

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
C07F 9/30 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480033230.2

[45] 授权公告日 2009年6月10日

[11] 授权公告号 CN 100497355C

[22] 申请日 2004.11.2

[21] 申请号 200480033230.2

[30] 优先权

[32] 2003.11.11 [33] EP [31] 03025852.9

[86] 国际申请 PCT/EP2004/012371 2004.11.2

[87] 国际公布 WO2005/044830 英 2005.5.19

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.11

[73] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 H·海尔伯特 R·胡姆

D·克诺普 P·维斯

[56] 参考文献

US6630501B1 2003.10.7

WO03040096A2 2003.5.15

WO03045913A1 2003.6.5

WO03072535A2 2003.9.4

审查员 沈 钱

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

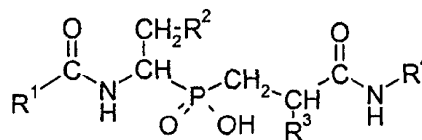
权利要求书 5 页 说明书 24 页

[54] 发明名称

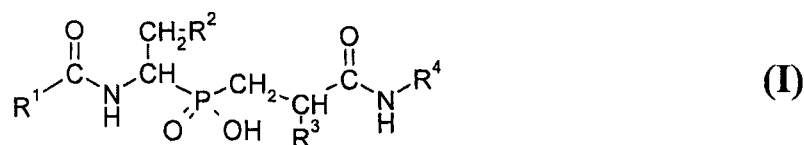
作为  $\beta$ -分泌酶抑制剂用于治疗阿尔茨海默氏病的次磷酸衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的次磷酸衍生物或其药学上可接受的盐,在式(I)中, $R^1$ 为芳基或杂芳基, $R^2$ 为 $(C_1-C_5)$ -烷基或苯基, $R^3$ 为氢、 $(C_1-C_5)$ -烷基、 $O-(C_1-C_5)$ -烷基或苯基, $R^4$ 为 $(C_1-C_6)$ -烷基、 $(C_3-C_6)$ -环烷基、苯基、吡啶基或咪唑基。这些化合物可以用于治疗和预防与 $\beta$ -分泌酶抑制有关的疾病,特别是可用于治疗阿尔茨海默氏病。



## 1. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

$\text{R}^1$  为芳基或杂芳基;

$\text{R}^2$  为  $\text{C}_{1-5}$  烷基或苯基;

$\text{R}^3$  为氢、 $\text{C}_{1-5}$  烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-5}$  烷基或苯基;

$\text{R}^4$  为  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、苯基、吡啶基或吡啶基;

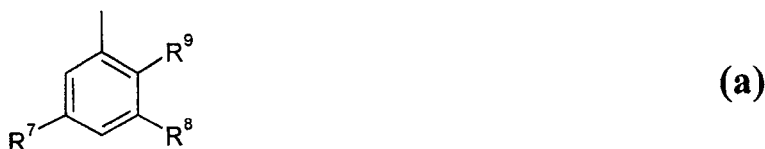
“芳基”为未取代的苯基或被选自下列的取代基取代的苯基:  $\text{OH}$ 、卤素、 $\text{C}_{1-5}$  烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-5}$  烷基、吡咯烷酮基和  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ , 其中  $\text{R}^5$  为氢或  $\text{C}_{1-5}$  烷基, 且  $\text{R}^6$  为未取代的  $\text{C}_{1-5}$  烷基或被苯基取代的  $\text{C}_{1-5}$  烷基;

“杂芳基”是未取代的或被  $\text{C}_{1-5}$  烷基取代的吡啶基、喹啉基、异喹啉基和吡啶基;

“ $\text{C}_{1-5}$  烷基”或  $\text{C}_{1-6}$  烷基是未取代的或者被选自下列的基团所取代的: 苯基、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COOCH}_3$  和  $\text{S}-\text{C}_{1-5}$  烷基。

## 2. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中:

$\text{R}^1$  为式(a)基团:



其中

$\text{R}^7$  为氢、 $\text{C}_{1-5}$  烷基或  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$  烷基;

$\text{R}^8$  为  $\text{OH}$ 、吡咯烷酮基或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ , 其中  $\text{R}^5$  为氢或  $\text{C}_{1-5}$  烷基,  $\text{R}^6$  为  $\text{C}_{1-5}$  烷基或苯基取代的  $\text{C}_{1-5}$  烷基, 且

$\text{R}^9$  为氢或  $\text{C}_{1-5}$  烷基; 或者

$\text{R}^1$  为  $\text{C}_{1-5}$  烷基取代的吡啶基或喹啉基。

3. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中  $\text{R}^2$  为未取代的苯基或被氟取代的

苯基。

4. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中  $R^3$  为氢、 $C_{1-5}$  烷基或苯基。

5. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中  $R^4$  为未取代的  $C_{1-6}$  烷基; 被一个或多个选自下列的取代基所取代的  $C_{1-6}$  烷基: 卤素、 $N[C_{1-6}$  烷基]<sub>2</sub>、 $C_{3-6}$  环烷基、未取代的苯基、被一个或多个  $C_{1-5}$  烷基取代的苯基、被一个或多个  $C_{1-5}$  烷基取代的异噁唑基; 环己基; 或未取代的苯基或被 OH、 $N[C_{1-6}$  烷基]<sub>2</sub>、未取代的  $C_{1-6}$  烷基、被卤素取代的  $C_{1-6}$  烷基、O- $C_{1-4}$  烷基或  $COOC_{1-5}$  烷基所取代的苯基; 或未取代的吡啶基或被甲基取代的吡啶基。

6. 权利要求 1 的式 I 化合物, 选自:

{(R)-1-[3-(甲基-丙基-氨基甲酰基)-苯甲酰基氨基]-2-苯基-乙基}-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,

{(R)-1-[3-(甲基-戊基-氨基甲酰基)-苯甲酰基氨基]-2-苯基-乙基}-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,

[(R)-1-(3-二戊基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-5-甲基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,

{(R)-1-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-5-丙氧基-苯甲酰基氨基]-2-苯基-乙基}-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,

{(R)-1-[(1-丁基-1H-吡啶-6-羧基)-氨基]-2-苯基-乙基}-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,

[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-对-甲苯基氨基甲酰基-丁基)-次磷酸,

[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(3-甲基-2-对-甲苯基氨基甲酰基-丁基)-次磷酸,

[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-苯基-2-对-甲苯基氨基甲酰基-乙基)-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-((S)-2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-对-甲苯基氨基甲酰基-丙基]-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-((S)-2-对-甲苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-((R)-2-对-甲苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-异丁基氨基甲酰基-丙基]-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(3-甲基-丁基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸,

[2-(3,3-二甲基-丁基氨基甲酰基)-丙基]-[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(4,4,4-三氟-丁基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(3,3,4,4-四氟-丁基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(2,2,3,3,4,4,4-七氟-丁基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸,

(2-环己基氨基甲酰基-丙基)-[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸,

[2-(2-环己基-乙基氨基甲酰基)-丙基]-[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(4-羟基-苯基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(4-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸,

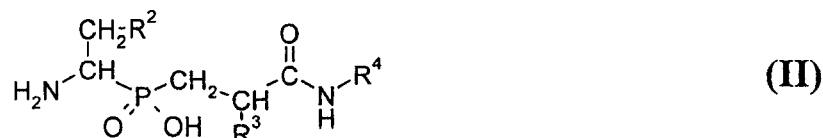
[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(吡啶-2-

基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(5-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸和

(2-苄基氨基甲酰基-丙基)-[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸。

7. 制备权利要求 1 的式 I 化合物的方法, 该方法包括将式 II 化合物:



其中:

$\text{R}^2$  为  $\text{C}_{1-5}$  烷基或苯基;

$\text{R}^3$  为氢、 $\text{C}_{1-5}$  烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-5}$  烷基或苯基; 且

$\text{R}^4$  为  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、苯基、吡啶基或吡啶基;

与式 III 化合物反应:

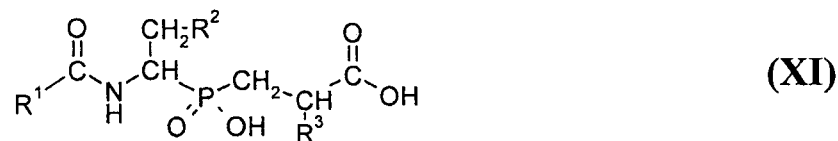


其中:

$\text{R}^1$  为芳基或杂芳基; 且

$\text{R}^{10}$  为卤素或 OH;

并且, 如果需要, 将所得化合物转化为药学上可接受的盐; 或者将式 XI 化合物:



其中:

$\text{R}^1$  为芳基或杂芳基;

$\text{R}^2$  为  $\text{C}_{1-5}$  烷基或苯基;

$\text{R}^3$  为氢、 $\text{C}_{1-5}$  烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-5}$  烷基或苯基;

与式 XII 化合物反应:



其中:

$R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、苯基、吡啶基或吲哚基，  
并且，如果需要，将所得化合物转化为药学上可接受的盐。

8. 权利要求 1 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与  $\beta$ -分泌酶抑制有关的疾病的药物中的用途。

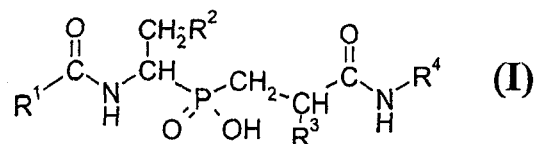
9. 药用组合物，该药用组合物含有权利要求 1 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的辅形剂。

10. 权利要求 9 的药用组合物，用于治疗阿尔茨海默氏病。

## 作为β-分泌酶抑制剂用于治疗阿尔茨海默氏病的次磷酸衍生物

本发明涉及次磷酸衍生物、其制备方法、含有所述次磷酸衍生物的组合物以及它们在预防和治疗疾病中的应用。

更具体地讲，本发明涉及式 I 化合物及其药学上可接受的盐：



其中：

R<sup>1</sup> 为芳基或杂芳基；

R<sup>2</sup> 为(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基或苯基；

R<sup>3</sup> 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基或苯基；

R<sup>4</sup> 为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-环烷基、苯基、吡啶基或吲哚基；

“芳基”为未取代的苯基或被选自下列的取代基取代的苯基：OH、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基、吡咯烷酮基和 C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>，其中 R<sup>5</sup> 为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基，且 R<sup>6</sup> 为未取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基或被苯基取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基；

“杂芳基”是未取代的或被(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基取代的；

“C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基”或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基是未取代的或者被选自下列的基团所取代的：苯基、COOH、COOCH<sub>3</sub>和 S-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基。

杂芳基的示例包括吲哚基、喹啉基、异喹啉基和吡啶基。杂芳基可以是未取代的或被(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基所取代。

在此所用术语“烷基”代表含有 1-6 个碳原子的饱和的直链或支链烷基基团，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、2-丁基、叔丁基等。烷基可以是未取代的或者被选自下列的基团所取代：苯基、COOH、COOCH<sub>3</sub>和 S-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基。

术语“环烷基”代表含有 3-7 个碳原子的饱和的碳环基团。示例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

卤素的实例包括氟、氯、碘和溴。

药学上可接受的盐可以，例如，采用碱金属盐或铵盐，它们可以通过，例如，用无机或有机碱(如碳酸氢钠或碳酸氢钾)、氢氧化钠或钾的水溶液或者与氨或胺的水溶液(如三甲基胺或三乙基胺)滴定所述化合物来进行制备。

在本发明的一个实施方案中，提供了其中  $R^1$  为下式(a)的式 I 化合物：



其中：

$R^7$  为氢、 $(C_1-C_5)$ -烷基或  $O-(C_1-C_4)$ -烷基；

$R^8$  为 OH、吡咯烷酮基或  $-C(O)NR^5R^6$ ，其中  $R^5$  为氢或  $C_1-C_5$ -烷基，且

$R^6$  为  $(C_1-C_5)$ -烷基或被苯基所取代的  $(C_1-C_5)$ -烷基；且

$R^9$  为氢或  $(C_1-C_5)$ -烷基。

在本发明的另一个实施方案中，提供了其中  $R^1$  为式(a)基团的式 I 化合物，上述式(a)中  $R^7$  为氢或  $(C_1-C_5)$ -烷基； $R^8$  为  $-C(O)NR^5R^6$ ，其中  $R^5$  为氢或  $(C_1-C_5)$ -烷基，且  $R^6$  为  $(C_1-C_5)$ -烷基或  $-CH_2$  苯基；且  $R^9$  为氢。

在本发明的另一个实施方案中，提供了其中  $R^1$  为式(a)基团的式 I 化合物，上述式(a)中  $R^7$  为氢或  $(C_1-C_5)$ -烷基； $R^8$  为  $-C(O)NR^5R^6$ ，其中  $R^5$  和  $R^6$  为  $(C_1-C_5)$ -烷基；且  $R^9$  为氢。

在本发明的另一个实施方案中，提供了其中  $R^1$  为式(a)基团的式 I 化合物，上述式(a)中  $R^7$  为氢或  $O-(C_1-C_4)$ -烷基； $R^8$  为 OH 或吡咯烷酮基；且  $R^9$  为氢或  $(C_1-C_5)$ -烷基。

在本发明的一个实施方案中，提供了其中  $R^1$  为杂芳基或  $(C_1-C_5)$ -烷基所取代的杂芳基的式 I 化合物。在本发明的另一个实施方案中，提供了其中  $R^1$  为被  $(C_1-C_5)$ -烷基所取代的吡啶基或喹啉基的式 I 化合物。在本发明的另一个实施方案中，提供了其中  $R^1$  为 1-丁基-吡啶-6-基或喹啉-2-基的式 I 化合物。

在本发明的一个实施方案中，提供了其中  $R^2$  为苯基的式 I 化合物，该苯基可以是未取代的或被氟所取代。在本发明的另一个实施方案中，提供

了其中  $R^2$  为  $(C_1-C_5)$ -烷基的式 I 化合物, 该烷基可以是未取代的或被  $S-(C_1-C_5)$ -烷基所取代。

在本发明的一个实施方案中, 提供了其中  $R^3$  为氢、 $(C_1-C_5)$ -烷基或苯基的式 I 化合物。在本发明的另一个实施方案中, 提供了其中  $R^3$  为氢、 $(C_1-C_5)$ -烷基(可以是未取代的或被苯基、 $COOH$  或  $COOCH_3$  取代)或苯基的式 I 化合物。在本发明的另一个实施方案中, 提供了其中  $R^3$  为氢、甲基、乙基、异丙基、苯基、苄基、 $CH_2COOH$  或  $CH_2COOCH_3$  的式 I 化合物。在本发明的另一个实施方案中, 提供了其中  $R^3$  为甲基的式 I 化合物。

在本发明的一个实施方案中, 提供了其中  $R^4$  为未取代的  $(C_1-C_6)$ -烷基、被选自下列取代基取代的  $(C_1-C_6)$ -烷基的式 I 化合物, 上述取代基选自卤素、 $N[(C_1-C_6)$ -烷基] $_2$ 、 $(C_3-C_6)$ -环烷基、未取代的苯基、被一个或多个  $(C_1-C_5)$ -烷基取代的苯基和被一个或多个  $(C_1-C_5)$ -烷基取代的异噁唑基。在本发明的另一个实施方案中, 提供了其中  $R^4$  为未取代的  $(C_1-C_6)$ -烷基的式 I 化合物。在本发明的另一个实施方案中, 提供了其中  $R^4$  为异丙基、异丁基、异戊基或异己基的式 I 化合物。在本发明的另一个实施方案中, 提供了其中  $R^4$  为被一个或多个选自下列的取代基取代的  $(C_1-C_6)$ -烷基的式 I 化合物, 所述取代基包括卤素、 $N[(C_1-C_6)$ -烷基] $_2$ 、 $(C_3-C_6)$ -环烷基、未取代的苯基、被一个或多个  $(C_1-C_5)$ -烷基取代的苯基和被一个或多个  $(C_1-C_5)$ -烷基取代的异噁唑基。在本发明的另一个实施方案中, 提供了式 I 化合物, 其中  $R^4$  为被苯基取代的甲基或被甲基取代的异噁唑基取代的甲基、被环己基、苯基或二甲基氨基取代的乙基、被苯基取代的丙基或被氟取代的丁基。

在本发明的一个实施方案中, 提供了其中  $R^4$  为环己基的式 I 化合物。

在本发明的一个实施方案中, 提供了式 I 化合物, 其中  $R^4$  为未取代的苯基或被下列取代基所取代的苯基, 上述取代基包括  $OH$ 、 $N[(C_1-C_6)$ -烷基] $_2$ 、未取代的  $(C_1-C_6)$ -烷基、被卤素取代的  $(C_1-C_6)$ -烷基、 $O-(C_1-C_4)$ -烷基或  $COO(C_1-C_5)$ -烷基。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了其中  $R^4$  为苯基的式 I 化合物。在本发明的另一个实施方案中, 提供了式 I 化合物, 其中  $R^4$  为被下列取代基所取代的苯基, 上述取代基包括  $OH$ 、二甲基氨基、甲基、异丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基或  $COO$  甲基。

在本发明的一个实施方案中，提供了式 I 化合物，其中  $R^4$  为未取代的吡啶基或被甲基取代的吡啶基。

在本发明的一个实施方案中，提供了式 I 化合物，其中  $R^1$  为式(a)基团，其中

$R^7$  为氢、 $(C_1-C_5)$ -烷基或  $O-(C_1-C_4)$ -烷基；

$R^8$  为 OH、吡咯烷酮基或  $-C(O)NR^5R^6$ ，其中  $R^5$  为氢或  $(C_1-C_5)$ -烷基，

$R^6$  为  $(C_1-C_5)$ -烷基或被苯基取代的  $(C_1-C_5)$ -烷基，且

$R^9$  为氢或  $(C_1-C_5)$ -烷基；

$R^2$  为未取代的或被氟取代的苯基或者为未取代的或被  $S-(C_1-C_5)$ -烷基取代的  $(C_1-C_5)$ -烷基；

$R^3$  为氢、 $(C_1-C_5)$ -烷基或苯基；且

$R^4$  为未取代的  $(C_1-C_6)$ -烷基、取代的  $(C_1-C_6)$ -烷基(被一个或多个下列取代基所取代：卤素、 $N[(C_1-C_6)$ -烷基]<sub>2</sub>、 $(C_3-C_6)$ -环烷基、未取代的苯基、被一个或多个  $(C_1-C_5)$ -烷基取代的苯基和被一个或多个  $(C_1-C_5)$ -烷基取代的异噁唑基)、环己基、未取代的苯基或取代的苯基(被下列基团所取代：OH、 $N[(C_1-C_6)$ -烷基]<sub>2</sub>、未取代的  $(C_1-C_6)$ -烷基、被卤素取代的  $(C_1-C_6)$ -烷基、 $O-(C_1-C_4)$ -烷基或  $COO(C_1-C_5)$ -烷基)、未取代的吡啶基或被甲基取代的吡啶基。

在本发明的一个实施方案中，提供了式 I 化合物，其中

$R^1$  为式(a)基团，其中

$R^7$  和  $R^9$  为氢；且

$R^8$  为  $-C(O)NR^5R^6$ ，其中  $R^5$  为氢或  $(C_1-C_5)$ -烷基， $R^6$  为  $(C_1-C_5)$ -烷基或被苯基取代的  $(C_1-C_5)$ -烷基；

$R^2$  为苯基；

$R^3$  为氢、 $(C_1-C_5)$ -烷基或苯基；且

$R^4$  为未取代的  $(C_1-C_6)$ -烷基、取代的  $(C_1-C_6)$ -烷基(被一个或多个下列取代基所取代：卤素、 $N[(C_1-C_6)$ -烷基]<sub>2</sub>、 $(C_3-C_6)$ -环烷基、未取代的苯基、被一个或多个  $(C_1-C_5)$ -烷基取代的苯基和被一个或多个  $(C_1-C_5)$ -烷基取代的异噁唑基)、环己基、未取代的苯基或取代的苯基(被下列基团所取代：OH、

$N[(C_1-C_6)\text{-烷基}]_2$ 、未取代的  $(C_1-C_6)\text{-烷基}$ 、被卤素取代的  $(C_1-C_6)\text{-烷基}$ 、 $O-(C_1-C_4)\text{-烷基}$  或  $COO(C_1-C_5)\text{-烷基}$ 、未取代的吡啶基或被甲基取代的吡啶基。

在本发明的一个实施方案中，提供了式 I 化合物，其中  
 $R^1$  为被  $(C_1-C_5)\text{-烷基}$  取代的吡啶基或喹啉基；  
 $R^2$  为苯基；  
 $R^3$  为  $(C_1-C_5)\text{-烷基}$ ；且  
 $R^4$  为苯基。

在本发明的一个实施方案中，提供了选自下列的式 I 化合物：

- {(R)-1-[3-(甲基-丙基-氨基甲酰基)-苯甲酰基氨基]-2-苯基-乙基}-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸，
- {(R)-1-[3-(甲基-戊基-氨基甲酰基)-苯甲酰基氨基]-2-苯基-乙基}-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸，
- [(R)-1-(3-二戊基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸，
- [(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-5-甲基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸，
- {(R)-1-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-5-丙氧基-苯甲酰基氨基]-2-苯基-乙基}-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸，
- {(R)-1-[(1-丁基-1H-吡啶-6-羰基)-氨基]-2-苯基-乙基}-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸，
- [1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-对-甲苯基氨基甲酰基-丁基)-次磷酸，
- [1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(3-甲基-2-对-甲苯基氨基甲酰基-丁基)-次磷酸，
- [1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-苯基-2-对-甲苯基氨基甲酰基-乙基)-次磷酸，
- [(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸，

- [(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-((S)-2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,
- [(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-对-甲苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,
- [(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-((S)-2-对-甲苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,
- [(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-((R)-2-对-甲苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,
- [(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-异丁基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸,
- [(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(3-甲基-丁基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸,
- [2-(3,3-二甲基-丁基氨基甲酰基)-丙基]-[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸,
- [(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(4,4,4-三氟-丁基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸,
- [(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(3,3,4,4-四氟-丁基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸,
- [(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(2,2,3,3,4,4,4-七氟-丁基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸,
- (2-环己基氨基甲酰基-丙基)-[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸,
- [2-(2-环己基-乙基氨基甲酰基)-丙基]-[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸,
- [(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(4-羟基-苯基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸,
- [(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(4-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸,
- [(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(吡啶-2-基氨基

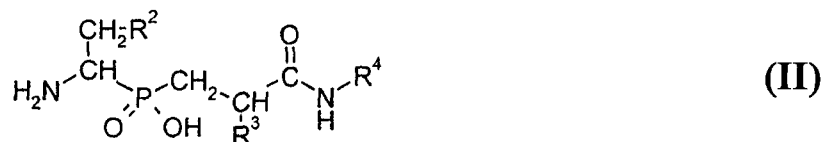
基甲酰基)-丙基]-次磷酸,

[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(5-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸和

(2-苄基氨基甲酰基-丙基)-[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸。

本发明的另一个目的为所有形式的式 I 化合物的光学纯对映异构体或非对映异构体的混合物。

本发明的另一个实施方案提供了式 I 化合物的制备方法, 该方法包括将式 II 化合物:



其中:

$\text{R}^2$  为  $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ -烷基或苯基;

$\text{R}^3$  为氢、 $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ -烷基、 $\text{O}$ - $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ -烷基或苯基; 且

$\text{R}^4$  为  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -环烷基、苯基、吡啶基或吡啶基;

与式 III 化合物反应:



其中:

$\text{R}^1$  为芳基或杂芳基; 且

$\text{R}^{10}$  为卤素或  $\text{OH}$ ;

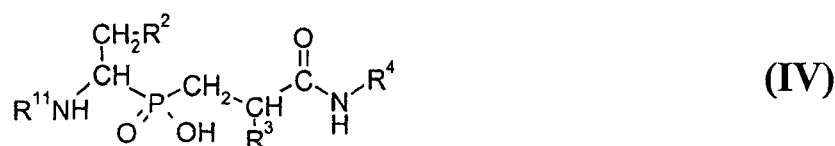
如果需要, 将所得化合物转化为药学上可接受的盐。

反应可以在活化剂和添加剂存在下进行。活化剂的实例包括二环己基碳二亚胺和  $\text{N}$ -(3-二甲基氨基丙基)- $\text{N}'$ -乙基碳二亚胺盐酸盐。添加剂的实例包括 1-羟基-苯并三唑。也可以有碱存在, 例如, 三烷基胺如三乙基胺。反应也可以在溶剂存在下进行, 例如醚, 如四氢呋喃。温度可以在  $20^\circ\text{C}$ - $60^\circ\text{C}$  的范围内, 或者在  $20^\circ\text{C}$ - $40^\circ\text{C}$  范围内。

式 III 化合物可以购自商业, 或者根据普通技术人员所已知的方法制备, 例如, 根据公开于 Taylor 和 Spooner, J. of Agricultural and Food Chemistry, 38:1422-1427 (1990) 的方法制备  $\text{N}$ -甲基- $\text{N}$ -丙基-间苯二甲氨酸、

N,N-二丙基-间苯二甲氨酸、5-甲基-N,N-二丙基-间苯二甲氨酸、N-戊基-N-丙基-间苯二甲氨酸和 N,N-二戊基-间苯二甲氨酸，根据公开于 WO 03/045,913 的方法制备 3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-5-丙氧基-苯甲酸，根据公开于 WO 03/040,096 的方法制备 1-丁基-吡啶-6-甲酸。

式 II 化合物是新化合物，也是本发明的实施方案。它们可以根据下列方法制备：在溶剂如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中，于  $20^\circ\text{C}$ - $100^\circ\text{C}$  的温度下，或于  $20^\circ\text{C}$ ，将式 IV 化合物：



其中  $\text{R}^{11}$  为保护基团如 Boc， $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  如上所定义，与强无机酸如 HI、HCl 或 HBr 的水溶液反应，或者与如三氟乙酸反应，制备式 II 化合物。

式 IV 化合物是新化合物，也是本发明的实施方案。它们可以根据下列方法制备：将式 V 化合物：



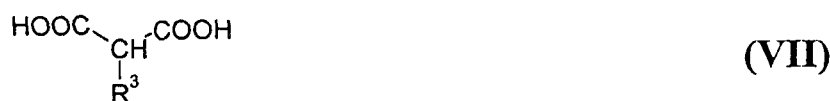
其中  $\text{R}^{11}$  和  $\text{R}^2$  如上所定义，与式 VI 化合物反应制备：



其中  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  如上所定义。

可以在六甲基二硅胺烷存在下、于  $20^\circ\text{C}$ - $150^\circ\text{C}$  的温度范围内，或者于如  $110^\circ\text{C}$ ，使次磷酸即式 V 化合物与式 VI 的丙烯酰胺(Liu 等, J. Organomet. Chem. 646:212 (2002))进行 Michael 加成反应。

式 VI 化合物为已知的或者根据本领域已知的方法制备，例如，通过用甲醛和  $\text{HN}(\text{Et})_2$ (Liu 等同上)处理式 VII 的丙二酸：



，然后将丙烯酸转化为丙烯酰胺制备。

式 V 化合物可以通过下列方法制备：在溶剂  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  或 MeOH 中、于

0°C-50°C的温度范围内(如 22°C), 将式 VIII 化合物:



与式  $\text{R}^{11}-\text{O}-\text{R}^{11}$  化合物(其中  $\text{R}^{11}$  为保护基团如 Boc), 例如与  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (Sampson 和 Bartlett, *Biochemistry* 30:2255 (1991))和碱例如烷基氨(如  $\text{NEt}_3$ )反应, 制备式 V 化合物。在溶剂混合物例如酮和醇(如甲基乙基酮和甲醇)中, 用手性胺(Sampson 和 Bartlett, *Biochemistry* 30:2255 (1991))如  $\alpha$ -(+)-甲基-苄基胺拆分式 V 化合物可以得到相应的盐, 它也可以自如上所述相同的溶剂混合物中重结晶。脱盐得到式 V 化合物的光学对映异构体纯 (>95%)的(R)-对映异构体。新的式 V 化合物, 例如下面的 V-2 和 V-5 化合物, 也是本发明的具体实施方案。

式 VIII 化合物可以如下制备: 于 50°C-100°C 的温度范围内(如, 于 100°C 或 105°C), 将式 IX 化合物:



其中  $\text{R}^{12}$  为二苄基甲基, 与强无机酸例如 HI、HC 或 HBr(如 HBr 水溶液)反应, 制备式 VIII 化合物。新的式 VIII 化合物, 例如下面的 VIII-2 和 VIII-4 化合物, 也是本发明的实施方案。

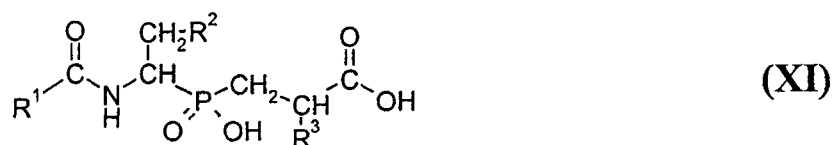
式 IX 化合物可以如下制备: 在溶剂例如水或二氧六环(如水)中, 于 50°C-100°C(如 100°C)的温度范围内, 将式 X 化合物:



与保护的胺(如二苄基甲基胺盐酸盐)和次磷酸(如 50%次磷酸水溶液)(Baylis 等, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*:2845 (1984))反应, 制备式 IX 化合物。新的式 IX 化合物, 如下面的 IX-2 和 IX-4 化合物, 也是本发明的实施方案。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了式 I 化合物的制备方法, 它包

括将式 XI 化合物:



其中

$\text{R}^1$  为芳基或杂芳基;

$\text{R}^2$  为  $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ -烷基或苯基;

$\text{R}^3$  为氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ -烷基、 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ -烷氧基或苯基;

与式 XII 化合物反应:



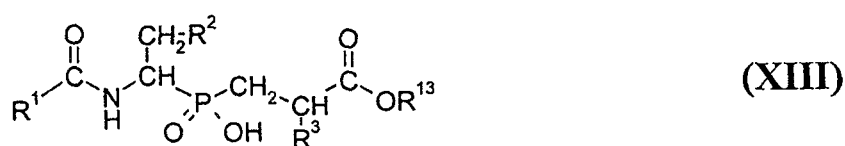
其中

$\text{R}^4$  为  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -环烷基、苯基、吡啶基或咪唑基, 并且, 如果需要, 将所得化合物转化为药学上可接受的盐。

本反应可以在活化剂和添加剂存在下进行。活化剂的实例包括二环己基碳二亚胺和  $\text{N}-(3\text{-二甲基氨基丙基})\text{-N}'\text{-乙基-碳二亚胺盐酸盐}$ 。添加剂的实例包括 1-羟基-苯并三唑。也可以有碱存在, 例如, 三烷基胺如三乙基胺。反应也可以在溶剂存在下进行, 例如醚, 如四氢呋喃。温度可以在  $20^\circ\text{C}-60^\circ\text{C}$  的范围内, 或者在  $20^\circ\text{C}-40^\circ\text{C}$  范围内。

式 XII 化合物可以购自商业, 或者根据普通技术人员所已知的方法制备, 例如, 根据 Dijols 等, *Biochemistry* 41:9286-9292 (2002) 的方法制备  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$ , 根据 Jacobs 等, *J. Med. Chem.* 37:1282 (1994), 通过苯邻二甲酰亚胺方法自相应的溴化物制备  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ , 根据 Bailey 等, *Can. J. of Chem.* 49:3143-51 (1971) 的方法制备苯乙基胺衍生物, 根据 WO 03/072,535 的方法制备异噁唑衍生物。

式 XI 化合物为新化合物, 也是本发明的实施方案。它们可以通过水解式 XIII 化合物制备:



其中  $\text{R}^{13}$  为  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基, 上述反应可以在碱如  $\text{KOH}$ 、 $\text{NaOH}$  或  $\text{LiOH}$  存

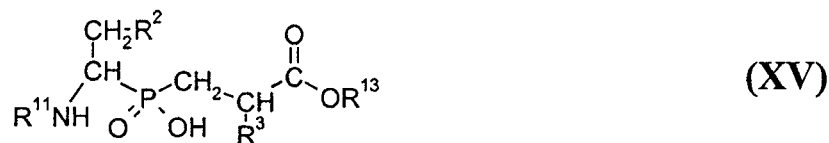
在下、在溶剂如甲醇或水或两者的混合物中、于温度0℃-60℃的范围如20℃时进行。

式 XIII 化合物为新化合物，也是本发明的实施方案。它们可以通过如下方法制备：在活化剂如二环己基碳二亚胺或 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基-碳二亚胺盐酸盐和添加剂如 1-羟基-苯并三唑以及碱如三烷基胺如 N(Et)<sub>3</sub> 存在下，在溶剂如醚(如四氢呋喃)中，于 20℃-60℃的范围内(如自 20℃-40℃)，将式 XIV 化合物：



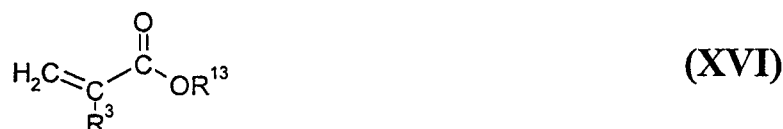
与式 III 化合物反应，制备式 XIII 化合物。

式 XIV 化合物是新化合物，也是本发明的实施方案。它们可以通过如下方法制备：在溶剂如 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中，于 20℃-100℃的温度范围内(如 20℃)，将式 XV 化合物：



其中 R<sup>11</sup> 保护基团如 Boc，与强无机酸如 HI、HCl 或 HBr 水溶液，或者与如三氟乙酸反应，制备式 XIV 化合物。

式 XV 化合物为新化合物，也是本发明实施方案。它们可以通过如下方法制备：在例如六甲基二硅胺烷存在下，于 20℃-150℃的温度范围内，如 110℃时，将式 V 化合物与式 XVI 化合物反应(Michael 加成，Liu 等，同上)：



## 实施例

概要：在系统名称中给出立体标记 R 和 S(根据 CIP-规则)。如果没有给出立体标记，那么表明得到的是异构体的混合物。使用下列简称：Boc：叔丁氧基羰基；TFA：三氟乙酸。

## 实施例 S1: 起始式 V 化合物的制备

### (a) 式 IX 化合物的制备

向 36.3 g 的二苯基甲基胺盐酸盐的 80 ml 水的悬浮液中加入 180 ml 的 50%  $\text{H}_3\text{PO}_2$  水溶液。将混合物加热至回流温度, 并用 200 mmol 的适当的式 X 化合物的 30 ml 二氧六环溶液处理 10 分钟以上, 继续搅拌 10 分钟。将悬浮液冷却至  $65^\circ\text{C}$ , 过滤, 用水洗涤固体一次。湿的固体于  $0^\circ\text{C}$  用 180 ml 丙酮搅拌 10 分钟, 过滤悬浮液, 用冷的丙酮洗涤固体一次, 干燥得到目标式 IX 化合物, 收率 50-70%。

编号	式 IX 化合物	MS
IX-1	[1-(二苯甲基-氨基)-3-甲基-丁基]-次磷酸	316.3 (M-H) <sup>-</sup>
IX-2	[1-(二苯甲基-氨基)-3-甲基硫烷基-丁基]-次磷酸	348.3 (M-H) <sup>-</sup>
IX-3	[1-(二苯甲基-氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸	350.3 (M-H) <sup>-</sup>
IX-4 <sup>1)</sup>	[1-(二苯甲基-氨基)-2-(3,5-二氟-苯基)-乙基]-次磷酸	386.2 (M-H) <sup>-</sup>

<sup>1)</sup> 起始醛如下法制备: 将 5.3 g 的 3,5-二氟苯基乙酸的 40 ml 甲醇和 3 ml 的  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  溶液于  $50^\circ\text{C}$  温热 1 小时。将上述溶液蒸发, 残留物在  $\text{Et}_2\text{O}$  和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间分配, 水洗涤有机层, 干燥并蒸发。将剩余的甲基酯(5.6 g)溶于 240 ml 无水甲苯中, 冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 并用 45 ml 的 1M 二异丁基氢氧化铝的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  处理, 于  $-78^\circ\text{C}$  继续搅拌 1 小时。用 30 ml 的 MeOH 和 100 ml 的 50% 酒石酸钠-钾水溶液使反应混合物淬灭, 并用  $\text{Et}_2\text{O}$  萃取。盐水洗涤有机层, 干燥并蒸发得到 4.5 g 的(3,5-二氟-苯基)-乙醛。

### (b) 式 VIII 化合物的制备

将 77.4 mmol 的适当的式 IX 化合物和 210 ml 的 48% HBr 水溶液的悬浮液于  $105^\circ\text{C}$  加热 1 小时。用  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤上述混合物数次, 将水溶液蒸发至干。将所得固体溶于 465 ml 的乙醇中。用 29 ml 的氧化丙烯处理上述溶液, 将所得悬浮液于  $20^\circ\text{C}$  搅拌过夜。过滤悬浮液, 用冷的乙醇洗涤固体, 干燥得到目标式 VIII 化合物, 收率 70-95 %。

编号	式 VIII 化合物	MS
VIII-1	(1-氨基-3-甲基-丁基)-次磷酸	150.1 (M-H) <sup>-</sup>
VIII-2	(1-氨基-3-甲基硫烷基-丁基)-次磷酸	184.1 (M+H) <sup>+</sup>

VIII-3	(1-氨基-2-苯基-乙基)-次磷酸	185.9 (M+H) <sup>+</sup>
VIII-4	[1-氨基-2-(3,5-二氟-苯基)-乙基]-次磷酸	220.1 (M-H) <sup>-</sup>

### (c) 式 V 化合物的制备

于 20℃, 向 2.0 mmol 适当的式 VIII 化合物的 10 ml 甲醇溶液中加入 2.2 mmol 的 (Boc)<sub>2</sub>O 的 2 ml 甲醇溶液, 持续搅拌 4 小时。将混合物蒸发, 残留物在 AcOEt 和 KHSO<sub>4</sub> (10%) 水溶液之间分配。盐水洗涤有机层, 干燥并蒸发得到粗品目标式 V 化合物, 收率 80-90%。通过 2 mmol 的式 V 化合物和 2.2 mmol 的 α-(+)-甲基苄基胺的 40 ml 甲基乙基酮溶液结晶, 然后再重结晶, 将外消旋物拆分。所得盐在盐酸水溶液和 AcOEt 之间分配得到式 V 化合物的 (R)-对映异构体, 收率为 30-40%, 光学纯度为 95%。

编号	式 V 化合物	MS/α[D]*
V-1	(1-叔-丁氧基羰基氨基-3-甲基-丁基)-次磷酸	250.1 (M-H) <sup>-</sup>
V-2	(1-叔-丁氧基羰基氨基-3-甲基硫烷基-丁基)-次磷酸	282.1 (M-H) <sup>-</sup>
V-3	(1-叔-丁氧基羰基氨基-2-苯基-乙基)-次磷酸	284.4 (M-H) <sup>-</sup>
V-4	((R)-1-叔-丁氧基羰基氨基-2-苯基-乙基)-次磷酸	284.1 (M-H) <sup>-</sup>
		α[D] -29.4°
V-5	[1-叔-丁氧基羰基氨基-2-(3,5-二氟-苯基)-乙基]-次磷酸	320.4 (M-H) <sup>-</sup>

\*: α [D] (1%, EtOH)

### 实施例 S2: 式 VI 化合物的制备

将 28 mmol 适当的式 VII 化合物和 2.9 ml 二乙基胺的混合物用 11ml 福尔马林处理, 于回流温度下加热 1-3 小时。将溶液冷却至 20℃, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释, 用 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤。水层用稀盐酸酸化至 pH = 1, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。将合并的有机层干燥并蒸发得到相应的粗品丙烯酸, 收率为 70-80%。向 4.3 mmol 丙烯酸的 7 ml 四氢呋喃溶液中依次加入 560 mg 的对-甲苯胺、1.8 ml 的 NEt<sub>3</sub>、950 mg 的 1-羟基苯并三唑和 1.28 g 的 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基-碳二亚胺盐酸盐, 将上述悬浮液于 20℃ 搅拌 1-3 小时。混合物在饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液和 AcOEt 之间分配, 用 0.5 N 的 NaOH 水溶液洗涤有机层, 干燥并蒸发。粗品产物经硅胶色谱层析, 采用正庚烷/AcOEt 洗脱, 得到目标式 VI 化合物, 收率为 50-70%。

编号	式 VI 化合物	MS
VI-1	N-苯基丙烯酸酰胺	
VI-2	2-亚甲基-N-对-甲苯基-丁酰胺	190.3 (M+H) <sup>+</sup>
VI-3	3-甲基-2-亚甲基-N-对-甲苯基-丁酰胺	204.1 (M+H) <sup>+</sup>
VI-4	2-苄基-N-对-甲苯基-丙烯酸酰胺	252.1 (M+H) <sup>+</sup>
VI-5	3-苯基氨基甲酰基-丁-3-烯酸甲酯	219.7 (M) <sup>+</sup>
VI-6	N-(3-乙氧基-苯基)-丙烯酸酰胺	
VI-7	N-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯酸酰胺	
VI-8	N-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙烯酸酰胺	
VI-9	N-(4-叔-丁基-苯基)-丙烯酸酰胺	
VI-10	N-(4-二甲基氨基-苯基)-丙烯酸酰胺	
VI-11	N-(4-羟基-苯基)-丙烯酸酰胺	
VI-12	4-丙烯酰基氨基-苯甲酸甲酯	
VI-13	N-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙烯酸酰胺	
VI-14	N-(3,5-二甲氧基-苯基)-丙烯酸酰胺	
VI-15	N-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-丙烯酸酰胺	
VI-16	N-( $\alpha$ -苯基乙基)-丙烯酸酰胺	
VI-17	N-(2-二甲基氨基-乙基)-丙烯酸酰胺	

### 实施例 S3: N,N-二丙基-间苯二甲氨酸氯化物的制备

将 1.30 g 的 N,N-二丙基-间苯二甲氨酸和 1.9 ml 的 SOCl<sub>2</sub> 的 5 ml 苯的溶液加热至回流直到气体释放停止(30 分钟)。将溶液蒸发, 残留物与甲苯共蒸馏得到 1.41 g 的 N,N-二丙基-间苯二甲氨酸氯化物。

### 实施例 S4: 式 XI 化合物的制备, 即 3-[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-羟基-膦酰基}-2-甲基-丙酸的制备

#### (a) 3-[(R)-1-叔-丁氧基羰基氨基-2-苯基-乙基]-羟基-膦酰基}-2-甲基-丙酸甲酯的制备

将 5.00 g 的((R)-1-叔-丁氧基羰基氨基-2-苯基-乙基)-次磷酸和 18.3 ml 的 HN(TMS)<sub>2</sub> 的混合物加热至 110°C 1 小时。向溶液中加入 2.5 ml 甲基丙烯酸甲酯, 于 110°C 继续加热 2 小时。将上述溶液冷却至 70°C, 用 10 ml 的 EtOH 缓慢稀释, 并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化, 采用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1)→CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH (10:1:0.3) 梯度洗脱, 得到 4.10 的目标化合物。MS: 386.5 (M+H)<sup>+</sup>。

(b) 3-[[[(R)-1-氨基-2-苯基-乙基]-羟基-磷酰基]-2-甲基-丙酸甲酯, 三氟乙酸盐的制备

将 1.75 g 的 3-[[[(R)-1-叔-丁氧基羰基氨基-2-苯基-乙基]-羟基-磷酰基]-2-甲基-丙酸甲酯和 3.40 ml 的  $\text{CF}_3\text{COOH}$  的 20 ml 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液于  $20^\circ\text{C}$  搅拌 16 小时, 蒸发得到 2.23 g 的粗品目标化合物。

(c) 3-[[[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-羟基-磷酰基]-2-甲基-丙酸甲酯的制备

于  $0^\circ\text{C}$ , 向 2.23 g 粗品胺 TFA 盐(式 XIV 化合物)的 15 ml 的二氧六环溶液中, 依次加入 1.9 ml 的  $\text{NEt}_3$  和 1.47 g 的  $\text{N,N}$ -二丙基-间苯二甲氨酸氯化物的 2 ml 二氧六环溶液, 并于  $20^\circ\text{C}$  继续搅拌 3 小时。将混合物在 AcOEt 和盐水之间分配, 用盐酸将 pH 调节至 2。盐水洗涤有机层, 干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化, 采用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$  (10:1:0.5) 梯度洗脱, 得到 2.15 目标化合物。MS: 515.3 (M-H)<sup>-</sup>。

(d) 3-[[[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-羟基-磷酰基]-2-甲基-丙酸的制备

将 2.11 g 的 3-[[[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-羟基-磷酰基]-2-甲基-丙酸甲酯的 8 ml 甲醇溶液用 865 mg 的  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  的 2 ml 水溶液处理, 所得浑浊溶液于  $20^\circ\text{C}$  搅拌 1.5 小时。将混合物蒸发, 残留物在 HCl 水溶液(pH = 2)和 AcOEt 之间分配。盐水洗涤有机层, 干燥并蒸发, 得到 1.54 g 目标化合物。MS: 501.4 (M-H)<sup>-</sup>。

实施例 1: 自式 II 和式 III 化合物起始制备式 I 化合物

(a) 将 0.4 mmol 的适当的式 V 化合物和 0.6 ml 的  $\text{HN}(\text{TMS})_2$  混合物于  $110^\circ\text{C}$  加热 1 小时。向上述溶液中加入 0.6 mmol 的适当的式 VI 化合物, 并继续于  $110^\circ\text{C}$  加热 1-4 小时。将上述溶液冷却至  $20^\circ\text{C}$ , 用 1 ml 的 EtOH 稀释并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化, 采用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1)  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$  (10:1:0.5) 梯度洗脱, 得到目标式 IV 化合物, 收率为 30-70%。

编号	式 IV 化合物	MS
IV-1	(1-叔-丁氧基羰基氨基-3-甲基-丁基)-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	411.5 (M-H) <sup>-</sup>
IV-2	(1-叔-丁氧基羰基氨基-3-甲基硫烷基-丁基)-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	443.4 (M-H) <sup>-</sup>
IV-3	(1-叔-丁氧基羰基氨基-2-苯基-乙基)-(2-对-甲苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	459.1 (M-H) <sup>-</sup>
IV-4	((R)-1-叔-丁氧基羰基氨基-2-苯基-乙基)-(2-对-甲苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	459.1 (M-H) <sup>-</sup>
IV-5	(1-叔-丁氧基羰基氨基-2-苯基-乙基)-(2-对-甲苯基氨基甲酰基-丁基)-次磷酸	475.3 (M+H) <sup>+</sup>
IV-6	(1-叔-丁氧基羰基氨基-2-苯基-乙基)-(3-甲基-2-对-甲苯基氨基甲酰基-丁基)-次磷酸	489.1 (M+H) <sup>+</sup>
IV-7 <sup>1)</sup>	(1-叔-丁氧基羰基氨基-2-苯基-乙基)-(2-苯基-2-对-甲苯基氨基甲酰基-乙基)-次磷酸	522.3 (M) <sup>+</sup>
IV-8	(1-叔-丁氧基羰基氨基-2-苯基-乙基)-(3-苯基-2-对-甲苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	537.4 (M+H) <sup>+</sup>
IV-9	3-[(1-叔-丁氧基羰基氨基-2-苯基-乙基)-羟基-膦酰基甲基]-N-苯基-琥珀酸甲酯	505.3 (M+H) <sup>+</sup>
IV-10	[1-叔-丁氧基羰基氨基-2-(3,5-二氟-苯基)-乙基)-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	481.8 (M-H) <sup>-</sup>

<sup>1)</sup> 通过相反顺序的反应制备化合物 IV-7, 即将相应的式 V 化合物与 2-苯基丙烯酸反应得到 3-[(1-叔-丁氧基羰基氨基-2-苯基-乙基)-羟基-膦酰基]-2-苯基-丙酸 (MS: 432.4 (M-H)<sup>-</sup>), 再与 p-甲苯胺反应得到(1-叔-丁氧基羰基氨基-2-苯基-乙基)-(2-苯基-2-对-甲苯基氨基甲酰基-乙基)-次磷酸。

(b) 将 0.20 mmol 的适当的式 IV 化合物和 0.23 ml 的 CF<sub>3</sub>COOH 的 2.0 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液于 20℃ 搅拌 1.5 小时, 并蒸发。所得粗品式 II 化合物(TFA 盐)溶于 1 ml 四氢呋喃, 随后依次用 0.22 mmol 适当的式 III 化合物、0.70 mmol 的 NEt<sub>3</sub>、0.24 mmol 的 1-羟基苯并三唑和 0.26 mmol 的 N-(3-二甲基-氨基丙基)-N'-乙基-碳二亚胺盐酸盐处理, 将上述悬浮液于 20℃ 搅拌 1.5 小时。将混合物在饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液和 AcOEt 之间分配, 盐水洗涤有机层, 干燥并蒸发。粗品产物经 HPLC(RP-18 柱)纯化, 采用 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (20:80) → CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (95:5) 梯度洗脱, 得到目标式 I 化合物, 收率为

30-40%。

根据上述实施例制备下列化合物：

编号	式 I 化合物	MS
I-1	{(R)-1-[3-(甲基-丙基-氨基甲酰基)-苯甲酰基氨基]-2-苯基-乙基}-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	550.3 (M+H) <sup>+</sup>
I-2	{(R)-1-[3-(甲基-戊基-氨基甲酰基)-苯甲酰基氨基]-2-苯基-乙基}-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	578.3 (M+H) <sup>+</sup>
I-3	[(R)-1-(3-二戊基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	634.3 (M+H) <sup>+</sup>
I-4	[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-5-甲基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	592.0 (M+H) <sup>+</sup>
I-5	{(R)-1-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-5-丙氧基-苯甲酰基氨基]-2-苯基-乙基}-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	592.0 (M+H) <sup>+</sup>
I-6	{(R)-1-[(1-丁基-1H-吡啶-6-羰基)-氨基]-2-苯基-乙基}-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	546.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-7	(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-{(R)-2-苯基-1-[(喹啉-2-羰基)-氨基]-乙基}-次磷酸	502.0 (M+H) <sup>+</sup>
I-8	[(R)-1-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	481.0 (M+H) <sup>+</sup>
I-9	[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-3-甲基-丁基]-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	542.5 (M-H) <sup>-</sup>
I-10	[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-3-甲基硫烷基-丁基]-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	574.8 (M-H) <sup>-</sup>
I-11	[2-(3,5-二氟-苯基)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-乙基]-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	612.5 (M-H) <sup>-</sup>
I-12	[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-对-甲苯基氨基甲酰基-乙基)-次磷酸	578.4 (M+H) <sup>+</sup>
I-13	[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-对-甲苯基氨基甲酰基-丁基)-次磷酸	606.1 (M+H) <sup>+</sup>
I-14	[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(3-甲基-2-对-甲苯基氨基甲酰基-丁基)-次磷酸	620.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-15	[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-苯基-2-对-甲苯基氨基甲酰基-乙基)-次磷酸	652.5 (M-H) <sup>-</sup>
I-16	[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(3-苯基-2-对-甲苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	668.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-17	3-[[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-羟基-膦	636.1 (M+H) <sup>+</sup>

## 酰基甲基}-N-苯基-琥珀酸甲酯

## 实施例 2: 自式 XI 和式 XII 化合物起始制备式 I 化合物

将粗品 3-[[*(R)*-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-羟基-磷酰基]-2-甲基-丙酸 (0.10 mmol) 溶于 0.7 ml 的四氢呋喃中, 随后依次用 0.16 mmol 的适当的式 XII 化合物、0.40 mmol 的  $\text{NEt}_3$ 、0.16 mmol 的 1-羟基苯并三唑和 0.26 mmol 的 *N*-(3-二甲基氨基丙基)-*N'*-乙基-碳二亚胺盐酸盐处理, 将悬浮液于 45 °C 搅拌 3 小时。上述混合物在饱和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液和  $\text{AcOEt}$  之间分配, 有机层用盐水洗涤, 干燥并蒸发。粗品产物经 HPLC(RP-18 柱) 纯化, 采用  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (20:80)  $\rightarrow$   $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (95:5) 梯度洗脱, 得到目标式 I 化合物, 收率为 10-60%, 为异构体混合物。通过薄层色谱, 采用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$  9:1:0.25 展开, 进行异构体混合物的分离。较低位置的薄层点代表 1(*R*),2(*S*)-立体异构体。

根据上述实施例的方法制备下列化合物:

编号	式 I 化合物	MS
I-18	[[ <i>(R)</i> -1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	576.6 (M-H) <sup>-</sup>
I-19	[[ <i>(R)</i> -1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(( <i>S</i> )-2-苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	576.6 (M-H) <sup>-</sup>
I-20	[[ <i>(R)</i> -1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(2-对-甲苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	592.2 (M-H) <sup>-</sup>
I-21	[[ <i>(R)</i> -1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(( <i>S</i> )-2-对-甲苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	590.8 (M-H) <sup>-</sup>
I-22	[[ <i>(R)</i> -1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-(( <i>R</i> )-2-对-甲苯基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	590.5 (M-H) <sup>-</sup>
I-23	[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(3-乙氧基-苯基氨基甲酰基)-乙基]-次磷酸	608.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-24	[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-乙基]-次磷酸	632.3 (M+H) <sup>+</sup>
I-25	[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(5-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-乙基]-次磷酸	579.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-26	[2-(4-叔-丁基-苯基氨基甲酰基)-乙基]-[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸	618.6 (M-H) <sup>-</sup>

I-27	[2-(4-二甲基氨基-苯基氨基甲酰基)-乙基]-[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸	607.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-28	[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(4-羟基-苯基氨基甲酰基)-乙基]-次磷酸	580.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-29	4-(3-{[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-羟基-磷酰基}-丙酰基氨基)-苯甲酸甲酯	622.3 (M+H) <sup>+</sup>
I-30	[2-(3,4-二甲氧基-苯基氨基甲酰基)-乙基]-[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸	624.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-31	[2-(3,5-二甲氧基-苯基氨基甲酰基)-乙基]-[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸	622.8 (M-H) <sup>-</sup>
I-32	[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基甲酰基)-乙基]-次磷酸	654.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-33	[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(1(S)-苯基-乙基氨基甲酰基)-乙基]-次磷酸	590.4 (M-H) <sup>-</sup>
I-34	[2-(2-二甲基氨基-乙基氨基甲酰基)-乙基]-[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸	559.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-35	[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(异丙基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	542.5 (M-H) <sup>-</sup>
I-36	[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(异丁基氨基甲酰基-丙基)-次磷酸	556.5 (M-H) <sup>-</sup>
I-37	[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(3-甲基-丁基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸	570.5 (M-H) <sup>-</sup>
I-38	[2-(3,3-二甲基-丁基氨基甲酰基)-丙基]-[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸	584.5 (M-H) <sup>-</sup>
I-39	[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(4,4,4-三氟-丁基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸	610.4 (M-H) <sup>-</sup>
I-40	[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(3,3,4,4-四氟-丁基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸	628.5 (M-H) <sup>-</sup>
I-41	[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(2,2,3,3,4,4,4-七氟-丁基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸	682.2 (M-H) <sup>-</sup>
I-42	(2-环己基氨基甲酰基-丙基)-[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸	582.5 (M-H) <sup>-</sup>
I-43	[2-(2-环己基-乙基氨基甲酰基)-丙基]-[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸	610.4 (M-H) <sup>-</sup>
I-44	[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(4-羟基-苯基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸	592.5 (M-H) <sup>-</sup>

I-45	[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(4-甲 氧基-苯基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸	606.5 (M-H) <sup>-</sup>
I-46	[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(吡 啶-2-基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸	577.6 (M-H) <sup>-</sup>
I-47	[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(5-甲 基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸	591.5 (M-H) <sup>-</sup>
I-48	(2-苄基氨基甲酰基-丙基)-[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基 氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸	590.5 (M-H) <sup>-</sup>
I-49	{2-[(3,5-二甲基-异噁唑-4-基甲基)-氨基甲酰基]-丙基}-[(R)-1-(3- 二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸	609.5 (M-H) <sup>-</sup>
I-50	[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-苯乙 基氨基甲酰基-丙基]-次磷酸	604.7 (M-H) <sup>-</sup>
I-51	[(R)-1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-[2-(1-甲 基-2-苯基-乙基氨基甲酰基)-丙基]-次磷酸	618.6 (M-H) <sup>-</sup>
I-52	{2-[2-(2,4-二甲基-苯基)-1-甲基-乙基氨基甲酰基]-丙基}-[(R)-1-(3- 二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-次磷酸	646.5 (M-H) <sup>-</sup>

给出例如, 两个化合物, 即化合物 I-18 和 I-37 的 NMR 数据[<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 内标为 TMS, *J* 值单位为 Hz, CD<sub>3</sub>OD)]:

化合物 I-18: 7.77 (m, 1H), 7.67-7.47 (m, 5H), 7.40-7.07 (m, 8H), 4.80 (m, 1H), 3.60-2.95 (m, 7H), 2.55-2.27 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 1H), 1.80-1.45 (m, 4H), 1.42 和 1.39 (均为 d, 每一个 *J* = 6, 比例 3:2, 共 3H), 1.04 (m, 3H), 0.70 (m, 3H)。

化合物 I-37: 7.74 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.30-7.10 (m, 5H), 4.72 (m, 1H), 3.50-2.75 (m, 9H), 2.35-2.10 (m 1H), 1.90-1.30 (m 8H), 1.26 and 1.24 (均为 d, 每一个 *J* = 6, 比例为 3:2, 共 3H), 1.00 (m, 3H), 0.91 and 0.89 (均为 d, 每一个 *J* = 6, 比例为 2:3 共 6H), 0.70 (m, 3H)。

实施例 3: 自另一个式 I 化合物起始制备式 I 化合物

将 14 mg 的 3-[[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-羟基-磷酰基甲基]-*N*-苯基-琥珀酸甲酯(化合物 I-17)的 1 ml 甲醇和 3 mg 的 NaOH 的溶液温热至 45°C 3 小时。将溶液蒸发, 残留物在 1N 盐酸水溶液和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 之间分配, 有机层用水洗涤, 干燥并蒸发得到 11 mg 的 3-[[1-(3-

二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-羧基-磷酰基甲基}-N-苯基-琥珀酸(化合物 I-53)。

编号	式 I 化合物	MS
I-53	3-[[1-(3-二丙基氨基甲酰基-苯甲酰基氨基)-2-苯基-乙基]-羧基-磷酰基甲基}-N-苯基-琥珀酸	620.3 (M-H) <sup>+</sup>

本发明化合物及其药学上适当的盐(以下称药用化合物)具有药理学活性,因而可以用作药品。更具体地讲,药用化合物具有 $\beta$ -分泌酶抑制活性。

A- $\beta$ 产生的抑制剂的细胞筛选方法、A- $\beta$ 产生的体内抑制实验方法、用于测定分泌酶活性的膜或细胞提取物的分析方法都是本领域中已知的,且已经公开在许多出版物中,包括 WO 98/22493、US 5,703,129、US 5,593,846 和 GB 2,395,124,所有这些文献的全部内容都被引入本文作为参考。 $\beta$ -分泌酶在几种出版物中已经被描述,包括 EP 855,444、WO 00/17,369、WO 00/58,479、WO 00/47,618、WO 01/00,663 和 WO 01/00,665。

例如,药用化合物对 $\beta$ -分泌酶的抑制可以通过它们例如抑制荧光肽底物的裂解(例如,在如 Grueninger-Leitch 等所述的 FRET 分析中),或者通过它们例如对 $\beta$ -分泌酶活性结合位点的肽 $\beta$ -分泌酶抑制剂的置换加以证明,如,根据下面的实验方法加以证明。

#### 竞争性放射配体结合分析(RLBA)

用纯化的 BACE 蛋白质(参见,如 GB 2,385,124: 实施例 1 和 2)将 96 孔微板(Optiplat Packard)包被,用 pH 5.5 的 30 mM 柠檬酸钠缓冲液将浓度调节至为 1  $\mu$ g/ml。通过于 4 $^{\circ}$ C 时、于 100  $\mu$ l/孔下温育 1-3 天进行包被。然后用 pH 为 4.1 的 10 mM 柠檬酸盐以 300  $\mu$ l/孔洗涤微板两次。向每一个孔中加入 100  $\mu$ l 结合缓冲液(30 mM 柠檬酸盐, 100 mM NaCl, 0.1% BSA, pH 4.1)。加入 5  $\mu$ l 实验化合物的 DMSO 储备溶液或适当稀释的溶液。向其中以 10  $\mu$ l/孔加入示踪物(氘标记的化合物 A, 参见 GB 2,385,124: 实施例 4)在结合缓冲液中的 10  $\mu$ Ci/ml 储备溶液。在湿润箱中、于室温下温育 1.5-2 小时后,用水以 300 $\mu$ l/孔洗涤微板 2 次,用干毛巾拍干。然后以 50 $\mu$ l/孔加入 MicroScint20 (Packard),密封微板并振摇 5 秒钟。在 Topcount (Packard)上计数结合的放射活性。主要取决于 BACE 蛋白质的纯度和浓

度，总结合一般在 2000-10000 cpm/孔之间。通过与  $>1 \mu\text{M}$  肽抑制剂 (Bachem # H-4848) 竞争测定的非特异性结合一般在 30-300 cpm/孔之间。 $\text{IC}_{50}$  值通过 Microsoft Excel FIT 进行计算。

优选的化合物的  $\text{IC}_{50} < 1.0 \mu\text{M}$ 。下面表中给出了  $\beta$ -分泌酶抑制的某些示例性数据。

实施例序号	体外 $\text{IC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]	实施例序号	体外 $\text{IC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]
I-5	0.05	I-37	0.04
I-14	0.20	I-42	0.02
I-18	0.01		

因此，药用化合物可以用作  $\beta$ -分泌酶抑制剂，如，用于治疗其中  $\beta$ -分泌酶活性起作用或参与的疾病。此类疾病包括特别是阿尔茨海默氏病和脑淀粉样血管病。

$\beta$ -分泌酶抑制剂可以进一步从活性上进行优化以抑制本领域众所周知的细胞培养体系中 A- $\beta$  分泌。例如，A- $\beta$  产生可以通过在细胞培养物上清液中的 HEK293 细胞的免疫分析进行测定，该细胞能够通过转染淀粉样前体蛋白 (APP) 过度表达。A- $\beta$  产生也可以在人类成神经细胞瘤细胞系上清液中测定，所述细胞系可以表达内源性 APP。另外， $\beta$ -分泌酶抑制剂可以在阿尔茨海默氏病转基因鼠模型中进行效能优化，所述模型在受影响的小鼠的 CNS 中产生含有阿尔茨海默氏样斑块的 A- $\beta$ 。最终， $\beta$ -分泌酶抑制剂有望降低患有阿尔茨海默氏病的患者脑中和脑脊液中的 A- $\beta$  浓度，也可以降低还没有形成 A- $\beta$  斑块的健康人群的 A- $\beta$  浓度。

生物化学和免疫学研究揭示在患有阿尔茨海默氏病的个体的脑皮质中出现的淀粉样斑块的主要蛋白类成分是大约 39-43 个氨基酸的约为 4.2 千道尔顿 (kD) 的蛋白质。该蛋白质被称为 A- $\beta$  淀粉样肽，有时为  $\beta/\text{A4}$ ，在此是指 A- $\beta$ 。A- $\beta$  除了在淀粉样斑块上沉积外，在脑膜和实质小动脉壁、小动脉、毛细血管和有时在小静脉上也发现有 A- $\beta$ 。因为有强烈迹象表明 A- $\beta$  与 AD 是有因果关系的，所以希望通过抑制 A- $\beta$  在体内的形成来预防和减轻神经性变性，该目的可通过控制淀粉样斑块的形成、减轻神经中毒性和通常是调解与 A- $\beta$  产生有关的病理学来达到。

A- $\beta$ 似乎是一种源自 1 型膜内在蛋白(术语为 $\beta$ 淀粉样前体蛋白(APP))的内源性多肽。APP 正常是由多种细胞产生的,这些细胞可以是体内也可以是培养的细胞,源自各种动物和人类。A- $\beta$ 源自酶(蛋白酶)系统对 APP 的裂解(产生 A- $\beta$ 的 N-末端),所述酶系统统称为分泌酶,包括 $\beta$ -分泌酶。

在另一个实施方案中,本发明提供了式 I 化合物及其药学上可接受的盐的用途,用于生产治疗与 $\beta$ -分泌酶抑制有关的疾病的药物。本发明的另一个实施方案提供了式 I 化合物及其药学上可接受的盐的用途,用于生产预防或治疗阿尔茨海默氏病的药物。

药用化合物可用作药物,例如,以药物制剂的形式。药物制剂可以口服给药,例如以下列形式给药:片剂、包衣片剂、糖丸、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬液。然而,给药也可以通过直肠进行,例如,以栓剂形式,或者通过胃肠外进行,例如,以注射液的形式。

可以将药用化合物与药学上惰性、无机或有机载体一起加工处理来生产药物制剂。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等可以用作例如片剂、包衣片剂、糖丸和硬明胶胶囊的载体。软明胶胶囊的适当的载体为例如植物油、石蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。根据活性物质的性质,在软明胶胶囊中,通常可以不加入载体。用于生产溶液剂和糖浆剂的适当的载体为例如水、多元醇、植物油等。用于生产栓剂的适当的载体为例如天然或硬化油、石蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

此外,药物制剂也可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香料、调整渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们也可以含有其它有治疗价值的物质。

含有药用化合物和治疗上惰性的载体的药物也是本发明的目标,还包括它们的生产方法,上述方法包括将药用化合物和(如果需要)一种或多种其它有治疗价值的物质与一种或多种治疗上惰性的载体一起制成给药形式。

剂量可以在较宽的限度内变化,当然,对每一个具体患者而言,应根据个体需要进行调节。在口服给药的情况下,药用化合物的成人剂量范围在每天约 0.01 mg 到约 1000 mg。日剂量可以以单剂量给药或分剂量给药,

另外，如果确实有需要，也可以突破上限。

#### 片剂配方(湿法制粒)

序号	成分	mg/片			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1	式 I 化合物	5	25	100	500
2	无水乳糖 DTG	125	105	30	150
3	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4	微晶纤维素	30	30	30	150
5	硬脂酸镁	1	1	1	1
合计		167	167	167	831

将 1、2、3 和 4 项混和并用纯水制粒。于 50℃ 干燥颗粒。将颗粒经过适当的粉碎设备。加入第 5 项并混和三分钟，在适当的压片机上压制成片剂。

#### 胶囊配方

序号	成分	mg/胶囊			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1	式 I 化合物	5	25	100	500
2	含水乳糖	159	123	148	-
3	玉米淀粉	25	35	40	70
4	滑石粉	10	15	10	25
5	硬脂酸镁	1	2	2	5
合计		200	200	300	600

将 1、2、和 3 项在适当的搅拌机中混和 30 分钟。加入 4 和 5 项并混和 3 分钟。填充到适当的胶囊中。