



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101098855 B

(45) 授权公告日 2012.06.06

(21) 申请号 200580046368.0

C07D 401/06 (2006.01)

(22) 申请日 2005.11.21

A61K 31/4436 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

60/630,926 2004.11.24 US

(56) 对比文件

CN 1420872 A, 2003.05.28, 权利要求 5, 说明书第 7 页第 2、4 段, 第 8 页第 7 行.

WO 95/26958 A1, 1995.10.12, 权利要求 1.

CN 1159196 A, 1997.09.10, 权利要求 88.

Graeme Semple et al., Pyridone-based peptidomimetic inhibitors of interleukin-1 $\beta$ -converting enzyme (ICE). Bioorganic & medicinal chemistry letters 7 10. 1997, 7(10), 1337-1342.

Peter S. Dragovich et al.,

Structure-based design, synthesis, and biological evaluation of irreversible human rhinovirus 3C protease inhibitors. 6. Structure-activity studies of orally bioavailable, 2-pyridone-containing peptidomimetics. Journal of medicinal chemistry 45 8. 2002, 45(8), 1607-1623.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2007.07.11

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2005/042139 2005.11.21

(87) PCT 申请的公布数据

W02006/057961 EN 2006.06.01

(73) 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 J·D·查里尔 R·尼格特尔

M·莫缇摩尔 J·R·司徒德雷

(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 11038

代理人 张敏

审查员 孙文倩

(51) Int. Cl.

C07D 213/75 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

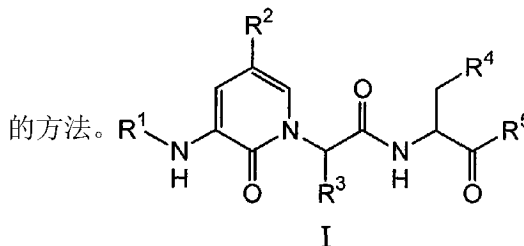
权利要求书 6 页 说明书 37 页

(54) 发明名称

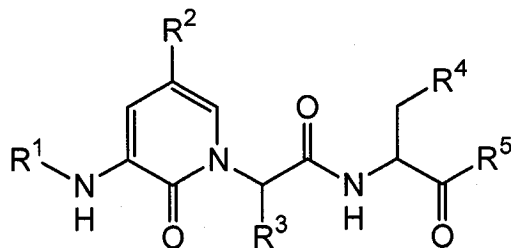
3-[2-(3-酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-乙酰氨基]-4-氧代-戊酸衍生物及其作为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂的使用

(57) 摘要

本发明提供式 I 化合物, 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 是如本文所定义的。本发明也提供药物组合物和使用这类组合物治疗天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-介导疾病的方法, 和制备本发明化合物



1. 式 I 化合物：



I

其中：

$R^1$  是  $R^6C(O)-$ 、 $R^6SO_2-$ 、 $(R^6)_2NC(O)-$  或  $(R^6)(H)NC(O)-$ ；

$R^2$  是氢、 $-CF_3$ 、卤代基、 $-OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$  或  $R^8$ ；

$R^3$  是  $-T-R^9$ ；

$R^4$  是  $-COOH$  或  $-COOR^8$ ；

$R^5$  是  $-CH_2F$  或  $-CH_2O-2,3,5,6-$  四氟苯基；

$R^6$  是  $R^{6a}$ ；

$R^{6a}$  是

(C1-C3)-烷基-

(C6-C10)-芳基-

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-烷基-

其中每个  $R^{6a}$  独立地被至多 6 个独立选自 R 的取代基取代；

R 是卤素或  $R^7$ ；

每个  $R^7$  独立地选自：

氢-或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^8$  是 (C1-C12)-烷基-

T 是直接的价键或者 (C1-C6) 烷基，其中 T 中至多 2 个烷基碳原子可以可选地被 0 以化学稳定的排列所代替；

$R^9$  是 (C6-C10)-芳基或 (C5-C10)-杂芳基。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中  $R^5$  是  $-CH_2O-2,3,5,6-$  四氟苯基。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其中  $R^5$  是  $-CH_2F$ 。

4. 根据权利要求 1 的化合物，其中  $R^1$  是  $R^6C(O)-$ 。

5. 根据权利要求 1 的化合物，其中  $R^1$  是  $R^6SO_2-$ 。

6. 根据权利要求 1 的化合物，其中  $R^1$  是  $(R^6)_2NC(O)-$ 。

7. 根据权利要求 1 的化合物，其中每个  $R^{6a}$  独立地是 (C6-C10)-芳基-。

8. 根据权利要求 1 的化合物，其中  $R^2$  是氢、 $CF_3$  或  $CH_3$ 。

9. 根据权利要求 8 的化合物，其中  $R^2$  是氢或  $CF_3$ 。

10. 根据权利要求 8 的化合物，其中 T 是价键或 (C1-C4) 烷基，其中至多一个烷基碳原

子可以被选自 O 的基团代替。

11. 根据权利要求 10 的化合物,其中 T 是直接的价键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-\text{O}-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 。

12. 根据权利要求 10 的化合物,其中 T 是 (C1-C4) 烷基,其中零个碳原子被选自如下的基团代替:O、N、N(R<sup>7</sup>) 和 S。

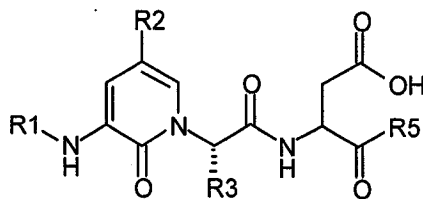
13. 根据权利要求 12 的化合物,其中 T 是  $-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

14. 根据权利要求 13 的化合物,其中 T 是  $-\text{CH}_2-$ 。

15. 根据权利要求 10 的化合物,其中 R<sup>9</sup> 是 C6- 芳基或 C5- 杂芳基。

16. 根据权利要求 15 的化合物,其中 R<sup>9</sup> 是未被取代的苯基。

17. 由式 II 代表的化合物,



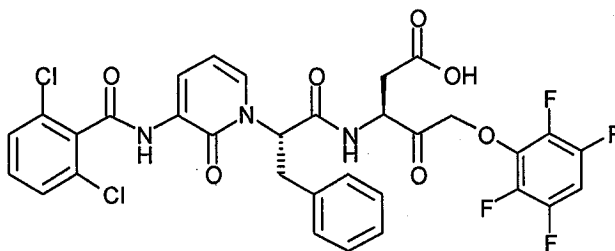
**II;**

其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>5</sup> 定义如下:

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
Ph(C=O)-	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F
Ph(C=O)-	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F
Ph(C=O)-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F
2,6-二甲基苯基(C=O)-	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F
2,6-二氯苯基(C=O)-	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F
(Et) <sub>2</sub> N(C=O)-	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F
Ph-CH <sub>2</sub> (C=O)-	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F
PhNH(C=O)-	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F
Ph(C=O)	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F
i-Pr(C=O)-	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F
Ph(C=O)-	H	3-噻吩基甲基	CH <sub>2</sub> F
Et(C=O)-	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F

Ph(C=O)-	H	2-噻吩基甲基	CH <sub>2</sub> F
Ph(C=O)-	H	3-吡啶基甲基	CH <sub>2</sub> F
Et(SO <sub>2</sub> )-	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F
Et(C=O)-	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F
Et(C=O)-	H	CH(Me)-O-CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F
Et(C=O)-	H	Ph	CH <sub>2</sub> F
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
Et(C=O)-	H	CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F

以及如下的化合物



18. 药物组合物, 包含:

- a) 根据权利要求 1 的化合物; 以及
- b) 药学上可接受的载体或助剂。

19. 根据权利要求 1 的化合物或者根据权利要求 18 的药物组合物用于制备治疗类风湿性关节炎、骨关节炎、Muckle-Wells 综合征、牛皮癣、成人呼吸窘迫综合征、炎性肠疾病、克罗恩氏病、胰腺炎、肾疾病、器官移植排斥、心肌梗塞、心肌缺血、动脉粥样硬化、与冠状动脉旁路移植术有关的并发症、脑缺血、癫痫、创伤性脑损伤、由中风引起的神经病学损伤、急性与慢性疼痛、角膜炎、脓毒症、脓毒性休克、乙型肝炎、丙型肝炎、庚型肝炎的药物的用途。

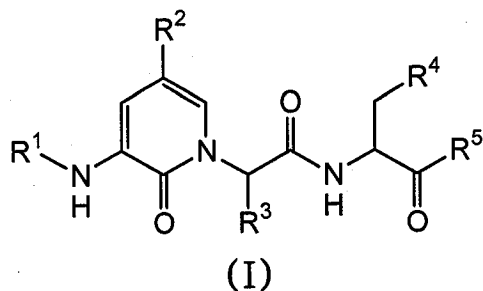
20. 根据权利要求 1 化合物或者根据权利要求 18 的药物组合物用于制备治疗骨关节炎、胰腺炎、成人呼吸窘迫综合征、类风湿性关节炎、炎性肠疾病、克罗恩氏病、牛皮癣、移植术对宿主的疾病、脓毒症、脓毒性休克、脑缺血、心肌缺血或由中风引起的神经病学损伤的药物的用途。

21. 根据权利要求 19 的用途, 其中所述疾病是与冠状动脉旁路移植术有关的并发症。

22. 根据权利要求 1 的化合物或者根据权利要求 18 的药物组合物用于制备治疗患者感染、癫痫发作、惊厥、或者眼部损伤的药物的用途。

23. 根据权利要求 19-22 任意一项的用途, 其中该组合物包含另外的治疗剂。

24. 制备式 (I) 化合物的方法:



其中：

$R^1$  是  $R^6C(O)-$ 、 $R^6SO_2-$  或  $(R^6)_2NC(O)-$

$R^2$  是氢、 $-CF_3$  或  $R^8$ ；

$R^3$  是  $-T-R^9$ ；

$R^4$  是  $-COOH$  或  $-COOR^8$ ；

$R^5$  是  $-CH_2F$  或  $-CH_2O-2,3,5,6-$  四氟苯基；

$R^6$  是  $R^{6a}$ ；

$R^{6a}$  是

(C1-C3)-烷基-，

(C6-C10)-芳基-，或

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-烷基-，

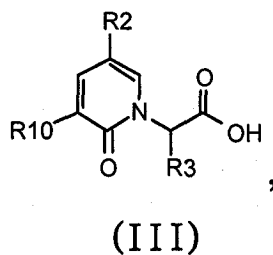
$R^8$  是 (C1-C12)-烷基-；

T 是直接的价键或者 (C1-C6) 烷基，其中 T 中至多 1 个烷基碳原子可以可选地被 O 以化学稳定的排列所代替；

$R^9$  是 (C6-C10)-芳基或 (C5-C10)-杂芳基；

该方法包含：

(a) 在肽偶联条件和溶剂的存在下，使式 (III) 化合物：



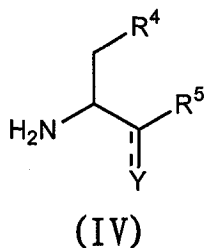
其中：

$R^{10}$  是  $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-CN$ 、 $R^6C(O)N(H)-$ 、 $R^6SO_2N(H)-$ 、或  $(R^6)_2NC(O)N(H)-$ ；

$R^{11}$  独立地是氢或 (C1-C12)-脂族基-；

$R^2$ 、 $R^3$  和  $R^6$  是如上所定义的；

与式 (IV) 化合物反应：

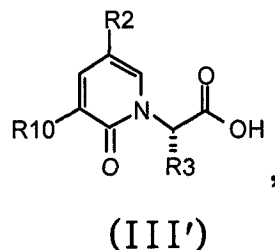


其中 Y 是羰基或 OH 基团 ; $R^4$  和  $R^5$  是如上所定义的 ;

其条件是如果 Y 是 OH 基团,那么该方法进一步包含 (b) 氧化该 OH 基团,得到式 (I) 化合物 ;以及

其条件是如果  $R^{10}$  是  $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^{11}$  或  $-CN$ ,该方法包含进一步转化  $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^{11}$  或  $-CN$  为  $R^6C(O)N(H)-$ 、 $R^6SO_2N(H)-$ 、或  $(R^6)_2NC(O)N(H)-$  的步骤。

25. 根据权利要求 24 的方法,其中该式 (III) 化合物中的式 (III') 化合物 :



其中 :

$R^2$  是氢、 $-CF_3$  或  $R^8$  ;

$R^3$  是  $-T-R^9$  ;

$R^{10}$  是  $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-CN$ 、 $R^6C(O)N(H)-$ 、 $R^6SO_2N(H)-$ 、或  $(R^6)_2NC(O)N(H)-$  ;

$R^6$  是  $R^{6a}$  ;

$R^{6a}$  是

(C1-C3)- 烷基 - ,

(C6-C10)- 芳基 - ,或

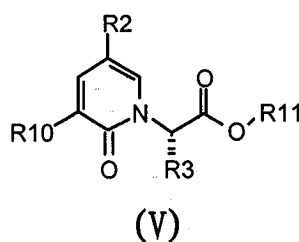
(C6-C10)- 芳基 -(C1-C12)- 烷基 - ,

T 是直接的价键、(C1-C6) 烷基,其中 T 中至多 1 个烷基碳原子可以可选地被 O 以化学稳定的排列所代替 ;

$R^9$  是 (C6-C10)- 芳基或 (C5-C10)- 杂芳基 ;

是借助这样一种方法制备的,该方法包含 :

(c) 在溶剂中,在去保护条件的存在下,使式 (V) 化合物反应 :

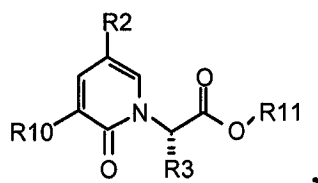


其中 :

$R^{11}$  独立地是氢或 (C1-C12)- 烷基 ;以及

$R^2$ 、 $R^3$  和  $R^{10}$  是如上所定义的。

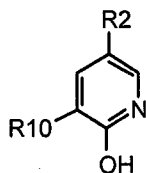
26. 根据权利要求 25 的方法,其中该式 (V) 化合物 :



(V)

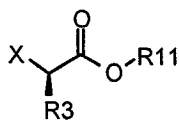
其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$  和  $R^{11}$  是如权利要求 25 所定义的；  
是借助这样一种方法制备的，该方法包含：

(d) 在溶剂和碱的存在下，使式 (VI) 化合物：



(VI)

其中  $R^2$  和  $R^{10}$  是如权利要求 25 所定义的；  
与式 (VII) 化合物反应：



(VII)

其中 X 是适合的离去基团；以及  
 $R^3$  和  $R^{11}$  是如上权利要求 25 所定义的。

## 3-[2-(3-酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-乙酰氨基]-4-氧代-戊酸衍生物及其作为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂的用途

### 发明领域

[0001] 本发明属于医药化学领域,涉及化合物及其药物组合物,它们抑制介导细胞程序死亡和炎症的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶。本发明也涉及制备这些化合物的方法。本发明进一步涉及使用本发明化合物和药物组合物治疗天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性在其中有牵连的疾病。

### [0002] 发明背景

[0003] 细胞程序死亡或编程性细胞死亡是生物体排除所不希望的细胞的主要机理。细胞程序死亡的失调既有过度的细胞程序死亡也有不能经历之,在一些疾病中有牵连,例如癌症、急性炎性与自体免疫障碍、局部缺血性疾病和某些神经变性障碍(一般性地参见 Science, 1998, 281, 1283-1312; Ellis 等人, Ann. Rev. Cell. Biol., 1991, 7, 663)。

[0004] 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶是半胱氨酸蛋白酶家族,它们是细胞程序死亡和细胞解装配的信号传导途径中的关键介质(Thornberry, Chem. Biol., 1998, 5, R97-R103)。这些信号传导途径因细胞类型和刺激物而异,但是所有细胞程序死亡途径似乎都集中于引起关键蛋白质分解的共同效应器途径。天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶参与信号传导途径的效应器期和其上流引发阶段。参与引发事件的上游天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶变为活化,继而激活其他参与细胞程序死亡后期的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶。

[0005] 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1 是第一种被鉴别的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶,也称白介素转化酶或“ICE”。天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1 通过在 Asp-116 与 Ala-117 之间特异性裂解前体白介素-1 $\beta$  (pIL-1 $\beta$ ) 而转化 pIL-1 $\beta$  为促炎性活性形式。除了天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1 以外,还有十一种其他已知的人天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶,所有它们都在天冬氨酸残基特异性地裂解。也观察到它们对裂解位点 N-末端上至少四个氨基酸残基具有严格要求。

[0006] 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶根据优选或首先被识别的氨基酸序列分为三组。天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶组包括天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1、4、5 和 13,已经显示首选裂解位点 N-末端 4 位的疏水性芳族氨基酸。另一组包括天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 2、3 和 7,识别裂解位点 N-末端 1 和 4 位的天冬氨酸残基,优选为 Asp-Glu-X-Asp 序列。第三组包括天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 6、8、9 和 10,耐受很多首要识别序列中的氨基酸,但是似乎首选 4 位具有分支、脂族侧链的残基,例如缬氨酸和亮氨酸。

[0007] 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶也根据它们的感知功能加以分组。第一亚族由天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1 (ICE)、4、5 和 13 组成。这些天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶已经显示参与促炎性细胞因子的加工,因此在炎症中扮演重要角色。天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1 是这一类中研究最多的酶,它通过蛋白分解性裂解激活 IL-1 $\beta$  前体。这种酶因此在炎症反应中扮演关键角色。天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1 也参与刺激干扰素- $\gamma$  产生的干扰素- $\gamma$  诱导因子 (IGIF, 也称 IL-18) 的加工,干扰素- $\gamma$  是调控抗原呈



递、T-细胞活化和细胞粘连的关键免疫调节剂。

[0008] 其余天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶构成第二和第三亚族。这些酶在引起细胞程序死亡的细胞内信号传导途径中具有核心性的重要性。一个亚族由参与引发细胞程序死亡途径中的事件的酶组成,所述事件包括来自原生质膜的信号的转导。这一亚族的成员包括天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-2、8、9和10。另一亚族由效应器天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3、6和7组成,参与最终的下流裂解事件,导致细胞因细胞程序死亡而系统性分解和死亡。参与上游信号转导的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶激活下游天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶,后者然后使DNA修复机理失效,使DNA成为片段,拆卸细胞骨架,最终使细胞成为片段。

[0009] 对首先被天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶识别的四种氨基酸序列的认识已经用于设计天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂。已经制备了可逆的四肽抑制剂,具有 $\text{CH}_3\text{CO}-[\text{P4}]-[\text{P3}]-[\text{P2}]-\text{CH}(\text{R})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 结构,其中P2至P4代表最佳氨基酸识别序列,R是能够与天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶半胱氨酸巯基结合的醛、腈或酮。Rano and Thornberry, *Chem. Biol.* 4, 149-155 (1997); Mjalli 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 3, 2689-2692 (1993); Nicholson 等人, *Nature* 376, 37-43 (1995)。已经制备了基于类似四肽识别序列的不可逆抑制剂。

[0010] 使用肽类天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂已经证明了天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂治疗各种与细胞程序死亡增加有关的哺乳动物疾病状态的实用性。例如,在啮齿动物模型中,天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂已经显示在心肌梗塞后减少梗塞面积和抑制心肌细胞的细胞程序死亡,减少由中风引起的损伤体积和神经病学缺损,减少创伤性脑损伤中的创伤后细胞程序死亡和神经病学缺损,有效治疗暴发性肝破坏,提高内毒素休克后的存活率。Yaoita 等人, *Circulation*, 97, 276 (1998); Endres 等人, *J Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 18, 238, (1998); Cheng 等人, *J. Clin. Invest.*, 101, 1992 (1998); Yakovlev 等人, *J Neuroscience*, 17, 7415 (1997); Rodriguez 等人, *J. Exp. Med.*, 184, 2067 (1996); Grobmyer 等人, *Mol. Med.*, 5, 585 (1999)。

[0011] 一般而言,上述肽类抑制剂对一些天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶是非常有效的。不过,这种效力不总是反映在细胞程序死亡的细胞模型中。另外,肽抑制剂通常是以不可取的药理性质为特征的,例如口服吸收差、稳定性差和代谢迅速。Plattner and Norbeck, in *Drug Discovery Technologies*, Clark and Moos, Eds. (Ellis Horwood, Chichester, England, 1990)。

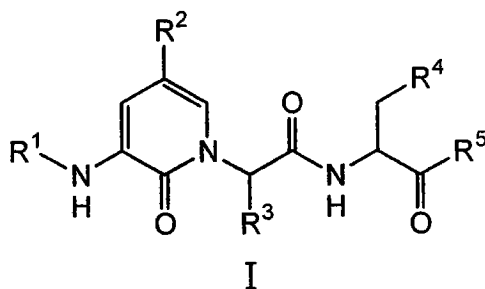
[0012] 认识到改进肽类天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂药理性质的需要,已经报道了拟肽抑制剂。其中,已经报道了其中P3氨基酸已被3-氨基吡啶-2-酮和5-氨基嘧啶-4-酮的衍生物代替的抑制剂(美国专利 5,756,466 (Bemis 等人); PCT 公报 No. WO 95/35308 (Bemis 等人); Dolle 等人 *J. Med. Chem.* 39, 2438, (1996); Golec 等人 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7, 2181, (1997); Semple et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7, 1337, (1997))。

[0013] 由于肽类抑制剂的固有问题,仍然需要小分子的非肽天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂,它们是有效力的、稳定的,透膜提供有效的体内细胞程序死亡抑制作用。这类化合物将极其可用于治疗天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶在其中扮演角色的上述疾病。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明提供式 I 化合物：

[0016]



I

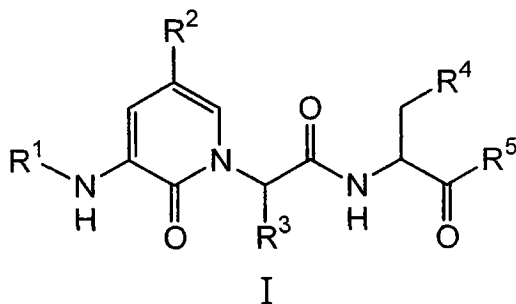
[0017] 其中： $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  是如本文所定义的。

[0018] 本发明也提供包含式 I 化合物的药物组合物和使用这类化合物与组合物治疗天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 - 介导疾病的方法。本发明也提供制备式 I 化合物的方法。

[0019] 发明的详细说明

[0020] 本发明提供式 I 化合物：

[0021]



I

[0022] 其中：

[0023]  $R^1$  是  $R^6C(O)-$ 、 $HC(O)-$ 、 $R^6SO_2-$ 、 $R^6OC(O)-$ 、 $(R^6)_2NC(O)-$ 、

[0024]  $(R^6)(H)NC(O)-$ 、 $R^6C(O)C(O)-$ 、 $(R^6)_2NC(O)C(O)-$ 、 $(R^6)(H)NC(O)C(O)-$  或  $R^6OC(O)C(O)-$ ；

[0025]  $R^2$  是氢、 $-CF_3$ 、卤代基、 $-OR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$  或  $R^8$ ；

[0026]  $R^3$  是  $-T-R^9$ ；

[0027]  $R^4$  是  $-COOH$  或  $-COOR^8$ ；

[0028]  $R^5$  是  $-CH_2F$  或  $-CH_2O-2,3,5,6-$  四氟苯基；

[0029]  $R^6$  是  $R^{6a}$  或  $R^{6b}$ ；两个  $R^6$  基团一起与

[0030] 它们所键合的同一原子可选地构成 3- 至 10- 元芳族或非芳族环；其中该环可选地稠合于 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C 3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基；其中至多 3 个脂族碳原子可以被选自如下的基团代替： $O$ 、 $N$ 、 $N(R^7)$ 、 $S$ 、 $SO$  和  $SO_2$ ；其中每个  $R^6$  独立地被至多 6 个独立选自  $R$  的取代基取代；

[0031]  $R^{6a}$  和  $R^{6b}$  各自独立地是

[0032] (C1-C3)- 脂族基 -，

[0033] (C4-C12)- 脂族基 -，

[0034] (C3-C10)- 环脂族基 -，

[0035] (C6-C10)- 芳基 -，

[0036] (C3-C10)- 杂环基 -，

- [0037] (C5-C10)-杂芳基-,
- [0038] (C3-C10)-环脂族基-(C1-C12)-脂族基-,
- [0039] (C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基-,
- [0040] (C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基-,
- [0041] (C5-C10)-杂芳基(C1-C12)-脂族基-;
- [0042] R 是卤素、 $-OR^7$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^7$ 、氧代基、硫代基、 $=NR^7$ 、 $=N(OR^7)$ 、1,2-亚甲二氧基、1,2-亚乙二氧基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2N(R^7)$ 、 $-SO_3R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $-C(O)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^7$ 、 $-C(S)R^7$ 、 $-C(S)OR^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-C(S)N(R^7)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^7$ 、 $-N(R^7)N(R^7)COR^7$ 、 $-N(R^7)N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2R^7$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(S)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(S)N(R^7)_2$ 、 $-N(COR^7)COR^7$ 、 $-N(OR^7)R^7$ 、 $-C(=NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-C(O)N(OR^7)R^7$ 、 $-C(=NOR^7)R^7$ 、 $-OP(O)(OR^7)_2$ 、 $-P(O)(R^7)_2$ 、 $-P(O)(OR^7)_2$  或  $-P(O)(H)(OR^7)$ ;
- [0043] 两个  $R^7$  基团一起与它们所键合的原子可选地构成 3-至 10-元芳族或杂芳基环,具有至多 3 个独立选自 N、 $N(R^7)$ 、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子,其中该环可选地稠合于 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 杂芳基、(C3-C10) 环烷基或 (C3-C10) 杂环基,其中任意环具有至多 3 个独立选自  $J_2$  的取代基;或者
- [0044] 每个  $R^7$  独立地选自:
- [0045] 氢-,
- [0046] (C1-C12)-脂族基-,
- [0047] (C3-C10)-环脂族基-,
- [0048] (C3-C10)-环脂族基-(C1-C12)-脂族基-,
- [0049] (C6-C10)-芳基-,
- [0050] (C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-,
- [0051] (C3-C10)-杂环基-,
- [0052] (C6-C10)-杂环基-(C1-C12)脂族基-,
- [0053] (C5-C10)-杂芳基-,或
- [0054] (C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-;其中  $R^7$  具有至多 3 个独立选自  $J_2$  的取代基;以及
- [0055]  $J_2$  是卤素、 $-OR^7$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^7$ 、氧代基、硫代基、 $=NR^7$ 、 $=NOR^7$ 、1,2-亚甲二氧基、1,2-亚乙二氧基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-SO_3R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)R^7$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $-C(O)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^7$ 、 $-C(S)R^7$ 、 $-C(S)OR^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-C(S)N(R^7)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^7$ 、 $-N(R^7)N(R^7)COR^7$ 、 $-N(R^7)N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2R^7$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(S)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(S)N(R^7)_2$ 、 $-N(COR^7)COR^7$ 、 $-N(OR^7)R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-C(O)N(OR^7)R^7$ 、 $-C(=NOR^7)R^7$ 、 $-OP(O)(OR^7)_2$ 、 $-P(O)(R^7)_2$ 、 $-P(O)(OR^7)_2$  或  $-P(O)(H)(OR^7)$ ;以及
- [0056]  $R^8$  是
- [0057] (C1-C12)-脂族基-,

- [0058] (C3-C10)-环脂族基-,
- [0059] (C6-C10)-芳基-,
- [0060] (C3-C10)-杂环基-,
- [0061] (C5-C10)-杂芳基-,
- [0062] (C3-C10)-环脂族基-(C1-C12)-脂族基-,
- [0063] (C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基-,
- [0064] (C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基-,或
- [0065] (C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-,其中至多3个脂族碳原子可以被选自如下的基团代替:O、N、N(R<sup>7</sup>)、S、SO和SO<sub>2</sub>;其中R<sup>8</sup>可选地被至多6个独立选自R的取代基取代;
- [0066] T是直接的价键或者(C1-C6)脂族基,其中T中至多2个脂族碳原子可以可选地被S、-SO-、SO<sub>2</sub>、O、N(R<sup>7</sup>)或N以化学稳定的排列所代替;其中每个T可以可选地被至多3个R取代基取代;
- [0067] R<sup>9</sup>是可选被取代的(C6-C10)-芳基或(C5-C10)-杂芳基。
- [0068] 按照本发明的一种实施方式,R<sup>1</sup>是R<sup>6</sup>C(O)-、(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-、R<sup>6</sup>C(O)C(O)-、(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>NC(O)C(O)-、(R<sup>6</sup>)(H)NC(O)C(O)-或R<sup>6</sup>OC(O)C(O)-。在有些实施方式中,R<sup>6</sup>是R<sup>6a</sup>。在其他实施方式中,R<sup>6</sup>是R<sup>6b</sup>。
- [0069] 按照另一种实施方式,R<sup>1</sup>是HC(O)-、R<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-、R<sup>6</sup>OC(O)-或(R<sup>6</sup>)(H)NC(O)-。在有些实施方式中,R<sup>6</sup>是R<sup>6a</sup>。在其他实施方式中,R<sup>6</sup>是R<sup>6b</sup>。
- [0070] 按照另一种实施方式,R<sup>1</sup>是R<sup>6</sup>C(O)-或R<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-。在另一种实施方式中,R<sup>1</sup>是R<sup>6</sup>C(O)-。在另一种实施方式中,R<sup>1</sup>是R<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-。
- [0071] 按照本发明的另一种实施方式,R<sup>1</sup>是(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-、(R<sup>6</sup>)(H)NC(O)-或(R<sup>6</sup>)OC(O)-。在优选的实施方式中,R<sup>1</sup>是(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-。在另一种优选的实施方式中,R<sup>1</sup>是(R<sup>6</sup>)(H)NC(O)-。在另一种优选的实施方式中,R<sup>1</sup>是(R<sup>6</sup>)OC(O)-。
- [0072] 按照本发明的一种实施方式,R<sup>6</sup>是R<sup>6a</sup>。按照另一种实施方式,R<sup>6</sup>是R<sup>6b</sup>。按照第三种实施方式,R<sup>6</sup>是R<sup>6a</sup>或R<sup>6b</sup>。
- [0073] 在本发明的一种实施方式中,
- [0074] R<sup>6a</sup>是
- [0075] (C4-C12)-脂族基-,
- [0076] (C3-C10)-环脂族基-,
- [0077] (C6-C10)-芳基-,
- [0078] (C3-C10)-杂环基-,
- [0079] (C5-C10)-杂芳基-,
- [0080] (C3-C10)-环脂族基-(C1-C12)-脂族基-,
- [0081] (C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基-,
- [0082] (C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基-,
- [0083] (C5-C10)-杂芳基(C1-C12)-脂族基-,
- [0084] 或者两个R<sup>6a</sup>基团一起与它们所连接的原子可选地构成3-至10-元芳族或非芳族环;其中该环可选地稠合于(C6-C10)芳基、(C5-C10)杂芳基、(C3-C10)环烷基或(C3-C10)

杂环基；其中至多 3 个脂族碳原子可以被选自如下的基团代替：O、N、N(R<sup>7</sup>)、S、SO 和 SO<sub>2</sub>；其中 R<sup>6a</sup> 被至多 6 个独立选自 R 的取代基取代；

[0085] R<sup>6b</sup> 是 R<sup>6a</sup> 或 (C1-C3)-脂族基-。

[0086] 在本发明的另一种实施方式中，R<sup>6a</sup> 是

[0087] (C1-C4)-脂族基，

[0088] (C3-C10)-环脂族基，

[0089] (C3-C10)-杂环基，

[0090] (C 5-C10)-杂芳基，

[0091] (C6-C10)-芳基-，或

[0092] (C6-C10)-芳基-(C1-C12)-环脂族基（不言而喻，可选地至多 3 个脂族碳原子可以被选自如下的基团代替：O、N、N(R<sup>7</sup>)、S、SO 和 SO<sub>2</sub>；其中 R<sup>6a</sup> 可选地被至多 6 个独立选自 R 的取代基取代；或者 R<sup>6a</sup> 如本文任意实施方式所公开地被取代）。

[0093] 在另一种实施方式中，每个 R<sup>6a</sup> 独立地是

[0094] (C4)-脂族基，

[0095] (C3-C10)-环脂族基，

[0096] (C3-C10)-杂环基，

[0097] (C5-C10)-杂芳基，

[0098] (C6-C10)-芳基-，或

[0099] (C6-C10)-芳基-(C1-C12)-环脂族基（不言而喻，可选地至多 3 个脂族碳原子可以被选自如下的基团代替：O、N、N(R<sup>7</sup>)、S、SO 和 SO<sub>2</sub>；其中 R<sup>6a</sup> 可选地被至多 6 个独立选自 R 的取代基取代；或者 R<sup>6a</sup> 如本文任意实施方式所公开地被取代）。

[0100] 在一种实施方式中，每个 R<sup>6a</sup> 独立地是 (C4)-脂族基-、(C3-C7)-环脂族基、(C6-C10)-芳基-或 (C5-C10)-杂芳基；其中该杂芳基和芳基是独立和可选被取代的，或者每个 R<sup>6</sup> 与它所连接的 N- 原子一起是 (C3-C7)-环脂族基。

[0101] 按照另一种实施方式，每个 R<sup>6a</sup> 独立地是 (C3-C7)-环脂族基、(C6-C10)-芳基-或 (C5-C10)-杂芳基，其中该杂芳基和芳基是独立和可选被取代的，或者每个 R<sup>6</sup> 与它所连接的 N- 原子一起是 (C3-C7)-环脂族基。

[0102] 在另一种实施方式中，每个 R<sup>6a</sup> 独立地是 (C4)-脂族基-、(C5-C10)-杂芳基-或 (C6-C10)-芳基-；其中该杂芳基或芳基是可选被取代的，或者其中两个 R<sup>6a</sup> 基团一起与它们所连接的 N- 原子构成 (C3-C7)-环脂族基团；在优选的实施方式中，每个 R<sup>6a</sup> 独立地是 (C5-C10)-杂芳基-或 (C6-C10)-芳基-。

[0103] 在另一种实施方式中，每个 R<sup>6a</sup> 独立地是 H、(C4)-脂族基-或 (C6-C10)-芳基-；在优选的实施方式中，每个 R<sup>6a</sup> 是 (C6-C10)-芳基-；或者每个 R<sup>6a</sup> 与它所连接的 N- 原子一起是 (C3-C7)-环脂族基。

[0104] 在另一种实施方式中，每个 R<sup>6a</sup> 独立地是 (C4)-脂族基-或 (C6-C10)-芳基-；其中该芳基是可选被取代的，或者其中两个 R<sup>6</sup> 基团与它们所连接的 N- 原子一起构成 (C3-C7)-环脂族基；在另一种实施方式中，每个 R<sup>6a</sup> 独立地是 (C6-C10)-芳基-。

[0105] 按照某些实施方式，每个 R<sup>6b</sup> 独立地是 R<sup>6a</sup> 或 (C1-C3)-脂族基-。

[0106] 按照本发明的一种实施方式，R<sup>2</sup> 是氢、C1-、C2-、C3- 或 C4- 烷

基  $-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$  或  $-\text{CN}$ 。更优选地,  $\text{R}^2$  是氢、 $\text{C}1$ -烷基  $-$ 、 $\text{C}2$ -烷基  $-$  或  $\text{CF}_3$ 。更优选地,  $\text{R}^2$  是氢或  $\text{CF}_3$ 。

[0107] 按照一种实施方式,  $\text{T}$  是 ( $\text{C}1$ - $\text{C}4$ ) 脂族基, 其中至多一个脂族碳原子可以被选自如下的基团代替:  $\text{O}$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)$  和  $\text{S}$ 。

[0108] 按照另一种实施方式,  $\text{T}$  是 ( $\text{C}1$ - $\text{C}4$ ) 脂族基, 其中零个脂族碳原子被选自如下的基团代替:  $\text{O}$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)$  和  $\text{S}$ 。

[0109] 在另一种实施方式中,  $\text{T}$  是直接的价键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-\text{O}-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 。

[0110] 在一种实施方式中,  $\text{T}$  是  $-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ; 在另一种实施方式中,  $\text{T}$  是  $-\text{CH}_2-$ 。

[0111] 按照另一种实施方式,  $\text{R}^9$  是可选被取代的  $\text{C}6$ -芳基或  $\text{C}5$ -杂芳基。

[0112] 按照一种实施方式,  $\text{R}^9$  是被取代的苯基。  $\text{R}^9$  所优选的苯基取代基的实例包括卤素、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{O}$ -苯基、 $-\text{O}$ -苯基、 $1,2$ -亚甲二氧基、 $1,2$ -亚乙二氧基、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{COOR}^7$  和  $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ , 其中  $\text{R}^7$  是如上所定义的。

[0113] 按照另一种实施方式,  $\text{R}^9$  是未取代的苯基。

[0114] 按照一种实施方式,  $\text{R}^5$  是  $-\text{CH}_2\text{O}-2,3,5,6$ -四氟苯基。

[0115] 按照另一种实施方式,  $\text{R}^5$  是  $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

[0116] 按照另一种实施方式,  $\text{R}^8$  是 ( $\text{C}1$ - $\text{C}12$ )-烷基。更优选地,  $\text{R}^8$  是 ( $\text{C}1$ - $\text{C}4$ )-烷基。

[0117] 按照优选的实施方式, 每个  $\text{R}$  和  $\text{J}_2$  独立地是卤素、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{R}^7$ 、氧代基、 $1,2$ -亚甲二氧基、 $1,2$ -亚乙二氧基、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$  或  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 。

[0118] 本文所用的碳原子指定可以具有所指示的整数和任意中间的整数。例如, ( $\text{C}1$ - $\text{C}4$ )-烷基中的碳原子数是  $1,2,3$  或  $4$ 。应当理解, 这些指定表示适当基团中的原子总数。例如, 在 ( $\text{C}3$ - $\text{C}10$ )-杂环基中, 碳原子和杂原子的总数是  $3$  (如氮丙啶)、 $4,5,6$  (如吗啉)、 $7,8,9$  或  $10$ 。

[0119] 本文所用的脂族基团包括具有指明原子数的直链与支链基团。如果原子数是未指明的, 脂族基团具有  $1$  至  $12$  个碳原子。正如将被理解的, 烯基和 / 或炔基脂族基团具有最少  $2$  个碳原子。优选的脂族基团是烷基 (优选地具有  $1$  至  $6$  个原子)。

[0120] 因此, 除非另有指明, 本发明优选的脂族基团是烷基, 并且具有  $1,2,3,4,5$  或  $6$  个碳原子。更优选的烷基具有  $1,2,3$  或  $4$  个碳原子。本发明优选的烯基和炔基具有  $2,3,4,5$  或  $6$  个碳原子, 更优选  $2,3$  或  $4$  个碳原子。

[0121] 环烷基和环烯基具有  $3$  至  $10$  个碳原子, 并且是单环或二环的, 包括线性稠合的、桥连的或螺环的。环脂族基团优选地是环烷基或环烯基。更优选的环脂族基团是  $3$ -、 $4$ -、 $5$ -、 $6$ - 或  $7$ -元环, 它们更优选地是环烷基环。

[0122] 本文所用的“芳族基团”或“芳基”表示含有至少一个芳族环的  $6$ -至  $10$ -元环系。芳族环的实例包括苯基和萘基。

[0123] 本文所用的“杂芳基”表示具有  $5$ - $10$  个成员和  $1,2$  或  $3$  个独立选自  $\text{N}$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$  和  $\text{SO}_2$  的杂原子的环系, 其中至少一个环是杂芳族的 (例如吡啶基、噻吩或噻唑)。优选的杂芳基是具有  $1$  或  $2$  个杂原子的  $5$ -或  $6$ -元环。在本发明的某些实施方式中, 更优选的杂芳基是含有“ $=\text{N}$ ”基团的那些。

[0124] 杂芳基的实例包括 2- 呋喃基、3- 呋喃基、N- 咪唑基、2- 咪唑基、4- 咪唑基、5- 咪唑基、苯并咪唑基、3- 异噁唑基、4- 异噁唑基、5- 异噁唑基、2- 噁唑基、4- 噁唑基、5- 噁唑基、N- 吡咯基、2- 吡咯基、3- 吡咯基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、5- 嘧啶基、哒嗪基（例如 3- 哒嗪基）、2- 噻唑基、4- 噻唑基、5- 噻唑基、四唑基（例如 5- 四唑基）、三唑基（例如 2- 三唑基和 5- 三唑基）、2- 噻吩基、3- 噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基（例如 2- 吲哚基）、吡唑基（例如 2- 吡唑基）、异噻唑基、1,2,3- 噁二唑基、1,2,5- 噁二唑基、1,2,4- 噁二唑基、1,2,3- 三唑基、1,2,3- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、1,2,5- 噻二唑基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5- 三嗪基、喹啉基（例如 2- 喹啉基、3- 喹啉基、4- 喹啉基）和异喹啉基（例如 1- 异喹啉基、3- 异喹啉基或 4- 异喹啉基）。

[0125] 本文所用的“杂环”表示具有 3-10 个成员和 1、2 或 3 个独立选自 N、N(R<sup>7</sup>)、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub> 的杂原子的环系，其中没有环是芳族的（例如哌啶和吗啉）。优选的杂环基是具有 1 或 2 个杂原子的 5- 或 6- 元环。

[0126] 杂环的实例包括 3-1H- 苯并咪唑 -2- 酮、3-(1- 烷基)- 苯并咪唑 -2- 酮、2- 四氢呋喃基、3- 四氢呋喃基、2- 四氢噻吩基、3- 四氢噻吩基、2- 吗啉代基、3- 吗啉代基、4- 吗啉代基、2- 硫吗啉代基、3- 硫吗啉代基、4- 硫吗啉代基、1- 吡咯烷基、2- 吡咯烷基、3- 吡咯烷基、1- 四氢哌嗪基、2- 四氢哌嗪基、3- 四氢哌嗪基、1- 哌啶基、2- 哌啶基、3- 哌啶基、1- 吡唑啉基、3- 吡唑啉基、4- 吡唑啉基、5- 吡唑啉基、1- 哌啶基、2- 哌啶基、3- 哌啶基、4- 哌啶基、2- 噻唑烷基、3- 噻唑烷基、4- 噻唑烷基、1- 咪唑烷基、2- 咪唑烷基、4- 咪唑烷基、5- 咪唑烷基、二氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并硫杂环戊烷、苯并二噻烷和 1,3- 二氢咪唑 -2- 酮。

[0127] 任意这些环脂族基团、杂环基和杂芳基可选地与 5- 或 6- 元芳基或杂芳基环稠合。此外，每个任意脂族基团、芳基、环脂族基团、杂芳基和杂环基可以含有适当的取代基（优选至多 5 个，更优选至多 3 个，进而更优选 0 或 1 个），独立地选自例如羧基和 R。优选的取代基（包括 R 和 J<sub>2</sub>）是卤素、-OR<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-R<sup>7</sup>、氧代基、-OR<sup>7</sup>、-O- 苄基、-O- 苯基、1,2- 亚甲二氧基、1,2- 亚乙二氧基、-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>7</sup>、-COOR<sup>7</sup> 或 -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>，其中 R<sup>7</sup> 是如本文所定义的（优选地是 H、(C1-C6)- 烷基或 (C2-C6)- 烯基与 - 炔基，(C1-C6)- 烷基是最优选的）。应当理解，这种定义将包括全氟化的烷基。

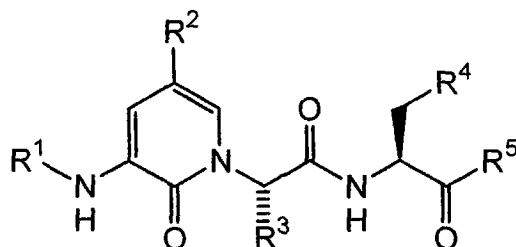
[0128] 在其中 R 是氮原子上取代基的本发明实施方式中，优选的 R 基团选自下组：-R<sup>7</sup>、-SOR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)OR<sup>7</sup>、-C(O)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>7</sup>、-C(S)R<sup>7</sup>、-C(S)OR<sup>7</sup>、-C(O)OR<sup>7</sup>、-C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-C(S)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHC(O)R<sup>7</sup>、-N(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)COR<sup>7</sup>、-N(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>、-N(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(S)R<sup>7</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7</sup>)C(S)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(COR<sup>7</sup>)COR<sup>7</sup>、-N(OR<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>、-C(=NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)N(OR<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>、-C(=NOR<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>、-OP(O)(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 和 -P(O)(H)(OR<sup>7</sup>)，其中 R<sup>7</sup> 是如本文所定义的（优选地是 H、(C1-C6)- 烷基或 (C2-C6)- 烯基与 - 炔基，(C1-C6)- 烷基是最优选的）。更优选地，这类 R 基团选自由 -R<sup>7</sup> 和 -C(O)R<sup>7</sup> 组成的组。

[0129] 应当理解，作为小分子非肽类天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂的本发明化合物将具有合理数量的取代基，特别是在本身是取代基的变量中。因此，如果第一个 R<sup>7</sup> 基团包含 J<sub>2</sub> 取代基，J<sub>2</sub> 包含第二个 R<sup>7</sup> 基团，那么第二个 R<sup>7</sup> 基团将优选地不被另一个 J<sub>2</sub> 基团

取代。

[0130] 在优选的本发明化合物中,立体化学是如下所描绘的:

[0131]

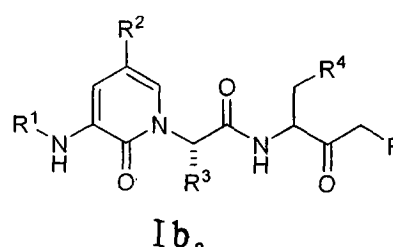
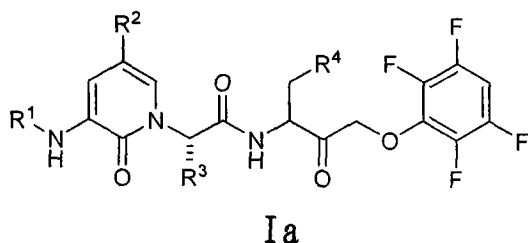


[0132] 如本文所公开的任意实施方式可以组合提供本发明的替代实施方式。本发明的具体实施方式可以选自如表 1 化合物所描绘的取代基。

[0133] 本发明化合物是广泛的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂,抑制细胞程序死亡的能力高于已报道的化合物。

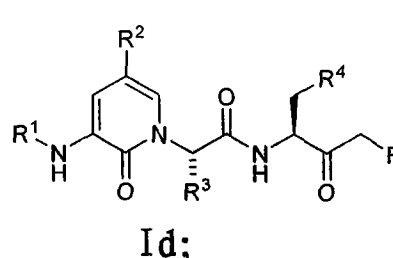
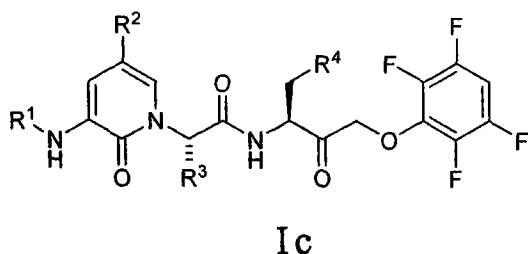
[0134] 按照一种实施方式,本发明提供式 Ia 或 Ib 化合物:

[0135]



[0136] 按照另一种实施方式,本发明提供式 Ic 或 Id 化合物:

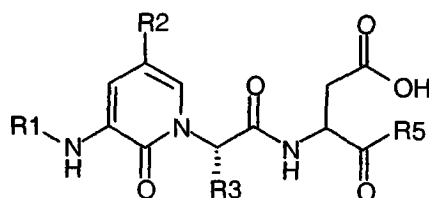
[0137]



[0138] 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 是如本文任意实施方式所定义的。

[0139] 按照更优选的实施方式,本发明提供式 II 化合物,选自下表 1:

[0140]



**II**

[0141] 表 1. 本发明化合物

[0142] 下表中,使用下列定义:“Ph”是苯基,“Bn”是苄基 [-CH<sub>2</sub>-Ph],“Et”是乙基



$[-CH_2-CH_3]$ , “I-Pr” 是异丙基  $[-CH(CH_3)_2]$ 。

[0143]

Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
II. 1	Ph(C=O)-	H	Bn	CH <sub>2</sub> F
II. 2	Ph(C=O)-	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> F
II. 3	Ph(C=O)-	CH <sub>3</sub>	Bn	CH <sub>2</sub> F
II. 4	2,6-二甲基苯基(C=O)-	H	Bn	CH <sub>2</sub> F
II. 5	2,6-二氯苯基(C=O)-	H	Bn	CH <sub>2</sub> F
II. 6	(Et) <sub>2</sub> N(C=O)-	H	Bn	CH <sub>2</sub> F
II. 7	Bn(C=O)-	H	Bn	CH <sub>2</sub> F
II. 8	2,6-二氯苯基(C=O)-	H	Bn	CH <sub>2</sub> O-2,3,4,5-四氟苯基
II. 9	PhNH(C=O)-	H	Bn	CH <sub>2</sub> F
II. 10	Ph(C=O)	CF <sub>3</sub>	Bn	CH <sub>2</sub> F
II. 11	i-Pr(C=O)-	H	Bn	CH <sub>2</sub> F
II. 12	Ph(C=O)-	H	3-噁吩基 甲基	CH <sub>2</sub> F
II. 13	Et(C=O)-	H	Bn	CH <sub>2</sub> F
II. 14	Ph(C=O)-	H	2-噁吩基 甲基	CH <sub>2</sub> F
II. 15	Ph(C=O)-	H	3-吡啶基 甲基	CH <sub>2</sub> F
II. 16	Et(SO <sub>2</sub> )-	H	Bn	CH <sub>2</sub> F
II. 17	Et(C=O)-	H	(CH) <sub>2</sub> -OBn	CH <sub>2</sub> F
II. 1g	Et(C=O)-	H	CH(Me)-OBn	CH <sub>2</sub> F
II. 19	Et(C=O)-	H	Ph	CH <sub>2</sub> F
II. 20	Et(C=O)-	H	CH <sub>2</sub> OBn	CH <sub>2</sub> F

[0144] 按照另一种实施方式,本发明提供药物组合物,包含:

[0145] a) 如本文所定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐;和

[0146] b) 药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。

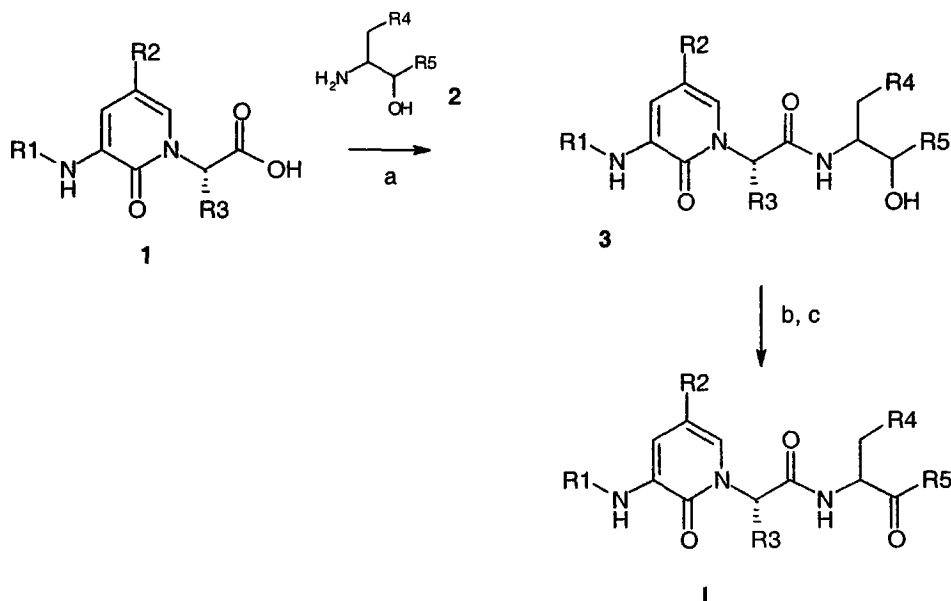
[0147] 将为本领域技术人员所显而易见的是,本发明的某些化合物可能存在互变异构形式或水合形式,所有这类化合物形式都属于本发明的范围。除非另有规定,如本文所描绘的结构也意味着包括该结构的所有立体化学形式,也就是就每个不对称中心而言的 R 和 S 构型。因此,单一的立体化学异构体以及这些化合物的对映体与非对映体混合物都属于本发明的范围。除非另有规定,如本文所描绘的结构也意味着包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上有区别的化合物。例如,具有这些结构、但是氢被氘或氚代替或者碳被 <sup>13</sup>C- 或 <sup>14</sup>C- 富集碳代替的化合物都属于本发明的范围。

[0148] 本发明化合物一般可以借助本领域技术人员已知用于类似化合物的方法和下列制备实施例加以制备。例如参见 WO 2004/106304,引用在此作为参考。出于阐述的目的,提供下列本发明化合物合成流程 I-III。应当理解,流程中所描绘的任意保护基团鉴于与其他取代基的相容性酌情可以有所不同。

[0149] 在本发明方法中可以使用各种保护基团(例如参见 T. W. Greene & P. G. M. Wutz, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999) 和该书的早期版本)。必须保护的典型官能团是胺。任意胺和其他官能团都可以按照本领域已知的方法加以保护。从反应混合物中分离后或者无需分离即可使用化合物,包括胺。

[0150] 流程 I

[0151]



[0152] 流程 I (a) EDC/DMAP/HOBt/THF ; (b) Dess-Martin periodinane ; (c) TFA/DCM

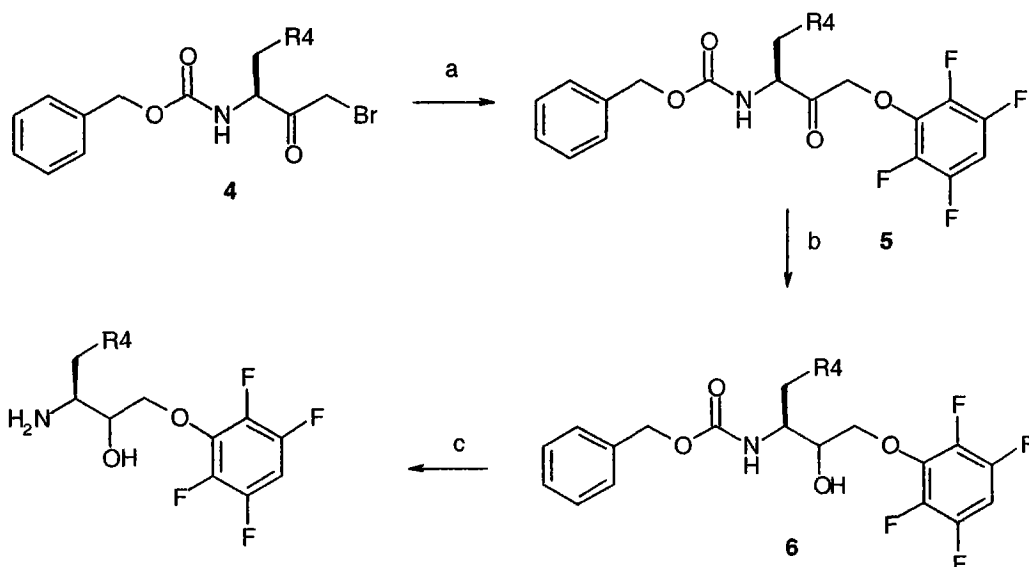
[0153] 在上述流程 I 中,使用下列缩写:EDC 是 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺;HOBt 是 1-羟基苯并三唑;THF 是四氢呋喃;TFA 是三氟乙酸;DCM 是二氯甲烷;DMAP 是 4-二甲氨基吡啶。使酸 1 与氨基醇 2 偶联。这里,利用 EDC/DMAP/HOBt/THF 描绘偶联,不过也可以利用其他适合的条件。依赖于  $R^4$  和  $R^5$  的属性,可以使用氨基酮代替氨基醇,从而避免随后的氧化步骤。在其中  $R^5$  是  $\text{CH}_2\text{F}$  的氟甲基酮的情况下,可以按照 Revesz 等人, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 9693 的方法得到氨基醇 2。在其中  $R^5$  是  $-\text{CH}_2\text{O}-2,3,5,6-$  四氟苯基的四氟苯氧基酮的情况下,可以借助类似于 Semple 等人, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1997, 7, 1337 的方法 (流程 II) 得到氨基醇 2。

[0154] 最后,氧化化合物 3 中的羟基 (例如用 Dess-Martin periodinane), 根据  $R^4$  的属性适当处理所得化合物。例如,在产物 I 中,如果  $R^4$  是羧酸,那么 3 中的  $R^4$  优选地是酯,在流程的最后一步中水解之。如果该酯是叔丁基酯 (也就是说如果  $R^4$  是  $\text{CO}_2\text{tBu}$ ), 用三氟乙酸处理将得到酸。当 I 中的其他取代基与酸性条件相容时,该酯优选地是叔丁基酯。

[0155] 如果产物 I 中的  $R^4$  是酯,通过酯化对应的酸或者携带已经存在于化合物 2 中的所需酯基可以制备所需的酯。

[0156] 流程 II

[0157]

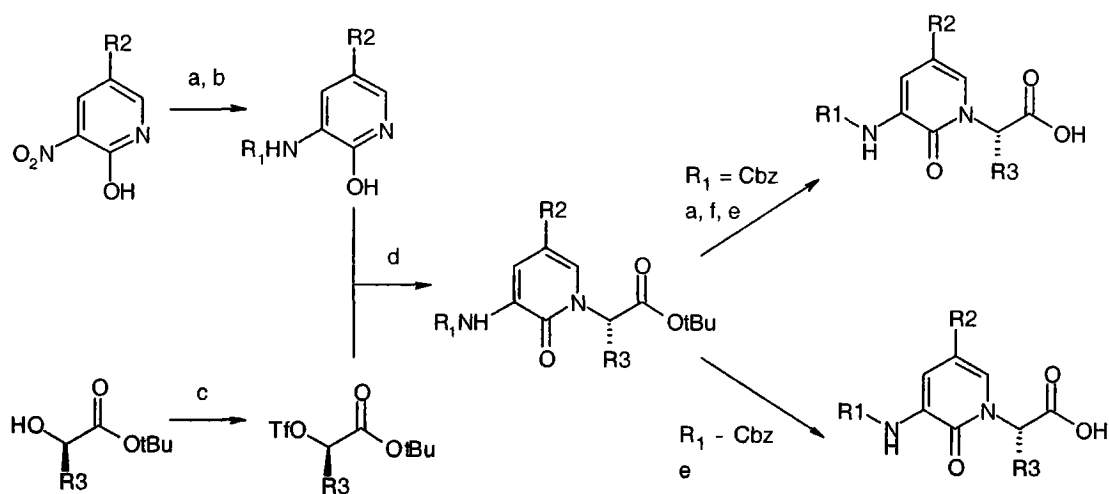


[0158] 流程 II (a) KF/DMF/ArOH ; (b) NaBH<sub>4</sub>/THF ; (c) H<sub>2</sub>/Pd/C/MeOH

[0159] 在上述流程 II 中,使用下列缩写:KF 是氟化钾;DMF 是 N,N-二甲基甲酰胺;ArOH 是 2,3,5,6-四氟苯酚;THF 是四氢呋喃;MeOH 是甲醇。使商业上可获得的溴酮 4(R<sup>4</sup> = CO<sub>2</sub>tBu) 与 2,3,5,6-四氟苯酚和氟化钾反应,得到苯氧基酮 5。然后将该酮用合适的还原剂例如硼氢化钠还原,得到醇 6,用氢气和合适的催化剂例如披钯碳氢化,得到氨基醇 2(R<sup>4</sup> = CO<sub>2</sub>tBu, R<sup>5</sup> = CH<sub>2</sub>O-2,3,5,6-四氟苯基)。

[0160] 流程 III

[0161]



[0162] 流程 III (a) H<sub>2</sub>Pd/C MeOH ; (b) R<sup>1</sup>-Cl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O/THF ; (c) (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, 2,6-二甲基吡啶, DCM ; (d) NaH, THF ; (e) TFA/DCM ; (f) R<sup>1</sup>-Cl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, DCM

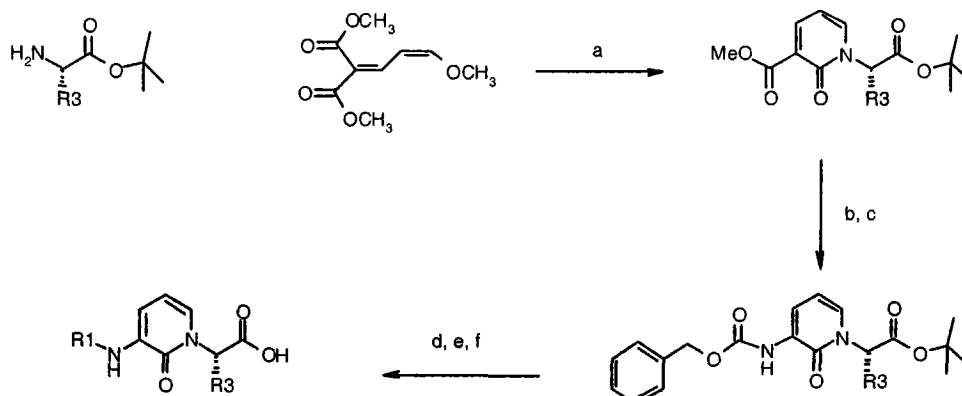
[0163] 在流程 III 中,使用下列缩写:Cbz 是苄氧羰基保护基团;MeOH 是甲醇;DCM 是二氯甲烷;TFA 是三氟乙酸;DMAP 是 4-二甲氨基吡啶;THF 是四氢呋喃。利用如流程 III 所示合成顺序,可以制备吡啶酮酸衍生物 1 的手性形式。将商业上可获得的硝基吡啶酮用氢和钯/碳还原为胺。氨基然后用适当的亲电试剂官能化:在 R<sup>1</sup> = Cbz 的情况下,利用与 Warner 等人 J. Med. Chem. 1994, 37 (19), 3090-3099 所述相似的方法制备苄氧羰基保护的胺。就其他情况而言,利用标准方法衍生胺。

[0164] 将 (R)-叔丁基-2-羟基酯在 DCM 中用三氟甲磺酸酐和 2,6-二甲基吡啶处理,得到

对应的三氟甲磺酸酯。三氟甲磺酸酯与官能化 2-羟基吡啶的阴离子（在 THF 中用氢化钠去质子化制备）的反应得到 N-烷基化的吡啶酮。当 R<sup>1</sup> 是苄氧羰基保护基团时，可以在此阶段用氢和披钨碳除去之，得到胺；然后在 DCM 中与适当的亲电试剂、三乙胺和 DMAP 反应。例如，如果需要 R<sup>1</sup> 是 R<sup>6</sup>C=O（酰胺），那么可以使用适当取代的酰氯。如果需要 R<sup>1</sup> 是 R<sup>6</sup>S(=O)<sub>2</sub>（磺酰胺），那么可以使用适当取代的磺酰氯。如果 R<sup>1</sup> 是 (R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(C=O)（脲），那么可以使用适当取代的氨基甲酰氯或异氰酸酯。相应地可以制备其他 R<sup>1</sup> 基团。然后例如用三氟乙酸进行酯的去保护，制备酸 1。然后使酸与氨基醇 2 偶联（流程 1）。

[0165] 流程 IV

[0166]

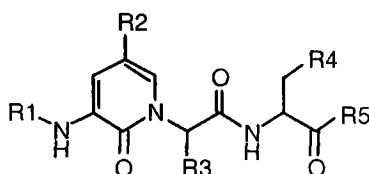


[0167] 流程 IV (a) NaOMe, MeOH; (b) LiOH/H<sub>2</sub>O/ 二噁烷; (c) DPPA, TEA, BnOH, 二噁烷; (d) H<sub>2</sub>Pd/C MeOH; (e) R<sup>1</sup>-Cl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, DCM; (f) TFA/DCM

[0168] 在流程 IV 中, 使用下列缩写: MeOH 是甲醇; DPPA 是二苯基磷酰叠氮; BnOH 是苄醇; TEA 是三乙胺; DCM 是二氯甲烷; TFA 是三氟乙酸; THF 是四氢呋喃。利用替代途径可以制备吡啶酮酸衍生物 1 的手性形式, 正如流程 IV 所描绘的。2-(3-甲氧基-亚烯丙基)-丙二酸二甲基酯与氨基酸叔丁基酯在甲醇盐存在下的反应得到环化吡啶酮产物。甲基酯水解为酸, 继之以在 Curtius 重排条件下、在苄醇的存在下处理酸, 得到苄氧羰基保护的氨基吡啶酮。在氢解条件下除去苄氧羰基保护基团, 所得胺然后与适当的亲电试剂、三乙胺和 DMAP 在 DCM 中反应。例如, 如果需要 R<sup>1</sup> 是 R<sup>6</sup>C=O（酰胺）, 那么可以使用适当取代的酰氯。如果需要 R<sup>1</sup> 是 R<sup>6</sup>S(=O)<sub>2</sub>（磺酰胺）, 那么可以使用适当取代的磺酰氯。如果 R<sup>1</sup> 是 (R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(C=O)（脲）, 那么可以使用适当取代的氨基甲酰氯或异氰酸酯。相应地可以制备其他 R<sup>1</sup> 基团。然后例如用三氟乙酸进行酯的去保护, 制备酸 1。然后使酸与氨基醇 2 偶联（流程 1）。

[0169] 因此, 本发明的另一种实施方式提供制备式 I 化合物的方法:

[0170]

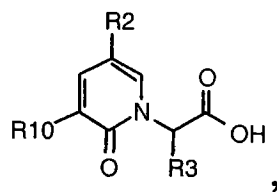


[0171]

(I)

[0172] 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 是如本文任意实施方式所定义的, 包含: (a) 在肽偶联条件和溶剂的存在下, 使式 (III) 化合物:

[0173]



(III)

[0174] 其中：

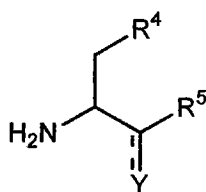
[0175]  $R^{10}$  是  $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $\text{R}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$  或  $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ ；

[0176]  $R^{11}$  独立地是氢、(C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-环脂族基-、(C6-C10)-芳基-、(C3-C10)-杂环基-、(C5-C10)-杂芳基-、(C3-C10)-环脂族基-(C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-杂环基-(C1-C12)-脂族基-、(C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族基-，其中至多 3 个脂族碳原子可以被选自如下的基团代替：O、N(H)、N( $R^7$ )、S、SO 和  $\text{SO}_2$ ；其中  $R^{11}$  可选地被至多 6 个独立选自 R 的取代基取代；以及

[0177]  $R$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^6$  是如本文任意式 (I) 实施方式所定义的；

[0178] 与式 (IV) 化合物反应；

[0179]



(IV)

[0180] 其中 Y 是羰基或 OH 基团； $R^4$  和  $R^5$  是如本文任意式 (I) 实施方式所定义的；

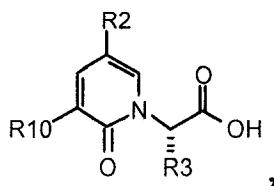
[0181] 其条件是如果 Y 是 OH 基团，那么该方法进一步包含 (b) 氧化该 OH 基团，得到式 (I) 化合物；以及

[0182] 其条件是如果  $R^{10}$  是  $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$  或  $-\text{CN}$ ，该方法包含进一步转化  $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$  或  $-\text{CN}$  为  $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $\text{R}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$  或  $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$  的步骤。

[0183] 偶联条件可以是技术人员已知任意用于生成肽键的那些。优选的偶联条件是 EDC/DMAP/HOBt。在上述实施方式中优选的溶剂是 THF。

[0184] 在优选的实施方式中，式 (III') 化合物：

[0185]



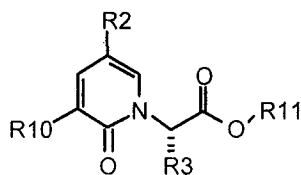
(III')

[0186] 其中  $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^9$  是如本文所定义的；

[0187] 是借助这样一种方法制备的,该方法包含:

[0188] (c) 在溶剂中,在去保护条件的存在下,使式 (V) 化合物反应:

[0189]



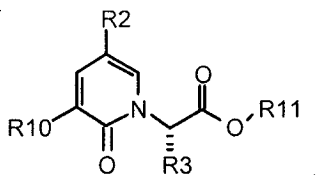
(V)

[0190] 其中 R、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>10</sup> 是如本文所定义的。

[0191] 去保护条件将依赖于具体的保护基团 (即 R<sup>11</sup>)。例如,如果 R<sup>11</sup> 是叔丁基,那么优选的去保护条件将包括酸水解。优选的酸是 TFA。优选的溶剂是 DCM。更优选地,溶剂和水解条件包含 TFA 和 DCM。如果 R<sup>11</sup> 是甲基或乙基,那么优选的去保护条件将是碱性的 (例如含水 NaOH)。如果 R<sup>11</sup> 是苄基,那么可以借助氢解作用除去苄基。

[0192] 在优选的实施方式中,式 (V) 化合物:

[0193]



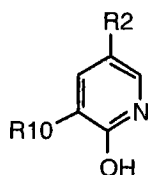
(V)

[0194] 其中 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 是如本文所定义的;

[0195] 是借助这样一种方法制备的,该方法包含:

[0196] (d) 在溶剂和碱的存在下,使式 (VI) 化合物:

[0197]

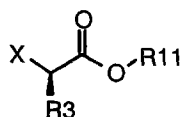


(VI)

[0198] 其中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>10</sup> 是如本文所定义的;

[0199] 与式 (VII) 化合物反应:

[0200]



(VII)

[0201] 其中 X 是适合的离去基团;

[0202] R<sup>3</sup> 和 R<sup>11</sup> 是如本文所定义的。

[0203] 优选地,X 是 -I、-Br、-Cl、-OH、烷基磺酸酯或芳基磺酸酯。若 X 是 -OH,可以就地生

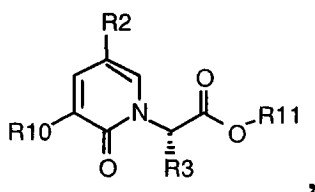
成适当的离去基团（例如 Mitsunobu 反应）。优选的磺酸酯包括 -O- 三氟甲磺酸酯、-O- 甲磺酸酯、-O- 苯磺酸酯、-O- 对 - 甲苯磺酸酯、-O- 间 - 硝基苯磺酸酯和 -O- 对 - 硝基苯磺酸酯。适合用在本发明方法中的离去基团是本领域熟知的。例如参见 " March's Advanced Organic Chemistry " , 5<sup>th</sup> Ed., Ed. :Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York (2001)。

[0204] 可以使用任意与阴离子的生成相容的溶剂。优选的溶剂包括 DMF、甲苯和 THF。

[0205] 适合的碱包括任意可以从 (V) 的羟基中除去质子的那些。这类碱包括 BuLi、LDA、LHMDS 和 NaH。优选地，碱是 NaH。

[0206] 本发明的另一种实施方式提供制备式 (VIII) 化合物的方法：

[0207]



(VIII)

[0208] 其中：

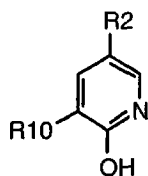
[0209] R<sup>2</sup> 是 -CF<sub>3</sub>、-Cl、-OR<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CN 或 R<sup>8</sup>；以及

[0210] R<sup>3</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 是如本文所定义的；

[0211] 该方法包含下列步骤：

[0212] (e) 在溶剂和碱的存在下，使式 (IX) 化合物：

[0213]

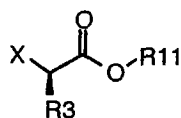


(IX)

[0214] 其中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>10</sup> 是如本文所定义的；

[0215] 与式 (VII) 化合物反应：

[0216]



(VII)

[0217] 其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>11</sup> 是如本文所定义的；以及

[0218] X 是适合的离去基团。

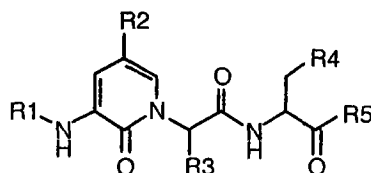
[0219] 优选地，X 是 -I、-Br、-Cl、-OH、烷基磺酸酯或芳基磺酸酯。若 X 是 -OH，可以就地生成适当的离去基团（例如 Mitsunobu 反应）。优选的磺酸酯包括 -O- 三氟甲磺酸酯、-O- 甲磺酸酯、-O- 苯磺酸酯、-O- 对 - 甲苯磺酸酯、-O- 间 - 硝基苯磺酸酯和 -O- 对 - 硝基苯磺酸酯。

[0220] 可以使用任意与阴离子的生成相容的溶剂。这类溶剂包括 DMF、甲苯和 THF。优选地,溶剂是 THF。

[0221] 适合的碱包括任意可以从 (V) 的羟基中除去质子的那些。这类碱包括 BuLi、LDA、LHMDS 和 NaH。优选地,碱是 NaH。

[0222] 本发明的另一种实施方式提供制备式 (I) 化合物的方法:

[0223]

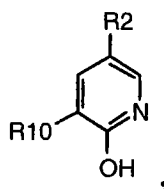


(I)

[0224] 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  是如本文任意实施方式所定义的,该方法包含:

[0225] (a) 在如本文所定义的任意偶联条件和溶剂的存在下,使式 (VI 或 IX) 化合物:

[0226]



(VI 或 IX)

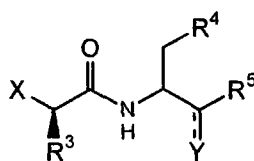
[0227] 其中:

[0228]  $R^{10}$  是  $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $\text{R}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$  或  $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ ; 以及

[0229]  $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^6$  是如本文所定义的;

[0230] 与式 (X) 化合物反应:

[0231]



(X)

[0232] 其中 Y 是羰基或 OH 基团; 以及

[0233]  $R^4$  和  $R^5$  是如本文所定义的;

[0234] 其条件是如果 Y 是 OH 基团,那么该方法进一步包含 (b) 氧化该 OH 基团,得到式 (I) 化合物; 以及

[0235] 其条件是如果  $R^{10}$  是  $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$  或  $-\text{CN}$ , 那么该方法包含进一步转化  $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$  或  $-\text{CN}$  为  $\text{R}^{6b}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $\text{R}^{6a}\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $\text{R}^{6b}\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $(\text{R}^{6b})_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $\text{R}^{6b}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $(\text{R}^{6b})_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$  或  $\text{R}^{6b}\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$  的步骤。

[0236] 如果在这些组合物中采用本发明化合物的药学上可接受的盐,那么这些盐优选地是从无机或有机酸和碱衍生的。在这类酸盐中包括如下: 乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬



氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。碱盐包括铵盐、碱金属盐（例如钠和钾盐）、碱土金属盐（例如钙和镁盐）、有机碱的盐（例如二环己胺盐、N-甲基-D-葡萄糖胺盐）和氨基酸（例如精氨酸、赖氨酸）的盐等。

[0237] 而且，碱性含氮基团可以用下列试剂季铵化，例如低级烷基卤化物，例如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物；硫酸二烷基酯，例如硫酸的二甲基、二乙基、二丁基和二戊基酯；长链卤化物，例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤化物，例如苄基和苯乙基的溴化物，等等。由此得到水-或油-可溶性或可分散性产物。

[0238] 用在本发明组合物和方法中的化合物也可以通过附加适当的官能度加以修饰，以增强选择性生物学性质。这类修饰是本领域已知的，包括增加进入给定生物系统（例如血液、淋巴系统、中枢神经系统）的生物渗透、增加口服生物利用度、增加溶解度以便注射给药、改变代谢和改变排泄速率。

[0239] 例如，本发明化合物中的羧酸基团可以被衍生为例如酯。优选的是将是如下基团衍生的那些：

[0240]  $C_{1-6}$  直链或支链烷基、烯基或炔基，其中该烷基、烯基或炔基可选地被芳基、 $CF_3$ 、Cl、F、OMe、OEt、 $OCF_3$ 、CN 或  $NMe_2$  取代；

[0241]  $C_{1-6}$  环烷基，其中该环烷基中的 1-2 个碳原子可选地被 -O- 或  $-NR^9$ - 代替。

[0242] 具有羰基的本发明化合物可以被类似地衍生为例如缩醛、缩酮、肟（=  $NOR^9$ ）、肟（=  $NN(R^9)_2$ ）、硫缩醛或硫缩酮。

[0243] 适当的胺衍生物是本领域已知的，也包括在本发明的范围内。

[0244] 某些上述衍生物将包括技术人员已知的保护基团（例如参见 T. W. Greene & P. G. M. Wutz, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3<sup>rd</sup> Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999)）。必须保护的典型官能团是胺。任意胺和其他官能团都可以按照本领域已知的方法加以保护。从反应混合物中分离后或者无需分离即可使用化合物，包括胺。正如将为技术人员所认识到的，也可以在本发明方法中采用这些保护基团。

[0245] 不受理论所局限，申请人的环状缩醛化合物被认为是前体药物。也就是说，缩醛位置被体内裂解，得到对应的酸-醛化合物。正如将为技术人员所认识到的，化合物可以被体内代谢，例如在不是前体药物裂解部位的部位。任意这类代谢产物都包括在本发明的范围内。

[0246] 可以测定本发明化合物抑制细胞程序死亡、IL-1 $\beta$  释放或者直接抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性的能力。每种活性的测定法是本领域已知的。不过，正如将为技术人员所认识到的，本发明的前体药物化合物应当仅在其中前体药物部分将被裂解的测定法中是有活性的，通常为体内测定法。下文描述所选择的测定法。

[0247] 可以用在这些组合物中的药学上可接受的载体包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白质（例如人血清白蛋白）、缓冲物质（例如磷酸盐）、甘氨酸

酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质（例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁）、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0248] 按照优选的实施方式，本发明组合物被配制成为对哺乳动物、优选人类给药。

[0249] 本发明的这类药物组合物可以被口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、鼻、颊、阴道或经由植入药库给药。本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、伤口内与颅内注射或输注技术。优选地，组合物是口服或静脉内给药的。

[0250] 本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性混悬剂。这些混悬剂可以按照本领域已知的技术、利用适合的分散或润湿剂和悬浮剂加以配制。无菌的可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂，例如在 1, 3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液和等渗的氯化钠溶液。另外，无菌的不挥发油也经常被用作溶剂或悬浮介质。为此，可以采用任何温和的不挥发油，包括合成的单-或二-甘油酯。脂肪酸、例如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂，它们是天然的药学上可接受的油，例如橄榄油或蓖麻油，尤其是它们的聚氧乙基化形式。这些油溶液剂或混悬剂还可以含有长链醇稀释剂或分散剂，例如羧甲基纤维素或相似的分散剂，它们普遍用于配制药学上可接受的剂型，包括乳剂和混悬剂。出于制剂的目的，还可以使用其他常用的表面活性剂，例如吐温类、司盘类，和其他乳化剂或生物利用度增强剂，它们普遍用在药学上可接受的固体、液体或其他剂型的制造中。

[0251] 本发明药物组合物可以按任意口服可接受的剂型口服给药，包括但不限于胶囊剂、片剂、水性混悬剂或溶液剂。在口服片剂的情况下，常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂，例如硬脂酸镁。就按胶囊剂型口服给药而言，有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当口服需要水性混悬剂时，活性成分是与乳化和悬浮剂联用的。如果需要的话，还可以加入某些甜味剂、矫味剂或着色剂。

[0252] 作为替代选择，本发明药物组合物可以按栓剂形式直肠给药。它们可以这样制备，将药物与适合的无刺激性赋形剂混合，所述赋形剂在室温下是固体，但是在直肠温度下是液体，因此将在直肠内融化，释放药物。这类材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0253] 本发明药物组合物还可以被局部给药，尤其当治疗靶包括容易为局部用药接近的区域或器官时，包括眼、皮肤或下部肠道的疾病。适合的局部制剂容易根据每种这些区域或器官加以制备。

[0254] 下部肠道的局部用药可以按直肠栓剂（见上）或适合的灌肠剂进行。还可以使用局部透皮贴剂。

[0255] 就局部用药而言，可以将药物组合物配制成为适合的软膏剂，其中含有悬浮或溶解在一种或多种载体中的活性组分。用于本发明化合物局部给药的载体包括但不限于矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。作为替代选择，可以将药物组合物配制成为适合的洗剂或霜剂，其中含有悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。适合的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯醇和水。

[0256] 就眼用而言,可以将药物组合物配制成在等渗的经过 pH 调节的无菌盐水中的微粉化混悬剂,或者优选为在等渗的经过 pH 调节的无菌盐水中的溶液,其中含有或没有防腐剂,例如苯扎氯铵。作为替代选择,就眼用而言,可以将药物组合物配制成软膏剂,例如凡士林。

[0257] 本发明药物组合物还可以借助鼻气雾剂或吸入给药。这类组合物是按照药物制剂领域熟知的技术制备的,可以制成在盐水中的溶液剂,其中采用苯甲醇或其他适合的防腐剂、增强生物利用度的吸收增强剂、碳氟化合物和 / 或其他常规的增溶或分散剂。

[0258] 上述组合物特别可用于涉及 IL-1 介导的疾病、细胞程序死亡介导的疾病、炎性疾病、自体免疫疾病、破坏性骨障碍、增殖性障碍、感染性疾病、变性性疾病、与细胞死亡有关的疾病或者各种形式的肝疾病的治疗性应用。这类疾病包括涉及下列方面的那些:风湿病学和自体免疫性,例如类风湿性关节炎、骨关节炎、骨质疏松、系统性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫氏病、重症肌无力、自体免疫性中性白细胞减少、自体免疫性溶血性贫血、血小板减少、青少年类风湿性关节炎、痛风、贝切特氏综合征、斯提尔氏综合征、巨噬细胞活化综合征和肉样瘤病;自体炎性综合征,例如与 cryopyrin 有关的周期综合征(包括 Muckle-Wells 综合征、家族性寒性荨麻疹、慢性婴幼儿神经病性皮肤与关节综合征(a. k. a. 新生儿发作性多系统炎性疾病))、家族性地中海热、与 TNFR1 有关的周期综合征(TRAPS)、超-IgD 周期热综合征(HIDS)和 Blau 氏综合征;皮肤病学,例如牛皮癣、特应性皮炎、瘢痕形成、脱发、寻常痤疮和天疱疮;呼吸,例如哮喘、成人呼吸窘迫综合征、囊性纤维变性、肺气肿、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病和自发性肺纤维变性;内科学,例如炎性腹膜炎、炎性肠疾病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、自体免疫性胃炎、与幽门螺杆菌有关的胃与十二指肠溃疡疾病、糖尿病、胰腺炎、肾小球性肾炎、慢性活动型肝炎、过量饮食酒精摄取疾病、肾疾病、多囊性肾疾病、灼伤、灼伤损伤后的器官细胞程序死亡、出血性休克、器官衰竭(例如肝衰竭、急性肾衰竭和急性呼吸衰竭)和子宫内膜异位;移植,例如移植对宿主的疾病(GVHD)和器官移植排斥;肿瘤学,例如白血病与相关障碍、脊髓发育不良综合征、多发性骨髓瘤-相关性骨障碍、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、转移性黑素瘤、卡波济氏肉瘤和多发性骨髓瘤;心血管,例如慢性心脏病、急性心脏病、心肌梗塞、心肌缺血、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、冠状动脉旁路移植术(CABG)和急性冠状综合征;中枢与外周神经系统,例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、肯尼迪氏病、朊病毒疾病、脑缺血、癫痫、脊肌肉萎缩、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、HIV-相关性脑炎、创伤性脑损伤、脊髓损伤、由中风引起的神经病学损伤、糖尿病性神经病和急性与慢性疼痛;眼科学,例如眼色素层炎、视网膜障碍、糖尿病性视网膜病、青光眼和角膜炎;感染性疾病,例如病毒介导的疾病、脓毒症、脓毒性休克、志贺氏菌病、乙型肝炎、丙型肝炎、庚型肝炎、黄热病、登革热、日本脑炎、HIV 感染、结核、脑膜炎、假单孢菌感染和不动杆菌感染;和其他疾病,例如衰老。化合物和组合物也可用于治疗与冠状动脉旁路移植术有关的并发症。根据本领域已知的任意测定法测量,化合物在上述组合物中的含量应当足以导致疾病严重性或者天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性和 / 或细胞程序死亡有可检测的降低。

[0259] 按照另一种实施方式,本发明组合物可以进一步包含另一种治疗剂。这类药物包括但不限于溶栓剂,例如组织纤溶酶原激活剂和链激酶。若使用第二药物,该第二药物可以作为单独的剂型或者作为单一剂型的一部分与本发明化合物或组合物联合给药。因此,本

发明提供同时、单独或先后使用的组合制备物。

[0260] 本文所述蛋白酶抑制剂化合物可用在预防和治疗天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性和 / 或细胞程序死亡在其中有牵连的疾病的单一疗法中的剂量水平在约 0.01 与约 100mg/kg 体重每天之间, 优选在约 0.5 与约 75mg/kg 体重每天之间。

[0261] 通常, 本发明药物组合物将每天给药约 1 至约 5 次, 或者作为替代选择以连续输注方式给药。这类给药可以用作慢性或急性疗法。可以与载体材料组合形成单一剂型的活性成分量将因所治疗的宿主和特定的给药方式而异。典型的制备物将含有约 5% 至约 95% 活性化合物 (w/w)。优选地, 这类制备物含有约 20% 至约 80% 活性化合物。

[0262] 当本发明组合物包含式 I 化合物与一种或多种另外的治疗或预防剂的组合时, 该化合物和该另外的药物的剂量水平都应当是在单一疗法制度中正常给药剂量的约 10 至 100%, 更优选地在约 10 至 80% 之间。

[0263] 也应当理解, 任意特定患者的具体剂量和治疗制度将依赖于多种因素, 包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组合、主治医师的判断和所治疗的特定疾病的严重性。活性成分的量也将依赖于特定的化合物和组合物中的其他治疗剂, 如果有的话。

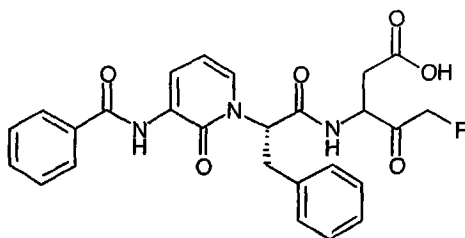
[0264] 在优选的实施方式中, 本发明提供治疗患有上述疾病之一的哺乳动物的方法, 包含对所述哺乳动物给予上述药学上可接受的组合物。在这种实施方式中, 如果患者也被给予另一种治疗剂或天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 那么它可以与本发明化合物在单一的剂型中或者作为单独的剂型一起被递送。若作为单独的剂型给药, 其他天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂或药物在给药时可以先于、同时或晚于包含本发明化合物的药学上可接受的组合物给药。

[0265] 为了更加充分地理解本发明, 提供下列制备性和试验性实施例。这些实施例仅供阐述的目的, 不被解释为以任何方式限制发明的范围。利用 Bruker DPX 400 仪器在 400MHz 下记录  $^1\text{H-NMR}$  光谱。在 MicroMass Quattro Micro 质谱计上分析质谱样品, 按照单一 MS 模式操作, 采用电喷雾电离。

[0266] 实施例 II.1

[0267] 3(R, S)-[2(S)-(3-苯甲酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸

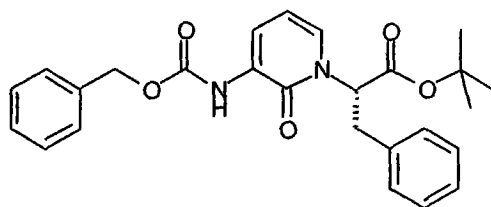
[0268]



[0269] 方法 A :

[0270] (S)-2-(3-苄氧羰基氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酸叔丁基酯

[0271]



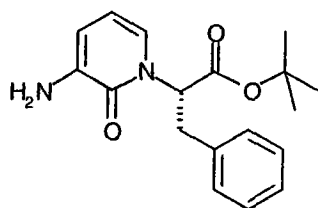
[0272] 向冷却的 (0°C) (R)-2-羟基-3-苯基-丙酸叔丁基酯 (2.50g, 15.6mmol) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液缓慢加入 2,6-二甲基吡啶 (3.3g, 30.8mmol), 然后加入三氟甲磺酸酐 (8.25g, 29.2mmol)。将所得混合物在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后在叔丁基甲基醚 (200mL) 与 1M HCl 水溶液 (60mL) 之间分配。将有机层用盐水 (60mL) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 过滤, 浓缩, 得到三氟甲磺酸酯, 为浅褐色油。

[0273] 向 (2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-基)-氨基甲酸苄基酯 (P. Warner 等人, J. Med. Chem., 37, 19, 1994, 3090-3099) (4.34g, 17.8mmol) 的无水 THF (100mL) 溶液加入氢化钠 (60% 分散体, 711mg, 17.8mmol), 将溶液在室温下搅拌 45 分钟。然后将反应混合物用套管缓慢转移至如上制备的三氟甲磺酸酯的 THF 溶液 (30mL) 上。将反应混合物在室温下搅拌 90 分钟, 用氯化铵水溶液 (20mL) 淬灭。蒸发大多数溶剂, 使残余物在 EtOAc 与饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液之间分配。将有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 蒸发。残余物经过快速色谱纯化 (10% 乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物, 为无色的油 (5.1g, 76%) ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 3.35 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), 5.23 (2H, s), 5.53 (1H, m), 6.18 (1H, t), 6.85 (1H, d), 7.12 (2H, m), 7.20-7.48 (8H, m), 7.82 (1H, s), 7.98 (1H, m)。

[0274] 方法 B :

[0275] (S)-2-(3-氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酸叔丁基酯

[0276]

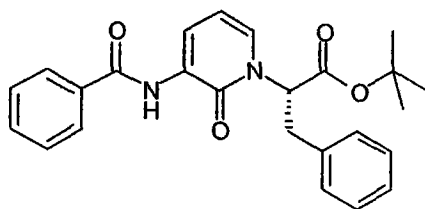


[0277] 向 (S)-2-(3-苄氧羰基氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酸叔丁基酯 (4g, 8.92mmol) 在 MeOH (40mL) 与 EtOAc (10mL) 混合物中的溶液加入 10% Pd/C (500mg)。将混合物脱气, 在室温氢气氛 (气囊压力) 下搅拌 4 小时。将反应混合物通过短 C 盐垫过滤, 然后用 MeOH 冲洗。合并滤液, 在减压下蒸发, 得到标题化合物, 为白色固体 (2.6g, 92%) ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 3.32 (1H, dd), 3.52 (1H, dd), 3.95 (2H, br s), 5.55 (1H, dd), 6.00 (1H, t), 6.55 (1H, d), 6.72 (1H, d), 7.18-7.35 (5H, m)。

[0278] 方法 C :

[0279] (S)-2-(3-苯甲酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酸叔丁基酯

[0280]

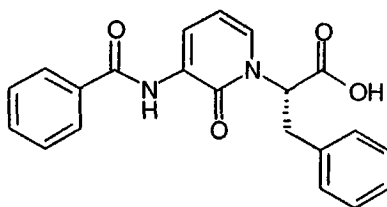


[0281] 向冷却的 (0 °C) (S)-2-(3-氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酸叔丁基酯 (2.6g, 8.26mmol) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液加入三乙胺 (918mg, 9.09mmol) 和 DMAP (20mg), 继之以滴加苯甲酰氯 (1.27g, 9.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 12 小时, 然后在 EtOAc 与饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液之间分配。将有机层用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 蒸发。残余物经过快速色谱纯化 (10-25% 乙酸乙酯 / 石油醚), 得到标题化合物, 为无色的油 (2.07g, 60%) ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 3.35 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 5.5 (1H, m), 6.26 (1H, t), 6.90 (1H, d), 7.15 (2H, m), 7.28 (3H, m), 7.52 (3H, m), 7.95 (2H, m), 8.52 (1H, d), 9.22 (1H, br s)。

[0282] 方法 D :

[0283] (S)-2-(3-苯甲酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酸

[0284]

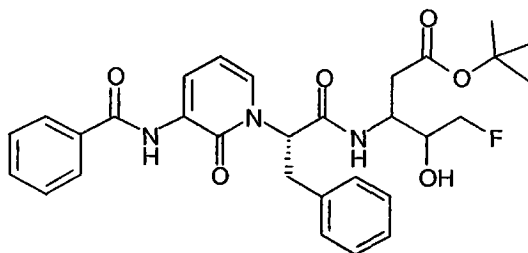


[0285] 将 (S)-2-(3-苯甲酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酸叔丁基酯 (2.07g, 4.95mmol) 的二氯甲烷 (25mL) 溶液冷却至 0 °C。加入三氟乙酸 (25mL), 使所得混合物升温至室温, 搅拌 5 小时。然后在减压下浓缩混合物, 将残余物重新溶于二氯甲烷。这种过程重复若干次, 目的是除去过量的三氟乙酸。将所得固体悬浮在乙醚中, 过滤, 用更多的乙醚洗涤。然后将固体在真空下干燥至恒重。得到标题产物, 为白色固体 (1.61g, 90%) ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.48 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), 5.32 (1H, m), 6.35 (1H, t), 6.80 (1H, m), 7.08 (2H, d), 7.27-7.35 (3H, m), 7.56-7.65 (3H, m), 7.92 (2H, d), 8.65 (1H, d), 9.18 (1H, br s)。

[0286] 方法 E :

[0287] 3(R, S)-[2(S)-3-苯甲酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-5-氟-4(R, S)-羟基-戊酸叔丁基酯

[0288]



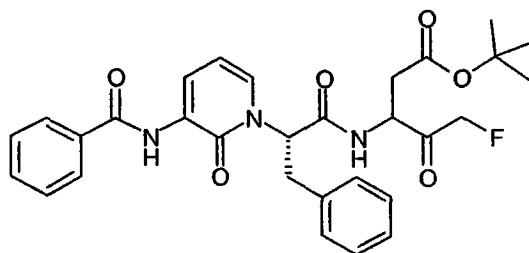
[0289] 将搅拌着的 (S)-2-(3-苯甲酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酸 (2.20g, 6.07mmol)、3(R, S)-氨基-5-氟-4(R, S)-羟基-戊酸叔丁基酯 (1.39g,

6.68mmol)、HOBt(902mg,6.68mmol)、DMAP(853mg,6.98mmol)与THF(20mL)的混合物冷却至0℃,然后加入EDC(1.28mg,6.68mmol)。使混合物在16h内升温至室温,然后在减压下浓缩。残余物经过快速色谱纯化(30-70至55-45%乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物,为白色泡沫(1.23g,32%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88-0.93(3H,m),1.35-1.42(9H,2s),2.50-2.65(2H,m),3.20-3.35(2H,m),3.60(1H,m),3.98(1H,m),4.10-4.32(3H,m),5.62-5.70(1H,m),6.44(1H,m),6.80-6.98(1H,m),7.21-7.41(5H,m),7.55-7.62(3H,m),7.95(2H,m),8.58(1H,t),9.18(1H,br s)。

[0290] 方法F:

[0291] 3(R,S)-[2(S)-(3-苯甲酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸叔丁基酯

[0292]

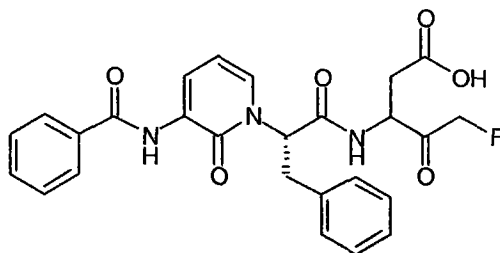


[0293] 在0℃下,将搅拌着的3(R,S)-[2(S)-(3-苯甲酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-5-氟-4(R,S)-羟基-戊酸叔丁基酯(1.23g,2.23mmol)的无水DCM(25mL)溶液用1,1,1-三乙氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘杂环戊烯(benziodoxol)-3(1H)-酮(Dess-Martinperiodinane)(1.13g,2.67mmol)处理。将所得混合物保持在0℃下达2小时,用乙酸乙酯稀释,然后倒入饱和碳酸氢钠水溶液与饱和硫代硫酸钠水溶液的1:1混合物中。除去有机层,水层用乙酸乙酯反萃取。合并有机萃取液,干燥(硫酸镁),浓缩。残余物经过快速色谱纯化(40-60%乙酸乙酯/石油醚),得到标题化合物,为红色胶状物(776mg,64%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32-1.40(3H,s),2.60(1H,m),2.92(1H,m),3.27(1H,m),3.61(1H,m),4.78-4.88(1H,m),4.97-5.05(2H,m),5.77(1H,m),6.43(1H,m),7.22-7.38(7H,m),7.54-7.65(3H,m),7.95(2H,m),8.62(1H,m),9.22(1H,m)。

[0294] 方法G:

[0295] 3(R,S)-[2(S)-(3-苯甲酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸

[0296]



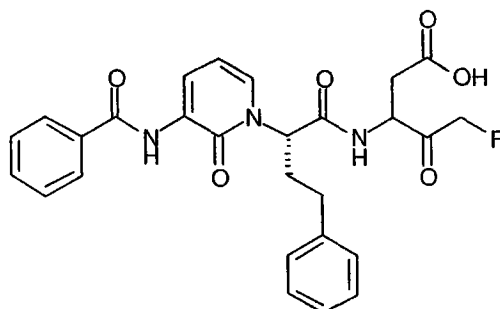
[0297] 将3(R,S)-[2(S)-(3-苯甲酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸叔丁基酯(776mg,1.41mmol)的二氯甲烷(6mL)溶液冷却至0℃。

加入三氟乙酸 (2mL), 使所得混合物升温至室温, 搅拌 3 小时。然后在减压下浓缩混合物, 将残余物重新溶于二氯甲烷。这种过程重复若干次, 目的是除去过量的三氟乙酸。然后将固体在真空下干燥至恒重。得到标题产物, 为粉红色固体 (627mg, 90%) ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.59-2.95 (2H, m), 3.34-3.47 (2H, m), 4.30-4.81 (2H, m), 5.15-5.33 (2H, m), 5.87-6.09 (1H, m), 6.38 (1H, t), 7.15-7.32 (5H, m), 7.60-7.78 (4H, m), 7.92 (2H, d), 8.17-8.21 (1H, m), 9.01-9.11 (1H, m), 9.28 (1H, m), 12.51 (1H, br s) ;  $^{19}\text{F}$  NMR(376MHz,  $d_6$ -DMSO, 质子去偶)  $\delta$  -226.8, 232.6 ; M+H 494.4, M-H 492.4。

[0298] 实施例 II.2

[0299] 3(R, S)-[2(S)-(3-苯甲酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-4-苯基-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸

[0300]

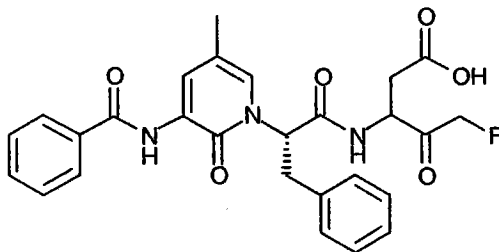


[0301] 按照方法 A 和 D-G 制备, 在方法 A 中使用 N-(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-基)-苯甲酰胺和 (R)-2-羟基-4-苯基-丁酸叔丁基酯 (制备方法类似于 Lei 等人, *J. Carbohydrate Chemistry*, 15, 4, 1996, 485-500) ; 白色固体 ; IR(固体) 1643, 1578, 1521, 1490, 1213, 753 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR(400Mhz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.3-2.9 (6H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 4.3-4.7 (3H, m), 5.1-5.35 (1.5H, m), 5.6-5.8 (1H, m), 6.4-6.45 (1H, m), 7.2-7.35 (5H, m), 7.6-7.8 (4H, m), 7.9-8.0 (2H, m), 8.3-8.35 (1H, m), 8.9-9.0 (1H, m), 9.35-9.4 (1H, m) ; M+H 508.4, M-H 506.4。

[0302] 实施例 II.3

[0303] 3(R, S)-[2(S)-(3-苯甲酰氨基-5-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸

[0304]



[0305] 按照方法 A 和 D-G 制备, 在步骤 A 中使用 N-(5-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-基)-苯甲酰胺和 (R)-2-羟基-3-苯基-丙酸叔丁基酯 ; 白色固体 ; IR(固体) 1650, 1516, 1224, 692 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  0.83-0.86 (3H, m), 2.30-2.67 (4H, m), 4.32-4.95 (2H, m), 5.12-5.24 (1H, m), 5.83-6.04 (1H, m), 7.15-7.61 (9H, m), 7.86-7.88 (2H, m), 8.11-8.12 (1H, m), 8.70-9.02 (1H, m), 9.21 (1H, d), 12.41 (1H, br s) ; M+H 508.4, M-H

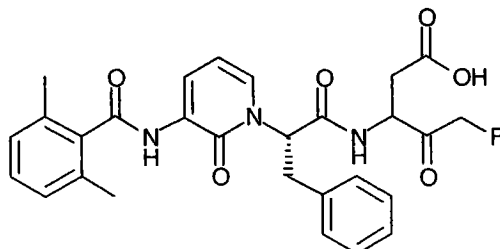


506. 4。

## [0306] 实施例 II. 4

[0307] 3(R,S)-{2(S)-[3-(2,6-二甲基-苯甲酰氨基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-5-氟-4-氧代-戊酸

[0308]

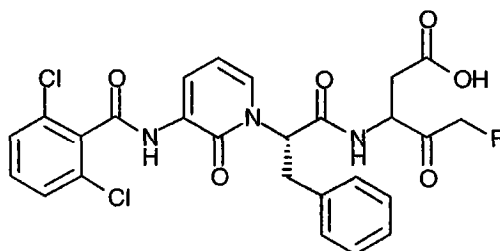


[0309] 按照方法 A-G 制备, 在方法 C 中使用 2,6-二甲基-苯甲酰氯; 灰白色固体;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.50(6H, s), 2.51-2.98(2H, m), 3.15-3.45(2H, m), 4.15-3.30(3H, m), 5.61-6.00(1H, m), 6.25(1H, m), 7.00-7.25(8H, m), 7.45-7.70(1H, m), 8.12(1H, m), 8.65-9.10(2H, m);  $^{19}\text{F}$ (376MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 质子去偶)  $\delta$  -226.8, -226.8, -227.5, -230.8, -231.8, -232.7, -232.8, -232.8, -232.9, -233.4; M+H 522.5, M-H 520.5。

## [0310] 实施例 II. 5

[0311] 3(R,S)-{2(S)-[3-(2,6-二氯-苯甲酰氨基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-5-氟-4-氧代-戊酸

[0312]

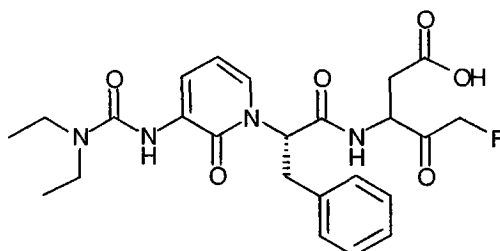


[0313] 按照方法 A-G 制备, 在方法 C 中使用 2,6-二氯-苯甲酰氯;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.35-2.99(2H, m), 3.05-3.50(2H, m), 4.15-5.35(3H, m), 5.66-6.05(1H, m), 6.29(1H, m), 7.10-7.30(5H, m), 7.37-7.52(3H, m), 7.51-7.70(1H, m), 8.25(1H, m), 8.70-9.11(1H, m), 10.00-10.15(1H, m);  $^{19}\text{F}$ (376MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 质子去偶)  $\delta$  -226.7, -226.8, -230.7, -231.4, -232.6, -232.7, -232.9; M+H 562.28, M-H 560.28。

## [0314] 实施例 II. 6

[0315] 3(R,S)-{2(S)-[3-(3,3-二乙基-脲基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-5-氟-4-氧代-戊酸

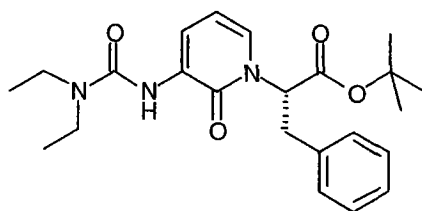
[0316]



[0317] 方法 H:

[0318] (S)-2-[3-(3,3-二乙基-脲基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基]-3-苯基-丙酸叔丁基酯

[0319]



[0320] 向冷却的 (0°C) (S)-2-(3-氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酸叔丁基酯 (500mg, 1.59mmol) 的二氯乙烷 (3mL) 溶液加入三乙胺 (0.254mL, 1.82mmol)。在 0°C 下将这种溶液历经 10 分钟滴加到二光气 (0.11mL, 0.91mmol) 的二氯乙烷 (7mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 90 分钟, 然后在 EtOAc 与 1M HCl 水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 蒸发, 得到异氰酸酯, 为褐色的油。

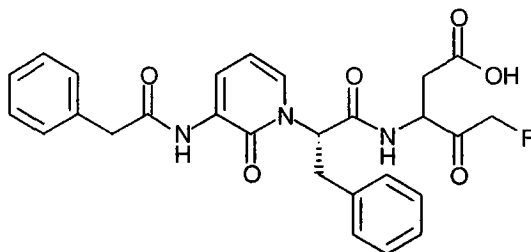
[0321] 向冷却的 (0°C) 如上制备的异氰酸酯 (541mg, 1.59mmol) 的二氯乙烷 (8mL) 溶液加入三乙胺 (0.24mL, 1.75mmol), 继之以二乙基胺 (0.16mL, 1.59mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后在 EtOAc 与 1M HCl 水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 蒸发, 得到褐色油性残余物, 经过快速柱色谱纯化 (25-75% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到二乙基脲, 为浅粉红色油。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 3.35 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 5.5 (1H, m), 6.26 (1H, t), 6.90 (1H, d), 7.15 (2H, m), 7.28 (3H, m), 7.52 (3H, m), 7.95 (2H, m), 8.52 (1H, d), 9.22 (1H, br s)。

[0322] 这种中间体参与方法 D-G 所述顺序, 得到实施例 II.6, 为淡粉红色固体; IR (固体) 1794, 1737, 1664, 1640, 1588, 1515, 1458, 1414, 1382, 1353, 1220, 1066cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 1.08-1.12 (6H, m), 2.50-2.90 (2H, m), 3.20-3.55 (6H, m), 4.30-5.30 (3H, m), 5.85 (1H, m), 6.19 (1H, m), 7.15-7.37 (6H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, m), 9.00 (1H, m); <sup>19</sup>F (376MHz, d6-DMSO, 质子去偶) δ -226.8, -226.8, -230.8, -231.6, -232.9, -233.0; M+H 489.4M-H 487.4。

[0323] 实施例 II.7

[0324] 5-氟-4-氧代-3(R,S)-[2(S)-(2-氧代-3-苯基乙酰氨基-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-戊酸

[0325]



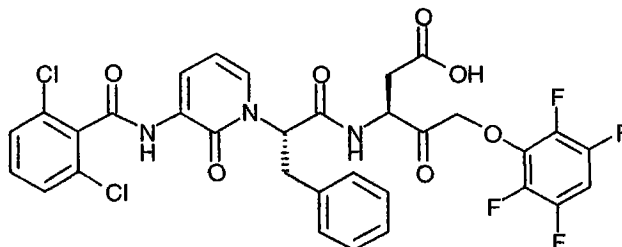
[0326] 按照方法 A-G 制备, 在方法 C 中使用苯基乙酰氯; 淡粉红色固体; IR (固体) 1789, 1742, 1685, 1643, 1587, 1516, 1451cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 2.50-2.90 (2H, m), 3.27-3.41 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.30-5.30 (3H, m), 5.90 (1H, m), 6.17 (1H, m),

7.15-7.31 (10H, m), 7.50 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.85 (1H, m), 9.25 (1H, m);  $^{19}\text{F}$  (376MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 质子去偶)  $\delta$  -222.0, -222.1, -226.0, -226.5, -227.9, -228.0; M+H 508.5, M-H 506.5。

[0327] 实施例 II.8

[0328] 3(S)-{2(S)-[3-(2,6-二氯-苯甲酰氨基)-2-氧代-2H-吡啶-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸

[0329]

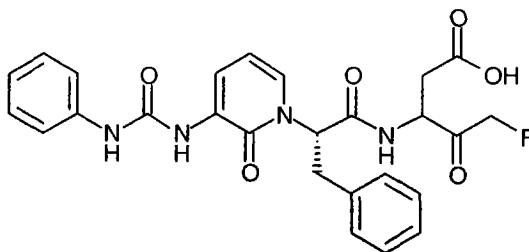


[0330] 按照方法 A-G 制备,在方法 C 中使用 2,6-二氯-苯甲酰氯,在步骤 E 中使用 3(S)-氨基-4(R,S)-羟基-5-(2,3,5,6-四氟-苯氧基)-戊酸叔丁基酯;粉红色固体;IR(固体) 1675, 1634, 1511, 1429 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.61-2.80 (2H, m), 3.29-3.52 (2H, m), 4.67-4.73 (1H, m), 5.22 (2H, dd), 5.87-5.93 (1H, m), 6.26-6.31 (1H, m), 7.12-7.28 (5H, m), 7.41-7.72 (5H, m), 8.26 (1H, d), 9.12 (1H, d), 10.05 (1H, s);  $^{19}\text{F}$  (376MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 质子去偶)  $\delta$  -140.5, -140.6, -140.6, -140.6, -141.0, -141.0, -141.0, -141.1, -156.9, -156.9, -156.9, -156.9, -157.0; M+H 708.1M-H 706.0。

[0331] 实施例 II.9

[0332] 5-氟-4-氧代-3(R,S)-{2(S)-[2-氧代-3-(3-苯基-脲基)-2H-吡啶-1-基]-3-苯基-丙酰氨基}-戊酸

[0333]

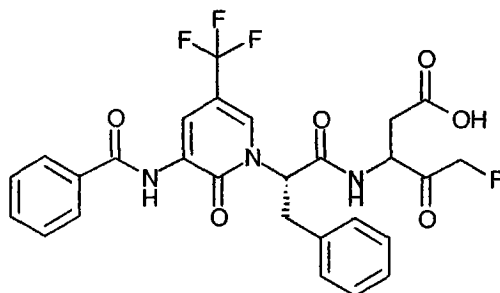


[0334] 按照方法 A-G 制备,在方法 C 中使用苯基异氰酸酯;灰白色固体;IR(固体) 1780, 1737, 1671, 1638, 1601, 1544, 1498 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.50-2.90 (2H, m), 3.20-3.55 (2H, m), 4.30-5.30 (3H, m), 5.90 (1H, m), 6.20 (1H, m), 6.85 (1H, m), 7.10-7.45 (11H, m), 8.00 (1H, m), 8.50 (1H, m), 9.00 (1H, m), 9.50 (1H, m), 12.50 (1H, br s);  $^{19}\text{F}$  (376MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 质子去偶)  $\delta$  -226.8, -226.8, -227.5, -230.9, -231.3, -232.7, -232.8, -233.4; M+H 509.5M-H 507.45。

[0335] 实施例 II.10

[0336] 3(R,S)-[2(S)-[3-苯甲酰氨基-2-氧代-5-三氟甲基-2H-吡啶-1-基]-3-苯基-丙酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸

[0337]

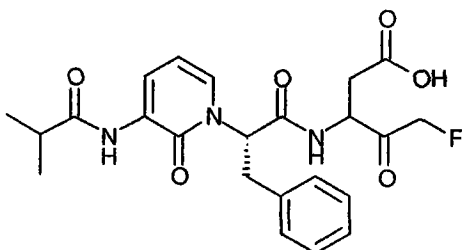


[0338] 按照方法 A-G 从 N-(2-氧代-5-三氟甲基-1,2-二氢-吡啶-3-基)-氨基甲酸苄基酯制备; IR 固体 1655, 1521, 1450, 1322, 1173, 1127  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.60-2.91 (2H, m), 3.45-3.64 (2H, m), 4.65 (1H, m), 5.18-5.37 (2H, m), 5.81-5.97 (1H, m), 7.16-7.25 (5H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 7.89-7.91 (2H, m), 8.02-8.14 (1H, m), 8.35 (1H, s), 9.10-9.19 (1H, m), 9.41 (1H, br s), 12.69 (1H, br s);  $^{19}\text{F}$  (376MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 质子去偶)  $\delta$  -61.3, -61.3, -226.7, -226.9, -232.6, -232.7; M+H 562.4, M-H 560.4。

[0339] 实施例 II.11

[0340] 5-氟-3(R,S)-[2(S)-(3-异丁酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-4-氧代-戊酸

[0341]

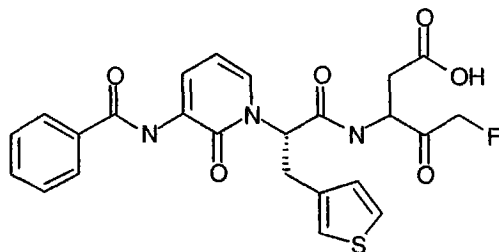


[0342] 按照方法 A-G 制备, 在方法 C 中使用异丁酰氯; 灰白色固体;  $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  1.05 (6H, m), 2.50-2.99 (3H, m), 3.11-3.50 (2H, m), 4.20-5.35 (3H, m), 5.70-6.10 (1H, m), 6.21 (1H, m), 7.07-7.28 (5H, m), 7.40-7.60 (1H, m), 7.85-8.15 (1H, m), 8.65-9.10 (2H, m);  $^{19}\text{F}$  (376MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 质子去偶)  $\delta$  -226.7, -226.8, -230.7, -231.3, -232.7; M+H 460.2, M-H 458.2。

[0343] 实施例 II.12

[0344] 3(R,S)-[2(S)-(3-苯甲酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-噻吩-3-基-丙酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸

[0345]



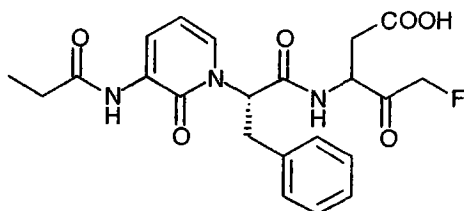
[0346] 按照方法 A 和 D-G 制备, 在方法 A 中使用 N-(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-基)-苯甲酰胺和 2-羟基-3-噻吩-3-基-丙酸叔丁基酯 (制备方法类似于 Lei 等人, J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500); IR (固体) 1675, 1644, 1578,

1521,705 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400Mhz, d6-DMSO)  $\delta$  2.6-2.9(2H, m), 3.5-3.7(2H, m), 4.3-4.7(3H, m), 5.1-5.35(2H, m), 5.7-5.9(1H, m), 6.3-6.4(1H, m), 6.8-6.9(2H, m), 7.15-7.2(1H, m), 7.3-7.35(1H, m), 7.4-7.6(4H, m), 7.9-7.9(2H, m), 8.2-8.25(1H, m), 9.0-9.1(1H, m), 9.25-9.3(1H, m); M+H 500.4, M-H 498.4。

[0347] 实施例 II.13

[0348] 5-氟-4-氧代-3(R,S)-[2(S)-(2-氧代-3-丙酰氨基-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-戊酸

[0349]

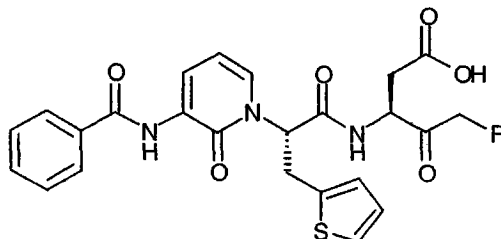


[0350] 按照方法 A-G 制备, 在方法 C 中使用丙酰氯; 米色固体;  $^1\text{H}$  NMR(400Mhz, d6-DMSO)  $\delta$  0.99-1.02(3H, m), 2.36-2.42(2H, m), 2.53-2.94(2H, m), 3.21-3.45(3H, m), 4.33-5.29(3H, m), 5.80-6.02(1H, m), 6.16-6.21(1H, m), 7.11-7.23(5H, m), 7.43-7.53(1H, m), 8.08-8.13(1H, m), 8.68-9.05(2H, m), 12.50(1H, br s); M+H 446.4, M-H 444.4。

[0351] 实施例 II.14

[0352] 3(R,S)-[2(S)-(3-苯甲酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-噻吩-2-基-丙酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸

[0353]

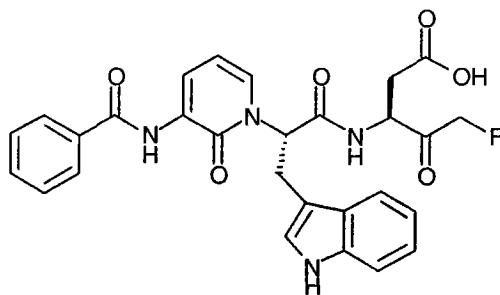


[0354] 按照方法 A 和 D-G 制备, 在方法 A 中使用 N-(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-基)-苯甲酰胺和 2-羟基-3-噻吩-2-基-丙酸叔丁基酯 (制备方法类似于 Lei 等人, J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500); IR(固体) 1644, 1521, 705 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, d6-DMSO)  $\delta$  2.6-2.9(2H, m), 3.5-3.7(2H, m), 4.3-4.7(3H, m), 5.1-5.35(1.5H, m), 5.7-5.9(1H, m), 6.3-6.4(1H, m), 6.8-6.9(2H, m), 7.3-7.35(1H, m), 7.4-7.7(4H, m), 7.9-8.0(3H, m), 8.2-8.25(1H, m), 9.0-9.1(1H, m), 9.25-9.3(1H, m); M+H 500.4, M-H 498.4。

[0355] 实施例 II.15

[0356] 3(R,S)-[2(S)-(3-苯甲酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-(1H-吡啶-3-基)-丙酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸

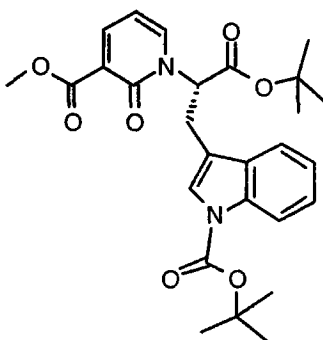
[0357]



[0358] 方法 I

[0359] (S)-3-[2-叔丁氧羰基-2-(3-甲氧羰基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-乙基]-吲哚-1-羧酸叔丁基酯

[0360]

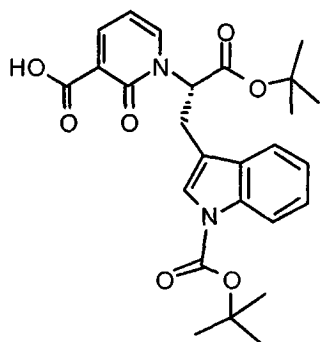


[0361] 向(S)-3-(2-氨基-2-叔丁氧羰基-乙基)-吲哚-1-羧酸叔丁基酯(2.5g, 7mmol)的甲醇(15mL)溶液加入2-(3-甲氧基-亚烯丙基)-丙二酸二甲基酯(1.5g, 7mmol),在室温下搅拌过夜。加入甲醇钠(78mg, 1.4mmol),在室温下搅拌三小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,用乙酸乙酯(60mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤,蒸发,得到粗产物,经过快速色谱纯化(30-70%乙酸乙酯/石油醚),得到标题化合物,为白色固体(2.3g, 57%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43(9H, s), 1.72(9H, s), 3.50(2H, m), 3.91(3H, m), 5.68(1H, br s), 6.08(1H, t), 7.2-7.5(5H, m), 8.15(2H, m); M+H 497.5, M-H 495.5。

[0362] 方法 J

[0363] (S)-3-[2-叔丁氧羰基-2-(3-羧基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-乙基]-吲哚-1-羧酸叔丁基酯

[0364]



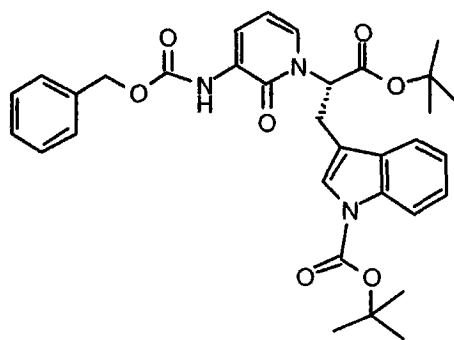
[0365] 向(S)-3-[2-叔丁氧羰基-2-(3-甲氧羰基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-乙基]-吲哚-1-羧酸叔丁基酯(2.3g, 4.7mmol)的二噁烷(60mL)溶液加入氢氧化锂(115mg, 4.7mmol)的水(30mL)溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水稀释,用1M HCl

酸化至 pH=3, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 蒸发, 得到粗产物, 为白色固体, 无需进一步纯化即可用于下一阶段 (1.9g, 85%) ;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 1.74 (9H, s), 3.50 (2H, m), 5.65 (1H, br s), 6.08 (1H, t), 7.2-7.5 (5H, m), 8.15 (2H, m) ;

[0366] 方法 K

[0367] 3-[2-(3-苄氧羰基氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-2-叔丁氧羰基-乙基]-吡啶-1-羧酸叔丁基酯

[0368]



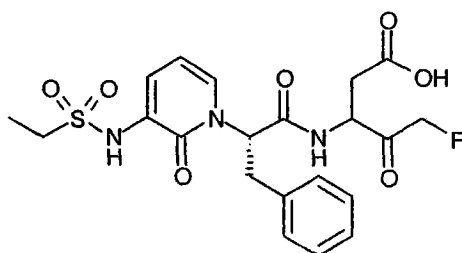
[0369] 向搅拌着的 (S)-3-[2-叔丁氧羰基-2-(3-羧基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-乙基]-吡啶-1-羧酸叔丁基酯 (1.8g, 3.7mmol) 的二噁烷溶液加入三乙胺 (580mg, 5.9mmol)、二苯基磷酰叠氮化物 (91.5g, 5.6mmol) 和苄醇 (680mg, 6.3mmol), 使混合物在  $100^\circ\text{C}$  下回流 18 小时。浓缩混合物, 在乙酸乙酯与饱和碳酸氢盐 (bicarbonate) 之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 蒸发, 得到粗产物, 经过快速色谱纯化 (30-70% 乙酸乙酯 / 石油醚), 得到标题化合物, 为白色固体 (1.3g, 59%) ;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 1.73 (9H, s), 3.45 (1H, m), 3.65 (1H, m), 5.2-5.25 (2H, m), 5.60 (1H, m), 6.15 (1H, t), 6.85 (1H, m), 7.25-7.55 (9H, m), 7.95 (1H, m), 8.02-8.18 (2H, m) ;

[0370] 方法 K 产物参与反应 B-G 的顺序, 得到标题化合物, 为灰白色固体 ; IR (固体) 1669, 1643, 1578, 1522, 1490, 1212  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.5-2.8 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 4.35-4.6 (1H, m), 4.65-4.8 (1H, m), 5.15-5.3 (1H, m), 5.85-6.0 (1H, m), 6.3-6.35 (1H, m), 6.9-7.1 (3H, m), 7.25-7.3 (1H, m), 7.5-7.9 (8H, m), 8.2-8.25 (1H, m), 9.1-9.3 (2H, m), 10.8-10.9 (1H, brs) ;  $^{19}\text{F}$  (376MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 质子去偶)  $\delta$  -226.3, 226.7, -232.5, -232.6 ; M+H 533.0, M-H 530.9。

[0371] 实施例 II. 16

[0372] 3(R, S)-[2(S)-(3-乙磺酰氨基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸

[0373]

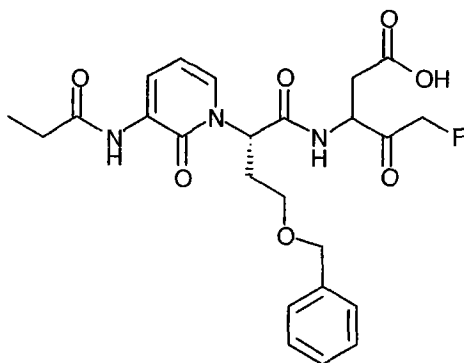


[0374] 按照方法 A-G 制备,在方法 C 中使用乙磺酰氯;淡蓝色固体;IR(固体)1787, 1742, 1685, 1643, 1590, 1551, 1456 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  1.03-1.14(3H, m), 2.51-2.94(4H, m), 3.30-3.41(2H, m), 4.30-5.30(3H, m), 5.90(1H, m), 6.20(1H, m), 7.14-7.26(7H, m), 7.58(1H, m), 8.80(1H, m);  $^{19}\text{F}$ (376MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 质子去偶)  $\delta$  -226.8, -230.8, -232.8, -232.9; M+H 482.4M-H 480.4。

[0375] 实施例 II.17

[0376] 3(R,S)-[4-苄氧基-2(S)-(2-氧代-3-丙酰氨基-2H-吡啶-1-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸

[0377]

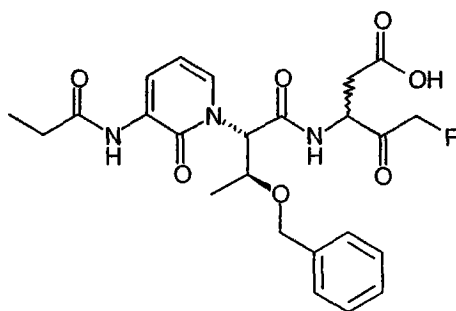


[0378] 按照方法 A 和 D-G 制备,在方法 A 中使用 (R)-4-苄氧基-2-羟基-丁酸叔丁基酯(制备方法类似于 Lei 等人, J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500);淡粉红色固体;IR(固体)1784, 1740, 1675, 1589, 1515, 1451, 1368 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  1.23-1.27(3H, t), 2.20(1H, m), 2.46-2.48(2H, m), 2.50(1H, m), 2.75-3.09(2H, m), 3.39(1H, m), 3.55(1H, m), 4.42-4.50(3H, m), 4.70-5.01(2H, m), 5.47-5.87(1H, m), 6.40(1H, m), 6.98(1H, m), 7.02-7.06(5H, m), 7.68(1H, m), 8.26(1H, m), 8.48(1H, m);  $^{19}\text{F}$ (376MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 质子去偶)  $\delta$  -230.2, -230.46, -231.9, -232, 4; M+H 490.4, M-H 488.4。

[0379] 实施例 II.18

[0380] 3(R,S)-[3(S)-苄氧基-2(S)-(2-氧代-3-丙酰氨基-2H-吡啶-1-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸

[0381]



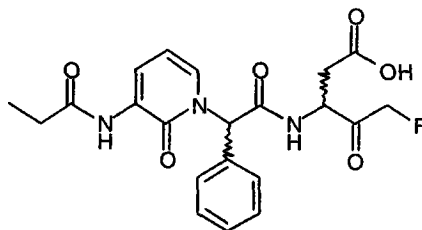
[0382] 按照方法 A 和 D-G 制备,在方法 A 中使用 3(S)-苄氧基-2-(R)-羟基-丁酸叔丁基酯(制备方法类似于 Lei 等人, J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500); IR(固体)1738, 1644, 1518, 1371, 1205 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  1.13-1.25(3H, m), 1.25-1.35(3H, m), 2.40-2.5(2H, m), 2.7-3.2(2H, m), 4.3-5.2(6H, m), 6.40-6.5(1H, m), 7.3-7.55(5H, m), 7.68(1H, m), 8.3-8.4(1H, m), 8.5-8.6(1H, m); M+H 490.4, M-H 488.4。



## [0383] 实施例 II. 19

[0384] 5-氟-4-氧代-3(R,S)-[2(R,S)-(2-氧代-3-丙酰氨基-2H-吡啶-1-基)-2-苄基-乙酰氨基]-戊酸

[0385]

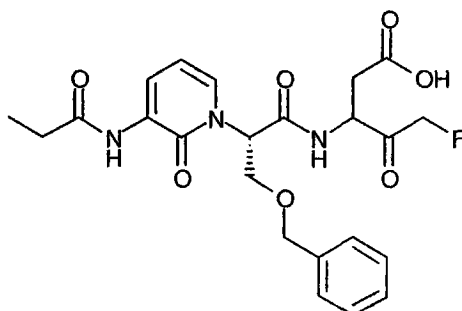


[0386] 按照方法 A 和 D-G 制备, 在步骤 A 中使用溴-苄基-乙酸甲基酯; IR(固体) 1671, 1643, 1581, 1520 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  1.0-1.08(3H, m), 2.4-2.5(2H, m), 2.6-2.9(2H, m), 4.3-4.8(2H, m), 5.2-5.4(2H, m), 6.15-6.25(1H, m), 6.7-6.8(1H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.4-7.5(3H, m), 8.2-8.25(1H, m), 9.1-9.3(1H, m); M+H 432.4, M-H 430.4。

## [0387] 实施例 II. 20

[0388] 3(R,S)-[3-苄氧基-2(S)-(2-氧代-3-丙酰氨基-2H-吡啶-1-基)-丙酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸

[0389]



[0390] 按照方法 A 和 D-G 制备, 在方法 A 中使用 (R)-3-苄氧基-2-羟基-丙酸叔丁基酯(制备方法类似于 Lei 等人, J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500); 灰白色固体;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  1.05(3H, t), 2.30-2.90(4H, m), 3.95-4.15(2H, m), 4.20-4.80(4H, m), 5.05-5.40(2H, m), 5.70(1H, m), 6.35(1H, m), 7.30(5H, m), 7.40-7.55(1H, m), 8.25(1H, m), 8.95(1H, m), 9.15(1H, m);  $^{19}\text{F}$  (376MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 质子去偶)  $\delta$  -226.9, -232.9; M+H 476.3。

## [0391] 实施例 II. 21

## [0392] 酶测定法

[0393] 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制作用的测定法基于重组纯化人天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1、-3 或 -8 对荧光底物的裂解作用。按照与 Garcia-Calvo 等的报道(J. Biol. Chem. 273(1998), 32608-32613) 基本相同的方式进行这些测定法, 使用每种酶的特异性底物。天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1 的底物是乙酰-Tyr-Val-Ala-Asp-氨基-4-甲基香豆素。天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3 和 -8 的底物是乙酰-Asp-Glu-Val-Asp-氨基-4-甲基香豆素。这两种底物都是本领域已知的。

[0394] 利用非线性最小二乘分析计算机程序(PRISM 2.0; GraphPad software), 将数据直接拟合至由 Thornberry 等推导的方程(Biochemistry 33(1994), 3943-3939), 计算在特

定抑制剂浓度下所观测的酶失活速率  $k_{obs}$ 。为了获得二级速率常数  $k_{inact}$ ，将  $k_{obs}$  值对它们各自的抑制剂浓度作图，随后借助计算机线性回归计算  $k_{inact}$ 。

[0395] 借助上述方法测定所选择的本发明化合物对天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 -1、-3 和 -8 活性的抑制作用。化合物 II. 1-II. 20 抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 -1 的  $k_{inact}$  为  $> 60,000M^{-1}s^{-1}$ ，抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 -3 的  $k_{inact}$  为 0 与  $300,000M^{-1}s^{-1}$  之间，抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 -8 的  $k_{inact}$  为  $> 35,000M^{-1}s^{-1}$ 。

[0396] 实施例 II. 22

[0397] PBMC 细胞测定法

[0398] 利用人外周血液单核细胞 (PBMC) 或所富集的粘连单核细胞的混合种群进行 IL-1 测定

[0399] 使用多种细胞来源可以在细胞培养物中测量 ICE 对前 -IL-1 $\beta$  的加工作用。从健康供体获得的人 PBMC 提供淋巴细胞亚型与单核细胞的混合种群，响应于很多种类的生理刺激物而产生一系列白介素和细胞因子。来自 PBMC 的粘连单核细胞提供所富集的正常单核细胞来源，用于活化细胞产生细胞因子的选择性研究。

[0400] 实验方法：

[0401] 制备供试化合物在 DMSO 或乙醇中的初始系列稀释液，随后分别稀释在 RPMI-10% FBS 培养基中（含有 2mM L- 谷氨酰胺、10mM HEPES、50U 和 50  $\mu$ g/ml 青霉素 / 链霉素），得到药物浓度 4 倍于最终测试浓度，含有 0.4% DMSO 或 0.4% 乙醇。所有药物稀释液的最终 DMSO 浓度为 0.1%。浓度滴定一般用于初步化合物筛选，在 ICE 抑制作用测定法中测定的供试化合物的表观  $K_i$  括入括号。

[0402] 一般测试 5-6 种化合物稀释液，测定法的细胞组分一式两份，每种细胞培养物上清液的 ELISA 测定一式两份。

[0403] PBMC 分离和 IL-1 测定：

[0404] 将从一品脱人血液分离的血沉棕黄层（得到 40-45ml 最终体积的血浆加细胞）用培养基稀释至 80ml，用 10ml 细胞悬液覆盖每支 LeukoPREP 分离试管 (Becton Dickinson)。在 1500-1800xg 下离心 15min 后，抽吸血浆 / 培养基层，然后用 Pasteur 吸移管收集单核细胞层，转移至 15ml 圆锥形离心试管 (Corning)。加入培养基至体积为 15ml，轻轻颠倒使细胞混合，在 300xg 下离心 15min。将 PBMC 沉淀重新悬浮在小体积培养基中，计数细胞，调节至  $6 \times 10^6$  细胞 /ml。

[0405] 就细胞测定而言，向 24 孔平底组织培养平板 (Corning) 的每孔加入 1.0ml 细胞悬液、0.5ml 供试化合物稀释液和 0.5ml LPS 溶液 (Sigma#L-3012；在完整 RPMI 培养基中制备的 20ng/ml 溶液；最终 LPS 浓度 5ng/ml)。加入 0.5ml 供试化合物和 LPS 通常足以使小孔内容物混合。每项实验需要三种对照混合物，即单独的 LPS、溶剂载体对照和 / 或另外的培养基，以调节最终培养物体积至 2.0ml。在 5% CO<sub>2</sub> 的存在下，将细胞培养物在 37°C 下温育 16-18hr。

[0406] 在温育期结束时，收获细胞，转移至 15ml 圆锥形离心试管。在 200xg 下离心 10min 后，收获上清液，转移至 1.5ml Eppendorf 试管。使用前 -IL-1 $\beta$  特异性抗血清，借助蛋白质印迹分析或 ELISA，细胞沉淀可以用于胞质提取物中前 -IL-1 $\beta$  和 / 或成熟 IL-1 $\beta$  成分的生化评价。

[0407] 粘连单核细胞的分离：

[0408] 如上所述分离和制备 PBMC。先向小孔加入培养基 (1.0ml)，继之以 0.5ml PBMC 悬液。温育一小时后，轻轻振荡平板，从每孔中抽吸非粘连细胞。然后将小孔用 1.0ml 培养基轻轻洗涤三次，最后重新悬浮在 1.0ml 培养基中。粘连细胞的富集作用一般得到  $2.5-3.0 \times 10^5$  细胞每孔。如上所述进行供试化合物、LPS 的加入、细胞温育条件和上清液的加工。

[0409] ELISA：

[0410] Quantikine 药盒 (R&D Systems) 可以用于成熟 IL-1 $\beta$  的测量。按照厂商的指导进行测定。在 PBMC 和粘连单核细胞阳性对照中都观察到约 1-3ng/ml 的成熟 IL-1 $\beta$  水平。对来自 LPS- 阳性对照的上清液的 1 : 5、1 : 10 和 1 : 20 稀释液进行 ELISA 测定，以选择试验组中最佳的上清液稀释比。

[0411] 化合物的抑制效力可以用 IC<sub>50</sub> 值表示，它是在上清液中检测到与阳性对照相比 50% 成熟 IL-1 $\beta$  的抑制剂浓度。

[0412] 技术人员认识到，在细胞测定法中获得的数值可能依赖于多种因素。这些数值可以不必代表精确的量化结果。

[0413] 测试了所选择的本发明化合物对 PBMC 释放 IL-1 $\beta$  的抑制作用，IC<sub>50</sub> 值在 300nM 与 10  $\mu$ M 之间。

[0414] 抗 -Fas 诱导的细胞程序死亡测定法

[0415] 使 Fas 配体 (FasL) 与其受体 CD95 (Fas) 结合，可以诱导细胞程序死亡。CD95 是被称为死亡受体的有关受体家族之一，它们能够经由天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶级联的引化激发细胞的细胞程序死亡。适配分子 FADD/MORT-1 与 CD95 受体 - 配体复合物的胞质结构域的结合引发该过程。天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 -8 然后结合 FADD，变为活化，引发牵涉下游天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活化和随后细胞程序死亡的事件级联。使用抗体而非 FasL，也能在表达 CD95 的细胞中诱导细胞程序死亡，例如 Jurkat E6.1T 细胞淋巴瘤细胞系，使细胞表面 CD95 交联。经由天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 -8 的活化也引发抗 -Fas- 诱导的细胞程序死亡。这为筛选抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 -8- 介导的细胞程序死亡途径的化合物提供了细胞类测定法基础。

[0416] 实验方法

[0417] 在由 RPMI-1640 (Sigma No.)+10% 胎牛血清 (Gibco BRL No. 10099-141)+2mM L-谷氨酰胺 (Sigma No. G-7513) 组成的完整培养基中培养 Jurkat E6.1 细胞。在对数生长期收获细胞。将 100mL  $5-8 \times 10^5$  细胞 /mL 的细胞转移至无菌的 50mL Falcon 离心管，在 100xg 和室温下离心 5 分钟。除去上清液，合并细胞沉淀，重新悬浮在 25mL 完整培养基中。计数细胞，用完整培养基调节密度至  $2 \times 10^6$  细胞 /mL。

[0418] 将供试化合物溶于二甲亚砜 (DMSO) (Sigma No. D-2650)，得到 100mM 储备溶液。在完整培养基中稀释至 400  $\mu$ M，然后系列稀释在 96 孔平板中，再加入到细胞测定平板中。

[0419] 向无菌 96 孔圆底分组平板 (Costar No. 3790) 的每孔加入 100  $\mu$ L 细胞悬液 ( $2 \times 10^6$  细胞)。向小孔加入 50  $\mu$ L 适当稀释的化合物溶液和 50  $\mu$ L 最终浓度 10ng/mL 的抗 -Fas 抗体 CH-11 克隆体 (Upstate, Cat No. 1544675)。对照孔没有抗体和化合物，但是有 DMSO 的系列稀释液作为载体对照。在 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 和 95% 湿度下将平板温育 16-18 小时。

[0420] 利用来自 Roche diagnostics 的细胞死亡检测测定法 No. 1544675, 借助 DNA 片段化的量化测量细胞的细胞程序死亡。温育 16-18 小时后, 在室温下将测定平板在 100xg 下离心 5 分钟。除去 150  $\mu$  L 上清液, 用 150  $\mu$  L 新鲜完整培养基代替。然后收获细胞, 向每孔加入 200  $\mu$  L 在测定试剂盒中供应的溶解缓冲液。研制细胞, 以确保完全溶解, 在 4°C 下温育 30 分钟。然后将平板在 1900xg 下离心 10 分钟, 将上清液按 1 : 20 稀释在所提供的温育缓冲液中。然后按照随试剂盒供应的厂商指导测定 100  $\mu$  L 该溶液。在 SPECTRAmax Plus 平板读数器 (MolecularDevices) 中加入最终底物后 20 分钟测量 OD405nm。将 OD405nm 对化合物 浓度作图, 利用曲线拟合程序 SOFTmax Pro (Molecular Devices) 计算化合物的 IC<sub>50</sub> 值, 采用四参数拟合选项。在本测定法中测试了所选择的化合物, 显示它们抑制 Fas- 诱导的 Jurkat 细胞程序死亡, IC<sub>50</sub> 值在 0.013  $\mu$  M 与 8  $\mu$  M 之间。

[0421] 尽管我们已经描述了本发明的一些实施方式, 不过显然可以改变我们的基本实施例, 以提供其他采用本发明化合物和方法的实施方式。因此, 将被领会到的是本发明的范围受到权利要求而非由上述实施例代表的具体实施方式的限定。