

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380109285.2

[51] Int. Cl.

C07D 217/24 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008年2月6日

[11] 授权公告号 CN 100366612C

[22] 申请日 2003.12.22

[21] 申请号 200380109285.2

[30] 优先权

[32] 2002.12.20 [33] US [31] 60/435,133

[86] 国际申请 PCT/US2003/040870 2003.12.22

[87] 国际公布 WO2004/058718 英 2004.7.15

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.27

[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·沙里耶 M·莫蒂默里

J·R·斯塔德里

[56] 参考文献

WO0142216A2 2001.6.14

审查员 田丁丁

[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

代理人 李华英

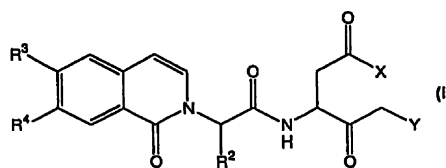
权利要求书 18 页 说明书 72 页

[54] 发明名称

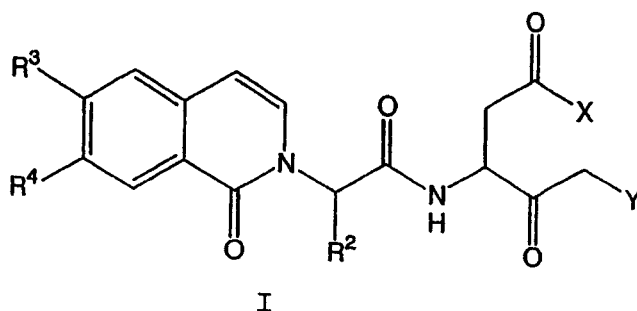
4-氧代-3-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基
乙酰氨基)-戊酸酯和酰胺衍生物及其作为天
冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂的用途

[57] 摘要

本发明提供式(I)的化合物: 其中 X 是 -OR¹ 或
-N(R⁵)₂, Y 是卤素、三氟苯氧基、或四氟苯氧
基; R¹ 是: C₁₋₆直链或支链烷基、烯基、或炔基,
其中该烷基、烯基、或炔基被任选取代的芳基、
CF₃、Cl、F、OMe、OEt、OCF₃、CN 或 NMe₂ 任选
取代; C₁₋₆环烷基, 其中环烷基中的 1-2 个碳原子
被 -O- 或 -NR⁵- 任选取代; R² 是 C₁₋₆直链或支链
烷基; R³ 是氢、卤素、OCF₃、CN 或 CF₃; R⁴ 是
氢、卤素、OCF₃、CN、或 CF₃; 且各 R⁵ 独立地是
H、C₁₋₆直链或支链烷基、芳基、-O-C₁₋₆直链或
支链烷基、或 -O-芳基。 本发明还提供药物组合
物以及使用这种组合物治疗天冬氨酸特异性半胱氨
酸蛋白酶-介导的疾病, 特别是中枢神经系统疾病
的方法。



1. 式 I 的化合物



其中:

X 是 $-OR^1$ 或 $-N(R^5)_2$,

Y 是卤素、三氟苯氧基、或四氟苯氧基;

R^1 是:

C_{1-6} 直链或支链烷基或炔基, 其中该烷基或炔基被苯基、 CF_3 、或 F 任选取代;

C_{5-6} 环烷基, 其中环烷基中的 1 个碳原子被 -O- 任选取代;

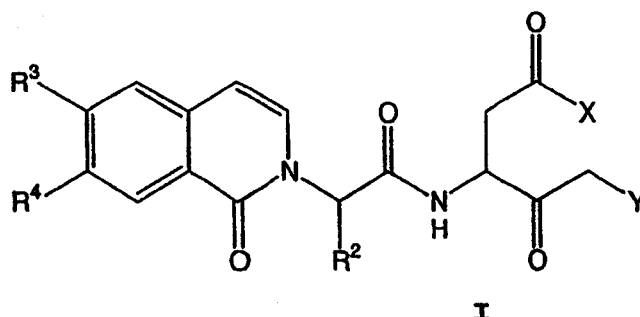
R^2 是 C_{1-6} 直链或支链烷基;

R^3 是氢或卤素;

R^4 是氢、卤素或 CF_3 ; 且

各 R^5 独立地是 C_{1-6} 直链或支链烷基、或 -O- C_{1-6} 直链或支链烷基。

2. 式 I 的化合物



其中:

X 是 $-OR^1$ 或 $-N(R^5)_2$,

Y 是卤素、三氟苯氧基、或四氟苯氧基；

R¹ 是：

C₁₋₆ 直链或支链烷基或炔基，其中该烷基或炔基被苯基、CF₃、或 F 任选取代；

C₅₋₆ 环烷基，其中环烷基中的 1 个碳原子被-O-任选取代；

R² 是 C₁₋₆ 直链或支链烷基；

R³ 是氢或卤素；

R⁴ 是氢、卤素或 CF₃；且

R⁵ 是 C₁₋₆ 直链或支链烷基、或-O-C₁₋₆ 直链或支链烷基；条件是如果：

Y 是 F；

R² 是异丙基，R³ 是氢，且 R⁴ 是 C1；或

R² 是乙基，R³ 是氢，且 R⁴ 是 C1 或 CF₃；或

R² 是乙基，R³ 是 C1 或 CF₃，且 R⁴ 是氢；则

R¹ 不是叔-丁基；且如果

Y 是 2, 3, 5, 6-四氟苯氧基；

R² 是乙基；且

R³ 和 R⁴ 各自是氢；或

R³ 是氢且 R⁴ 是 C1 或 CF₃；或

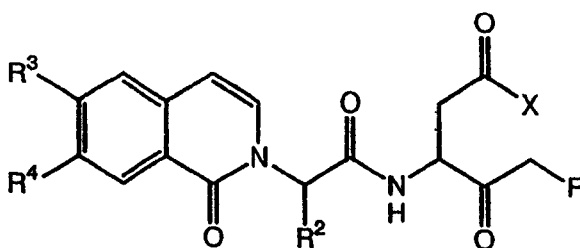
R³ 和 R⁴ 各自是 C1；则

R¹ 不是叔-丁基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R² 是乙基、正-丙基、或异丙基。

4. 根据权利要求 1-3 任何一项所述的化合物，其中 Y 是 F、三氟苯氧基、或四氟苯氧基。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，具有式 IA'：

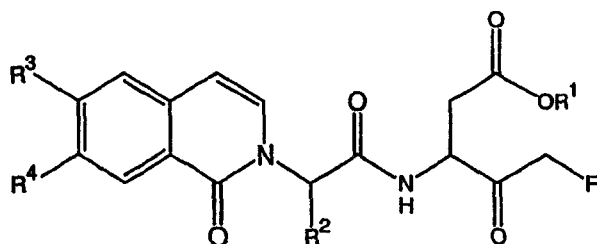


R^2 是乙基、正-丙基、或异丙基；

R^3 是氢或卤素；且

R^4 是氢、卤素或 CF_3 。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，具有式 IA：



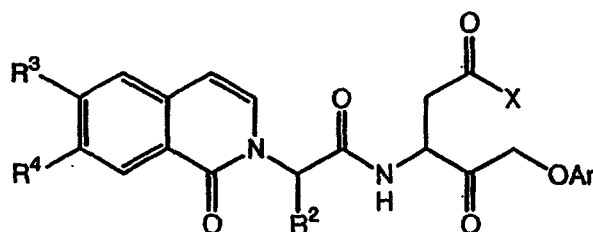
R^1 是被苯基或 CF_3 任选取代的 C_{1-6} 直链或支链烷基；

R^2 是乙基、正-丙基、或异丙基；

R^3 是氢或卤素；且

R^4 是氢、卤素或 CF_3 。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，具有式 IB：



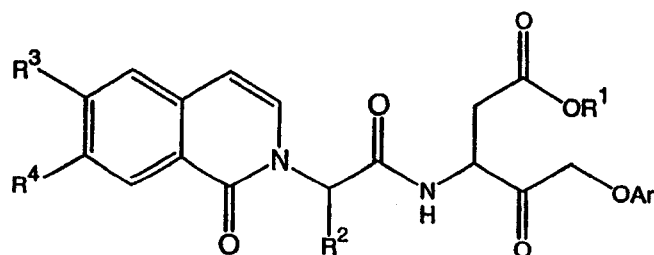
其中：

R^2 是乙基、正-丙基、或异丙基；

R^3 和 R^4 各自独立地是氢、卤素、或 CF_3 ；且

Ar 是三氟苯基或四氟苯基。

8. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，具有式 IB：



其中：

R^1 是被苯基或 CF_3 任选取代的 C_{1-6} 直链或支链烷基；

R^2 是乙基、正-丙基、或异丙基；

R^3 和 R^4 各自独立地是氢、卤素或 CF_3 ；且

Ar 是三氟苯基或四氟苯基。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物，其中 Ar 是 2, 3, 5, 6-四氟苯基。

10. 根据权利要求 1-9 任何一项所述的化合物，其中 R^2 是乙基。

11. 根据权利要求 1-10 任何一项所述的化合物，其中 R^3 是 H，且 R^4 是 C1 或 CF_3 。

12. 根据权利要求 1-6 和 10-11 任何一项所述的化合物，其中当 Y 是卤素时， R^3 和 R^4 不同时是氢。

13. 根据权利要求 1-12 任何一项所述的化合物，其中 X 是 $-OR^1$ 且 R^1 是未被苯基或 CF_3 取代的烷基。

14. 根据权利要求 1-13 任何一项所述的化合物，其中 X 是 $-OR^1$ 且 R^1 是乙基或丙基。

15. 根据权利要求 1-5、7、或 10-12 任何一项所述的化合物，其中 X 是 $-N(R^5)_2$ 。

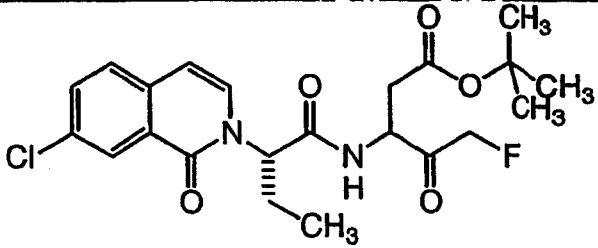
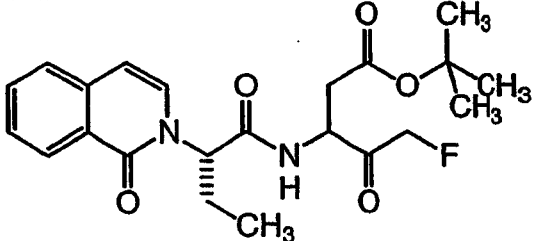
16. 根据权利要求 15 所述的化合物，其中 X 是 $-N(R^5)_2$ 且其中一个 R^5 是 C_{1-6} 直链或支链烷基而另一个 R^5 是 $-O-C_{1-6}$ 直链或支链烷基。

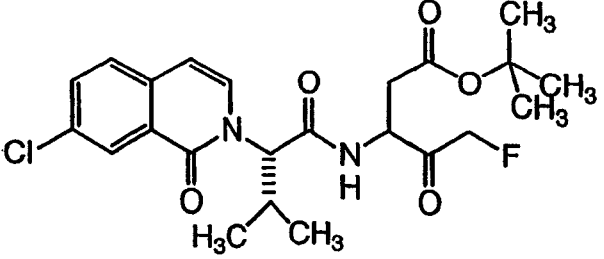
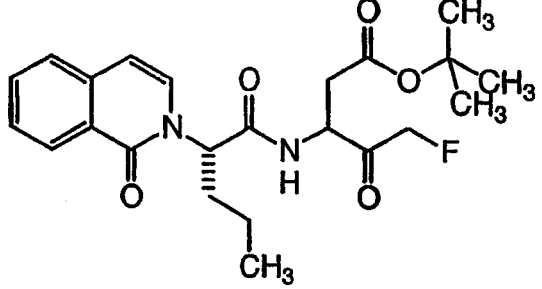
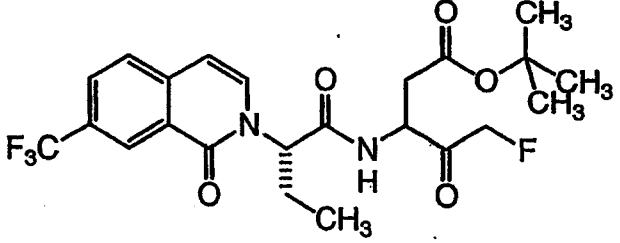
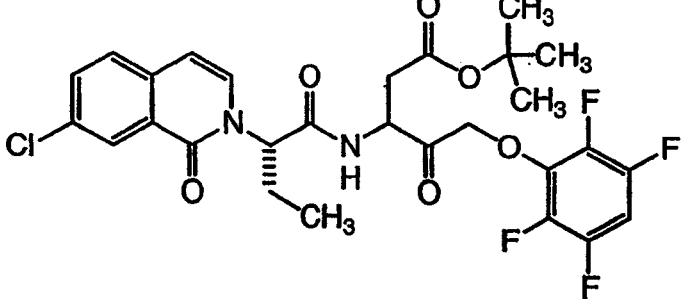
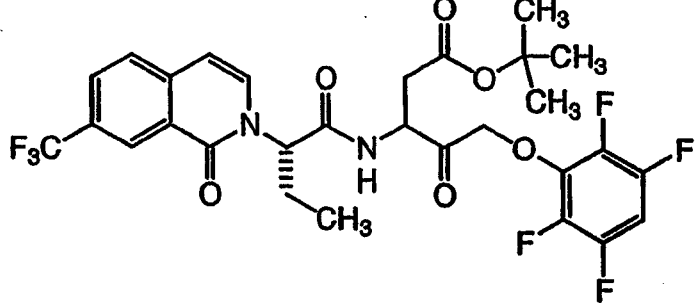
17. 根据权利要求 15 所述的化合物，其中 X 是 $-N(R^5)_2$ 且其中一个 R^5 是 H 或 $-C_{1-6}$ 直链或支链烷基而另一个 R^5 是 $-C_{1-6}$ 直链或支链烷基。

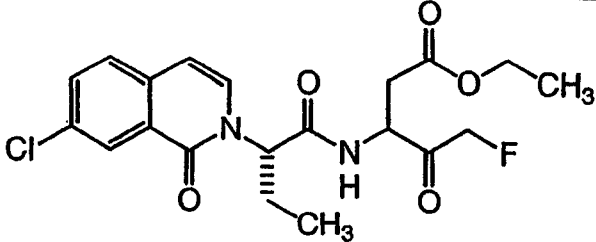
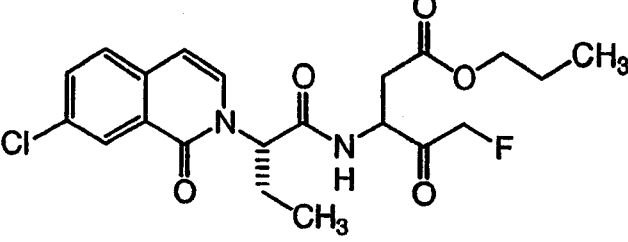
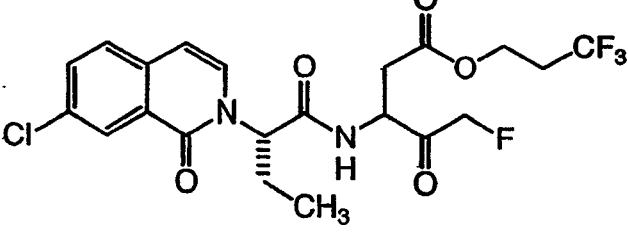
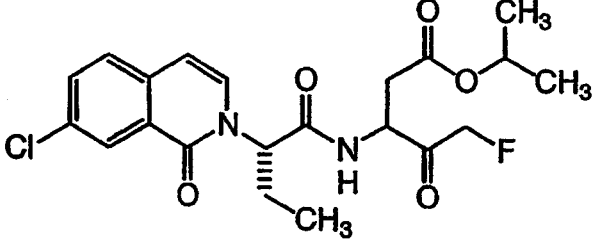
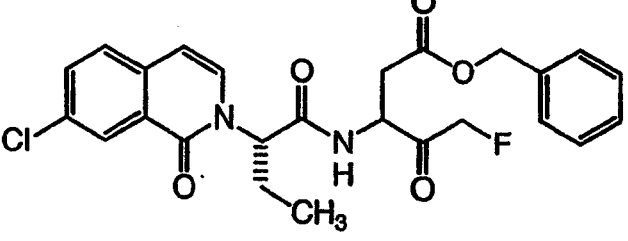
18. 根据权利要求 15-17 任何一项所述的化合物，其中 R^5 是甲基、乙基或丙基。

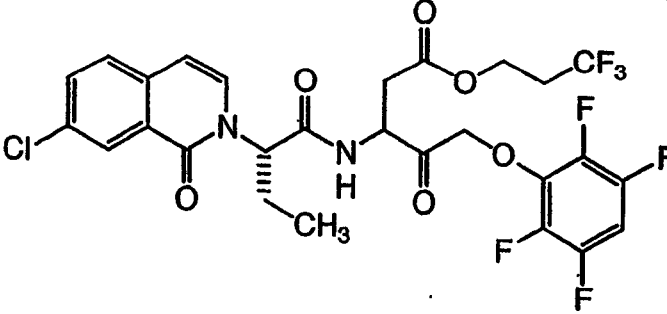
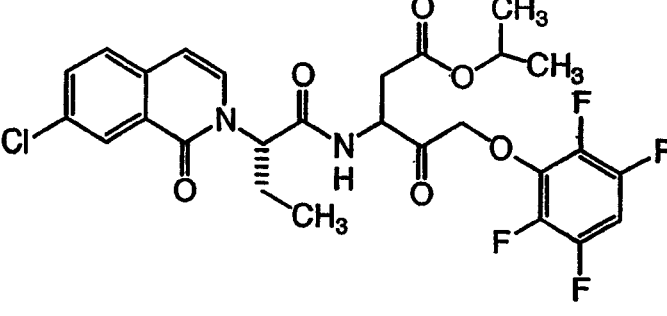
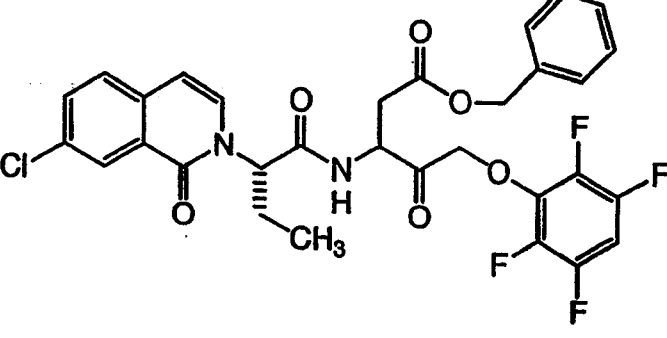
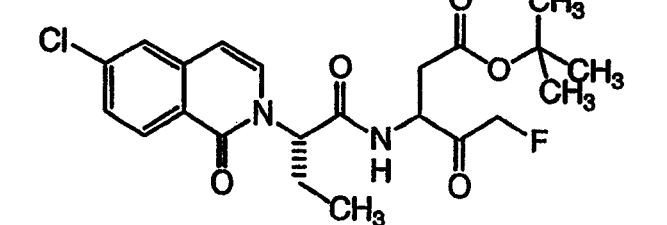
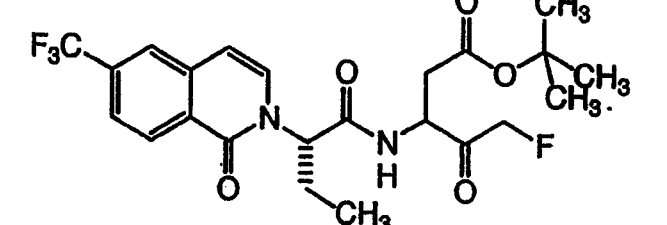
19. 选自下列表 1 的化合物：

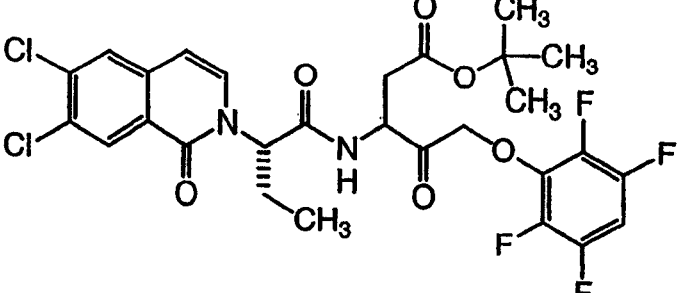
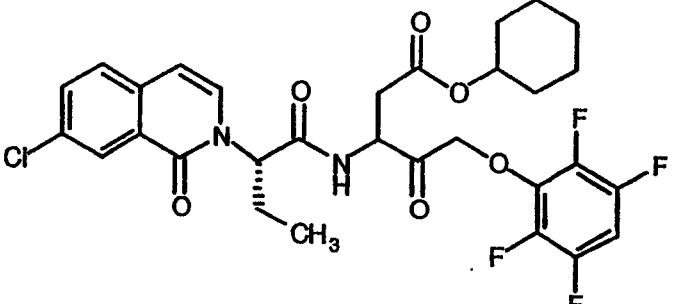
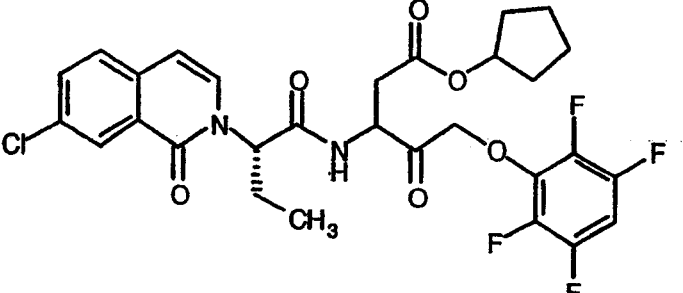
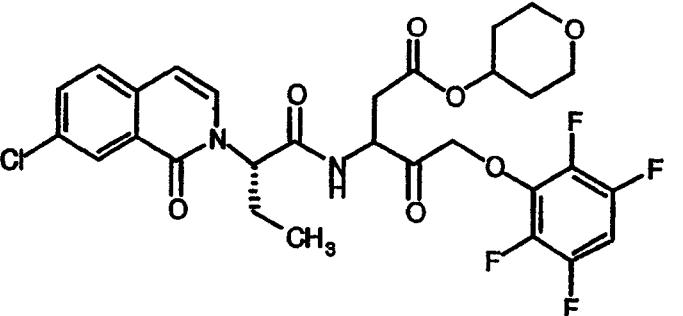
表 1

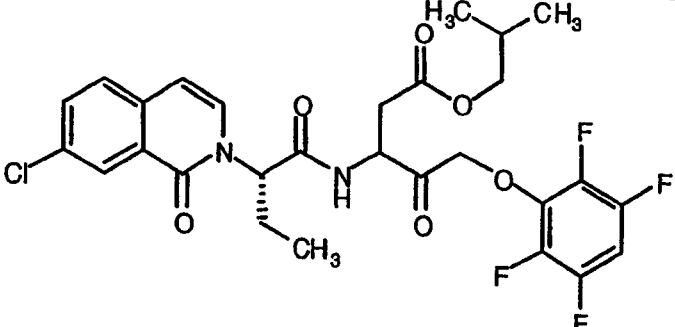
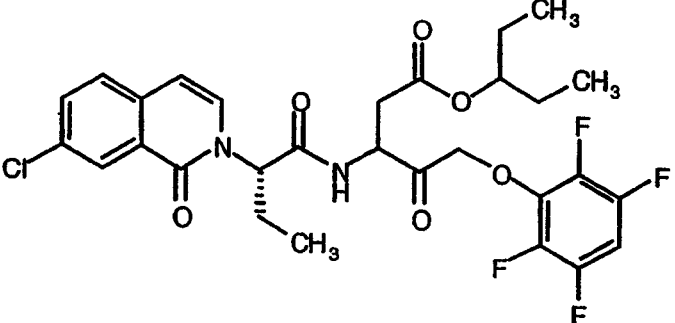
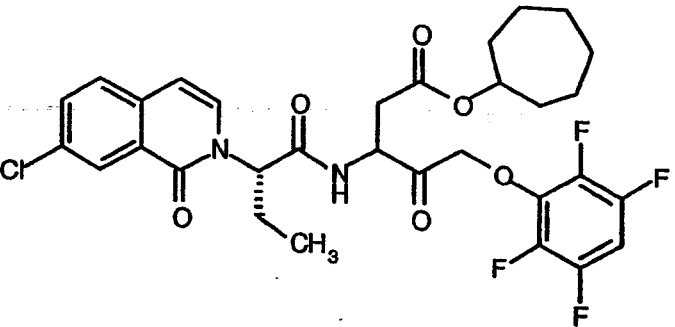
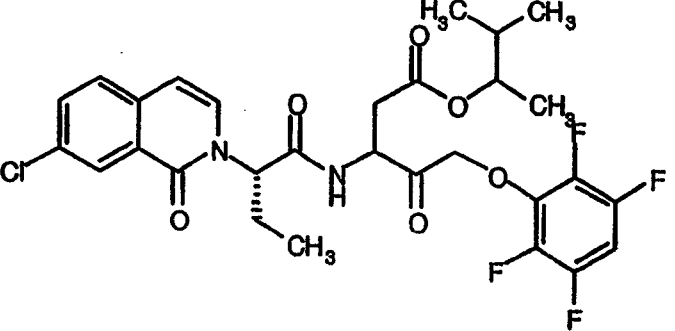
实施例	结构
1	 <p>Chemical structure of Example 1: A 5-chloroquinoline-2(1H)-one ring system is connected via its nitrogen atom to a chiral center. This chiral center is bonded to a methyl group (CH₃) shown with a dashed bond, a carbonyl group (C=O), and an amide group (-NH-). The amide nitrogen is bonded to another chiral center, which is further bonded to a methyl group (CH₃), a fluoromethyl group (-CH₂F), and a side chain containing a carbonyl group and a tert-butyl ester group (-O-C(CH₃)₃).</p>
2	 <p>Chemical structure of Example 2: A quinoline-2(1H)-one ring system is connected via its nitrogen atom to a chiral center. This chiral center is bonded to a methyl group (CH₃) shown with a dashed bond, a carbonyl group (C=O), and an amide group (-NH-). The amide nitrogen is bonded to another chiral center, which is further bonded to a methyl group (CH₃), a fluoromethyl group (-CH₂F), and a side chain containing a carbonyl group and a tert-butyl ester group (-O-C(CH₃)₃).</p>

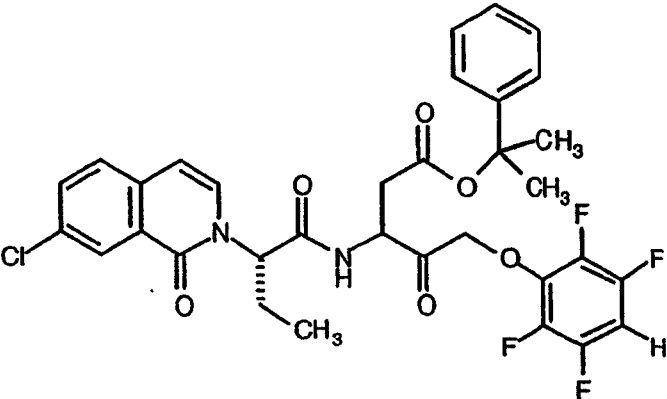
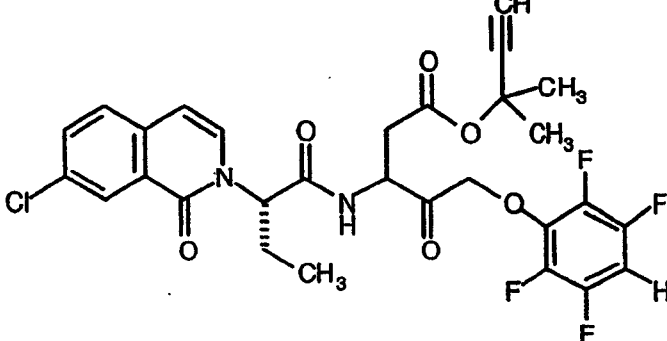
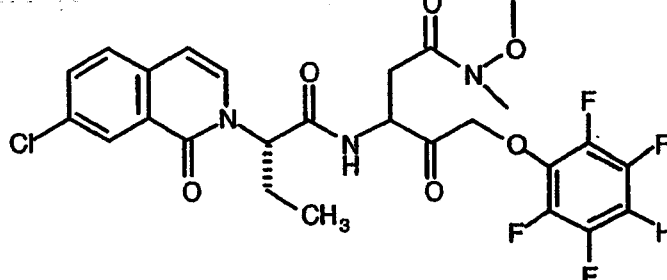
实施例	结构
3	
4	
5	
6	
7	

实施例	结构
8	 <chem>CC[C@@H](NC(=O)N[C@@H](CC(=O)OCC)CC(=O)OCC)c1nc2ccc(Cl)cc2c1=O</chem>
9	 <chem>CC[C@@H](NC(=O)N[C@@H](CC(=O)OCC)CC(=O)OCC)C1=CN2C=CC(Cl)=CC=C2C1=O</chem>
10	 <chem>CC[C@@H](NC(=O)N[C@@H](CC(=O)OCC)CC(=O)OCC)C1=CN2C=CC(Cl)=CC=C2C1=O</chem>
11	 <chem>CC[C@@H](NC(=O)N[C@@H](CC(=O)OCC)CC(=O)OCC)C1=CN2C=CC(Cl)=CC=C2C1=O</chem>
12	 <chem>CC[C@@H](NC(=O)N[C@@H](CC(=O)OCC)CC(=O)OCC)C1=CN2C=CC(Cl)=CC=C2C1=O</chem>

实施例	结构
17	
18	
19	
20	
21	

实施例	结构
22	
23	
24	
25	

实施例	结构
26	 <chem>CC(NC(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)Oc1cc(F)c(F)c(F)c1)c2nc(=O)c3ccc(Cl)cc3n2</chem>
27	 <chem>CC(NC(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)OCC(C)C)c2nc(=O)c3ccc(Cl)cc3n2</chem>
28	 <chem>CC(NC(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)O[C@@H]1CCCCC1)c2nc(=O)c3ccc(Cl)cc3n2</chem>
29	 <chem>CC(NC(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)O[C@@H](C)C(C)C)c2nc(=O)c3ccc(Cl)cc3n2</chem>

实施例	结构
30	
31	
32	

20. 一种药物组合物, 包含:

- a) 根据权利要求 1-19 任何一项所述的化合物; 和
- b) 药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。

21. 根据权利要求 20 所述的组合物, 其中所述化合物选自权利要求 1、2、5、6、7、8、或 18 任何一项所述的化合物。

22. 权利要求 1-19 任何一项所述的化合物在制备用于治疗患者疾病的药物中的用途, 其中所述疾病是 IL-1 介导的疾病、编程性细胞死亡介导的疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、破坏性骨病、增殖性疾病、感染性疾病、变性疾病、与细胞死亡有关的疾病、过量酒精摄入疾病、病毒介导的疾病、视网膜病、眼色素层炎、炎性腹膜炎、骨关节炎、胰腺炎、哮喘、成人呼吸窘迫综合征、肾小球性肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯氏病、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性嗜中性白细胞减少症、血小板减少症、慢性活动性肝炎、重症肌无力、炎性肠病、克罗恩氏病、牛皮癣、特应性皮炎、瘢痕形成、移植物抗宿主疾病、器官移植排斥、烧伤后的器官编程性细胞死亡、骨质疏松症、白血病和相关疾病、脊髓发育不良综合征、多发性骨髓瘤相关骨病、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、多发性骨髓瘤、出血性休克、脓毒病、脓毒性休克、烧伤、志贺氏菌病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、肯尼迪氏病、朊病毒病、脑局部缺血、癫痫、心肌局部缺血、急性和慢性心脏病、心肌梗塞、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、冠状动脉旁路移植、脊柱肌肉萎缩、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、HIV-相关脑炎、衰老、脱发、中风所致的神经损害、溃疡性结肠炎、创伤性脑损伤、脊髓损伤、乙型肝炎、丙型肝炎、庚型肝炎、黄热病、登革热、日本脑炎、各种形式的肝病、肾病、多囊性肾病、与幽门螺杆菌有关的胃和十二指肠溃疡、HIV 感染、肺结核或脑膜炎。

23. 根据权利要求 22 所述的用途, 其中所述疾病是编程性细胞死亡介导的疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、破坏性骨病、增殖性疾病、感染性疾病、变性疾病、与细胞死亡有关的疾病、过量酒精摄入疾病、

病毒介导的疾病、炎性腹膜炎、肾小球性肾炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性嗜中性白细胞减少症、血小板减少症、慢性活动性肝炎、瘢痕形成、移植物抗宿主疾病、器官移植排斥、烧伤后的器官编程性细胞死亡、骨质疏松症、白血病和相关疾病、脊髓发育不良综合征、转移性黑素瘤、出血性休克、脓毒病、脓毒性休克、烧伤、志贺氏菌病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、肯尼迪氏病、朊病毒病、脑局部缺血、癫痫、心肌局部缺血、急性和慢性心脏病、心肌梗塞、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、冠状动脉旁路移植、脊柱肌肉萎缩、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、HIV-相关脑炎、衰老、脱发、中风所致的神经损害、创伤性脑损伤、脊髓损伤、乙型肝炎、丙型肝炎、庚型肝炎、各种形式的肝病、肾病、多囊性肾病、与幽门螺杆菌有关的胃和十二指肠溃疡、HIV 感染、肺结核和脑膜炎。

24. 根据权利要求 22 所述的用途，其中所述疾病是中风所致的神经损害、创伤性脑损伤、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、多发性硬化或脑局部缺血。

25. 根据权利要求 22 所述的用途，其中所述疾病是骨关节炎、胰腺炎、哮喘、成人呼吸窘迫综合征、肾小球性肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯氏病、自身免疫性胃炎、胰岛素依赖性糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性嗜中性白细胞减少症、血小板减少症、慢性活动性肝炎、重症肌无力、炎症肠病、克罗恩氏病、牛皮癣、移植物抗宿主疾病、骨质疏松症、多发性骨髓瘤相关骨病、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、多发性骨髓瘤、脓毒病、脓毒性休克、志贺氏菌病、脑局部缺血、心肌局部缺血、脊柱肌肉萎缩或中风所致的神经损害。

26. 根据权利要求 22 所述的用途，其中所述疾病是 IL-1 介导的疾病、编程性细胞死亡介导的疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、破坏性骨病、增殖性疾病、感染性疾病、变性疾病、与细胞死亡有关的疾病、过量酒精摄入疾病、炎性腹膜炎、骨关节炎、胰腺炎、成人呼吸窘迫综

合征、类风湿性关节炎、慢性活动性肝炎、炎性肠病、克罗恩氏病、牛皮癣、特应性皮炎、烧伤后的器官编程性细胞死亡、出血性休克、脓毒症、脓毒性休克、烧伤、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、脑局部缺血、心肌局部缺血、急性和慢性心脏病、心肌梗塞、充血性心力衰竭、冠状动脉旁路移植、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、中风所致的神经损害、溃疡性结肠炎、创伤性脑损伤、脊髓损伤、乙型肝炎、丙型肝炎、庚型肝炎、各种形式的肝病或肾病。

27. 根据权利要求 22 所述的用途，其中所述疾病是与冠状动脉旁路移植有关的并发症。

28. 权利要求 1-19 任何一项所述的化合物在制备用于抑制患者中天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-介导的功能的药物中的用途。

29. 根据权利要求 28 所述的用途，其中所述功能存在于中枢神经系统中。

30. 根据权利要求 28 所述的用途，所述药物用于减少患者中 IGIF 或 IFN- γ 的产生。

31. 根据权利要求 30 所述的用途，其中所述 IGIF 或 IFN- γ 的产生在中枢神经系统中。

32. 根据权利要求 22-31 任何一项所述的用途，其中所述药物中还包含其它治疗剂。

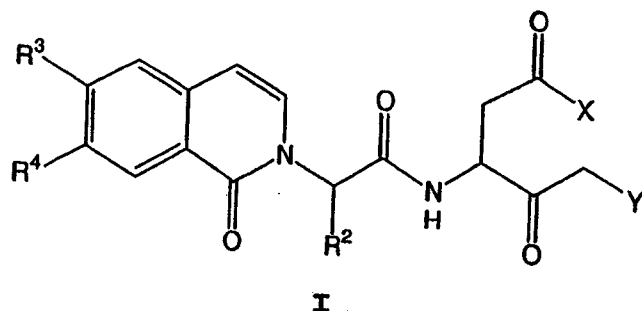
33. 权利要求 1-19 任何一项所述的化合物在制备用于保藏细胞的试剂中的用途。

34. 根据权利要求 33 所述的用途，其中所述细胞在：

- a) 计划用于移植的器官中；或
- b) 血液产品中。

35. 权利要求 1-19 任何一项所述的化合物在制备用于使用免疫疗法治疗癌症的药物中的用途。

36. 一种制备式 I 化合物的方法：



其中：

X 是 $-OR^1$ 或 $-N(R^5)_2$ ，

Y 是卤素、三氟苯氧基、或四氟苯氧基；

R^1 是：

C_{1-6} 直链或支链烷基或炔基，其中该烷基或炔基被苯基、 CF_3 、或 F 任选取代；

C_{5-6} 环烷基，其中环烷基中的 1-2 个碳原子被 $-O-$ 或 $-NR^5-$ 任选取代；

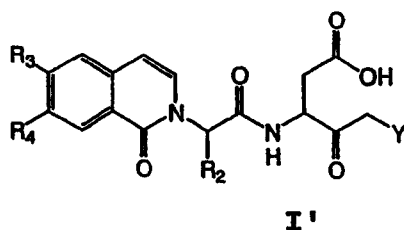
R^2 是 C_{1-6} 直链或支链烷基；

R^3 是氢或卤素；

R^4 是氢、卤素或 CF_3 ；且

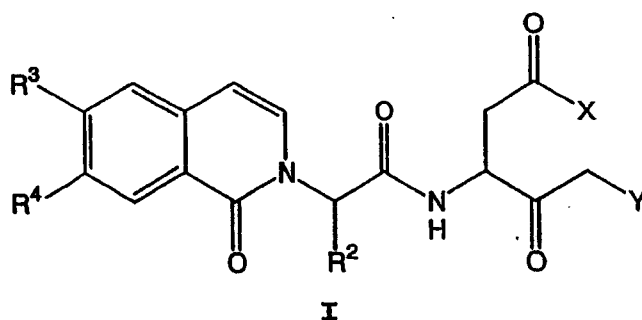
R^5 是 H、 C_{1-6} 直链或支链烷基、 $-O-C_{1-6}$ 直链或支链烷基；

该方法包括在 N, N'-羰基二咪唑和甲醇存在的条件下使式 I' 的化合物反应的步骤：



其中 X、Y、 R^2 、 R^3 和 R^4 是如式 I 所限定的，从而提供式 I 的化合物。

37. 一种制备式 I 化合物的方法：



其中:

X 是 $-OR^1$ 或 $-N(R^5)_2$,

Y 是卤素、三氟苯氧基、或四氟苯氧基;

R^1 是:

C_{1-6} 直链或支链烷基或炔基, 其中该烷基或炔基被苯基、 CF_3 或 F 任选取代;

C_{5-6} 环烷基, 其中环烷基中的 1 个碳原子被 $-O-$ 任选取代;

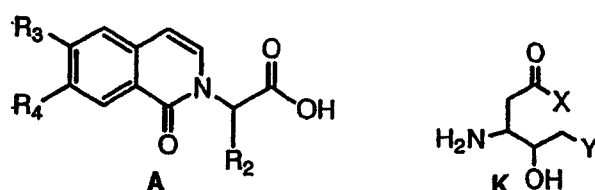
R^2 是 C_{1-6} 直链或支链烷基;

R^3 是氢或卤素;

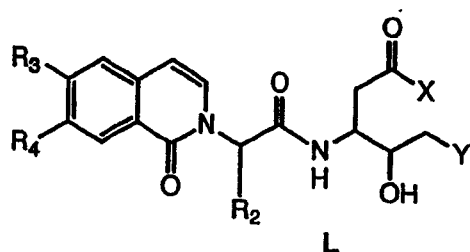
R^4 是氢、卤素或 CF_3 ; 且

R^5 是 C_{1-6} 直链或支链烷基、 $-O-C_{1-6}$ 直链或支链烷基;

该方法包括在 HOBt、DMAP、THF 和 EDC 存在下使式 A 的化合物与式 K 的化合物偶联的步骤:

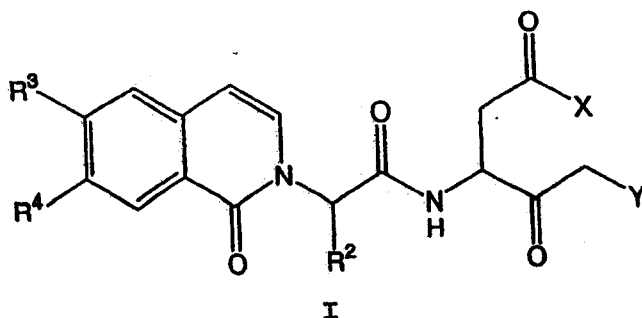


从而提供式 L 的化合物:



其中 X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、和 R^4 是如式 I 所限定的且 K 中的羟基被任选取保护。

38. 一种制备式 I 化合物的方法:



其中:

X 是 $-OR^1$ 或 $-N(R^5)_2$,

Y 是卤素、三氟苯氧基、或四氟苯氧基;

R^1 是:

C_{1-6} 直链或支链烷基或炔基, 其中该烷基或炔基被苯基、 CF_3 、或 F 任选取代;

C_{5-6} 环烷基, 其中环烷基中的 1 个碳原子被 -O- 任选取代;

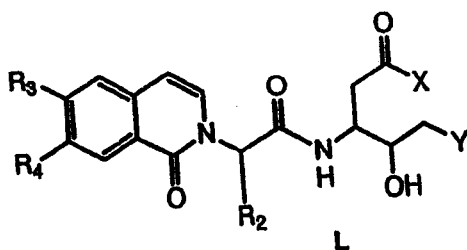
R^2 是 C_{1-6} 直链或支链烷基;

R^3 是氢或卤素;

R^4 是氢、卤素或 CF_3 ; 且

R^5 是 H、 C_{1-6} 直链或支链烷基、或 -O- C_{1-6} 直链或支链烷基;

该方法包括用戴斯-马丁试剂氧化式 L 的化合物的步骤:



其中 X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、和 R^4 是如式 I 所限定的; 从而提供式 I 的化合物。

4-氧代-3-(1-氧代-1H-异噻啉-2-基乙酰氨基)-
戊酸酯和酰胺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

本申请要求 2002 年 12 月 20 日提交的美国临时申请号 No. 60/435,133 的优先权，其引入此处作为参考。

技术领域

本发明涉及化合物、及其组合物，它们是天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂的前体药物。

本发明还涉及用于制备这些天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂前体药物的方法。

本发明还涉及含有所述前体药物的药物组合物以及所述化合物及其组合物用于治疗与炎性或变性状况有关的疾病和病症的用途。

背景技术

编程性细胞死亡或程序性细胞死亡是生物除去不需要的细胞的重要机理。编程性细胞死亡的失调，即过度的编程性细胞死亡或不能经历编程性细胞死亡，涉及很多疾病如癌症、急性炎性和自身免疫性疾病、局部缺血性疾病和某些神经变性疾病[见 Science, 281, pp. 1283-1312 (1998); Ellis 等人, Ann. Rev. Cell. Biol., 7, p. 663(1991)]。

天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶是一族半胱氨酸蛋白酶，它们是编程性细胞死亡和细胞分解信号途径的重要介质[N. A. Thornberry, Chem. Biol., 5, pp. R97-R103(1998)]。这些信号途径随着细胞类型和刺激而改变，但所有的编程性细胞死亡途径似乎都集中于一种共同的、导致重要蛋白发生蛋白分解的效应子途径。天冬氨酸特异性半

胱氨酸蛋白酶与信号途径的效应期及其引发时的上游有关。引发事件中所涉及的上游天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶被激活，且随后激活编程性细胞死亡晚期中所涉及的其它天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶。

天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂治疗各种与细胞的编程性细胞死亡增加有关的哺乳动物疾病状态的效用已经使用肽类天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂加以证实。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出可减少心肌梗塞后的梗塞大小并抑制心肌细胞的编程性细胞死亡、减少中风所致的损伤体积和神经缺损、减少创伤性脑损伤中的创伤后编程性细胞死亡和神经缺损，从而有效治疗爆发性肝破裂，并提高内毒素休克后的存活[H. Yaoita 等人, *Circulation*, 97, pp. 276-281 (1998); M. Endres 等人, *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 18, pp. 238-247, (1998); Y. Cheng 等人, *J. Clin. Invest.*, 101, pp. 1992-1999 (1998); A. G. Yakovlev 等人, *J. Neurosci.*, 17, pp. 7415-7424 (1997); I. Rodriguez 等人, *J. Exp. Med.*, 184, pp. 2067-2072 (1996); Grobmyer 等人, *Mol. Med.*, 5, p. 585 (1999)]。然而，由于它们的肽类性质，这种抑制剂通常具有不很理想的药理学性质，如细胞渗透和细胞活性差、口服吸收差、稳定性差且代谢迅速[J. J. Plattner 和 D. W. Norbeck, in *Drug Discovery Technologies*, C. R. Clark 和 W. H. Moos, Eds. (Ellis Horwood, Chichester, England, 1990), pp. 92-126]。这阻碍了将它们研制成有效的药物。使用肽类天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂进行的这些和其它研究已经证实了与天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶的重要相互作用中涉及天冬氨酸残基[K. P. Wilson 等人, *Nature*, 370, pp. 270-275 (1994); Lazebnik 等人, *Nature*, 371, p. 346 (1994)]。

因此，肽基和非-肽基天冬氨酸化合物可有效用作天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂。例如，W096/03982 报道了有效用作白介素-1 β 转化酶(“ICE”)抑制剂的氮杂天冬氨酸类似物。

然而，由于它们的酸性，这种肽类和非-肽基天冬氨酸衍生物在生理 pH 下带电。这抑制了它们以治疗有效水平穿过血脑屏障并穿透细胞的能力。

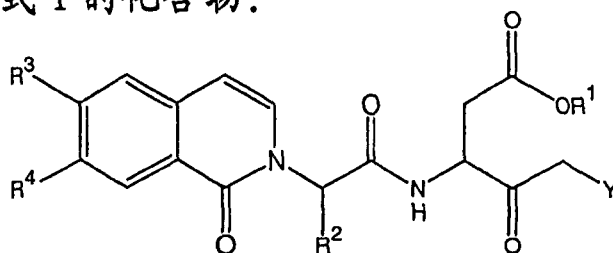
因此，具有针对患病器官，特别是脑和中枢神经系统的药物衍生物是有利的。此外，具有针对患病细胞而不针对健康细胞，由此降低不良副作用的药物衍生物也是有利的。

带来所需性质，如增加已知药物的生物利用率或增加位点特异性的前体药物的使用是一种已被认可的概念。前体药物递送化合物穿过血脑屏障 (BBB) 的应用也是熟知的。Bradley D. Anderson, "Prodrugs for Improved CNS Delivery", *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996), 19, 171-202 提供了该领域的评论文章。具体而言，chloambucil 烷基酯的使用已经用于提高脑穿透 (*Cancer Chemother. Pharmacol.* (1990), 25, 311-319); 多巴胺苯甲酰基酯的使用已经用于提高递送从而穿过 BBB (*Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, (1988), 338 (5), 497-503); 亮氨酸-脑啡肽类似物的亲脂性酯已经用于针对脑的递送 (*J. Med. Chem.*, (1996), 39 (24), 4775-4782)。L-DOPA 的基于二硫化物的酯已经显示出可将大鼠脑中 DOPA 的脑水平增加高达 30 倍 (*Int. J. Pharmaceutics*, (1995), 116, 51-63)。3-哌啶甲酸的酪氨酸酯显示出与 BBB 穿透一致的体内作用 (*J. Pharma. Sci.*, (1999), 88 (5), 561) 且 7-氟犬尿喹啉酸的 D-葡萄糖酯对 CNS 是有效的，并可体内抗惊厥 (*Brain Res.*, (2000), 860, 149-156)。

虽然如此，仍然需要具有以治疗有效水平穿过血脑屏障并穿透脑和中枢神经系统能力的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂的前体药物。

发明内容

本发明提供式 I 的化合物：



I

其中：

X 是 $-OR^1$ 或 $-N(R^5)_2$,

Y 是卤素、三氟苯氧基、或四氟苯氧基;

R^1 是:

C_{1-6} 直链或支链烷基、烯基、或炔基, 其中该烷基、烯基、或炔基被芳基、 CF_3 、Cl、F、OMe、OBt、 OCF_3 、CN 或 NMe_2 任选取代;

C_{1-6} 环烷基, 其中环烷基中的 1-2 个碳原子被 $-O-$ 或 $-NR^5-$ 任选取代;

R^2 是 C_{1-6} 直链或支链烷基;

R^3 是氢、卤素、 OCF_3 、CN 或 CF_3 ;

R^4 是氢、卤素、 OCF_3 、CN 或 CF_3 ; 且

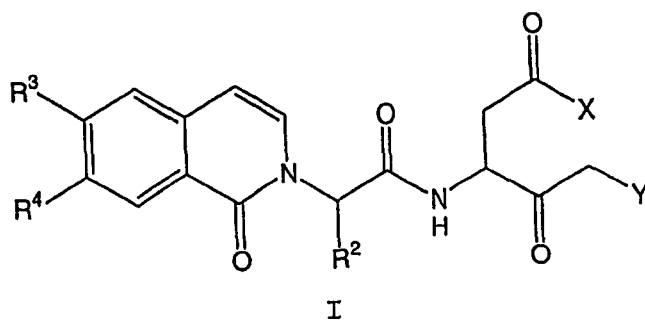
各 R^5 独立地是 H、 C_{1-6} 直链或支链烷基、芳基、 $-O-C_{1-6}$ 直链或支链烷基、或 $-O-$ 芳基。

本发明还提供用于制备这些化合物、组合物、药物组合物的方法, 以及使用这种化合物和组合物抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶的方法和用于治疗天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-介导的疾病, 特别是中枢神经系统中天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-介导的疾病的方法。

发明详述

本发明提供天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂前体药物的酯、酰胺、或羟基酰胺, 它们相对于相应药物穿过血脑屏障的能力提高了。在血脑屏障内, 该前体药物具有经受断裂并在脑内提供天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂的能力。

根据其中一个实施方案(A), 本发明提供式 I 的化合物:



其中:

X 是 $-OR^1$ 或 $-N(R^5)_2$,

Y 是卤素、三氟苯氧基、或四氟苯氧基；

R¹ 是：

C₁₋₆ 直链或支链烷基、烯基、或炔基，其中该烷基、烯基、或炔基被芳基、CF₃、Cl、F、OMe、OEt、OCF₃、CN 或 NMe₂ 任选取代；

C₁₋₆ 环烷基，其中环烷基中的 1-2 个碳原子被 -O- 或 -NR⁵- 任选取代；

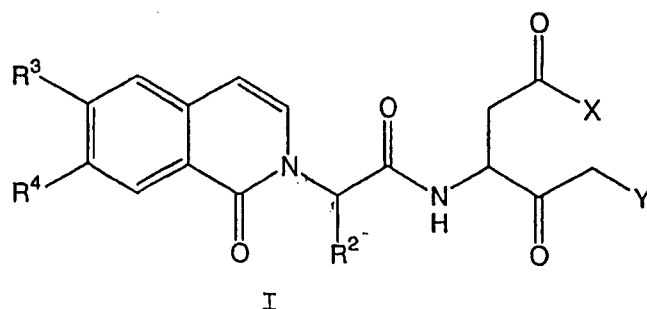
R² 是 C₁₋₆ 直链或支链烷基；

R³ 是氢、卤素、OCF₃、CN 或 CF₃；

R⁴ 是氢、卤素、OCF₃、CN 或 CF₃；且

各 R⁵ 独立地是 H、C₁₋₆ 直链或支链烷基、芳基、-O-C₁₋₆ 直链或支链烷基、或 -O-芳基。

根据另一实施方案 (B)，本发明提供式 (I) 的化合物：



其中：

X 是 -OR¹ 或 -N(R⁵)₂，

Y 是卤素、三氟苯氧基、或四氟苯氧基；

R¹ 是：

C₁₋₆ 直链或支链烷基、烯基、或炔基，其中该烷基、烯基、或炔基被芳基、CF₃、Cl、F、OMe、OEt、OCF₃、CN 或 NMe₂ 任选取代；

C₁₋₆ 环烷基，其中环烷基中的 1-2 个碳原子被 -O- 或 -NR⁵- 任选取代；

R² 是 C₁₋₆ 直链或支链烷基；

R³ 是氢、卤素、OCF₃、CN 或 CF₃；

R⁴ 是氢、卤素、OCF₃、CN 或 CF₃；且

R⁵ 是 H、C₁₋₆ 直链或支链烷基、或 -O-C₁₋₆ 直链或支链烷基；条件是如果：

Y 是 F;

R² 是异丙基, R³ 是氢, 且 R⁴ 是 C1; 或

R² 是乙基, R³ 是氢, 且 R⁴ 是 C1 或 CF₃; 或

R² 是乙基, R³ 是 C1 或 CF₃, 且 R⁴ 是氢; 则

R¹ 不是叔-丁基; 且如果

Y 是 2, 3, 5, 6-四氟苯氧基;

R² 是乙基; 且

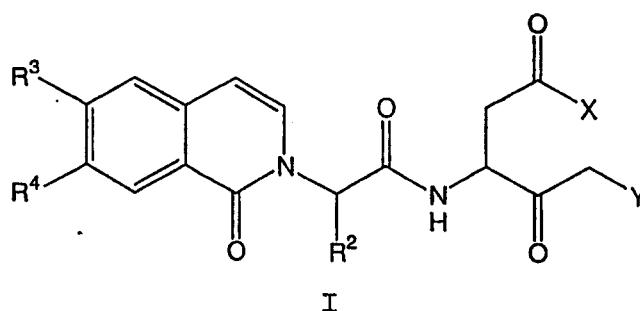
R³ 和 R⁴ 各自是氢; 或

R³ 是氢且 R⁴ 是 C1 或 CF₃; 或

R³ 和 R⁴ 各自是 C1; 则

R¹ 不是叔-丁基。

在另一实施方案 (C) 中, 本发明还提供式 I 的化合物:



其中:

Y 是卤素、三氟苯氧基、或四氟苯氧基;

R¹ 是被苯基或 CF₃ 任选取代的 C₁₋₆ 直链或支链烷基;

R² 是 C₁₋₆ 直链或支链烷基;

R³ 是氢、卤素、OCF₃、CN 或 CF₃; 且

R⁴ 是氢、卤素、OCF₃、CN 或 CF₃。

实施方案 C 的可选择性形式提供如果:

Y 是 F;

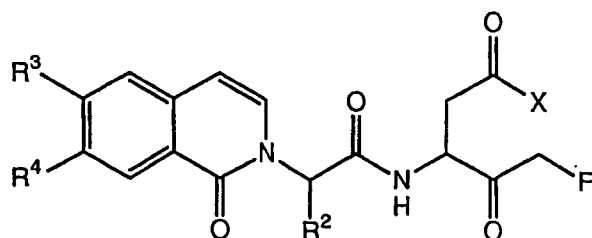
R² 是乙基; 且

R³ 是氢, R⁴ 是 C1 或 CF₃; 或

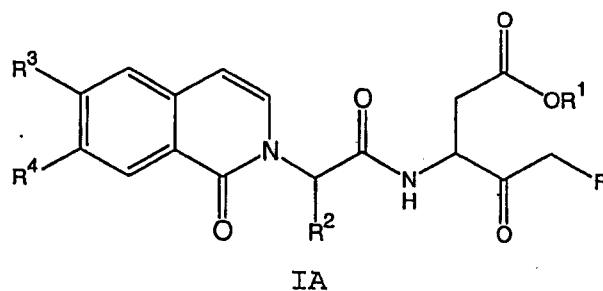
R³ 是 C1 或 CF₃, 且 R⁴ 是氢; 则

R^1 不是叔-丁基；且如果
 Y 是 2, 3, 5, 6-四氟苯氧基；
 R^2 是乙基；且
 R^3 和 R^4 各自是氢；或
 R^3 是氢且 R^4 是 C1；或
 R^3 和 R^4 各自是 C1；则
 R^1 不是叔-丁基。

根据另一实施方案，本发明提供式 IA' 的化合物：

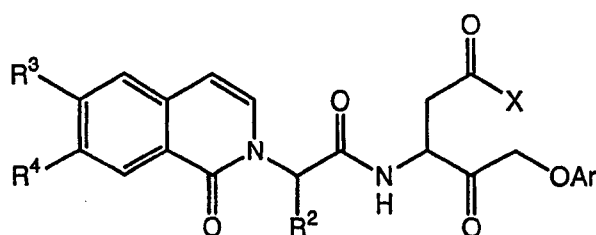


其中 X、 R^2 、 R^3 和 R^4 是如此处任何一个实施方案所限定的。
 根据另一实施方案，本发明提供式 IA 的化合物：

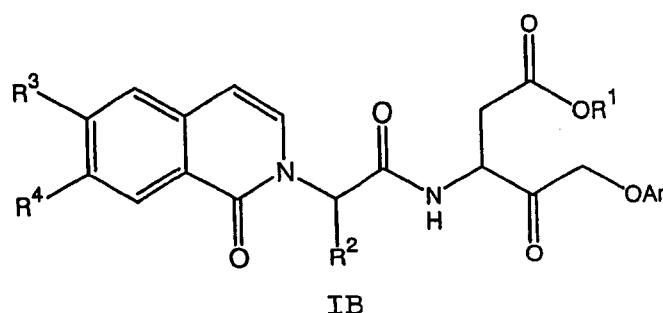


其中：

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是如此处任何一个实施方案所限定的。
 根据另一实施方案，本发明提供式 IB' 的化合物：



其中 X、R²、R³和 R⁴和 Ar 是如此处任何一个实施方案所限定的。
根据另一实施方案；本发明提供式 IB 的化合物：



其中 Ar、R¹、R²、R³和 R⁴是如此处任何一个实施方案所限定的。
式 I、IA、IA'、IB、和 IB'的更具体的实施方案是如下面所限定的。

R¹是未被苯基或 CF₃取代的烷基。优选，R¹是叔-丁基。可选择性地，R¹不是叔-丁基。更优选，R¹是乙基或丙基。

R²是乙基、正-丙基或异丙基。更优选，R²是乙基。

Y 是 F、三氟苯氧基、或四氟苯氧基。

Ar 是 2, 3, 5, 6-四氟苯基。

R³是氢且 R⁴是卤素、OCF₃、CN、或 CF₃。可选择性地，R³是氢且 R⁴是 F、Cl、或 CF₃。在另一实施方案中，R³是氢且 R⁴是卤素。可选择性地，R³是氢且 R⁴是氟。

在其中一个实施方案中，X 是 -OR¹。该实施方案的其中一个形式提供其中 X 的 R¹是未被苯基或 CF₃取代的烷基的化合物。该实施方案的其它两个形式是其中烷基被苯基或 CF₃取代的那些。另一个形式提供其中 X 的 R¹不是叔-丁基的化合物。该实施方案的另一形式提供其中 X 的 R¹是乙基或丙基的化合物。

在另一实施方案中，X 是 -N(R⁵)₂。该实施方案的其中一个形式提供其中一个 R⁵是 C₁₋₆直链或支链烷基而另一个 R⁵是 -O-C₁₋₆直链或支链烷基的化合物。另一个形式提供其中一个 R⁵是 H 或 -C₁₋₆直链或支链烷

基而另一个 R^5 是 $-C_{1-6}$ 直链或支链烷基的化合物。在此处任何一个实施方案中， R^5 优选甲基、乙基或丙基。

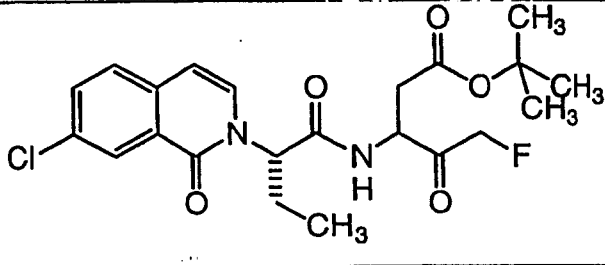
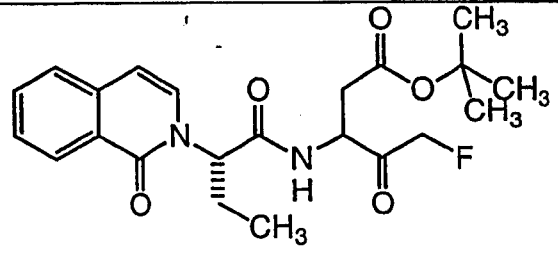
在其中一个实施方案中，如果 X 含有芳基，则该芳基是任选取代的苯基。

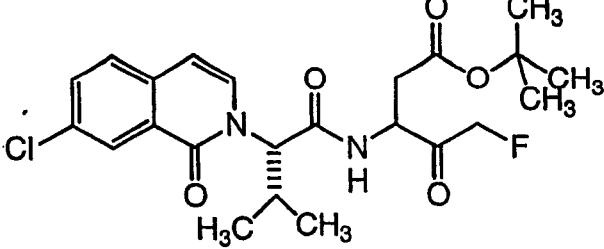
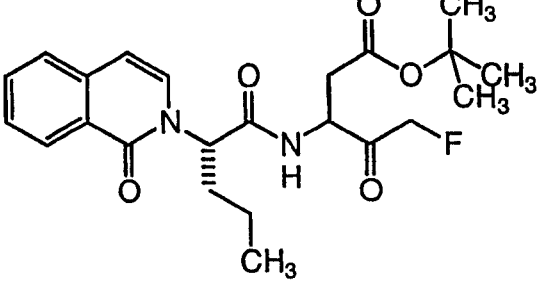
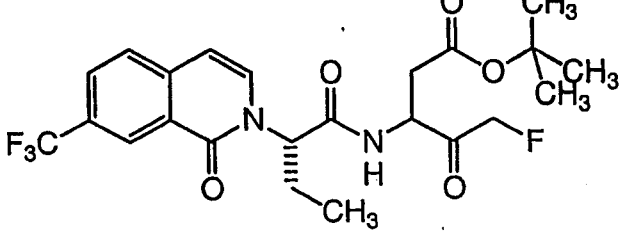
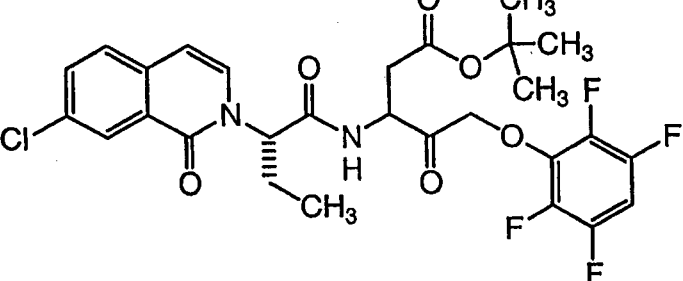
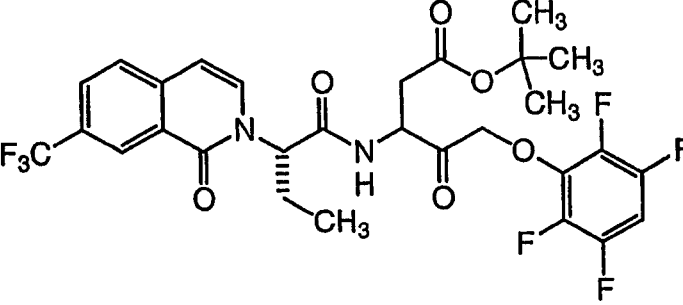
在另一实施方案中，如果 Y 是卤素，那么 R^3 和 R^4 不同时是氢。

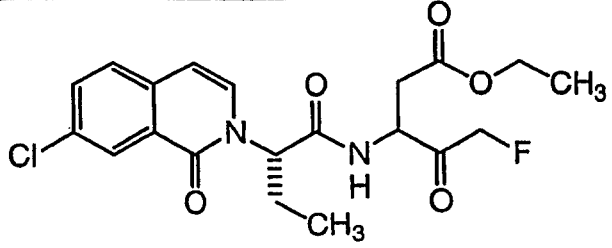
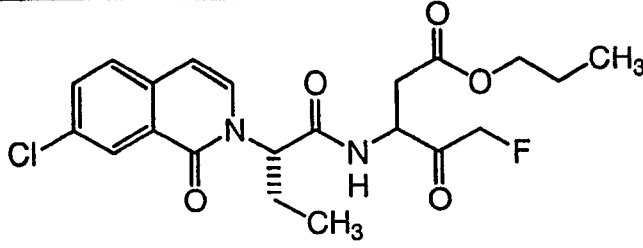
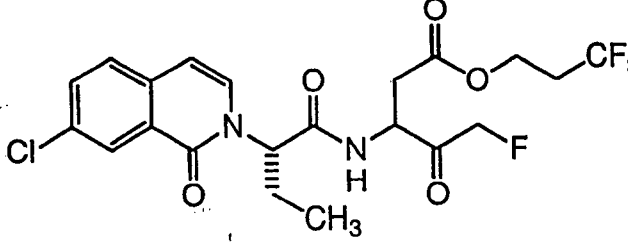
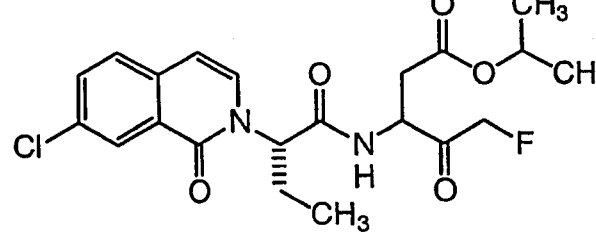
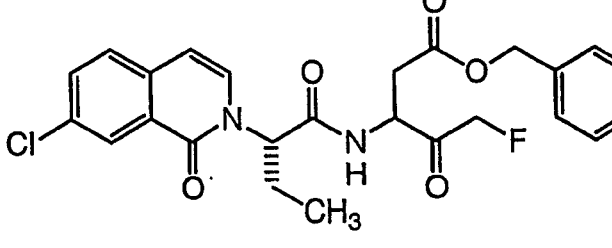
可结合此处的实施方案提供本发明的化合物。

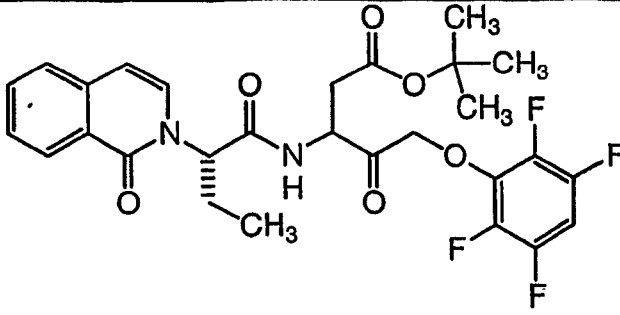
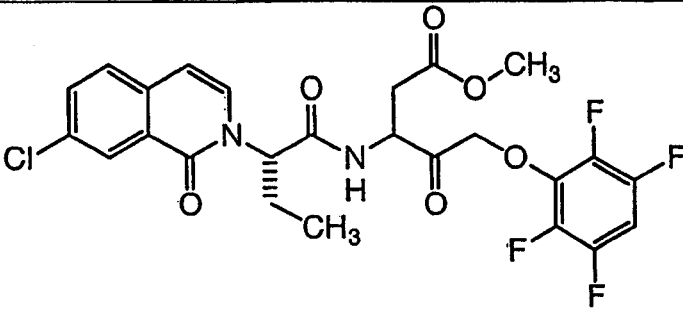
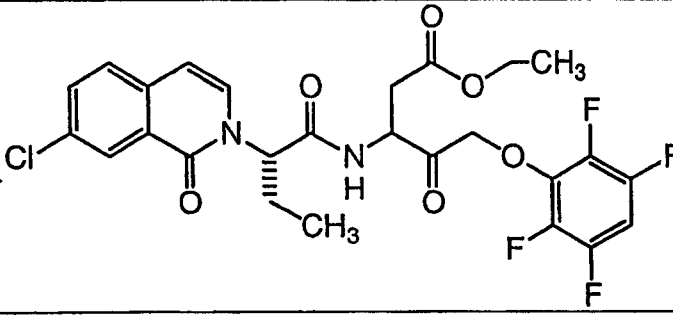
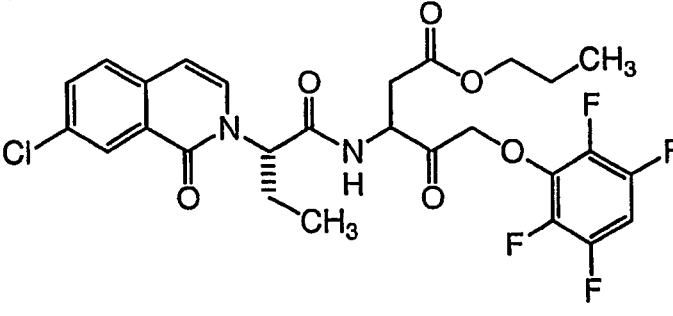
根据更优选的实施方案，本发明提供选自下面表 1 的化合物：

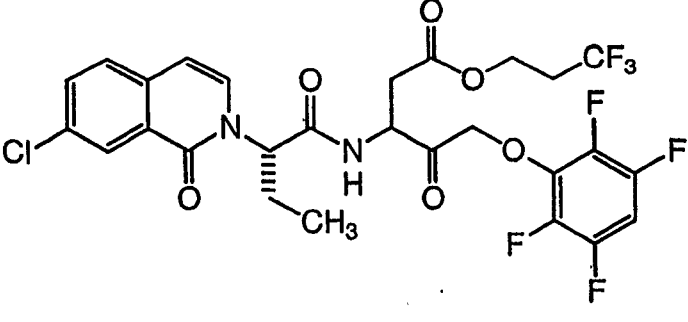
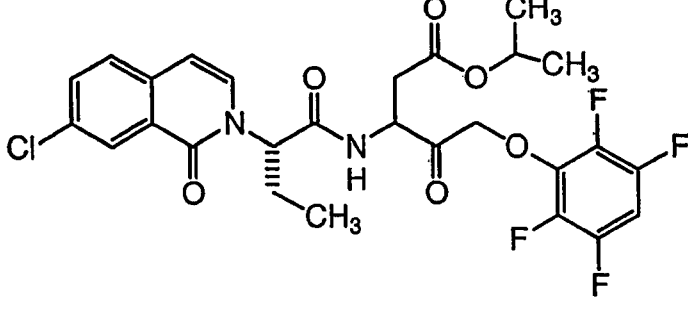
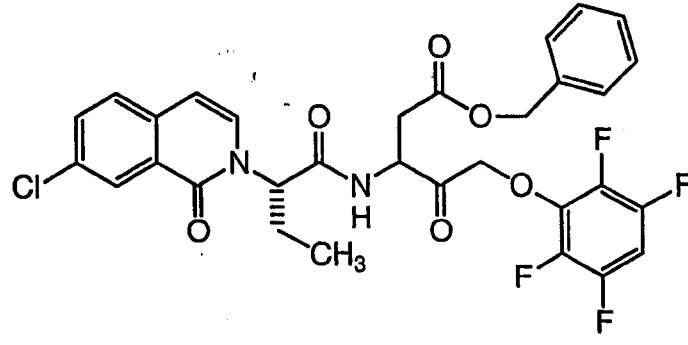
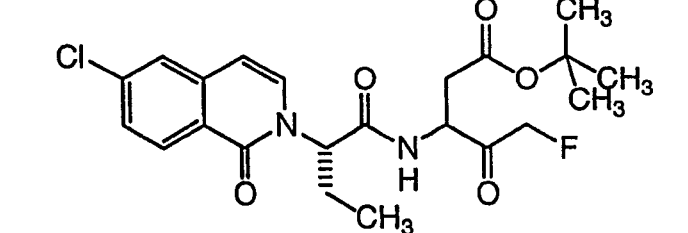
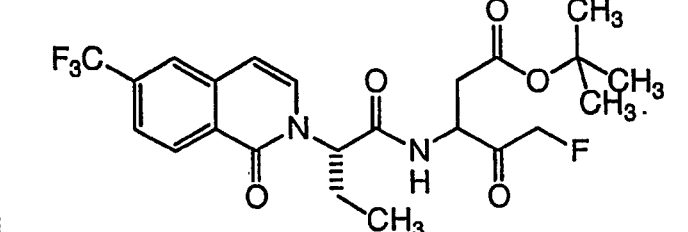
表 1

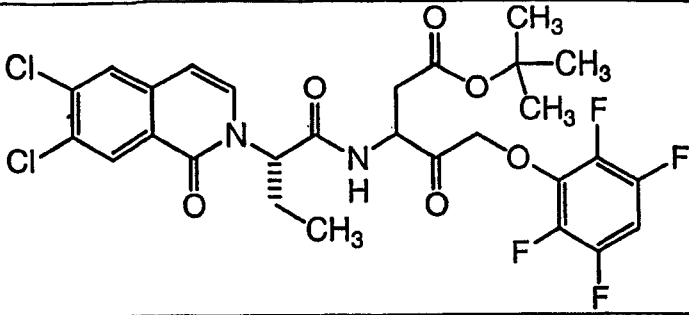
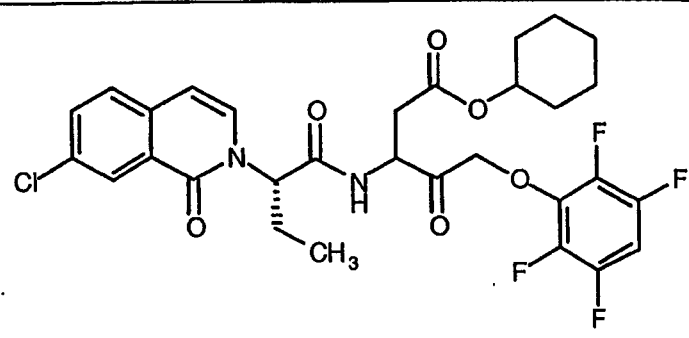
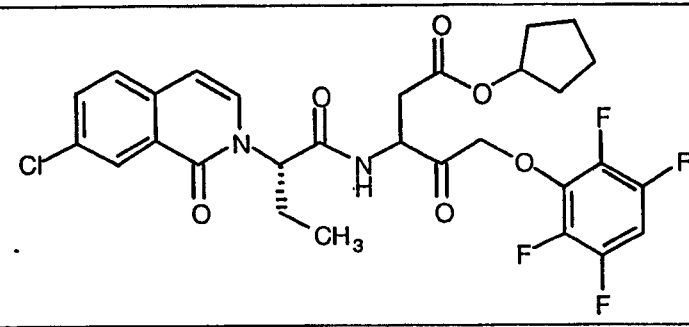
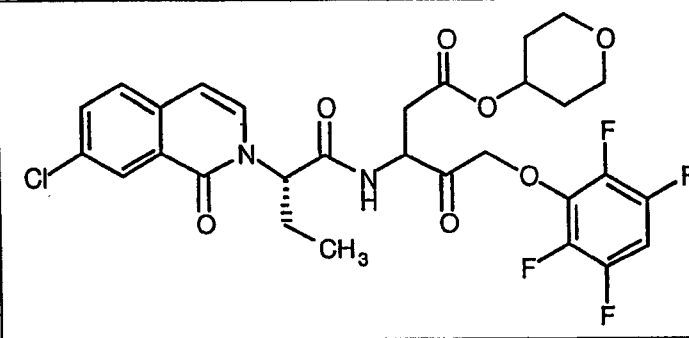
实施例	结构
1	
2	

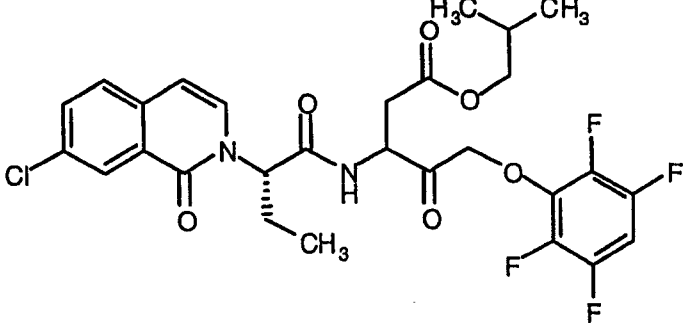
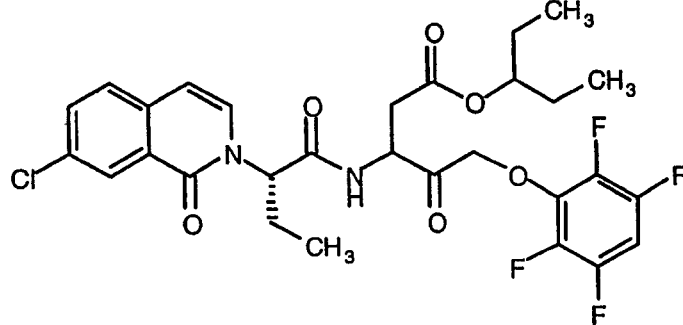
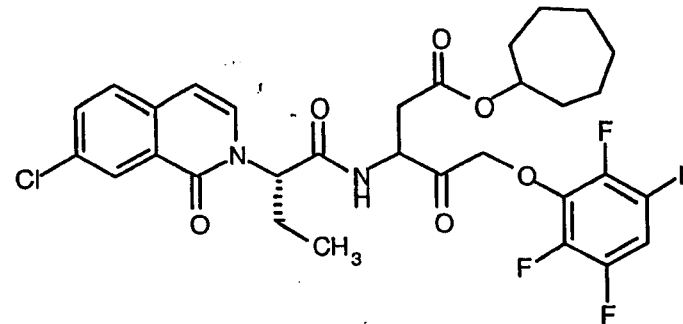
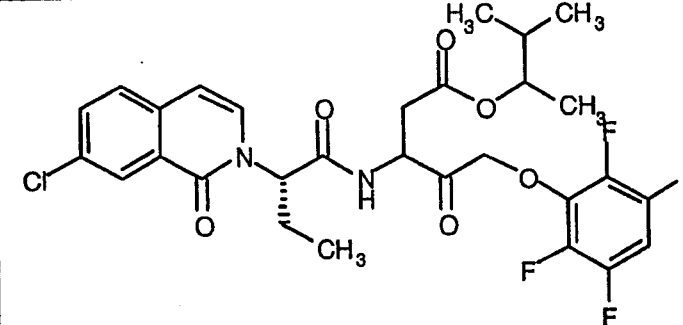
实施例	结构
3	
4	
5	
6	
7	

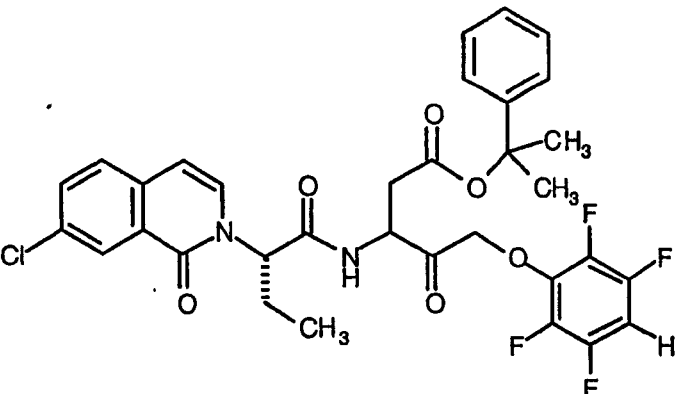
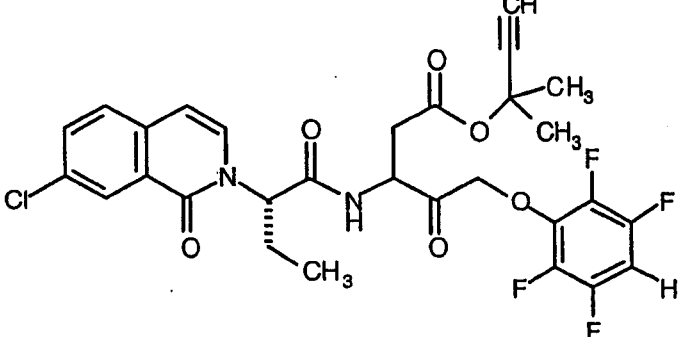
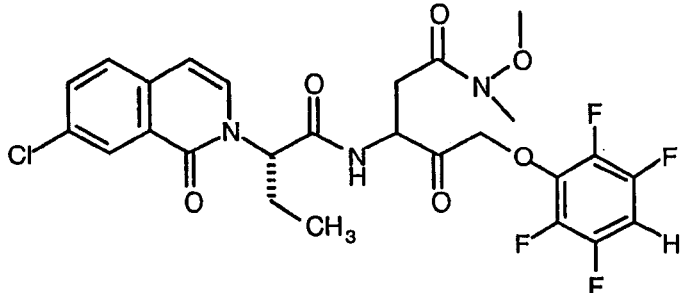
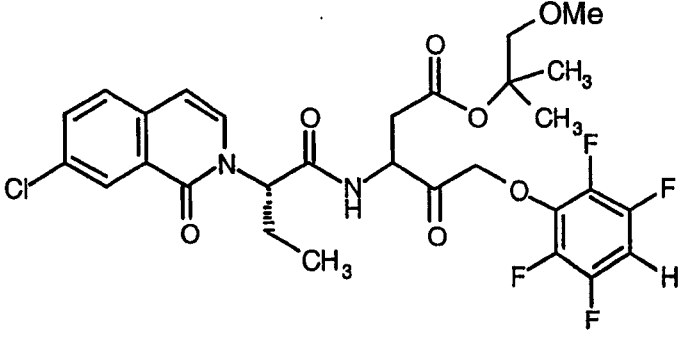
实施例	结构
8	 <chem>CC[C@@H](NC(=O)N[C@@H](C)C(=O)CC(F)C)C(=O)N1C=CC2=C(Cl)C=CC=C2C1=O</chem>
9	 <chem>CC[C@@H](NC(=O)N[C@@H](C)C(=O)CC(F)C)C(=O)N1C=CC2=C(Cl)C=CC=C2C1=O</chem>
10	 <chem>CC[C@@H](NC(=O)N[C@@H](C)C(=O)CC(F)C)C(=O)N1C=CC2=C(Cl)C=CC=C2C1=O</chem>
11	 <chem>CC[C@@H](NC(=O)N[C@@H](C)C(=O)CC(F)C)C(=O)N1C=CC2=C(Cl)C=CC=C2C1=O</chem>
12	 <chem>CC[C@@H](NC(=O)N[C@@H](C)C(=O)CC(F)C)C(=O)N1C=CC2=C(Cl)C=CC=C2C1=O</chem>

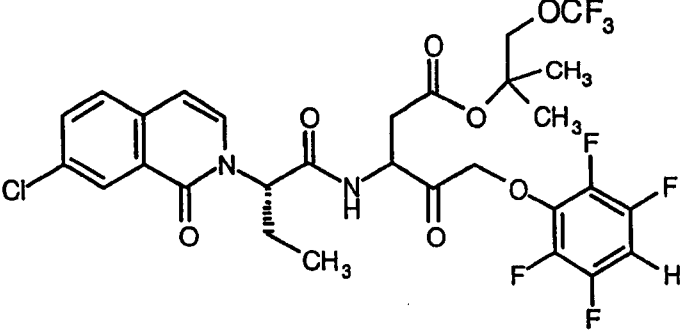
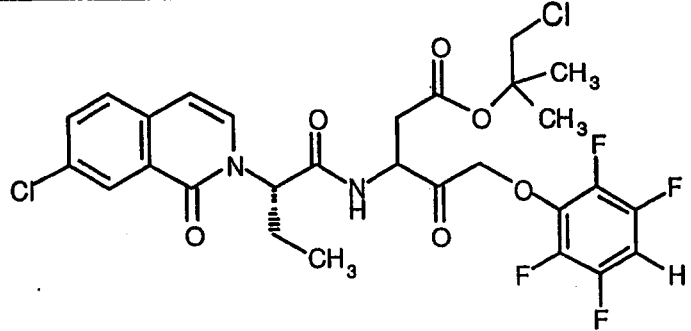
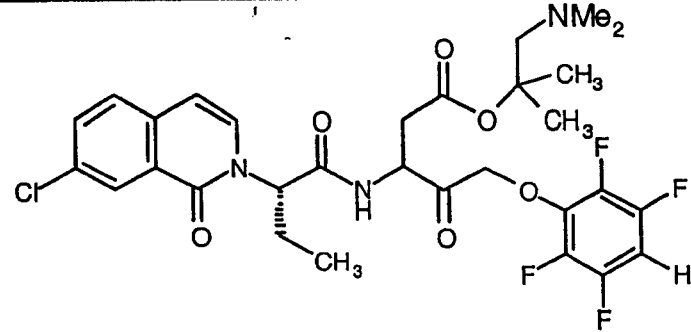
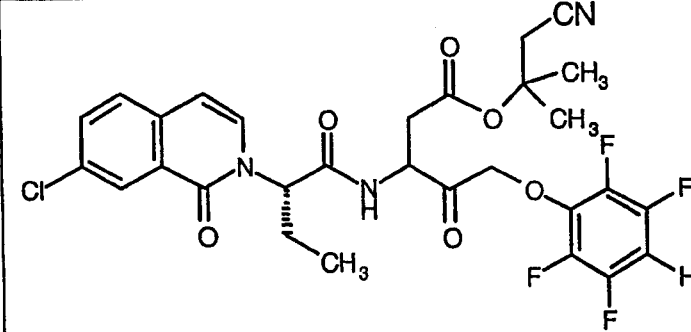
实施例	结构
13	 <chem>CC[C@@H](C(=O)Nc1ccc2c(c1)cnc2=O)C(=O)COC(=O)C(C)(C)C</chem>
14	 <chem>CC[C@@H](C(=O)Nc1ccc2c(c1)cnc2=O)C(=O)COC(=O)C</chem>
15	 <chem>CC[C@@H](C(=O)Nc1ccc2c(c1)cnc2=O)C(=O)COC(=O)C</chem>
16	 <chem>CC[C@@H](C(=O)Nc1ccc2c(c1)cnc2=O)C(=O)CCOC(=O)C</chem>

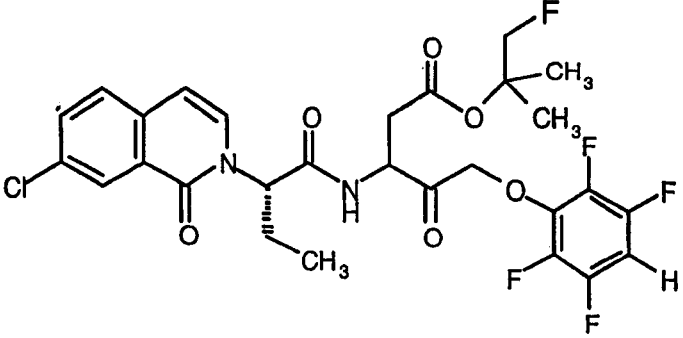
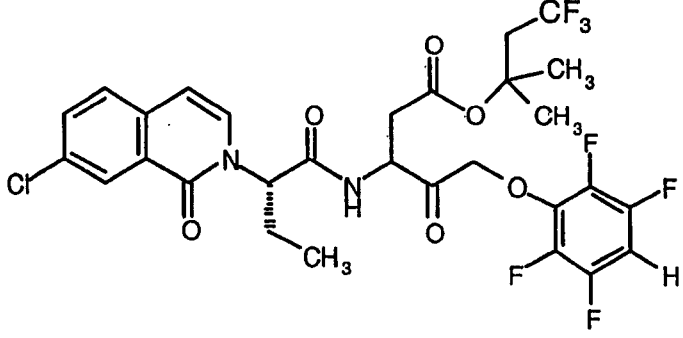
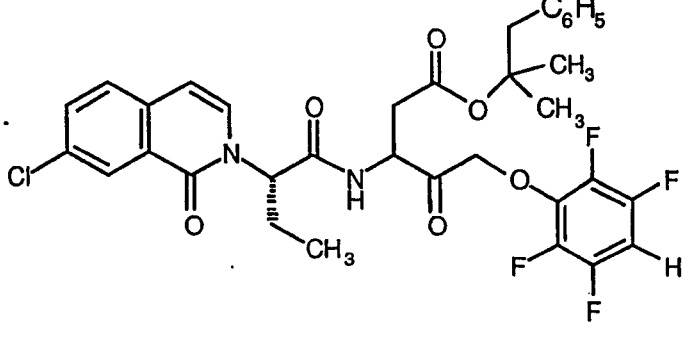
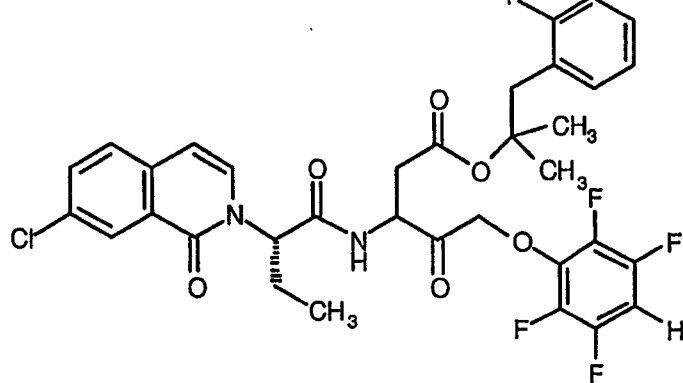
实施例	结构
17	
18	
19	
20	
21	

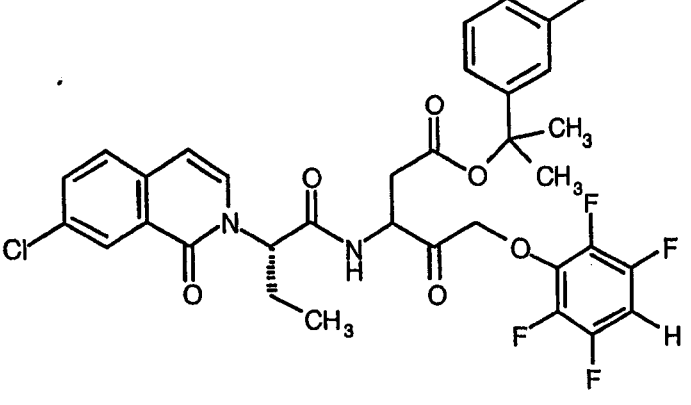
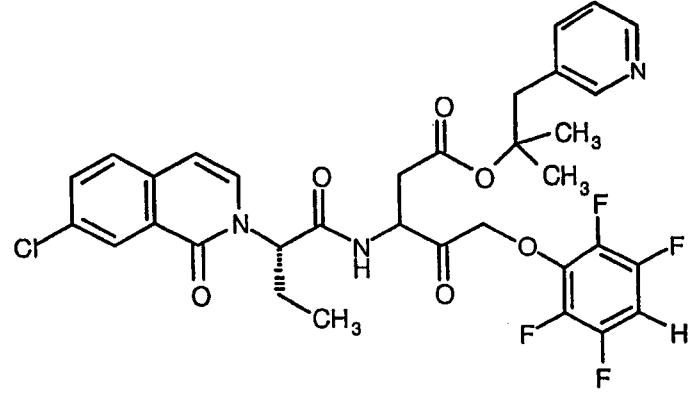
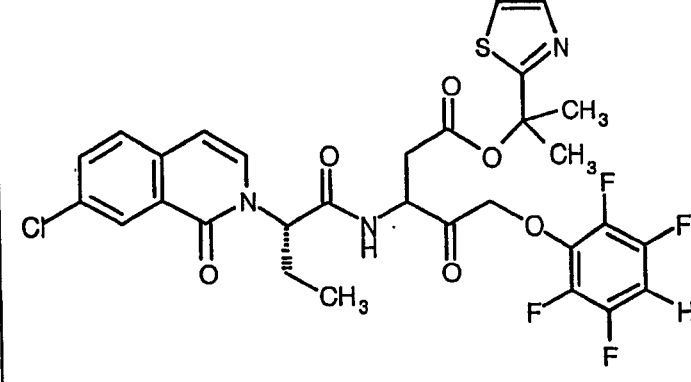
实施例	结构
22	
23	
24	
25	

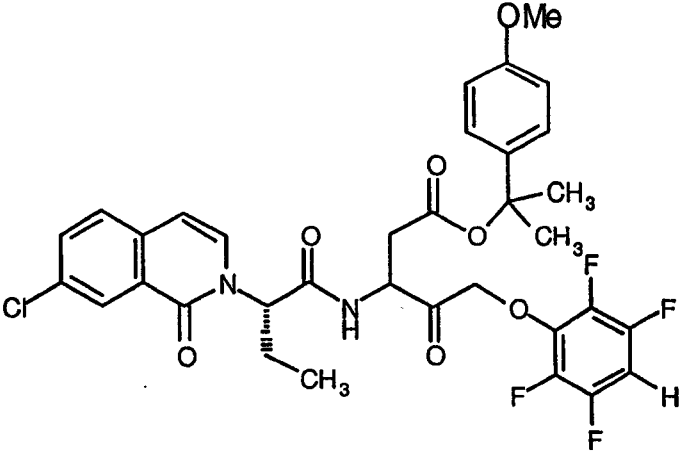
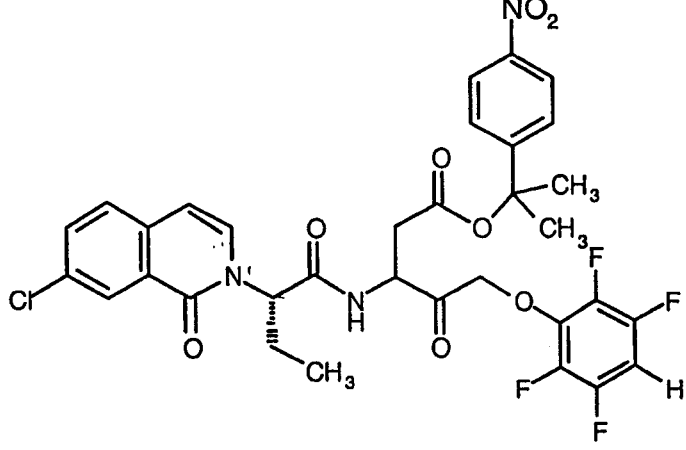
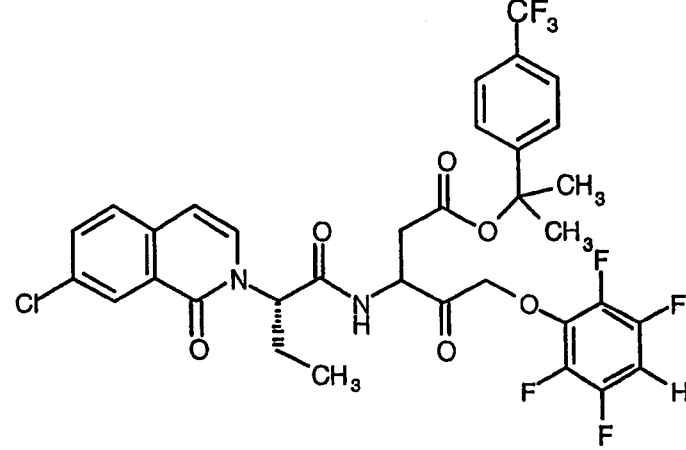
实施例	结构
26	
27	
28	
29	

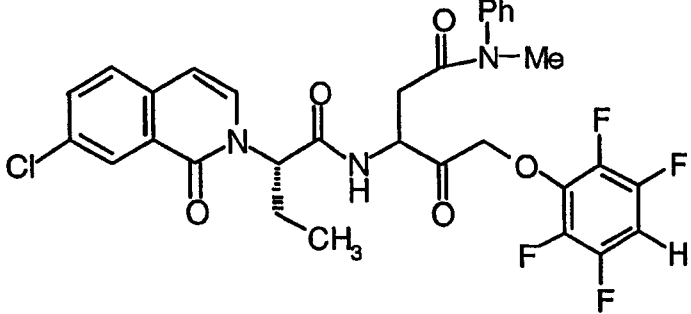
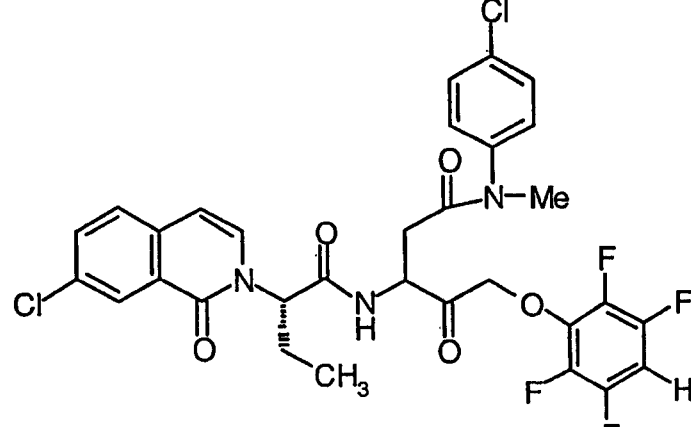
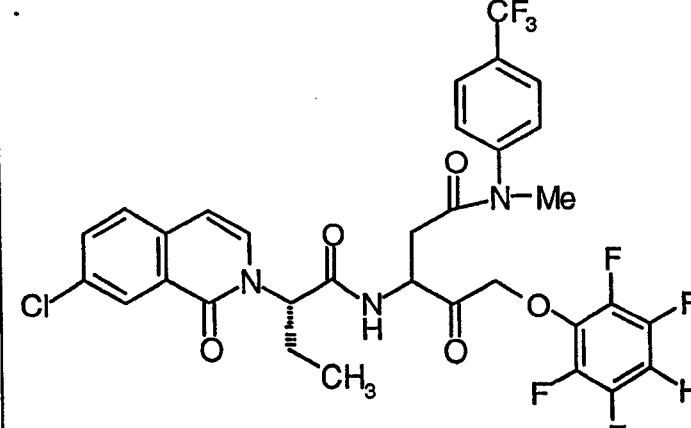
实施例	结构
30	
31	
32	
33	

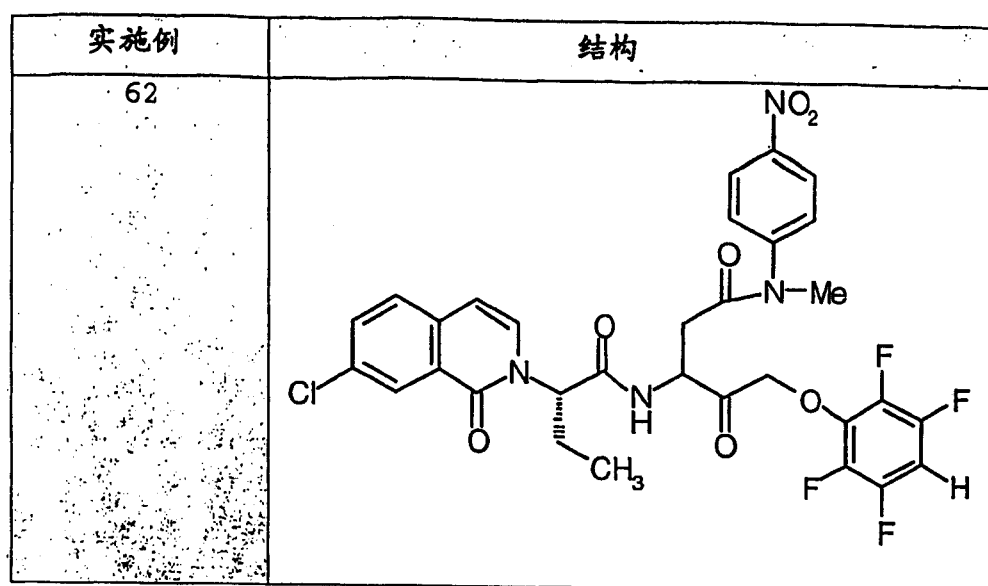
实施例	结构
34	
35	
36	
37	

实施例	结构
38	
39	
40	
41	

实施例	结构
45	 <chem>CC(NC(=O)CC(=O)OCC1=CC(=C(C=C1)F)F)CC(=O)OC(C)(C)Cc2ccc(C)cc2</chem>
46	 <chem>CC(NC(=O)CC(=O)OCC1=CC(=C(C=C1)F)F)CC(=O)OC(C)(C)CN2=CC=NC=C2</chem>
47	 <chem>CC(NC(=O)CC(=O)OCC1=CC(=C(C=C1)F)F)CC(=O)OC(C)(C)CN2C=NC=S2</chem>

实施例	结构
48	 <p>Chemical structure of compound 48: A 5-chloroquinolin-2(1H)-one core is linked via its nitrogen atom to a chiral center. This chiral center is bonded to a methyl group (CH₃) and an amide group (-NH-). The amide nitrogen is further bonded to a chain containing a ketone group (-C(=O)-), a chiral center bonded to two methyl groups (CH₃) and an ester group (-O-C(=O)-), and a 2,4,6-trifluorophenoxy group (-O-C₆H₂(F)₃-). The ester group is linked to a 4-methoxyphenyl ring (-C₆H₄(OMe)-).</p>
49	 <p>Chemical structure of compound 49: Similar to compound 48, but the 4-methoxyphenyl ring is replaced by a 4-nitrophenyl ring (-C₆H₄(NO₂)-).</p>
50	 <p>Chemical structure of compound 50: Similar to compound 48, but the 4-methoxyphenyl ring is replaced by a 4-(trifluoromethyl)phenyl ring (-C₆H₄(CF₃)-).</p>

实施例	结构
59	 <chem>C[C@@H](NC(=O)C[C@@H](NC(=O)C[C@@H](NC(=O)C[C@@H](NC(=O)C[C@@H](N1C(=O)c2ccc(Cl)cc21)C)C)C)C)C)C(=O)N(C)c3ccc(Cl)cc3</chem>
60	 <chem>C[C@@H](NC(=O)C[C@@H](NC(=O)C[C@@H](NC(=O)C[C@@H](NC(=O)C[C@@H](N1C(=O)c2ccc(Cl)cc21)C)C)C)C)C)C(=O)N(C)c3ccc(Cl)cc3</chem>
61	 <chem>C[C@@H](NC(=O)C[C@@H](NC(=O)C[C@@H](NC(=O)C[C@@H](NC(=O)C[C@@H](N1C(=O)c2ccc(Cl)cc21)C)C)C)C)C)C(=O)N(C)c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>



在本发明的某些实施方案中，可变参数是如表 1 化合物中所限定的。

此处所用“芳香基团”或“芳基”是指含有至少一个芳香环和至多 3 个独立选自 N、N(R⁷)、O、S、SO、或 SO₂ 的杂原子的 5-10-元环。优选的芳香环包括苯基、吡啶基、和噻唑。

此处的芳基被独立选自卤素、-OR⁷、-OC(O)N(R⁷)₂、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R⁷、氧代、硫代、1,2-亚甲二氧基、1,2-亚乙二氧基、-N(R⁷)₂、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂N(R⁷)₂、-SO₃R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)C(O)R⁷、-C(O)CH₂C(O)R⁷、-C(S)R⁷、-C(O)OR⁷、-OC(O)R⁷、-C(O)N(R⁷)₂、-OC(O)N(R⁷)₂、-C(S)N(R⁷)₂、-(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷、-N(R⁷)N(R⁷)COR⁷、-N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷、-N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂、-N(R⁷)SO₂R⁷、-N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(O)OR⁷、-N(R⁷)C(O)R⁷、-N(R⁷)C(S)R⁷、-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂、-N(COR⁷)COR⁷、-N(OR⁷)R⁷、-C(=NH)N(R⁷)₂、-C(O)N(OR⁷)R⁷、-C(=NOR⁷)R⁷、-OP(O)(OR⁷)₂、-P(O)(R⁷)₂、-P(O)(OR⁷)₂、和 -P(O)(H)(OR⁷) 的一个或多个 (优选 1、2 或 3 个) 基团任选取代；其中 R⁷ 是氢、(C1-C12)-脂族-、(C3-C10)-环脂族-、(C3-C10)-环脂族]-(C1-C12)-脂族-、(C6-C10)-芳基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族-、(C3-C10)-杂环基-、(C6-C10)-杂环基-(C1-C12)脂族-、(C5-C10)-杂芳基-、或 (C5-C10)-杂芳基-(C1-C12)-脂族-。

优选的取代基独立选自卤素(特别是F或Cl)、烷基(特别是CH₃)、氟烷基(特别是CF₃)、CN、烷氧基(特别是OMe)、氟烷氧基(特别是OCF₃)、-NO₂、和N(R^s)₂(特别是NMe₂)。

根据另一个实施方案,本发明提供一种药物组合物,包含:

- a) 如此处所限定的本发明化合物,或其药学上可接受的盐,和
- b) 药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。

根据优选实施方案,本发明的药物组合物包含:

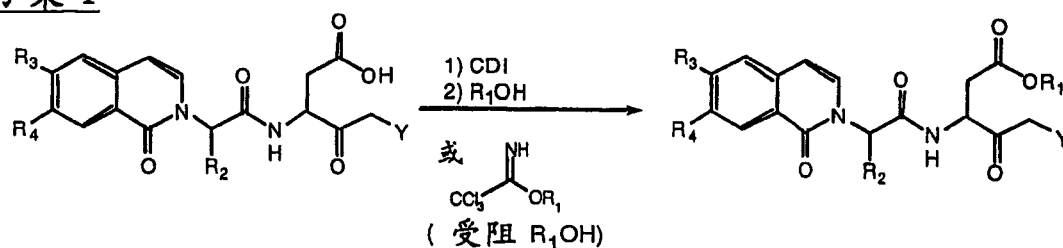
- a) 式I、IA、IA'、IB、或IB'的化合物; 和
- b) 药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。

根据更优选的实施方案,本发明的药物组合物包含选自上面表1的化合物。

本发明的某些化合物可以互变异构形式或水合形式存在对本领域技术人员而言是显而易见的,化合物的所有这种形式均落在本发明范围内。除非另有说明,此处描述的结构还打算包括该结构的所有立体化学形式;即,每个不对称中心的R和S构型。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体和非对映异构体的混合物均落在本发明的范围内。除非另有说明,此处描述的结构还打算包括区别仅在于存在一个或多个同位素富集的原子的化合物。例如,结构中的氢被氘或氚代替或碳被¹³C-或¹⁴C-富集的碳代替的本发明化合物落在本发明的范围内。

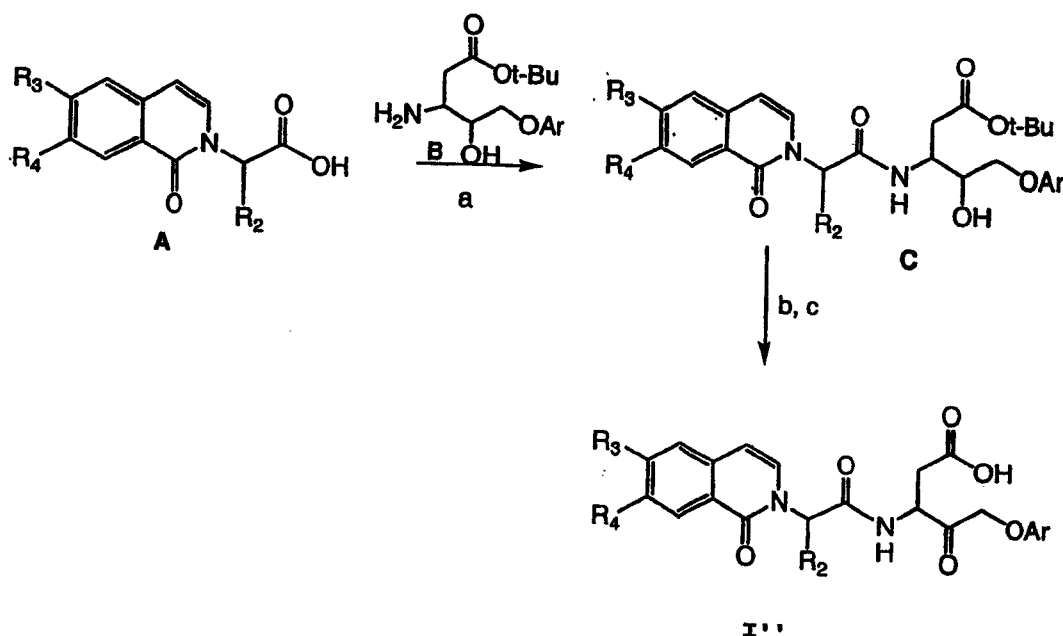
本发明的化合物可通过任何方法获得,包括用于类似化合物的本领域技术人员已知的一般合成方法(见,例如WO 01/42216)。为了举例说明,提供用于合成本发明化合物的下列方案。可通过常规方法改进描述制备其中X是-OR¹的化合物的方案,从而生产出其中X是-N(R^s)₂的化合物。

方案 I



在上面方案 I 中，使用下列缩略语：CDI 是 1,1'-羰基二咪唑。方案 I 描述式 I 前体药物酯的形成。使酸 I' 在标准酯化条件下反应。在方案 I 中，描述的条件包括在有 CDI 存在、然后在有适宜醇存在的条件下使酸 I' 反应。

方案 II

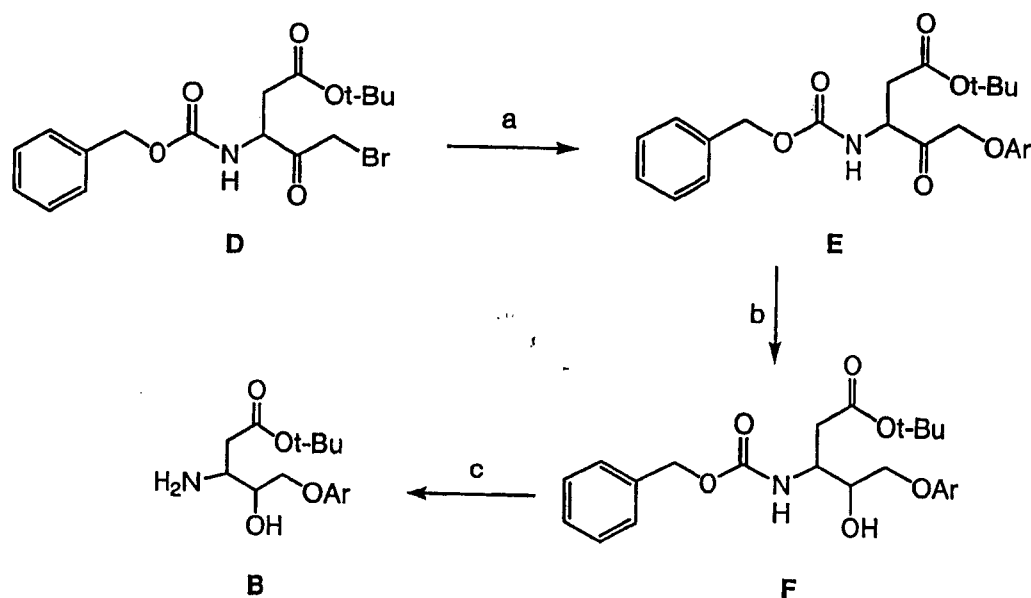


方案 II (a) EDC/DMAP/HOBt/THF; (b) 戴斯-马丁试剂 (Dess-Martin periodinane); (c) TFA/DCM.

在上面方案 II 中，使用下列缩略语：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 是三氟醋酸；DCM 是二氯甲烷；DMAP 是 4-二甲氨基吡啶。酸 A 与氨基醇 B 偶联从而提供 C。在方案 II 中，描述的偶联条件包括在有 EDC、DMAP、和 HOBt 的 THF 溶液存在的条件下使酸 A 与氨基醇 B 反应。还可使用其它酸-氨基偶联条件，且这些条件是本领域技术人员已知的。在其中 CH_2OAr 被 CH_2F 代替的氟甲基酮的情况下，氨基醇 B 可按照 Revesz

等人, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 9693(其引入此处作为参考)的方法获得。在其中 Ar 是 2, 3, 5, 6-四氟苯氧基、2, 4, 6-三氟苯氧基、或 2, 3, 6-三氟苯氧基的氟-取代苯氧基酮的情况下, 氨基醇 B 可通过与 Semple 等人, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1997, 7, 1337(方案 III)那些类似的方法获得。C 在适宜条件(例如, 使用此处描述的 Dess-Martin periodinane)下被氧化, 接着在水解条件下脱保护, 从而转化成 I”。

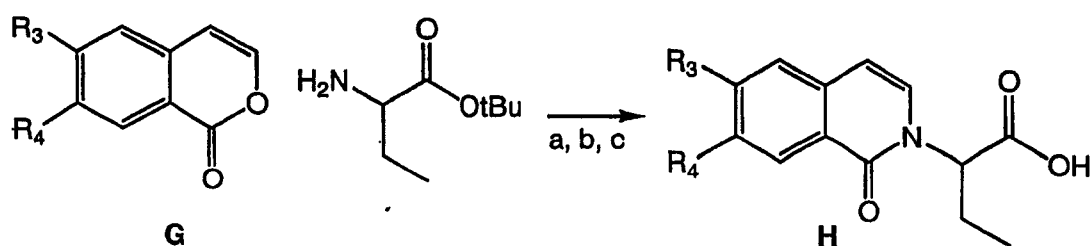
方案 III



方案 III (a) KF/DMF/ArOH; (b) NaBH₄/THF; (c) H₂/Pd/C/MeOH

在上面方案 III 中, 使用下列缩略语: 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、2, 4, 6-三氟苯酚或 2, 3, 6-三氟苯酚; THF 是四氢呋喃; MeOH 是甲醇。市售的溴酮 D 与适宜的取代氟苯酚和氟化钾反应, 产生苯氧基酮 E。然后用硼氢化钠还原该酮, 产生醇 F, 使用披钨碳作为催化剂将其氢化, 产生氨基醇 B(在式 I 中, Y=氟-取代的苯氧基)。

方案 IV

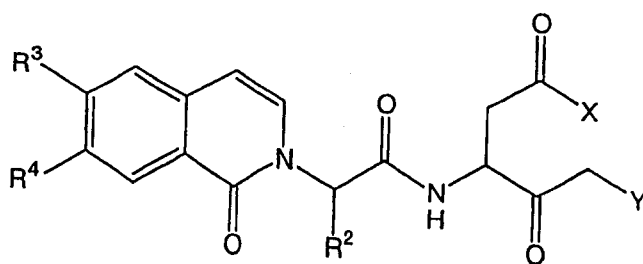


方案 IV (a)加热; (b) cHCl/IPA ; (c) TFA/DCM

在方案 IV 中, 使用下列缩略语: IPA 是异丙醇; TFA 是三氟醋酸且 DCM 是二氯甲烷。可使用方案 IV 所示合成顺序制备手性形式的异喹啉-1-酮酸衍生物。除非另有说明, 起始的异香豆素 G 是通过与 Narasimhan 等人, *Synthesis* 1975, 797 和 Margaretha 等人, *Tetrahedron* 2000, 56, 6763 类似的方法制备的。首先将异香豆素 G 与市售的 (S)-2-氨基丁酸叔-丁基酯一起加热。所得化合物与浓盐酸在异丙醇中反应, 产生异喹啉-1-酮叔-丁基酯, 使用三氟醋酸将其脱保护, 从而提供酸 H。然后该酸与氨基醇 B 偶联 (方案 II)。

因此, 本发明还提供用于制备本发明化合物的方法。

其中一个实施方案提供制备式 I 化合物的方法:



I

其中:

X 是 $-\text{OR}^1$ 或 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$,

Y 是卤素、三氟苯氧基、或四氟苯氧基;

R^1 是:

C_{1-6} 直链或支链烷基、烯基、或炔基, 其中该烷基、烯基、或炔基被芳基、 CF_3 、Cl、F、OMe、OEt、 OCF_3 、CN 或 NMe_2 任选取代;

C_{1-6} 环烷基, 其中环烷基中的 1-2 个碳原子被 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^5-$ 任选取代;

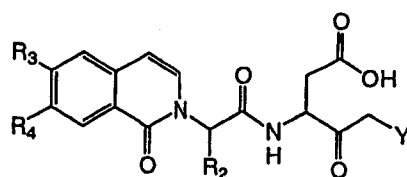
R^2 是 C_{1-6} 直链或支链烷基;

R^3 是氢、卤素、 OCF_3 、 CN 或 CF_3 ;

R^4 是氢、卤素、 OCF_3 、 CN 或 CF_3 ; 且

R^5 是 H 、 C_{1-6} 直链或支链烷基、芳基、 $-O-C_{1-6}$ 直链或支链烷基、或 $-O$ -芳基;

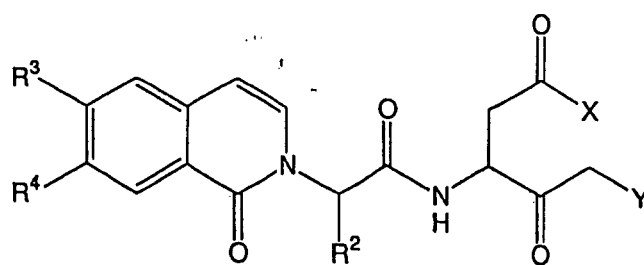
包括在形成酯或酰胺键的条件下使式 I' 的化合物反应的步骤:



I'

其中 X 、 Y 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是如式 I 所限定的; 从而提供式 I 的化合物。

另一实施方案提供制备式 I 化合物的方法:



I

其中:

X 是 $-OR^1$ 或 $-N(R^5)_2$,

Y 是卤素、三氟苯氧基、或四氟苯氧基;

R^1 是:

C_{1-6} 直链或支链烷基、烯基、或炔基, 其中该烷基、烯基、或炔基被芳基、 CF_3 、 Cl 、 F 、 OMe 、 OEt 、 OCF_3 、 CN 或 NMe_2 任选取代;

C_{1-6} 环烷基, 其中环烷基中的 1-2 个碳原子被 $-O$ -或 $-NR^5$ -任选取代;

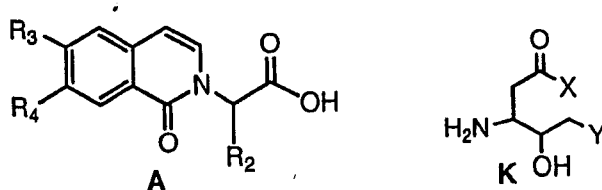
R^2 是 C_{1-6} 直链或支链烷基;

R^3 是氢、卤素、 OCF_3 、 CN 或 CF_3 ;

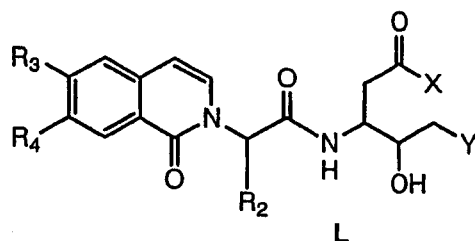
R^4 是氢、卤素、 OCF_3 、 CN 或 CF_3 ; 且

R^5 是 H、 C_{1-6} 直链或支链烷基、芳基、 $-O-C_{1-6}$ 直链或支链烷基、或 $-O-$ 芳基；

包括使式 A 的化合物与式 K 的化合物偶联的步骤：

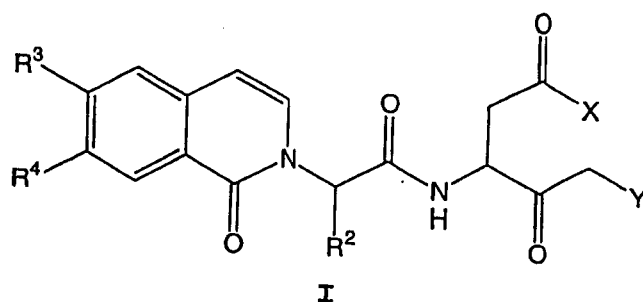


从而提供式 L 的化合物：



其中 X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是如式 I 所限定的且 K 中的羟基被任选保护。

另一实施方案提供制备式 I 化合物的方法：



其中：

X 是 $-OR^1$ 或 $-N(R^5)_2$ ；

Y 是卤素、三氟苯氧基、或四氟苯氧基；

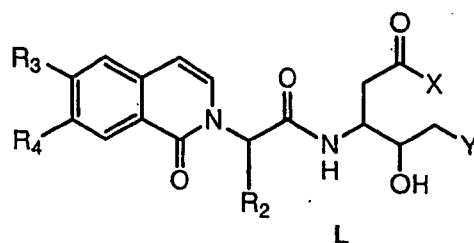
R^1 是：

C_{1-6} 直链或支链烷基、烯基、或炔基，其中该烷基、烯基、或炔基被芳基、 CF_3 、Cl、F、OMe、OEt、 OCF_3 、CN 或 NMe_2 任选取代；

C_{1-6} 环烷基，其中环烷基中的 1-2 个碳原子被 $-O-$ 或 $-NR^5-$ 任选取代；

- R^2 是 C_{1-6} 直链或支链烷基；
 R^3 是氢、卤素、 OCF_3 、 CN 或 CF_3 ；
 R^4 是氢、卤素、 OCF_3 、 CN 或 CF_3 ；且
 R^5 是 H 、 C_{1-6} 直链或支链烷基、芳基、 $-O-C_{1-6}$ 直链或支链烷基、或
 $-O$ -芳基；

包括氧化式 L 化合物的步骤：



其中 X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是如式 I 所限定的；从而提供式 I 的化合物。

在优选实施方案中，上述方法是如此处所描述的（例如，在方案、实施例和附带说明中描述的）。

可测定本发明化合物抑制编程性细胞死亡，直接释放 $IL-1\beta$ 或天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性的能力。各种活性的测定法是本领域已知的。然而，正如本领域技术人员认识到的那样，本发明的前体药物化合物应仅在前体药物部分被断裂的测定法、通常是体内测定法中是活性的。

如果在这些组合物中使用本发明化合物药学上可接受的盐，则那些盐优选来源于无机或有机酸和碱。这种酸式盐包括下列：醋酸盐、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、葡庚糖酸盐、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、双羟萘酸盐、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。碱式盐包括铵盐、碱金属盐，如钠和钾盐、碱土金属盐，如钙和镁盐、有机碱盐，如二环己胺盐、N-甲基-D-葡萄糖胺、和氨基酸盐如精氨酸和赖氨酸盐等。

并且，含碱性氮的基团可被下列试剂季铵化：如低级烷基卤化物，如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物；二烷基硫酸酯，如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸酯；长链卤化物，如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤化物，如苜基和苯乙基溴化物等。由此得到水-或油溶性或可分散性产物。

本发明组合物和方法中所用的化合物还可通过添加适宜的官能团加以修饰，从而增强选择性生物学性质。这种修饰是本领域已知的且包括增加进入到特定生物系统（例如，血液、淋巴系统、中枢神经系统）中的生物渗透性、增加口服利用率、增加溶解度以通过注射给药、改变代谢和改变排泄率的那些修饰。

可用于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、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、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，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、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

根据优选实施方案，本发明的组合物被配制成对哺乳动物，优选人类给药。

本发明的这种药物组合物可口服、非肠道、通过吸入喷雾、局部、直肠、鼻、颊、阴道或经由植入的贮库给药。此处所用的术语“非肠道”包括皮下、静脉内、肌内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、损害内和颅内注射或输注技术。优选，口服或静脉内给予该组合物。

本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性混悬液。这些混悬液可按照本领域已知的技术，使用适宜的分散或湿润剂和悬浮剂

配制。无菌可注射制剂还可以是溶于无毒的非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液，例如为溶于1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的赋形剂和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外，可将无菌的固定油常规用作溶剂或悬浮介质。为此，可使用任何温和的固定油，包括合成的单-或二-甘油酯。脂肪酸，如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂，天然的药学上可接受的油，如橄榄油或蓖麻油，特别是它们的聚氧乙烯化形式也可用于制备注射剂。这些油溶液或混悬液还可含有长链醇稀释剂或分散剂，如羧甲基纤维素或类似的分散剂，它们通常用于配制药学上可接受的剂型，包括乳液和混悬液。出于配制的目的，还可使用其它常用的表面活性剂，如吐温、司盘和其它乳化剂或生物利用率增强剂，它们常用于制备药学上可接受的固体、液体或其它剂型。

本发明的药物组合物可以任何口服可接受的剂型口服给药，包括但不限于胶囊剂、片剂、含水混悬液或溶液。对于口服片剂而言，常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂，如硬脂酸镁。对于以胶囊剂形式口服给药，可用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当需要口服含水混悬液时，将活性成分与乳化剂和悬浮剂混合。如果需要，还可加入某些甜味剂、矫味剂或着色剂。

可选择性地，本发明的药物组合物可以栓剂形式直肠给药。这些组合物可通过将药剂与适宜的无刺激性赋形剂混合制备，该赋形剂在室温下是固体，但在直肠温度下是液体，且因此在直肠内融化而释放药物。这类物质包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

本发明的药物组合物还可以局部给药，特别是当治疗目标包括容易为局部应用所接受的部位或器官时，包括眼、皮肤或下肠道的疾病。很容易制备用于这些部位或器官中每一个的适宜局部制剂。

下肠道的局部应用可以直肠栓剂(见上)或适宜的灌肠剂进行。还可使用局部透皮贴剂。

就局部应用而言，药物组合物可被配制成适宜的软膏剂，其中含有混悬或溶于一种或多种载体中的活性成分。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。可选择性地,可将药物组合物配制成适宜的洗剂或霜剂,其中含有混悬或溶于一种或多种药学上可接受的载体中的活性成分。适宜的载体包括,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、苯甲醇和水。

眼用时,可将药物组合物配制为溶于等渗、pH 调节的无菌盐水中的微粉化混悬液,或优选,配制为溶于等渗、pH 调节的无菌盐水中的溶液,其中含有或不含防腐剂如苯扎氯铵。可选择性地,眼用时,可将药物组合物配制为软膏剂如凡士林软膏剂。

本发明的药物组合物还可通过鼻气雾剂或吸入给药。这种组合物是按照药物制剂领域熟知的技术制备的且可制成溶于盐水中的溶液,使用苯甲醇或其它适宜的防腐剂、提高生物利用率的吸收促进剂、碳氟化合物、和/或其它常规的增溶剂或分散剂。

上述组合物可特别用于下列疾病的治疗性应用: IL-1 介导的疾病、编程性细胞死亡介导的疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、破坏性骨病、增殖性疾病、感染性疾病、变性疾病、与细胞死亡有关的疾病、过量酒精摄入疾病、病毒介导的疾病、视网膜病、眼色素层炎、炎症性腹膜炎、骨关节炎、胰腺炎、哮喘、成人呼吸窘迫综合征、肾小球性肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯氏病、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性嗜中性白细胞减少症、血小板减少症、慢性活动性肝炎、重症肌无力、炎症肠病、克罗恩氏病、牛皮癣、特应性皮炎、瘢痕形成、移植物抗宿主疾病、器官移植排斥、烧伤后的器官编程性细胞死亡、骨质疏松症、白血病和相关疾病、脊髓发育不良综合征、多发性骨髓瘤相关骨病、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、多发性骨髓瘤、出血性休克、脓毒病、脓毒性休克、烧伤、志贺氏菌病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、肯尼迪氏病、朊病毒病、脑局部缺血、癫痫、心肌局部

缺血、急性和慢性心脏病、心肌梗塞、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、冠状动脉旁路移植、脊柱肌肉萎缩、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、HIV-相关脑炎、衰老、脱发、中风所致的神经损害、溃疡性结肠炎、创伤性脑损伤、脊髓损伤、乙型肝炎、丙型肝炎、庚型肝炎、黄热病、登革热、日本脑炎、各种形式的肝病、肾病、多囊性肾病、与幽门螺杆菌有关的胃和十二指肠溃疡、HIV感染、肺结核和脑膜炎。所述化合物和组合物还可用于治疗与冠状动脉旁路移植有关的并发症。所述化合物和组合物还可用于减少 IGIF 和 IFN- γ 的产生。所述化合物和组合物还可用于作为癌症疗法的免疫治疗中。

本发明的化合物和组合物特别用于与抑制中枢神经系统和/或脑中天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性的治疗应用。这些应用包括治疗中风所致的神经损害、创伤性脑损伤、和脊髓损伤。

所述化合物和组合物还可用于保藏细胞的方法中。这些方法可用于保藏器官，特别是计划用于移植的器官、和血液产品。

根据另一实施方案，本发明的组合物还可含有另一种治疗剂。这种药剂包括，但不限于，溶栓剂如组织纤溶酶原激活物和链激酶。当使用第二种药剂时，该第二种药剂可作为单独的剂型或作为含有本发明化合物或组合物的单一剂型的一部分给药。

存在于本发明组合物中的化合物量应足以引起疾病的严重程度或天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性和/或细胞的编程性细胞死亡的可检测降低，其是通过本领域已知的任何一种测定法测量的。

将约 0.01-约 50 或约 100mg/kg 体重/天，优选 0.5-约 75mg/kg 体重/天且最优选约 1-约 25 或约 50mg/kg 体重/天活性成分化合物的剂量水平用于单一疗法中。

通常，本发明的化合物或组合物将以约 1-约 5 次/天或可选择性地，连续输注给药。这种给药可用作慢性或急性疗法。可与载体物质混合产生单一剂型的活性成分用量可根据所要治疗的宿主和特定的给药方式而改变。典型制剂含有约 5%-约 95% 活性化合物(w/w)。优选，这种制剂含有约 20%-约 80% 活性化合物。

当本发明的组合物含有本发明化合物以及一种或多种附加治疗性或预防性药剂的组合时，该化合物和附加药剂都应以约 10%-约 100%、且更优选约 10%-约 80%的通常在单一疗法中给药的剂量的剂理水平存在。

患者的状况好转后，如果需要，可给予维持剂量的本发明化合物、组合物或组合。随后，根据症状的变化，可将给药剂量或次数，或两者降至保持好转状况的水平，症状已经缓解至所需水平时，治疗应停止。然而，在任何疾病症状复发后，患者需要长期的间断治疗。

本领域的技术人员应当认识到，可能要较之上述剂量更低或更高的剂量。还应当理解，用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素，包括所用具体化合物的活性、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、特定疾病的严重程度和病程、患者对所治疗疾病的意向、以及主治医师的判断。活性成分的用量还取决于组合物中特定的化合物及其它治疗剂，如果存在的话。

在优选实施方案中，本发明提供治疗具有上述其中一种疾病的患者，优选哺乳动物的方法，包括给予所述患者上述化合物和药学上可接受的组合物的步骤。在本实施方案中，如果还给予该患者另一种治疗剂或天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂，则它可以单一剂型与本发明化合物共同送递，或作为单独的剂型送递。当作为单独的剂型给药时，另一种天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂或药剂可在含本发明化合物的药学上可接受的组合物给药之前、同时或之后给予。

还可将本发明的化合物掺入到用于涂覆可植入的医疗装置，如假体、人工瓣膜、血管移植物、移植片固定模和导管的组合物中。因此，本发明另一方面包括用于涂覆可植入装置的组合物，包含本发明的化合物以及适于涂覆所述可植入装置的载体。在另一方面，本发明包括用含本发明化合物以及适于涂覆所述可植入装置的载体的组合物涂覆的可植入装置。

本发明另一方面涉及抑制生物学样品中的天冬氨酸特异性半胱氨酸

酸蛋白酶活性，该方法包括使所述生物学样品与式 I 的化合物或含所述化合物的组合物接触。此处所用术语“生物学样品”包括，但不限于，细胞培养物或其提取物；从哺乳动物获得的活检物质或其提取物；和血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液、或其它体液或其提取物。

生物学样品中天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性的抑制可用于本领域技术人员已知的各种目的。这种目的的例子包括，但不限于，输血、器官移植、生物学标本的贮藏、以及生物学测定法。

本发明的化合物可用于保藏细胞的方法中，如可能是器官或保藏血液产品所需的。天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂的类似应用已被报道过(Schierle 等人, Nature Medicine, 5, 97 (1999))。该方法包括用含天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂的溶液处理所要保藏的细胞或组织。所需天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂的量取决于该抑制剂对已知细胞类型的有效性和保藏细胞以免遭编程性细胞死亡所需的时间长度。

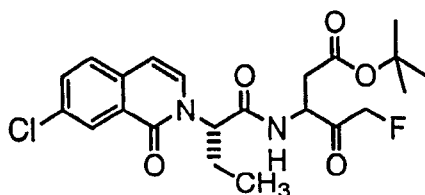
然而，本发明的化合物特别适于包括抑制中枢神经系统中的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性的方法。不受理论的限制，申请人的含酯、酰胺-和羟基酰胺的前体药物具有穿过血脑屏障并进入到中枢神经系统中的能力，前体药物基因在其中断裂以提供含酸的药物。正如本领域技术人员所认识到的，化合物可在体内代谢(即，在除了前体药物断裂部位外的部位处)。任何这种代谢物都包括在本发明的范围内。

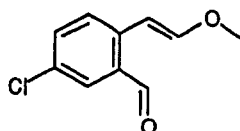
具体的实施方式

为了更充分理解本发明，给出下列制备和试验实施例。这些实施例仅仅为了举例说明，而不被解释为以任何方式限制本发明的范围。

实施例 1

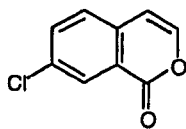
S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸叔丁酯



方法 A:5-氯-2-(2-甲氧乙烯基)-苯甲酸

向甲氧甲基三苯基磷氯化物 (39g) 溶于二乙醚 (200ml) 和叔丁醇 (50ml) 混合物的冷却 (0℃) 浆液中逐渐加入叔丁醇钾 (12.8g)。0℃ 搅拌所得混合物 1 小时，然后在 15 分钟内滴加 2-甲酰基-5-氯苯甲酸 (按照 J. Org. Chem. 1996, 61, 3402 所述制备的) (10g) 的二乙醚 (50ml) 溶液。0℃ 搅拌所得混合物 1 小时，然后温热至室温并再搅拌 90 分钟。用水 (200ml) 稀释该混合物并除去有机相。用 1M HCl 酸化水相至 pH 1，并用醋酸乙酯 (3x50ml) 萃取。用盐水洗涤合并的萃取液，干燥 (硫酸镁)，过滤并浓缩。通过快速色谱 (50% 醋酸乙酯/己烷) 纯化剩余物，得到黄色固体的副标题化合物 (9.13g, 80%):

$^1\text{H NMR}$
(400MHz, CDCl_3) δ 3.70-3.81 (3H, s), 6.20 (0.3 H, d), 6.30 (0.3 H, d), 6.80 (0.7 H, d), 7.01 (0.7 H, d), 7.30-8.15 (3H, m).

方法 B:7-氯-异苯并吡喃-1-酮

0℃ 将浓硫酸 (15ml) 加入到 5-氯-2-(2-甲氧乙烯基)-苯甲酸 (4.43g) 中。搅拌该混合物 2 小时，然后用冰/水稀释。用醋酸乙酯 (3x15ml) 萃取该产物并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤合并的萃取液。将该溶液干燥 (硫酸镁)，过滤并浓缩。通过快速色谱 (0-5% 醋酸乙酯/己烷) 纯化剩余物，得到白色固体的副标题化合物 (3.04g, 81%); mp

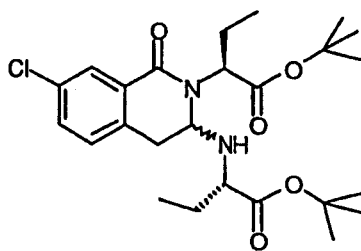
109.8-110.9℃;

 $^1\text{H NMR}$

(400MHz, CDCl_3) δ 6.51 (1H, d), 7.28-7.32 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.64-7.70 (1H, m), 8.28 (1H, m).

方法 C:

2-[3-(1-叔丁氧羰基-丙氨基)-7-氯-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-丁酸叔丁酯

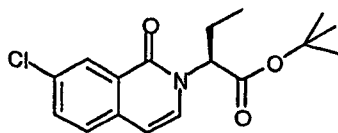


85℃加热 7-氯-异苯并吡喃-1-酮(10g)和(S)-2-氨基丁酸叔丁酯(22g)的混合物 24 小时。然后冷却该混合物并通过快速色谱(5-25%醋酸乙酯/己烷)纯化,得到黄色油状的副标题化合物(17.1g, 64%):

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.68-1.32 (6H, m), 1.50 (21H, m), 1.92 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.82-3.40 (3H, m), 4.41 (1H, m), 4.68 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.35-7.52 (1H, m), 8.05 (1H, m).

方法 D:

(S)-2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酸叔丁酯



0℃向 2-[3-(1-叔丁氧羰基-丙氨基)-7-氯-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-丁酸叔丁酯(8.58g)的异丙醇(180ml)搅拌溶液中加入浓盐酸(20ml)。将所得混合物温热至室温并搅拌 18 小时。然后用醋酸乙酯(500ml)和水(150ml)稀释该混合物。分离有机相并用水、然后用盐水洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并浓缩。得到黄色固体的副标题

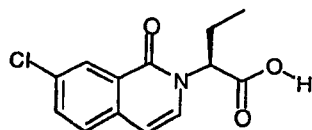
化合物 (5.57g; 97%); m. p. 111.3-111.8°C; $[\alpha]^{25}_D -52.3$ (c=1, CHCl₃); IR(固体) 1731.4, 1649.5, 1593.2, 1229.6, 1152.8, 901.9 cm⁻¹;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.95 (3H, t), 1.48 (9H, s), 1.95 (1H, m), 2.30 (1H, m), 5.55 (1H, m), 6.40 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.40 (1H, m);

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 10.9, 24.8, 28.1, 59.2, 82.8, 105.7, 127.3, 127.8, 128.1, 129.5, 133.1, 133.2, 135.4, 161.8, 170.2; MS ES(+) 322.4 (M+H).

方法 E:

(S)-2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酸

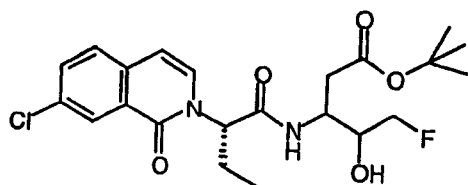


将 (S)-2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酸叔丁酯 (322mg) 的二氯甲烷 (14ml) 溶液冷却至 0°C。加入三氟醋酸 (3.5ml) 并将所得混合物温热至室温, 搅拌 2 小时。然后减压浓缩该混合物并将剩余物再次溶于二氯甲烷中。重复该过程若干次, 从而除去过量的三氟醋酸。将所得固体在二乙醚中调成浆, 过滤并用更多二乙醚洗涤。然后真空干燥该固体至恒重。得到白色固体的副标题产物 (236mg, 89%); m. p. 159.6-160.1°C; $[\alpha]^{24}_D -47.0$ (c=1.01, CHCl₃); IR(固体) 1731.4, 1639.3, 1577.8, 1209.1, 1168.1 cm⁻¹;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 0.82 (3H, t), 2.00-2.25 (2H, m), 5.20 (1H, m), 6.70 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.70-7.81 (2H, m), 8.18 (1H, s); ¹³C NMR (100MHz, d₆-DMSO) δ 10.8, 22.7, 60.8, 104.9, 126.5, 126.6, 128.8, 131.6, 132.5, 133.1, 135.8, 160.5, 171.7; MS ES (+) 266.27 (M+H).

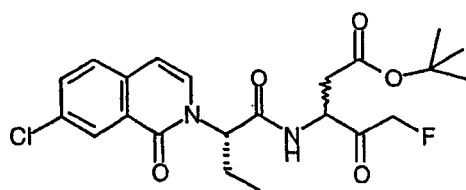
方法 F:

3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氯-4-羟基

-戊酸叔丁酯

将(S)-2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酸(15g)、3-氨基-5-氟-4-羟基-戊酸叔丁酯(按照 Tetrahedron Lett. 1994, 35, 9693 制备的)(12.9g)、HOBT(8.4g)、DMAP(7.2g)和 THF(450ml)的搅拌混合物冷却至 0℃, 然后加入 EDC(11.9g)。在 16 小时内将该混合物温热至室温, 然后减压浓缩。通过快速色谱(30-60%醋酸乙酯/己烷)纯化剩余物, 得到白色泡沫状副标题化合物(24.6g, 96%);

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (3H, m), 1.13-1.50 (9H, m), 1.95 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.45-2.78 (2H, m), 3.68-4.60 (5H, m), 5.50 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.21-7.60 (4H, m), 8.20-8.31 (1H, m); $^{19}\text{F NMR}$ (376MHz, CDCl_3) (质子去偶) δ -229.6, -229.7, -230.5, -230.6.

方法 G:3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸叔丁酯

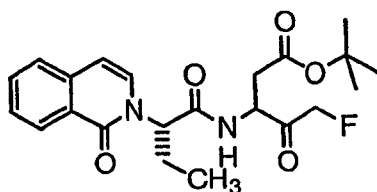
0℃用 1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-benziodoxol-3(1H)-酮(53.5g)处理 3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-羟基-戊酸叔丁酯(47.8g)的无水 DCM(1.2L)搅拌溶液。将所得混合物在 0℃保持 2 小时, 用醋酸乙酯稀释, 然后倾倒在饱和碳酸氢钠水溶液和饱和硫代硫酸钠水溶液的 1:1 混合物中。除去有机层并用醋酸乙酯再次萃取水层。将合并的有机萃取液干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。通过快速色谱(20-40%醋酸乙酯/己烷)纯化剩余物, 得到白色固体的副

标题化合物 (41.9g, 88%);

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.00 (3H, t), 1.29 (5H, s), 1.41 (4H, s), 2.01 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.61-3.05 (2H, m), 4.77 (3H, m), 5.50 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.20-7.34 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.41 (1H, m); $^{19}\text{F NMR}$ (376MHz, CDCl_3) (质子去偶) δ -231.89, -232.30; ES(+) 453.1, ES(-) 451.1.

实施例 2

S-3-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸叔丁酯

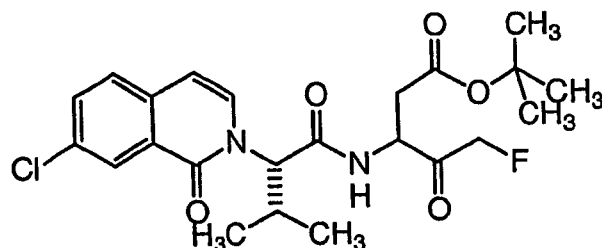


该化合物是使用与 A-G 类似的方法制备的, 分离得到白色泡沫。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.10 (3H, m), 1.31 (5H, s), 1.45 (4H, s), 2.02 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.60-2.82 (1H, m), 2.88-3.08 (1H, m), 4.75-5.28 (3H, m), 5.51 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.60 (2H, m), 7.71 (1H, m), 8.42 (1H, m).; $^{19}\text{F NMR}$ (376MHz, CDCl_3) (质子去偶) δ -232.0, -232.5; ES(+) 419.3, ES(-) 417.3.

实施例 3

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-3-甲基丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸叔丁酯

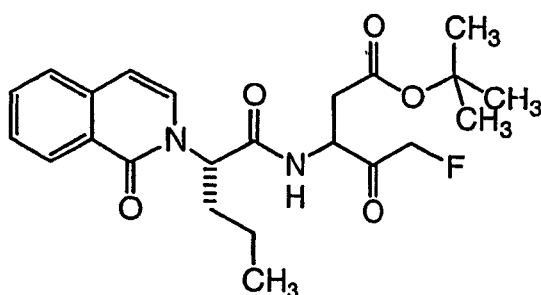


该化合物是使用与 A-G 类似的方法制备的, 分离得到白色泡沫。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.83 (3H, m), 1.13 (3H, m), 1.30 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 2.55 (1H, m), 2.66-3.00 (2H, m), 4.74-5.30 (4H, m), 6.55 (1H, d), 7.32-7.62 (4H, m), 8.35 (1H, d); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) (质子去偶) δ -231.5, -232.1; ES(+) 467.4.

实施例 4

S-3-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-戊酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸叔丁酯

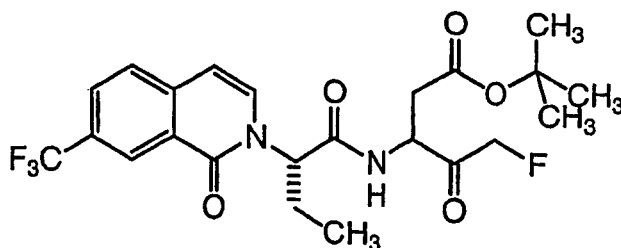


该化合物是使用与 A-G 类似的方法制备的，分离得到白色固体。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (3H, m), 1.15-1.46 (11H, m), 1.98 (1H, m), 2.22 (1H, m), 2.60-3.04 (2H, m), 4.71-5.31 (3H, m), 5.61 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.70 (1H, m), 8.40 (1H, m); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) (质子去偶) δ -232.0, -232.5; ES(+) 433.5, ES(-) 431.5.

实施例 5

S-3-[2-(7-三氟甲基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸叔丁酯



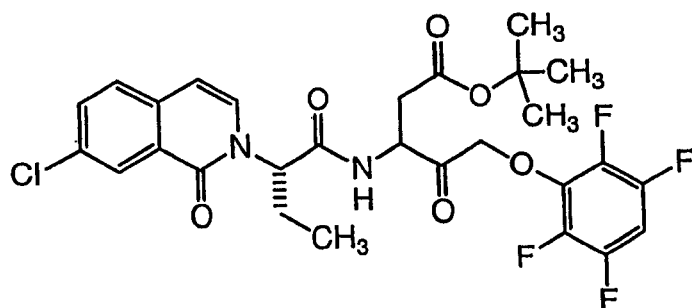
该化合物是使用与 A-G 类似的方法制备的，分离得到白色固体。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (3H, m), 1.20-1.40 (9H, 2s), 2.00 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.60-3.05 (2H, m), 4.75-5.26 (3H, m), 5.48 (1H, m), 6.62 (1H, m), 7.22 (1H, brs), 7.62 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.82 (1H, m), 8.65-8.72 (1H, m);

^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) (质子去偶) δ -62.85, -62.88, -231.85, -232.20; ES(+) 487.5, ES(-) 485.5.

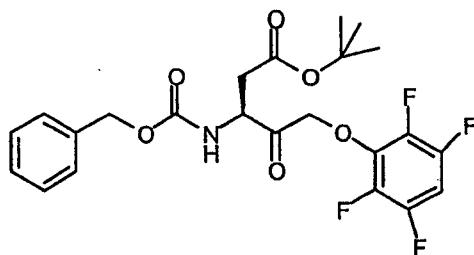
实施例 6

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸叔丁酯



方法 H:

(S)-3-苄氧羰氨基-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸叔丁酯



室温氮气下，将氟化钾 (2.8g) 逐渐加入到 (S)-3-苄氧羰氨基-5-溴-4-氧代-戊酸叔丁酯 (18.6g) 和 2,3,5,6-四氟苯酚 (9.3g) 的无水 DMF (250mL) 搅拌溶液中。然后在用醋酸乙酯和水淬灭前搅拌该混合物 18 小时。除去有机层并用碳酸氢钠溶液洗涤，干燥 (硫酸镁)，浓缩，得到灰白色固体的副标题化合物 (21.1g, 96%);

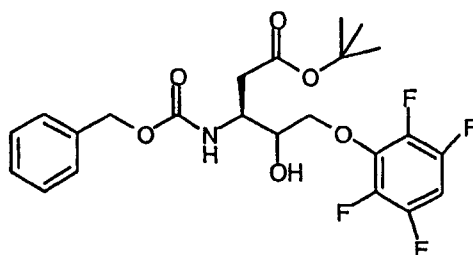
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43

(9H, s), 2.76 (1H, dd), 3.06 (1H, dd), 4.67-4.71 (1H, m), 5.12 (1H, d), 5.22 (1H, d), 5.86 (1H, d), 7.35-7.38 (5H, m); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) (质子去偶) δ -139.98, -140.00, -140.04, -140.06, -157.05, -157.07, -157.11, -157.13; MS ES (+) 486.23 (M+H).

方法 I:

(3S)-3-苄氧羰氨基-4-羟基-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸叔丁酯

酯:

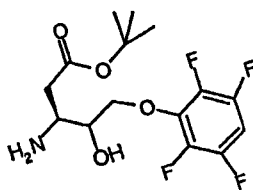


-20℃氮气下, 将 NaBH_4 (1.65g) 逐渐加入到 3-苄氧羰氨基-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸叔丁酯 (21.1g) 的无水 THF (220mL) 搅拌溶液中。该温度下搅拌 3 小时后, 通过加入饱和氯化铵溶液淬灭反应并用 DCM 稀释。除去有机层并用 DCM 再次萃取水层。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥 (硫酸镁) 并浓缩。通过柱色谱 (10%-20%醋酸乙酯/己烷) 纯化剩余物。得到白色固体的副标题化合物 (14.6 g, 73%);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (9H, s), 2.61-2.77 (2H, m), 3.16-3.36 (1H, 2 x brd d), 4.12-4.22 (2H, m), 4.30-4.33 (1H, m), 5.44-5.69 (1H, 2 x d), 6.78-6.86 (1H, m), 7.35-7.36 (5H, m); ^{19}F NMR (346 MHz, CDCl_3) (质子去偶) δ -139.87, -139.89, -139.93, -139.95, -139.98, -157.02, -157.05, -157.06, -157.08, -157.09, -157.10, -157.12; ES (+) 488.27 (M+H).

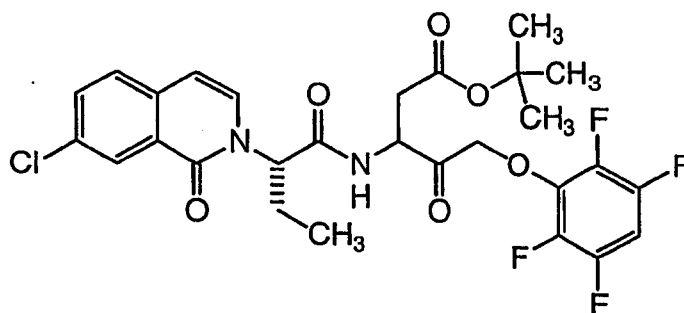
方法 J:

(3S)-3-氨基-4-羟基-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸叔丁酯



将 10% 披钨碳 (2.92g) 逐渐加入到已在氮气下脱气 (5x) 的 3-苄氧羰氨基-4-羟基-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸叔丁酯 (14.6g) 的无水 MeOH (350mL) 溶液中。在氮气 (3x) 和氢气 (5x) 下将反应物进一步脱气, 室温搅拌 20 分钟。过滤除去钨残渣并将滤液浓缩, 得到白色固体的副标题化合物 (9.5g, 90%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.35-2.43 (1H, m), 5.67-5.64 (1H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.77-3.87 (1H, m), 4.28-4.63 (2H, m), 6.77-6.86 (1H, m); ^{19}F NMR (346 MHz, CDCl_3) (质子去偶) δ -139.95, -139.97, -140.00, -140.03, -140.05, -140.08, -140.11, -140.13, -157.15, -157.18, -157.21, -157.23, -157.27, -157.29.

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸叔丁酯



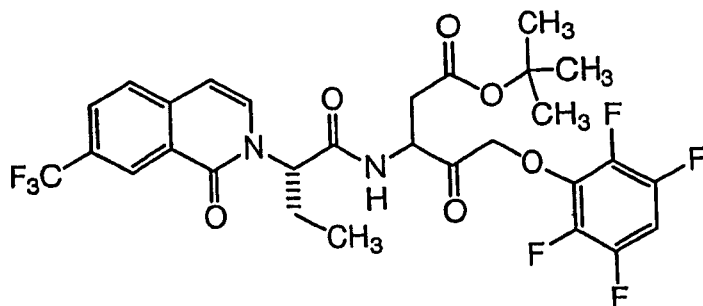
标题化合物是按照与方法 F-G 描述那些类似的过程, 使用 (S)-2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酸 (按照方法 A-E 所述制备的) 和 (3S)-3-氨基-4-羟基-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸叔丁酯 (按照方法 H-J 所述制备的) 制备的。分离得到白色固体产物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.99 (3H, t), 1.33 (9H, s), 1.98-2.03 (1H, m), 2.26-2.33 (1H, m), 2.70 (1H, dd), 2.91 (1H, dd), 4.83-4.88 (1H, m), 5.05 (1H, d), 5.15 (1H, d), 5.47

(1H, t), 6.57 (1H, d), 6.76-6.81 (1H, m), 7.25 (1H, d),
7.31 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 8.36 (1H,
s); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) (质子去偶) δ -139.86,
-139.88, -139.92, -139.94, -157.09, -157.12, -157.15 和
-157.17; ES(-) 597.3.

实施例 7

S-3-[2-(7-三氟甲基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸

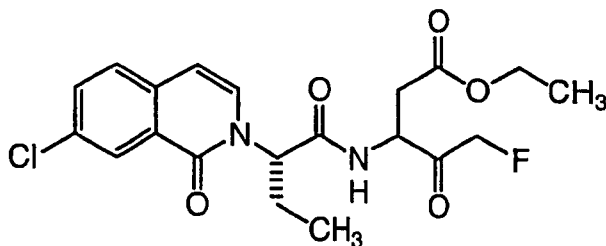


该化合物是使用与 A-G 类似方法制备的，并分离得到白色固体。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.00 (3H, t), 1.40 (9H, s), 2.00-
2.50 (2H, 2m), 2.70-3.05 (2H, 2m), 4.95 (1H, m, CH), 5.10
(2H, dd), 5.55 (1H, t), 6.65 (1H, d), 6.80 (1H, m), 7.35
(1H, d), 7.65 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.70 (1H, s); ^{19}F NMR
(376MHz, CDCl_3) (质子去偶) δ -62.88, -139.85,
-157.13; ES(+) 633.3, ES(-) 631.3

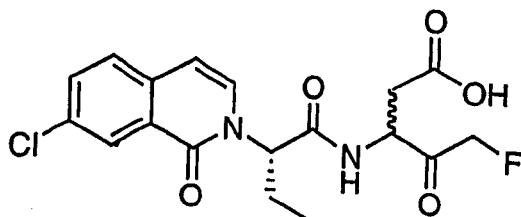
实施例 8

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸乙酯



方法 K:

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸

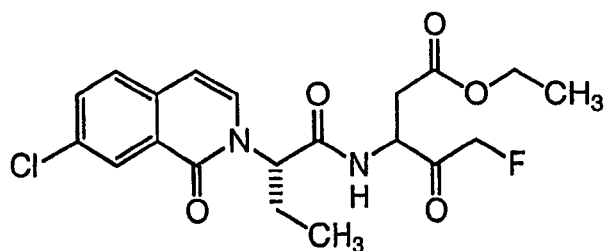


将 S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸叔丁酯(10g)的二氯甲烷(500mL)溶液冷却至 0℃。逐渐加入三氟醋酸(120mL)并在 0℃下搅拌所得混合物 1 小时,然后在 2 小时内温热至室温。然后减压浓缩该混合物并将剩余物再次溶于二氯甲烷中。重复该过程若干次,从而除去过量的三氟醋酸。然后真空干燥该固体至恒重。分离得到白色固体产物(8.5g; 97%); IR(固体) 1782.7, 1741.7, 1644.4, 1593.2, 1536.8, 1209.1, 1168.1, 1055.5, 840.4 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 0.82 (3H, m), 1.81-2.25 (2H, m), 2.25-3.11 (2H, m), 4.15-5.60 (4H, m), 6.70 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.78 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.35-9.00 (1H, brm); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.6, 23.0, 24.0, 24.6, 32.9, 34.6, 34.7, 47.7, 52.2, 52.3, 58.2, 58.23, 58.7, 59.1, 83.4, 83.5, 85.2, 85.3, 103.9, 104.5, 104.7, 104.8, 126.5, 126.6, 128.8, 131.3, 131.4, 131., 133.1, 135.7, 135.73, 160.8, 170.2, 170.3, 170.4, 172.0, 173.1, 202.6, 202.7; ^{19}F NMR (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -226.70, -226.75, -227.51, -230.5, -231.16, -232.61, -232.67, -233.37; ES(+) 397.2, ES(-) 395.3.

方法 L:

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸乙酯

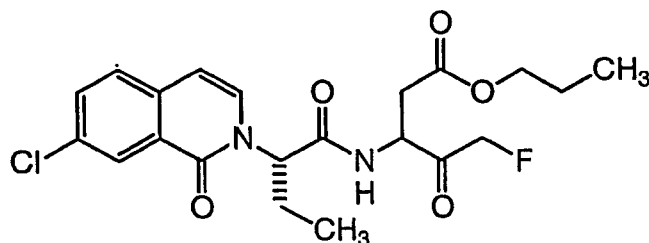


在氮气下将 S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸(100mg)的二氯甲烷(1mL)溶液冷却至 0℃。一次加入 N,N'-羰基二咪唑(42mg),并在℃搅拌反应 20 分钟,然后在 30 分钟内温热至室温。加入乙醇(60mg)的二氯甲烷(0.2mL)溶液,室温搅拌反应 18 小时,然后真空浓缩。通过柱色谱(30%醋酸乙酯/己烷-50%醋酸乙酯/己烷)纯化剩余物,得到粘油状的标题化合物(65mg,61%);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85-1.01 (3H, m), 1.05-1.30 (3H, m), 1.95 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.72-3.09 (2H, m), 3.90-4.18 (2H, m), 4.80-5.30 (3H, m), 5.56 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.15-7.85 (4H, m), 8.21 (1H, m); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -231.74, -232.08; ES(+) 425.2, ES(-) 423.3.

实施例 9

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸丙酯

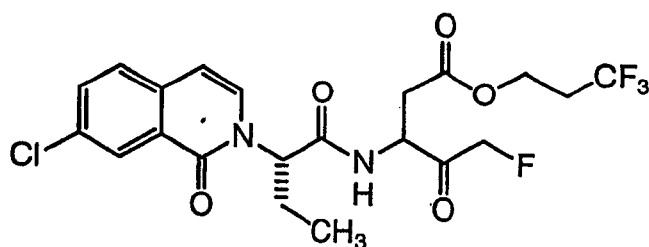


它是使用与方法 L 所述相似的过程制备的。分离得到粘油状产物(51%);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.75-1.05 (6H, m), 1.35-1.65 (2H, m), 1.95 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.75-3.09 (2H, m), 3.80-4.05 (2H, m), 4.89-5.30 (3H, m), 5.52 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.15-7.80 (4H, m), 8.25 (1H, m); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -231.74, -232.08; ES(+) 439.3, ES(-) 437.3.

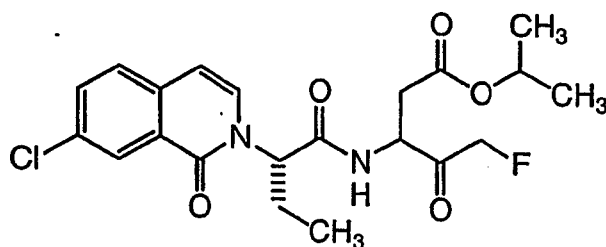
实施例 10

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧

代-戊酸 3,3,3-三氟丙酯

它是使用与方法 L 所述相似的过程制备的。分离得到粘油状产物 (32%);

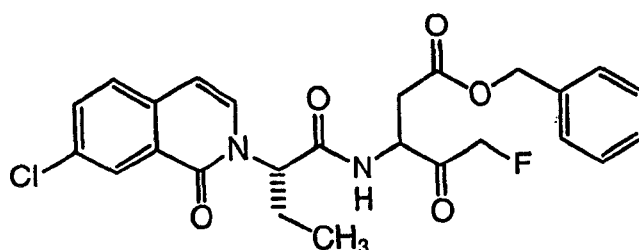
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (3H, m), 1.98 (1H, m), 2.13-2.52 (3H, m), 2.80-3.09 (2H, m), 4.09-4.30 (2H, m), 4.75-5.21 (3H, m), 5.50 (1H, m), 6.61 (1H, m), 7.15-7.82 (4H, m), 8.26 (1H, m); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -231.76, -231.80, -65.49, -65.54; ES(+) 493.2, ES(-) 491.2.

实施例 11S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸异丙酯

它是使用与方法 L 所述相似的过程制备的。分离得到粘油状产物 (27%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (3H, m), 1.05-1.35 (6H, m), 1.98 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.72-3.05 (2H, m), 4.75-5.30 (4H, m), 5.50 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.15-7.70 (4H, m), 8.25 (1H, m); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -231.76, -232.12; ES(+) 439.2, ES(-) 437.3.

实施例 12S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸苯甲酯

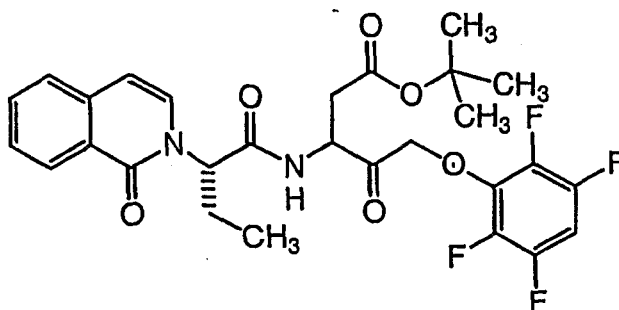


它是使用与方法 L 所述相似的过程制备的。分离得到粘油状产物 (53%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82-1.00 (3H, m), 1.95 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.82-3.09 (2H, m), 4.80-5.28 (5H, m), 5.55 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.15-7.60 (8H, m), 7.68-7.85 (1H, m), 8.20 (1H, m); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -231.62, -231.89; ES(+) 487.2, ES(-) 485.3.

实施例 13

(S, S)-3-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2, 3, 5, 6-四氟苯氧基)-戊酸叔丁酯



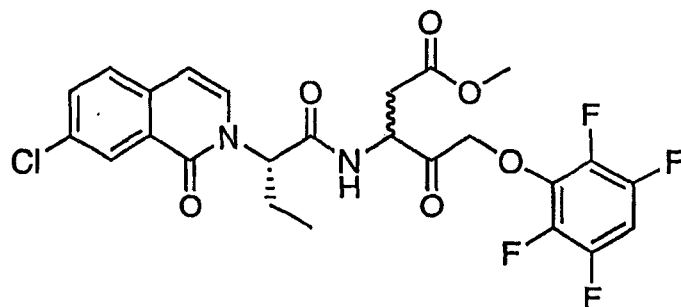
该化合物是按照与方法 F-G 所述那些类似的过程,使用 (S)-2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酸(使用与方法 A-E 所述那些类似的过程从 2-甲酰基苯甲酸制备的)和 (3S)-3-氨基-4-羟基-5-(2, 3, 5, 6-四氟苯氧基)-戊酸叔丁酯(按照方法 H-J 所述制备的)制备的。分离得到的该化合物为白色固体。该化合物是使用与 A-G 类似的方法制备的,并分离得到白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, t), 1.30 (9H, s), 1.98-2.02 (1H, m), 2.26-2.32 (1H, m), 2.68 (1H, dd), 2.90 (1H, dd), 4.83-4.88 (1H, m), 5.06 (1H, d), 5.15 (1H, d), 5.50

(1H, t), 6.60 (1H, d), 6.75-6.82 (1H, m), 7.23 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.49-7.55 (1H, m), 7.68 (1H, t), 8.41 (1H, d); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) (质子去偶) δ -139.94, -139.97, -140.0, -140.02. -157.06, -157.09, -157.12, -157.14; ; ES(+) 565.3, ES(-) 563.3.

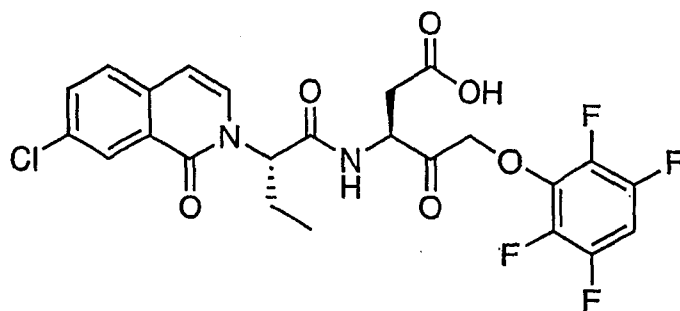
实施例 14

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸甲酯



方法 M:

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸

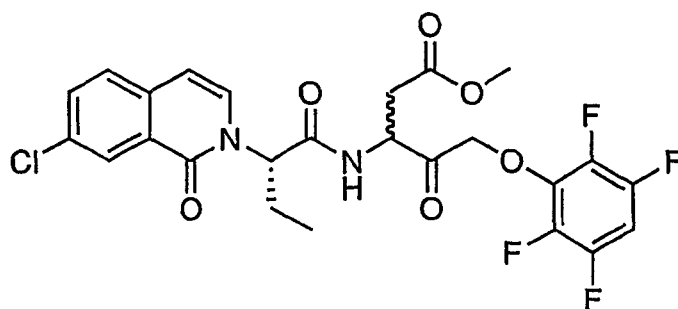


将 S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸叔丁酯 (7.4g) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液冷却至 0℃。加入 50%三氟醋酸的二氯甲烷 (100mL) 溶液, 0℃ 搅拌所得混合物 1 小时, 然后在 2 小时内温热至室温。然后减压浓缩所得混合物并将剩余物再次溶于二氯甲烷中。重复该过程若干次, 从而除去过量的三氟醋酸。然后真空干燥该固体至恒重。分离得到白色固体产

物 (6.1g, 94%); IR (固体) 1639.3, 1618.8, 1593.2, 1516.4, 1485.6, 1219.4, 1168.1, 1106.7, 932.6, 830.2 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 0.80 (3H, t), 1.94-2.12 (2H, m), 2.55-2.61 (1H, m), 2.74-2.80 (1H, m), 4.58-4.63 (1H, m), 5.12-5.76 (3H, m), 6.70 (1H, d), 7.51-7.78 (4H, m), 8.11-8.12 (1H, m), 8.60-8.95 (1H, 3d); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) δ 23.85, 24.52, 32.99, 34.67, 47.87, 52.81, 55.26, 58.25, 58.91, 74.43, 75.65, 100.10, 100.34, 100.58, 101.05, 101.29, 104.65, 126.51, 136.61, 131.31, 131.40, 133.04, 135.64, 135.68, 139.03, 139.18, 141.47, 141.62, 144.68, 144.80, 144.90, 147.10, 147.19, 160.78, 170.45, 172.07, 173.02, 202.2; ^{19}F NMR (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -140.57, -140.60, -140.64, -140.66, -141.00, -141.03, -141.06, -141.09, -156.78, -156.80, -156.84, -156.86, -156.96, -156.98, -157.02, -157.04; ES(+) 543.2, ES(-) 541.3.

方法 N:

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸甲酯



在氮气下, 将 S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸 (100mg) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液冷却至 0°C 。一次加入 N,N'-羰基二咪唑 (35mg) 并在 0°C 下搅拌反应 20 分钟, 然后在 30 分钟内温热至室温。加入甲醇 (29mg) 的二氯甲烷 (0.2mL) 溶液, 室温搅拌反应 18 小时, 然后真空浓缩。通过柱色谱

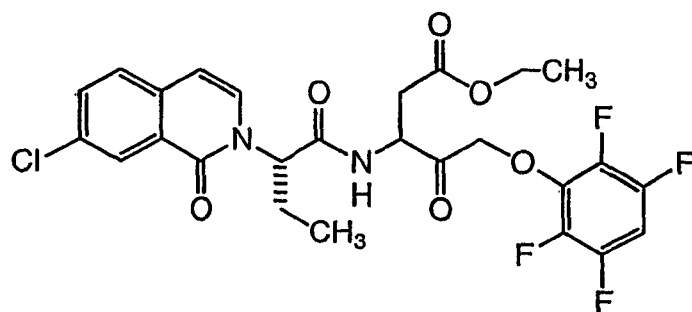
(20%醋酸乙酯/己烷)纯化剩余物, 得到白色固体的标题化合物(42mg, 41%); IR(固体) 3294.6, 3075.4, 2946.7, 1731.6, 1641.1, 1622.0, 1588.7, 1512.4, 1483.8, 1436.2, 1369.5, 1331.3, 1274.2, 1217.0, 1169.3, 1102.6, 940.6, 902.5, 831.0, 783.4, 707.1, 688.1;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96-1.00

(3H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.81-2.87 (1H, m), 2.97-3.15 (1H, 2dd), 3.57 & 3.70 (3H, 2s), 4.74-5.10 (3H, m), 5.43-5.49 (1H, 2t), 6.58 (1H, 2d), 6.71-82 (1H, m), 7.25 (1H, 2d), 7.30-7.51 (2H, m), 7.62 (1H, 2d), 8.37 (1H, 2d); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -139.73, -139.75, -139.76, -139.79, -139.80, -139.81, -139.82, -157.12, -157.14, -157.18, -157.20, -157.23, -157.26, -157.29; ES(+) 557.2, ES(-) 555.3.

实施例 15

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸乙酯



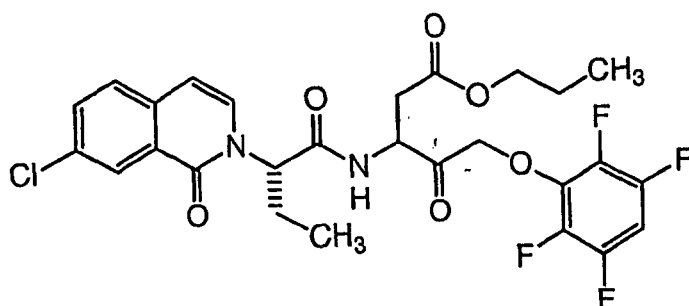
它是使用与方法N所述相似的过程, 从S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸制备的。分离得到白色固体产物(41%); IR(固体) 3289.8, 3056.3, 2937.2, 1731.6, 1645.9, 1612.5, 1588.7, 1517.2, 1483.8, 1431.4, 1369.5, 1269.4, 1174.1, 1102.6, 1031.1, 940.6, 893.0, 831.0, 711.9, 683.3;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 0.96-1.01 (3H, m), 1.71 & 1.26 (3H, 2t), 1.92-2.08 (1H, m), 2.21-2.32 (1H, m), 2.79-2.83 (1H, m), 2.94-3.12 (1H, 2dd), 4.02 & 4.15 (2H, 2q), 4.72-5.06 (3H, m), 5.41-5.48 (1H, 2t), 6.58 (1H, 2d), 6.69-6.83 (1H, m), 7.24-7.31 (1.5 H, m), 7.46-7.51 (1.5H, m), 7.62 (1H, 2d), 8.37 (1H, 2d); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -139.75, -139.77, -139.80, -139.80, -139.83, -139.86, -157.08, -157.10, -157.14, -157.16, -157.18, -157.21, -157.24, -157.26; ES(+) 571.2, ES(-) 569.4.

实施例 16

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸丙酯

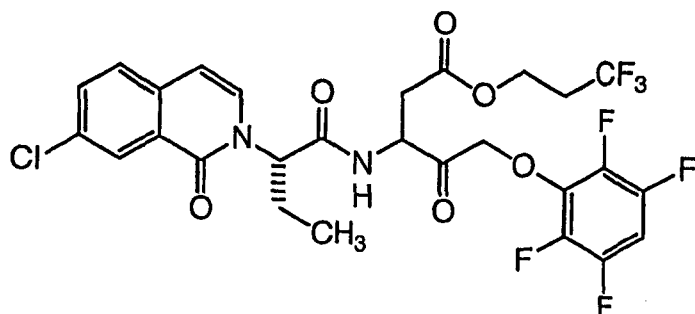


它是使用与方法 N 所述相似的过程,从 S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸制备的。分离得到白色固体产物 (74%); IR(固体) 3298.4, 2965.6, 2940.0, 2868.3, 1731.4, 1654.6, 1623.9, 1598.3, 1511.2, 1485.6, 1270.6, 1168.1, 1101.6, 937.7, 819.9, 717.5;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84-1.00 (6H, m), 1.53-1.65 (2H, 2q), 1.95-2.03 (1H, m), 2.26-2.32 (1H, m), 2.79-2.84 (1H, m), 2.96-3.14 (1H, 2dd), 3.91 & 4.05 (2H, 2t), 4.75-5.12 (3H, m), 5.41-5.46 (1H, 2t), 6.58 (1H, 2d), 6.70-6.82 (1H, m), 7.25 (1H, 2d), 7.30-7.50 (2H, m), 7.62 (1H, 2d), 8.36 (1H, 2d); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -139.76, -139.78, -139.80, -139.82, -139.84, -139.86, -157.06, -157.08, -157.12, -157.14, -157.17, -157.19, -157.23, -157.25; ES(+) 585.2, ES(-) 583.3.

实施例 17

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸 3,3,3-三氟-丙酯

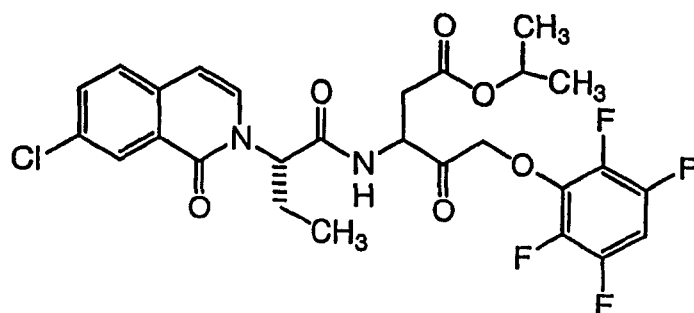


它是使用与方法 N 所述类似的过程,从 S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸制备的。分离得到白色固体产物 (39%); IR (固体) 3303.6, 2965.6, 2929.7, 1746.8, 1644.4, 1618.8, 1593.2, 1516.4, 1490.8, 1367.9, 1255.2, 1157.9, 1137.4, 1106.7, 1009.4, 942.8, 835.3, 712.4;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96-1.01 (3H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 2.19-2.62 (3H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 2.95-3.14 (1H, 2dd), 4.20 & 4.32 (2H, 2t), 4.72-5.09 (3H, m), 5.40-5.45 (1H, 2t), 6.58 (1H, 2d), 6.70-6.81 (1H, m), 7.25 (1H, 2d), 7.34-7.51 (2H, m), 7.62 (1H, 2d), 8.36 (1H, 2d); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -64.49, -65.53, -139.67 -139.69, -139.73, -139.75; -157.17, -157.20, -157.23, -157.25, -157.28, -157.31, -157.33; ES(+) 639.4, ES(-) 637.6.

实施例 18

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸异丙酯

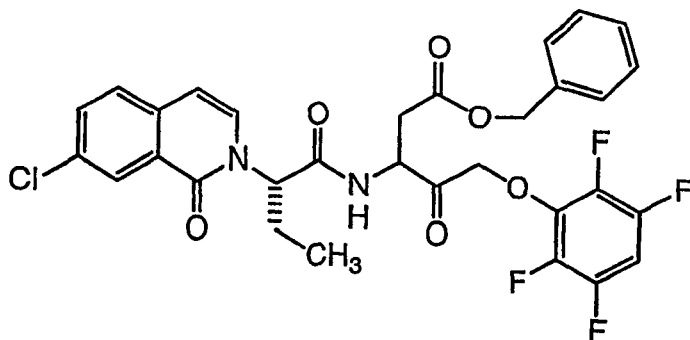


它是使用与方法N所述类似的过程,从S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸制备的。分离得到白色固体产物(33%); IR(固体)3283.1, 2980.9, 2929.7, 2878.5, 1731.4, 1654.6, 1618.8, 1598.3, 1511.2, 1485.6, 1373.0, 1332.0, 1275.7, 1214.2, 1173.3, 1111.8, 978.7, 937.7, 901.9, 825.0, 712.4;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96-1.00 (3H, m), 1.13-1.17 (3H, m), 1.24 (3H, d), 1.98-2.06 (1H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 2.73-2.78 (1H, m), 2.81-3.12 (1H, 2dd), 4.73-5.12 (4H, m), 5.41-5.47 (1H, dt), 6.58 (1H, 2d), 6.72-6.84 (1H, m), 7.25 (1H, 2d), 7.31-7.50 (2H, m), 7.62 (1H, 2d), 8.37 (1H, 2d); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -139.75, -139.78, -139.80, -139.81, -139.82, -139.84, -139.86, -139.88, -157.04, -157.06, -157.10, -157.12, -157.16, -157.18, -157.21, -157.24; ES(+) 585.2, ES(-) 583.3.

实施例 19

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸苯甲酯

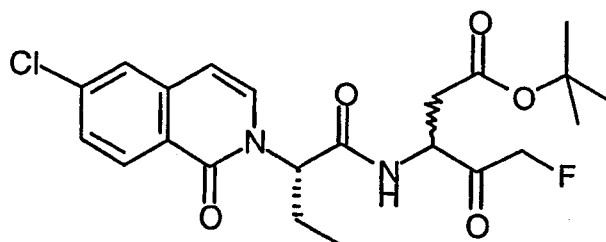


它是使用与方法 N 所述类似的过程从 S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸制备的。分离得到白色固体产物 (36%); IR (固体) 3285.1, 3061.1, 2951.5, 1736.4, 1650.6, 1626.8, 1593.4, 1512.4, 1488.6, 1388.3, 1280.8, 1174.1, 1102.6, 937.7, 835.3, 748.2;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.93-1.00 (3H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 2.86-2.92 (1H, m), 2.99-3.19 (1H, 2dd), 4.74-5.14 (5H, m), 5.40-5.44 (1H, 2t), 6.57 (1H, 2d), 6.70-6.84 (1H, m), 7.23 (1H, d), 7.34-7.49 (7H, m), 7.61-7.63 (1H, m), 8.38 (1H, 2d); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -139.72, -139.74, -139.78, -139.81, -139.83, -157.06, -157.08, -157.12, -157.14, -157.18, -157.20, -157.23, -157.26; ES(+) 633.4, ES(-) 631.6.

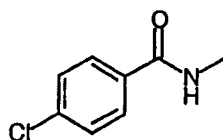
实施例 20

S-3-[2-(6-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸叔丁酯



方法 0:

4-氯-N-甲基-苯甲酰胺



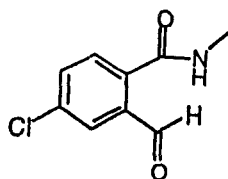
向 4-氯苯甲酰氯 (4.50g) 的二氯甲烷 (10mL) 0°C 溶液中滴加 8M 甲胺的乙醇溶液。搅拌该溶液 16 小时, 然后蒸发至干。用饱和碳酸氢钠溶液 (10ml) 稀释该剩余物并用醋酸乙酯萃取三次 (3x20mL), 用盐水

(10mL)洗涤有机相,干燥(MgSO₄)并真空浓缩,得到白色固体的副标题化合物(4.33g; 97%):

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.00 (3H, s), 7.40 (1H, brs) 7.40 (1H, d), 7.70 (1H, d).

方法 P:

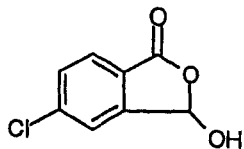
2-甲酰基-4-氯-N-甲基苯甲酰胺



向 4-氯-N-甲基-苯甲酰胺(3.1g)的 THF(30mL)溶液中加入正-丁基锂(30.1mL 2.5M 己烷溶液)并回流该溶液 45 分钟。然后冷却该溶液至 0℃并在 2 分钟内滴加 N-甲基甲酰苯胺(9.27mL)。然后回流该溶液 2 小时,冷却至室温,加水(80mL)并用 2M HCl 酸化该溶液至 pH 1。用醋酸乙酯萃取该溶液 3 次(3x50mL),用盐水(20mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过快速色谱在硅胶上纯化所得的棕色油,得到淡黄色固体的副标题产物(2.13g; 59%); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.90 (3H, s), 4.25 (1H, d) 5.60 (1H, d), 7.35 (2H, s), 7.60 (1H, s).

方法 Q:

2-甲酰基-4-氯苯甲酸

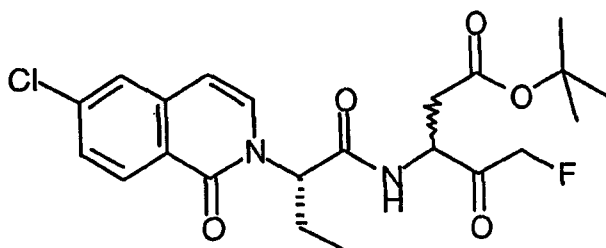


回流加热 2-甲酰基-4-氯-N-甲基苯甲酰胺(3.19g)和 10M 盐酸(30ml)的混合物 18 小时。冷却该混合物并用饱和碳酸氢钠溶液碱化。然后用醋酸乙酯洗涤该溶液,用 2M 盐酸酸化。用醋酸乙酯萃取该产物并用硫酸镁干燥合并的萃取液。然后将溶液过滤并浓缩。得到黄色固

体的 2-甲酰基-4-氯苯甲酸 (2.22g, 75%);

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.65 (0.5H, brs),
7.50 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.85 (0.5H, brm), 8.05 (1H,
m).

S-3-[2-(6-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸叔丁酯



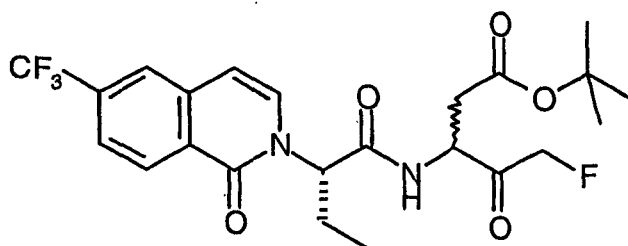
它是使用与方法 A-G 所述那些类似的过程, 从 2-甲酰基-4-氯苯甲酸 (按照方法 O-Q 所述制备的) 制备的。通过制备型 HPLC 分离得到的标题化合物为白色固体;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ
0.97 (3H, m), 1.90-2.31 (2H, m), 2.65-3.30 (2H, m), 4.20-
5.75 (4H, m), 6.65 (1H, m), 7.40-7.60 (3H, m), 8.29 (1H,
m), 9.20 (1H, br); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) (质子

去偶) δ -229.80, -232.07, -232.43, -232.58, -232.78;
MS ES (-) 395.26 (M-H).

实施例 21

S-3-[2-(6-三氟甲基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-5-氟-4-氧代-戊酸叔丁酯



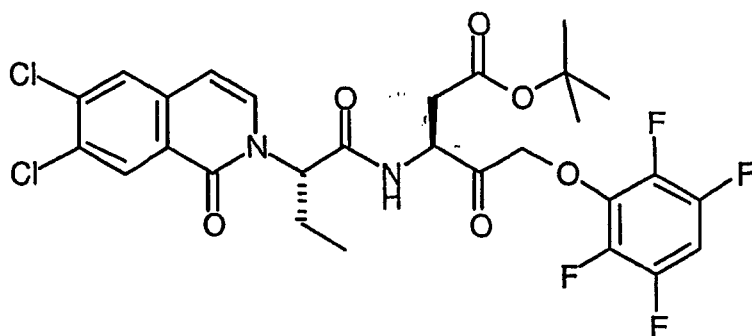
上述化合物是使用与方法 A-G 所述那些类似的过程, 从 2-甲酰基-4-三氟甲基苯甲酸 (使用与方法 O-Q 所述那些类似的方法从 4-三氟甲

基苯甲酸制备的)制备的。分离得到白色固体的标题化合物(95%, 最后一步);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (3H, m), 1.90-2.30 (2H, m), 2.60-3.50 (2H, m), 4.20-5.75 (4H, m), 6.80 (1H, m), 7.50-7.90 (3H, m), 7.92 (1H, m), 8.40-8.60 (1H, m); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, d_6 -DMSO) (质子去偶) δ -63.60, -63.61, -63.65, -231.67, -231.80, -232.06, -232.18; MS ES(+) 431.26 (M+H).

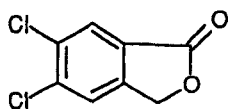
实施例 22

(S,S)-3-[2-(6,7-二氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸叔丁酯



方法 R:

5,6-二氯-3H-异苯并呋喃-1-酮

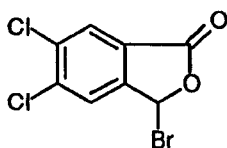


0°C 氮气下, 在 1 小时内将 NaBH_4 (5.2g) 按小份儿加入到 4,5-二氯邻苯二甲酸酐 (20g) 的无水 DMF (100mL) 搅拌溶液中。将反应物温热至室温 2 小时, 并倾倒在冰/1M HCl 中。过滤收集所得白色沉淀 (4,5-二氯-2-羟甲基苯甲酸) 并真空干燥。将该沉淀悬浮于含催化的 pTSA 的甲苯 (200mL) 中并在 Dean-Stark 条件下 (沉淀经加热溶解) 加热回流 18

小时。将反应物冷却至室温并过滤收集所得白色沉淀，得到白色固体的副标题化合物(14.0g, 75%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 5.40 (2H, s), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, s).

方法 S:

3-溴-5,6-二氯-3H-异苯并呋喃-1-酮

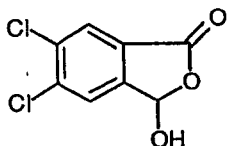


将 5,6-二氯-3H-异苯并呋喃-1-酮(1.45g)、N-溴琥珀酰亚胺(1.27g)和催化的苯甲酰过氧化物的氯仿(30mL)混悬液加热回流 1 小时。冷却后，用水、盐水洗涤该反应混合物，干燥(硫酸镁)，过滤并浓缩，得到白色固体的副标题化合物(1.82g, 91%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.03 (1H, s).

方法 T:

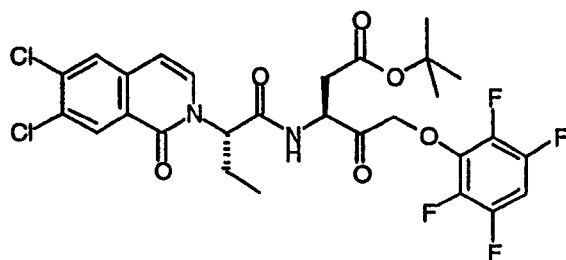
4,5-二氯-2-甲酰基-苯甲酸



将 3-溴-5,6-二氯-3H-异苯并呋喃-1-酮(2.0g)在 5% HCl 水溶液(10mL)和 80%二噁烷水溶液(25mL)中的混悬液加热回流 2 小时。除去溶剂并将所得剩余物再次溶于醋酸乙酯中，干燥(硫酸镁)并浓缩。将所得黄色固体从 DCM /己烷中再结晶出来，得到白色固体的副标题化合物(1.13g, 73%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.66 (0.84H, s), 7.95 (0.16H, s), 8.05 (0.84H), 8.12 (0.16H, s), 8.14 (0.84H, s), 8.41 (0.84H), 10.41 (0.16H, s), 11.07 (0.16 H, brs).

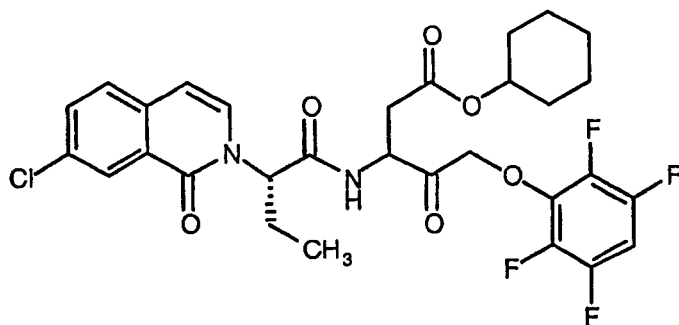
(S,S)-3-[2-(6,7-二氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氯苯氧基)-戊酸叔丁酯



该化合物是按照与方法 F-G 所述那些类似的过程，使用 (S)-2-(6,7-二氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酸(使用与方法 A-E 描述那些类似的过程从 4,5-二氯-2-甲酰基-苯甲酸[按照方法 R-T 所述制备的]合成的)和 (3S)-3-氨基-4-羟基-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸叔丁酯(按照方法 H-J 所述制备的)制备的。分离得到白色固体的标题化合物(94%，最后一步)；IR(固体)1784.5, 1734.7, 1650.1, 1610.2, 1585.4, 1515.7, 1490.8, 1426.0, 1216.9, 1172.1, 1092.5, 933.1 cm^{-1} ； ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 0.80 (3H, t), 1.90-1.98 (1H, m), 2.04-2.12 (1H, m), 2.55-2.79 (2H, m), 4.56-4.71 (1H, m), 5.08-5.41 (3H, m), 6.67 (1H, d), 7.56-7.59 (2H, m), 8.07 (1H, brs), 8.25 (1H, d), 8.85-8.95 (1H, 2 x d), 12.73 (1H, brs)； ^{19}F NMR (376 MHz, d_6 -DMSO) (质子去偶) δ -140.93, -140.95, -140.99, -141.01, -141.04, -141.07, -141.10, -156.76, -156.79, -156.82, -156.85, -156.89, -156.91；MS ES (+): 577.14 (M+H)。

实施例 23

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸环己酯

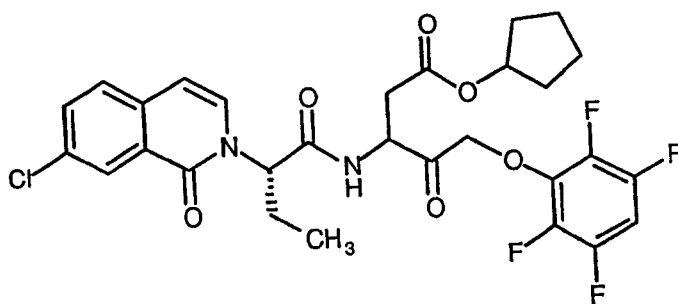


它是使用与方法 N 所述类似的过程制备的。分离得到白色固体产物 (24%); IR (固体) 1639, 1586, 1518, 1485, 832;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96-1.00 (3H, m), 1.22-1.37 (6H, m), 1.51-1.55 (1H, m), 1.66-1.72 (3H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.00 (1H, dd), 2.26-2.34 (1H, m), 2.79 (1H, 2dd), 3.03 (1H, 2dd), 4.73-5.11 (2H, 2dd), 4.89-4.94 (1H, m), 5.45 (1H, dd), 6.57-6.60 (1H, m), 6.71-6.81 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.42-7.50 (2H, m), 7.62 (1H, dd), 8.39 (1H, dd); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -139.74, -139.76, -139.79, -139.80, -139.82, -139.84, -156.96, -156.98, -157.01, -157.04, -157.09, -157.11, -157.15, -157.17; ES (+) 625.1, ES (-) 623.3.

实施例 24

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸环戊酯



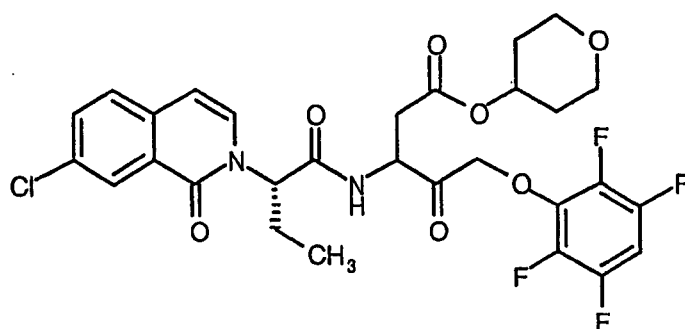
它是使用与方法 N 所述类似的过程制备的。分离得到白色固体产物 (40%); IR (固体) 1639, 1509, 1485, 841;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96-1.01 (3H, m), 1.56-1.89 (9H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 2.27-2.32 (1H, m), 2.76 (1H, 2dd), 3.02 (1H, 2dd), 4.74-5.16 (2H, 2dd), 4.88-4.92 (1H, m), 5.44 (1H, dd), 6.57 (1H, dd), 6.70-6.82 (1H, m), 7.26 (1H, d), 7.41-7.52 (2H, m), 7.73 (1H, dd), 8.37 (1H, dd); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -139.75, -139.77, -139.80, -139.83,

-139.86, -157.01, -157.03, -157.07, -157.09, 157.13,
-157.15, -157.19, -157.21; ES(+) 611.1, ES(-) 609.2.

实施例 25

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸四氢-4H-吡喃-4-醇酯

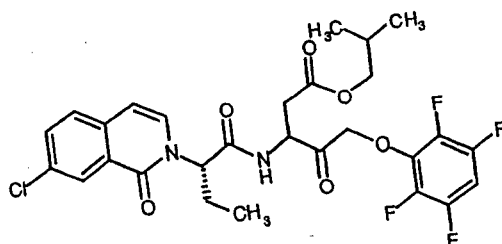


它是使用与方法 N 所述类似的过程制备的。分离得到白色固体产物 (41%); IR (固体) 1644, 1509, 1485, 827; ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96-1.01¹ (3H, m), 1.43-1.91 (4H, m), 1.95-2.03 (1H, m), 2.27-2.35 (1H, m), 2.84 (1H, 2dd), 3.03 (1H, 2dd), 3.41-3.54 (2H, m), 3.78-3.94 (2H, m), 4.77-5.11 (4H, 3m), 5.44 (1H, dd), 6.59 (1H, dd), 6.72-6.85 (1H, m), 7.25 (1H, d), 7.32-7.51 (2H, m), 7.63 (1H, dd), 8.35 (1H, dd); ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -139.68, -139.69, -139.70, -139.72, -139.73, -139.75, -139.76, -157.06, -157.08, -157.12, -157.14, -157.17, -157.19, -157.22, -157.25; ES (+) 627.2, ES (-) 625.3.

实施例 26

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸异丁酯

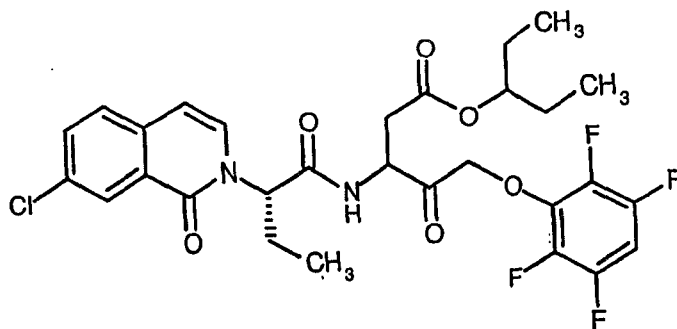


它是使用与方法 N.所述类似的过程制备的。分离得到白色固体产物 (72%); IR(固体) 1644, 1509, 1489, 832; ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84-0.91 (6H, 2dd), 0.92-1.00 (3H, m), 1.79-2.02 (2H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 2.80-2.91 (1H, m), 3.03 (1H, 2dd), 3.73 & 3.87 (2H, 2d), 4.74-5.10 (3H, m), 5.43-5.47 (1H, m), 6.57-6.59 (1H, m), 7.69-7.81 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.44-7.51 (2H, m), 7.62 (1H, dd), 8.39 (1H, dd); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -139.75, -139.78, -139.80, -139.81, -139.83, -139.83, -139.85, -157.04, -157.06, -157.10, -157.12, -157.16, -157.18, -157.22, -157.24; ES(+) 599.2, ES(-) 597.3.

实施例 27

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸 3-戊醇酯



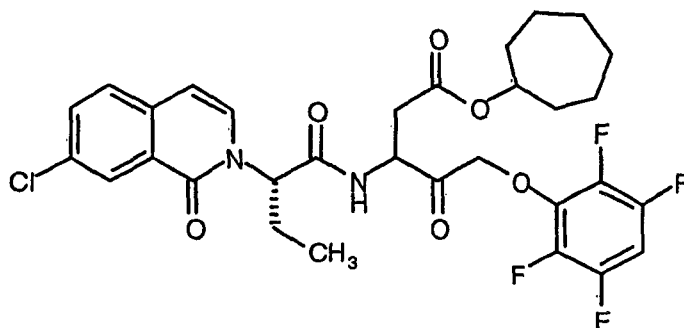
它是使用与方法 N 所述类似的过程制备的。分离得到白色固体产物 (23%); IR(固体) 1644, 1601, 1518, 1485, 832;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.77-0.89 (6H, m), 0.96-0.99 (3H, m), 1.41-1.55 (4H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.81 (1H, 2dd), 3.04 (1H, 2dd), 4.75-5.12 (4H, m), 5.43-5.46 (1H, m), 6.56-6.59 (1H, m), 7.71-7.84 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.32-7.51 (2H, m), 7.61-7.63 (1H,

m), 8.37 (1H, dd); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -139.80, -139.80, -139.82, -139.84, -139.86, -139.88, -139.89, -139.92, -157.02, -157.05, -157.08, -157.10, -157.13, -157.15, -157.18, -157.21; ES(+) 613.1, ES(-) 611.3.

实施例 28

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸环庚醇酯

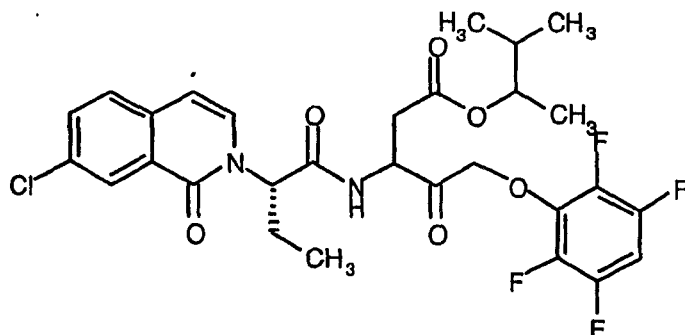


它是使用与方法 N 所述类似的过程制备的。分离得到白色固体产物 (11%); IR (固体) 2936, 1645, 1509, 1489, 1093, 939, 827;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96-1.00 (3H, m), 1.42-1.60 (11H, m), 1.68-1.81 (1H, m), 1.82-1.91 (1H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.26-2.33 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.03 (1H, m), 4.74-4.93 (2H, 2m), 5.09 (1H, dd), 5.45 (1H, dd), 6.57-6.59 (1H, m), 6.71-6.83 (1H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.31-7.45 (1H, m), 7.48-7.50 (1H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 8.38 (1H, dd); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -139.33, -139.36, -139.39, -139.42, -139.76, -139.78, -139.80, -139.81, -139.83, -139.86, -156.64, -156.66, -156.69, -156.71, -156.97, -157.00, -157.03, -157.05, -157.06, -157.10, -157.12, -157.15, -157.18; ES(+) 639.2, ES(-) 637.3.

实施例 29

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸 2-羟基-3-甲基丁醇酯

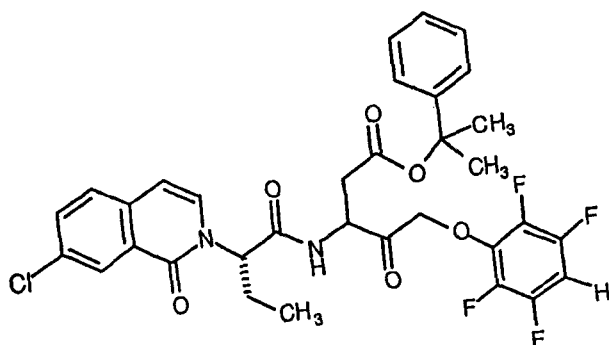


它是使用与方法 N 所述类似的过程制备的。分离得到白色固体产物 (24%); IR (固体) 1731, 1649, 1591, 1514, 1485, 1098, 929, 827;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80 (3H, d), 0.88 (3H, d), 0.96-1.00 (3H, m), 1.07-1.17 (3H, m), 1.63-1.71 (1H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.75-2.87 (1H, m), 2.93-3.12 (1H, m), 4.63-4.95 (3H, m), 5.08 (1H, dd), 5.42-5.46 (1H, m), 6.56-6.59 (1H, m), 6.68-6.82 (1H, m), 7.30 (1H, 2d), 7.41-7.55 (1H, m), 7.63 (1H, d), 8.36 (1H, m); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -139.39, -139.41, -139.43, -139.45, -139.77, -139.79, -139.82, -139.85, -139.87, -156.67, -156.69, -156.71, -156.74, -157.03, -157.05, -157.09, 157.11, -157.14, -157.16, -157.20, -157.22; ES(+) 613.3, ES(-) 611.3.

实施例 30

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸 2-苯基-2-甲基丙醇酯

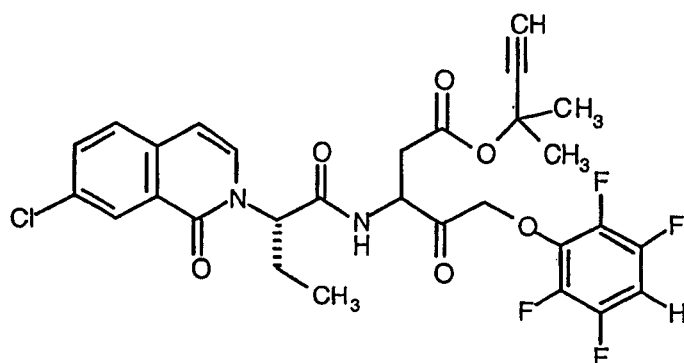


方法 U:

向 S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸 (100mg) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液中加入 2-苯基丙-2-基 2,2,2-三氟亚氨基乙酸酯 (按照 Tetrahedron Letters 1993, 34, 323-326 所述制备的) (103mg) 的环己烷 (2ml) 溶液。室温搅拌所得混合物 3 天, 然后真空浓缩。通过柱色谱 (25%醋酸乙酯/己烷) 纯化剩余物。通过将该化合物在环己烷/二氯甲烷中调成浆而将其进一步纯化。得到白色固体的标题化合物 (65mg, 53%); IR (固体) 1731, 1690, 1654, 1516, 1485; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (3H, t), 1.68 (6H, ds), 1.99 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.82 (1H, dd), 3.05 (1H, dd), 4.85 (1H, m), 5.00 (2H, m), 5.42 (1H, m), 6.56 (1H, d), 6.80 (1H, m), 7.19-7.35 (7H, m), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.38 (1H, m); ES(+) 661.33, ES(-) 659.33.

实施例 31

S-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸 2-甲基-3-丁-2-醇酯



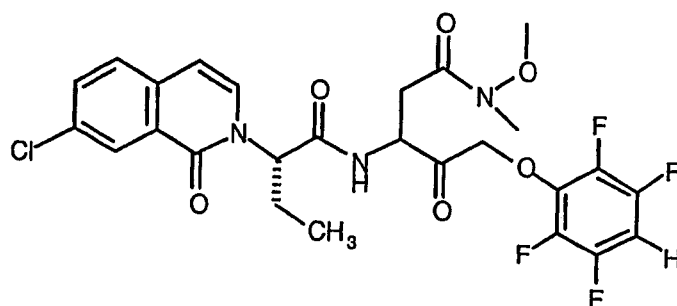
它是使用与方法 U 所述相似的过程制备的 (将催化的三氟化硼二乙醚复合物加入到反应混合物中, 1,1-二甲基丙酰基 2,2,2-三氟亚氨基乙酸酯是按照 J. Org. Chem. 2001, 66, 7568 所述制备的)。分离得到白色固体产物 (30%);

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (3H, m), 1.60 (6H, s), 2.01 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.50 (0.77H, s), 2.59 (0.23H, s), 2.77-3.14 (2H, m), 4.75-5.20 (3H, m), 5.51 (1H, m), 6.60 (1H, d), 6.80 (1H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.65 (1H, d), 8.40 (1H, s); ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -139.76, -139.79, -139.81, -139.82, -139.83, -139.86, -139.89, -157.03, -157.05, -157.09, -157.11, -157.13, -157.16, -157.19, -157.22; ES(+) 609.29, ES(-) 607.26.

实施例 32

(S)-3-[2-(7-氯-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-丁酰氨基]-4-氧代-5-(2,3,5,6-四氟苯氧基)-戊酸甲氧基-甲基-酰胺



它是使用与方法 N 所述类似的过程制备的。分离得到白色固体产物 (67%); IR (固体) 2970, 1645, 1514, 1495, 1093, 997, 943, 836;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.95-1.03

(3H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 2.21-2.32 (1H, m), 2.85 (1H, dd), 3.05 & 3.16 (3H, 2 x s), 3.32 (1H, m), 3.61 & 3.72 (3H, 2s), 4.73-4.98 (2H, 2m), 5.18 (1H, dd), 5.40-5.49 (1H, m), 6.56-6.59 (1H, m), 6.69-6.81 (1H, m), 7.36-7.62 (4H, m), 8.37 (1H, dd); ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -139.99, -140.01, -140.03, -140.04, -140.06, -140.09, -156.94, -156.96, -156.99, -157.02, -157.08, -157.01, -157.13, -157.16; ES(+) 586.2, ES(-) 584.2.

此处引证的文献引入此处作为参考。

虽然我们描述了本发明的很多实施方案，但可以将我们的基础实

施例进行改变，从而提供利用本发明化合物和方法的其它实施方案也是显而易见的。因此，应认识到本发明的范围由后附的权利要求限定，而不是由已经通过上述实施例描述的具体实施方案限定。