

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D215/12
C07D215/14 C07D215/20
C07D215/26 A61K 31/47
A61K 31/445 A61P 3/00
A61P 11/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98809915.2

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 23 日 [11] 授权公告号 CN 1190424C

[22] 申请日 1998. 10. 7 [21] 申请号 98809915. 2
[30] 优先权
[32] 1997. 10. 7 [33] US [31] 60/061,267
[32] 1998. 10. 6 [33] US [31] 09/167,193
[86] 国际申请 PCT/US1998/021054 1998. 10. 7
[87] 国际公布 WO1999/017775 英 1999. 4. 15
[85] 进入国家阶段日期 2000. 4. 6
[71] 专利权人 赛福伦公司
地址 美国宾夕法尼亚州
共同专利权人 史密斯科克兰比彻姆公司
[72] 发明人 桑卡尔·查特吉 约翰·P·马拉姆
德里克·道格拉斯·邓恩
库尔特·艾伦·约瑟夫 顾自强
罗伯特·A·戴恩斯

威廉·丹尼斯·金斯伯里
伊斯雷尔·彭德克
凯尔文·C·沙姆
审查员 高宁星
[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司
代理人 丁业平 王维玉

权利要求书 10 页 说明书 34 页

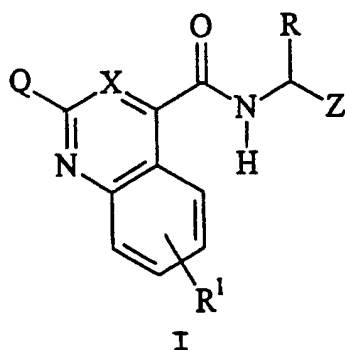
[54] 发明名称 含喹啉的 α - 酮酰胺半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶抑制剂

[57] 摘要
本发明公开了含喹啉的 α - 酮酰胺半胱氨酸蛋白酶和丝氨酸蛋白酶抑制剂，制备这些化合物的方法以及应用方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 具有式 I 的化合物或其可药用盐：

5



10

其中：

X 是 CH 或 CQ¹，条件是当 X 为 CQ¹ 时，Q 或 Q¹ 至少一个为 H；

R 选自 H、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 7-15 个碳原子的芳烷基、烷氧基烷基；

15 R¹ 选自 H、卤素、羟基，烷基、烷氧基、羟甲基、烷氧基甲基和卤代烷基；

R³ 同 R；

Q 选自 H、具有 1-6 个碳原子的低级烷基、环烷基、羟基、烷氧基、卤素、具有 7-15 个碳原子的芳烷基、具有 8-16 个碳原子的芳基链烯基、
20 具有 8-16 个碳原子的芳炔基、具有 6-14 个碳原子的芳基、具有 5-14 个环原子的杂芳基、具有 5-14 个环原子的杂烷基、具有 3-10 个碳原子的环烷基、S-R、S(=O)R、S(=O)₂R、N(RR³) 和 NHS(=O)₂R；

Q¹ 同 Q；

Z 为 COCONH-R⁷；

25 R⁷ 选自基团 K、-A-N(R⁸)-G、-O-A-N(R⁸)-G、-A-SO₂N(R⁸)(R⁹)和-O-A-SO₂N(R⁸)(R⁹)；

K 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、芳烷基、杂环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷氧基和 N(RR³)，所述 K 基团被一个或多个 J 基团取代或未被取代；

30 A 是被一个或多个 J 基团取代或未被取代的具有 1-6 个碳原

子的低级亚烷基；

R^8 选自 H 和具有 1-6 个碳原子的低级烷基；

R^9 选自 H、烷基、芳基和杂环基，所述烷基、芳基和杂环基被一个或多个 J 基团取代或未被取代；

5 G 选自 C(=O)芳基、C(=O)杂芳基、C(=O)杂烷基、烷基羰基、C(=S)NH(芳基)、C(=O)NH(芳基)、C(=O)NH(环烷基)、CO₂ (芳基)、C(=O)烷基、CO₂ (烷基)、CO₂ (芳烷基)、烷基磺酰基、链烯基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、具有 R 或 S 构型的天然氨基酸侧链、保护基团和 SO₂N(RR³)，所述 G 基团被一个或多个 J 基团取代或未被取代；

10 J 选自 H、卤素、氰基、硝基、羟基，烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、烷氧羰基、烷羰氧基、链烯基羰氧基、卤代烷基、氨基烷基、卤代烷氧基、SO₂N(RR³)、SO₂NH(芳基)、SO₂NH(杂芳基)、NHC(=O)NH(芳基)、NH(C=O)NH(杂芳基)、NH(SO₂)(芳基)、NHC(=O)烷基、NHC(=O)芳基、NHC(=O)杂芳基、N(RR³)和 NH=C(NH₂)₂，其中 SO₂N(RR³)中的 R 和 R³ 不再被 J 进一步取代；

其条件是： R^7 为 K 时，Q 选自芳基链烯基和芳基炔基；以及进一步的条件是：当 K 是烷基，Q 是芳基炔基时，X 不是 CH。

2. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中 X 是 CH。

20

3. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中 R 选自具有 2-4 个碳原子的烷基和芳烷基。

4. 权利要求 3 的化合物或其可药用盐，其中 R 是苄基。

25

5. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中 R^1 是 H 或烷氧基。

6. 权利要求 5 的化合物或其可药用盐，其中 R^1 是 H。

30

7. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中 Q 选自具有 8-16 个

碳原子的芳炔基、具有 6-14 个碳原子的芳基和卤素。

8. 权利要求 7 的化合物或其可药用盐，其中 Q 是苯炔基。

5 9. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中 A 选自 $(\text{CH}_2)_n$ 和 $(\text{CH}_2)_v\text{CH}_2\text{-J}$ ，其中 n 是 2 或 3，v 是 1-6 的整数。

10 10. 权利要求 9 的化合物或其可药用盐，其中 A 是 $(\text{CH}_2)_v\text{CH}_2\text{-J}$ ，其中 v 是 2 或 3。

11. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中 K 选自烷基、羟基烷基、卤代烷基、炔基、杂环烷基、芳烷基和杂烷基。

15 12. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中 G 选自 $\text{C}(=\text{O})$ 芳基、 $\text{C}(=\text{O})$ 杂芳基、芳基磺酰基和杂芳基磺酰基，所述 G 基团被一个或多个 J 基团取代或未被取代。

13. 权利要求 12 的化合物或其可药用盐，其中 G 选自未取代的芳基磺酰基、被一个或多个 J 基团取代的芳基磺酰基、未取代的杂芳基磺酰基和被一个或多个 J 基团取代的杂芳基磺酰基。

20 14. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中 X 是 CH，Z 是 COCONH-K ， R^1 是 H，R 选自具有 2-4 碳原子的烷基和芳烷基。

15. 权利要求 14 的化合物或其可药用盐，其中 R 是苄基。

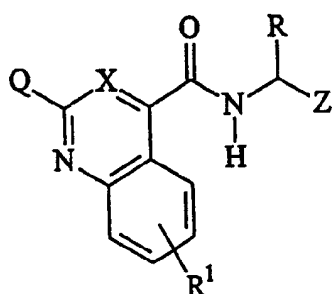
25 16. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中 X 是 CH，Z 是 COCONH-K ， R^1 是 H，R 选自具有 2-4 碳原子的烷基和芳烷基，Q 是芳炔基。

30 17. 权利要求 16 的化合物或其可药用盐，其中 R 是苄基。

18. 权利要求 16 的化合物或其可药用盐, 其中 Q 是苯乙炔基。

19. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其选自下表 2-5 所述的化合物 1-158 和其可药用盐:

表 2



Q = 苯乙炔基

X = CH

R = CH₂C₆H₅

Z = COCONH-R⁷

R¹=H

	R ⁷
1	CH ₂ C≡CH
2	CH ₂ CF ₃
3	CH ₂ C=CH ₂
4	CH ₂ 环丙烷
5	CH ₂ CH ₂ CN
6	CH ₂ CH ₂ 环己烯-1-基
7	CH ₂ CH(OCH ₃) ₂
8	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
9	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₁₃
10	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
11	CH ₂ CH ₂ OCH ₃

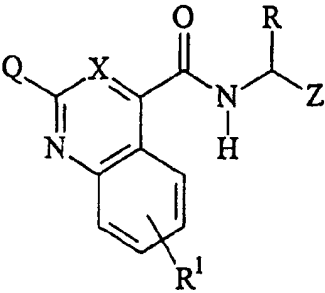
12	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
13	$(\text{CH}_2)_4\text{OH}$
14	$(\text{CH}_2)_5\text{OH}$
15	金刚烷基
16	环丙烷
17	(1-苄基)哌啶-4-基
18	(2-甲基环己基)
19	(4-甲基环己基)
20	(3-甲基环己基)
21	4-哌啶-1- CO_2Et
22	ϵ -己内酰胺
23	$\text{CH}(\text{苄基})\text{CH}_2\text{OH}$
24	$\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$
25	$\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{NH 苄氧羰基})=\text{N 苄氧羰基}$
26	$\text{CH}(\text{CH}_3)$ -1-萘基
27	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$
28	环己-2-醇
29	[反式]环己-4-醇
30	环己基
31	环戊烷-1- CH_2OH
32	四氢萘-1-基
33	胡椒-5-基
34	$(\text{CH}_2)_4\text{Ph}$
35	苯并二噁烷-6-基
36	CH_2Ph
37	$\text{CH}_2(3, 4\text{-二甲氧基-苯基})$
38	$\text{CH}_2(3, 5\text{-二甲氧基-苯基})$
39	$\text{CH}_2(4\text{-NH}_2\text{SO}_2\text{-Ph})$
40	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-3-NO}_2$
41	$\text{CH}_2\text{CH}_2(3, 4\text{-二甲氧基-苯基})$
42	$\text{CH}_2\text{CH}_2(4\text{-NH}_2\text{SO}_2\text{-Ph})$
43	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
44	$\text{CH}_2\text{CH Ph}_2$
45	CH_2 -吡啶-2-基
46	CH_2 -吡啶-3-基
47	CH_2 -吡啶-4-基
48	CH_2CH_2 -2-甲基-5-硝基咪唑
49	CH_2CH_2 -5-甲氧基-咪唑-3-基
50	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -咪唑-1-基
51	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -吗啉-4-基

52	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯烷-2-酮
53	CH ₂ CH ₂ -邻苯二甲酰亚氮
54	CH ₂ 四氢呋喃-2-基
55	1,2-二氢化茚-2-基
56	CH ₂ CH ₂ NHCO(4-氟苯基)
57	CH ₂ CH ₂ NHCO(4-甲氧基苯基)
58	CH ₂ CH ₂ NHCO-2-呋喃基
59	CH ₂ CH ₂ NHCO-吗啉
60	CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃
61	CH ₂ CH ₂ NHCONH(4-溴苯基)
62	CH ₂ CH ₂ NHCONH(4-甲氧基苯基)
63	CH ₂ CH ₂ NHCONH-金刚烷-1-基
64	CH ₂ CH ₂ NHCONHPh
65	CH ₂ CH ₂ NHCOPh
66	CH ₂ CH ₂ NHCSNH(4-甲氧基苯基)
67	CH ₂ CH ₂ NHCSNH(4-硝基苯基)
68	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(2-硝基苯基)
69	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(4-氟苯基)
70	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(1-甲基咪唑-4-基)
71	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(2,1,3-噁二唑-4-基)
72	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(2,5-二氯苯基)
73	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(2-甲氧羰基噻吩-3-基)
74	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(2-氰基-苯基)
75	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(3,4-二氯苯基)
76	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(3,5-二甲基异噁唑-4-基)
77	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(3-氰基-苯基)
78	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(3-硝基苯基)
79	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(4-乙酰氨基苯基)
80	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(4-三氟甲氧基苯基)
81	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(4-甲氧基苯基)
82	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(4-氰基苯基)
83	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(4-氨基苯基)
84	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(4-硝基苯基)
85	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(5-(苯甲酰基 NHCH ₂)噻吩-2-基)
86	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]
87	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -(吡啶-3-基)
88	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -萘-2-基
89	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -喹啉-8-基
90	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ -噻吩-2-基
91	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ CH=CH-Ph

92	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
93	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
94	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NMe}_2$
95	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Ph}$
96	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Ph}$
97	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}$ 苄氧羰基
98	$(\text{CH}_2)_3\text{NHCONHPh}$
99	$(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
100	$(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{Ph}$
101	$(\text{CH}_2)_6\text{NHSO}_2$ -(5-氯化萘-1-基)
102	OCH_3
103	OCH_2CH_3
104	Obn
105	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Ph}$
106	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{COOCH}_3)\text{NH}$ 苄氧羰基
107	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ 叔丁基
108	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-L-Pro-SO}_2\text{Ph}$
109	$\text{CH}(\text{苄基})\text{COOCH}_3$
110	NMe_2
111	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-COC(=CH}_2\text{)CH}_3$

表 3

5



10

Q = 苯乙炔基

X = CH

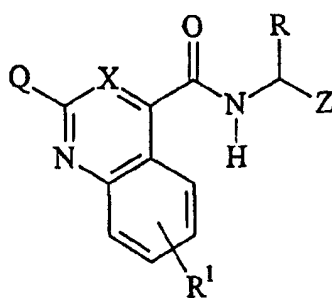
Z = COCONH-R⁷

R¹=H

	R ⁷	R
112	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	异丁基

113	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	异丁基
114	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	异丁基
115	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	异丁基
116	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCONHPh}$	异丁基
117	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Ph}$	异丁基
118	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2(3,4\text{-二氯苯基})$	异丁基
119	$(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{Ph}$	异丁基
120	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	乙基
121	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	乙基
122	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Ph}$	乙基
123	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2(3,4\text{-二氯苯基})$	乙基
124	$(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{Ph}$	乙基
125	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCONHPh}$	乙基
126	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2(3,4\text{-二氯苯基})$	丁基
127	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2(4\text{-硝基苯基})$	丁基
128	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2(3,4\text{-二氯苯基})$	丙基
129	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2(4\text{-硝基苯基})$	丙基

表 4



X = CH

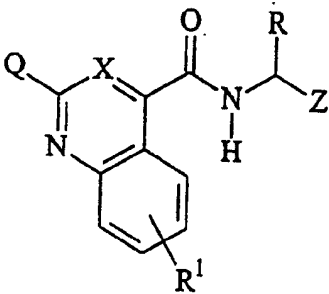
R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ Z = COCONH-R^7 $\text{R}^1 = \text{H}$

	Q	R^7
130	PhCH=CH	丁基
131	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Ph}$

132	H(N-氧化物)	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph
133	HO	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph
134	CH ₃ O	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph
135	哌啶-1-基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph
136	吡啶-3-基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph
137	PhCH ₂ C ₂	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph
138	Cl	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph
139	Cl	CH ₂ CH(CH ₃)NHSO ₂ Ph [S]
140	Cl	CH ₂ CH(CH ₃)NHSO ₂ Ph [R]
141	Cl	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ (吡啶-3-基)
142	CH ₃	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]
143	2-CH ₃ ***	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]
144	Cl	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]
145	环丙基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]
146	噻吩-2-基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]
147	Cl	CH ₂ CH ₂ SO ₂ NHPh
148	Cl	CH ₂ CH ₂ SO ₂ NH(4-氟苯基)

*** R¹ 是 6-甲氧基

表 5



Z = COCONH-R⁷

R¹=H

	Q	X	R	R ⁷
149	Cl	CH	正丁基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ (4-硝基苯基)

150	Cl	CH	正丙基	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2(4\text{-硝基苯基})$
151	Cl	CH	正丁基	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2(3, 4\text{-二氯苯基})$
152	Cl	CH	正丙基	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2(3, 4\text{-二氯苯基})$
155	Cl	CH	正丁基	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2[5\text{-(2-吡啶基)噻吩-2-基}]$
156	Cl	CH	正丙基	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2[5\text{-(2-吡啶基)噻吩-2-基}]$
157	Cl	CH	CH_3OCH_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2[5\text{-(2-吡啶基)噻吩-2-基}]$
158	Cl	CH	CH_3OCH_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Ph}$

20. 抑制丝氨酸蛋白酶或半胱氨酸蛋白酶的组合物，包括权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体。

含喹啉的 α -酮酰胺半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶抑制剂

5 相关申请的引用

本申请要求美国临时申请（申请序号为 60/061,267，申请日为 1997.10.7）和名称为“含喹啉的 α -酮酰胺半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶抑制剂”的美国申请（申请日为 1998.10.6）的利益，因此，它们的公开内容在此全部引用。

10

技术领域

本申请涉及含喹啉的 α -酮酰胺半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶抑制剂，制备这些化合物的方法及其使用方法。

15

背景技术

已经确认在人体组织中有许多半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶，“蛋白酶”是将蛋白降解为更小组分(肽)的酶。术语“半胱氨酸蛋白酶”和“丝氨酸蛋白酶”是指以其中存在在催化过程中起关键作用的半胱氨酸或丝氨酸残基为显著特征的蛋白酶。哺乳动物，包括人在内，一般通过包括半胱氨酸或丝氨酸蛋白酶的各种各样的酶降解和加工蛋白。但是，在高浓度或非正常激活条件下，半胱氨酸或丝氨酸蛋白酶可以引起病理学过程。

20

25

例如，钙-激活的中性蛋白酶（“钙蛋白酶类”）包括一族细胞内半胱氨酸蛋白酶，它们普遍存在于哺乳动物组织内。已经确认了两种主要的钙蛋白酶-钙蛋白酶 I 和钙蛋白酶 II。在许多组织中，钙蛋白酶 II 为主要形式，而病理状况下的神经组织中钙蛋白酶 I 为主要形式。半胱氨酸蛋白酶类的钙蛋白酶族涉及许多疾病和功能失调，包括神经退化、中风、阿尔茨海默症、肌萎缩、运动神经损伤、急性中枢神经系统损伤、肌营养不良、骨吸收、血小板聚集、白内障和炎症。钙蛋

30

白酶 I 涉及兴奋性氨基酸引起的神经中毒疾病，包括局部缺血、低血糖、亨廷顿疾病、和癫痫。

5 溶酶体半胱氨酸蛋白酶组织蛋白酶 B 与以下疾病有关：关节炎、炎症、心肌梗塞、肿瘤转移和肌营养不良。其它溶酶体半胱氨酸蛋白酶包括组织蛋白酶 C、H、L 和 S。白介素-1 β 转化酶（“ICE”）是一种催化白介素-1 β 生成的半胱氨酸蛋白酶，白介素-1 β 是一种涉及以下疾病的免疫调节蛋白：炎症、糖尿病、脓毒性休克、类风湿关节炎和阿尔茨海默疾病。ICE 还与神经细胞的编程性细胞死亡有关，这涉及
10 各种神经退化性疾病，包括帕金森疾病、局部缺血、肌萎缩性侧索硬化（ALS）。

半胱氨酸蛋白酶也可由各种病原体生产，一种半胱氨酸蛋白酶-梭菌蛋白酶是由梭状芽胞杆菌(histolyticum 菌)生产的，其它蛋白酶由
15 Cruzi 锥虫、疟疾寄生虫疟原虫和文氏疟原虫以及链球菌生产。甲肝病毒蛋白酶 HAV C3 是一种对细小核糖核酸病毒结构蛋白和结构酶的合成至关重要的半胱氨酸蛋白酶。

与退化性疾病有关的丝氨酸蛋白酶举例包括凝血酶、人白细胞弹性蛋白酶、胰弹性蛋白酶、胃促胰酶和组织蛋白酶 G。具体地说，
20 凝血酶是在血液凝固级联中产生的，裂解血纤蛋白原生成血纤蛋白并激活凝血因子 VIII，凝血酶涉及血栓静脉炎、血栓形成和哮喘。人白细胞弹性蛋白酶与组织退化疾病有关，如类风湿关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、支气管炎、囊纤维化和肺气肿。胰弹性蛋白酶涉及
25 胰腺炎。胃促胰酶是一种在合成血管紧张素中起重要作用的酶，涉及高血压、心肌分裂和冠状心脏病。组织蛋白酶 G 与异常结缔组织退化有关，尤其是在肺部。

根据已知的半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶与各种衰弱性疾病的关系，
30 抑制这些酶的化合物是有用的，能够在研究和临床药物两方面促进发

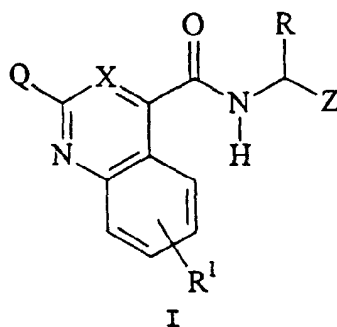
展。本发明的目的即在于此，以及其它重要的结果。

发明内容

本发明涉及所选的含喹啉的 α -酮酰胺半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶抑制剂，用通式 I 表示：

5

10



其中：

15

X 是 CH、N、或 CQ¹，条件是当 X 为 CQ¹ 时，Q 或 Q¹ 至少一个为 H；

20

R 选自 H、具有 1-约 6 个碳原子的烷基、具有约 7-约 15 个碳原子的芳烷基、环上含有约 5-约 14 个环原子的杂烷基、杂芳环上含有约 5-约 14 个环原子的杂芳基烷基、烷氧基烷基、具有 R 或 S 构型的天然氨基酸侧链和(CH₂)_nNH-L，所述烷基、芳烷基、杂烷基和杂芳基烷基任选地被一个或多个 J 基团取代；

L 选自具有 2-约 7 个碳原子的烷氧羰基、其中芳基烷氧基含有约 7-约 15 个碳原子的芳基烷氧羰基、S(=O)₂R² 和 N-硝基亚氨基；

R² 选自低级烷基和具有约 6-约 14 个碳原子的芳基；

25

R¹ 选自 H、卤素、氰基、硝基、磺酸、羟基，烷基、烷氧基、羟甲基、烷氧基甲基、芳烷基、羧基、烷氧羰基、烷羧基、卤代烷基、N(RR³)和酰基；

R³ 同 R；

30

Q 选自 H、低级烷基、环烷基、羟基、烷氧基、卤素、具有约 7-约 15 个碳原子的芳烷基、具有约 8-约 16 个碳原子的芳基链烯基、具有约 8-约 16 个碳原子的芳炔基、具有约 6-约 14 个碳原子的芳基、具有约 5-

约 14 个环原子的杂芳基、具有约 5-约 14 个环原子的杂烷基、具有约 3-约 10 个碳原子的环烷基、S-R、S(=O)R、S(=O)₂R、N(RR³)和 NHS(=O)₂R, 所述芳烷基、芳基链烯基、芳炔基、芳基、杂芳基、杂烷基任选地被一个或多个 J 基团取代;

5 Q¹ 同 Q;

 Z 为 COCONH-R⁷;

 R⁷ 选自基团 K、-A-N(R⁸)-G、-O-A-N(R⁸)-G、-A-SO₂N(R⁸)(R⁹)和 -O-A-SO₂N(R⁸)(R⁹);

 K 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、芳烷基、杂环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷氧基、和 N(RR³), 10 所述 K 基团任选地被一个或多个 J 基团取代;

 A 是任选地被一个或多个 J 基团取代的低级亚烷基;

 R⁸ 选自 H 和低级烷基;

 R⁹ 选自 H、烷基、芳基和杂环基, 所述烷基、芳基和杂环基 15 任选地被一个或多个 J 基团取代;

 G 选自 C(=O)芳基、C(=O)杂芳基、C(=O)杂烷基、烷基羰基、C(=S)NH(芳基)、C(=O)NH(芳基)、C(=O)NH(环烷基)、CO₂(芳基)、C(=O) 20 烷基、CO₂(烷基)、CO₂(芳烷基)、烷基磺酰基、链烯基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、具有 R 或 S 构型的天然氨基酸侧链、保护基团和 SO₂N(RR³), 所述 G 基团任选地被一个或多个 J 基团取代;

 J 选自 H、卤素、氰基、硝基、羟基, 烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、烷氧羰基、烷羰氧基、链烯基羰氧基、卤代烷基、氨基烷基、 25 卤代烷氧基、SO₂N(RR³)、SO₂NH(芳基)、SO₂NH(杂芳基)、NHC(=O)NH(芳基)、NH(C=O)NH(杂芳基)、NHSO₂(芳基)、NHC(=O)烷基、NHC(=O)芳基、NHC(=O)杂芳基、N(RR³)和 NH=C(NH₂)₂, 其中 N(RR³) 中的 R 和 R³ 基团不再被 J 进一步取代;

 n 是 2-6 的整数;

或者该化合物药学上可接受的盐;

 其条件是: R⁷ 为 K 时, Q 选自任选取代的芳基链烯基和任选取代的芳基炔基; 以及 30

 进一步的条件是: 当 K 是烷基, Q 是任选取代的芳基炔基时, X

不是 CH。

在式 I 化合物的优选实施方案中，X 是 CH。在式 I 化合物的更优选的实施方案中，R 选自具有 2-4 个碳原子的烷基和芳烷基，并特别优选苄基。

在式 I 化合物的优选实施方案中，R¹ 是 H 或烷氧基，并优选 H。

在式 I 化合物的优选实施方案中，Q 选自芳基炔基、芳基和卤素，并且优选苯炔基。

在式 I 化合物的更优选的实施方案中，A 选自 (CH₂)_n 和 (CH₂)_vCH₂-J，其中 n 为 2 或 3，v 是 1-6 的整数，当 A 是 (CH₂)_vCH₂-J 时，v 优选为 2 或 3。

在式 I 化合物的优选实施方案中，K 选自烷基、羟基烷基、卤代烷基、炔基、杂环烷基、芳烷基和杂烷基。

在式 I 化合物的更优选的实施方案中，G 选自取代或未取代的 C(=O)芳基、C(=O)杂芳基、芳基磺酰基和杂芳基磺酰基，G 优选选自未取代的芳基磺酰基、取代的芳基磺酰基、未取代的杂芳基磺酰基和取代的杂芳基磺酰基。

在式 I 化合物的优选实施方案中，X 是 CH；Z 是 COCONH-K；R¹ 是 H；及 R 选自具有 2-4 个碳原子的烷基和芳烷基，并特别优选苄基。

在式 I 化合物的特别优选的实施方案中，X 是 CH；Z 是 COCONH-K；R¹ 是 H；R 选自具有 2-4 个碳原子的烷基和芳烷基，并特别优选苄基；以及 Q 是芳基炔基，并且优选苯乙炔基。

在式 I 化合物的特别优选的实施方案中，Q、X、R¹、R 和 Z 选自下面表 2-5 所列的取代基。式 I 化合物的特别优选的实施方案列在下面表 2-5 中。

5

由于本发明的含喹啉的 α -酮酰胺能抑制半胱氨酸蛋白酶和丝氨酸蛋白酶，它们可以用于研究和治疗。

10 在研究场合，具有确定属性的优选化合物可用于筛选那些在抑制蛋白酶方面表现出相似性质的天然和合成化合物。该化合物还可用于改进在细胞模式和生物学条件下测定对特定蛋白酶抑制作用的体外和体内模型。

15 在治疗应用中，在半胱氨酸蛋白酶与某些具体疾病、丝氨酸蛋白酶与某些具体疾病的关系已知的条件下，本发明化合物可用于减轻、缓解、降低和/或预防那些与半胱氨酸蛋白酶和/或丝氨酸蛋白酶的异常和/或畸形活跃有关的疾病。

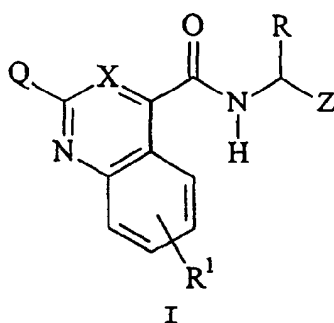
20 在优选的实施方案中，提供了含有本发明化合物的抑制丝氨酸蛋白酶或半胱氨酸蛋白酶的组合物。在另一个优选的实施方案中，提供了抑制丝氨酸蛋白酶或半胱氨酸蛋白酶的方法，包括以有效抑制量的本发明化合物接触蛋白酶（选自丝氨酸蛋白酶和半胱氨酸蛋白酶）。

25 制备本发明含喹啉的 α -酮酰胺抑制剂的方法也公开了。对本领域技术人员而言，一旦具备了该公开内容，其它可用的方法是显而易见的。本发明化合物的这些和其它特征在下面进行更详细的描述。

具体实施方式

30 在此公开所选择的含喹啉 α -酮酰胺半胱氨酸蛋白酶和丝氨酸蛋白酶抑制剂，用下式 I 表示：

5



其中：

10

X 是 CH、N、或 CQ¹，条件是当 X 为 CQ¹ 时，Q 或 Q¹ 至少一个为 H；

15

R 选自 H、具有 1-约 6 个碳原子的烷基、具有约 7-约 15 个碳原子的芳烷基、环上含有约 5-约 14 个环原子的杂烷基、杂芳环上含有约 5-约 14 个环原子的杂芳基烷基、烷氧基烷基、具有 R 或 S 构型的天然氨基酸侧链和(CH₂)_nNH-L，所述烷基、芳烷基、杂烷基和杂芳基烷基任选地被一个或多个 J 基团取代；

L 选自具有 2-约 7 个碳原子的烷氧羰基、其中芳基烷氧基含有约 7-约 15 个碳原子的芳基烷氧羰基、S(=O)₂R² 和 N-硝基亚氨基；

R² 选自低级烷基和具有约 6-约 14 个碳原子的芳基；

20

R¹ 选自 H、卤素、氰基、硝基、磺酸、羟基，烷基、烷氧基、羟甲基、烷氧基甲基、芳烷基、羧基、烷氧羰基、烷羰氧基、卤代烷基、N(RR³)和酰基；

R³ 同 R；

25

Q 选自 H、低级烷基、环烷基、羟基、烷氧基、卤素、具有约 7-约 15 个碳原子的芳烷基、具有约 8-约 16 个碳原子的芳基链烯基、具有约 8-约 16 个碳原子的芳炔基、具有约 6-约 14 个碳原子的芳基、具有约 5-约 14 个环原子的杂芳基、具有约 5-约 14 个环原子的杂烷基、具有约 3-约 10 个碳原子的环烷基、S-R、S(=O)R、S(=O)₂R、N(RR³)和 NHS(=O)₂R，所述芳烷基、芳基链烯基、芳炔基、芳基、杂芳基、杂烷基、任选地被一个或多个 J 基团取代；

30

Q¹ 同 Q；

Z 为 COCONH-R^7 ;

R^7 选自基团 K 、 $-\text{A-N}(\text{R}^8)-\text{G}$ 、 $-\text{O-A-N}(\text{R}^8)-\text{G}$ 、 $-\text{A-SO}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 和 $-\text{O-A-SO}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$;

5 K 选自烷基、链烯基、炔基、环烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、芳烷基、杂环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷氧基、和 $\text{N}(\text{RR}^3)$, 所述 K 基团任选地被一个或多个 J 基团取代;

A 是任选地被一个或多个 J 基团取代的低级亚烷基;

R^8 选自 H 和低级烷基;

10 R^9 选自 H、烷基、芳基和杂环基, 所述烷基、芳基和杂环基任选地被一个或多个 J 基团取代;

G 选自 $\text{C}(=\text{O})$ 芳基、 $\text{C}(=\text{O})$ 杂芳基、 $\text{C}(=\text{O})$ 杂烷基、烷基羰基、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{环烷基})$ 、 $\text{CO}_2(\text{芳基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 烷基、 $\text{CO}_2(\text{烷基})$ 、 $\text{CO}_2(\text{芳烷基})$ 、烷基磺酰基、链烯基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、具有 R 或 S 构型的天然氨基酸侧链、保护基团和 $\text{SO}_2\text{N}(\text{RR}^3)$, 所述 G 基团任选地被一个或多个 J 基团取代;

15 J 选自 H、卤素、氰基、硝基、羟基, 烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、烷氧羰基、烷羰氧基、链烯基羰氧基、卤代烷基、氨基烷基、卤代烷氧基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{RR}^3)$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{杂芳基})$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{杂芳基})$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{芳基})$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 烷基、
20 $\text{NHC}(=\text{O})$ 芳基、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 杂芳基、 $\text{N}(\text{RR}^3)$ 和 $\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, 其中 $\text{N}(\text{RR}^3)$ 中的 R 和 R^3 基团不再被 J 进一步取代;

n 是 2-6 的整数;

或者该化合物药学上可接受的盐;

25 其条件是: R^7 为 K 时, Q 选自任选取代的芳基链烯基和任选取代的芳基炔基; 以及

进一步的条件是: 当 K 是烷基, Q 是任选取代的芳基炔基时, X 不是 CH。

30 应当承认, 式 I 化合物可以存在各种不同的立体异构体形式, 本发明的优选化合物在取代基 R 连接的碳上具有 L-构型, 但它们的外消旋体和独立对映异构体及其混合物都是本发明的组成部分。

本文所用的术语“喹啉”指“喹啉”或“喹啉 N-氧化物”结构。

5 在式 I 化合物中，一个取代基的键表示为与连接两个环原子的键相交，是指该取代基可以和环上的任一原子键接。

本文所用的术语“烷基”包括直链、支链和环状烃基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、1-乙基戊基、己基、辛基、环丙基、甲基环戊基、环己基和金刚烷基，优选的烷基具有 1-约 10 个碳原子，更优选具有 1-约 6 个碳原子（即“低级烷基”）。“低级亚烷基”是具有 1-约 6 个碳原子的支链和非支链亚烷基，如亚乙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、亚丙基、亚丁基、亚己基、1-甲基亚乙基、2-甲基亚乙基和 2-甲基亚丙基。“酰基”（即“烷羰基”）是烷基羰基。“芳基”是指芳香环化合物，包括但不限于苯基、甲苯基、萘基、蒽基、菲基、芘基、联苯基和二甲苯基，优选的芳基包括苯基和萘基。术语“碳环”是指环部分仅由碳原子组成的环基团。术语“卤素”是指 F、Cl、Br 和 I 原子。术语“芳基烷基”（或“芳烷基”）是指带有芳基的烷基，如苄基。

20 所用的“烷氧基”是通过氧连接的烷基，烷氧基的举例包括甲氧基（ $-\text{OCH}_3$ ）和亚乙基（ $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ）。通常地，术语“氧基”作为后缀时指通过氧原子连接，因此，烷氧羰基是含有烷氧基取代基的羰基，即通式 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}$ 基团，其中 R 是烷基。术语“烷氧基烷基”表示烷氧基连接烷基。术语“芳氧基”表示通过氧原子连接的芳基。术语“芳基烷氧基”表示通过氧原子连接的芳烷基。

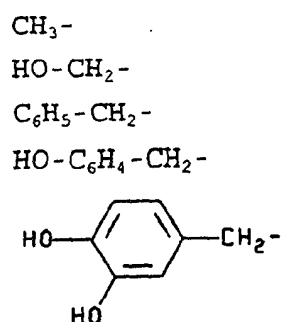
30 本文所用的术语“链烯基”包括至少具有一个碳-碳双键的直链或支链的烃链，链烯基举例包括乙烯基和丙烯基，芳基链烯基是带有一个或多个芳基的链烯基。所用的术语“炔基”包括至少具有一个碳-碳叁键的直链或支链的烃链，炔基举例包括乙炔基和丙炔基，芳基

炔基是带有一个或多个芳基的炔基。

术语“杂环”、“杂环基”和“杂环的”是指环部分至少含有一个杂原子（如 O、N 或 S）的环基团，杂环基包括“杂芳基”和“杂烷基”，优选的“杂芳基”包括吡啶基、嘧啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、四唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、联吡啶基、苯二甲酰亚氨基和苯并四噻唑基。术语“杂环烷基”表示通过一个低级烷基连接的杂环。术语“杂芳基”表示芳环内含有一个或多个杂原子的芳基。术语“杂芳基烷基”表示通过一个烷基连接的杂芳基。术语“杂烷基”表示杂环上含有至少一个饱和碳原子的杂环基，杂烷基举例包括哌啶、二氢吡啶、四氢异喹啉基和 ϵ -己内酰胺基团。

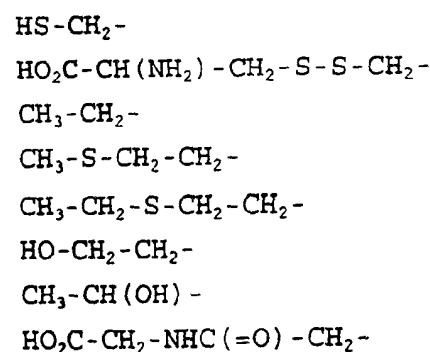
本文所用的术语“氨基酸”表示同时含有氨基和羧基的分子，所用的术语“L-氨基酸”表示在 α -碳上具有 L-构型的 α -氨基酸，即具有 L-构型的通式为 $\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}_2)$ -(侧链)的羧酸。类似地，术语“D-氨基酸”表示在 α -碳上具有 D-构型的通式为 $\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}_2)$ -(侧链)的羧酸。L-氨基酸的侧链包括天然存在或非天然存在部分，非天然存在的（即“非天然的”）氨基酸侧链是例如在氨基酸模拟物中，替换天然氨基酸侧链所用的部分，参见 Lehninger, “生物化学” (Biochemistry), 第 2 版, Worth Publishers Inc., 1975, 73-75 页。具有代表性的氨基酸侧链是赖氨酸侧链, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 。其它有代表性的 α -氨基酸侧链如下面的表 1 所示。

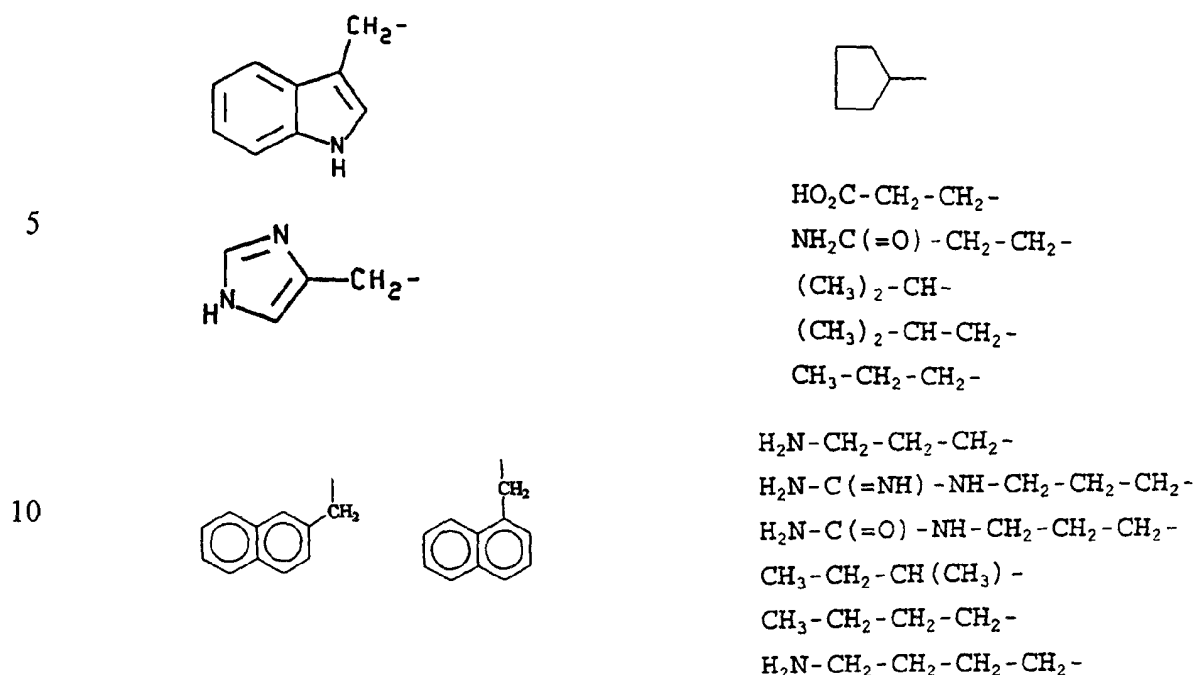
25



30

表 1





式 I 化合物中的官能团可以包括保护基团，保护基团本身被认为是已知的化学功能基团，它们可以选择性地附加到官能度上，如羟基、氨基、硫基和羧基。保护基团是可以随时从官能度脱去的基团，这些基团存在于化合物使得官能度在化合物露置的反应条件下保持惰性。本发明可以采用各种不同的保护基团，这些保护基团的例子是苄氧羰基 (Cbz; Z)、甲苯磺酰基、叔丁氧羰基、甲基酯和苄基醚基团，本发明的其它优选的保护基可以参见 Greene, T. W. 和 Wuts, P. G. M. 的“有机合成中的保护基” (Protective Groups in Organic Synthesis)，第 2 版，Wiley & Sons, 1991。

应用到本发明化合物的其它保护基包括那些带有能取代到氨基上的酰基、芳酰基、烷基、烷基磺酰基、芳烷基磺酰基或芳基磺酰基的基团。其它可用的保护基包括烷基醚，例如，丝氨酸甲基醚。

本发明公开的化合物能用于抑制半胱氨酸蛋白酶和丝氨酸蛋白酶。本文所用的术语“抑制”或“抑制作用”是指对酶的活性具有反效应。抑制量是本发明化合物有效抑制半胱氨酸蛋白酶和/或丝氨酸蛋

白酶的用量。

半胱氨酸蛋白酶和丝氨酸蛋白酶抑制剂的药学上可接受的盐同样落在本文公开的化合物范围内。所用的术语“药学上可接受的盐”是指无机酸加成盐，如盐酸盐、硫酸盐和磷酸盐，或者有机酸加成盐，如乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐和柠檬酸盐。药学上可接受的金属盐的例子是碱金属盐如钠盐和钾盐、碱土金属盐如镁盐和钙盐、铝盐和锌盐。药学上可接受的有机胺加成盐的例子是与吗啉和哌啶所形成的盐。药学上可接受的氨基酸加成盐的例子是与赖氨酸、甘氨酸和苯丙氨酸所形成的盐。

所提供的化合物可以与药学上可接受的赋形剂和载体混合制成药物组合物，如上所述，这些药物组合物可以制成用于非肠道给药的形式，尤其是从溶液和悬浮液的形式；或者口服给药形式，尤其是片剂或胶囊；或者鼻内给药形式，尤其是粉剂、滴鼻剂或气雾剂；或者透皮给药形式，如通过透皮膜片；或者制成其它适合这些给药方式的剂型以及本领域技术人员所熟知的其它药剂形式。

该组合物可以方便地以单位剂量形式给药，并按照制药领域已知的任何方法进行制备，如“Remington 药物科学”（Mack 出版公司，Easton , PA, 1980）中所述。非肠道给药的制剂可以含有常用作赋形剂的蒸馏水或生理盐水、聚二醇如聚乙二醇、油和植物源、氢化萘及类似物。尤其是具有生物相容性的可生物降解的环二酯聚合物、环二酯/二醇酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可用作控制活性化合物释放的赋形剂。其它对这些活性化合物可能有用的非肠道释药体系包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒、渗透泵、可植入浸剂、环糊精和脂质体。吸入给药制剂可含有赋形剂，如乳糖；或者是可以含有如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘氨酸胆酸盐和脱氧胆酸盐的水溶液或以滴鼻剂形式给药的油溶液，或者在鼻内使用的凝胶。非肠道给药制剂也可以包括适于口腔给药的甘氨酸胆酸盐、适于直肠给药的水杨酸酯或适于

阴道给药的柠檬酸。用于透皮膜片的制剂优选亲油性乳剂。

5 本发明的物质在药物中可以单独用作活性成分，或者可以与其它有利于抑制疾病状态或功能障碍状态下的半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶的活性组分结合使用。

10 所述化合物在治疗组合物中的浓度依据许多因素而变化，包括所给药物的剂量、所用化合物的化学性质（例如疏水性）和给药途径。一般情况下，本发明的化合物可以按有效抑制量，以含有 0.1-10% w/v 化合物的生理缓冲水溶液进行非肠道给药，典型的剂量范围是每天 1 μ g/kg 体重-约 1g/kg 体重；优选剂量范围为每天 0.01mg/kg 体重-约 100mg/kg 体重。这些剂型一般能提供本发明化合物的抑制剂量，但优选的给药剂量可能依赖于各种不同的因素，例如疾病或功能障碍的种类或程度、具体患者的整体健康状况、所选化合物的相对的生物效能、
15 化合物赋形剂的组成以及给药途径。

20 本文所用的术语“接触”意思是直接或间接引起至少两部分相互发生实质性关联，接触包括物理作用，如将几个部分一起置于同一个容器中，或者给药于患者，因此，例如让患有蛋白酶异常和/或畸形活性疾病或功能障碍的病人服入本发明化合物，也落在术语“接触”所确定的范围。

25 本发明将通过下述用来说明的实施例得到进一步的阐明，这些实施例不是，也不应解释为对所公开内容的限定。

实施例

实施例 1-158:

表 2-5 所示的化合物采用下面的“一般方法”所示的条件进行制备，酶抑制活性(IC₅₀)按照实施例 159 和 160 的描述进行测定。

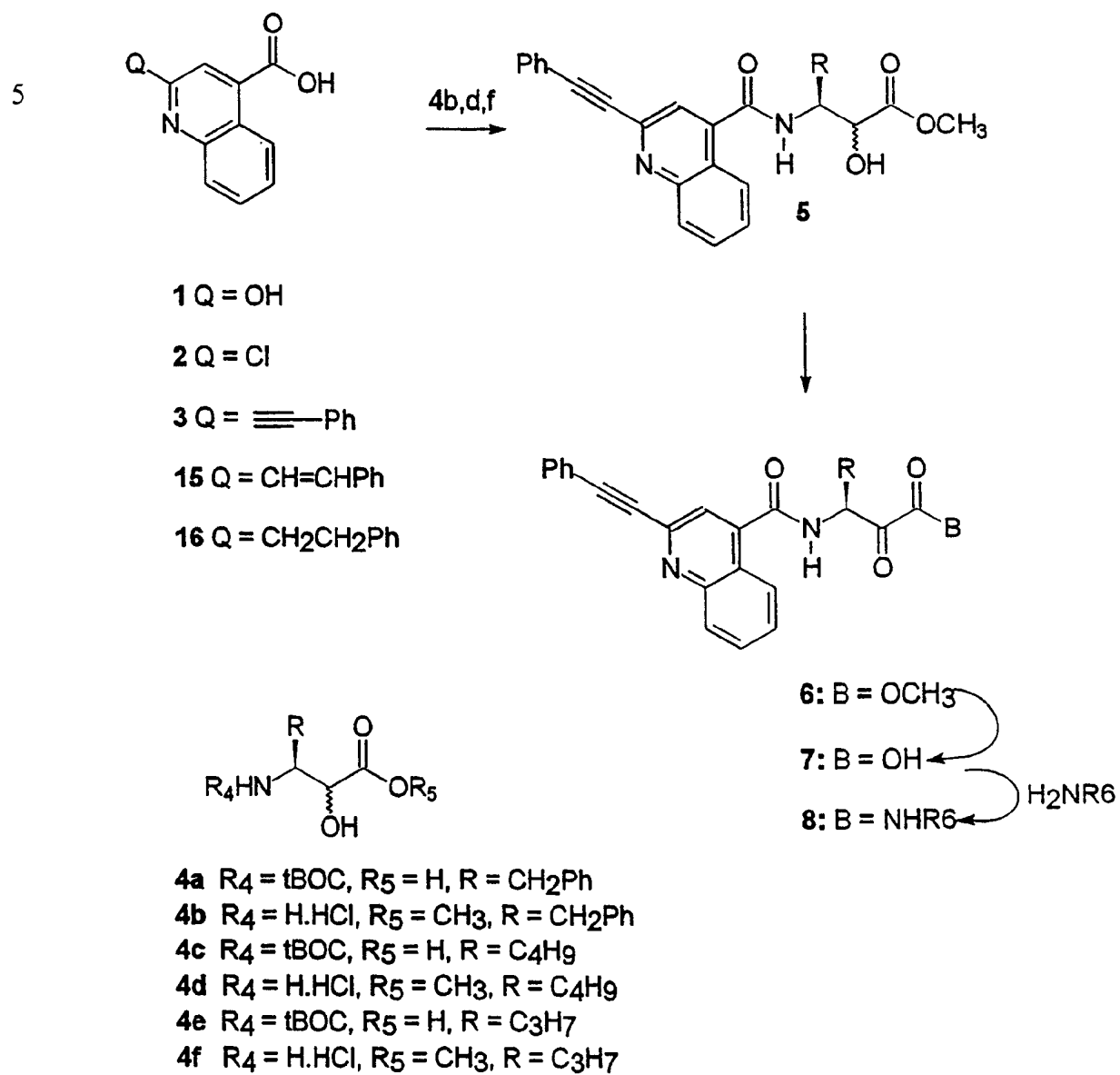
在所有实施例中，除非另外指出，R¹均为H。

一般方法：

5 采用硅胶涂层板（MK6F 60A，尺寸 1×3 英寸，层厚 250μm, Whatman Inc.）完成薄层色谱；采用硅胶涂层板（尺寸 20×20 英寸，层厚 1000 微米, Analtech）完成制备性薄层色谱；采用 Merck 硅胶，40-63μm, 230-400 目完成制备性柱色谱；¹H NMR 谱使用四甲基硅烷作为内标，在 300MHZ 于 GE QE300 Plus 谱仪上记录。电喷雾（electrospray）质谱在 VG 平台 II 型仪器(Fisons Instrument)上进行
10 记录。

按照下面一般方法 A、B、C 或 C 的其中之一制备化合物。

一般方法 A



化合物 2 的制备

将式 1 化合物 (20g, 0.106mol) 和氯氧化亚磷(50mL, 0.54mol)混合物持续回流 3 小时, 冷却后, 将反应混合物缓慢倒入冰水中, 有白色沉淀生成, 滤出沉淀, 用冷水充分洗涤, 重新溶解于乙酸乙酯 (300mL) 中, 溶液用无水硫酸钠干燥, 过滤并除去溶剂得到 14.78 g 化合物 2, 该化合物使用时不需要进一步提纯。

化合物 2: 黄褐色固体; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.60 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.70 (t, 1H); MS m/e 208 和 210(M+H 具有氯同位素)。

化合物 3 的制备

将化合物 2 (20g, 0.0966mol)、苯乙炔 (13.02 g, 14mL, 0.127 mol)、 $(\text{PPh}_3)\text{PdCl}_2$ (1.40g, 0.00193mol)、CuI (0.42 g, 0.00386mol)、三乙胺 (19.66g, 27mL, 0.192mol) 和无水 DMSO(150mL) 组成的混合物在 60-70°C 加热 3 小时, 冷却后, 将反应混合物缓慢倒入冰水 (300mL) 中, 水溶液用 2 N 盐酸酸化, 并用二氯甲烷萃取 (3×700mL), 有机层用盐水 (1×250mL) 洗涤, 干燥 (无水硫酸钠) 和浓缩, 所得残留物在二氯甲烷-己烷中重结晶, 得到 23.8 g 化合物 3。

化合物 3: 白色固体; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.60 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.45 (m, 3H); MS m/e 274(M+H)。

化合物 4a 的制备

化合物 4a, 以及本文使用的相关羧基酸均按照 Harbeson 等人, J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-2929 所述的一般方法进行合成。

化合物 4b 的制备

往冷至 -10°C 的化合物 4a (4.30g, 0.015mol) 的无水甲醇(50mL)溶

液中，缓慢加入亚硫酸氯(3.2mL)，0.5 小时后，撤去冷浴，混合物再搅拌 16 小时并进行浓缩，得到残留物，与乙酸乙酯(30mL)一起研磨得到白色固体，过滤分离出固体并干燥，得到 3.50g 化合物 4b，直接用于下一步合成。MS m/e 210(M+H)。

5

化合物 5 (R=苄基) 的制备

往冷至 0℃的化合物 3 (0.88g, 0.0032mol)在无水 DMF(10mL)的溶液中，加入 N-甲基吗啉(0.98g, 0.0096mol)，随后加入 1-HOBt(0.43g, 0.0032mol) 和 BOP(1.70 g, 0.0039mol)，将混合物搅拌 15 分钟，并加入化合物 4b(0.95g, 0.0039mol)，撤去冷浴，混合物搅拌 4 小时，倒入冰水 (40mL) 中，萃取至乙酸乙酯 (3×40mL)，有机层用 2% 柠檬酸溶液 (2×40mL)、2% 碳酸氢钠溶液 (2×40mL)、盐水 (1×50mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，减压蒸去溶剂，所得粗产物用闪蒸塔色谱提纯 (洗脱剂: 40% 乙酸乙酯的环己烷)，得到 1.10 g 化合物 5。

15

化合物 5(非对映异构体混合物): 白色固体; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.10 (d, 1H), 7.80-7.20 (2 组多重峰, 14H), 6.40 (2 组双重峰, 1H), 5.00(m, 1H), 4.60 和 4.30 (2 组三重峰, 1H), 3.85 和 3.75(2 个单峰, 3H), 3.50 和 3.35(2 组双重峰, 1H), 3.10 和 3.00(2 组二倍双重峰, 2H), MS m/e 465(M+H)。

20

化合物 6 (R=苄基) 的制备

往冷至 0℃的化合物 5(4.33g, 9.33mmol)在 1:1 无水二氯甲烷和无水乙腈 (60mL) 的溶液中，缓慢加入 Dess-Martin 全碘烷试剂 (periodinane agent) (7.90g, 18.66mmol)，撤去冷浴，混合物再搅拌 2 小时，然后将混合物用二氯甲烷 (50mL) 稀释并用 10% 硫代硫酸钠溶液 (5×50mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (2×50mL) 和盐水 (1×50mL) 洗涤，干燥 (无水硫酸钠) 并减压除去溶剂，所得残留物用闪蒸塔色谱提纯 (洗脱剂: 1: 1 乙酸乙酯-环己烷)，得到 3.3 g 化合物 6。

30

化合物 6: 白色固体; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.20 -7.20(m, 15H), 6.65 (d, 1H), 5.80 (q, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.50 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H); MS m/e 463(M+H)。

5 化合物 7 (R=苄基) 的制备

室温下, 将化合物 6 (1.20g, 2.60mmol)、1 N NaOH(6.5mL)和 MeOH(15mL)的混合物搅拌 1.5 小时, TLC(50%乙酸乙酯的二氯甲烷)显示化合物 6 全部消失, 反应混合物在旋转蒸发器 (rotavapor) 上浓缩, 并重新溶解于水 (25mL) 中, 水层用乙醚 (2×15mL) 洗涤并用 1 N 盐酸酸化, 然后用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取水层, 合并后的乙酸乙酯层用盐水 (1×20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并在旋转蒸发器上浓缩, 得到 1.17 g 化合物 7。

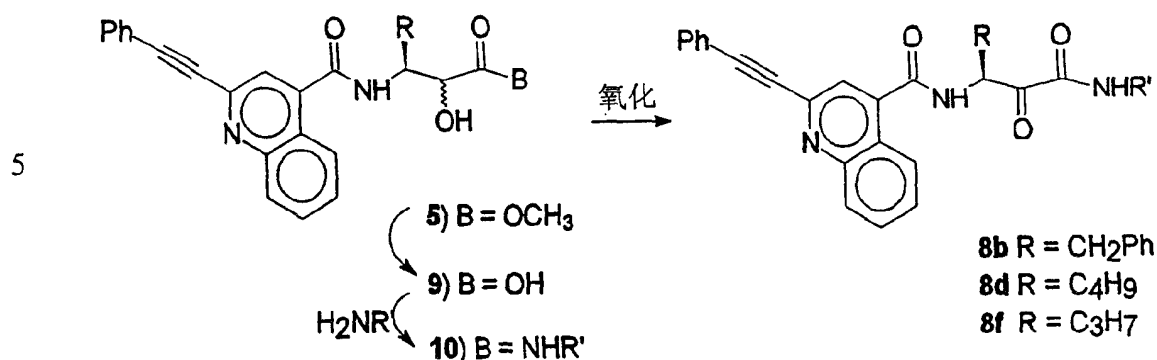
15 化合物 7: 部分 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 显示位于 δ 3.95 的 COOCH_3 峰消失; MS m/e 449(M+H)。

化合物 8 的制备

例如按照合成化合物 5 所述, 在 NMM/HOBt/BOP/DMF 存在下, 通过将化合物 7 与胺偶合制备化合物 8。将粗产物的二氯甲烷溶液或乙酸乙酯溶液通过 Sep-Pak® Vac 6cc (1 g) 硅胶柱(Waters Corporation, Milford, MA) 进行提纯, 并先后用二氯甲烷、二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物洗脱。

25 Harbeson 等人 (J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-2929) 报道了 (酮酰胺的) 硅胶色谱对 P_1 手性中心的差向异构化作用。

一般方法 B

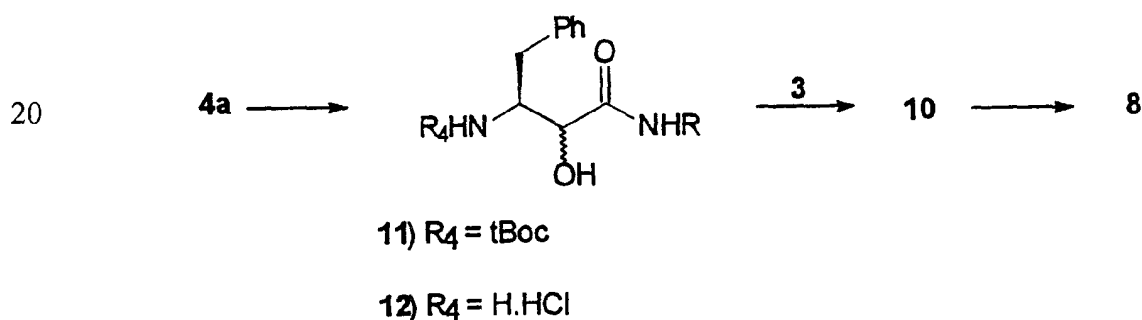


10

在一般方法 B 中，按照合成化合物 7 所述的相同方法，将一般方法 A 得到的式 5 化合物水解为式 9 化合物；然后按照合成化合物 5 所述，将式 9 化合物与胺（NMM/HOBt/BOP/DMF）偶合制得 α -羟基酰胺（化合物 10）；式 10 化合物经 Dess-Martin 氧化生成本发明的酮酰胺（化合物 8），该化合物即可使用或用有机溶剂重结晶。

15

一般方法 C



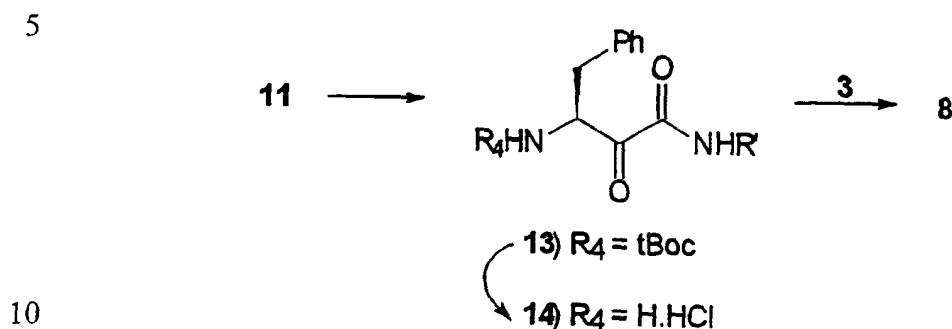
25

在一般方法 C 中，按照合成化合物 5 所述，首先将化合物 4a（一般方法 A）与胺（NMM/HOBt/BOP/DMF）偶合生成化合物 11；在常规条件下（4 N HCl 的二噁烷溶液，室温下）进行 tBoc-脱保护，生成铵盐化合物 12；按照合成化合物 5 所述，化合物 12 与化合物 3（NMM/HOBt/BOP/DMF）偶合得到化合物 10。

30

化合物 10 经 Dess-Martin 氧化生成化合物 8。

一般方法 D



在一般方法 D 中，将一般方法 C 得到的化合物 11 氧化生成化合物 13，将其进行 tBoc-脱保护，生成化合物 14；将化合物 3 与化合物 14 偶合制备本发明的酮酰胺（化合物 8）。

15

应当注意到，尽管一般方法 A、B、C 和 D 只显示了 2-苯乙炔基喹啉（3）作为本发明喹啉成分的情况，但它们对所有其它喹啉-4-羧酸也是适用的。类似地，用 Leu、Nle(4c)、Nva(4e)衍生的，或者由任何 α -羟基- β -氨基酸延伸的不同羟基酸替换化合物 4a（苯丙氨酸衍生物），这些方法也是适用的。

20

中间产物的制备

化合物 15 和 16 的制备

25

将化合物 3 (1.00g, 3.66mmol) 溶解于 DMF(14mL)，搅拌溶液并在大气压下使用 10%Pd-C(170mg) 氢化 50 小时(23 和 29 小时后再加入 10%Pd-C(共计 230mg))，过滤后，在 40℃ 真空蒸去溶剂，残留物溶解于二氯甲烷，溶液用水和盐水各洗涤两次，然后用无水 MgSO_4 干燥，蒸发溶剂得到化合物 15 和 16 的混合粗产物 (700mg) 橙褐色半固体，用甲醇重结晶提纯化合物 15，由所得母液通过制备性 TLC（洗脱剂： CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc, 94: 5: 1）提纯化合物 16。

30

化合物 15: MS m/e 276(M+H)。

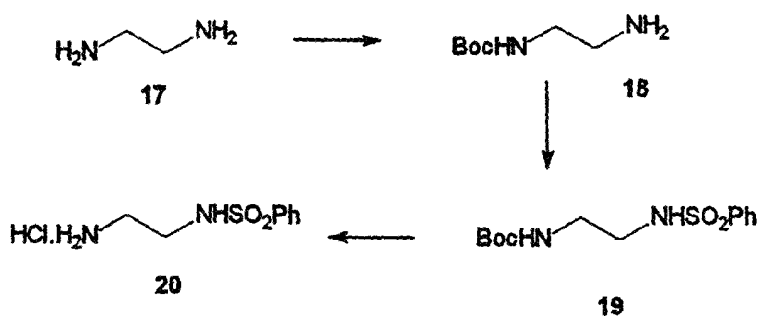
化合物 16: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.64(d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.38 (m, 5H), 3.30 (t, 2H), 3.16(t, 2H); MS m/e 278(M+H)。

一般方法 E 所示是合成含有磺酰氨端基部分的胺的代表性例子。

一般方法 E

10

15



化合物 18 的制备

20

往 1,2-乙二胺(化合物 17, 10.80g, 12.00mL, 0.18mol)的 THF(30mL) 溶液中, 在 4 小时内缓慢加入 BOC-ON(22.10g, 0.09mol)的 THF(70mL) 溶液, 反应混合物搅拌过夜, 在旋转蒸发器上浓缩, 残留物溶于水 (150mL)中, 水层用固体柠檬酸一水合物酸化(pH~5-6), 用乙醚(3×50mL) 洗涤, 然后用 6N NaOH 溶液(在 0℃) 处理至 pH~12-13, 碱性溶液用乙酸乙酯(3×100mL) 萃取, 合并后的乙酸乙酯层进行干燥 (MgSO₄) 并浓缩, 生成 7.23g 单保护二胺, 化合物 18。

25

化合物 18: 半固体; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.00(宽峰, 1H), 3.20 (宽峰 q, 2H), 2.80 (t, 2H), 1.45(s, 9H), 1.25 (宽峰, 2H)。

30

化合物 19 的制备

5 将冷的 (0-5℃) 化合物 18 (0.321g , 0.002mol) 的二氯甲烷(5mL) 溶液, 连续用三乙胺(0.243g , 0.33 mL, 0.0024mol)和苯磺酰氯(0.423g , 0.30 mL, 0.0024mol)处理, 撤去冰浴, 混合物再搅拌 0.5 小时,依次用水(2×5mL) 、 冷的 (0-5℃) 0.5N HCl(1×5mL) 、 2% NaHCO₃ 溶液(1 ×5mL)和盐水(1×5mL)洗涤, 将溶液干燥 (MgSO₄) , 蒸去溶剂得到的残留物用正戊烷洗涤数次, 得到 0.60g 磺酰胺衍生物, 化合物 19。

10 化合物 19: 白色固体; 熔点 92-95℃; R_f (TLC , 5%甲醇的二氯甲烷溶液) 0.55; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.85 (d, 2H) , 7.55(m , 3H) , 5.30(宽峰 d , 1H) , 4.85 (宽峰, 1H) , 3.25 (宽峰 q , 2H) , 3.10 (宽峰 q , 2H), 1.40(s, 9H) 。

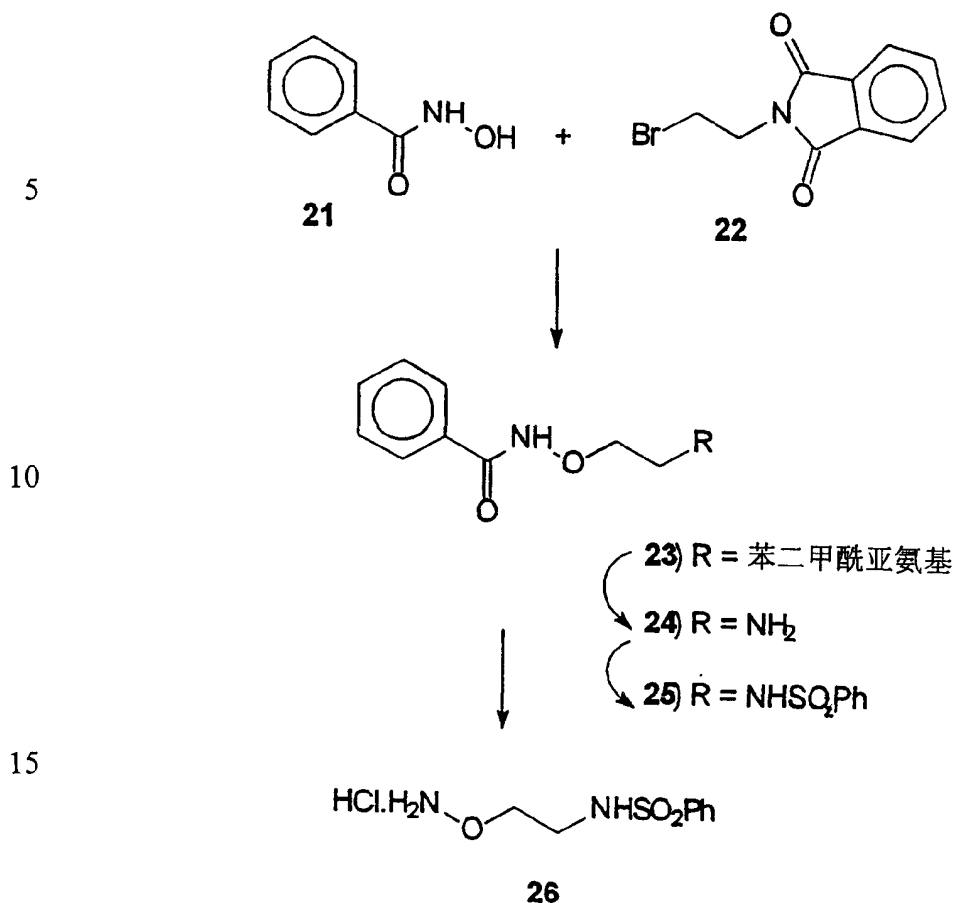
化合物 20 的制备

15 将化合物 19 (0.560g , 0.0019mol) 的 1,4-二噁烷(4mL)溶液, 用 4N HCl 的二噁烷溶液(4 mL)处理, 混合物于室温下搅拌 1 小时,在旋转蒸发器上浓缩, 残留物用乙酸乙酯洗涤数次, 真空干燥, 得到 0.40g 铵盐, 化合物 20。

20 化合物 20: 白色固体; 熔点 178-180℃; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.20-8.00(宽峰 t, 4H) , 7.80 (d, 2H) , 7.60(m , 3H) , 2.95 (宽峰 q , 2H) , 2.80 (宽峰 , 2H) 。

一般方法 F 所示是合成含有磺酰氨端基部分的烷氧基胺的代表性例子。

一般方法 F



化合物 23 的制备

20 往苯基异羟肟酸（化合物 21, 5.00g, 0.0365mol）的 DMF(50mL) 溶液中，缓慢加入甲醇钠(2.50g, 0.044mol)，反应混合物搅拌 10 分钟，加入 N-(2-溴乙基)邻苯二甲酰亚胺（化合物 22, 9.00g, 0.0333mol），反应混合物搅拌过夜，在旋转蒸发器上浓缩，在二氯甲烷(200mL)和 0.1N NaOH(200mL)之间进行分配，分离出有机层，用水（2×30mL）洗涤，干燥（MgSO₄）和浓缩至小体积，与乙醇一起研磨生成 4.30g

25 化合物 23，使用时不需要进一步纯化；MS m/e 311(M+H)。

化合物 24 的制备

30 将化合物 23（1.00g, 0.0032mol）、胼(1mL)和 95%乙醇的混合物保持回流 6 小时，冷却后，将反应混合物过滤，滤液浓缩得到 0.575g 化合物 24，直接用于下一步合成；MS m/e 181(M+H)。

化合物 25 的制备

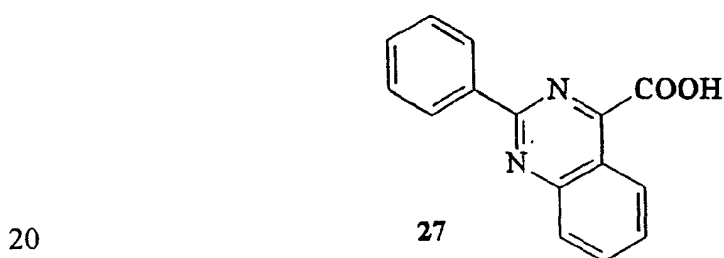
按照合成化合物 19 所述的相同方法（一般方法 E），由化合物 24 制备化合物 25；粗产物用闪蒸塔色谱提纯（洗脱剂：20% 乙酸乙酯的二氯甲烷），得到 0.75 g 化合物 25；MS m/e 321 (M+H)。

化合物 26 的制备

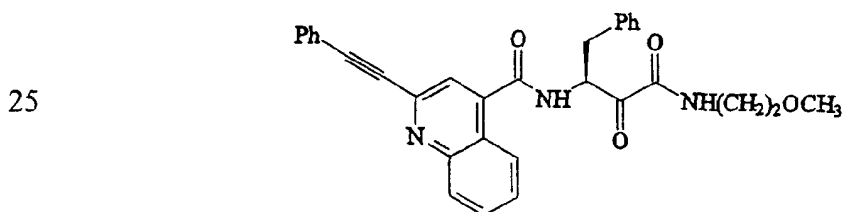
将化合物 25 (0.60g, 1.87mol) 和 6N HCl(20mL) 的混合物保持回流 3 小时，冷至室温并过滤，滤液真空浓缩过夜，生成铵盐，化合物 26；MS m/e 217(M+H)。

化合物 27 的制备

2-苯基喹唑啉-4-羧酸（化合物 27）按照 Giardina 等人, J. Med. Chem. 1997, 40, 1794-1807 所述的一般方法进行制备，该物质可以代替化合物 3 而应用到一般方法 A 中。



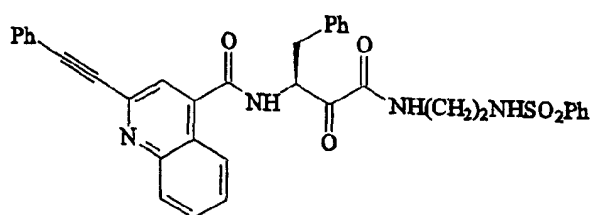
根据一般方法 A 制备实施例 11 化合物



17: 浅黄色固体, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.70-7.10(系列多重峰, 13H), 6.55(d, 1H), 5.90 (m, 1H), 3.65-3.10(系列多重峰, 6H), 3.40(s, 3H); MS m/e 506(M+H)。

5 根据一般方法 B 制备实施例 96 化合物

10

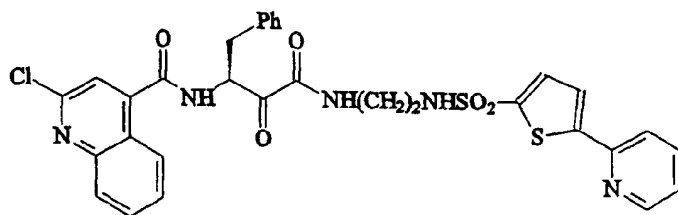


105: 浅黄色固体, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80-7.10(系列多重峰, 19H), 6.55(d, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.10 (t, 1H), 3.50(m, 3H), 3.20(m, 3H); MS m/e 631(M+H)。

15

根据一般方法 C 制备实施例 144 化合物

20



25

159: 浅黄色固体, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.35 (d, 1H), 8.90 (t, 1H), 8.50(d, 1H), 8.10 (t, 1H), 8.00-7.70(m, 7H), 7.55(t, 2H), 7.40-7.10(m, 6H), 5.50 (m, 1H), 3.30(m, 2H), 3.00(q, 3H), 2.75(m, 1H); MS m/e 648 和 650(M+H, 含有氯的不同同位素), 670 和 672(M+Na, 含有氯的不同同位素)。

实施例 159

半胱氨酸蛋白酶活性的抑制作用

要评定其抑制活性，先制备每个被测化合物在 100% 无水 DMSO 中的储液（40 倍浓缩）并以 5 μ l 将各个抑制剂样品等分到 96-孔培养板的三个一组的每个孔中。按照 Meyer 等人（Biochem. J. 1996, 314:511-519）所述的方法制备重组人钙蛋白酶 I，将其稀释到测定缓冲液中（即，50mM 三羟甲基氨基甲烷缓冲液 (Tris), 50mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM EGTA 和 5mM β -巯基乙醇, pH 7.5, 包括 0.2mM Succ-Leu-Tyr-MNA）。以 175 μ l 等分到含有各抑制剂储液的孔中以及含有 5 μ l DMSO 但不包含化合物的空白对比孔中。开始反应时，除了用于调整背景基线的三个孔外，将 20 μ l 溶于测定缓冲液中的 50mM CaCl₂ 加入到培养板的所有孔中。底物的水解每 5 分钟测定一次，共测定 30 分钟。抑制剂不存在的条件下，底物水解在 15 分钟内是线性的。

对 I 型钙蛋白酶的抑制活性是按底物在抑制剂存在下相对于没有抑制剂存在的水解速率的下降百分比计算的。抑制速率和对比速率的比较在底物水解的线性区间进行。在测试化合物 5-7 种不同的浓度下根据底物水解速率的下降百分比确定抑制剂的 IC₅₀（达到 50% 抑制率时的浓度），所得结果以百分抑制率对抑制剂浓度的对数作图，应用 GraphPad Prism 程序（GraphPad Software, Inc., San Diego, CA.）将数据带入下面所示的四参数方程，计算出 IC₅₀：

$$y = d + [(a - d) / (1 + (x / c)^b)]$$

参数 a、b、c 和 d 定义如下：a 是没有抑制剂条件下的百分抑制率，b 是斜率，c 是 IC₅₀，d 是无限抑制剂浓度下的百分抑制率。

结果列于表 2-5。

测定对另一种半胱氨酸蛋白酶-组织蛋白酶 B（Calbiochem, cat#219364）的抑制活性时，测定方式与上述方式基本同上，只是稀

释组织蛋白酶 B 使用不同的测定缓冲液,其组成为 50mM 的乙酸钠(pH 6.0) /1mM EDTA/1mM 二硫苏糖醇,底物是 0.1mM Cbz-Phe-Arg-AMC (Bachem, cat# I-1160)。另外,因为该酶是具有组成活性的,所以改变试剂加入的顺序。将抑制剂加入培养板后,将酶制品稀释为测定缓冲液的约 2 倍浓缩储液,每个孔中加入 100 μ l,当将 100 μ l 底物加入在测定缓冲液中的 2 倍浓缩储液后,即开始测定。底物水解的测定采用 Fluoriskan II 型仪器(ex = 390 nm,em = 460 nm),结果列于表 6 中。

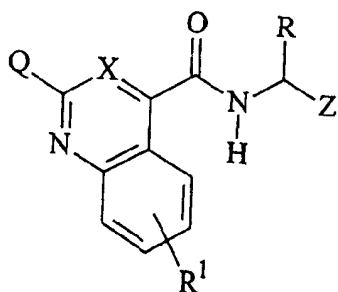
实施例 160

10 丝氨酸蛋白酶的抑制活性

测定对丝氨酸蛋白酶 α -糜蛋白酶(Sigma Chem. Co. Cat. #c-3142)的抑制活性时,按照实施例 159 的方案进行,只是稀释酶所用的测定缓冲液的组成是 50mM Hepse (pH 7.5)/0.5M NaCl,并且底物的最后浓度是 0.03mM Succ-Ala-Ala-Pro-Phe- AMC (Bachem, Inc. Cat.# I-1465)。

此外,由于 α -糜蛋白酶不是钙敏感酶而且是具有组成活性的,因此在 96 孔培养板加入抑制剂储液后,先加入 100 μ l 测定缓冲液稀释的酶的 2 倍浓缩储液,再将 100 μ l 底物加入在测定缓冲液中的 2 倍浓缩储液,反应即开始。底物的水解每 5 分钟测定一次,测定 30 分钟,采用 Fluoriskan II 型仪器(ex = 390 nm,em = 460 nm),结果列于表 6 中。

表 2



Q = 苯乙炔基

X = CH

R = CH₂C₆H₅Z = COCONH-R⁷

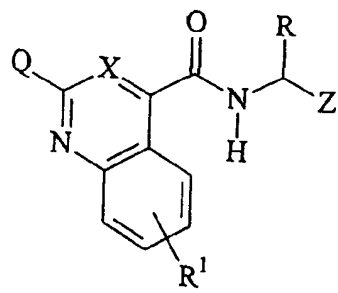
5

实施例	R ⁷	钙蛋白酶 I IC ₅₀ nM**	合成方法	质谱 MH+
1	CH ₂ C≡CH	(91%)	A	486
2	CH ₂ CF ₃	(98%)	A	530
3	CH ₂ C=CH ₂	210	A	488
4	CH ₂ 环丙烷	(100%)	A	502
5	CH ₂ CH ₂ CN	(95%)	A	501
6	CH ₂ CH ₂ 环己烯-1-基	(89%)	A	556
7	CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	110	A	536
8	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	570	A	564
9	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₁₃	230	A	664
10	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	630	A	536
11	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	480	A	506
12	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	(94%)	A	506
13	(CH ₂) ₄ OH	(100%)	A	520
14	(CH ₂) ₅ OH	(98%)	A	534
15	金刚烷基	(41%)	A	582
16	环丙烷	(100%)	A	488
17	(1-苄基)哌啶-4-基	638	A	621
18	(2-甲基环己基)	(76%)	A	544
19	(4-甲基环己基)	(91%)	A	544
20	(3-甲基环己基)	(94%)	A	544
21	4-哌啶-1-CO ₂ Et	(100%)	A	603
22	ε-己内酰胺	78	A	559
23	CH(苄基)CH ₂ OH	(75%)	A	582
24	CH(CH ₂ OCH ₃)CH(OH)Ph	(21%)	A	582
25	CH(CH ₂ OH)(CH ₂) ₄ NHC(NH 苄氧羰基)=N 苄氧羰基	(42%)	A	805
26	CH(CH ₃)-1-萘基	(31%)	A	602
27	CH(CH ₃)Ph	510	A	552
28	环己-2-醇	(61%)	A	546
29	[反式]环己-4-醇	296	A	546
30	环己基	(85%)	A	530
31	环戊烷-1-CH ₂ OH	(27%)	A	546

32	四氢萘-1-基	(31%)	A	578
33	胡椒-5-基	388	A	582
34	$(\text{CH}_2)_4\text{Ph}$	227	A	580
35	苯并二噁烷-6-基	(71%)	A	582
36	CH_2Ph	79*	B	538
37	$\text{CH}_2(3,4\text{-二甲氧基-苯基})$	(95%)	A	598
38	$\text{CH}_2(3,5\text{-二甲氧基-苯基})$	(92%)	A	598
39	$\text{CH}_2(4\text{-NH}_2\text{SO}_2\text{-Ph})$	184	A	617
40	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-3-NO}_2$	(95%)	A	583
41	$\text{CH}_2\text{CH}_2(3,4\text{-二甲氧基-苯基})$	(88%)	A	612
42	$\text{CH}_2\text{CH}_2(4\text{-NH}_2\text{SO}_2\text{-Ph})$	69	A	631
43	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	390	A	552
44	$\text{CH}_2\text{CH Ph}_2$	(85%)	A	628
45	$\text{CH}_2\text{-吡啶-2-基}$	210	A	540
46	$\text{CH}_2\text{-吡啶-3-基}$	(91%)	A	540
47	$\text{CH}_2\text{-吡啶-4-基}$	(98%)	A	540
48	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-2-甲基-5-硝基咪唑}$	(95%)	A	601
49	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-5-甲氧基-咪唑-3-基}$	160	A	621
50	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-咪唑-1-基}$	(84%)	A	556
51	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-吗啉-4-基}$	424	A	575
52	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-吡咯烷-2-酮}$	366	A	573
53	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-邻苯二甲酰亚氨}$	226	A	621
54	$\text{CH}_2\text{四氢呋喃-2-基}$	(84%)	A	532
55	1,2-二氢茚-2-基	(60%)	A	564
56	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-氟苯基})$	146	A	613
57	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}(4\text{-甲氧基苯基})$	(71%)	A	625
58	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO-2-呋喃基}$	98	A	585
59	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO-吗啉}$	248	A	604
60	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$	140	A	533
61	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCONH}(4\text{-溴苯基})$	(94%)	A	689
62	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCONH}(4\text{-甲氧基苯基})$	190	A	640
63	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCONH-金刚烷-1-基}$	257	A	668
64	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCONHPh}$	67	A	610
65	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOPh}$	(100%)	A	595
66	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCSNH}(4\text{-甲氧基苯基})$	113	A	656
67	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCSNH}(4\text{-硝基苯基})$	93	A	671
68	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-(2-硝基苯基)}$	260	A	676
69	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-(4-氟苯基)}$	47	A	649
70	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-(1-甲基咪唑-4-基)}$	137	A	635
71	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-(2,1,3-噁二唑-4-基)}$	89	A	689

72	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(2,5-二氯苯基)	(96%)	A	699
73	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(2-甲氧羰基噻吩-3-基)	220	A	695
74	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(2-氰基-苯基)	132	A	656
75	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(3,4-二氯苯基)	100	A	699
76	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(3,5-二甲基异噁唑-4-基)	(98%)	A	650
77	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(3-氰基-苯基)	77	A	656
78	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(3-硝基苯基)	(88%)	A	676
79	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(4-乙酰氨基苯基)	43	A	688
80	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(4-三氟甲氧基苯基)	200	A	694
81	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(4-甲氧基苯基)	62	A	661
82	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(4-氰基苯基)	70	A	656
83	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(4-氨基苯基)	70	A	646
84	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(4-硝基苯基)	26	B	676
85	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(5-(苯甲酰基 NHCH_2)噻吩-2-基)	48	A	770
86	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]	31	A	712
87	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -(吡啶-3-基)	56*	C	632
88	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -萘-2-基	41	A	681
89	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -喹啉-8-基	130	A	682
90	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ -噻吩-2-基	76	A	637
91	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$	42	A	657
92	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	94	A	645
93	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	180	A	569
94	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NMe}_2$	141	A	598
95	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Ph}$	43	A	631
96	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Ph}$	29*	B	631
97	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}$ 苄氧羰基	(100%)	A	605
98	$(\text{CH}_2)_3\text{NHCONHPh}$	126	A	624
99	$(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	130	A	583
100	$(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{Ph}$	55	A	645
101	$(\text{CH}_2)_6\text{NHSO}_2$ -(5-氯化萘-1-基)	(84%)	A	771
102	OCH_3	82	A	538
103	OCH_2CH_3	65	A	492
104	Obn	60	A	554
105	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Ph}$	128	A	647
106	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{COOCH}_3)\text{NH}$ 苄氧羰基	(97%)	A	691
107	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ 叔丁基	(93%)	A	576
108	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-L-Pro-SO}_2\text{Ph}$	(94%)	A	728
109	$\text{CH}(\text{苄基})\text{COOCH}_3$	655	A	610
110	NMe_2	(43%)	A	491
111	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-COC}(=\text{CH}_2)\text{CH}_3$	(95%)	A	560

表 3



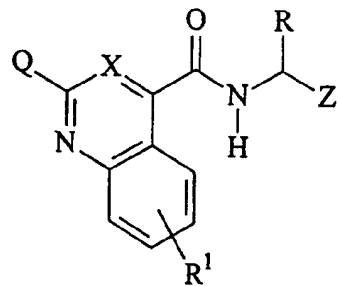
Q = 苯乙炔基

X = CH

Z = COCONH-R⁷

实施例	R ⁷	R	钙蛋白酶 I IC ₅₀ nM**	合成方法	质谱 MH+
112	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	异丁基	(95%)	B	472
113	CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	异丁基	(92%)	A	502
114	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	异丁基	(93%)	A	502
115	CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ Ph	异丁基	(100%)	B	591
116	CH ₂ CH ₂ NHCONHPh	异丁基	(89%)	A	576
117	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph	异丁基	(82%)	A	597
118	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ (3,4-二氯苯基)	异丁基	120	B	666
119	(CH ₂) ₃ NHSO ₂ Ph	异丁基	(80%)	A	611
120	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	乙基	(92%)	A	444
121	CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	乙基	(94%)	A	474
122	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph	乙基	(89%)	A	569
123	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ (3,4-二氯苯基)	乙基	58	A	637
124	(CH ₂) ₃ NHSO ₂ Ph	乙基	80	A	583
125	CH ₂ CH ₂ NHCONHPh	乙基	(32%)	A	548
126	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ (3,4-二氯苯基)	丁基	39	A	665
127	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ (4-硝基苯基)	丁基	29	A	642
128	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ (3,4-二氯苯基)	丙基	187	A	651
129	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ (4-硝基苯基)	丙基	27	A	628

表 4



X = CH

R = CH₂C₆H₅

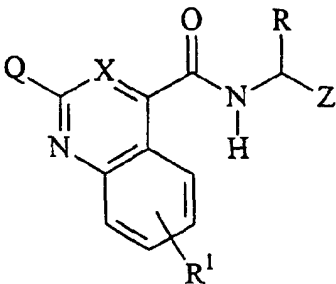
Z = COCONH-R⁷

实施例	Q	R ⁷	钙蛋白酶 I IC ₅₀ nM**	合成方法	质谱 MH+
130	PhCH=CH	丁基	105	D	506
131	H	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph	(97%)*	C	531
132	H(N-氧化物)	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph	(96%)	D	547
133	HO	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph	(95%)	D	547
134	CH ₃ O	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph	(17%)	D	434
135	哌啶-1-基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph	(91%)	D	624
136	吡啶-3-基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph	(99%)	D	608
137	PhCH ₂ C ₂	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph	116	D	635
138	Cl	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph	28*	C	565
139	Cl	CH ₂ CH(CH ₃) NHSO ₂ Ph [S]	59	C	579
140	Cl	CH ₂ CH(CH ₃) NHSO ₂ Ph [R]	155	C	579
141	Cl	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ (吡啶-3-基)	87*	C	566
142	CH ₃	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]	24*	C	628
143	2-CH ₃ ***	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]	35*	C	658
144	Cl	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]	14	C	648
145	环丙基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]	71	C	654
146	噻吩-2-基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]	85	C	696
147	Cl	CH ₂ CH ₂ SO ₂ NHPh	81	C	565
148	Cl	CH ₂ CH ₂ SO ₂ NH(4-氟苯基)	75	C	583

表 2-4 脚注:

- * 单一对映体
- ** (钙蛋白酶 I 在 10,000nM 的百分抑制率)
- *** R¹ 是 6-甲氧基

表 5



Z = COCONH-R⁷

实施例	Q	X	R	R ⁷	钙蛋白酶 I	合成方法	质谱
					IC ₅₀ nM**		
149	Cl	CH	正丁基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ (4-硝基苯基)	23	B	576
150	Cl	CH	正丙基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ (4-硝基苯基)	(78%)	B	562
151	Cl	CH	正丁基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ (3, 4-二氯苯基)	217	B	599
152	Cl	CH	正丙基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ (3, 4-二氯苯基)	325	B	585
153	Ph	N	苄基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph	(95%)	C	608
154	Ph	N	苄基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]	83	C	691
155	Cl	CH	正丁基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]	31	B	614
156	Cl	CH	正丙基	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]	43	B	600
157	Cl	CH	CH ₃ OCH ₂	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ [5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]	61	B	603
158	Cl	CH	CH ₃ OCH ₂	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph	(94%)	B	519

** (钙蛋白酶 I 在 10000nM 的百分抑制率)

表 6：对组织蛋白酶 B 和α-糜蛋白酶的抑制作用

实施例化合物	组织蛋白酶 B IC ₅₀ (nM)	糜蛋白酶 IC ₅₀ (nM)
100	360	36
96	375	66
103	435	380
104	330	1160
84	348	14
86	1030	475

在本专利文件中所提及的专利、申请和印刷出版物均全部引作参考。

5

本领域技术人员可以理解，对本发明的优选实施方案可以进行的诸多变化和修改而不背离本发明的精神，所有这些变化都将落在本发明的范围内。