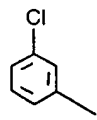
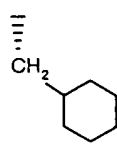
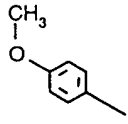
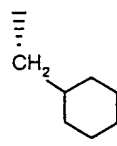
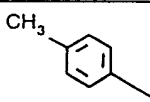
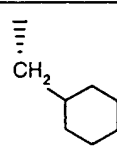
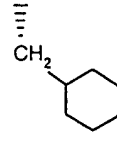
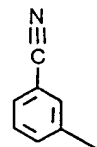
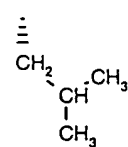
实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1) R _f (溶剂)
156			H		0.63(<i>n</i> - (己烷/Et OAC=1/2)
157			H		0.53(<i>n</i> - (己烷/Et OAC=1/1)
158			H		0.38(<i>n</i> - (己烷/Et OAC=1/1)
159			H		422.2
160			H		365.1
161			H		353
162			H		315.1
163			H		314.9
164			H		304.1
165			H		259.1

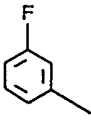
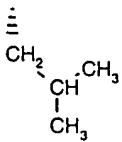
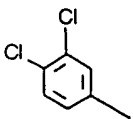
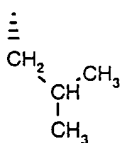
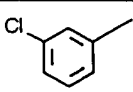
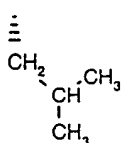
实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1) R _f (溶剂)
166			H		288.1
167			H		322
168			H		318.1
169			H		378.5
170			H		313.9
171			H		327.9
172			H		349.9
173			H		383.7
174			H		349.8
175			H		343.9

实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1) R _f (溶剂)
176			H		327.9
177			H		341.9
178			H		315.2
179			H		319.9
180			H		332
181			H		348.1
182			H		381.3
183			H		344.0
184			H		347.9
185			H		344.0

实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1) R _f (溶剂)
186			H		320
187			H		370
188			H		328
189			H		313.8
190			H		332
191			H		322.9
192			H		381.8
193			H		332
194			H		358.8

实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1) R _f (溶剂)
195			H		357.9
196			H		338.8
197			H		275.9
198			H		397.9
199			H		352.9
200			H		316.9
201			H		392
202			H		360.8
203			 *		330

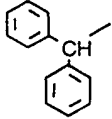
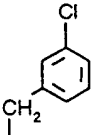
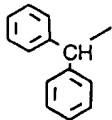
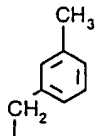
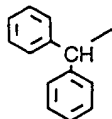
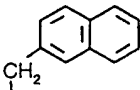
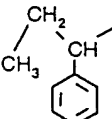
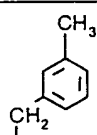
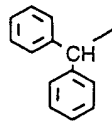
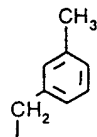
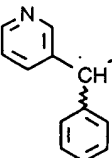
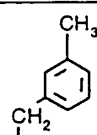
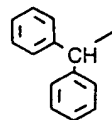
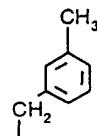
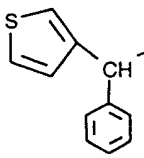
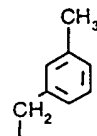
实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1) R _f (溶剂)
204					365
205					358
206					396
207					370
208					374
209					370
210					354
211					345.1
212					325

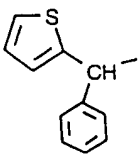
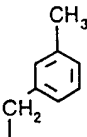
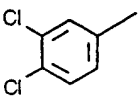
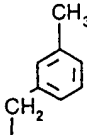
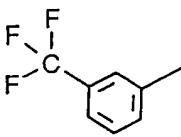
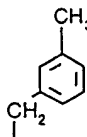
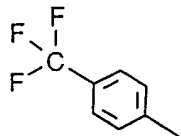
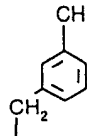
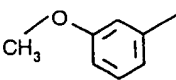
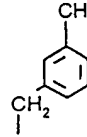
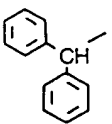
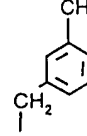
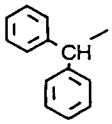
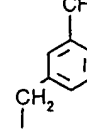
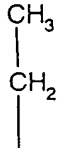
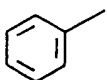
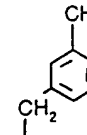
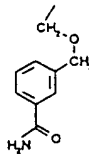
实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1) R _f (溶剂)
213					318
214					368
215					307.9

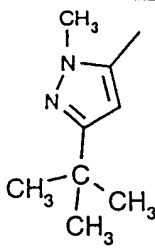
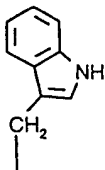
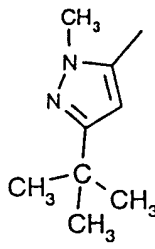
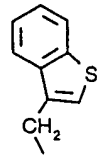
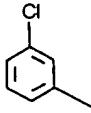
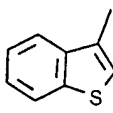
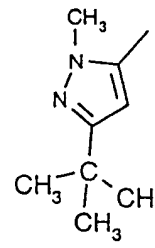
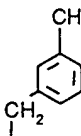
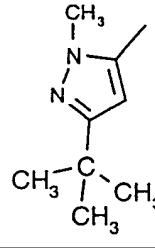
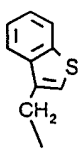
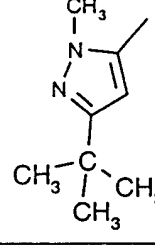
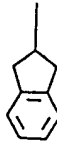
*△为环丙基，即 R_z 为亚乙基，并与和其相连的碳原子形成环丙基环。

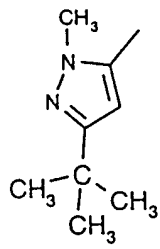
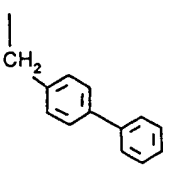
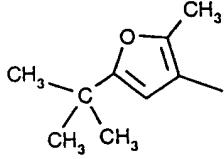
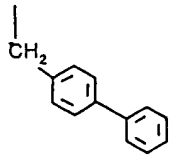
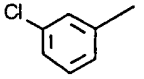
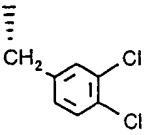
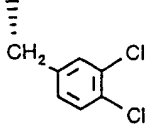
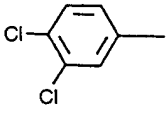
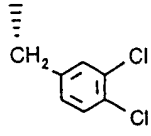
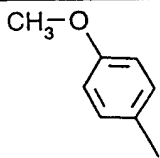
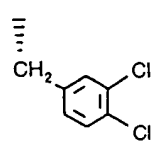
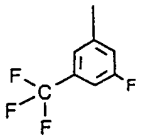
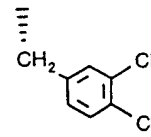
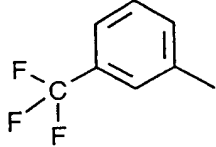
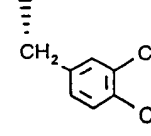
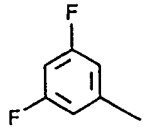
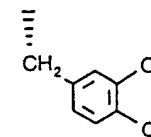
表 8 的化合物通常为组织蛋白酶 S 的选择性抑制剂，抑制组织蛋白酶 S 的 IC₅₀ 值通常为约 100 至约 10nM。

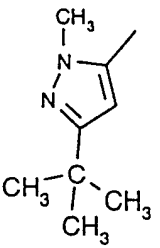
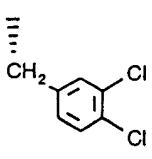
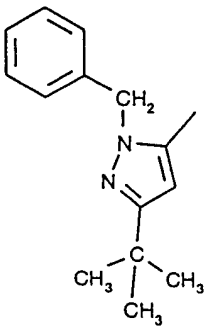
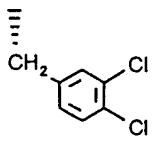
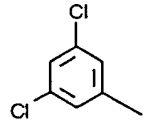
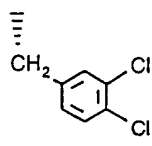
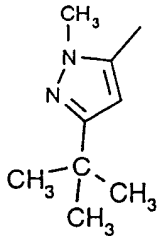
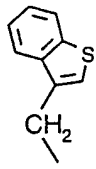
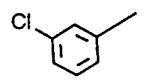
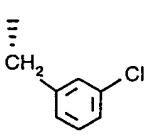
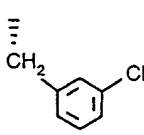
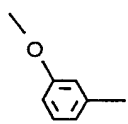
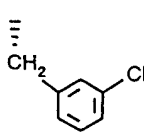
表 9

实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1)
216			H	184-185	432
217			H	181-182	412
218			H	188-189	448
219			H	168-169	364
220			△	208-209	438
221			H	146-148	413
222			H	194-195	483
223			H	186-187	418

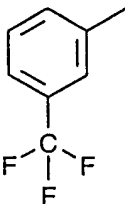
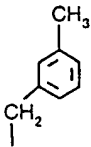
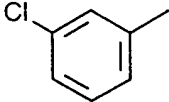
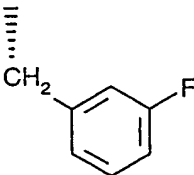
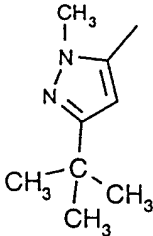
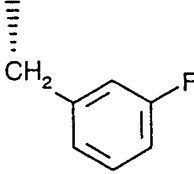
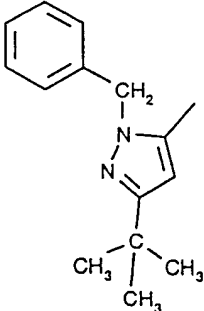
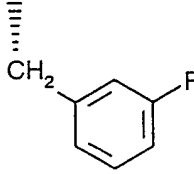
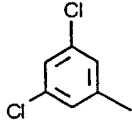
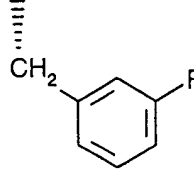
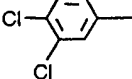
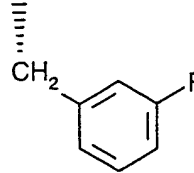
实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1)
224			H	176-177	418
225			H	174-175	391
226			H		390
227			H	180-181	440
228			H		352
229			H	139-140	562
230				180-181	440
231				151-153	485

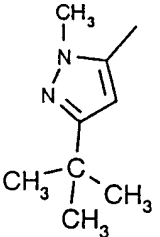
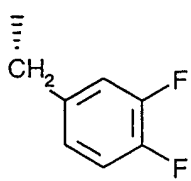
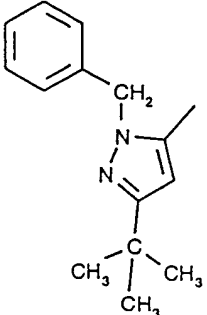
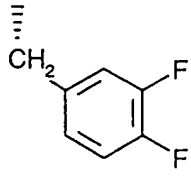
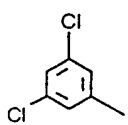
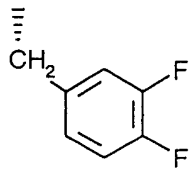
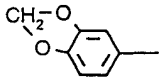
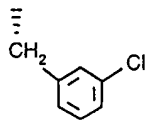
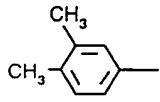
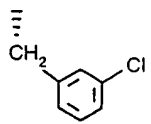
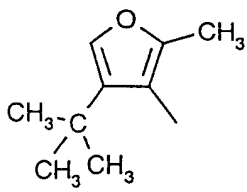
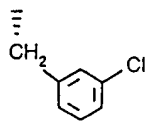
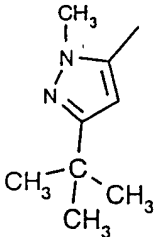
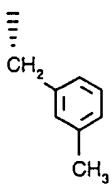
实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1)
232			H	112-114	407
233			H		424.3
234			H		399.4
235			H		382
236			H		468.0
237			H		394.2

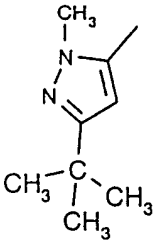
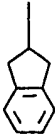
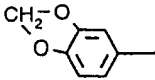
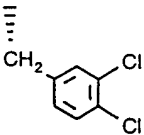
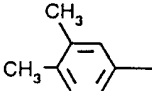
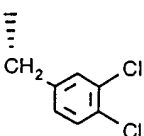
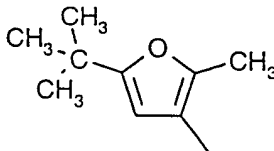
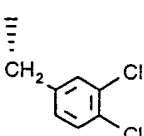
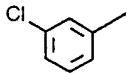
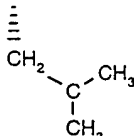
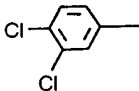
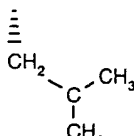
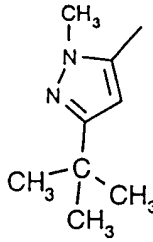
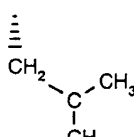
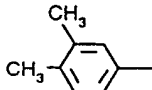
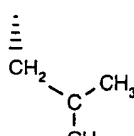
实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1)
238			H		444.3
239			H		444.2
240			H		411.9
241			H		390.1
242			H		445.9
243			H		406.0
244			H		461.9
245			H		443.7
246			H		411.7

实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1)
247			H		435.8
248			H		511.9
249			H		445.5
250			H		429.4
251			H		376
252			H		356
253			H		372

实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1)
254			H		427.9
255			H		410
256			H		477.9
257			H		402
258			H		478
259			H		409.9
260			H	134-135	350 (M-1)

实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1)
261			H	122-124	388 (M-1)
262			H		360.0
263			H		385.9
264			H		461.9
265			H		393.8
266			H		411.7

实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1)
267			H		408.0
268			H		480.0
269			H		411.8
270			H		385.9
271			H		369.9
272			H		402
273			△		408

实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1)
274			H		394
275			H		421
276			H		409
277			H		437
278			H		307.9
279			H		341.7
280			H		333.9
281			H		302.1

实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1)
282			H	150-151	382
283			H		393
284			△		433
285			H		458.3
286			H		450.2
287			-CH ₃		424.1
288			-CH ₃		457.3
289			-CH ₃		417.9

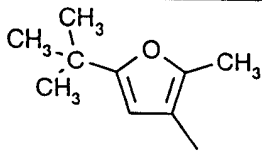
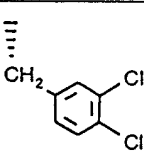
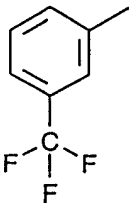
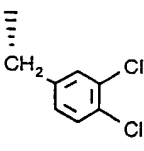
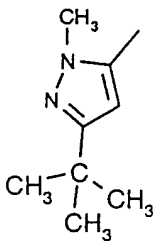
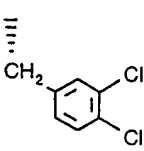
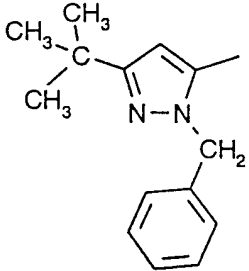
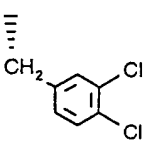
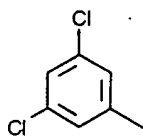
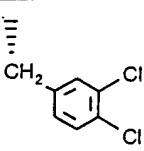
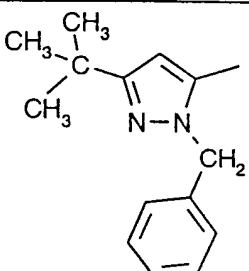
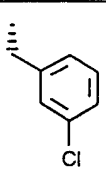
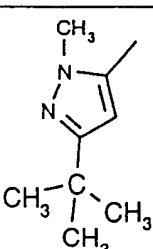
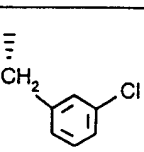
实施例号	R _x	R _y	R _z	mp.(°C)	MS (M+1)
290			-CH ₃		449.8
291			-CH ₃		457.8
292			-CH ₃		449.9
293			-CH ₃		525.9
294			-CH ₃		457.7
295			-CH ₃		452.1
296			△		428.2

表 9 的化合物通常为组织蛋白酶 L 的选择性抑制剂, 抑制组织蛋白酶 S 的 IC_{50} 值优选为约 100 至约 1nM。

表 10

表 10

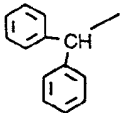
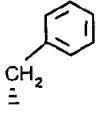
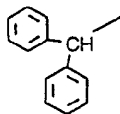
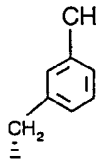
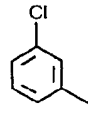
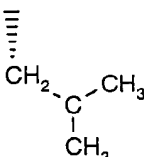
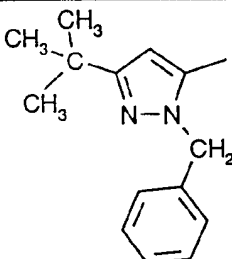
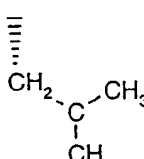
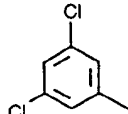
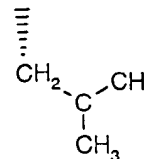
实施例号	R_x	R_y	R_z	mp.(°C)	MS (M+1)
297			H	181-183	398
298			H	169-170	912
299					333.9
300			H		410.1
301			H		434.7

表 10 的化合物为组织蛋白酶 L 和组织蛋白酶 S 的选择性抑制剂, 抑制组织蛋白酶 L 的 IC_{50} 值为约 100 至约 50nM, 抑制组织蛋白酶 S 的 IC_{50} 值为约 50 至约 10nM。

实施例 302 合成 [N-[2-[(3-(甲氧基-羰基)-苯基)-甲氧基]-1(S)-氨基乙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基-丙氨酸酰胺

A. 0-[[3-(甲氧羰基)-苯基]甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸

在 -15°C 下, 在剧烈搅拌下, 于 0.5 小时内, 向 N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸 (16.1g, 78.46mmol) 的 DMF (90ml) 溶液中分批加入氢化钠 (6.9g, 60%矿物油分散液, 172.6mmol)。在加入所有氢化钠后, 将混合物在 0°C 再搅拌 10 分钟, 然后在室温下搅拌 30 分钟。将溶液冷却至 0°C , 在 15 分钟内滴加入 3-溴甲基苯甲酸甲酯 (19.77g, 86.30mmol) 的 DMF (90ml) 溶液。然后, 在 16 个小时内将混合物升温至室温。蒸出 DMF (高真空, $<40^{\circ}\text{C}$), 将残余物用冷水 (200ml) 稀释, 并用 1N 盐酸酸化至 pH 4-5。将形成的混合物用乙酸乙酯萃取 (4x150ml)。合并后的萃取液用 0.1N 盐酸 (2x300ml) 和盐水 (2x300ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发, 得到黄色浆液。经硅胶色谱处理 (5%甲醇/二氯甲烷), 得到黄色油状 0-[[3-(甲氧羰基)-苯基]甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸。

B. 0-[[3-(甲氧羰基)-苯基]甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸酰胺

将 0-[[3-(甲氧羰基)苯基]甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸 (3.0g, 8.50mmol) 和 N-甲基吗啉 (2.8ml, 2.58g, 25.5mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液冷却至 10°C , 在 10 分钟内滴加入氯代甲酸异丁酯 (1.1ml, 1.16g, 8.5mmol)。搅拌 15 分钟后, 在适中的速度下将氨气鼓泡通入溶液中, 历时 15 分钟。然后, 在 30 分钟内将溶液升温至室温。蒸出二氯甲烷, 将残余物溶解于乙酸乙酯 (50ml) 中。将该溶液用 1N 盐酸 (2x50ml)、饱和碳酸氢钠、(50ml)、水 (50ml) 和盐水 (50ml) 萃取, 用硫酸镁干燥, 蒸发。色谱处理 (硅胶, 75%乙酸乙酯/己烷), 得到 0-[[3-(甲氧羰基)苯基]甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸酰胺, 为稠性油。

C. 0-[[3-(甲氧羰基)苯基]甲基]-L-丝氨酸酰胺盐酸盐

在 0°C 下, 在适中的速度下, 于 5 分钟内向 0-[[3-(甲氧羰基)苯基]甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸酰胺 (2.4g, 6.82mmol) 的乙酸乙酯 (50ml) 溶液中鼓泡通入氯化氢气体。在此期间, 观察到大量白色沉淀。将混合物在 30 分钟内升温至室温。此后, 除去乙酸乙酯, 得到

O-[[3-(甲氧羰基)苯基]甲基]-L-丝氨酸酰胺盐酸盐白色固体。

D. 3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸

向 3-甲基-L-苯基丙氨酸 (1.8g, 10.06mmol) 和碳酸钠 (3.2g, 30.18mmol) 的水 (150ml) 溶液中加入二苯基乙酰基氯 (2.32g, 10.06mmol) 的 THF (150ml) 溶液, 将形成的溶液在室温下剧烈搅拌过夜。蒸出 THF, 水层用 6% 碳酸钠水溶液 (100ml) 稀释, 用乙醚 (3x150ml) 洗涤。然后, 水层用浓盐酸酸化至 pH 1, 将形成的浆液用乙酸乙酯 (3x100ml) 萃取。有机相再用水 (2x100ml) 和盐水 (1x100ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发, 得到 3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸白色固体。

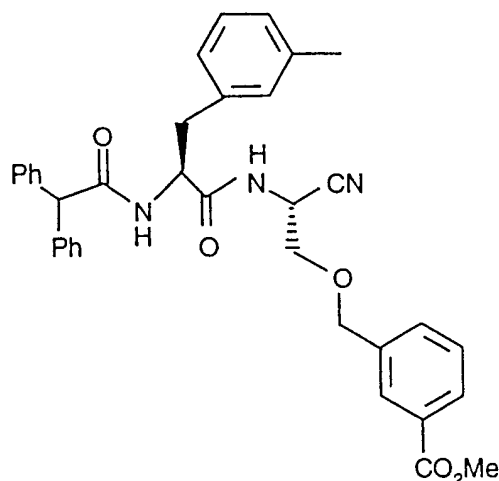
E. N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酰基]-O-[[3-(甲氧羰基)苯基]甲基]-L-丝氨酸酰胺

向 3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸 (1.0g, 2.68mmol) 和 O-[[3-(甲氧羰基)苯基]甲基]-L-丝氨酸酰胺盐酸盐 (0.774g, 2.68mmol), 1-羟基苯并三唑水合物 (0.452g, 2.95mmol) 和 N-甲基吗啉 (1.18ml, 1.085g, 10.72mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中一次性加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (0.771g, 4.02mmol), 将混合物在室温下搅拌 16 小时。然后, 将溶液用 1N 盐酸 (100ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (1x50ml)、水 (1x50ml) 和盐水 (1x50ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。将残余固体用热甲醇研制, 得到 N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酰基]-O-[[3-(甲氧羰基)苯基]甲基]-L-丝氨酸酰胺白色固体。

F. [N-[2-[(3-(甲氧基-羰基)-苯基)-甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基-丙氨酸酰胺]

将草酰氯 (0.057ml, 0.084g, 0.66mmol) 滴加至 DMF (10ml) 中, 将形成的溶液冷却至 0°C。在溶液澄清后, 加入吡啶 (0.11ml, 0.10g, 1.31mmol), 再一次性加入 N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酰基]-O-[[3-(甲氧羰基)-苯基]甲基]-L-丝氨酸酰胺 (0.20g, 0.329mmol)。将黄色反应溶液在 0°C 搅拌 1.5 小时, 此后, 将其用乙

酸乙酯(50ml)稀释, 用饱和碳酸氢钠(1x50ml)、饱和 LiCl(1x50ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。残余物进行色谱处理(硅胶, 80%乙酸乙酯/己烷), 得到[N-[2-[(3-(甲氧基-羰基)-苯基)-甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基-丙氨酸酰胺白色固体, 其具有下述结构:



实施例 303 合成 N-[2-[(3-羰基苯基)甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

将 N-[2-[(3-(甲氧羰基)苯基)甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺(0.34g, 0.58mmol)的频哪酮(20ml)溶液通过氮气鼓泡脱气 10 分钟。加入碘化锂(0.78g, 5.80mmol), 将溶液在暗处回流 24 小时, 此后, 将其冷却至室温, 用乙酸乙酯(50ml)稀释, 用 5%硫代硫酸钠水溶液(2x50ml)、水(1x 50ml)和盐水(1x50ml)洗涤。然后, 有机层用硫酸镁干燥, 蒸发, 将残余物进行色谱处理(硅胶, 3%甲醇/二氯甲烷/0.05%乙酸), 得到一种澄清的玻璃状产物, 将其用乙酸乙酯/己烷(1:50)混合物进行结晶, 得到 N-[2-[(3-羰基苯基)甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺白色固体, m.p, 160-162°C.

实施例 304 N-[2-[(3-烯丙氧基羰基)-苯基)甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(N-吗啉代羰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

A. 3-甲基-N-(叔丁氧羰基)-L-苯基丙氨酸

向 3-甲基-L-苯基丙氨酸(2.7g, 15mmol)在 85ml 10%三乙胺/甲醇

的悬浮液中加入二碳酸二叔丁基酯(6.5g, 30mmol), 将溶液回流 2.5 小时。冷却后, 蒸出甲醇和三乙胺, 将残余物用乙醚(250ml)稀释, 用饱和碳酸钠(2x75ml)萃取。合并后的水层再用乙醚(250ml)洗涤, 然后和浓盐酸酸化至 pH=2-3。将形成的混合物用乙酸乙酯(3x75ml)萃取, 用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发, 得到 3-甲基-N-(叔丁氧羰基)-L-苯基丙氨酸, 为一种澄清油。

B. 3-(氯甲基)-苯甲酸烯丙酯

将 3-(氯甲基)-苯甲酸(50.0g, 0.293 mol)、碳酸钾(48.61g, 0.352 mol)和烯丙基溴(50.7ml, 0.586 mol)的丙酮(500ml)溶液回流 2 小时, 此后, 将溶液冷却至室温, 用硅藻土过滤。将滤液蒸发, 残余物进行色谱处理(硅胶, 5%乙酸乙酯/己烷), 得到 3-(氯甲基)-苯甲酸烯丙酯, 为澄清油。

C. 3-(碘甲基)-苯甲酸烯丙酯

将 3-(氯甲基)-苯甲酸烯丙酯(54.5g, 0.259mmol)和碘化钠(46.56g, 0.311mol)的丙酮(500ml)溶液在室温下搅拌 6.5 小时, 此后, 将混合物过滤。将滤液蒸发, 再将残余物溶解于乙醚(500ml)中, 然后用水(1x200ml)、5%亚硫酸钠溶液(1x200ml)和盐水(1x200ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发, 得到 3-(碘甲基)-苯甲酸烯丙酯白色固体, 其可以直接使用。

D. 0-[[3-(烯丙氧基羰基)-苯基]甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸

将氢化钠(19.4g, 60%矿物油分散液, 484.4mmol)用无水己烷(2x30ml)洗涤以除去矿物油, 然后将其悬浮于无水 DMF(330ml)中。在 0°C 及剧烈搅拌下, 向悬浮液中滴加入 N-丁氧羰基-L-丝氨酸(45.2g, 220.2mmol)的 DMF(110ml)溶液。将混合物再在 0°C 下搅拌 5 分钟, 然后在室温下搅拌 30 分钟。将溶液冷却至 0°C, 于 15 分钟内滴加 3-碘甲基苯甲酸烯丙酯(66.6g, 220.2mmol)的 DMF(110ml)溶液。然后, 在 30 分钟内, 将混合物升温至室温。将反应混合物倒入冰水(2.2 L)中, 用 1N 盐酸(270ml)酸化至 pH2。将混合物用乙醚(1x600ml, 然后 3x300ml)萃取, 合并后的醚萃取液用水(5x200ml)洗涤, 干燥(硫酸镁), 真空蒸

发,得到O-[[3-(烯丙氧羰基)苯基]甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸,为黄色油,其可以直接用于下一步骤。

E. O-[[3-(烯丙氧羰基)苯基]甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸酰胺

将O-[[3-(烯丙氧羰基)苯基]甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸(79.2g, 209mmol)和N-甲基吗啉(68.9ml, 63.4g, 627mmol)在二氯甲烷(800ml)中的溶液冷却至10℃,在10分钟内滴加入氯代甲酸异丁酯(32.5ml, 34.2g, 251mmol),搅拌15分钟,在-10℃下,于中等速度下向溶液鼓泡通入氨气。然后将溶液升温至室温,再搅拌30分钟。将反应混合物冷却至0℃,加入1N盐酸(800ml)。有机相用1N盐酸(2x700ml)洗涤,然后再用饱和碳酸氢钠(700ml)洗涤,干燥(硫酸镁),真空蒸发,得到O-[[3-(烯丙氧羰基)苯基]甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸酰胺,为稠性油,可直接用于下一步骤。

F. O-[[3-(烯丙氧羰基)苯基]甲基]-L-丝氨酸酰胺盐酸盐

在0℃下,在1小时内,向O-[[3-(烯丙氧羰基)苯基]甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸酰胺(69g, 182.5mmol)的乙酸乙酯(1000ml)溶液中缓慢鼓泡加入HCl气体。在此期间,观察到白色沉淀。将混合物在30分钟内升温至室温,此后蒸发除去乙酸乙酯。将形成的残余物在剧烈搅拌下用乙醚(500ml)研制30分钟。真空过滤收集沉淀物,用乙醚(2x100ml)洗涤,然后用空气干燥,得到O-[[3-(烯丙氧羰基)苯基]-甲基]-L-丝氨酸酰胺盐酸盐,为自由流动的白色固体。

G. N-[3-甲基-N-(叔丁氧羰基)-L-苯基丙氨酸]-O-[[3-(烯丙氧羰基)苯基]甲基]-L-丝氨酸酰胺

向O-[[3-(烯丙氧羰基)苯基]甲基]-L-丝氨酸酰胺盐酸盐(2.92g, 10.46mmol)、3-甲基-N-(叔丁氧羰基)-L-苯基丙氨酸(3.29g, 10.46mmol)、1-羟基苯并三唑(1.92g, 12.55mmol)和N-甲基吗啉(4.6ml, 4.23g, 41.84mmol)的二氯甲烷(120ml)溶液中一次性加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(3.01g, 15.69mmol)中。将溶液搅拌16小时,然后用1N盐酸(100ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(1x50ml)、水(1x50ml)和盐水(1x50ml)洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。

将残余的固体用热甲醇研制，得到 N-[3-甲基-N-(叔丁氧羰基)-L-苯基丙氨酸酰基]-O-[[3-(烯丙氧基羰基)苯基]甲基]-L-丝氨酸酰胺白色固体。

H. N-[2-[(3-烯丙氧基羰基)-苯基]甲氧基]-1(S)-氟基乙基]-3-甲基-N α -(叔丁氧羰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

将草酰氯(1.79ml, 2.6g, 20.48mmol)滴加于 DMF(30ml)中，将形成的溶液冷却至 0℃。在溶液澄清后，加入吡啶(3.31ml, 3.24g, 40.96mmol)，再一次性加入 N-[3-甲基-N-(叔丁氧羰基)-L-苯基丙氨酸酰基]-O-[[3-(烯丙氧基-羰基)苯基]甲基]-L-丝氨酸酰胺(5.52g, 10.24mmol)。将黄色反应溶液在 0℃下搅拌 1.5 小时，此后，将其用乙酸乙酯(50ml)稀释，用饱和碳酸氢钠(1x50ml)、饱和 LiCl(1x50ml)洗涤，用硫酸镁干燥，蒸发。残余物进行色谱处理(硅胶，40%乙酸乙酯/己烷)，得到 N-[2-[(3-烯丙氧基羰基)-苯基]甲氧基]-1(S)-氟基乙基]-3-甲基-N α -(叔丁氧羰基)-L-苯基丙氨酸酰胺白色固体。

I. N-[2-[(3-烯丙氧基羰基)-苯基]甲氧基]-1(S)-氟基乙基]-3-甲基-L-苯基丙氨酸酰胺

将 N-[2-[(3-烯丙氧基羰基)-苯基]甲氧基]-1(S)-氟基乙基]-3-甲基-N α -(叔丁氧羰基)-L-苯基丙氨酸酰胺(3.18g, 6.10mmol)的 96% 甲酸(40ml)溶液在室温下搅拌 5.5 小时。蒸出甲酸(高真空，25℃)，将残余物溶于水(50ml)中，用饱和碳酸氢钠(100ml)碱化。将形成的混合物用乙酸乙酯(3x50ml)萃取，然后用水(2x100ml)和盐水(1x100ml)洗涤，用硫酸镁干燥，蒸发，得到 N-[2-[(3-烯丙氧基羰基)-苯基]甲氧基]-1(S)-氟基乙基]-3-甲基-L-苯基丙氨酸酰胺，为澄清的稠性油。

J. N-[2-[(3-烯丙氧基羰基)-苯基]甲氧基]-1(S)-氟基乙基]-3-甲基-N α -(N-吗啉代羰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

向 N-[2-[(3-烯丙氧基羰基)苯基]甲氧基]-1(S)-氟基乙基]-3-甲基-L-苯基丙氨酸酰胺盐酸盐(0.29g, 0.69mmol)和 N-甲基吗啉(0.23ml, 0.21g, 2.07mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中一次性加入吗啉羰基氯(0.21g, 0.23ml, 2.065mmol)，将溶液在室温下搅拌 16 小

时。然后，再用二氯甲烷(40ml)稀释，用 1N 盐酸(50ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(1x50ml)、水(1x50ml)和盐水(1x50ml)洗涤，用硫酸镁干燥，蒸发。将残余物进行色谱处理(硅胶，80%乙酸乙酯/己烷)，得到 N-[2-[(3-烯丙氧基羰基)-苯基]甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(N-吗啉代羰基)-L-苯基丙氨酸酰胺，为澄清油。

按照下述过程制备相应的 3-羰基苯基甲氧基化合物：

向 N-[2-[(3-烯丙氧基羰基)-苯基]甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(N-吗啉代羰基)-L-苯基丙氨酸酰胺(参见实施例 3, 0.2g, 0.375mmol)的无水 THF(20ml)溶液中加入吗啉(0.327ml, 0.326g, 3.75mmol)，再加入 Pd(PPh₃)₄(0.043g, 0.0375mmol)。将溶液在室温下搅拌 3 小时，此后蒸出 THF。将残余物溶于乙酸乙酯(100ml)中，用 1N 盐酸(100ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(1x50ml)、水(1x50ml)和盐水(1x50ml)洗涤，用硫酸镁干燥，蒸发。残余物进行色谱处理(硅胶，3%甲醇/二氯甲烷/0.05%乙酸)，得到澄清的玻璃状物，将其用乙酸乙酯/己烷(1:50)混合物进行结晶，得到 N-[2-[(3-羰基苯基)甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(N-吗啉代羰基)-L-苯基丙氨酸酰胺白色固体，m. p 100°C (分解)。

实施例 305 合成 N-[3-(3-(甲氧羰基)-苯氧基)-1-氰基丙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

A. 3-(2-溴乙氧基)-苯甲酸甲酯

将 3-羟基苯甲酸甲酯(5.0g, 32.86mmol)、1,2-二溴乙烷(11.3ml, 131.44mmol)和碳酸钾(5.45g, 39.43mmol)的 DMF(100ml)溶液回流 16 小时，此后，将溶液冷却，真空浓缩，进行色谱处理，得到 3-(2-溴乙氧基)-苯甲酸甲酯，为黄色油。

B. 3-(2-碘乙氧基)-苯甲酸甲酯

将 3-(2-溴乙氧基)-苯甲酸甲酯(2.4g, 9.26mmol)和碘化钠(2.78g, 18.52mmol)的丙酮(50ml)溶液回流 2 小时。将形成的混合物过滤，浓缩。将残余物用乙酸乙酯(100ml)稀释，再用 5%亚硫酸钠(50ml)、水(2x50ml)和盐水(50ml)洗涤，用硫酸镁干燥，蒸发，得到

3-(2-碘乙氧基)-苯甲酸甲酯, 为黄色油, 其可直接使用。

C. 2-(二苯基亚甲基氨基)-4-[(3-甲氧羰基)-苯氧基]-丁腈

在-78°C下, 经注射器向六甲基二硅氮化钠((8.82ml, 1.0 M溶液, 8.82mmol)在 90ml THF 中的溶液中加入 N-(二苯基亚甲基)氨基乙腈(1.90g, 8.65mmol)的 THF(30ml)溶液。在-78°C下搅拌 30 分钟后, 经注射器向反应溶液中加入 3-(2 碘乙氧基)-苯甲酸甲酯(2.7g, 8.82mmol)的 THF(20ml)溶液。然后, 将溶液升温至室温, 再搅拌 3 小时。然后, 将饱和氯化铵(50ml)加入混合物中以便使反应停止, 水层用乙酸乙酯(3x50ml)萃取。合并后的有机层用水(1x50ml)和盐水(1x50ml)洗涤, 经色谱处理(硅胶, 12.5%乙酸乙酯/己烷), 得到 2-(二苯基亚甲基氨基)-4-[(3-甲氧羰基)-苯氧基]-丁腈, 为澄清油。

D. 2-氨基-4-[3-(甲氧羰基)-苯氧基]-丁腈

将 2-(二苯基亚甲基氨基)-4-[(3-甲氧羰基)-苯氧基]丁腈(3.7g, 6.78 mmol)在 1N 盐酸(7.5ml)和乙醚(90ml)的二相性混合物中剧烈搅拌 16 小时。除去醚层, 水层用乙醚(3x50ml)洗涤, 用 1N 氢氧化钠碱化至 pH 8, 再用乙酸乙酯(3x50ml)萃取。合并后的有机层用盐水(1x50ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发, 得到 2-氨基-4-[3-(甲氧羰基)-苯氧基]-丁腈, 为澄清油。

E. N-[3-(3-(甲氧羰基)-苯氧基)-1-氰基丙基]-3-甲基-N α -(2, 2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

向 2-氨基-4-[3-(甲氧羰基)-苯氧基]-丁腈(0.5g, 2.13mmol)、3-甲基-N-(2, 2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸(参见实施例 1, 0.80g, 2.13mmol)和二异丙基乙基胺(1.1ml, 6.39mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液中一次性加入苯并三唑-1-基氧基-三(吡咯烷基)-六氟磷酸磷(PyBop, 1.22g, 2.34mmol)。在搅拌 1.5 小时后, 加入另一部分的 PyBop(0.61g, 1.2mmol), 将溶液搅拌过夜。反应混合物用 1N 盐酸(50ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(1x50ml)、水(1x50ml)和盐水(1x50ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。残余物进行色谱处理(硅胶, 50%乙酸乙酯/己烷), 得到 N-[3-(3-(甲氧羰基)-苯氧基)-1-氰基丙基]-3-甲基

-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺白色固体, m. p 152-153°C.

按照下述过程制备相应的羧基苯氧基化合物:

向 N-[3-(3-(甲氧羰基)-苯氧基)-1-氰基丙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺 (0.16g, 0.272mmol) 的 THF (3ml) 溶液中加入 LiOH·H₂O (22mg, 0.544mmol) 的水 (1.5ml) 溶液。将反应混合物搅拌 1 小时, 此后蒸出 THF。将残余物用 1N 盐酸酸化, 用乙酸乙酯 (3x30ml) 萃取。水层用盐水 (30ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发, 经色谱处理 (5% 甲醇, 0.05% 乙醇, 二氯甲烷), 得到 N-[3-(3-羧基苯氧基)-1-氰基丙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺白色固体, m. p, 169-170°C.

实施例 306 合成 N-[2-[(5-(甲氧羰基)-呋喃-2-基-甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

A. 5-(溴甲基)-2-呋喃甲酸酯

向 5-甲基糠醛 (5.0g, 45.5mmol) 的二氯甲烷 (100ml) 溶液中加入粉碎的 N-溴琥珀酰亚胺 (17.8g, 100mmol), 将溶液进行日光灯照射。15 分钟后, 溶液开始剧烈回流, 然后在另外 2-3 分钟后开始沉淀。10 分钟后, 将深黑色混合物冷却至室温, 加入甲醇 (30ml)。在 10 分钟后, 将溶液蒸发, 残余物用乙醚稀释, 用饱和碳酸氢钠 (50ml)、水 (50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。残余物进行色谱处理 (硅胶, 15% 乙酸乙酯/己烷), 得到 5-(溴甲基)-2-呋喃甲酸甲酯, 为黄色油。

B. 0-[[(5-甲氧羰基)-呋喃-2-基]-甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸

在 -15°C 下, 在剧烈搅拌下, 于 0.5 小时内, 向 N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸 (2.5g, 12.3mmol) 的 DMF (50ml) 溶液中分批加入氢化钠 (1.22g, 60% 矿物油分散液, 30.7mmol)。在加入所有的氢化钠后, 将混合物在 0°C 搅拌 10 分钟, 然后在室温下搅拌 30 分钟。将溶液冷却至 0°C, 并在 2 分钟内滴加入 5-(溴甲基)-2-呋喃甲酸甲酯 (2.5g, 12.3mmol) 的 DMF (10ml) 溶液。然后, 将混合物升温至室温 16 小时, 向残余物中加入 10% NaH₂PO₄ (100ml) 使反应停止, 用 1N 盐酸酸化至 pH 3。将 10%

LiCl (30ml) 加至溶液中，将形成的混合物用乙酸乙酯 (3x50ml) 萃取。合并后的萃取液用盐水 (50ml) 洗涤，用硫酸镁干燥，蒸发，得到一种黄色浆液。将这种残余物溶于乙醚 (50ml) 中，再用饱和碳酸氢钠 (2x50ml) 萃取。水层用浓盐酸酸化，用乙醚 (2x50ml) 萃取，干燥 (硫酸镁)，蒸发。经色谱处理 (硅胶，5% 甲醇/二氯甲烷)，得到 O-[[(5-甲氧羰基)-呋喃-2-基]-甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸，为黄色油。

C. O-[[(5-甲氧羰基)-呋喃-2-基]-甲基]-N α -(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸酰胺

将 O-[[(5-甲氧羰基)-呋喃-2-基]-甲基]-N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸 (0.70g, 2.1mmol) 和 N-甲基吗啉 (0.46ml, 4.2mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液冷却至 -10°C，在 10 分钟内滴加入氯代甲酸异丁酯 (0.27ml, 2.1mmol)。搅拌 15 分钟后，在适中速率下鼓泡通入氨气 15 分钟。然后，将溶液在 30 分钟内升温至室温。蒸出二氯甲烷，将残余物溶解于乙酸乙酯 (50ml) 中。然后，将这种溶液用 1N 盐酸 (2x50ml)、饱和碳酸氢钠 (50ml)、水 (50ml) 和盐水 (50ml) 萃取，用硫酸镁干燥，蒸发，得到 O-[[(5-甲氧羰基)-呋喃-2-基]-甲基]-N α -(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸酰胺棕色固体。

D. O-[[(5-甲氧羰基)-呋喃-2-基]-甲基]-L-丝氨酸酰胺盐酸盐

在 0°C 下，在适中速度下，向 O-[[(5-甲氧羰基)-呋喃-2-基]-甲基]-N α -(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸酰胺 (0.52g, 1.58mmol) 的乙酸乙酯 (50ml) 溶液中鼓泡通入氯化氢 1 分钟，在此期间，观察到大量的白色沉淀。将混合物在 0°C 下搅拌 10 分钟，此后，除去乙酸乙酯，得到 O-[[(5-甲氧羰基)-呋喃-2-基]-甲基]-L-丝氨酸酰胺盐酸盐黄色固体。

E. N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸]-O-[[(5-甲氧羰基)-呋喃-2-基]-甲基]-L-丝氨酸酰胺

向 3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸 (0.40g, 1.5mmol)、O-[[(5-甲氧羰基)-呋喃-2-基]-甲基]-L-丝氨酸酰胺盐酸盐 (0.54g, 1.5mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (0.2g, 1.5mmol) 和 N-

甲基吗啉(0.66ml, 6.0mmol)的二氯甲烷(30ml)溶液中一次性加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(0.43g, 2.3mmol), 将混合物在室温下搅拌 16 小时。然后溶液用 1N 盐酸(100ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(1x50ml)、水(1x50ml)和盐水(1x50ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。残余固体用乙醚进行研制, 得到 N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰基]-O-[[5-(甲氧羰基)-呋喃-2-基]-甲基]-L-丝氨酸酰胺浅黄色固体。

F. N-[2-[(5-(甲氧羰基)-呋喃-2-基)-甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

将草酰氯(0.046ml, 0.36mmol)滴加至 DMF(5ml)中, 将形成的溶液冷却至 0°C。在溶液澄清后, 加入吡啶(0.032ml, 0.40mmol), 再一次性加入 N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰基]-O-[[5-(甲氧羰基)-呋喃-2-基]-甲基]-L-丝氨酸酰胺 (0.20g, 0.33mmol)。将黄色反应溶液在 0°C 下搅拌 1.5 小时, 此后, 用乙酸乙酯(50ml)稀释, 用饱和碳酸氢钠(1x50ml)、饱和 LiCl(1x50ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。残余物进行色谱处理(硅胶, 40%乙酸乙酯/己烷), 得到 N-[2-[(5-(甲氧羰基)-呋喃-2-基)-甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺白色固体。

实施例 307 合成 N-[2-[(3-(甲氧羰基)苯基)硫基甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

A. N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰基]-S-三苯甲基-L-半胱氨酸酰胺

向 3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸(参见实施例 302, 1.0g, 2.68mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(0.41g, 2.68mmol)和 N-甲基吗啉(0.74ml, 6.69mmol)的二氯甲烷(80ml)溶液中一次性加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(0.77g, 4.02mmol)。在室温下搅拌 30 分钟后, 一次性将 S-三苯甲基-L-半胱氨酸酰胺(0.97g, 2.68mmol)加至溶液中, 将溶液搅拌 16 小时。再将溶液蒸发, 使残余物在水(80ml)和乙酸乙酯(80ml)间分配。水层用乙

酸乙酯(2x80ml)洗涤,合并后的有机层用1N盐酸(100ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(1x50ml)、水(1x50ml)和盐水(1x50ml)洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。残余物用乙醚/己烷(1:1)研制,得到 N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酰基]-S-三苯甲基-L-半胱氨酸酰胺白色固体。

B. N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酰基]-L-半胱氨酸酰胺

向 N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酰基]-S-三苯甲基-L-半胱氨酸酰胺(0.68g, 0.95mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中一次性加入三乙基硅烷(0.30ml, 1.9mmol),再滴加三氟乙酸(10ml)。将黄色溶液在室温下搅拌1小时,此后,蒸出溶剂,将残余物悬浮于水(30ml)中,过滤,将收集到的固体用水和乙醚(各100ml)洗涤,真空干燥,得到 N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酰基]-L-半胱氨酸酰胺白色固体。

C. N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酰基]-S-[[3-(甲氧羰基)苯基]甲基]-L-半胱氨酸酰胺

在室温下,将 N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酰基]-L-半胱氨酸酰胺(0.72g, 1.51mmol)、3-(溴甲基)-苯甲酸甲酯(0.35g, 1.51mmol)和二异丙基乙基胺(0.27ml, 1.53mmol)搅拌过夜。蒸出溶剂,将残余物用1N盐酸(50ml)处理,过滤收集白色固体,将其用水和乙醚洗涤(各100ml)。真空干燥,得到 N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酰基]-S-[[3-(甲氧羰基)苯基]甲基]-L-半胱氨酸酰胺白色固体。

D. N-[2-[(3-(甲氧羰基)苯基)硫基甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

将草酰氯(0.29ml, 2.90mmol)滴加至 DMF(20ml)中,将形成的溶液冷却至0℃。在溶液澄清后,加入吡啶(0.54ml, 5.8mmol),再一次加入 N-[3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酰基]-S-[[3-(甲氧羰基)苯基]甲基]-L-半胱氨酸酰胺(0.90g, 1.51mmol)。将黄色

反应溶液在 0℃ 下搅拌 1.5 小时，此后用乙酸乙酯(50ml)稀释，用饱和碳酸氢钠(1x50ml)、饱和 LiCl(1x50ml)洗涤，用硫酸镁干燥，蒸发。残余物进行色谱处理(硅胶，33%乙酸乙酯/己烷)，得到 N-[2-[(3-(甲氧羰基)苯基)硫基甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺白色固体。

实施例 308 N-[2-[(3-羧基苯基)甲亚磺酰基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

在 0℃ 下，向 N-[2-[(3-羧基苯基)硫基甲氧基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺(89mg, 0.15mmol)的丙酮(5ml)溶液中加入过硫酸氢钾(Oxone®，0.11g, 0.18mmol)的水(5ml)溶液。将溶液在 0℃ 下搅拌 40 分钟。加入 5%NaHSO₄(10ml)，过滤浑浊的悬浮液。固体用水(50ml)洗涤，真空干燥，然后重结晶(二氯甲烷，乙醚)，得到 N-[2-[(3-羧基苯基)甲亚磺酰基]-1(S)-氰基乙基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺白色固体。m. p. 170-171℃。

实施例 309 N-[4-[(3-甲氧羰基)-1H-吡唑-1-基]-1(S)-氰基丁基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

A. (S)-5-羟基-2-(叔丁氧羰基氨基)-戊酸叔丁酯

在 -10℃ 下，向 N-(叔丁氧羰基)-L-谷氨酸叔丁酯(6.0g, 19.78mmol)和三乙胺(2.83ml, 20.27mmol)的 THF 溶液中经注射器滴加入氯代甲酸乙酯(1.94ml, 20.27mmol)，将溶液在 -10℃ 下搅拌 30 分钟。过滤溶液除去沉淀物，向滤液中加入 NaBH₄(2.3g, 60.86mmol)的 THF(40ml)和水(50ml)溶液。将该溶液搅拌 4 小时，此后用 1N 盐酸酸化溶液至 pH=5，蒸出 THF。含水残余物用乙酸乙酯(3x200ml)萃取，有机层用 1N 氢氧化钠(2x300ml)、水(300ml)和盐水(300ml)洗涤，用硫酸镁干燥，蒸发。经色谱处理(硅胶，20%乙酸乙酯/己烷)得到(S)-5-羟基-2-(叔丁氧羰基氨基)-戊酸叔丁酯，为稠性油。

B. (S)-5-碘-2-(叔丁氧羰基氨基)-戊酸叔丁酯

在室温下，在 30 分钟内，分批向(S)-5-羟基-2-(叔丁氧羰基氨基)

基)-戊酸叔丁酯(5.79g, 20.0mmol), 三苯基膦(8.13g, 31.0mmol)和咪唑(2.04g, 30.0mmol)的二氯甲烷(200ml)溶液中加入碘(6.35g, 25.0mmol)。将混合物在室温下搅拌 16 小时。将甲醇(20ml)加至溶液中, 再将溶液搅拌 1 小时。蒸出溶剂, 残余物用色谱纯化(硅胶, 33%乙酸乙酯/己烷), 得到(S)-5-碘-2-(叔丁氧羰基氨基)戊酸叔丁酯, 为澄清油。

C. 3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸 N-羟基琥珀酰亚胺酯

在 0℃ 下, 向 3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸(参见实施例 1, 10.93g, 2.5mmol)的二噁烷(50ml)溶液中一次性加入 N-羟基琥珀酰亚胺(0.29g, 2.5mmol), 再在 10 分钟内滴加 DCC(0.52g, 2.5mmol)的二噁烷溶液(10ml)。将浑浊混合物升温过夜至室温, 此后, 将其冷却至 0℃, 过滤。将滤液蒸发, 得到 3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸 N-羟基琥珀酰亚胺酯白色固体。

D. (S)-5-(3-甲氧羰基-1H-吡唑-1-基)-2-(叔丁氧羰基氨基)-戊酸叔丁酯

在 0℃ 下, 向 1H-吡唑 3-甲酸甲酯(Synth. Comm., 25, 1995, 761)(0.98g, 7.74mmol)的 DMF(20ml)溶液中于 10 分钟内分批加入 NaH(60%悬浮液, 0.31g, 7.74mmol)。在搅拌 10 分钟后, 在 2 分钟内加入(S)-5-碘-2-(叔丁氧羰基氨基)-戊酸叔丁酯(2.78g, 9.29mmol)的 DMF(20ml)溶液, 将溶液在 16 小时内升温至室温。蒸出溶剂(高真空), 残余物用水(50ml)处理, 水层用乙酸乙酯(3x80ml)萃取。合并后的有机层用水(2x200ml)和盐水(100ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。经色谱处理(硅胶, 25%乙酸乙酯/己烷)得到两种比例约为 2:1 的区域异构体(regioisomeric)产物。分离出经测定为所需产物的数量占少数的产物(S)-5-(3-甲氧羰基-1H-吡唑-1-基)-2-(叔丁氧羰基氨基)-戊酸叔丁酯, 其为稠性澄清油。

E. (S)-5-(3-甲氧羰基-1H-吡唑-1-基)-2-氨基戊酸盐盐酸盐

在 0℃ 下, 向(S)-5-(3-甲氧羰基-1H-吡唑-1-基)-2-(叔丁氧羰基

氨基)-戊酸叔丁酯(0.84g, 0.21mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中鼓泡通入氯化氢气体 30 分钟。此后, 将溶液在 30 分钟内升温至室温。蒸出溶剂, 得到(S)-5-(3-甲氧羰基-1H-吡唑-1-基)-2-氨基戊酸盐盐酸盐灰白色固体。

F. N-[4-[(3-甲氧羰基-1H-吡唑-1-基)-1(S)-羧基丁基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

向(S)-5-(3-甲氧羰基-1H-吡唑-1-基)-2-氨基戊酸盐盐酸盐(0.67g, 2.13mmol)的水(10ml)溶液中加入碳酸氢钠(0.72g, 8.53mmol)的水(10ml)溶液。在鼓泡停止后, 于 10 分钟内滴加入 3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸 N-羟基琥珀酰亚胺酯(0.67g, 2.13mmol)的 20ml 二噁烷溶液, 将溶液在室温下搅拌 16 小时。蒸出溶剂, 残余物用水(50ml)稀释, 并用 1N 盐酸调节 pH 至 4。水层用乙酸乙酯(3x80ml)萃取, 将合并后的萃取液用盐水(2x100ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发, 用乙醚研制, 得到 N-[4-[(3-甲氧羰基-1H-吡唑-1-基)-1(S)-羧基丁基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺, 其可直接使用。

G. N-[4-[(3-甲氧羰基-1H-吡唑-1-基)-1(S)-(氨基羰基)-丁基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

将 N-[4-[(3-甲氧羰基-1H-吡唑-1-基)-1(S)-羧基丁基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺(0.3g, 0.5mmol)和 N-甲基吗啉(0.17ml, 1.5mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液冷却至-10℃, 在 10 分钟内滴加入氯代甲酸异丁酯(0.065ml, 0.5mmol)。搅拌 15 分钟后, 在适中速度下于 15 分钟内鼓泡通入氨气。然后, 将溶液在 30 分钟内升温至室温。蒸出二氯甲烷, 残余物用水(30ml)处理。用 1N 盐酸调节 pH 至 7, 过滤。固体用水(50ml)洗涤, 真空干燥, 得到 N-[4-[(3-甲氧羰基-1H-吡唑-1-基)-1(S)-(氨基羰基)-丁基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺。

H. N-[4-[(3-甲氧羰基-1H-吡唑-1-基)-1(S)-氨基丁基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

将草酰氯(0.082ml, 0.94mmol)滴加至 DMF(20ml)中, 将形成的溶液冷却至 0℃. 在溶液澄清后, 加入吡啶(0.15ml, 1.88mmol), 再一次性加入 N-[4-[(3-甲氧羰基-1H-吡唑-1-基)-1(S)-(氨基羰基)-丁基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺(0.28g, 0.47mmol). 将黄色反应溶液在 0℃下搅拌 1.5 小时, 此后, 将其用乙酸乙酯(50ml)稀释, 用饱和碳酸氢钠(1x50ml)、饱和 LiCl(1x50ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。残余物进行色谱处理(硅胶, 66%乙酸乙酯/己烷), 得到 N-[4-[(3-甲氧羰基-1H-吡唑-1-基)-1(S)-氰基丁基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺白色固体。

实施例 310 N-[4-[(3-甲氧羰基-苯基)-1(S)-氰基丁基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

A. N-(叔丁氧羰基)-(S)-炔丙基甘氨酸酰胺

向 N-(叔丁氧羰基)-(S)-炔丙基甘氨酸(2.44g, 11.45mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液中一次性加入 N-甲基吗啉(3.78ml, 34.4mmol)。将溶液冷却至-10℃, 在 5 分钟内滴加入氯代甲酸异丁酯。在搅拌 15 分钟后, 在适中速度下将氮气鼓泡通入反应混合物, 历时 15 分钟。然后, 将形成的乳状悬浮液在 2 小时内升温至室温, 混合物用 1N 盐酸(2x25ml)、碳酸氢钠水溶液(25ml)和盐水(25ml)洗涤, 然后用硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 进行色谱处理(硅胶, 65%乙酸乙酯/己烷), 得到 N-(叔丁氧羰基)-(S)-炔丙基甘氨酸酰胺, 为澄清油。

B. (S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-5-(3-甲酯基苯基)-4-戊炔酸酰胺

将 N-(叔丁氧羰基)-(S)-炔丙基甘氨酸酰胺(1.15g, 5.33mmol)、3-溴苯甲酸甲酯(1.15g, 5.33mmol)和 Cu(I)I (0.041g, 0.214mmol)的三乙胺(25ml)溶液通过鼓泡通入氮气脱氧 2-3 分钟。然后一次性加入双(三苯基膦)二氯化钯(0.075g, 0.11mmol), 将混合物回流 3 小时, 此后蒸出溶剂。残余物被溶于乙酸乙酯(10ml)中, 然后用 1N 盐酸(40ml)和盐水(30ml)洗涤, 然后用硫酸镁干燥。残余物进行色谱处理(硅胶, 80%乙酸乙酯/己烷), 得到 (S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-5-(3-甲酯基苯基)-4-戊炔酸酰胺, 为浅黄色固体。

C. (S)-2-叔丁氧羰基氨基-4-(3-甲酯基苯基)-戊酰胺

向(S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-5-(3-甲酯基苯基)-4-戊炔酸酰胺(1.11g, 3.22mmol)的 1:1 乙醇/THF(50ml)溶液中加入 10% Pd/C(0.5g), 将混合物在 1 atm 下氢化 1.5 小时。用硅藻土过滤混合物, 蒸发, 得到(S)-2-叔丁氧羰基氨基-4-(3-甲酯基苯基)-戊酰胺, 为澄清油。

E. (S)-2-氨基-4-(3-甲酯基苯基)-戊酰胺盐酸盐

在 0°C 下, 在适中速度下, 向(S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-5-(3-甲酯基苯基)-戊酰胺(1.22g, 3.5mmol)的乙酸乙酯(75mmol)溶液中鼓泡通入氯化氢气体 5 分钟。然后, 在 30 分钟内将溶液升温至室温, 蒸出溶剂, 得到(S)-2-氨基-4-(3-甲酯基苯基)-戊酰胺盐酸盐浅黄色固体。

F. N-[4-[(3-甲氧羰基-苯基)-1(S)-(氨基羰基)-丁基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

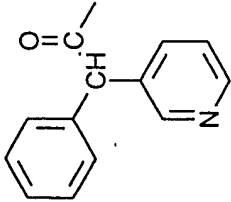
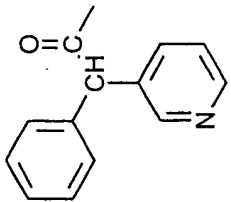
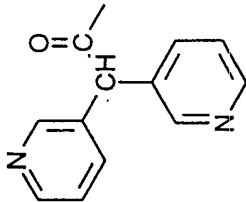
向(S)-2-氨基-5-(3-甲酯基苯基)-戊酰胺盐酸盐(0.30g, 0.80mmol)、3-甲基-N-(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸(0.23g, 0.80mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(0.135g, 0.89mmol)和 N-甲基吗啉(0.35ml, 3.2mmol)的二氯甲烷(25ml)溶液中一次性加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(0.23g, 1.2mmol), 将混合物在室温下搅拌 16 小时。然后, 溶液用 1N 盐酸(100ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(1x50ml)、水(1x50ml)和盐水(1x50ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。将残余物固体用乙醚研制, 得到 N-[4-[(3-甲氧羰基-苯基)-1(S)-(氨基羰基)-丁基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺浅黄色固体。

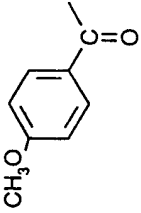
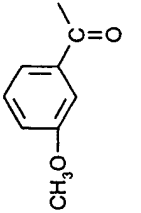
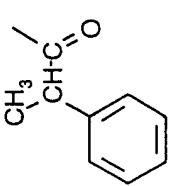
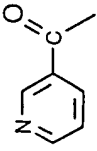
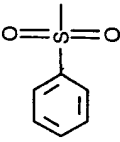
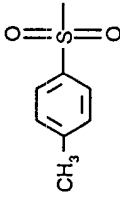
G. N-[4-[(3-甲氧羰基-苯基)-1(S)-氨基丁基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺

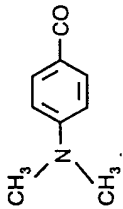
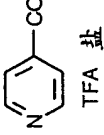
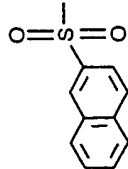
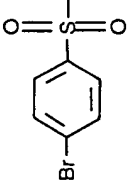
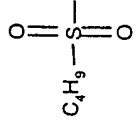
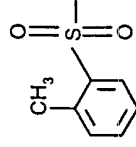
将草酰氯(0.12ml, 1.39mmol)滴加至 DMF(10ml)中, 将形成的溶液冷却至 0°C。在溶液澄清后, 加入吡啶(0.22ml, 2.78mmol), 再一次性加入 N-[4-(3-甲氧羰基苯基)-1(S)-(氨基羰基)丁基]-3-甲基-

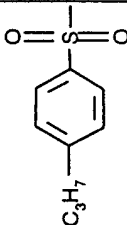
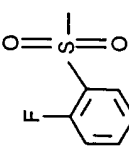
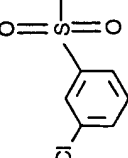
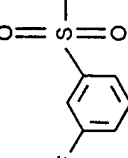
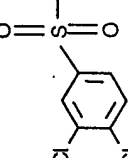
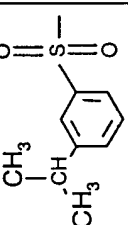
N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺 (0.42g, 0.70mmol)。将黄色反应溶液在 0°C 下搅拌 1.5 小时, 此后将其用乙酸乙酯 (50ml) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (1x50ml)、饱和 LiCl 水溶液 (1x50ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。残余物进行色谱处理, 得到 N-[4-[(3-甲氧羰基-苯基)-1(S)-氰基丁基]-3-甲基-N α -(2,2-二苯基乙酰基)-L-苯基丙氨酸酰胺黄色固体。

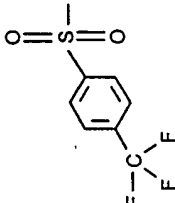
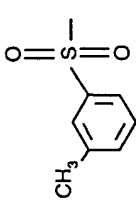
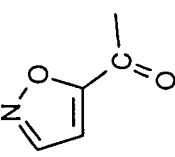
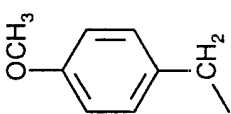
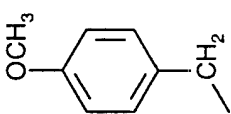
重复上述实施例 302-310 中所述的过程, 采用适宜的原料和条件, 获得如下表 11 所示的式 XVIII 化合物。

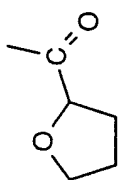
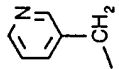
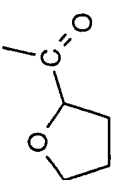
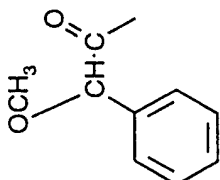
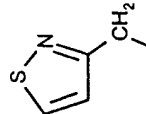
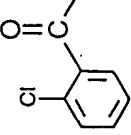
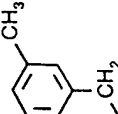
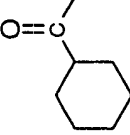
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
315	 异构体 1	“	“	“	“	120 分解	
316	 异构体 2	“	“	“	“	90 分解	
317		“	“	“	“		578

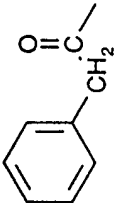
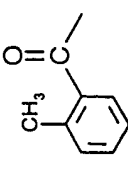
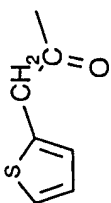
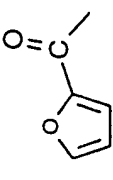
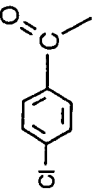
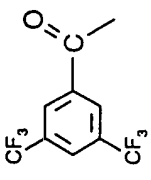
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
318		"	"	"	"	139-141	
319		"	"	"	"	153-155	
320		"	"	"	"	129-131	
321		"	"	"	"	170-172	
322		"	"	"	"		522
323		"	"	"	"		536

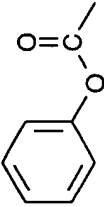
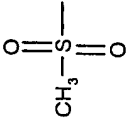
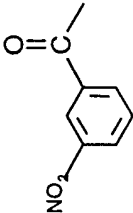
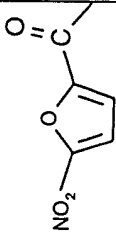
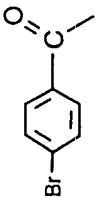
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
324		"	"	"	"		529
325	 TFA 盐	"	"	"	"		601
326		"	"	"	"		572
327		"	"	"	"		600, 602
328	 C ₄ H ₉ —	"	"	"	"		502
329		"	"	"	"		536

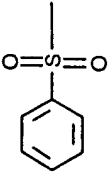
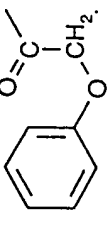
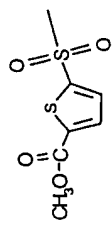
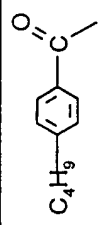
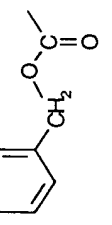
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
330		"	"	"	"		564
331		"	"	"	"		540
332		"	"	"	"		556
333		"	"	"	"		540
334		"	"	"	"		590
335		"	"	"	"		564

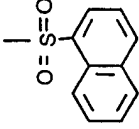
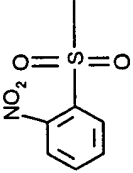
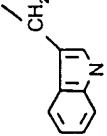
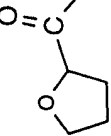
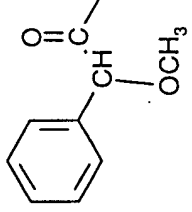
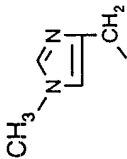
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
336		"	"	"	"		590
337		"	"	"	"		536
338		"	"	"	"		540
339	CH ₃ (CH ₂) ₂ C(O)- 		"	"	"		468

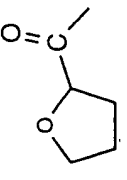
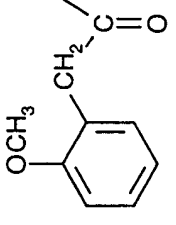
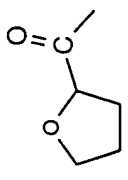
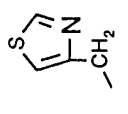
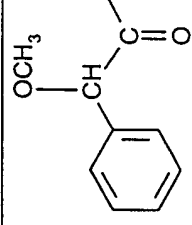
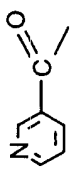
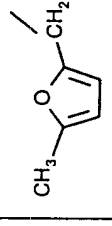
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
340		"	"	"	"		496
341	CH ₃ (CH ₂) ₂ C(O)-		"	"	"		439
342		"	"	"	"		467
343			"	"	"		523
344			"	"	"		520
345		"	"	"	"		520

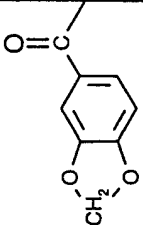
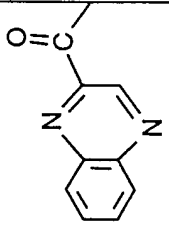
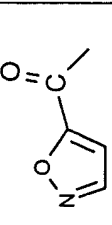
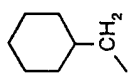
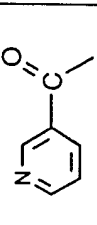
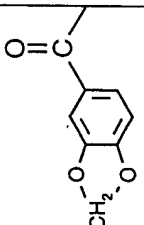
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
346		"	"	"	"		501
347		"	"	"	"		500
348	CH ₃ CH ₂ O-C(O)-	"	"	"	"		454
349		"	"	"	"		506
350		"	"	"	"		476
351		"	"	"	"		520
352		"	"	"	"		622

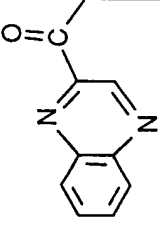
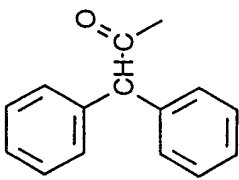
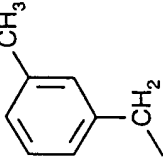
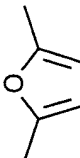
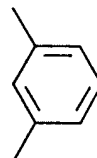
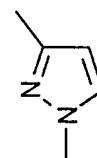
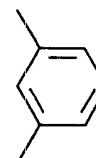
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
353		"	"	"	"		502
354		"	"	"	"		460
355	CH ₃ (CH ₂) ₂ C(O)-	"	"	"	"		452
356		"	"	"	"		531
357		"	"	"	"		521
358		"	"	"	"		564, 566

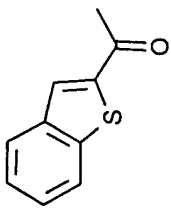
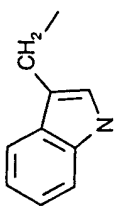
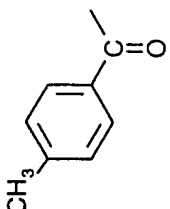
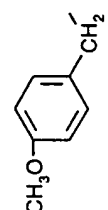
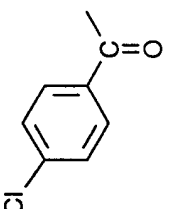
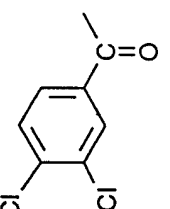
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
359		"	"	"	"		522
360		"	"	"	"		516
361		"	"	"	"		586
362		"	"	"	"		558
363		"	"	"	"		516
364	CH ₃ OCH ₂ C(O)-	"	"	"	"		454

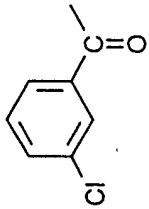
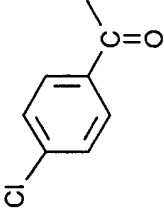
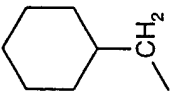
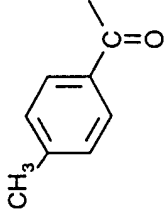
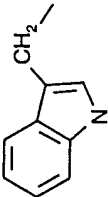
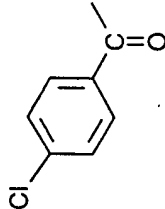
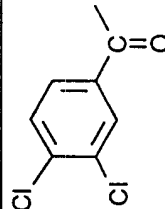
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
365		"	"	"	"		572
366		"	"	"	"		567
367	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO		"	"	"		477
368		"	"	"	"		505
369		"	"	"	"		555
370	CH ₃ (CH ₂) ₂ C(O)-		"	"	"		442

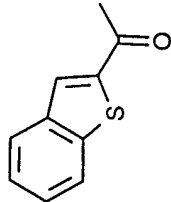
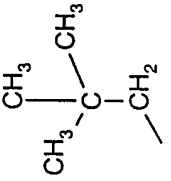
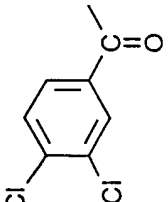
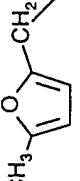
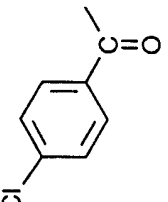
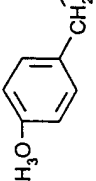
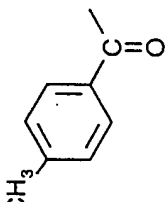
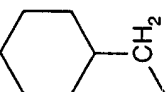
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
371		"	"	"	"		470
372		"	"	"	"		520
373	 TFA 盐		"	"	"		473
374		"	"	"	"		523
375	CH ₃ (CH ₂) ₂ C(O)-	"	"	"	"		445
376			"	"	"		477

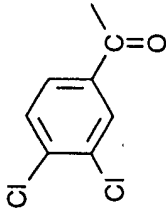
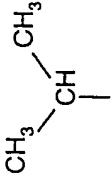
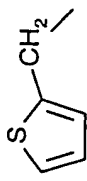
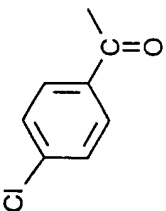
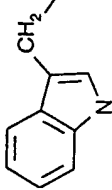
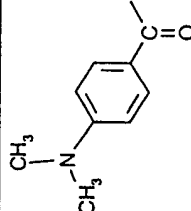
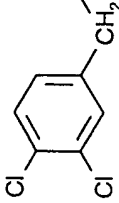
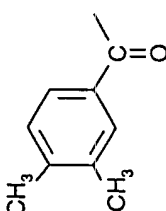
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
377		"	"	"	"		520
378		"	"	"	"		528
379			"	"	"		469
380		"	"	"	"		479
381		"	"	"	"		522

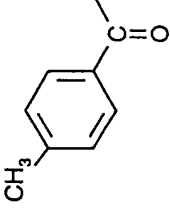
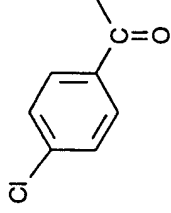
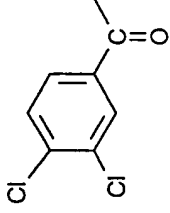
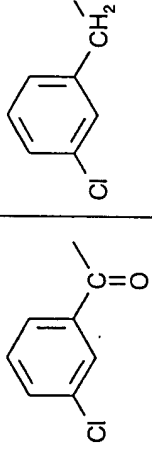
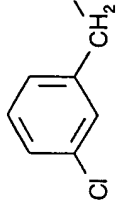
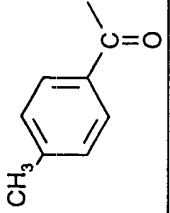
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
382		"	"	"	"		530
383			-(CH ₂) ₂ -O-	"	"	169-170	
384	"	"	-CH ₂ -O-CH ₂ -		"	115 dec.	
385	"	"	-CH ₂ -S-CH ₂ -		"	145-146	
386	"	"	-(CH ₂) ₃ -		"	145-146	
387	"	"	"		"	132	

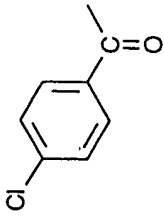
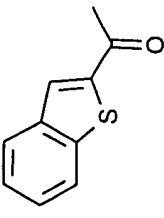
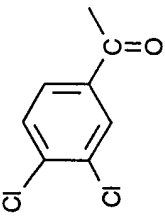
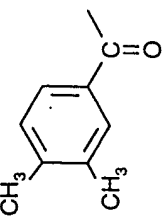
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
388			-CH ₂ -O-CH ₂ -	"	"		567
389			"	"	"		516
390		"	"	"	"		577
391		"	"	"	"		571

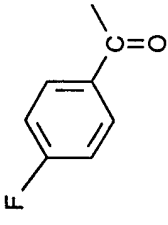
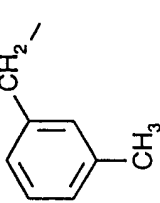
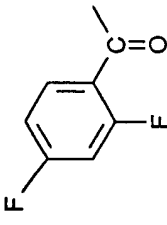
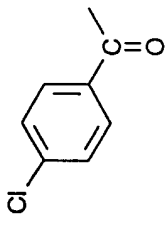
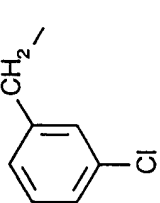
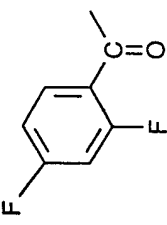
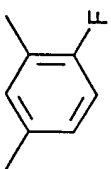
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
392		"	"	"	"		537
393			"	"	"		512
394			"	"	"		525
395		"	"	"	"		545
396		"	"	"	"		579

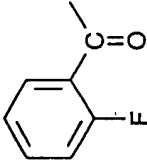
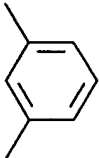
实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
397			"	"	"		508
398			"	"	"		544.9
399			"	"	"		537
400			"	"	"		490

实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
401			"	"	"		492
402	"		"	"	"		547.5
403			"	"	"		543 (M+1)
404			"	"	"		582.8
405		"	"	"	"		567.2

实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
406		"	"	"	"		553.1
407		"	"	"	"		573.9
408		"	"	"	"		609.6
409			"	"	"		540
410		"	"	"	"		520.3

实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
411		"	"	"	"		540.1
412		"	"	"	"		571
413		"	"	"	"		573.9
414		"	"	"	"		534

实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
415			"	"	"	161-162	
416		"	"	"	"	145-146	590 (M ⁺ -1)
417			-CH ₂ -C(O)-NH-	"	"		553.4
418		"	"		"	126-128	

实施例号	R ₃₀	R ₃₂	X ₂	-Ar	Z	mp.(°C)	MS (M+1)
419		"	"		"	159-162	

实施例 302-419 的化合物为组织蛋白酶 B 的选择性抑制剂，在上述体外组织蛋白酶 B 实验中，其抑制组织蛋白酶 B 的 IC_{50} 值通常为约 5nM 至约 1000nM，作为本发明说明性实例，实施例 303 化合物在体外组织蛋白酶 B 实验中的 IC_{50} 值为约 5nM。

考虑到它们对组织蛋白酶 L、S 和/或 B 的选择性或很宽的抑制剂性质，实施例 154-419 描述的本发明化合物可用来治疗或预防由组织蛋白酶 L、S 或 B 介导的疾病或病症；例如上述疾病。

实施例 420

制备 1000 个包含 25mg 本发明化合物的胶囊，采用下述成分：

本发明化合物	25.00g
乳糖	192.00g
改性淀粉	80.00g
硬脂酸镁	3.00g

过程：将所有粉末通过孔眼为 0.6mm 的筛子，然后将药物放置在适宜的混合器中，使其首先与硬脂酸镁混合，然后再与乳糖和淀粉混合至均匀。采用胶囊填充机将 300g 所述混合物分别填充入 2 号硬明胶胶囊中。