(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113195053 B
(45)授权公告日 2024.08.30

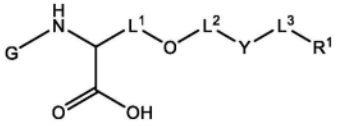
(21)申请号 201980066146.7
(22)申请日 2019.10.08
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113195053 A
(43)申请公布日 2021.07.30
(30)优先权数据
62/742,901 2018.10.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.04.07
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/055252 2019.10.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/076862 EN 2020.04.16
(73)专利权人 普利安特治疗公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 J·查 M·穆诺茨 M·莱利
N·库珀 K·莱夫特里斯
D·J·小摩根斯 T·霍姆
郑亚军
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
专利代理师 杨春刚 黄革生
(51)Int.Cl.
C07D 213/74(2006.01)
C07D 241/06(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
(56)对比文件
WO 2018049068 A1,2018.03.15
审查员 吴凤意
权利要求书19页 说明书236页 附图23页

(54)发明名称

氨基酸化合物和使用方法

(57)摘要

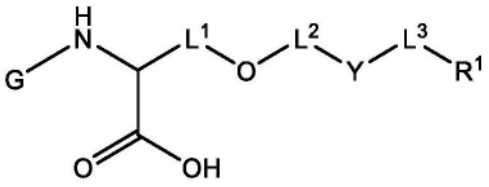
本发明涉及式(I)化合物：



(I)

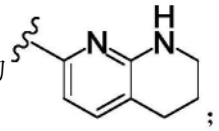
或其盐,其中R^1、G、L^1、L^2、L^3和Y如本文所述。式(I)化合物及其药物组合物为$\alpha_V\beta_1$整合素和$\alpha_V\beta_6$整合素之一者或两者的抑制剂,其可用于治疗纤维化,如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、特发性肺纤维化(IPF)和非特异性间质性肺炎(NSIP)。

1.一种式(I)化合物:

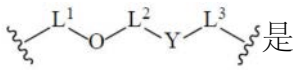
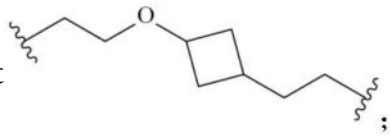


(I)

或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

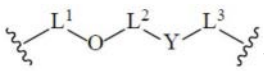
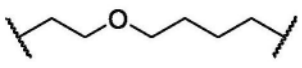
R^1为  ;

G为-C(O)R^2;

(i)  是  ;

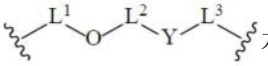
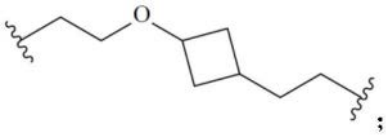
R^2是四氢吡喃基,其中所述四氢吡喃基被1、2或3个独立选择的R^{2c}取代基取代;且

R^{2c}各自独立地是R^4;或

(ii)  是  ;

R^2是苯基,其中所述苯基被1、2或3个独立选择的R^{2d}取代基取代;且

R^{2d}各自独立地是R^4;或

(iii)  是  ;

R^2是吡啶基,其中所述吡啶基被1、2或3个独立选择的R^{2e}取代基取代;且

R^{2e}各自独立地是R^4;

R^4各自独立地为卤素、CN、-NO_2、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-C(=NH)(OR^5)、-C(O)R^5、-C(O)NR^6R^7、-C(O)OR^5、-P(O)(OR^5)(OR^6)、-NR^6R^7、-NR^5C(O)R^6、-NR^5C(O)NR^6R^7、-NR^5C(O)OR^6、-NR^5S(O)R^6、-NR^5S(O)$_2R^6$、-OR^5、-OC(O)R^5、-SR^5、-S(O)R^5、-S(O)NR^6R^7、-S(O)$_2R^5$、-S(O)$_2NR^6R^7$或C_3-C_8环烷基,其中R^4的所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基和C_3-C_8环烷基各自任选且独立地被1、2或3个独立选择的R^{4a}取代基取代;

R^{4a}各自独立地为卤素

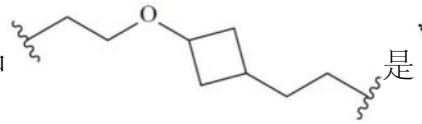
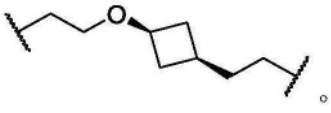
R^5各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或C_3-C_6环烷基,其中R^5的所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基和C_3-C_6环烷基各自任选且独立地被一个或多个独立选择的R^{5a}取代基取代;

R^{5a}各自独立地为卤素、-CN、C_1-C_6烷基或=O,其中C_1-C_6烷基各自任选且独立地被一个或多个独立选自卤素、-OH和=O的取代基取代;

R^6各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或C_3-C_6环烷基,其中R^6的所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基和C_3-C_6环烷基各自任选且独立地被一个或多个独立选自卤素、-CN C_1-C_6烷基和=O的取代基取代,且进一步地其中所述C_1-C_6烷基取代基各自任选且独立

地被一个或多个独立选自卤素、-OH和=O的取代基取代；

R^7各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或C_3-C_6环烷基，其中R^7的所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基和C_3-C_6环烷基各自任选且独立地被一个或多个独立选自卤素、-CN、C_1-C_6烷基和=O的取代基取代，且进一步地其中所述C_1-C_6烷基取代基各自任选且独立地被一个或多个独立选自卤素、-OH和=O的取代基取代；

其中  是  。

2.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^2为四氢吡喃基，其中所述四氢吡喃基被1、2或3个独立选择的R^{2c}取代基取代。

3.根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^{2c}各自独立地为C_1-C_6烷基，其中C_1-C_6烷基各自独立地被3个独立选择的R^{4a}取代基取代。

4.根据权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^{4a}各自独立地是F、Cl、Br或I。

5.根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^2为四氢吡喃-4-基，其中所述四氢吡喃-4-基被1个R^{2c}取代基取代。

6.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^2为苯基，其中所述苯基被2个独立选择的R^{2d}取代基取代。

7.根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^{2d}各自独立地是卤素。

8.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^2为吡啶基，其中所述吡啶基被2或3个独立选择的R^{2e}取代基取代。

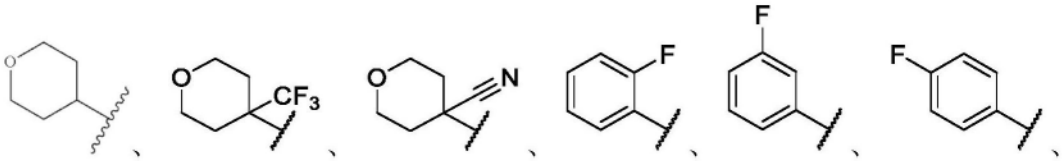
9.根据权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^{2e}各自独立地是卤素或C_1-C_6烷基。

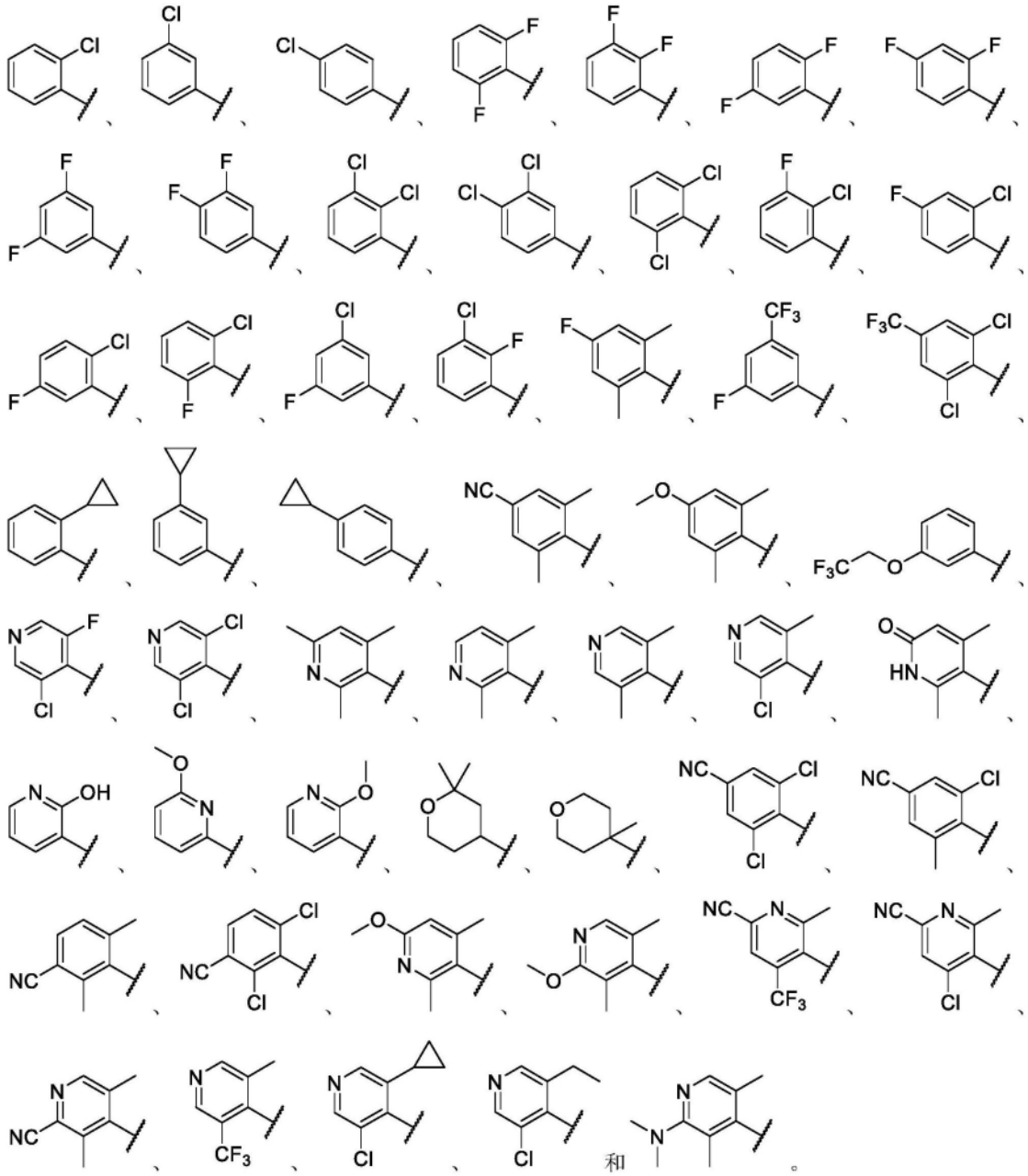
10.根据权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中至少1个R^{2e}取代基为卤素。

11.根据权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中至少2个R^{2e}取代基是独立选择的卤素取代基。

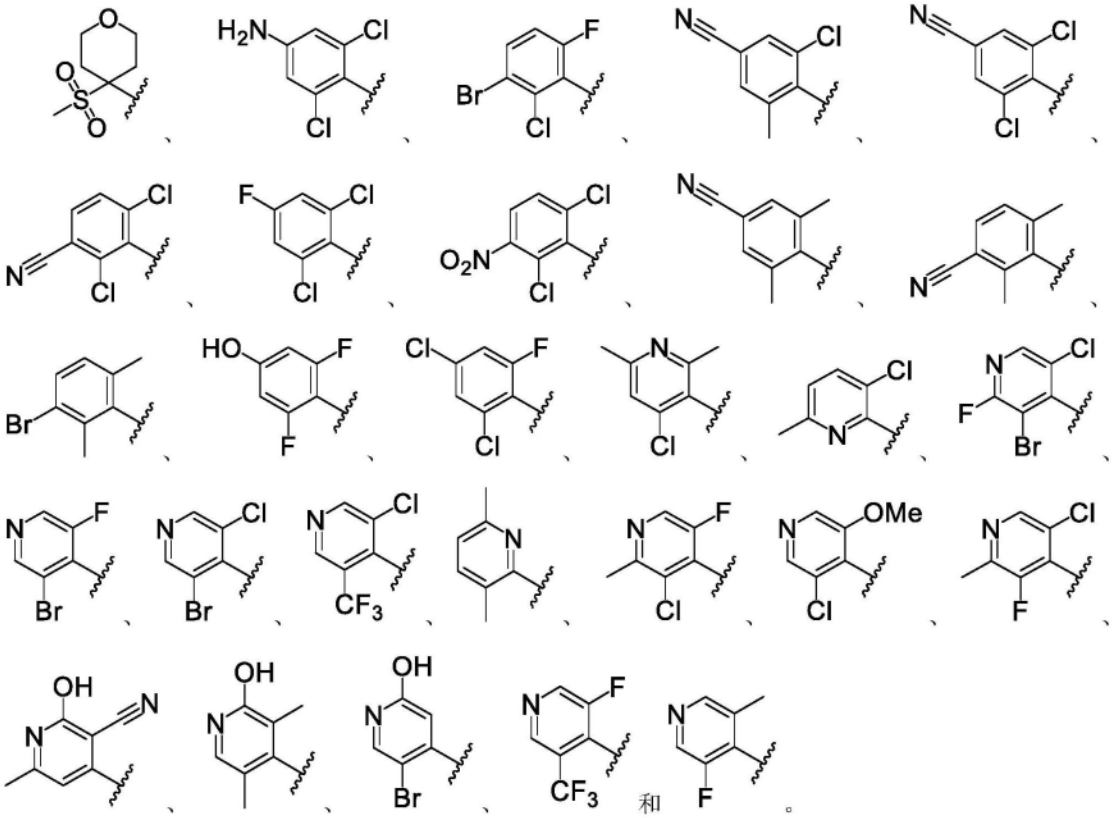
12.根据权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^2为吡啶-4-基，其中所述吡啶-4-基被2或3个独立选择的R^{2e}取代基取代。

13.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^2选自由以下组成的组：

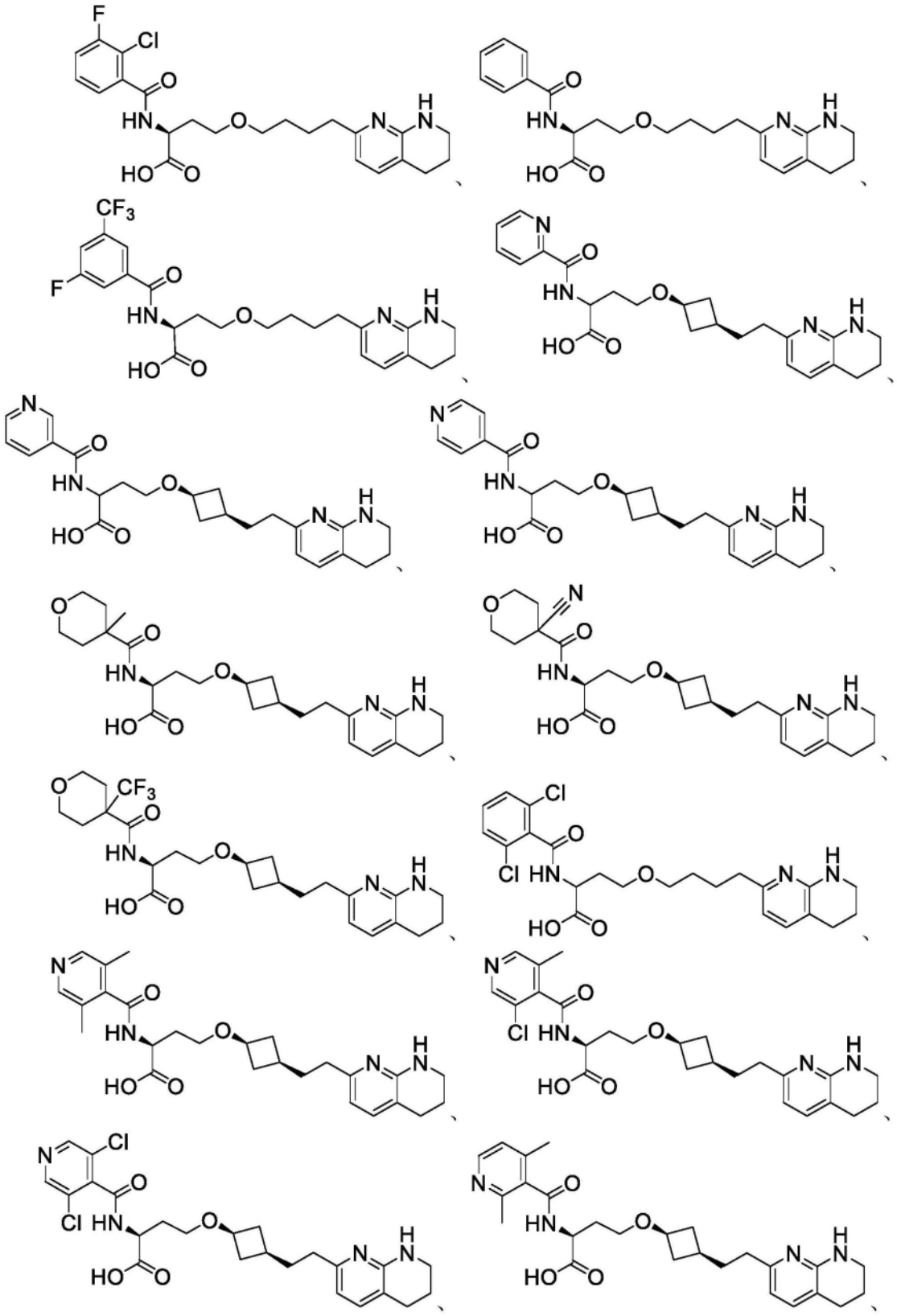


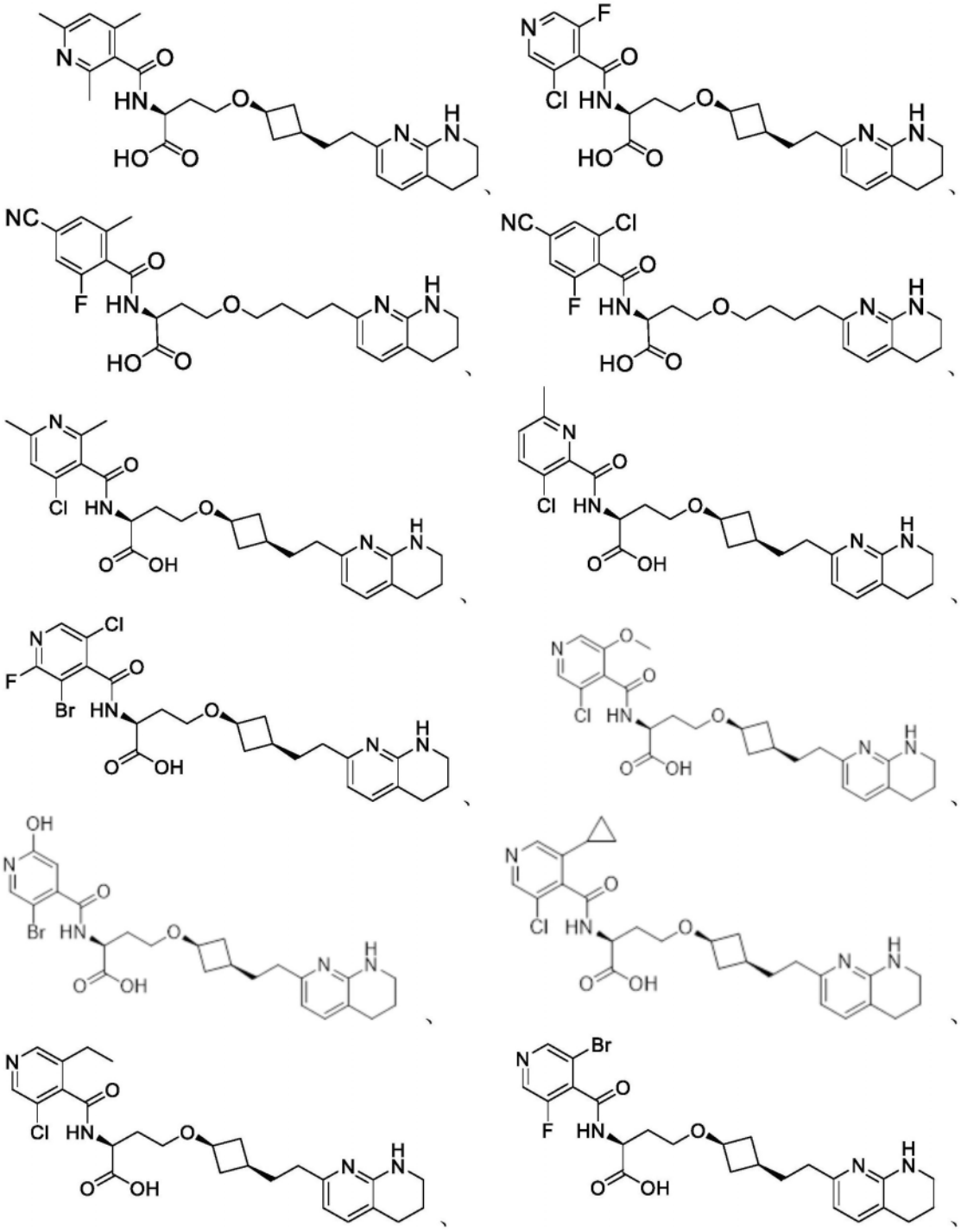


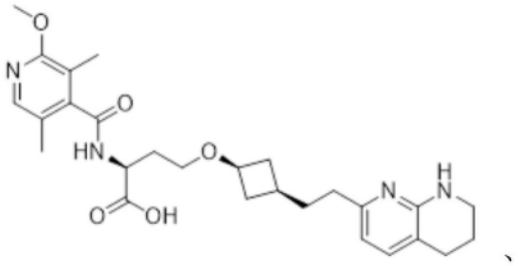
14.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^2选自由以下组成的组:



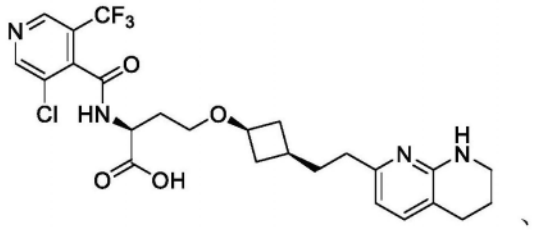
15.一种化合物,其选自由以下组成的组:



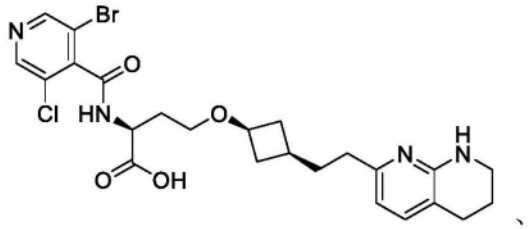




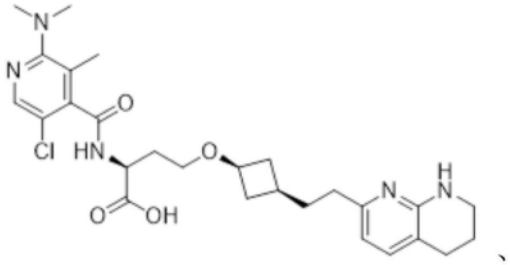
、



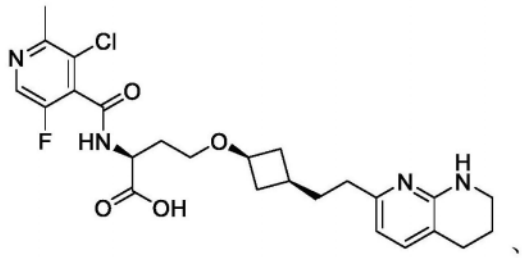
、



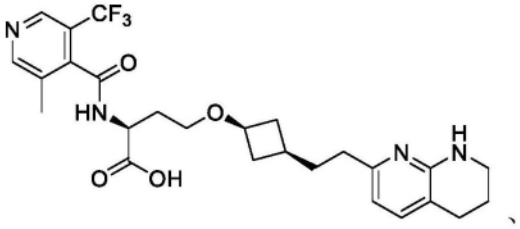
、



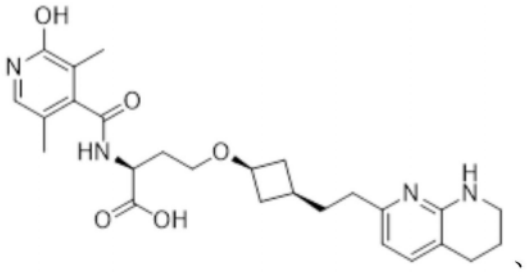
、



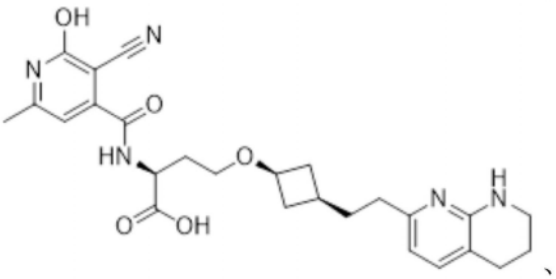
、



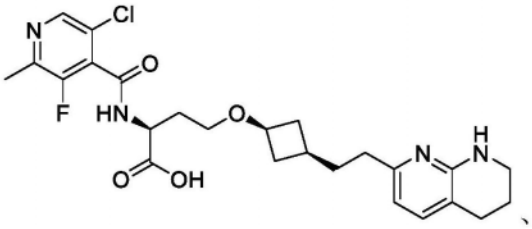
、



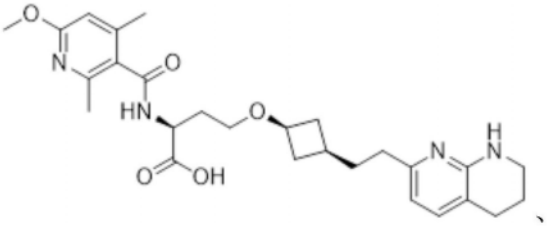
、



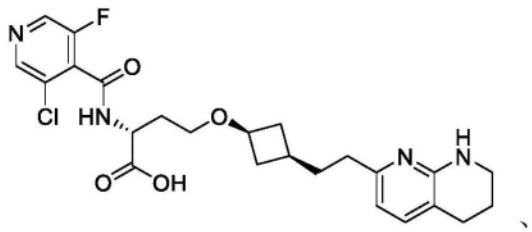
、



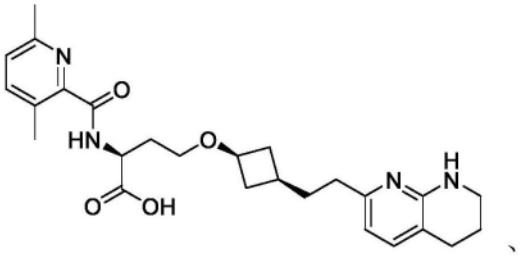
、



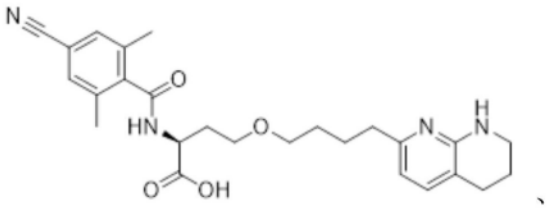
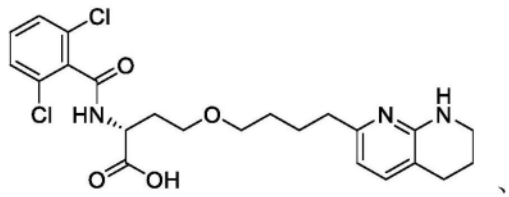
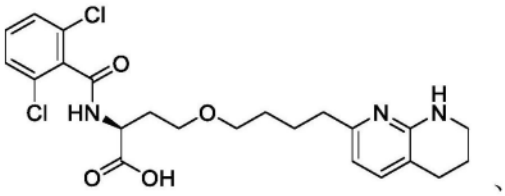
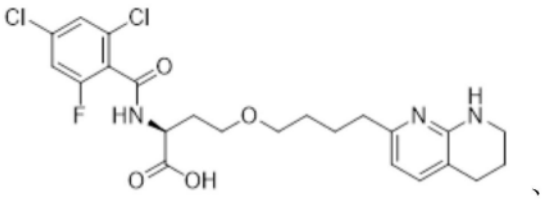
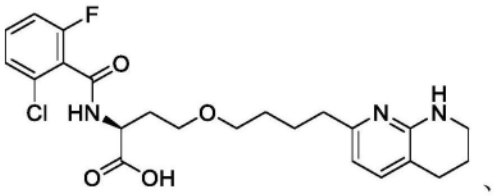
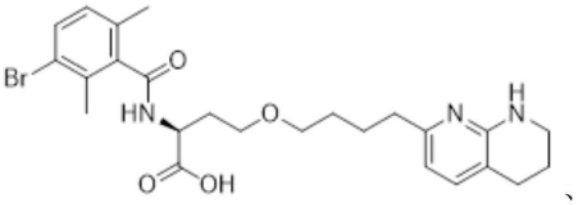
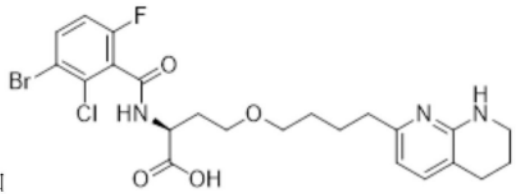
、



、



、

 、  、  、  、  、  、 

和

或其药学上可接受的盐。

16.一种化合物,其选自由以下组成的组:

N-(2-氯-3-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

N-(2-氯-3-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸;

N-(2-氯-3-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸;

N-苯甲酰基-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

N-苯甲酰基-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸;

N-苯甲酰基-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸;N-吡啶甲酰基-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-吡啶甲酰基-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;N-吡啶甲酰基-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;N-烟酰基-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-烟酰基-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-烟酰基-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-异烟酰基-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-异烟酰基-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-异烟酰基-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(4-氰基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(4-氰基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(4-氰基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)高丝氨酸;

O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-L-高丝氨酸;

O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-D-高丝氨酸;

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸;

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3,5-二甲基异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(3,5-二甲基异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3,5-二甲基异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3-氯-5-甲基异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(3-氯-5-甲基异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;N-(3-氯-5-甲基异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3,5-二氯异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(3,5-二氯异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3,5-二氯异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(2,4-二甲基烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(2,4-二甲基烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(2,4-二甲基烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(2,4,6-三甲基烟酰基)高丝氨酸;

O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(2,4,6-三甲基烟酰基)-L-高丝氨酸;O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(2,4,6-三甲基烟酰基)-D-高丝氨酸;

N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(4-氰基-2-氟-6-甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

N-(4-氰基-2-氟-6-甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸;

N-(4-氰基-2-氟-6-甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸;

N-(2-氯-4-氰基-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

N-(2-氯-4-氰基-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸;

N-(2-氯-4-氰基-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸;

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸;

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸;

N-(4-氯-2,6-二甲基烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙

基)环丁基)高丝氨酸;

N-(4-氯-2,6-二甲基烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(4-氯-2,6-二甲基烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3-氯-6-甲基吡啶甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(3-氯-6-甲基吡啶甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3-氯-6-甲基吡啶甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3-溴-5-氯-2-氟异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(3-溴-5-氯-2-氟异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3-溴-5-氯-2-氟异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3-氯-5-甲氧基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(3-氯-5-甲氧基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3-氯-5-甲氧基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(5-溴-2-羟基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(5-溴-2-羟基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(5-溴-2-羟基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3-氯-5-环丙基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(3-氯-5-环丙基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3-氯-5-环丙基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3-氯-5-乙基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-氯-5-乙基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3-氯-5-乙基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3-溴-5-氟异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

N-(3-溴-5-氟异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸；

N-(3-溴-5-氟异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸；

N-(2-甲氧基-3,5-二甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

N-(2-甲氧基-3,5-二甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸；

N-(2-甲氧基-3,5-二甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸；

N-(3-氯-5-(三氟甲基)异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

N-(3-氯-5-(三氟甲基)异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸；

N-(3-氯-5-(三氟甲基)异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸；

N-(3-溴-5-氯异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

N-(3-溴-5-氯异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸；

N-(3-溴-5-氯异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸；

N-(5-氯-2-(二甲基氨基)-3-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

N-(5-氯-2-(二甲基氨基)-3-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸；

N-(5-氯-2-(二甲基氨基)-3-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸；

N-(3-氯-5-氟-2-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

N-(3-氯-5-氟-2-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸；

N-(3-氯-5-氟-2-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸；

N-(3-甲基-5-(三氟甲基)异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

N-(3-甲基-5-(三氟甲基)异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-

基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3-甲基-5-(三氟甲基)异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(2-羟基-3,5-二甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(2-羟基-3,5-二甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(2-羟基-3,5-二甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3-氰基-2-羟基-6-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(3-氰基-2-羟基-6-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3-氰基-2-羟基-6-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(5-氯-3-氟-2-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(5-氯-3-氟-2-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(5-氯-3-氟-2-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(6-甲氧基-2,4-二甲基烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(6-甲氧基-2,4-二甲基烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(6-甲氧基-2,4-二甲基烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((1R,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((1R,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((1R,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3,6-二甲基吡啶甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(3,6-二甲基吡啶甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3,6-二甲基吡啶甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(4-氰基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

N-(4-氰基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸;

N-(4-氰基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸;

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸;

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸;

N-(2,4-二氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

N-(2,4-二氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸;

N-(2,4-二氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸;

N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸;

N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3-溴-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

N-(3-溴-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3-溴-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸;

N-(3-溴-2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

N-(3-溴-2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸;和N-(3-溴-2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸,

或其药学上可接受的盐。

17.一种药物组合物,其包括根据权利要求1到16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,以及药学上可接受的赋形剂。

18.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗纤维化疾病或纤维化病况的药物中的用途。

19.一种试剂盒,其包括根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

20.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于抑制$\alpha_V\beta_6$整合素的药物中的用途。

21.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于抑制转化生长因子-β1(TGFβ1)活化的药物中的用途。

22.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于调节受试者中至少一种整合素的药物中的用途,其中所述至少一种整合素包括α_V亚基,且

所述至少一种整合素是$\alpha_V\beta_1$整合素或$\alpha_V\beta_6$整合素。

23.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或根据权利要求17所述的药物组合物在制备用于调节转化生长因子-β1(TGFβ1)活化的药物中的用途。

24.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的药物中的用途,

其中所述受试者具有一种或多种需要治疗的组织,并且

其中当与所述一种或多种组织的健康状态相比时,所述一种或多种组织中的各组织具有升高水平的下述中的至少一种:

(a)转化生长因子β1(TGFβ1)活化;或

(b)TGFβ1表达;或

(c)TGFβ1活化和TGFβ1表达;或

(d)$\alpha_V\beta_1$整合素活性;或

(e)$\alpha_V\beta_1$整合素表达;或

(f)$\alpha_V\beta_1$整合素活性和$\alpha_V\beta_1$整合素表达;或

(g)$\alpha_V\beta_6$整合素活性;或

(h)$\alpha_V\beta_6$整合素表达;或

(i)$\alpha_V\beta_6$整合素活性和$\alpha_V\beta_6$整合素表达。

25.根据权利要求24所述的用途,其中所述药物选择性地治疗具有一种或多种需要治疗的组织的受试者,并且其中当与所述一种或多种组织的健康状态相比时,所述一种或多种组织中的各组织具有升高水平的下述中的至少一种:

(d)$\alpha_V\beta_1$整合素活性;或

(e)$\alpha_V\beta_1$整合素表达;或

(f)$\alpha_V\beta_1$整合素活性和$\alpha_V\beta_1$整合素表达。

26.根据权利要求24所述的用途,其中所述药物选择性地治疗具有一种或多种需要治疗的组织的受试者,并且其中当与所述一种或多种组织的健康状态相比时,所述一种或多种组织中的各组织具有升高水平的下述中的至少一种:

(g)$\alpha_V\beta_6$整合素活性;或

(h)$\alpha_V\beta_6$整合素表达;或

(i)$\alpha_V\beta_6$整合素活性和$\alpha_V\beta_6$整合素表达。

27.根据权利要求24所述的用途,其中所述药物选择性地治疗具有一种或多种需要治疗的组织的受试者,并且其中当与所述一种或多种组织的健康状态相比时,所述一种或多种组织中的各组织具有升高水平的下述中的至少一种:

(d)$\alpha_V\beta_1$整合素活性;或

(e)$\alpha_V\beta_1$整合素表达;或

(f)$\alpha_V\beta_1$整合素活性和$\alpha_V\beta_1$整合素表达;或

(g)$\alpha_V\beta_6$整合素活性;或

(h)$\alpha_V\beta_6$整合素表达;或

(i)$\alpha_V\beta_6$整合素活性和$\alpha_V\beta_6$整合素表达。

28.根据权利要求24所述的用途,其中所述药物选择性地治疗具有一种或多种需要治疗的组织的受试者,并且其中当与所述一种或多种组织的健康状态相比时,所述一种或多种组织中的各组织具有升高水平的下述中的至少一种:

(d)$\alpha_V\beta_1$整合素活性;或

(e)$\alpha_V\beta_1$整合素表达;或

(f)$\alpha_V\beta_1$整合素活性和$\alpha_V\beta_1$整合素表达;

而且其中所述一种或多种组织中的各组织具有升高水平的下述中的至少一种:

(g)$\alpha_V\beta_6$整合素活性;或

(h)$\alpha_V\beta_6$整合素表达;或

(i)$\alpha_V\beta_6$整合素活性和$\alpha_V\beta_6$整合素表达。

29.根据权利要求24所述的用途,其中在所述受试者中的所述一种或多种组织中的各组织包含成纤维细胞。

30.根据权利要求24所述的用途,其中在所述受试者中的所述一种或多种组织中的各组织包含上皮细胞。

31.权利要求17的药物组合物在制备用于调节细胞中转化生长因子β1(TGFβ1)活化的药物中的用途。

32.权利要求17的药物组合物,其中所述药物组合物还包含一种或多种其他活性药剂。

33.权利要求18的用途,其中所述纤维化疾病或纤维化病况选自:酒精性肝病诱发的纤维化、Alport综合症、心脏纤维化、慢性肾病、肝硬化、克罗恩氏病、糖尿病肾脏疾病、糖尿病性肾病、皮肤纤维化、局灶节段性肾小球硬化、胃肠道纤维化、间质性肺病、肝纤维化、非酒精性脂肪肝疾病、非酒精性脂肪性肝炎、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、肺纤维化、肾纤维化、硬皮病和与系统性硬化相关的间质性肺病。

34.权利要求18的用途,其中所述纤维化疾病或纤维化病况选自:酒精性肝病诱发的纤维化、酒精性脂肪变性诱发的肝纤维化、肝硬化、非酒精性脂肪肝疾病、非酒精性脂肪性肝炎和原发性硬化性胆管炎。

35.化合物,其选自:

N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-L-高丝氨酸;

N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(4-氯-2,6-二甲基烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3-溴-5-氯异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(2-羟基-3,5-二甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(5-氯-3-氟-2-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸;

N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((1R,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸;

N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸;和N-(3-溴-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸,

或其药学上可接受的盐。

36.一种化合物,其是N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸,或其药学上可接受的盐。

37.一种化合物,其是O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-L-高丝氨酸,或其药学上可接受的盐。

38.一种化合物,其是N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸,或其药学上可接受的盐。

39.一种化合物,其是N-(4-氯-2,6-二甲基烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸,或其药学上可接受的盐。

40.一种化合物,其是N-(3-溴-5-氯异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸,或其药学上可接受的盐。

41.一种化合物,其是N-(2-羟基-3,5-二甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸,或其药学上可接受的盐。

42.一种化合物,其是N-(5-氯-3-氟-2-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸,或其药学上可接受的盐。

43.一种化合物,其是N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((1R,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸,或其药学上可接受的盐。

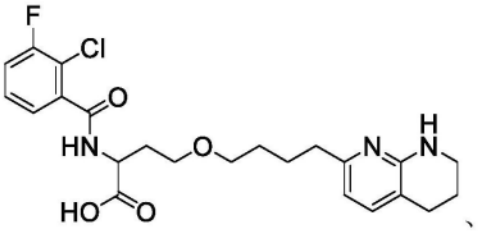
44.一种化合物,其是N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸,或其药学上可接受的盐。

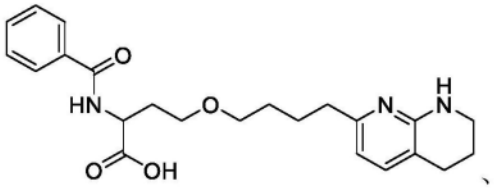
45.一种化合物,其是N-(3-溴-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸,或其药学上可接受的盐。

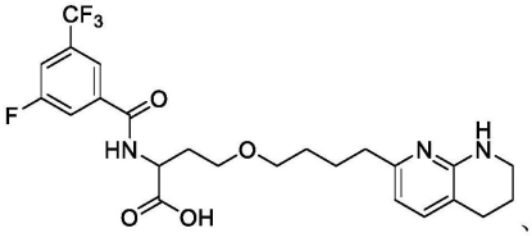
46.权利要求1的化合物、或其盐药学上可接受的盐或立体异构体,其用于抑制有需要的个体的αVβ1整合素活性。

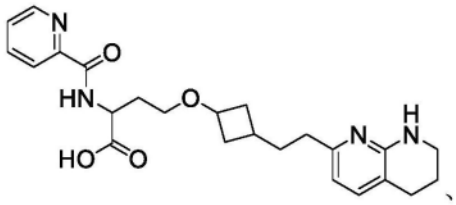
47.权利要求33的用途,其中所述纤维化疾病或纤维化病症是特发性肺纤维化或放射诱发的肺纤维化。

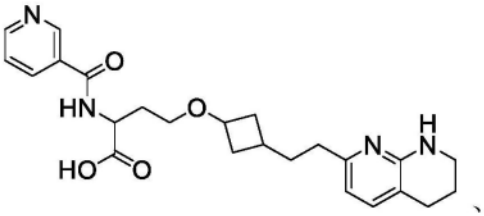
48.化合物,其选自:

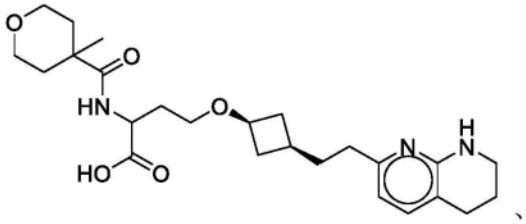


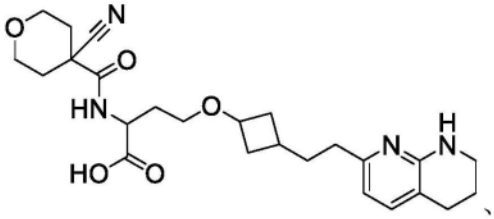


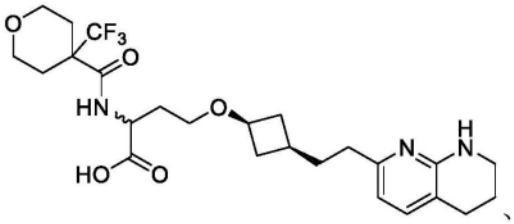


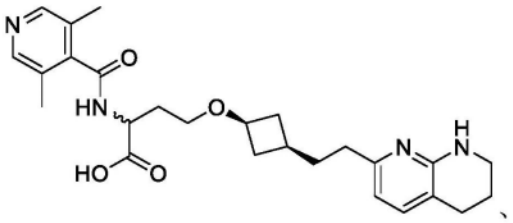
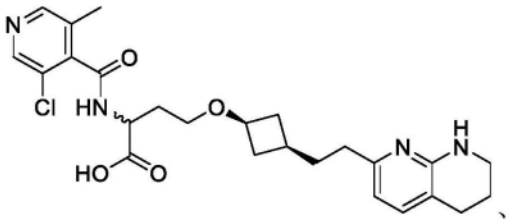
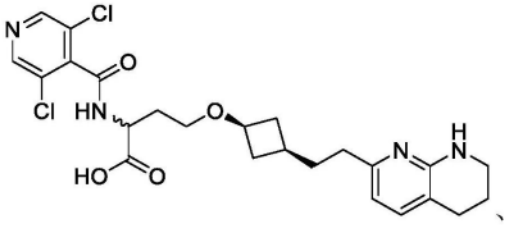
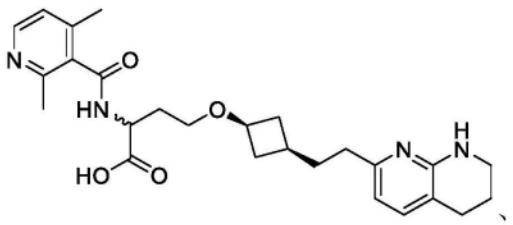
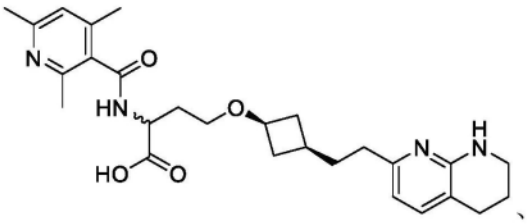
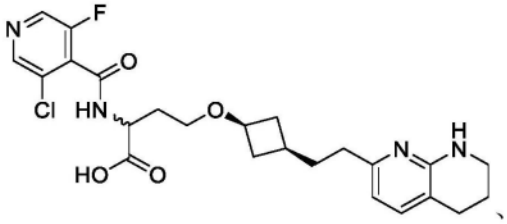
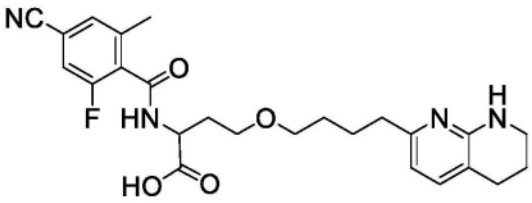
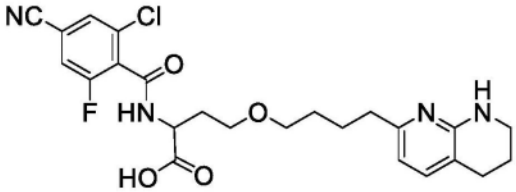











、

、

、

、

、

、

、和

或其药学上可接受的盐。

氨基酸化合物和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年10月8日申请的美国临时专利申请案第62/742,901号的优先权的权益,其全部内容以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本公开大体上涉及可用作αvβ6整合素抑制剂的治疗剂。所述治疗剂可用于治疗或预防纤维化,如特发性肺纤维化(IPF)和非特异性间质性肺炎(NSIP)。

背景技术

[0004] 纤维化是许多疾病的病理特征,其是由于人体修复受损组织的天然能力发生功能异常而引起的。如果不及时治疗,纤维化会导致重要器官的瘢痕形成,从而造成不可挽回的损害并最终导致器官衰竭。

[0005] 患有非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)的患者可能从单纯脂肪变性发展为非酒精性脂肪性肝炎(NASH),并接着发生纤维化。尽管肝纤维化在其初始阶段是可逆的,但进行性肝纤维化可导致肝硬化。

[0006] 以肾小球硬化和肾小管间质纤维化为特征的肾脏纤维化是多种慢性肾脏病(CKD)的最终共同表现。不管最初的病因如何,进行性CKD常常会导致广泛的组织瘢痕形成,从而导致肾实质的破坏和终末期肾功能衰竭,这是一种破坏性病症,需要进行透析或肾脏置换。

[0007] 硬皮病涵盖一系列复杂和可变的病症,其主要特征在于纤维化、血管病变和自身免疫。疾病的硬皮病谱具有纤维化的共同特征,从而导致皮肤硬化或增厚。对于某些患者,这种硬化仅发生在受限的区域,而对于其它患者,所述硬化可能扩散到其它主要器官。

[0008] 在心肌梗塞之后,心脏结构重塑与炎症反应相关,从而导致在梗塞部位形成瘢痕。这种瘢痕形成是纤维化组织沉积的结果,所述沉积可能导致心脏功能降低和心脏内电活动中断。

[0009] 克罗恩氏病(Crohn'sDisease)是病因不明的慢性疾病,甚至在药物或外科手术治疗中也有发展的趋势。肠纤维化是克罗恩氏病最常见的并发症之一,从而导致小肠和结肠的狭窄形成。

[0010] 特发性肺纤维化(IPF)是一种病因不明的慢性、进行性纤维化疾病,其发生在成年人中,并局限于肺部。在IPF中,肺组织变厚、变硬和结疤。随着肺纤维化的发展,肺部将氧气转移到血液中变得更加困难,并器官无法获得正常运作所需的氧气。IPF目前在美国影响约200,000人,每年导致40,000人死亡。被诊断为IPF的患者会经历进行性呼吸困难,并最终完全呼吸衰竭。

[0011] 原发性胆汁性胆管炎(PBC),也被称为原发性胆汁性肝硬化,是引起肝脏损害和肝纤维化的慢性肝脏疾病。原发性胆汁性胆管炎是由缓慢、逐渐破坏肝脏小胆管而引起的,所述破坏导致胆汁和其它毒素积聚在肝脏中,这种情况被称为胆汁淤积。随着时间的流逝,这会导致肝脏和胆道中的瘢痕形成和纤维化。

[0012] 非特异性间质性肺炎(NSIP)是一种罕见的疾病,其影响包围并分离肺的微小气囊的组织。这些气囊被称为肺泡,是肺和血液之间发生氧气和二氧化碳交换的场所。间质性肺炎是一种肺泡网状壁发炎的疾病。胸膜(保护和缓冲肺和肺单个叶的薄覆盖物)也可能发炎。NSIP有两种主要形式-细胞性和纤维化。细胞性形式主要由间质细胞的炎症定义。纤维化形式由肺组织的增厚和瘢痕形成定义。这种瘢痕形成被称为纤维化,并是不可逆的。当肺组织增厚或结疤时,它的功能不那么有效。呼吸效率降低,血液中的氧气含量降低。(Kim等人,《美国胸科学会会刊(Proc.Am.Thorac.Soc.)》(2006)3:285-292;Lynch,D.,《影像诊断学(Radiology)》(2001)221:583-584;Kinder等人,《美国呼吸与重症护理医学(Am.J.Respir.Crit.Care Med.)》(2007)176:691-697)

[0013] 由于目前市场上没有可证明对长期患者生存或症状学有影响的选项,因此可用的治疗方案很少。仍然需要治疗纤维化疾病。

[0014] αvβ6整合素在上皮细胞中表达,并与转化生长因子-β1(TGFβ1)的潜在相关肽结合并介导TGFβ1活化。在肺和胆管细胞受伤后,其表达水平显著增加,并在组织纤维化中起着至关重要的体内作用。水平升高也与IPF患者和NSIP患者的死亡率增加相关。

[0015] 原发性硬化性胆管炎(PSC)涉及胆管发炎,以及阻塞胆管的纤维化。所引起的胆汁流向肠道的障碍会导致肝硬化和随后的并发症,如肝衰竭和肝癌。PSC患者肝脏和胆管中的αvβ6表达升高。

[0016] 本公开提供了可用于治疗纤维化的αvβ6整合素抑制剂。

发明内容

[0017] 本发明公开了作为αvβ6整合素抑制剂的氨基酸化合物、含有这些化合物的组合物以及用于治疗如纤维化疾病等由αvβ6整合素介导的疾病的方法。

[0018] 在一个方面,提供了一种如本文详述的具有式(I)或其任何变形的化合物或其盐(例如,其药学上可接受的盐)。

[0019] 进一步提供了一种药物组合物,其包括具有式(I)或本文详述的其任何变形的化合物或其盐(例如,其药学上可接受的盐)以及药学上可接受的载剂或赋形剂。

[0020] 在另一方面,提供了一种在有需要的个体(如人)中治疗纤维化疾病和病况的方法,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的具有式(I)或本文详述的其任何变形的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,纤维化疾病或病状是肺、肝、肾、心脏、皮肤或胃肠道纤维化。在其它实施例中,所述纤维化疾病或病症是特发性肺纤维化、间质性肺病、放射诱发的肺纤维化、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性肝病诱发的纤维化、Alport综合症、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎(也被称为原发性胆汁性肝硬化)、胆管闭锁、与系统性硬化相关的间质性肺病、硬皮病(也被称为系统性硬化症)、糖尿病性肾病、糖尿病肾脏疾病、局灶节段性肾小球硬化、慢性肾病或克罗恩氏病。

[0021] 在另一方面,提供了一种在具有患纤维化疾病或病况风险的个体(如人)中延迟纤维化疾病或病况的发作和/或发展的方法,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的具有式(I)或本文详述的其任何变形的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,所述疾病或病况是肺、肝、肾、心脏、皮肤或胃肠道纤维化。在其它实施例中,所述纤维化疾病或

病症是特发性肺纤维化、间质性肺病、放射诱发的肺纤维化、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性肝病诱发的纤维化、Alport综合症、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎(也被称为原发性胆汁性肝硬化)、胆管闭锁、与系统性硬化相关的间质性肺病、硬皮病(也被称为系统性硬化症)、糖尿病性肾病、糖尿病肾脏疾病、局灶节段性肾小球硬化、慢性肾病或克罗恩氏病。

[0022] 还提供了一种用于治疗纤维化疾病的具有式(I)或本文详述的其任何变形的化合物或其药物组合物。

[0023] 还提供了一种具有式(I)或本文详述的其任何变形的化合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗纤维化疾病的药物中的用途。

[0024] 进一步提供了一种试剂盒,其包括具有式(I)或本文详述的其任何变形的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实例中,所述试剂盒包括根据本文所述方法(如在个体中治疗纤维化疾病的方法)使用的说明书。

[0025] 在另一方面,提供了一种制备具有式(I)或其任何变形的化合物的方法。还提供了可用于合成式(I)化合物或其任何变形的化合物中间体。

[0026] 应了解,本文所描述的方面和变形式还包含“由方面和变形组成”和/或“基本上由方面和变形组成”。

附图说明

[0027] 图1,表2显示本文所公开的各种化合物的化学结构。在一些情况下,表中对化合物编号的引用描绘了化合物编号的特定立体异构形式,如将从所描绘的化学结构显而易见。

[0028] 图2,表B-2显示本文所公开的各种化合物的生物学数据。

具体实施方式

[0029] 本发明尤其提供了式(I)化合物及其变形、包括式(I)化合物的药物组合物以及使用此类化合物和组合物治疗纤维化疾病的方法。还提供了包含式(I)化合物的盐的化合物和药物组合物。

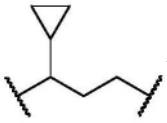
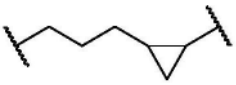
[0030] 定义

[0031] 对于本文中使用,除非另外明确指出,否则术语“一个/种(a/an)”等的使用是指一个或多个。

[0032] 本文提及“约”值或参数包含(并且描述)指向所述值或参数本身的实例。例如,提及“约X”的描述包含对“X”的描述。同样,对值“X”的引用也包含对“约X”的描述。

[0033] 如本文所使用的,除非另有说明,“烷基”是指并且包含具有指定碳原子数(即,C_1-C_{10}表示一个到十个碳原子)的饱和直链(即,无分支链)或分支链单价烃链或其组合。特定的烷基是具有1到20个碳原子的烷基(“C_1-C_{20}烷基”)、具有1个到10个碳原子的烷基(“C_1-C_{10}烷基”)、具有6到10个碳原子的烷基(“C_6-C_{10}烷基”)、具有1到6个碳原子的烷基(“C_1-C_6烷基”)、具有2到6个碳原子的烷基(“C_2-C_6烷基”)或具有1到4个碳原子的烷基(“C_1-C_4烷基”)。烷基的实例包含但不限于如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等基团。

[0034] 如本文所使用的,“亚烷基”是指与烷基相同的残基,但是具有双价。特定的亚烷基

是具有1到20个碳原子的亚烷基(“C_1-C_{20}亚烷基”)、具有1个到10个碳原子的亚烷基(“C_1-C_{10}亚烷基”)、具有6到10个碳原子的亚烷基(“C_6-C_{10}亚烷基”)、具有1到6个碳原子的亚烷基(“C_1-C_6亚烷基”)、具有1到5个碳原子的亚烷基(“C_1-C_5亚烷基”)、具有1到4个碳原子的亚烷基(“C_1-C_4亚烷基”)或具有1到3个碳原子的亚烷基(“C_1-C_3亚烷基”)。亚烷基的实例包含但不限于如亚甲基(-CH_2-)、亚乙基(-CH_2CH_2-)、亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、异亚丙基(-$CH_2CH(CH_3)$-)、亚丁基(-$CH_2(CH_2)_2CH_2$-)、异亚丁基(-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-)、亚戊基(-$CH_2(CH_2)_3CH_2$-)、亚己基(-$CH_2(CH_2)_4CH_2$-)、亚庚基(-$CH_2(CH_2)_5CH_2$-)、亚辛基(-$CH_2(CH_2)_6CH_2$-)等基团。应理解,当亚烷基被取代时(例如被环烷基取代),取代基不为双价位点中的一个。例如,用环丙基取代丙烯可提供  但不提供  ,其中波浪线表示双价位点。

[0035] 如本文所使用的,除非另有说明,“烯基”是指并且包含具有至少一个烯属不饱和位点(即,具有至少一个式C=C的部分)并且具有指定碳原子数(即,C_2-C_{10}表示两个到十个碳原子)的不饱和直链(即,无分支链)或分支链单价烃链或其组合。烯基可以具有“顺式”或“反式”构型,或者可替代地,具有“E”或“Z”构型。特定的烯基是具有2个到20个碳原子的烯基(“C_2-C_{20}烯基”)、具有6个到10个碳原子的烯基(“C_6-C_{10}烯基”)、具有2个到8个碳原子的烯基(“C_2-C_8烯基”)、具有2个到6个碳原子的烯基(“C_2-C_6烯基”)或具有2个到4个碳原子的烯基(“C_2-C_4烯基”)。烯基的实例包含但不限于如乙烯基(ethenyl或vinyl)、丙-1-烯基、丙-2-烯基(或烯丙基)、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、戊-1-烯基、戊-2-烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基等基团。

[0036] 如本文所使用的,“亚烯基”是指与烯基相同的残基,但是具有双价。特定的亚烯基是具有2个到20个碳原子的亚烯基(“C_2-C_{20}亚烯基”)、具有2个到10个碳原子的亚烯基(“C_2-C_{10}亚烯基”)、具有6个到10个碳原子的亚烯基(“C_6-C_{10}亚烯基”)、具有2个到6个碳原子的亚烯基(“C_2-C_6亚烯基”)、具有2个到4个碳原子的亚烯基(“C_2-C_4亚烯基”)或具有2个到3个碳原子的亚烯基(“C_2-C_3亚烯基”)。亚烯基的实例包含但不限于如亚乙烯基(或亚乙烯基)(-CH=CH-)、亚丙烯基(-CH=$CHCH_2$-)、1,4-丁-1-亚烯基(-CH=CH-CH_2CH_2-)、1,4-丁-2-亚烯基(-CH_2CH=$CHCH_2$-)、1,6-己-1-亚烯基(-CH=CH-$(CH_2)_3CH_2$-)等基团。

[0037] 如本文所使用的,除非另有说明,否则“炔基”是指并且包含具有至少一个炔属不饱和位点(即,具有至少一个式C≡C的部分)并且具有指定碳原子数(即,C_2-C_{10}表示两个到十个碳原子)的不饱和直链(即,无支链)或支链单价烃链或其组合。特定的炔基是具有2个到20个碳原子的炔基(“C_2-C_{20}炔基”)、具有6个到10个碳原子的炔基(“C_6-C_{10}炔基”)、具有2个到8个碳原子的炔基(“C_2-C_8炔基”)、具有2个到6个碳原子的炔基(“C_2-C_6炔基”)或具有2个到4个碳原子的炔基(“C_2-C_4炔基”)。炔基的实例包含但不限于如乙炔基(ethynyl或acetyleny1)、丙-1-炔基、丙-2-炔基(或炔丙基)、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基等基团。

[0038] 如本文所使用的,“亚炔基”是指与炔基相同的残基,但是具有双价。特定的亚炔基是具有2到20个碳原子的亚炔基(“C_2-C_{20}亚炔基”)、具有2个到10个碳原子的亚炔基(“C_2-C_{10}亚炔基”)、具有6个到10个碳原子的亚炔基(“C_6-C_{10}亚炔基”)、具有2个到6个碳原子的亚炔基(“C_2-C_6亚炔基”)、具有2个到4个碳原子的亚炔基(“C_2-C_4亚炔基”)或具有2个到3个碳原

子的亚炔基(“C_2-C_3亚炔基”)。亚炔基的实例包含但不限于如亚乙炔基(或亚乙炔基)(-C≡C-)、亚丙炔基(-C≡CCH_2-)等基团。

[0039] 如本文所使用的,除非另有说明,否则“环烷基”是指并且包含具有指定碳原子数(即,C_3-C_{10}表示三个到十个碳原子)的饱和环状单价烃结构。环烷基可以由一个环组成(如环己基),或由多个环组成(如金刚烷基)。包括多于一个环的环烷基可以是稠合、螺环或桥连的,或其组合。特定的环烷基是具有3个到12个环状碳原子的环烷基。优选的环烷基是具有3个到8个环状碳原子的环状烃(“C_3-C_8环烷基”)、具有3个到6个环状碳原子的环状烃(“C_3-C_6环烷基”)或具有3个到4个环状碳原子的环状烃(“C_3-C_4环烷基”)。环烷基的实例包含但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基等。

[0040] 如本文所使用的,“亚环烷基”是指与环烷基相同的残基,但是具有双价。亚环烷基可以由一个或多个环组成,所述环可以是稠合、螺环或桥连的,或其组合。特定的亚环烷基是具有3到12个环状碳原子的亚环烷基。优选的亚环烷基是具有3个到8个环状碳原子的环状烃(“C_3-C_8亚环烷基”)、具有3个到6个碳原子的环状烃(“C_3-C_6亚环烷基”)或具有3个到4个环状碳原子的环状烃(“C_3-C_4亚环烷基”)。亚环烷基的实例包含但不限于亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基、亚降冰片基等。亚环烷基可以经由相同的环碳原子(例如1,1-亚环丙基)或不同的环碳原子(例如1,2-亚环丙基)连接至其余结构。当亚环烷基经由两个不同的环碳原子连接至其余结构时,连接键可以彼此顺式或反式(例如,顺式-1,2-亚环丙基或反式-1,2-亚环丙基)连接。如果未指定连接点,则所述部分可包含任何化学上可能的连接。例如,亚环丙基可表示1,1-亚环丙基或1,2-亚环丙基(例如,顺式-1,2-亚环丙基、反式-1,2-环丙烯或其混合物)或其混合物。

[0041] 除非另有说明,否则“环烯基”是指并且包含具有至少一个烯属不饱和位点(即,具有至少一个式C=C的部分)并且具有指定碳原子数(即,C_3-C_{10}表示三个到十个碳原子)的不饱和环状非芳香族单价烃结构。环烯基可以由一个环组成(如环己烯基),或由多个环组成(如降冰片烯基)。优选的环烯基是具有3到8个环状碳原子的不饱和环状烃(“C_3-C_8环烯基”)。环烯基的实例包含但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、降冰片烯基等。

[0042] 如本文所使用的,“亚环烯基”是指与环烯基相同的残基,但是具有双价。

[0043] 如本文所使用的,“芳基”或“Ar”是指具有单个环(例如,苯基)或多个稠合环(例如,萘基或蒽基)的不饱和芳香族碳环基团,所述稠合环是碳环且可以是芳香族的或可以不是芳香族的,前提为多个稠合环结构中的至少一个环是芳香族的。特定的芳基是具有6个到14个环状碳原子的芳基(“C_6-C_{14}芳基”)。具有多于一个环(其中至少一个环为非芳香族)的芳基可以在芳香族环位置处或在非芳香族环位置处连接至母体结构。在一个变形中,具有多于一个环(其中至少一个环为非芳香族)的芳基在芳香族环位置处连接至母体结构。

[0044] 如本文所使用的,“亚芳基”是指与芳基相同的残基,但是具有双价。特定的亚芳基是具有6个到14个环状碳原子的亚芳基(“C_6-C_{14}亚芳基”)。

[0045] 如本文所使用的,“杂芳基”是指具有1个到14个环状碳原子和至少一个环状杂原子的不饱和芳香族环状基团,所述环状杂原子包含但不限于如氮、氧和硫等杂原子。杂芳基可具有单环(例如吡啶基、呋喃基)或多个稠合环(例如吲哚嗪基、苯并噻吩基),其稠合环可为碳环或可含有一个或多个环状杂原子且可以是芳香族的或可以不是芳香族的,前提为多

个稠合环结构中的至少一个环是芳香族的且含有至少一个环状杂原子。特定的杂芳基是具有1个到12个环状碳原子和1个到6个独立地选自氮、氧和硫的环状杂原子的5元至14元环、具有1到8个环状碳原子和1个到4个独立地选自氮、氧和硫的环状杂原子的5元至10元环，或具有1到5个环状碳原子和1个到4个独立地选自氮、氧和硫的环状杂原子的5元、6元或7元环。在一个变形中，特定的杂芳基是具有1个到6个环状碳原子和1个到4个独立地选自氮、氧和硫的环状杂原子的单环芳香族5元、6元或7元环。在另一个变形中，特定的杂芳基是具有1个到12个环状碳原子和1个到6个独立地选自氮、氧和硫的环状杂原子的多环芳香族环。具有多于一个环(其中至少一个环为非芳香族)的杂芳基可以在芳香族环位置处或在非芳香族环位置处连接至母体结构。在一个变形中，具有多于一个环(其中至少一个环为非芳香族)的杂芳基在芳香族环位置处连接至母体结构。杂芳基可以在环碳原子处或在环杂原子处连接至母体结构。

[0046] 如本文所使用的，“亚杂芳基”是指与杂芳基相同的残基，但是具有双价。

[0047] 如本文所使用的，“杂环”、“杂环状”或“杂环基”是指饱和或不饱和的非芳香族环状基团，所述基团具有1个到14个环状碳原子和1个到6个环状杂原子，如氮、硫或氧等。杂环基可具有单环(例如吡咯烷基)或多个稠合环(例如十氢异喹啉-1-基)，所述稠合环可为或可不为芳香族的且可为碳环或含有一个或多个环原子，但其不包含杂芳基环。包括多于一个环的杂环可以是稠合的、桥连的或螺环的，或其任何组合。在稠环系统中，一个或多个稠环可以是环烷基或芳基，但不包括杂芳基。杂环基可以任选经一个或多个本文所述的取代基独立地取代。特定的杂环基是具有1个到13个环状碳原子和1个到6个独立地选自氮、氧和硫的环状杂原子的3元至14元环、具有1个到11个环状碳原子和1个到6个独立地选自氮、氧和硫的环状杂原子的3元至12元环，具有1个到9个环状碳原子和1个到4个独立地选自氮、氧和硫的环状杂原子的3元至10元环、具有1个到7个环状碳原子和1个到4个独立地选自氮、氧和硫的环状杂原子的3元至8元环，或具有1个到5个环状碳原子和1个到4个独立地选自氮、氧和硫的环状杂原子的3元至6元环。在一个变形中，杂环基包含具有1个到2个、1个到3个、1个到4个、1个到5个或1个到6个环状碳原子和1个到2个、1个到3个或1个到4个独立地选自氮、氧和硫的环状杂原子的单环3元、4元、5元、6元或7元环。在另一个变形中，杂环基包含具有1到12个环状碳原子和1到6个独立地选自氮、氧和硫的环状杂原子的多环非芳香族环。

[0048] 如本文所使用的，“亚杂环基”是指与杂环基相同的残基，但是具有双价。

[0049] “卤基”或“卤素”是指原子序数为9到85的第17族系列元素。优选的卤基包含氟、氯、溴和碘的基团。当残基被一个或多个卤素取代时，其可以使用前缀“卤代”来表示，例如卤代芳基，卤代烷基等，指的是经一个或多个卤代基团取代的芳基和烷基，其在两个或多个卤代基团可以是但不一定是相同的卤素。如果残基被多于一个卤素取代，则可以通过使用与所连接的卤素部分的数目相对应的前缀来进行指代，例如，二卤代芳基、二卤代烷基、三卤代芳基等是指被两个(“di”)或三个(“tri”)卤基取代的芳基和烷基，所述卤基可能是相同的卤素但不一定是相同的卤素；因此4-氯-3-氟苯基在二卤代芳基的范围内。其中每个氢均被卤基代替的烷基被称为“全卤代烷基”。优选的卤代烷基，例如全卤代烷基是三氟甲基($-CF_3$)。类似地，“全卤代烷氧基”是指此类烷氧基：在构成烷氧基的烷基部分的烃中，卤素取代每个H。全卤代烷氧基的实例是三氟甲氧基($-OCF_3$)。

[0050] “羰基”是指基团C=O。

[0051] “硫代羰基”是指基团C＝S。

[0052] “氧代基”是指部分＝O。

[0053] “D”是指氘(^{2}H)。

[0054] “Boc”是指叔丁氧基羰基。

[0055] “Cbz”是指羧基苯甲基。

[0056] “HATU”是指1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐。

[0057] “BOP”是指苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐。

[0058] “PyBOP”是指苯并三唑-1-基-氧三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐。

[0059] 除非另有说明,否则“任选经取代的”是指基团可以是未经取代的或被所述基团所列出的一个或多个(例如,1个、2个、3个、4个或5个)取代基取代,其中取代基可以是相同的或不同的。在一个实例中,任选经取代的基团具有一个取代基。在另一个实例中,任选经取代的基团具有两个取代基。在另一个实例中,任选经取代的基团具有三个取代基。在另一个实例中,任选经取代的基团具有四个取代基。在一些实例中,任选经取代的基团具有1到2个、1到3个、1到4个、1到5个、2到3个、2到4个或2到5个取代基。在一个实例中,任选经取代的基团是未经取代的。

[0060] 除非另有明确说明,否则本文所使用的“个体”是指哺乳动物,其包含但不限于灵长类、人类、牛、马、猫、犬或啮齿动物。在一个变形中,个体是人。

[0061] 如本文所使用的,“治疗(treatment或treating)”是用于获得有益或期望的结果(包含临床结果)的方法。出于本发明的目的,有益或期望的结果包含但不限于以下一项或多项:减轻由疾病引起的一种或多种症状;减轻疾病的程度;稳定疾病(例如,预防或延缓疾病的恶化);预防或延缓疾病的传播;延缓疾病的发生或复发;延缓或减慢疾病的进展;改善疾病状态;缓解疾病(无论是部分还是全部);降低治疗疾病所需的一种或多种其它药物的剂量;增强另一种药物的作用;延缓疾病的进展;提高生活质量和/或延长生存期。“治疗”还涵盖减少纤维化的病理学结果。本发明的方法设想了治疗的这些方面中的任何一个或多个。

[0062] 如本文所使用的,术语“有效量”是指以给定的治疗形式有效的本发明化合物的量。如本领域中所理解的,有效量可以是一个或多个剂量,即,可能需要单剂量或多剂量才能达到期望的治疗终点。在施用一种或多种治疗剂(例如,化合物或其药学上可接受的盐)的背景下可以考虑有效量,并如果结合一种或多种其它药剂可以达到或获得期望或有益的结果,则可以考虑以有效量施用单一药剂。由于化合物的联合作用(例如,加和或协同作用),可以任选降低共同施用的化合物中任一种化合物的合适剂量。

[0063] “治疗有效量”是指足以产生期望的治疗结果的化合物或其盐的量。

[0064] 如本文所使用的,“单位剂型”是指适合作为单位剂量的物理上离散单位,每个单位含有预定量的活性成分,所述活性成分经计算结合所需药物载剂可产生期望的治疗作用。单位剂型可以含有单一疗法或联合疗法。

[0065] 如本文所使用的,术语“控释”是指其中药物的释放并非立即的含药调配物或其馏分,即,通过“控释”调配物,施用剂量不会导致药物立即释放进入吸收池。所述术语涵盖被设计成在延长的时间内逐渐释放药物化合物的贮库调配物。控释调配物可以包含多种药物

递送系统,通常涉及将药物化合物与具有期望的释放特性(例如,pH依赖性或非pH依赖性的溶解度、不同程度的水溶性等)的载剂、聚合物或其它化合物混合,并根据期望的递送途径(例如,包衣的胶囊、可植入的储液器、含有可生物降解的胶囊的可注射溶液等)配制混合物。

[0066] 如本文所使用的,“药学上可接受的(pharmaceutically acceptable或pharmacologically acceptable)”是指非生物学上或其它方面不期望的材料,例如,所述材料可以掺入到施用给患者的药物组合物中,而不会引起任何显著的不期望的生物学效应或以任何有害的方式与含有所述材料的组合物中的任何其它组分相互作用。药学上可接受的载剂或赋形剂优选地符合毒理学和制造测试的所需标准和/或包含在由美国食品和药物管理局(U.S.Food and Drug administration)编写的《非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)》中。

[0067] “药学上可接受的盐”是保留了游离(非盐)化合物的至少一些生物活性并且可以作为药物或药品施用给个体的盐。此类盐例如包含:(1)与如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸一起形成的酸加成盐;或与如乙酸、草酸、丙酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸等有机酸一起形成的酸加成盐;(2)当母体化合物中存在的酸性质子被例如碱金属离子、碱土离子或铝离子等金属离子替代时形成的盐;或与有机碱配合时形成的盐。可接受的有机碱包含乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等。可用于制备盐的可接受的无机碱包含氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。药学上可接受的盐可以在制造过程中原位制备,或者通过使本发明的经纯化的游离酸或碱形式的化合物分别与合适的有机或无机碱或酸反应,并分离随后形成的盐来制备。

[0068] 如本文所使用的,术语“赋形剂”是指可以用于药物或药品生产的惰性或非活跃物质,如含有本发明化合物作为活性成分的片剂。术语赋形剂可以涵盖各种物质,包含但不限于用作粘合剂、崩解剂、包衣剂、压缩/包囊助剂、乳膏或洗剂、润滑剂、肠胃外施用溶液、用于咀嚼片剂的材料、甜味剂或调味剂、悬浮剂/胶凝剂或湿法制粒剂等的任何物质。粘合剂包含例如卡波姆、聚维酮、黄原胶等;包衣剂包含例如纤维醋法酯(cellulose acetate phthalate)、乙基纤维素、结冷胶、麦芽糊精、肠溶衣等;压缩/包囊助剂包含例如碳酸钙、右旋糖、果糖dc(dc=“直接可压缩(directly compressible)”)、蜂蜜dc、乳糖(无水物或一水合物;任选与阿斯巴甜、纤维素或微晶纤维素组合)、淀粉dc、蔗糖等;崩解剂包含例如交联羧甲基纤维素钠、结冷胶、羟基乙酸淀粉钠等;乳膏或洗剂包含例如麦芽糊精、角叉菜胶等;润滑剂包含例如硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂富马酸钠等;咀嚼片剂的材料包含例如右旋糖、果糖dc、乳糖(一水合物,任选与阿斯巴甜或纤维素组合)等;悬浮剂/胶凝剂包含例如角叉菜胶、羟基乙酸淀粉钠、黄原胶等;甜味剂包含例如阿斯巴甜、右旋糖、果糖dc、山梨糖醇、蔗糖dc等;并且湿法制粒剂包含例如碳酸钙、麦芽糊精、微晶纤维素等。

[0069] 除非另有说明,否则“基本上纯的”是指含有不超过10%杂质的组合物,如包括少于约9%、7%、5%、3%、1%、0.5%杂质的组合物。

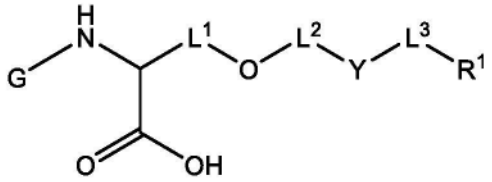
[0070] 应理解,本文中描述为“包括”的方面和实施例包含“由实施例组成”和“基本上由实施例组成”。

[0071] 当一种组合物被描述为“基本上由所列组分组成”时,所述组合物含有明确地列出的组分,并且还可以含有不会显著地影响所治疗的疾病或病况的其它组分,如痕量杂质。然

而,组合物不含除明确列出的组分外的会显著地影响所治疗的疾病或病况的任何其它组分;或如果组合物含有除所列出的组分外的显著地影响所治疗的疾病或病况的额外组分,则所述组合物不含足以显著地影响所治疗的疾病或病况的浓度或量的这些额外组分。当一种方法被描述为"基本上由所列步骤组成"时,所述方法含有所列的步骤,并且可以含有不会显著地影响所治疗的疾病或病况的其它步骤,但所述方法不含除明确列出的步骤外的会显著地影响所治疗的疾病或病况的任何其它步骤。

[0072] 化合物

[0073] 在一个方面,提供一种式(I)化合物:

[0074] 

(I)

[0075] 或其盐,其中:

[0076] R^1为任选经R^4取代的5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基、任选经R^4取代的1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基、任选经R^4取代的6-氨基吡啶-2-基或任选经R^4取代的(吡啶-2-基)氨基;

[0077] G为-C(O)R^2或R^3;

[0078] R^2为任选经R^{2a}取代的C_1-C_6烷基、任选经R^{2b}取代的C_3-C_8环烷基、任选经R^{2c}取代的3元至12元杂环基、任选经R^{2d}取代的C_6-C_{14}芳基或任选经R^{2e}、-OR^{2f}或-$NR^{2g}R^{2h}$取代的5元至10元杂芳基;

[0079] R^3为任选经R^{3a}取代的C_1-C_6烷基、任选经R^{3b}取代的C_3-C_8环烷基、任选经R^{3c}取代的3元至12元杂环基、任选经R^{3d}取代的C_6-C_{14}芳基或任选经R^{3e}取代的5元至10元杂芳基;

[0080] L^1为任选经R^4取代的C_2-C_4亚烷基;

[0081] L^2为键或任选经R^4取代的C_1-C_3亚烷基;

[0082] L^3为任选经R^4取代的C_2-C_4亚烷基;

[0083] Y为键或任选经Y^a取代的C_3-C_5亚环烷基;

[0084] R^{2f}为C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基、C_6-C_{14}芳基或5元至10元杂芳基,其中R^{2f}的所述C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基、C_6-C_{14}芳基和5元至10元杂芳基独立地任选经R^{2i}取代;

[0085] R^{2g}和R^{2h}各自独立地为氢、氘、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基、C_6-C_{14}芳基或5元至10元杂芳基,其中R^{2g}和R^{2h}的所述C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基、C_6-C_{14}芳基和5元至10元杂芳基独立地任选经R^{2j}取代;

[0086] R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2i}、R^{2j}、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}和Y^a各自独立地为氧代或R^4。

[0087] R^4各自独立地为氘、卤素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基、C_6-C_{14}芳基、5元至10元杂芳基、-CN、-OR^5、-SR^5、-NR^6R^7、-NO_2、-C=NH(OR^5)、-C(O)R^5、-OC(O)R^5、-C(O)OR^5、-C(O)NR^6R^7、-NR^5C(O)R^6、-NR^5C(O)OR^6、-NR^5C(O)NR^6R^7、-S(O)R^5、-S(O)$_2R^5$、-NR^5S(O)R^6、-NR^5S(O)$_2R^6$、-S(O)NR^6R^7、-S(O)$_2NR^6R^7$或-P(O)(OR^5)(OR^6),其中R^4的所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基、C_6-C_{14}芳基和5元至10元杂芳基独立地任选经R^{4a}取代;

[0088] R^{4a}各自独立地为氘、卤素、氧代、-OR^8、-NR^8R^9、-C(O)R^8、-C(O)OR^8、-NR^8C(O)OR^{10}、-

CN、-S(O)R^8、-S(O)$_2R^8$、-P(O)(OR^8)(OR^9)、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、C_6-C_{14}芳基或C_1-C_6烷基，其中R^{4a}的所述3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、C_6-C_{14}芳基和C_1-C_6烷基独立地任选经R^{4b}取代；

[0089] R^{4b}各自独立地为氘、氧代、-OH、-O(^{2}H)、卤素或任选经氘、卤素、-OH、-O(^{2}H)或氧代取代的C_1-C_6烷基；

[0090] R^5各自独立地为氢、氘、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、C_6-C_{14}芳基、5元至10元杂芳基或3元至10元杂环基，其中R^5的所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、C_6-C_{14}芳基、5元至10元杂芳基和3元至10元杂环基各自独立地任选经R^{5a}取代；

[0091] R^{5a}各自独立地为卤素、氘、氧代、-CN、-OR^{10}、-$NR^{11}R^{12}$、-P(O)(OR^{11})(OR^{12})、3元至12元杂环基或任选经氘、卤素、-OH、-O(^{2}H)或氧代取代的C_1-C_6烷基；

[0092] R^6各自独立地为氢、氘、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、C_6-C_{14}芳基、5元至10元杂芳基或3元至6元杂环基，其中R^6的所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、C_6-C_{14}芳基、5元至10元杂芳基和3元至6元杂环基独立地任选经氘、卤素、氧代、-CN、-OR^{10}、-$NR^{11}R^{12}$或任选经氘、卤素、-OH、-O(^{2}H)或氧代取代的C_1-C_6烷基取代；

[0093] R^7各自独立地为氢、氘、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、C_6-C_{14}芳基、5元至10元杂芳基或3元至6元杂环基，其中R^7的所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、C_6-C_{14}芳基、5元至10元杂芳基和3元至6元杂环基独立地任选经氘、卤素、氧代、-CN、-OR^{10}、-$NR^{11}R^{12}$或任选经氘、卤素、-OH、-O(^{2}H)或氧代取代的C_1-C_6烷基取代；

[0094] 或R^6和R^7与其所连接的原子一起形成3元至10元杂环基，所述杂环基任选经氘、卤素、氧代、-OR^{10}、-$NR^{11}R^{12}$或任选经氘、卤素、氧代、-OH或-O(^{2}H)取代的C_1-C_6烷基取代；

[0095] R^8各自独立地为氢，氘，任选经氘、卤素或氧代取代的C_1-C_6烷基，任选经氘、卤素或氧代取代的C_2-C_6烯基或任选经氘、卤素或氧代取代的C_2-C_6炔基；

[0096] R^9各自独立地为氢，氘，任选经氘、卤素或氧代取代的C_1-C_6烷基，任选经氘、卤素或氧代取代的C_2-C_6烯基或任选经氘、卤素或氧代取代的C_2-C_6炔基；

[0097] R^{10}各自独立地为氢，氘，任选经氘、卤素或氧代取代的C_1-C_6烷基，任选经氘、卤素或氧代取代的C_2-C_6烯基或任选经氘、卤素或氧代取代的C_2-C_6炔基；

[0098] R^{11}各自独立地为氢，氘，任选经氘、卤素或氧代取代的C_1-C_6烷基，任选经氘、卤素或氧代取代的C_2-C_6烯基或任选经氘、卤素或氧代取代的C_2-C_6炔基；并且

[0099] R^{12}各自独立地为氢，氘，任选经氘、卤素或氧代取代的C_1-C_6烷基，任选经氘、卤素或氧代取代的C_2-C_6烯基或任选经氘、卤素或氧代取代的C_2-C_6炔基；

[0100] 或R^{11}和R^{12}与其所连接的原子一起形成3元至6元杂环基，所述杂环基任选经氘，卤素，氧代，或任选经氘、氧代或卤素取代的C_1-C_6烷基取代；

[0101] 在一个变形中，提供一种式(I)化合物或其盐，其中带有CO_2H和N(H)G部分的碳呈“S”构型。在另一个变形中，提供一种式(I)化合物或其盐，其中带有CO_2H和N(H)G部分的碳呈“R”构型。还涵盖式(I)化合物的混合物，其包含给定化合物的外消旋或非外消旋混合物，以及具有不同化学式的两种或更多种化合物的混合物。

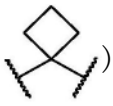
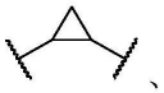
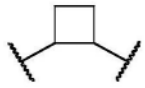
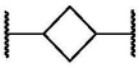
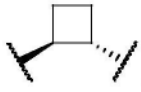
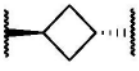
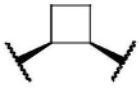
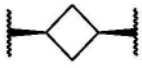
[0102] 在本文的描述中，应当理解，一个部分的每种描述、变形、实例或方面可以与其它部分的每种描述、变形、实例或方面组合，如同描述的每种组合均被具体且单独地列出那样。例如，本文中关于式(I)的G提供的每种描述、变形、实施例或方面可以与L^1、L^2、Y、L^2和/

或R^1的每种描述、变形、实施例或方面组合，如同每种组合均被具体且单独地列出那样。还应理解，适用时，关于式(I)的所有描述、变形、实施例或方面同等地适用于本文中详述的其它各式，并且同等地描述，就如同分别且个别地列出关于所有各式的每一描述、变化、实施例或方面一般。例如，适用时，关于式(I)的所有描述、变形、实施例或方面同等地适用于本文中详述的式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)和(Vb-2)中的任一个，并且同等地描述，就如同分别且个别地列出关于所有各式的每一描述、变形、实施例或方面一般。

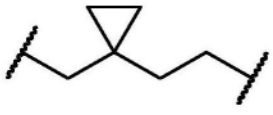
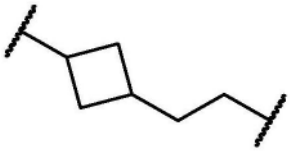
[0103] 在式(I)化合物或其盐的一些实施例中，L^1为未经取代的C_2-C_4亚烷基。在特定变形中，L^1为-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-或-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-。在另一个变形中，L^1为-CH_2-CH_2-。

[0104] 在式(I)化合物或其盐的一些实施例中，-L^2-为键。

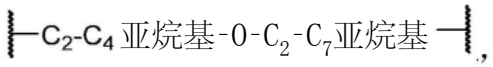
[0105] 在式(I)化合物或其盐的一些实施例中，-Y-为键。

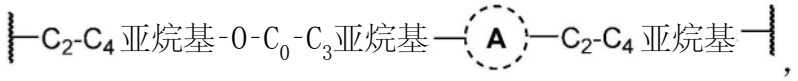
[0106] 在式(I)化合物或其盐的一些实施例中，-Y-为C_3-C_4亚环烷基。在一个方面，Y为C_3亚环烷基。在另一方面，Y为C_4亚环烷基。在一个变形中，C_3-C_4亚环烷基至L^2和L^3的连接点经由相同的碳原子(例如， 和 )。在另一个变形中，C_3-C_4亚环烷基至L^2和L^3的连接点经由两个不同的碳原子(例如，  、  和 )。在另一个变形中，当C_3-C_4亚环烷基至L^2和L^3的连接点经由两个不同的碳原子时，在C_3-C_4亚环烷基处引入的立体化学为反式的(例如， 、  和 )。在另一个变形中，当C_3-C_4亚环烷基至L^2和L^3的连接点经由两个不同的碳原子时，在C_3-C_4亚环烷基处引入的立体化学为顺式的(例如， 、  和 )。

[0107] 在式(I)化合物或其盐的一些实施例中，R^{2g}、R^{2h}、R^4、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{5a}、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}或R^{12}中的至少一个为氘。

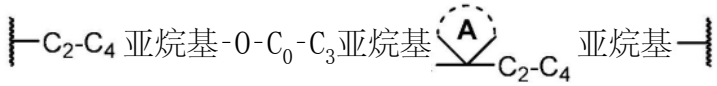
[0108] 在式(I)化合物或其盐的一些实施例中，-L^2-Y-L^3-一起形成选自由以下组成的组的部分：-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2(CH_2)_2CH_2$-、-$CH_2(CH_2)_3CH_2$-、  和  ；其中波浪线表示至母体分子的连接点。

[0109] 在式(I)化合物或其盐的一些实施例中，-L^1-O-L^2-Y-L^3-一起形成选自由以下组成的组的部分：

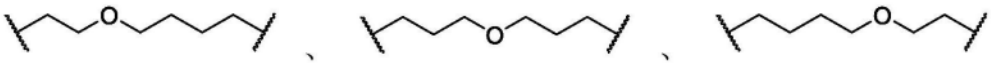
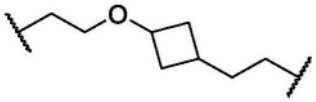
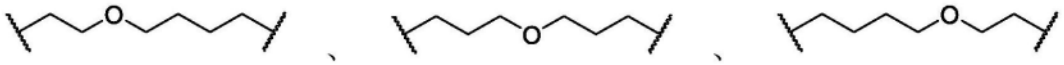
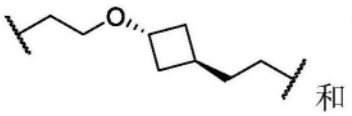
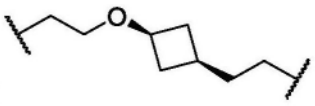
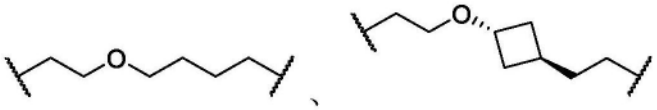
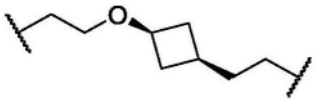
[0110]  ，

[0111] 

[0112] 其中 为任选经Y^a取代的C_3-C_5亚环烷基,和

[0113] 

[0114] 其中 为任选经Y^a取代的C_3-C_5亚环烷基。

[0115] 在式(I)化合物或其盐的一些实施例中,-L^1-O-L^2-Y-L^3-一起形成选自由以下组成的组的部分:  和  。在另一个变形中,-L^1-O-L^2-Y-L^3-一起形成选自由以下组成的组的部分:  、  和  。在另一个特定的变形中,-L^1-O-L^2-Y-L^3-一起形成选自由以下组成的组的部分:  和  。

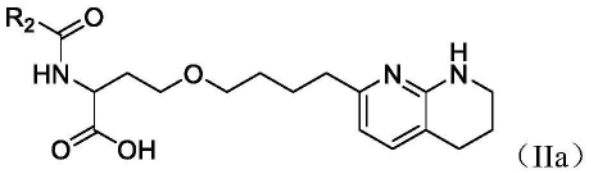
[0116] 在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为键,且L^3为-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-;且G为-C(O)R^2,其中R^2为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-$CH_2CH_2CH_2$-,Y为键,且L^3为-$CH_2CH_2CH_2$-;且G为-C(O)R^2,其中R^2为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-,Y为键,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-C(O)R^2,其中R^2为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为1,3-环丁基,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-C(O)R^2,其中R^2为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为顺式-1,

3-环丁基,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-C(O)R^2,其中R^2为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为反式-1,3-环丁基,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-C(O)R^2,其中R^2为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为键,且L^3为-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-;且G为-R^3,其中R^3为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为键,且L^3为-$CH_2CH_2CH_2$-;且G为-R^3,其中R^3为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-,Y为键,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-R^3,其中R^3为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为1,3-环丁基,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-R^3,其中R^3为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为顺式-1,3-环丁基,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-R^3,其中R^3为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为反式-1,3-环丁基,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-R^3,其中R^3为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。对于在此段落中所描述的每一个别前述实施例,公开另一个实施例,其中R^2中的可取代的环原子中的一者:一个饱和环原子经C_1-C_6卤代烷基(例如-CF_3)取代;两个芳基环原子独立地经卤素取代;且2或3个杂芳基环原子独立地经卤素或C_1-C_6烷基(例如甲基)取代。此外,在各个实施例中,在此段落中所描述的每一前述实施例可从由式(I)表示的化合物和其盐中排除。

[0117] 在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为键,且L^3为-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-;且G为-C(O)R^2,其中R^2为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-$CH_2CH_2CH_2$-,Y为键,且L^3为-$CH_2CH_2CH_2$-;且G为-C(O)R^2,其中R^2为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-,Y为键,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-C(O)R^2,其中R^2为六元杂环基、芳基或杂芳基

环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为1,3-环丁基,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-C(O)R^2,其中R^2为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为顺式-1,3-环丁基,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-C(O)R^2,其中R^2为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为反式-1,3-环丁基,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-C(O)R^2,其中R^2为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为键,且L^3为-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-;且G为-R^3,其中R^3为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-$CH_2CH_2CH_2$-,Y为键,且L^3为-$CH_2CH_2CH_2$-;且G为-R^3,其中R^3为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为键,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-R^3,其中R^3为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为1,3-环丁基,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-R^3,其中R^3为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为顺式-1,3-环丁基,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-R^3,其中R^3为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。在一个实施例中,提供式(I)化合物或其盐,其中:R^1为5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基;L^1为-CH_2CH_2-,Y为反式-1,3-环丁基,且L^3为-CH_2CH_2-;且G为-R^3,其中R^3为六元杂环基、芳基或杂芳基环,其中在R^2中可取代的环原子中,1个饱和环原子或2或3个不饱和环原子独立地经卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基取代。对于在此段落中所描述的每一个别前述实施例,公开另一个实施例,其中R^2中的可取代的环原子中的一者:一个饱和环原子经C_1-C_6卤代烷基(例如-CF_3)取代;两个芳基环原子独立地经卤素取代;且2或3个杂芳基环原子独立地经卤素或C_1-C_6烷基(例如甲基)取代。此外,在各个实施例中,在此段落中所描述的每一前述实施例可从由式(I)表示的化合物和其盐中排除。

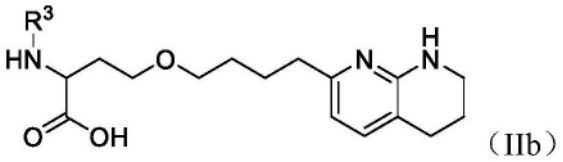
[0118] 在一些实施例中,式(I)化合物具有式(IIa):

[0119] 

（IIa）

[0120] 或其盐,其中R^2如针对式(I)所定义。

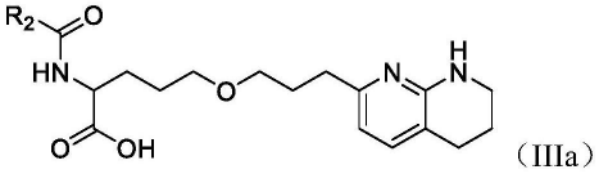
[0121] 在一些实施例中,式(I)化合物具有式(IIb):

[0122] 

（IIb）

[0123] 或其盐,其中R^3如针对式(I)所定义。

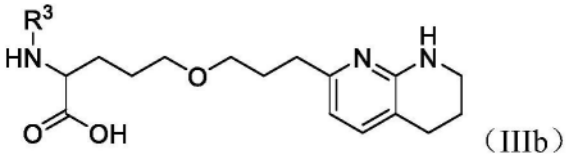
[0124] 在一些实施例中,式(I)化合物具有式(IIIa):

[0125] 

（IIIa）

[0126] 或其盐,其中R^2如针对式(I)所定义。

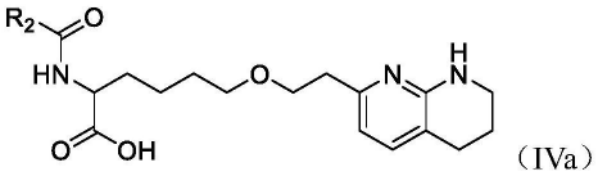
[0127] 在一些实施例中,式(I)化合物具有式(IIIb):

[0128] 

（IIIb）

[0129] 或其盐,其中R^3如针对式(I)所定义。

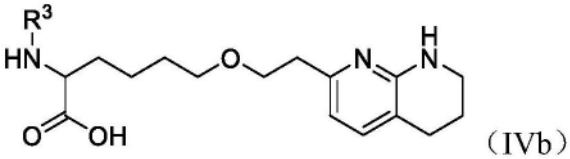
[0130] 在一些实施例中,式(I)化合物具有式(IVa):

[0131] 

（IVa）

[0132] 或其盐,其中R^2如针对式(I)所定义。

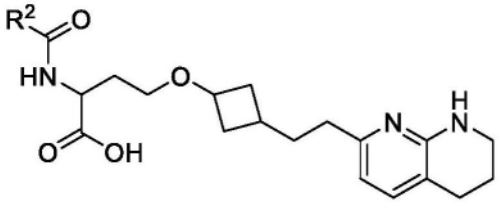
[0133] 在一些实施例中,式(I)化合物具有式(IVb):

[0134] 

（IVb）

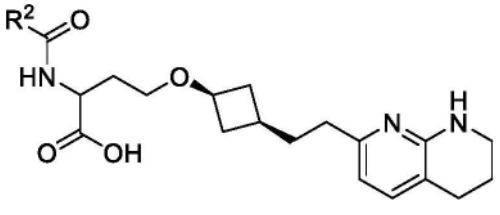
[0135] 或其盐,其中R^3如针对式(I)所定义。

[0136] 在一些实施例中,式(I)化合物具有式(Va):

[0137] 
（Va）

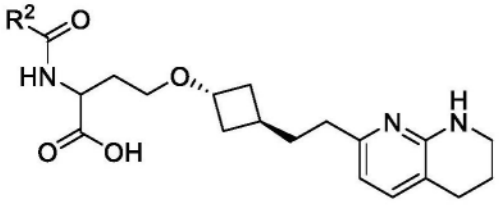
[0138] 或其盐,其中R^2如针对式(I)所定义。

[0139] 在一些实施例中,式(Va)化合物具有式(Va-1):

[0140] 
（Va-1）

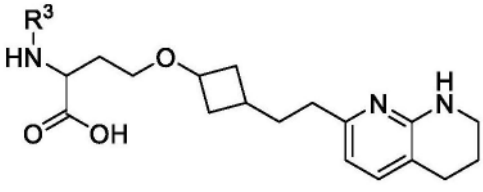
[0141] 或其盐,其中R^2如针对式(I)所定义。

[0142] 在一些实施例中,式(Va)化合物具有式(Va-2):

[0143] 
（Va-2）

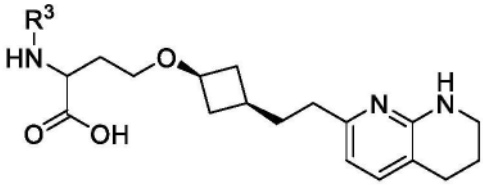
[0144] 或其盐,其中R^2如针对式(I)所定义。

[0145] 在一些实施例中,式(I)化合物具有式(Vb):

[0146] 
（Vb）

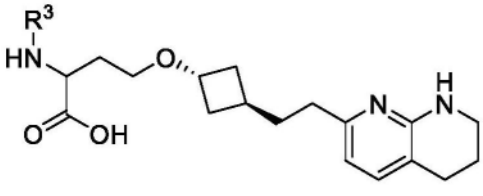
[0147] 或其盐,其中R^3如针对式(I)所定义。

[0148] 在一些实施例中,式(Vb)化合物具有式(Vb-1):

[0149] 
（Vb-1）

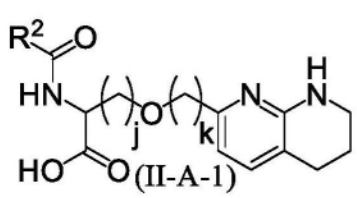
[0150] 或其盐,其中R^3如针对式(I)所定义。

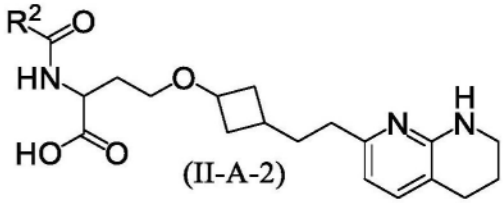
[0151] 在一些实施例中,式(Vb)化合物具有式(Vb-2):

[0152] 
（Vb-2）

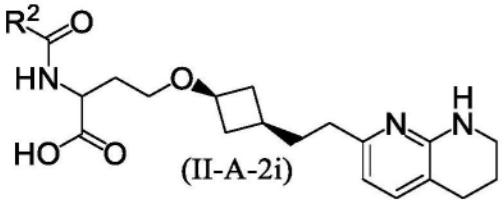
[0153] 或其盐,其中R^3如针对式(I)所定义。

[0154] 在一些实施例中,式(I)化合物具有下式:

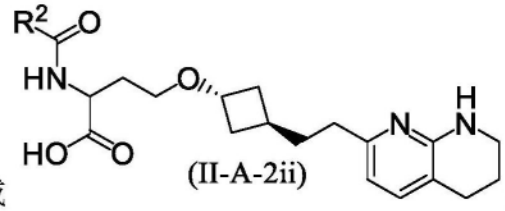

(II-A-1)


(II-A-2)

[0155]


(II-A-2i)

或


(II-A-2ii)

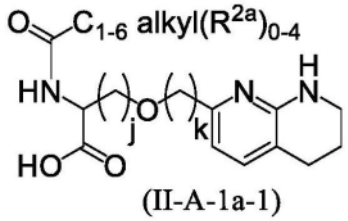
,

[0156] 其中j和k分别为2和4、3和3或4和2,

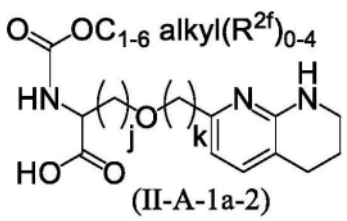
[0157] 或其盐。

[0158] 在一些实施例中,式(I)化合物具有下式:

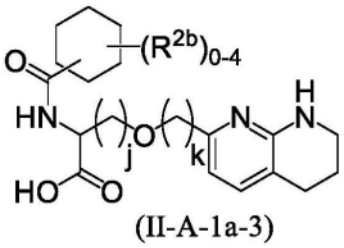
[0159]


(II-A-1a-1)

、


(II-A-1a-2)

或

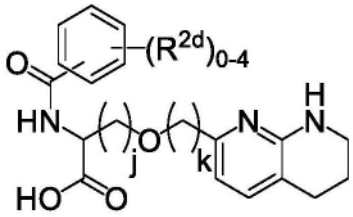

(II-A-1a-3)

,

[0160] 或其盐。

[0161] 在一些实施例中,式(I)化合物具有下式:

[0162]


(II-A-1b-1)

或

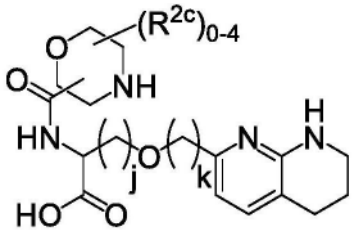
(II-A-1b-2)

,

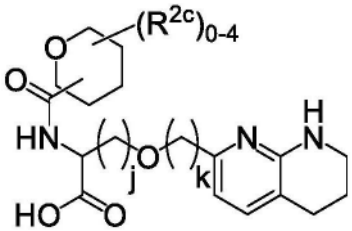
[0163] 或其盐。

[0164] 在一些实施例中,式(I)化合物具有下式:

[0165]


(II-A-1c-1)

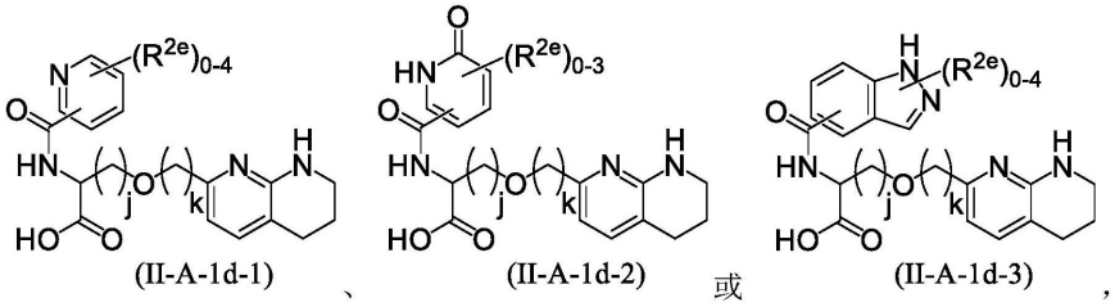
或


(II-A-1c-2)

,

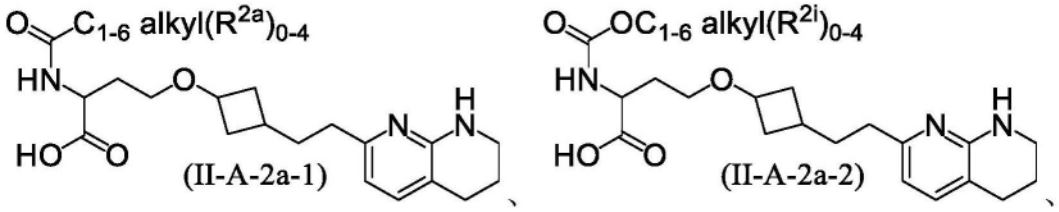
[0166] 或其盐。

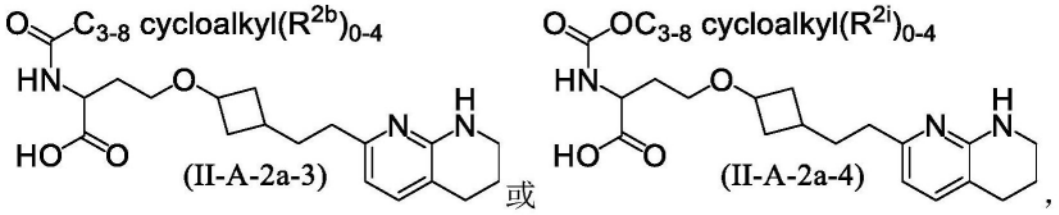
[0167] 在一些实施例中,式(I)化合物具有下式:

[0168] 

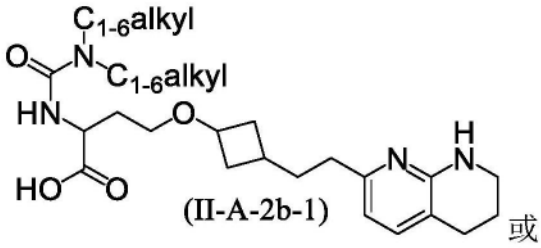
[0169] 或其盐。

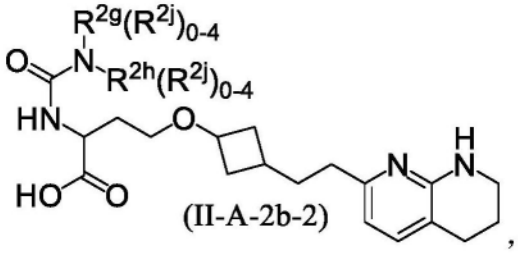
[0170] 在一些实施例中,式(I)化合物具有下式:



[0171] 

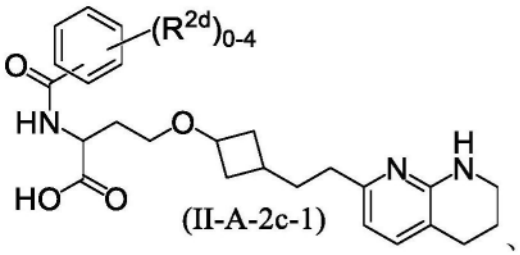
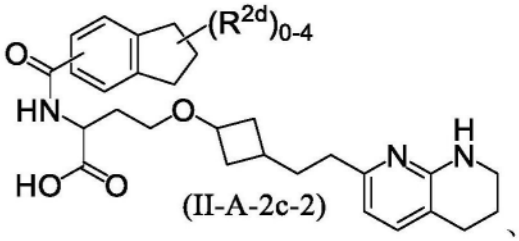
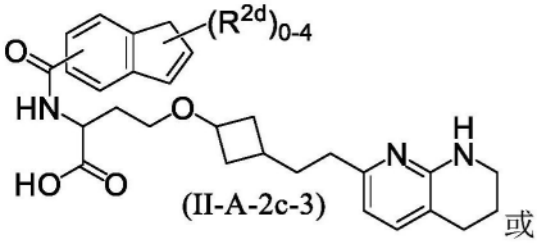
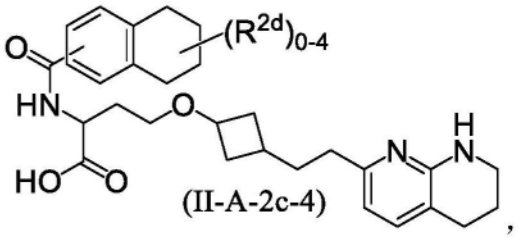
[0172] 或其盐。

[0173] 在一些实施例中,式(I)化合物具有下式: 



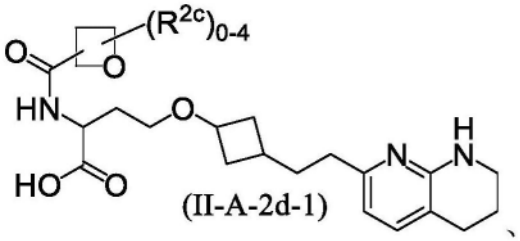
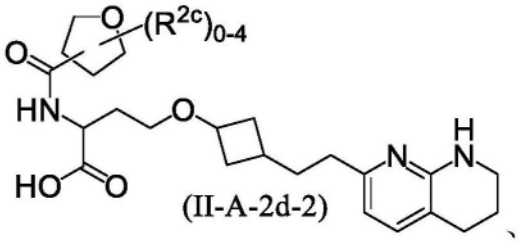
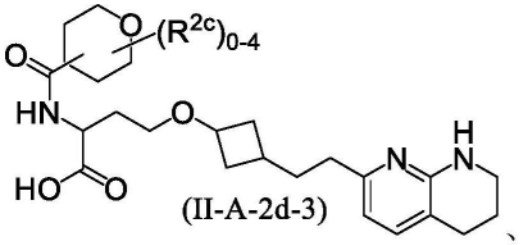
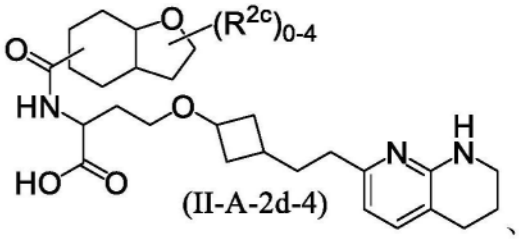
[0174] 或其盐。

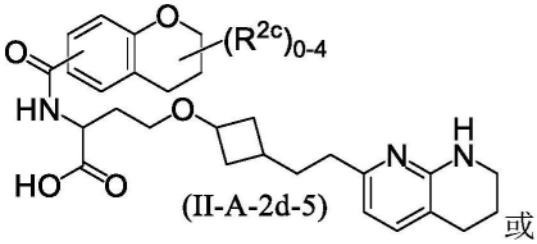
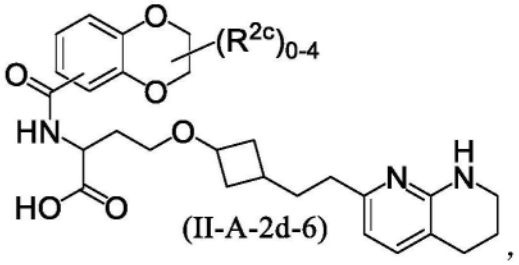
[0175] 在一些实施例中,式(I)化合物具有下式:

[0176] 
(II-A-2c-1)、

(II-A-2c-2)、

(II-A-2c-3)或

(II-A-2c-4)，

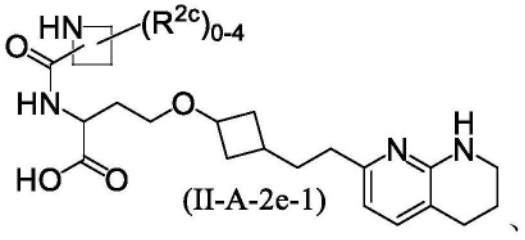
[0177] 或其盐。

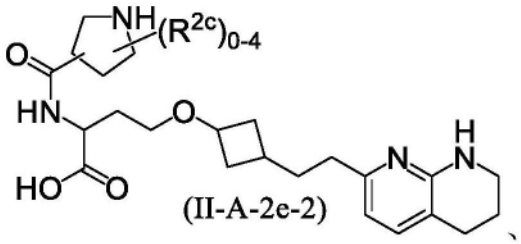
[0178] 在一些实施例中，式(I)化合物具有下式：

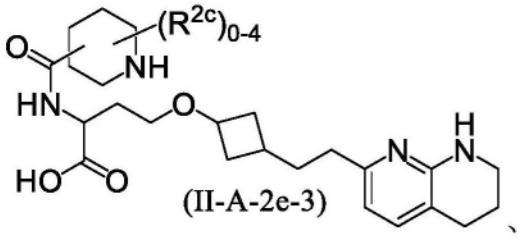
[0179] 
(II-A-2d-1)、

(II-A-2d-2)、

(II-A-2d-3)、

(II-A-2d-4)、

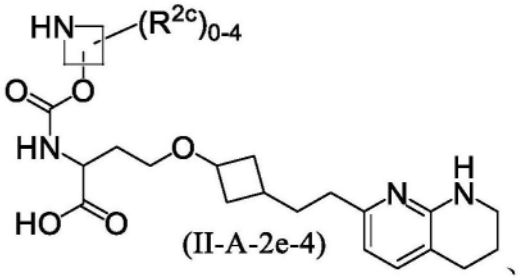
[0180] 
(II-A-2d-5)或

(II-A-2d-6)，

[0181] 或其盐。

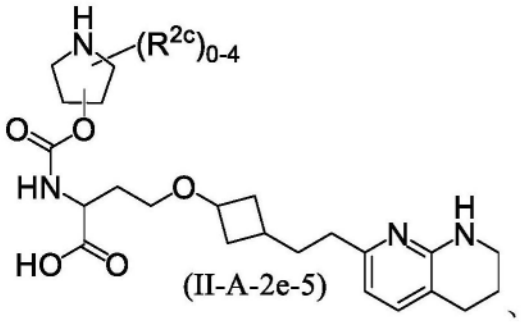
[0182] 在一些实施例中，式(I)化合物具有下式：

(II-A-2e-1)、

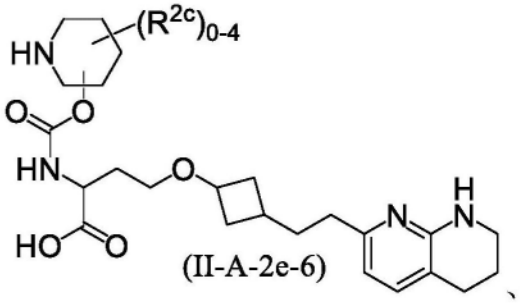

(II-A-2e-2)、


(II-A-2e-3)、

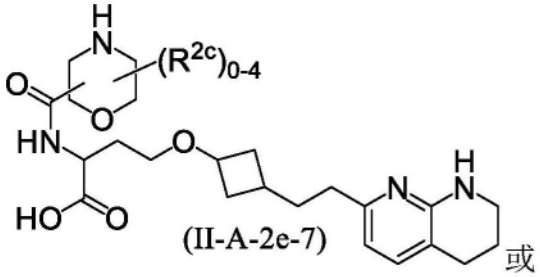

(II-A-2e-4)、

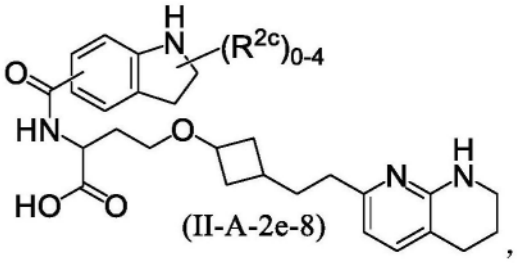
[0183]


(II-A-2e-5)、


(II-A-2e-6)、

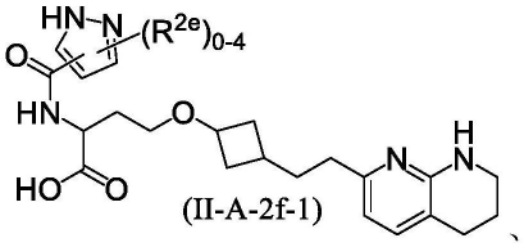
[0184]

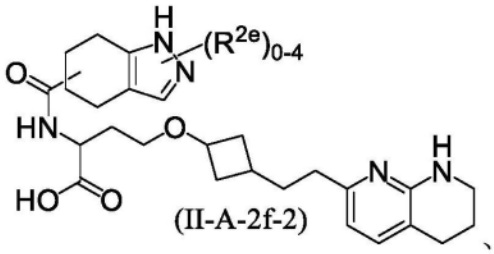

(II-A-2e-7)或

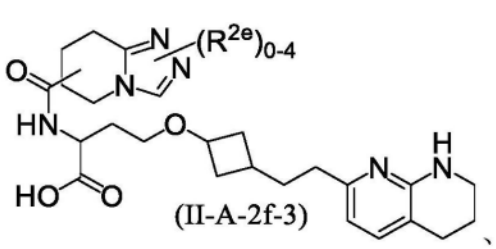

(II-A-2e-8)，

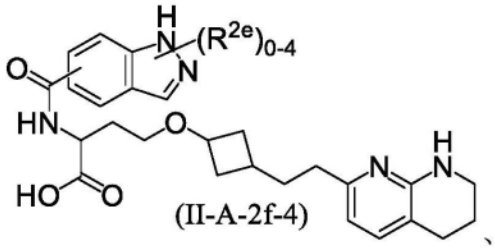
[0185] 或其盐。

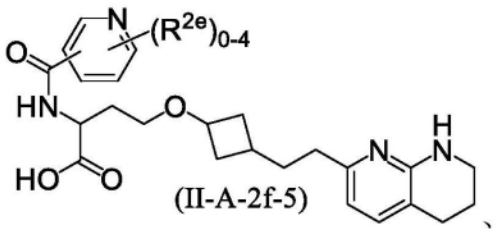
[0186] 在一些实施例中，式(I)化合物具有下式：

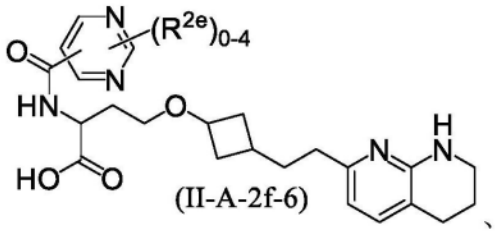

(II-A-2f-1)、

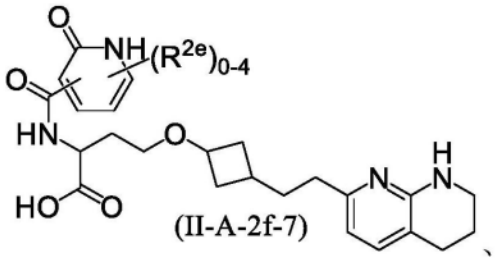

(II-A-2f-2)、

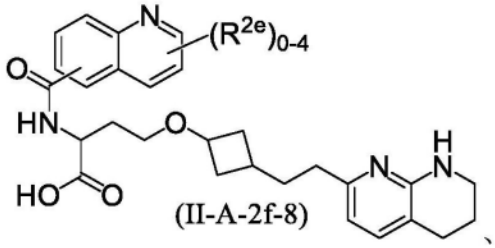

(II-A-2f-3)、

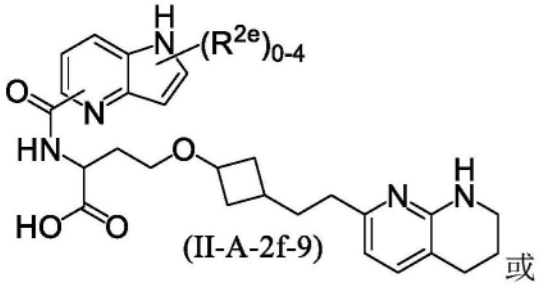

(II-A-2f-4)、

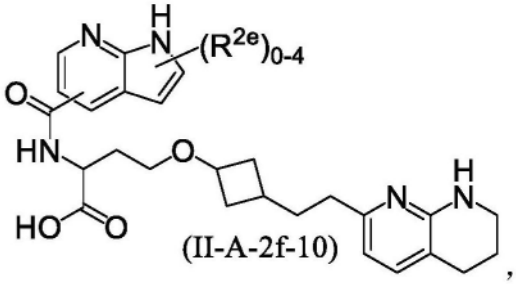

(II-A-2f-5)、


(II-A-2f-6)、


(II-A-2f-7)、

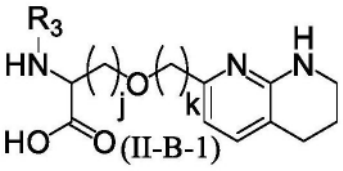

(II-A-2f-8)、

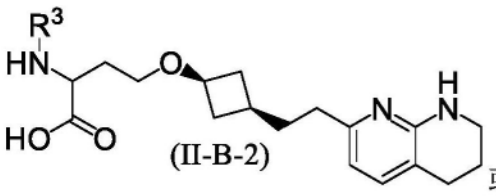
[0187] 
(II-A-2f-9)或

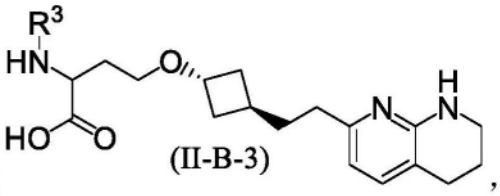

(II-A-2f-10)，

[0188] 或其盐。

[0189] 在一些实施例中，式(I)化合物具有下式：

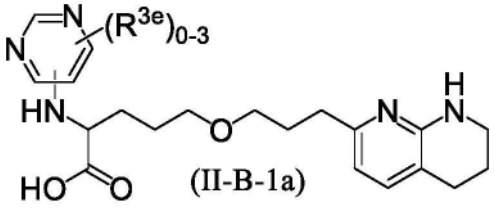

(II-B-1)、

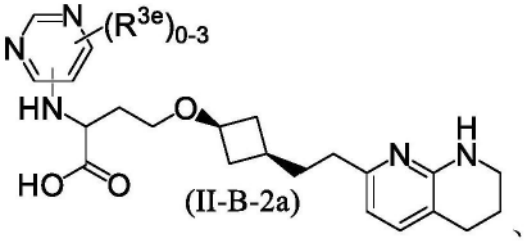
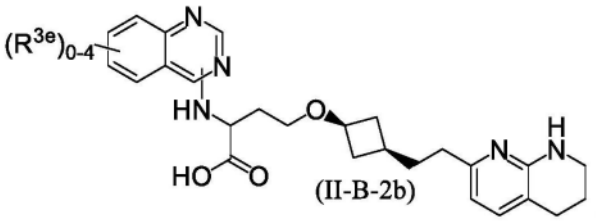
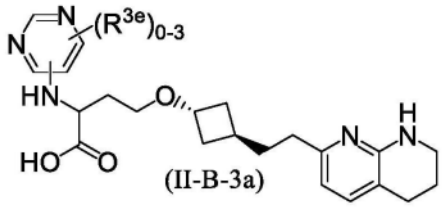

(II-B-2)或

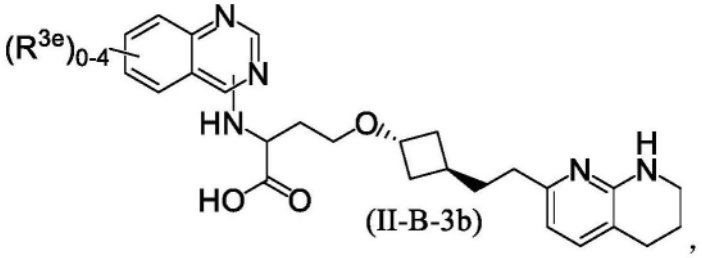

(II-B-3)，

[0190] 其中j和k分别为2和4、3和3或4和2，

[0191] 或其盐。

[0192] 在一些实施例中，式(I)化合物具有下式：  或其盐。

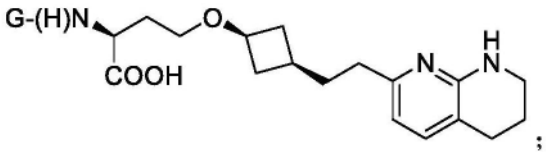
[0193] 在一些实施例中，式(I)化合物具有下式：  、  、  或

[0194]  ，

[0195] 或其盐。

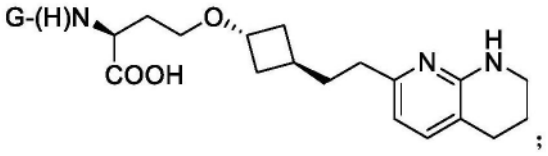
[0196] 对式(I)或其任何变形的引用包含对以下的引用：(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)或(II-B-3b)、表1或表2的化合物或化合物1-329中的任何一种。

[0197] 在式(I)化合物或其盐的一些实施例中，所述化合物选自由以下组成的组：



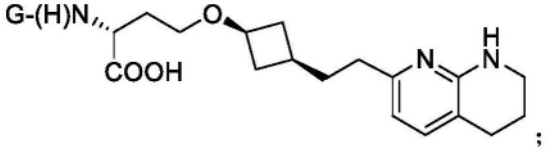
;

[0198]



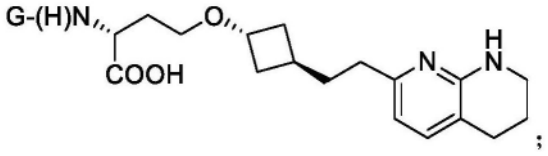
;

[0199]



; 和

[0200]



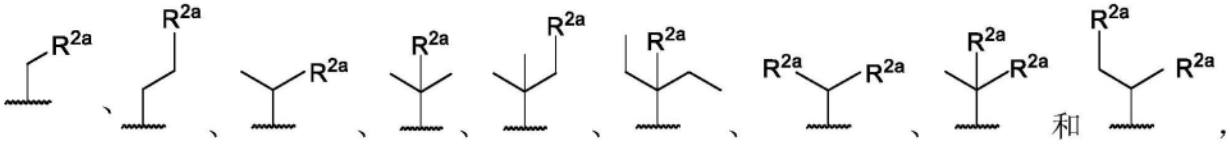
;

或其药学上可接受的盐,其中G如针对式(I)所定义或其任何适用的变形,并且氨基酸的α-碳可具有如所指示的R或S绝对立体化学。在一个此类实施例中,氨基酸的α-碳呈S绝对立体化学。当氨基酸的α-碳呈S绝对立体化学构型时,在一些实施例中,此类化合物与其中氨基酸呈R绝对立体化学构型的相应化合物基本分离,例如当包括呈S绝对立体化学构型的化合物包括按重量计不超过5%或3%或1%或0.5%或0.1%的具有R绝对立体化学构型的相应化合物。在另一个此类实施例中,氨基酸的α-碳呈R绝对立体化学。当氨基酸的α-碳呈R绝对立体化学构型时,在一些实施例中,此类化合物与其中氨基酸呈S绝对立体化学构型的相应化合物基本分离,例如当包括呈S绝对立体化学构型的化合物包括按重量计不超过5%或3%或1%或0.5%或0.1%的具有S绝对立体化学构型的相应化合物。在另一个实施例中,提供一种组合物,其包括前述化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂。在一个此类实施例中,提供一种组合物,其包括以下化合物的混合物:其中氨基酸的α-碳呈S立体化学构型的化合物和其中氨基酸的α-碳呈R立体化学构型的化合物。

[0201] 在另一个实例中,还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2且R^2为经0-5个R^{2a}基团取代的C_1-C_6烷基。在前述实施例的一个方面中,R^2为未经取代的C_1-C_6烷基(例如未经取代的C_4-C_6烷基)。在前述实施例的一个方面中,R^2的C_1-C_6烷基为直链烷基(例如正丁基)。在前述实施例的另一方面中,R^2的C_1-C_6烷基为分支链烷基(例如异丁基)。在前述实施例的另一方面中,R^2为经1-5个R^{2a}基团取代的C_1-C_5烷基,其中R^{2a}各自独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基、C_6-C_{14}芳基、5元至10元杂芳基、-CN、-OR^5、-NR^6R^7、-$NR^5C(O)OR^6$和-$S(O)_2R^5$,其中R^{2a}的所述C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基、C_6-C_{14}芳基和5元至10元杂芳基独立地任选经R^{4a}取代。在前述实施例的另一方面中,R^2为经1-5个R^{2a}基团取代的C_2-C_5烷基,其中至少一个所述R^{2a}基团为卤素(例如R^2为经2-3个氟基团取代的C_5烷基)。在前述实施例的另一方面中,R^2为经1-5个R^{2a}基团取代的C_1-C_5烷基(例如C_1-C_3烷基),其中至少一个所述R^{2a}基团为C_3-C_8环烷基(例如环丙基、环丁基和环己基)。在前述实施例的另一方面中,R^2为经C_3-C_6环烷基取代的C_1-C_3烷基,其中所述C_3-C_6环烷基经选自由以下组成的组的0-5个基团取代:卤素、C_1-C_6烷基(例如甲基)和-OR^5(例如,-OH和-OCH_3)。在前述实施例的另

一方面中，R^2为经C_3-C_6环烷基取代的C_1-C_3烷基，其中所述C_3-C_6环烷基为未经取代的。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2a}基团取代的C_1-C_5烷基，其中至少一个所述R^{2a}基团为3元至12元杂环基(例如R^2为经6元杂环基取代的C_1烷基)。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2a}基团取代的C_1-C_5烷基，其中至少一个所述R^{2a}基团为C_6-C_{14}芳基，其中所述C_6-C_{14}芳基独立地任选经卤素或经0-5个卤素取代的C1-C6烷基(例如R^{2a}为未经取代的苯基或经1-5个卤素取代的苯基)取代。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2a}基团取代的C_2-C_5烷基(例如C_5烷基)，其中至少一个所述R^{2a}基团为经0-5个R^{4a}基团取代的5元至10元杂芳基(例如R^{2a}为未经取代的吡啶基)。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2a}基团取代的C_1-C_5烷基，其中至少一个所述R^{2a}基团为-OR^5，其中R^5各自独立地选自氢、C_1-C_6烷基和C_6-C_{14}芳基(例如，R^5为经0-5个卤素取代的C_6-C_{14}芳基)。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2a}基团取代的C_1-C_5烷基，其中至少一个所述R^{2a}基团为-CN、-NR^6R^7、-$NR^5C(O)OR^6$或-$S(O)_2R^5$。在前述实施例的另一方面中，R^2为经2-5个R^{2a}基团取代的C_1-C_5烷基，其中R^{2a}各自独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、5元至10元杂芳基、C_6-C_{14}芳基、-CN、-OR^5和-$NR^5C(O)OR^6$。在前述实施例的另一方面中，R^2为经2-5个R^{2a}基团取代的C_1-C_5烷基，其中至少一个所述R^{2a}基团为经0-5个卤素取代的苯基且至少一个R^{2a}基团为OR^5，其中R^5各自独立地选自氢和C_1-C_6烷基。

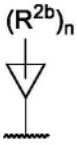
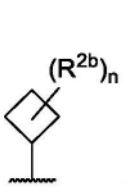
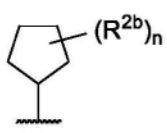
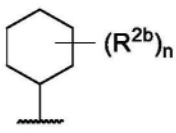
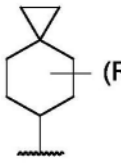
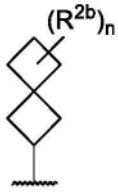
[0202] 还提供式(I)化合物或其盐，其中G为-C(O)R^2并且R^2选自由以下组成的组：



其中R^{2a}各自独立地如针对式(I)所定义。

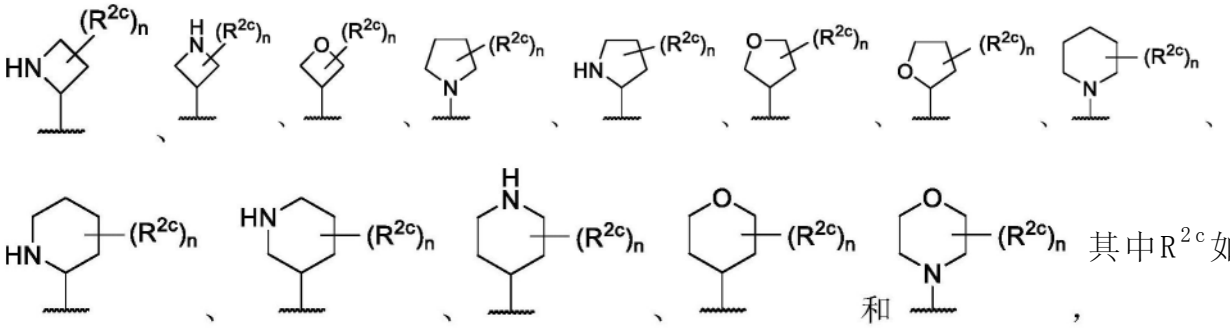
[0203] 在另一个实例中，还提供式(I)化合物或其盐，其中G为-C(O)R^2并且R^2为经0-5个R^{2b}基团取代的C_3-C_8环烷基。在前述实施例的另一方面中，R^2的C_3-C_8环烷基为单环的。在另一方面中，R^2的C_3-C_8环烷基为双环的(例如稠合、螺环或桥连)。在另一方面中，R^2为未经取代的C_3-C_8环烷基(例如，双环[2.2.2]辛基)。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2b}基团取代的C_3-C_8环烷基，其中R^{2b}各自独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、3元至12元杂环基、C_6-C_{14}芳基、5元至10元杂芳基和-OR^5。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2b}基团取代的C_3-C_6环烷基(例如环丙基或环己基)，其中至少一个所述R^{2b}基团为卤素(例如氟)。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2b}基团取代的C_3-C_6环烷基，其中至少一个所述R^{2b}基团为C_1-C_6烷基，其中R^{2b}的所述C_1-C_6烷基经0-5个R^{4a}基团取代(例如，R^{2b}为经1-5个R^{4a}基团取代的C_1-C_2烷基，其中R^{4a}基团各自独立地选自经0-5个卤素取代的苯基和经0-5个卤素取代的6元杂芳基)。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2b}基团取代的C_3-C_6环烷基，其中至少一个所述R^{2b}基团为3元至12元杂环基(例如四氢-2H-吡喃基或苯并二氧杂环戊烯基)。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2b}基团取代的C_3-C_4环烷基，其中至少一个所述R^{2b}基团为经0-5个R^{4a}基团取代的C_6-C_{14}芳基，其中R^{4a}各自独立地选自卤素、C_1-C_6烷基和-OR^8(例如，R^{2b}为未经取代的苯基或R^{2b}为经氟、甲基、叔丁基或-OCF_3取代的苯基)。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2b}基团取代的C_3-C_7环烷基，其中至少一个所述R^{2b}基团为5元至10元杂芳基(例如吡啶基或异喹啉基)。在前述实施例的另一方面中，R^2为经2-5个R^{2b}基团取代的C_3-C_6环烷基，其中R^{2b}各自独立地选自卤素(例如氟)、C_6-C_{14}芳基(例如苯基)和-OR^5(例如-OH)。在前

述实施例的另一方面中，R^2为经2-5个R^{2b}基团取代的C_3-C_6环烷基，其中至少一个所述R^{2b}基团为卤素(例如氟)且至少一个R^{2b}基团为经0-5个C_1-C_6烷基(例如-CH_3)取代的苯基。

[0204] 还提供式(I)化合物或其盐，其中G为-C(O)R^2并且R^2选自由以下组成的组：  、  、  、  、  和  ，其中R^{2b}如针对式(I)所定义，且n为0、1、2或3。在一个变形中，n为0。在另一个变形中，n为1。在另一个变形中，n为2。在另一个变形中，n为3。

[0205] 在另一个实例中，还提供式(I)化合物或其盐，其中G为-C(O)R^2并且R^2为经0-5个R^{2c}基团取代的3元至12元杂环基。在前述实施例的另一方面中，R^2的3元至12元杂环基为单环的。在前述实施例的另一方面中，R^2的3元至12元杂环基为双环的(例如稠合、螺环或桥连)。在前述实施例的另一方面中，R^2为未经取代的4元至10元杂环基(例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噁双环己基、噁双环辛基、四氢-2H-硫代吡喃基、吗啉基、苯并二噁烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己基或8-氧杂双环[3.2.1]辛基)。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2c}基团取代的3元至12元杂环基，其中R^{2c}各自独立地选自氧代、卤素、C_1-C_6烷基、C_6-C_{14}芳基、5元至10元杂芳基、-CN、-OR^5、-C(O)R^5、-C(O)OR^5和-S(O)$_2R^5$。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2c}基团取代的4元至6元杂环基(例如氧杂环丁烷基、四氢吡喃基或氮杂环丁烷基)，其中至少一个所述R^{2c}基团为C_1-C_6烷基，其中R^{2c}的所述C_1-C_6烷基经0-5个R^{4a}基团取代。在前述实施例的另一方面中，R^{2c}为经1-5个R^{4a}基团取代的C_1-C_2烷基，其中R^{4a}基团各自独立地选自卤素；经0-5个卤素取代的苯基；经0-5个卤素取代的6元杂芳基(例如吡啶基或嘧啶基)；和-NR^8C(O)OR^{10}(例如-NHC(O)O-叔丁基)。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2c}基团取代的4元至6元杂环基，其中至少一个所述R^{2c}基团为未经取代的C_6-C_{14}芳基(例如苯基)。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2c}基团取代的4元至6元杂环基(例如5元杂环基)，其中至少一个所述R^{2c}基团为经0-5个C_1-C_6烷基取代的5元至10元杂芳基(例如R^{2c}为经-CH_3取代的吡唑基)。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2c}基团取代的4元至6元杂环基，其中至少一个所述R^{2c}基团为-C(O)R^5、-C(O)OR^5或-S(O)$_2R^5$，其中R^5各自独立地为C_1-C_6烷基。在前述实施例的另一方面中，R^2为经1-5个R^{2a}基团取代的4元至6元杂环基(例如1,2-二氢吡啶基)，其中至少一个所述R^{2a}基团为氧代。在前述实施例的另一方面中，R^2为经2-5个R^{2a}基团取代的4元至6元杂环基，其中R^{2c}各自独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-C(O)R^5和-C(O)OR^5。在前述实施例的另一方面中，R^2为经2-5个R^{2c}基团取代的4元至6元杂环基，其中至少一个R^{2c}基团为经0-5个卤素取代的C_1-C_6烷基且至少一个R^{2c}基团为-C(O)R^5或-C(O)OR^5。在前述实施例的另一方面中，R^2为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噁双环己基、噁双环辛基、四氢-2H-硫代吡喃基、吗啉基或苯并二噁烷基，其中的每一个经0-5个R^{2c}取代。

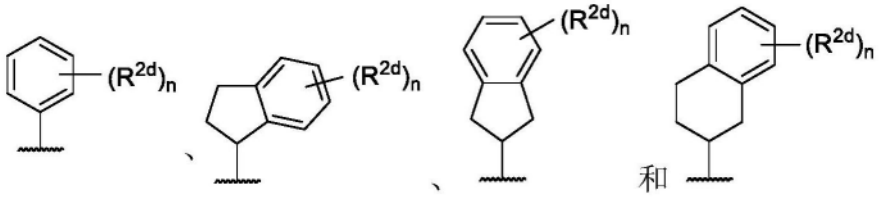
[0206] 还提供式(I)化合物或其盐，其中G为-C(O)R^2并且R^2选自由以下组成的组：



其中R^{2c}如针对式(I)所定义,且n为0、1、2或3。在一个变形中,n为0。在另一个变形中,n为1。在另一个变形中,n为2。在另一个变形中,n为3。在以上描绘-N(H)-部分且n为1、2或3的结构中,应理解,R^{2c}基团中的一者可代替-N(H)-部分的氢原子(例如,n为1且R^2为)。

[0207] 在另一个实施例中还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2并且R^2为经0-5个R^{2d}基团取代的C_6-C_{14}芳基。在前述实施例的另一方面中,R^2为未经取代的C_6-C_{10}芳基(例如苯基、茚满基或1,2,3,4-四氢萘基)。在前述实施例的另一方面中,R^2为经1-5个R^{2d}基团取代的C_6-C_{10}芳基,其中R^{2d}各自独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、-CN和-OR^5,其中R^{2d}的所述C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基和5元至10元杂芳基各自独立地经0-5个卤素、C_1-C_6烷基或OR^8取代。在前述实施例的另一方面中,R^2为经1-5个R^{2d}基团取代的C_6-C_{10}烷基,其中至少一个所述R^{2d}基团为卤素(例如氟或氯)。在前述实施例的另一方面中,R^2为经1-5个R^{2d}基团取代的C_6-C_{10}芳基,其中至少一个所述R^{2d}基团为C_1-C_6烷基,其中R^{2d}的所述C_1-C_6烷基经0-5个R^{4a}基团取代(例如R^{2d}为-CH_3)。在前述实施例的另一方面中,R^2为经1-5个R^{4a}基团取代的C_1-C_2烷基,其中R^{4a}各自独立地选自卤素和OR^8(例如R^{2d}为-CH_2(OH)或-CF_3)。在前述实施例的另一方面中,R^2为经1-5个R^{2d}基团取代的C_6-C_{10}芳基,其中至少一个所述R^{2d}基团为C_3-C_6环烷基(例如环丙基)。在前述实施例的另一方面中,R^2为经1-5个R^{2d}基团取代的C_6-C_{10}芳基(例如苯基),其中至少一个所述R^{2d}基团为6元杂环基(例如吗啉基)。在前述实施例的另一方面中,R^2为经1-5个R^{2d}基团取代的C_6-C_{10}芳基(例如苯基),其中至少一个所述R^{2d}基团为5元至6元杂芳基(例如吡唑基、噻唑基或吡啶基),其中R^{2d}的杂芳基经0-5个C_1-C_6烷基(例如-CH_3)取代。在前述实施例的另一方面中,R^2为经1-5个R^{2d}基团取代的C_6-C_{10}芳基(例如苯基),其中至少一个所述R^{2d}基团为-OR^5,其中R^5各自独立地选自经0-5个选自卤素(例如氟)和-OR^{10}(例如-OCH_3)的基团取代的C_1-C_2烷基。在前述实施例的另一方面中,R^2为经2-5个R^{2d}基团取代的C_6-C_{10}芳基(例如苯基),其中R^{2d}各自独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-CN和-OR^5。在前述实施例的另一方面中,R^2为经2-5个R^{2d}基团取代的C_6-C_{10}芳基(例如苯基),其中至少两个所述R^{2d}基团为卤素(例如氟或氯)。在前述实施例的另一方面中,R^2为经2-5个R^{2d}基团取代的C_6-C_{10}芳基(例如苯基),其中至少一个所述R^{2d}基团为C_1-C_6烷基且至少一个所述R^{2d}基团选自由以下组成的组:卤素、-CN和-OR^5。在前述实施例的另一方面中,R^2为苯基、茚满基或1,2,3,4-四氢萘基,其中的每一个经0-5个R^{2d}基团取代。

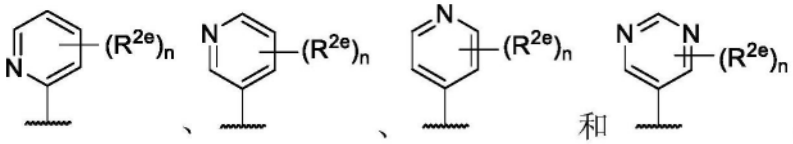
[0208] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2并且R^2选自由以下组成的组:



其中R^{2d}如针对式(I)所定义,且n为0、1、2或3。在一个变形中,n为0。在另一个变形中,n为1。在另一个变形中,n为2。在另一个变形中,n为3。

[0209] 在另一个实施例中还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2并且R^2为经0-5个R^{2e}基团取代的5元至10元杂芳基。在前述实施例的另一方面中,R^2为未经取代的5元至10元杂芳基(例如吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基或4,5,6,7-四氢-吲唑基)。在前述实施例的另一方面中,R^2为经1-5个R^{2e}基团取代的5元至10元杂芳基,其中R^{2e}各自独立地选自卤素、C_1-C_6烷基和-OR^5。在前述实施例的另一方面中,R^2为经1-5个R^{2e}基团取代的5元至10元杂芳基(例如吡啶基),其中至少一个所述R^{2e}基团为卤素。在前述实施例的另一方面中,R^2为经1-5个R^{2e}基团取代的5元至10元杂芳基(例如吡啶基、嘧啶基、吡咯并吡啶基或吲唑基),其中至少一个所述R^{2e}基团为C_1-C_4烷基,其中R^{2e}的所述C_1-C_4烷基经0-5个卤素基团取代(例如R^{2e}为-CH_3或-CF_3)。在前述实施例的另一方面中,R^2为经2-5个R^{2e}基团取代的5元至10元杂芳基,其中R^{2e}各自独立地选自卤素、C_1-C_6烷基和-CN。在前述实施例的另一方面中,R^2为经2-5个R^{2e}基团取代的5元至10元杂芳基,其中至少两个所述R^{2e}基团为卤素。在前述实施例的另一方面中,R^2为经2-5个R^{2e}基团取代的5元至10元杂芳基,其中至少两个所述R^{2e}基团为C_1-C_6烷基。在前述实施例的另一方面中,R^2为经3-5个R^{2e}基团取代的5元至10元杂芳基(例如吡啶基或嘧啶基),其中R^{2e}各自独立地选自卤素、C_1-C_6烷基和-CN。在前述实施例的另一方面中,R^2为经三个-CH_3基团取代的5元至10元杂芳基(例如吡啶基或嘧啶基)。在前述实施例的另一方面中,R^2为经两个-CH_3基团和一个卤素基团取代的5元至10元杂芳基(例如吡啶基或嘧啶基)。在前述实施例的另一方面中,R^2为吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吲唑基、吡咯并吡啶基、喹啉基或4,5,6,7-四氢-吲唑基,其中的每一个经0-5个R^{2e}基团取代。

[0210] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2并且R^2选自由以下组成的组:

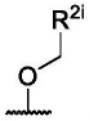
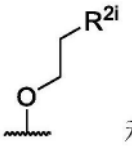
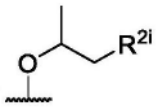


其中R^{2e}如针对式(I)所定义,且n为0、1、2或3。在一个变形中,n为0。在另一个变形中,n为1。在另一个变形中,n为2。在另一个变形中,n为3。

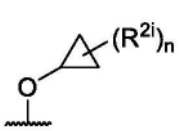
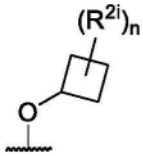
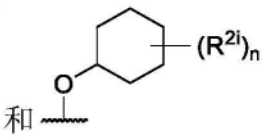
[0211] 在另一个实施例中还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2并且R^2为-OR^{2f}。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基、C_6-C_{14}芳基和5元至10元杂芳基。

[0212] 在另一个实施例中还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2,R^2为-OR^{2f},且R^{2f}为经0-5个R^{2i}基团取代的C_1-C_6烷基。在前述实施例的另一方面中,R^2为未经取代的C_1-C_6烷基。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团取代的C_1-C_6烷基,其中R^{2i}各自独立地选自由以下组成的组:卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基、C_6-C_{14}芳基、5元至10元杂芳基、-OR^5、-$NR^5C(O)R^6$和-$NR^5C(O)OR^6$,其中R^{2i}的所述C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、3元至

12元杂环基、C_6-C_{14}芳基和5元至10元杂芳基经选自由以下组成的组的0-5个基团取代:卤素、-CN、-OR^8和任选经卤素取代的C_1-C_6烷基。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团取代的C_1-C_6烷基,其中至少一个所述R^{2i}基团为卤素。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团取代的C_1-C_6烷基,其中至少一个所述R^{2i}基团为苯基。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团取代的C_1-C_6烷基,其中至少一个所述R^{2i}基团为-$NR^5C(O)OR^6$,其中R^5为氢且R^6为C_1-C_6烷基(例如R^{2i}为-NHC(O)O-叔丁基)。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团取代的C_1-C_6烷基,其中至少一个所述R^{2i}基团为-$NR^5C(O)OR^6$,其中R^5为氢且R^6为C_1-C_6烷基(例如R^{2i}为-NHC(O)CH_3)。

[0213] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-$C(O)R^2$并且R^2选自由以下组成的组:  、  和  ,其中R^{2i}如针对式(I)所定义。

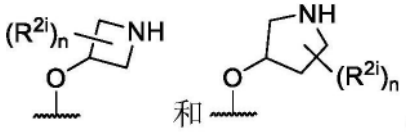
[0214] 在另一个实施例中还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-$C(O)R^2$,R^2为-OR^{2f},且R^{2f}为经0-5个R^{2i}基团取代的C_3-C_8环烷基。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为未经取代的C_3-C_8环烷基(例如环戊基、环己基或螺[2.3]己基)。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团取代的C_3-C_8环烷基,其中R^{2i}各自独立地选自由以下组成的组:卤素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基、C_6-C_{14}芳基和5元至10元杂芳基,其中R^{2i}的所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基、C_6-C_{14}芳基和5元至10元杂芳基经选自由C_1-C_6烷基和C_6-C_{14}芳基组成的组的0-5个基团取代。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团取代的C_3-C_6环烷基(例如环丙基或环丁基),其中至少一个R^{2i}基团为C_1烷基。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团取代的C_3-C_6环烷基,其中至少一个R^{2i}基团为经0-1个苯基取代大C_2炔基。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团取代的C_3-C_6环烷基,其中至少一个R^{2i}基团为经0-3个C_1-C_6烷基取代的苯基或经0-3个C_1-C_6烷基取代的吡唑基,其中R^{2i}的苯基或吡唑基上的C_1-C_6烷基可以相同或不同。

[0215] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-$C(O)R^2$并且R^2选自由以下组成的组:  、  和  ,其中R^{2i}如针对式(I)所定义,且n为0、1或2。在一个变形中,n为0。在另一个变形中,n为1。在另一个变形中,n为2。

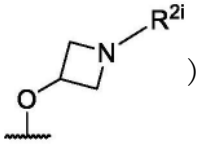
[0216] 在另一个实施例中还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-$C(O)R^2$,R^2为-OR^{2f},且R^{2f}为经0-5个R^{2i}基团取代的3元至12元杂环基。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为未经取代的3元至12元杂环基(例如氮杂环丁烷基或吡咯烷基)。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团取代的3元至12元杂环基,其中R^{2i}各自独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基、C_6-C_{14}芳基、-$C(O)R^5$、-$C(O)OR^5$和-$S(O)_2R^5$。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团取代的3元至12元杂环基,其中至少一个R^{2i}基团为C_1-C_6烷基或C_2-C_6炔基,其中的每一个为未经取代的或经苯基取代。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团

取代的3元至12元杂环基,其中至少一个R^{2i}基团为经0-5个R^{4a}基团取代的C_6-C_{14}芳基(例如苯基,其中R^{4a}各自独立地选自由卤素和C_1-C_6烷基(例如异丙基)组成的组。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团取代的3元至12元杂环基(例如氮杂环丁烷基或吡咯烷基),其中至少一个R^{2i}基团为-C(O)R^5,其中R^5为C_1-C_6烷基(例如R^{2i}为-C(O)O-叔丁基)。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团取代的3元至12元杂环基,其中至少一个R^{2i}基团为-C(O)OR^5,其中R^5为C_1-C_6烷基(例如R^{2i}为-C(O)O-叔丁基)。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经1-5个R^{2i}基团取代的3元至12元杂环基(例如氮杂环丁烷基或吡咯烷基),其中至少一个R^{2i}基团为-S(O)$_2R^5$,其中R^5为C_1-C_6烷基(例如R^{2i}为-S(O)$_2CH_3$)。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为经2-5个R^{2i}基团取代的3元至12元杂环基,其中至少一个R^{2i}基团为-C(O)R^5、-C(O)OR^5或-S(O)$_2R^5$,其中R^5为C_1-C_6烷基(例如R^5为-CH_3或叔丁基)。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为氮杂环丁烷基、吡咯烷基或四氢吡喃基,其中的每一个任选经0-5个R^{2i}取代。

[0217] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2并且R^2选自由以下组成的组:



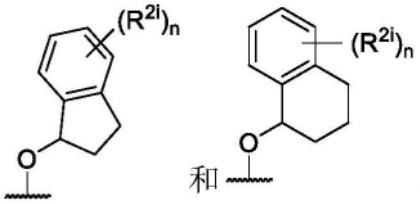
其中R^{2i}如针对式(I)所定义,且n为0、1或2。在一个变形中,n为0。在另一个变形中,n为1。在另一个变形中,n为2。在以上描绘-N(H)-部分且n为1或2的结构中,应理解,R^{2i}基团中的一者可代替-N(H)-部分的氢原子(例如,n为1且R^2为



)。

[0218] 在另一个实施例中还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2,R^2为-OR^{2f},且R^{2f}为经0-5个R^{2i}基团取代的C_6-C_{14}芳基。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为未经取代的C_6-C_{14}芳基(例如茚满基或1,2,3,4-四氢萘基)。

[0219] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2并且R^2选自由以下组成的组:



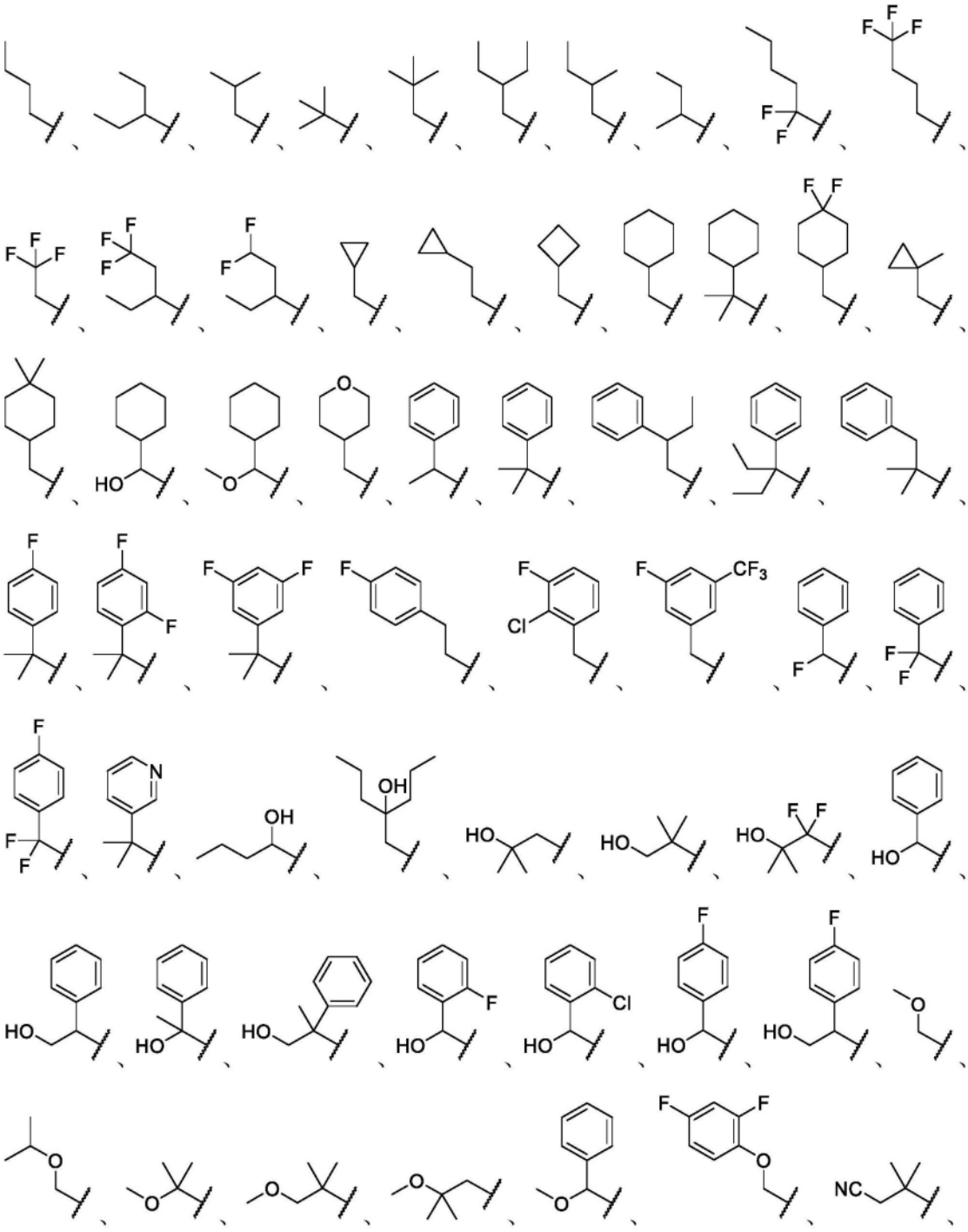
其中R^{2i}如针对式(I)所定义,且n为0、1或2。在一个变形中,n为0。在另一个变形中,n为1。在另一个变形中,n为2。

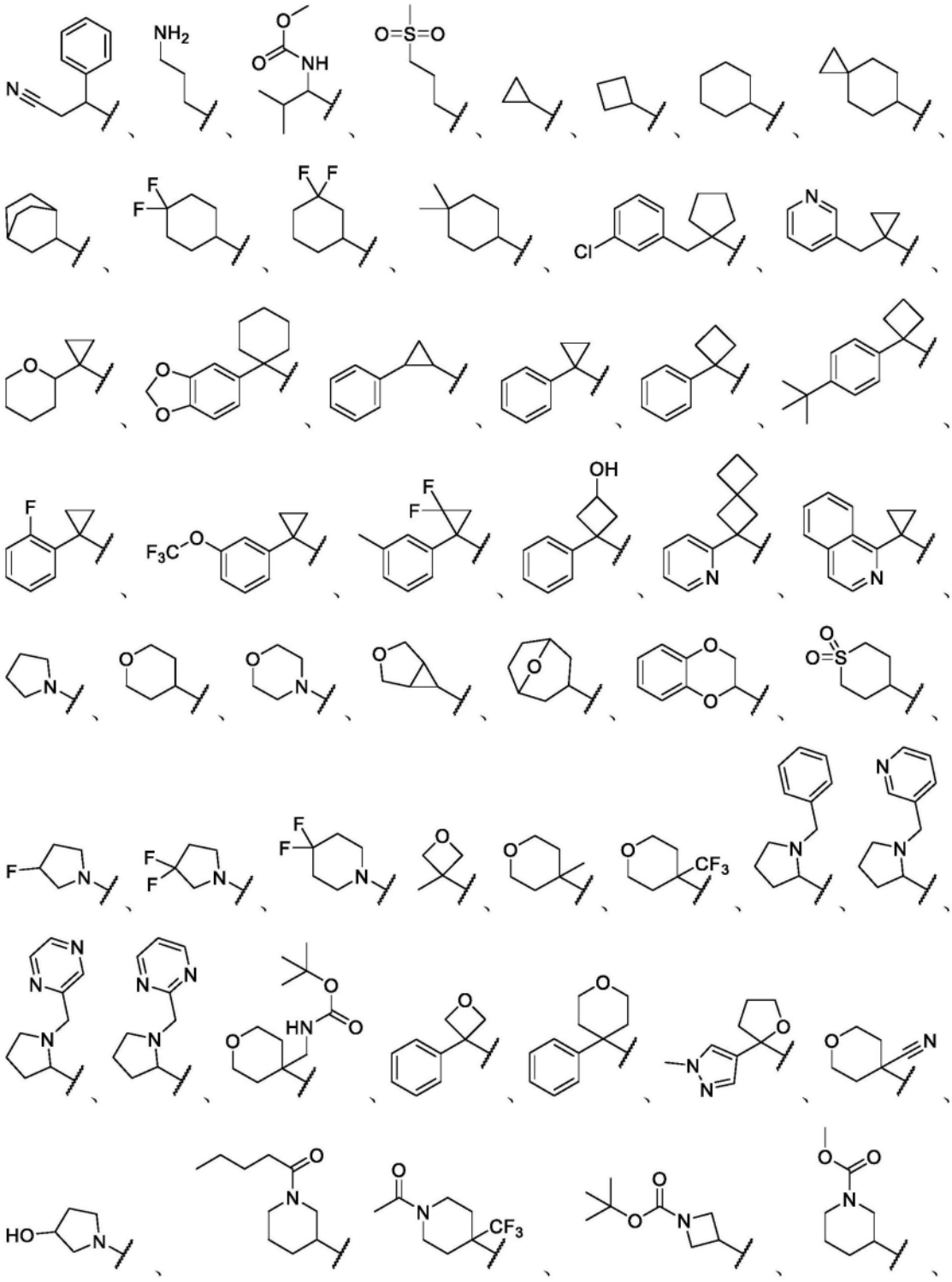
[0220] 在另一个实施例中还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2,R^2为-OR^{2f},且R^{2f}为经0-5个R^{2i}基团取代的5元至10元杂芳基。在前述实施例的另一方面中,R^{2f}为未经取代的5元至10元杂芳基。

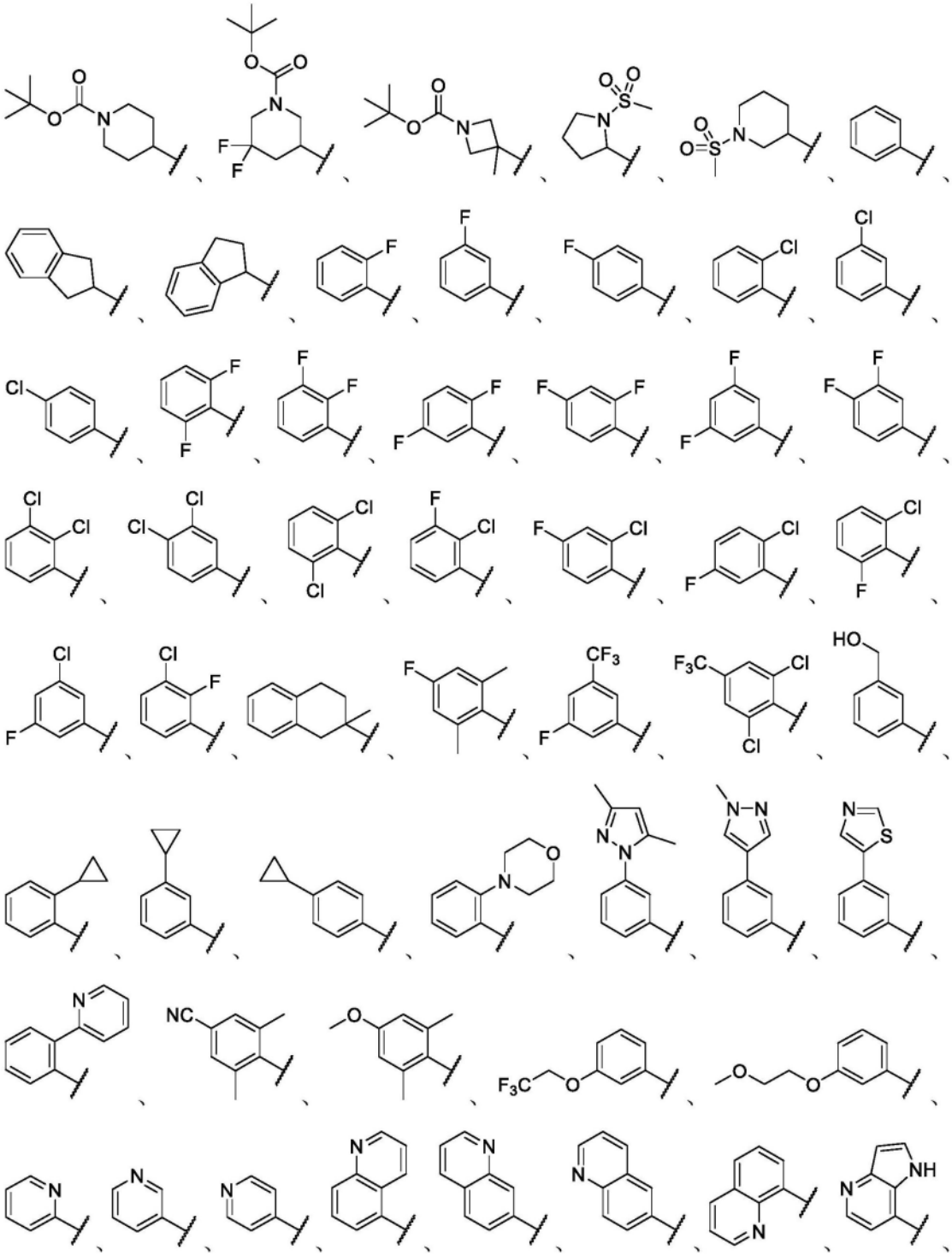
[0221] 在另一个实施例中还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2并且R^2为-N$R^{2g}R^{2h}$。在前述实施例的另一方面中,R^{2g}为氢且R^{2h}为经0-5个卤素取代的C_1-C_6烷基。在前述实施例的另一方面中,R^{2g}为经0-5个卤素取代的C_1-C_6烷基且R^{2h}为经0-5个卤素取代的C_1-C_6烷基。

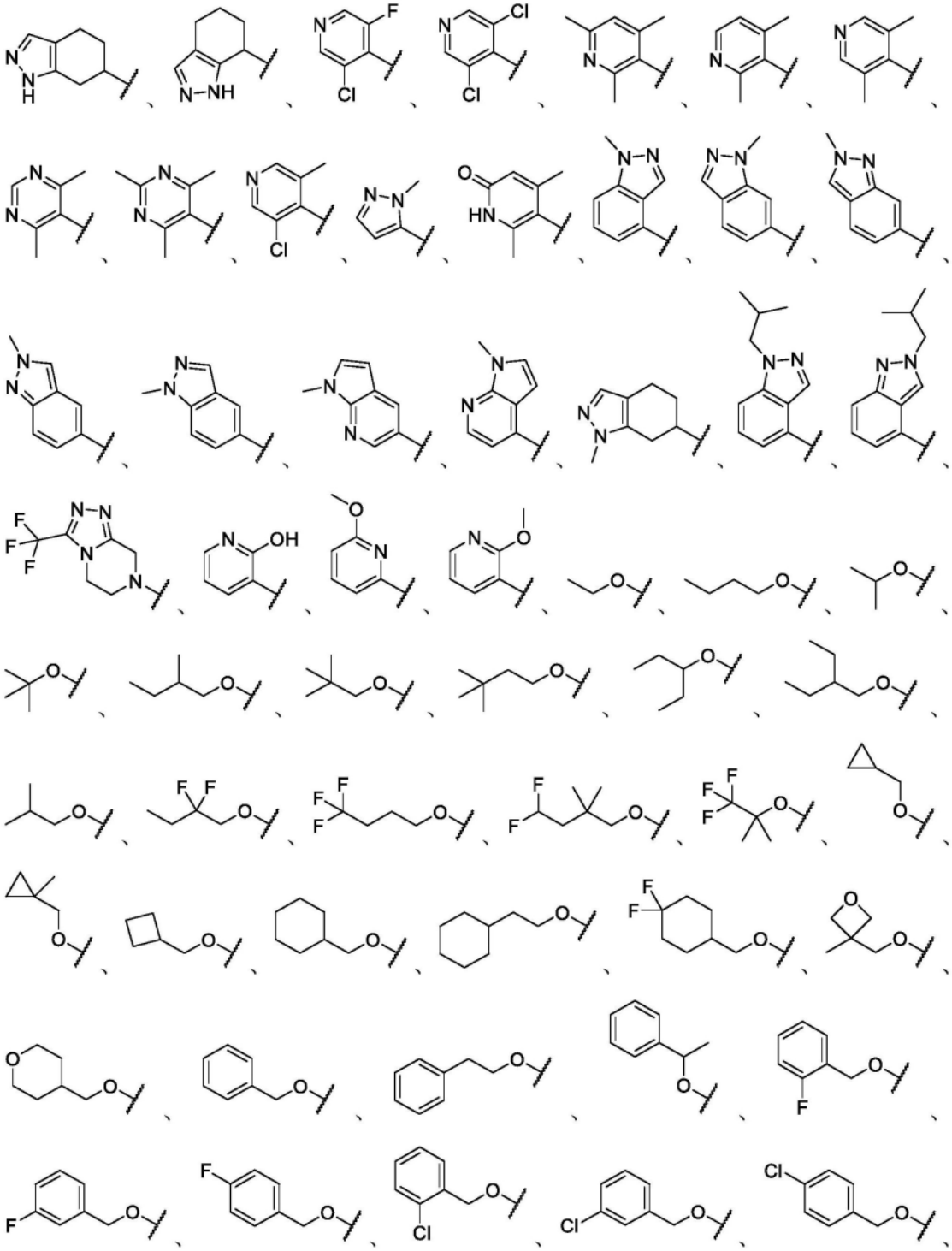
[0222] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2并且R^2选自由以下组成的组:

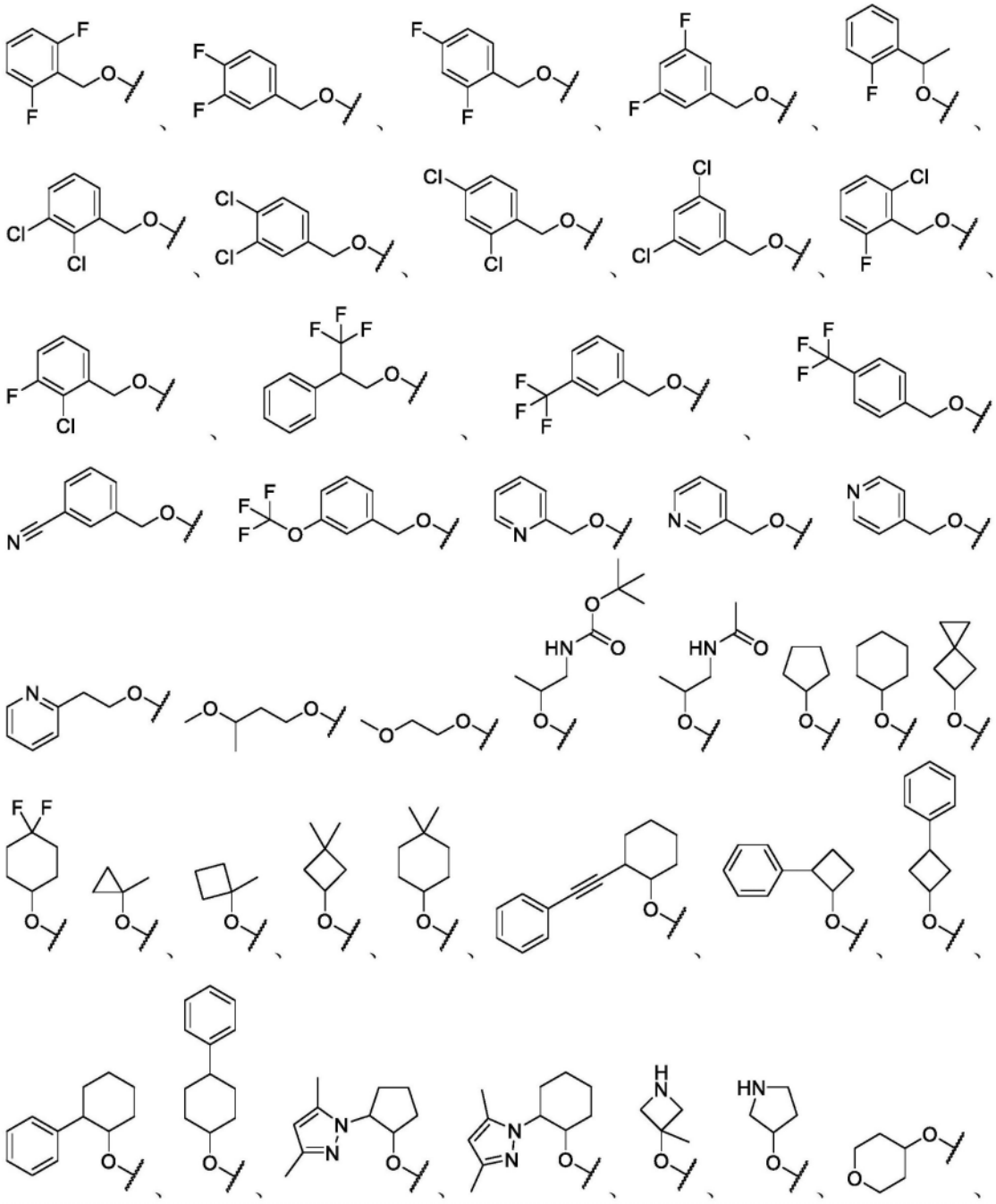
、

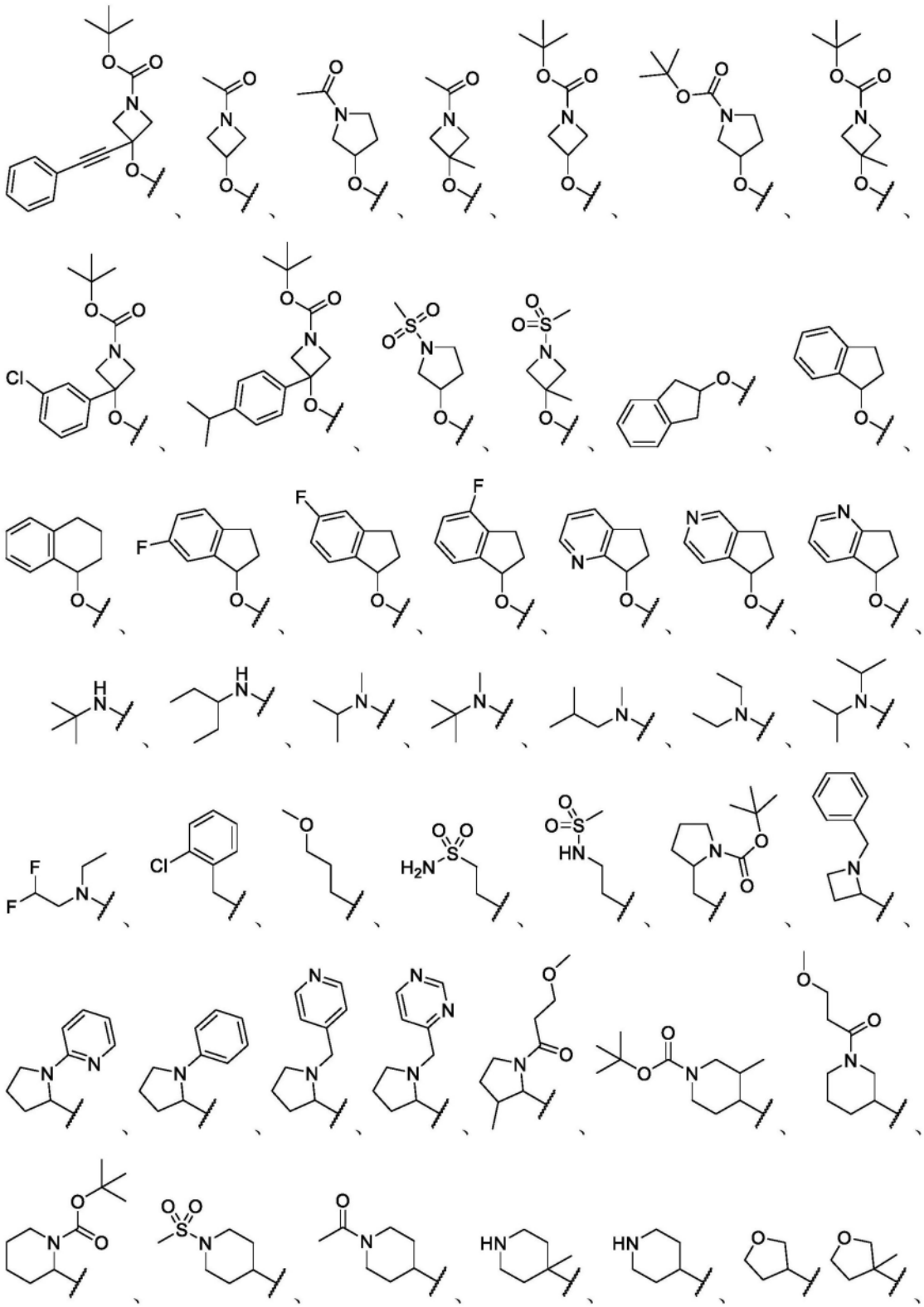


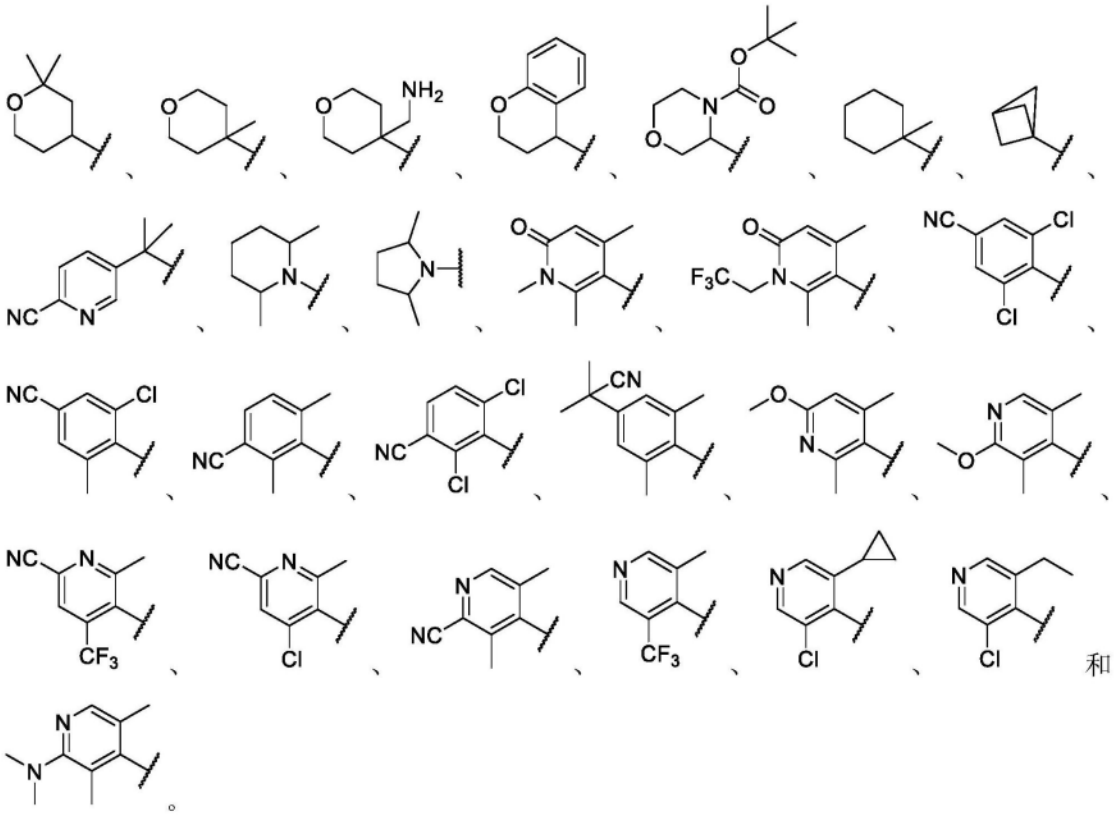
[0223] 

[0224] 

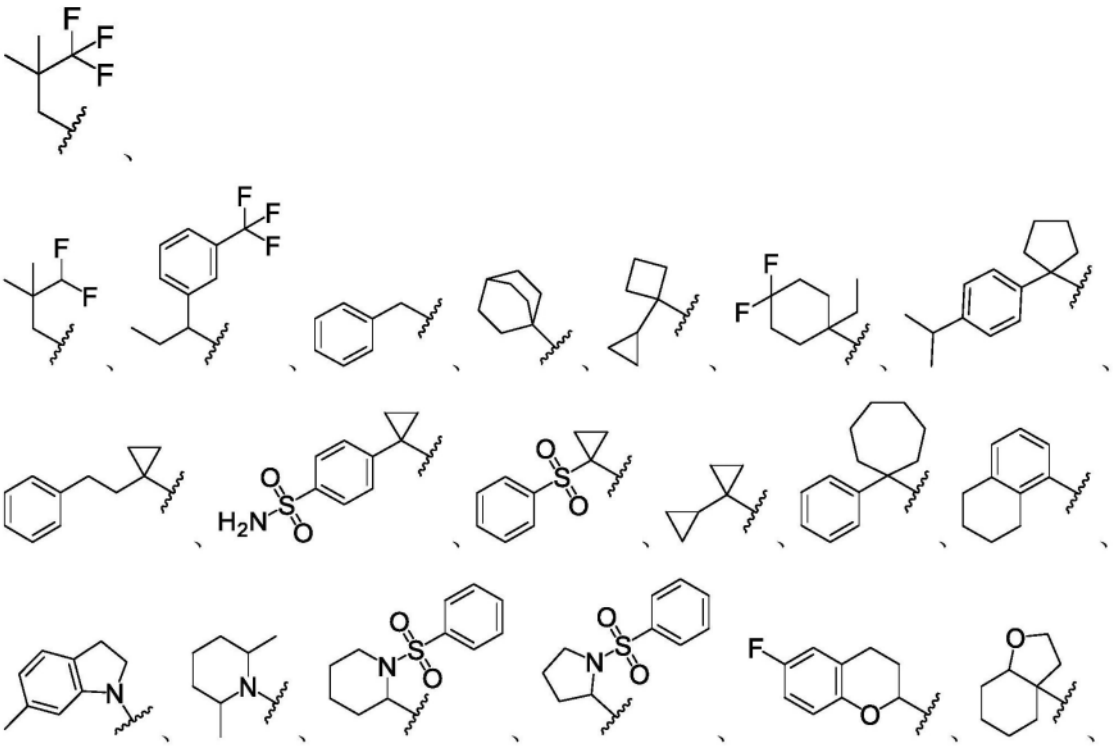
[0225] 

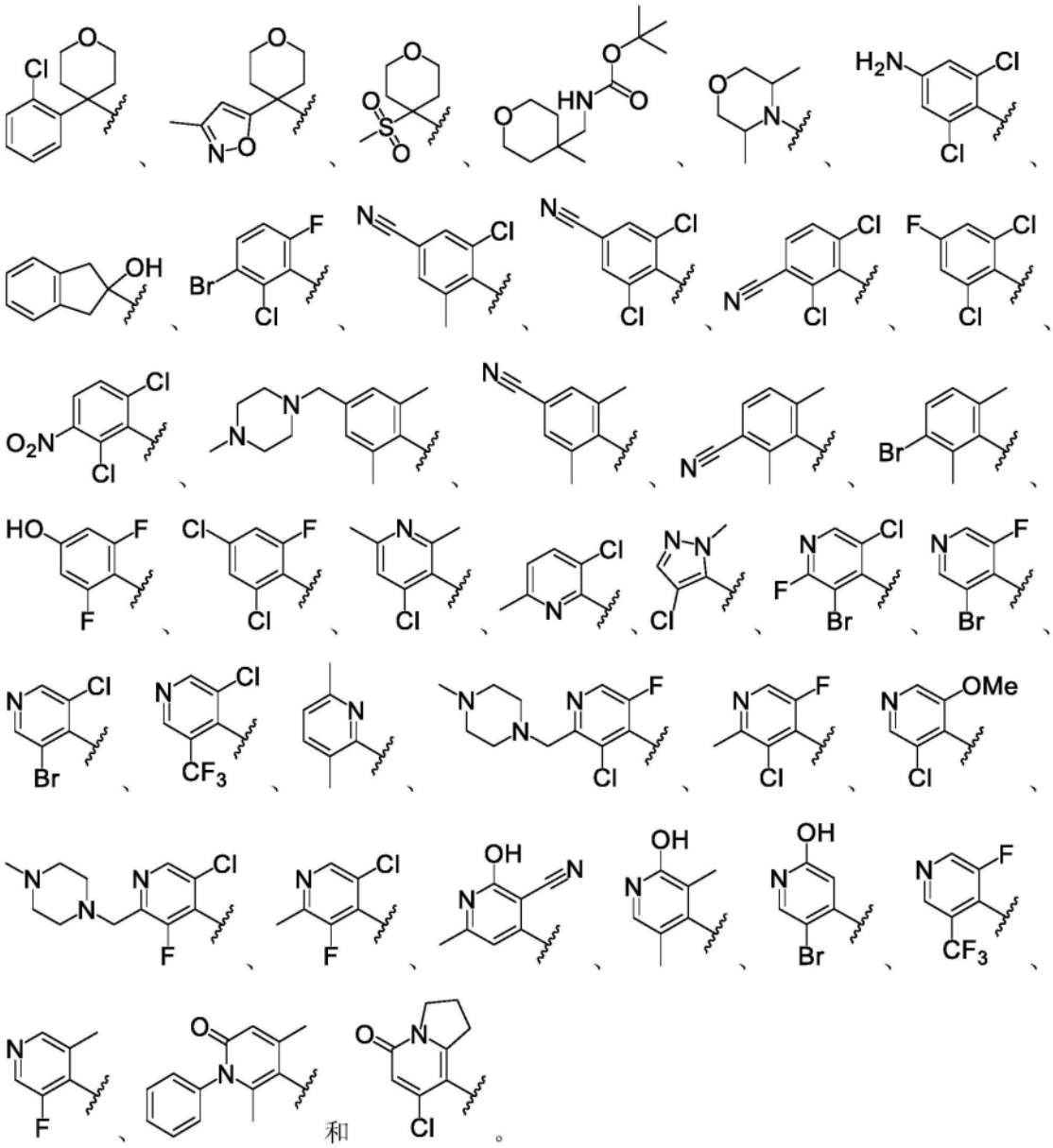
[0226] 

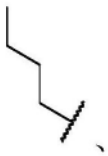
[0227] 

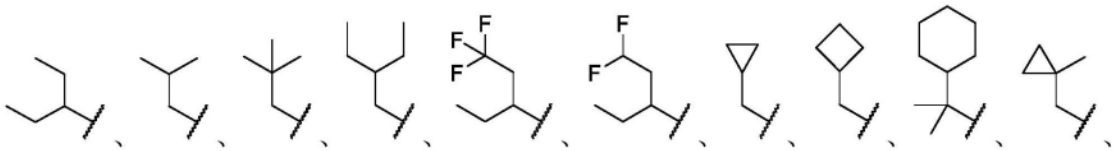
[0228] 
和

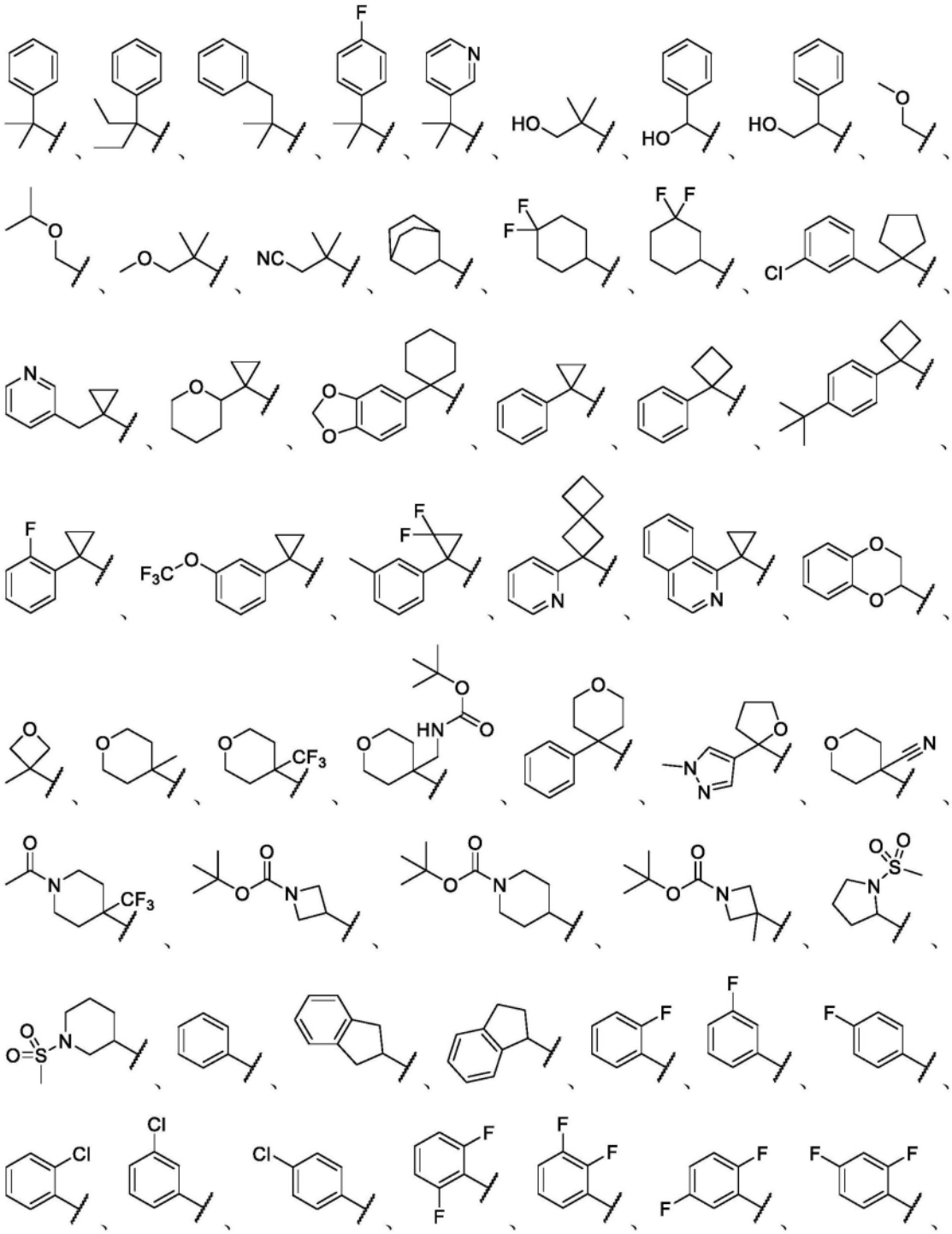
[0229] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2并且R^2选自由以下组成的组:

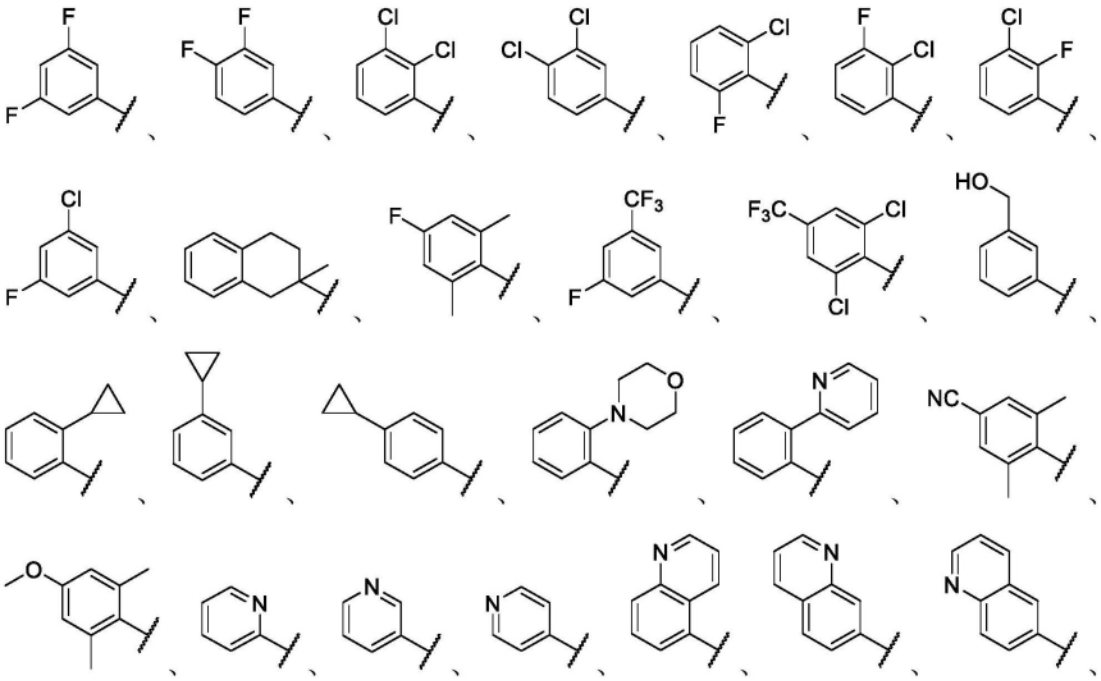


[0230] 

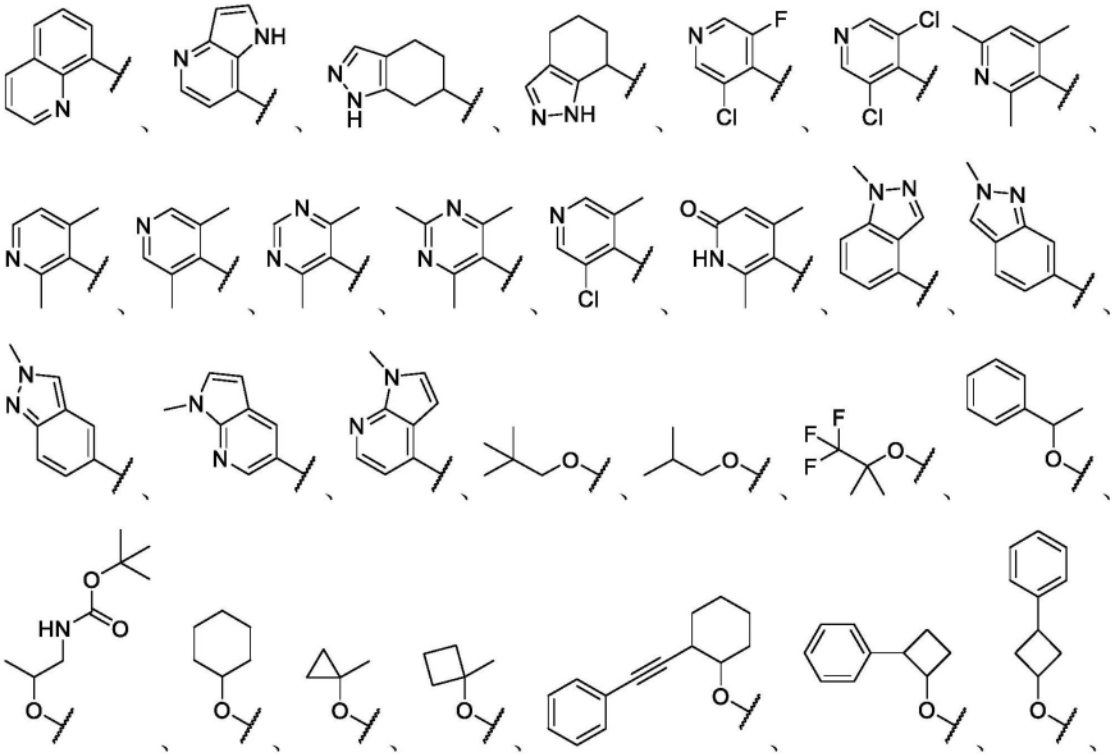
[0231] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2并且R^2选自由以下组成的组： 

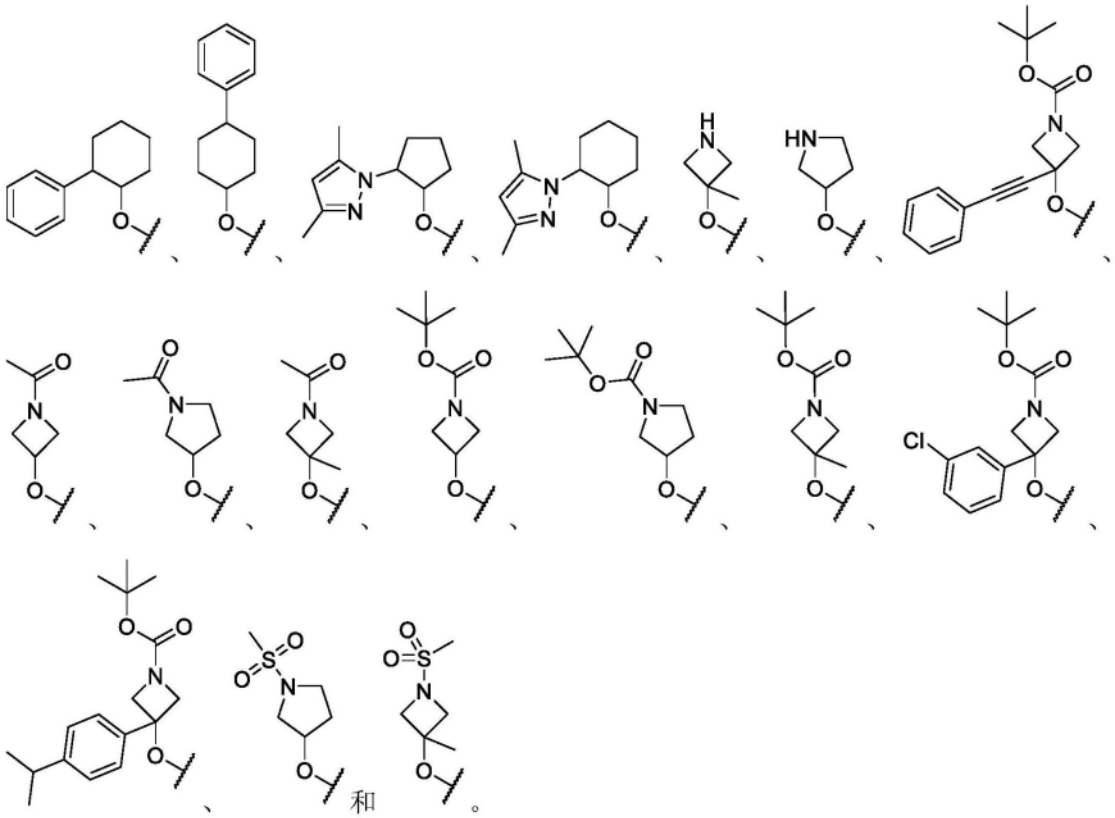


[0232] 

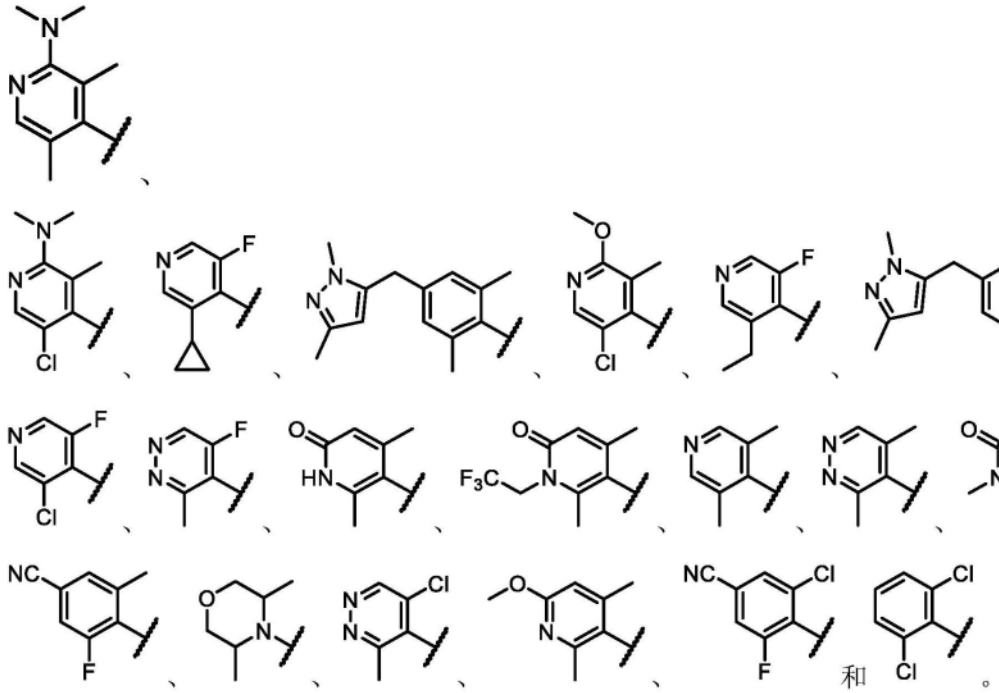


[0233]



[0234] 

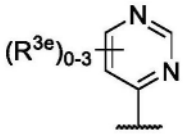
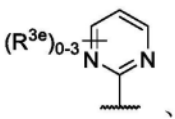
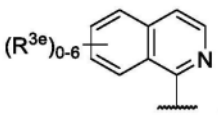
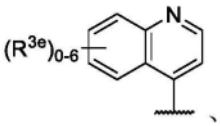
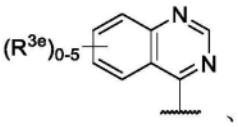
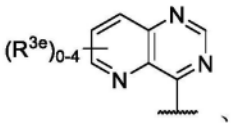
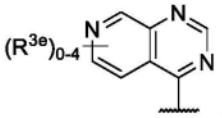
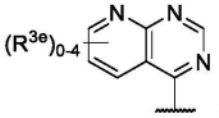
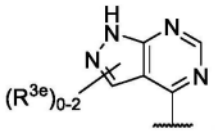
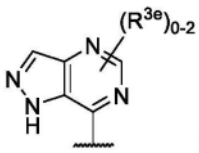
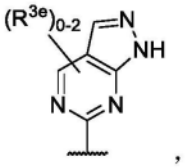
[0235] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2并且R^2选自由以下组成的组:

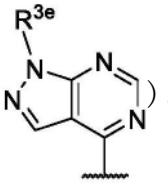


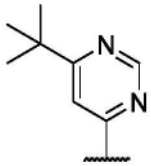
[0236] 在另一个实施例中还提供式(I)化合物或其盐,其中G为R^3。在一个方面,R^3为经0-5个R^{3e}基团取代的5元至10元杂芳基(例如嘧啶基或喹唑啉基),其中R^{3e}基团各自独立地选自卤素;任选经卤素取代的C_1-C_6烷基;任选经卤素或C_1-C_6烷基取代的5元至10元杂芳基;和C_1-C_6烷氧基。在一个方面,R^3为未经取代的5元至10元杂芳基。在一个方面,R^3为经1-5个R^{3e}基团取代的5元至10元杂芳基,其中R^{3e}基团各自独立地选自卤素、C_1-C_6烷基和C_6-C_{14}芳基。在一

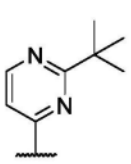
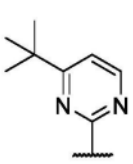
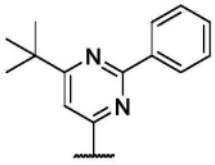
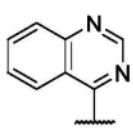
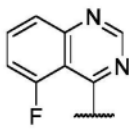
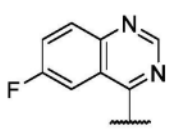
个方面,R^3为经1-5个R^{3e}基团取代的5元至10元杂芳基,其中至少一个R^{3e}基团为卤素。在一个方面,R^3为经1-5个R^{3e}基团取代的5元至10元杂芳基,其中至少一个R^{3e}基团为C_1-C_4烷基。在一个方面,R^3为经1-5个R^{3e}基团取代的5元至10元杂芳基,其中至少一个R^{3e}基团为苯基。在一个方面,R^3为经2-5个R^{3e}基团取代的5元至10元杂芳基,其中至少一个R^{3e}基团为C_1-C_6烷基,且其中至少一个R^{3e}基团为C_6-C_{14}芳基。

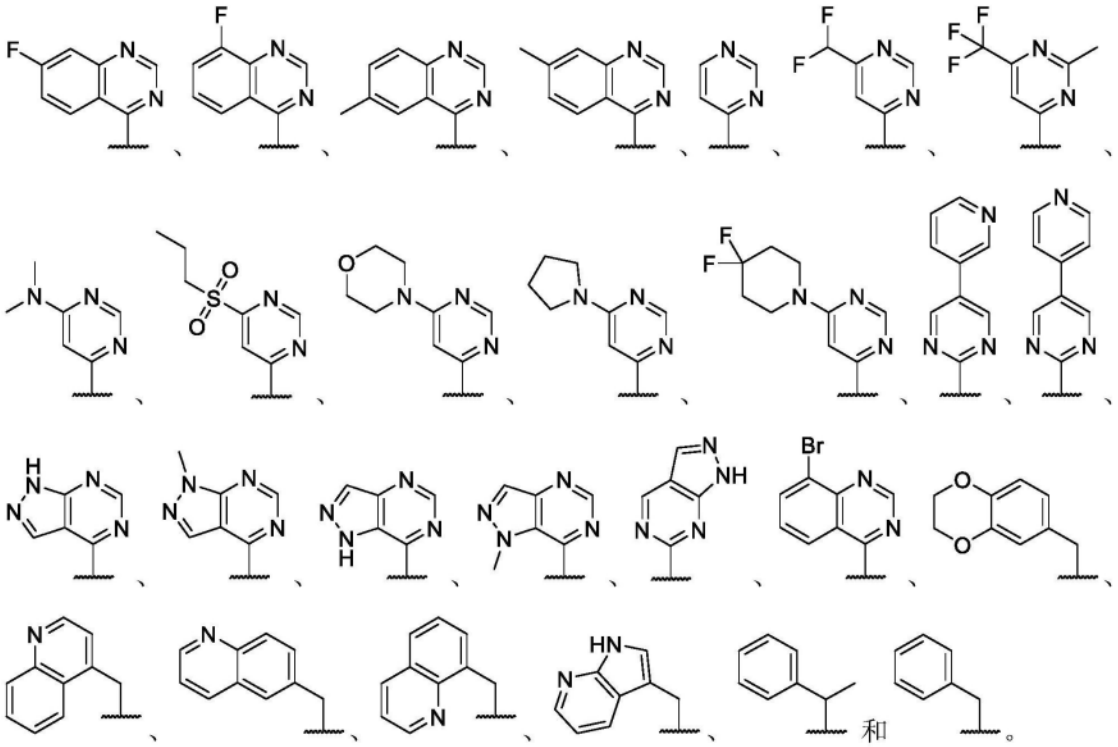
[0237] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为R^3并且R^3选自由以下组成的组:

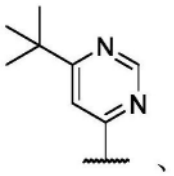
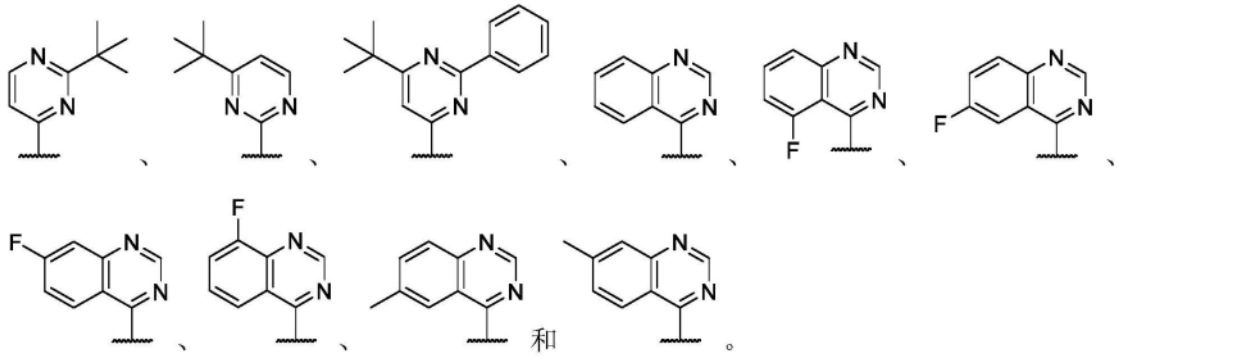
 、
 、  、  、  、  、
 、  、  、  和  ,

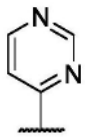
[0238] 其中R^{3e}各自独立地为R^4。在以上所示的其中-N(H)-部分存在且其结构经至少一个R^{3e}基团取代的结构中,应理解,R^{3e}基团中的一者可代替-N(H)-部分的氢原子(例如R^3为 )。

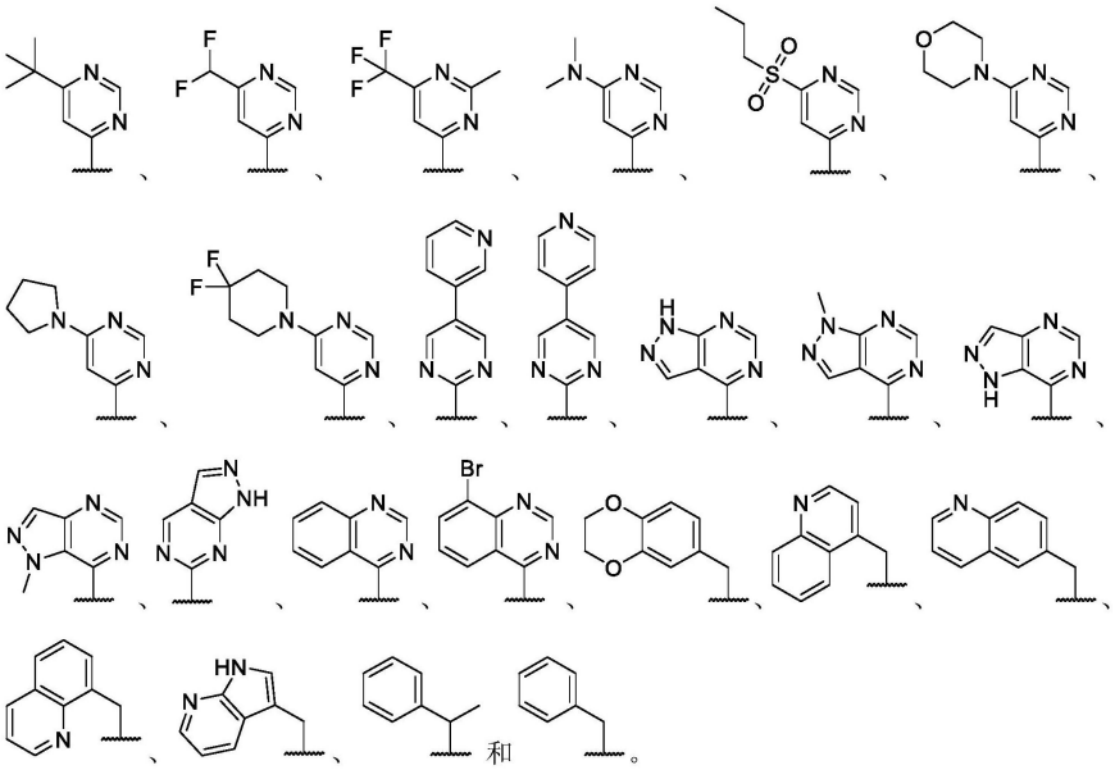
[0239] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为R^3并且R^3选自由以下组成的组:  、

 、  、  、  、  、  、

[0240] 

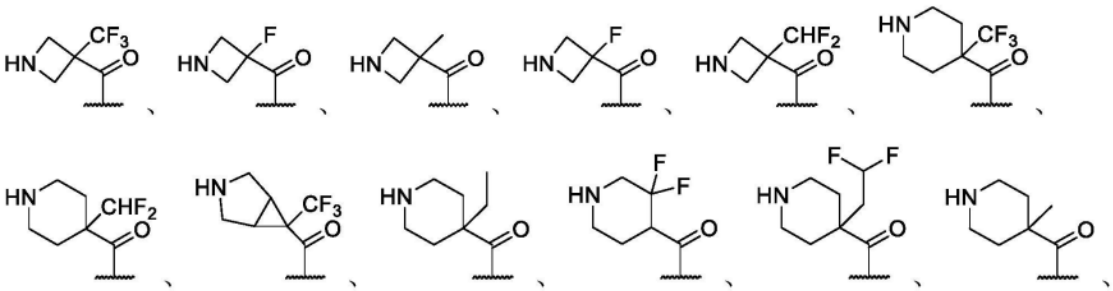
[0241] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为R^3并且R^3选自由以下组成的组:  、 

[0242] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为R^3并且R^3选自由以下组成的组:  、

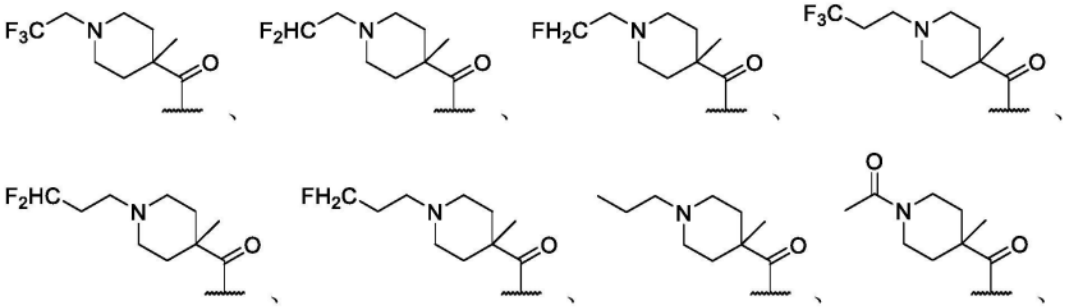


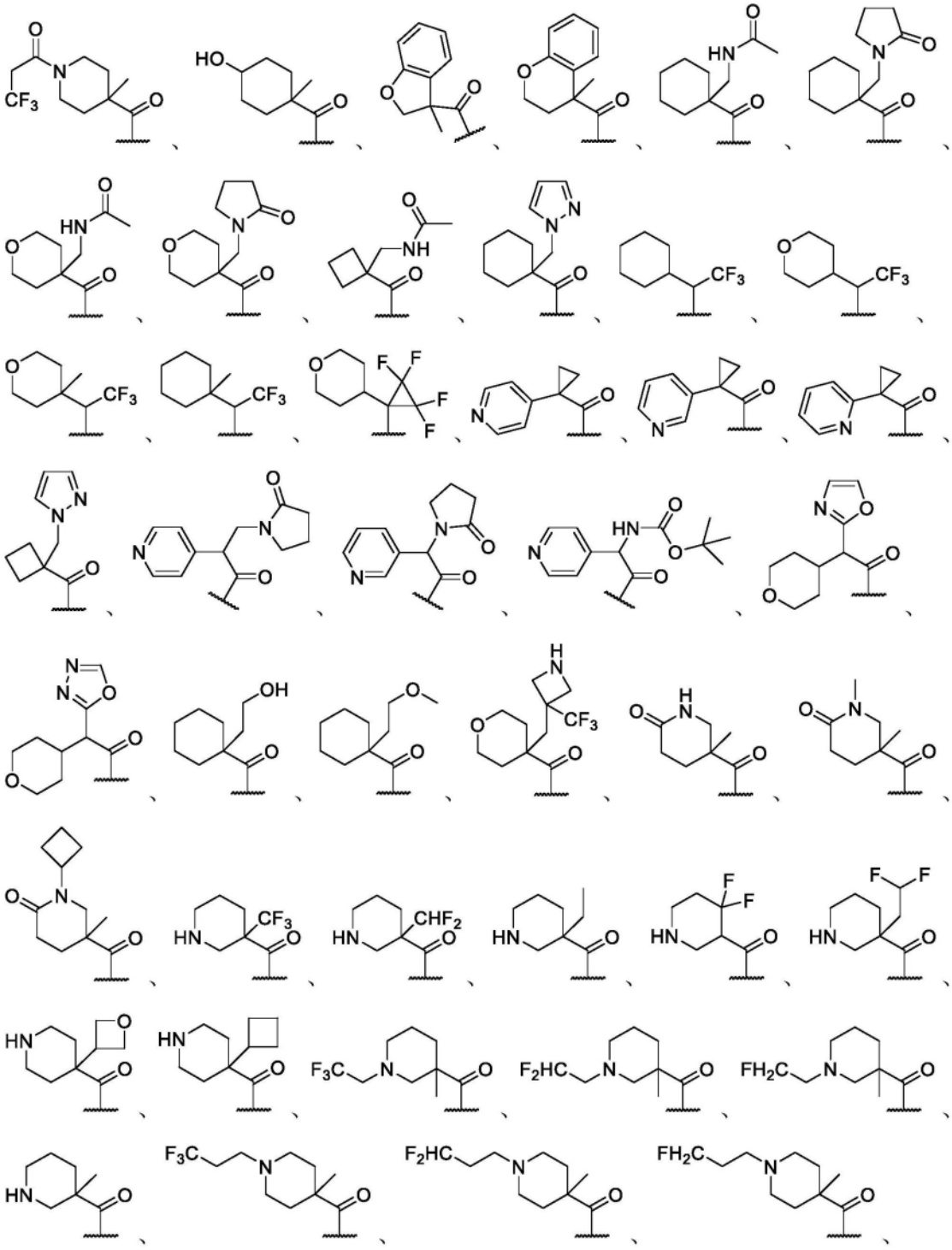
和 。

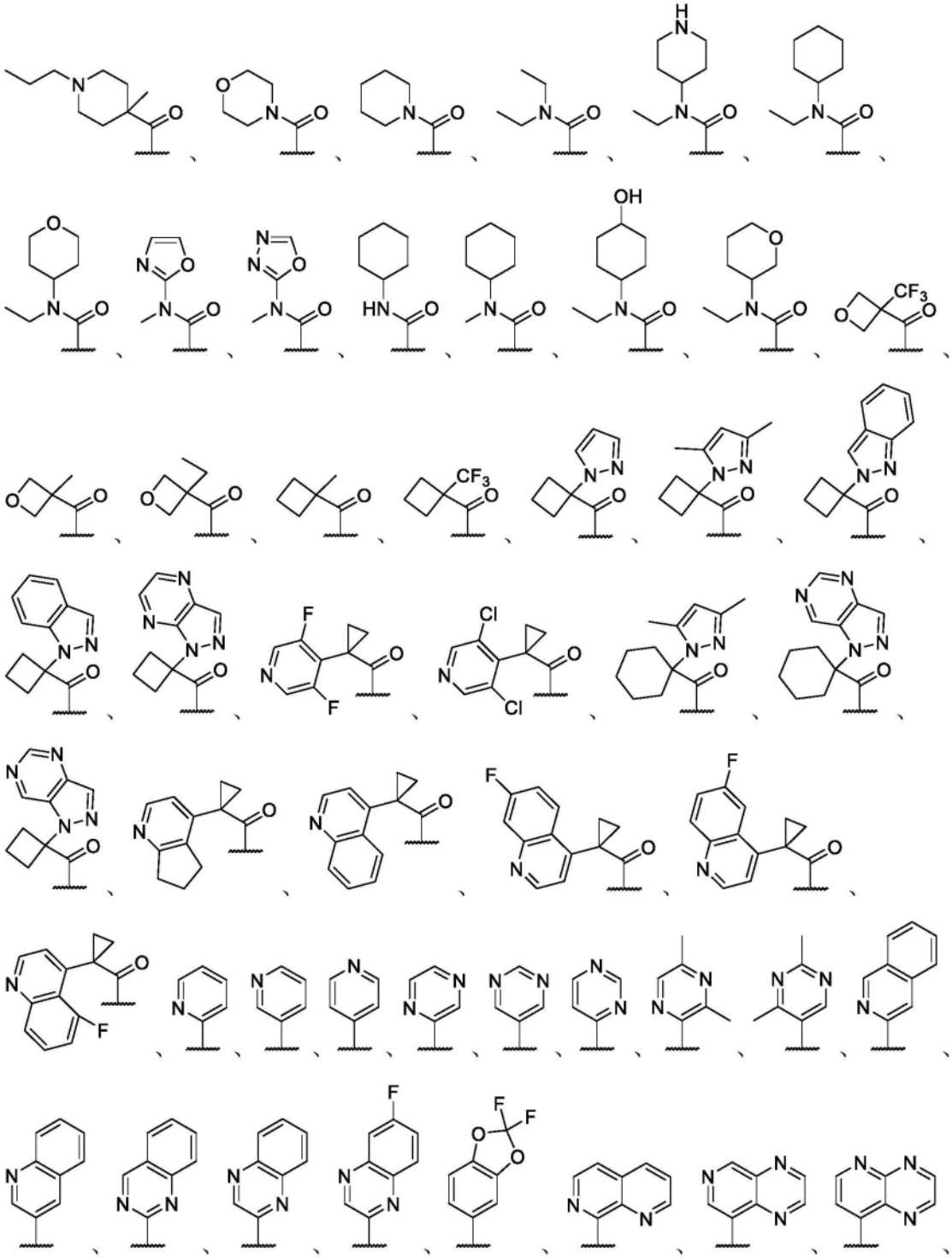
[0243] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G选自由以下组成的组:

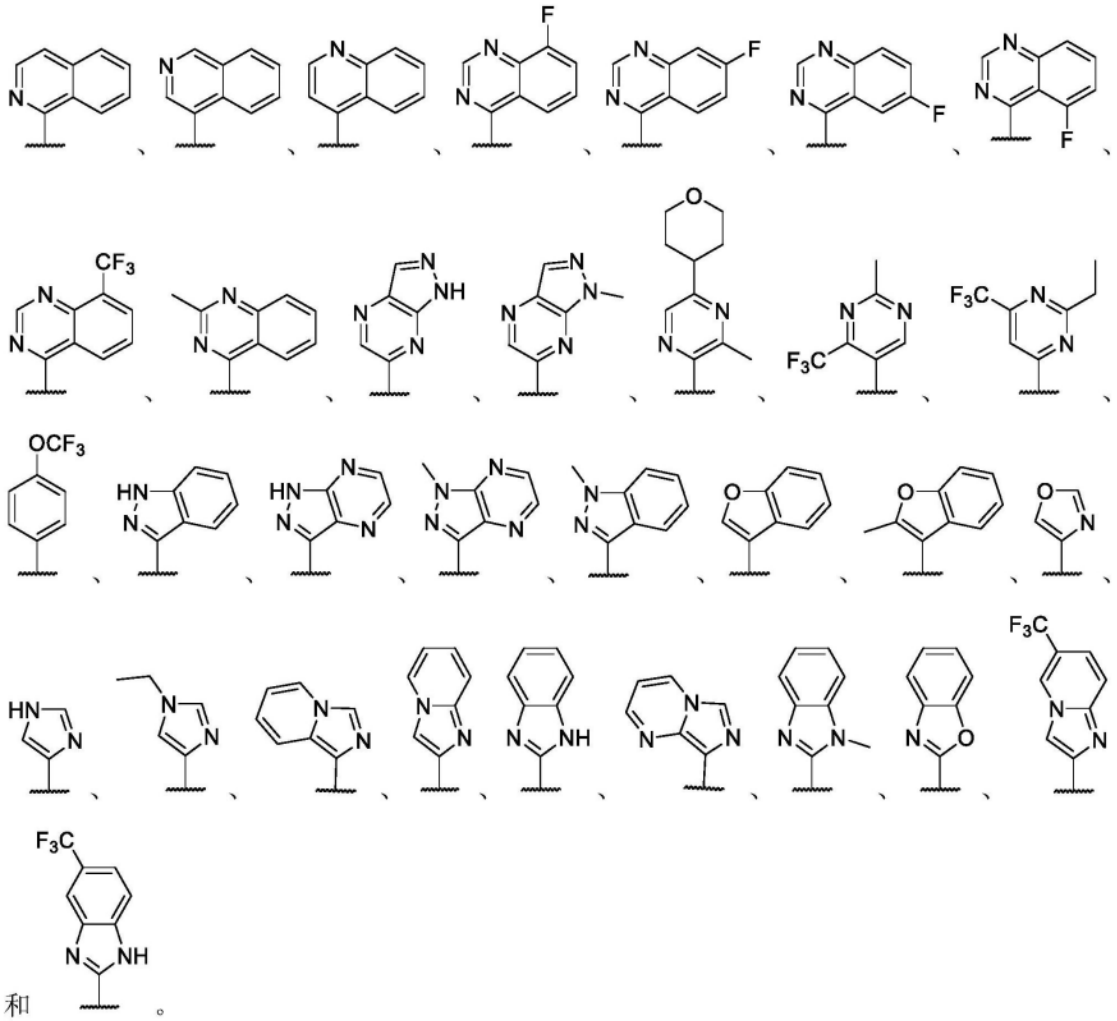


[0244]

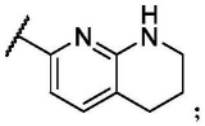


[0245] 

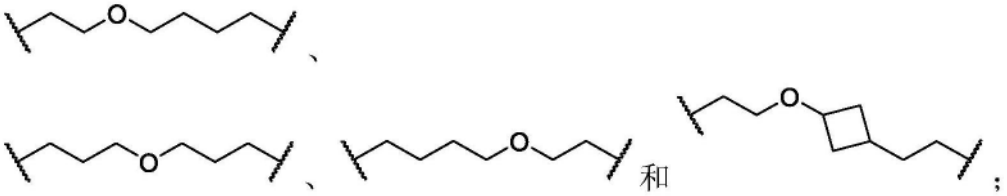
[0246] 

[0247] 

[0248] 在一个方面,提供式(I)化合物或其盐,其中所述化合物具有以下特征中的任何一个或多个:

[0249] (I)R^1为  ;

[0250] (II)-L^1-O-L^2-Y-L^3-一起形成选自由以下组成的组的部分:



[0251] (III)G为-C(O)R^2或R^3,其中:

[0252] (A)R^2为:

[0253] (i)任选经R^{2a}取代的C_1-C_6烷基,如甲基、乙基、异丙基或叔丁基,其中的每一个经0-5个R^{2a}基团取代;

[0254] (ii)任选经R^{2b}取代的C_3-C_8环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或螺[3.3]庚基,其中的每一个经0-5个R^{2b}基团取代;

[0255] (iii)任选经R^{2c}取代的3元至12元杂环基,如含有1或2个选自O和N的杂原子的4元

至6元杂环基(例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基或四氢吡喃基),其中的每一个经0-5个R^{2c}基团取代;

[0256] (iv)任选经R^{2d}取代的C_6-C_{14}芳基,如经0-5个R^{2d}基团取代的苯基;或

[0257] (v)任选经R^{2e}取代的5元至10元杂芳基,如吡啶基、嘧啶基、吲唑基或喹啉基,其中的每一个经0-5个R^{2e}基团取代;并且

[0258] 其中R^{2a}、R^{2b}、R^{2d}和R^{2e}各自独立地为R^4,R^{2c}为氧代或R^4,并且R^4为卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基、C_6-C_{14}芳基、5元至10元杂芳基、-CN、-OR^5、-C(O)R^5、-C(O)OR^5、-C(O)NR^6R^7、-NR^5C(O)OR^6或-S(O)$_2R^5$,其中R^4的所述C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、3元至12元杂环基、C_6-C_{14}芳基和5元至10元杂芳基独立地任选经R^{4a}取代,其中R^{4a}为卤素、-OR^8、-NR^8R^9、-C(O)OR^8、-NR^8C(O)OR^{10}、-CN、5元至10元杂芳基、C_6-C_{14}芳基或C_1-C_6烷基,其中

[0259] R^8为氢或任选经卤素取代的C_1-C_6烷基;

[0260] R^9为氢,以及

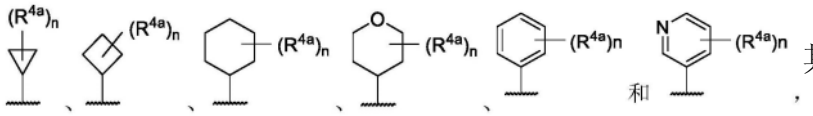
[0261] R^{10}为任选经卤素取代的C_1-C_6烷基;并且

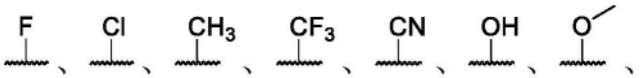
[0262] (B)R^3为:

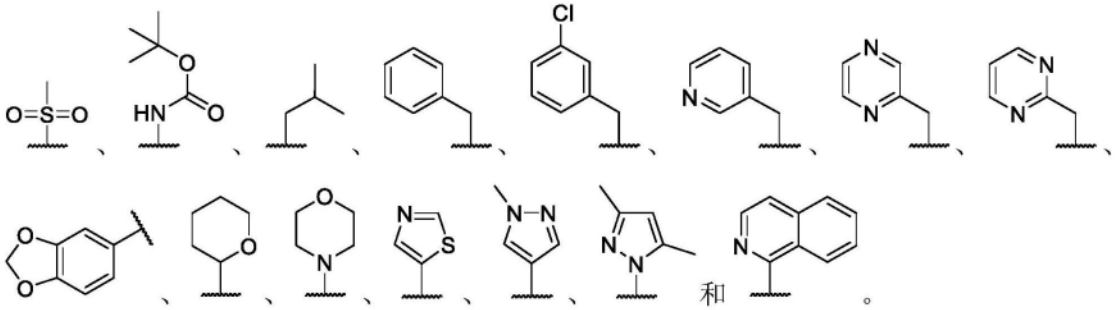
[0263] (vi)任选经R^{3a}取代的C_1-C_6烷基,如甲基或乙基,其中的每一个经1个R^{3a}基团取代,其中R^{3a}为苯基或喹唑啉基;或

[0264] (vii)任选经R^{3e}取代的5元至10元杂芳基,如嘧啶基、喹唑啉基或吡唑并嘧啶基,其中的每一个经0-5个R^{3e}基团取代;

[0265] 在此变形的一个方面,(I)和(II)适用,且G为-C(O)R^2。在此变形的另一方面,(I)和(II)适用,且G为R^3。在另一个变形中,(I)和(II)适用,G为-C(O)R^2,且(i)适用。在另一个变形中,(I)和(II)适用,G为-C(O)R^2,且(ii)适用。在另一个变形中,(I)和(II)适用,G为-C(O)R^2,且(iii)适用。在另一个变形中,(I)和(II)适用,G为-C(O)R^2,且(iv)适用。在另一个变形中,(I)和(II)适用,G为-C(O)R^2,且(v)适用。在另一个变形中,(I)和(II)适用,G为R^3,且(vi)适用。在另一个变形中,(I)和(II)适用,G为R^3,且(vii)适用。

[0266] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2,R^2为经R^{2a}任选取代的C_1-C_6烷基、任选经R^{2b}取代的C_3-C_8环烷基、任选经R^{2c}取代的3元至12元杂环基、任选经R^{2d}取代的C_6-C_{14}芳基或任选经R^{2e}取代的5元至10元杂芳基,其中R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}和R^{2e}各自独立地为R^4,其中R^4各自独立地选自由以下组成的组:  其中R^{4a}各自独立地为卤素、-OR^8、-NR^8R^9、-C(O)OR^8、-NR^8C(O)OR^{10}、-CN、5元至10元杂芳基、C_6-C_{14}芳基或C_1-C_6烷基,其中R^8、R^9和R^{10}如针对式(I)所定义,并且n为0、1或2。在一个变形中,n为0。在另一个变形中,n为1。在另一个变形中,n为2。

[0267] 还提供式(I)化合物或其盐,其中G为-C(O)R^2,R^2为经R^{2a}任选取代的C_1-C_6烷基、任选经R^{2b}取代的C_3-C_8环烷基、任选经R^{2c}取代的3元至12元杂环基、任选经R^{2d}取代的C_6-C_{14}芳基或任选经R^{2e}取代的5元至10元杂芳基,其中R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}和R^{2e}各自独立地为R^4,其中R^4各自独立地选自由以下组成的组: 

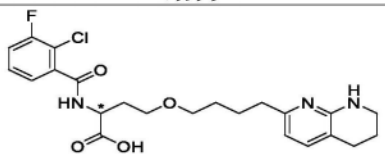
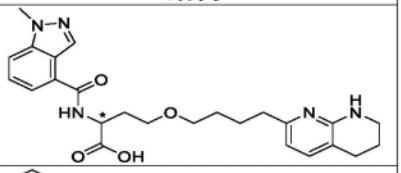
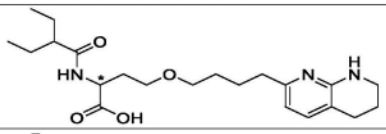
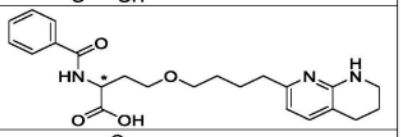
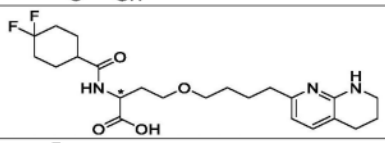
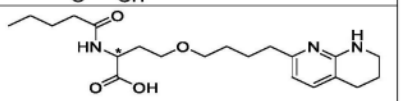
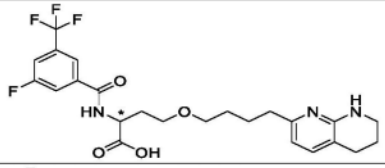
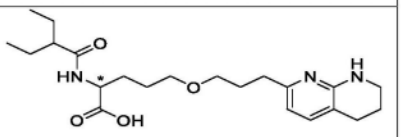
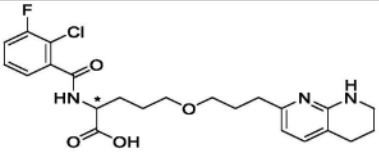
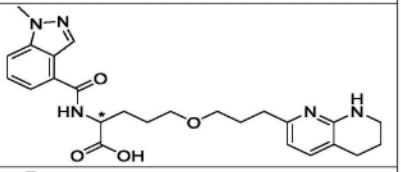
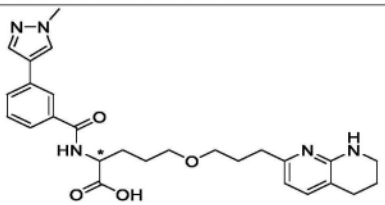
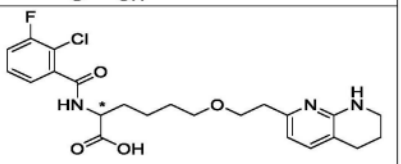
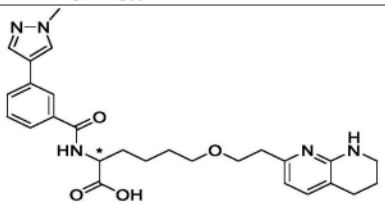
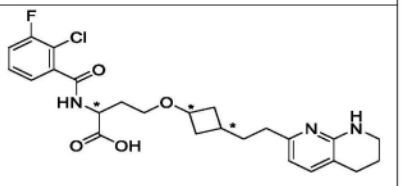


[0268] 当考虑一个部分时,应理解所述部分可在任何可用位置连接至结构的其余部分。例如,3-氯-5-甲基吡啶基可以在位置2、4或6连接至结构的其余部分(即,分别为3-氯-5-甲基吡啶-2-基、3-氯-5-甲基吡啶-4-基或3-氯-5-甲基吡啶-6-基)。本文所述的R^2和R^3基团显示为在特定位置处连接(例如,嘧啶-4-基、喹唑啉-4-基、异喹啉-1-基),但它们也可经由任何其它可用的化合价连接(例如,分别为嘧啶-2-基、喹唑啉-2-基或异喹啉-3-基)。

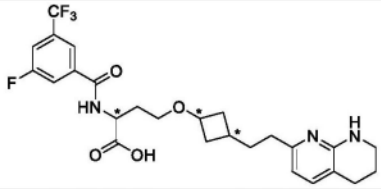
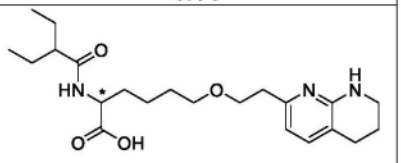
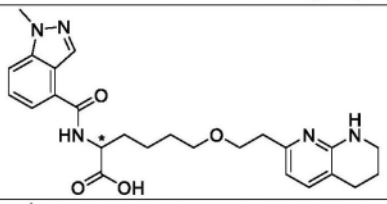
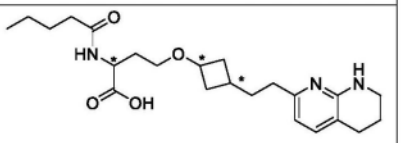
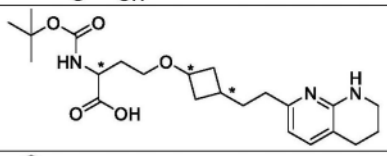
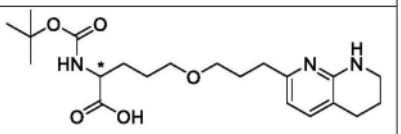
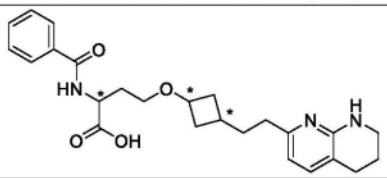
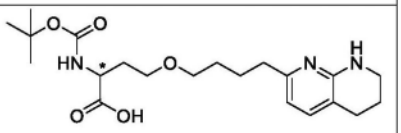
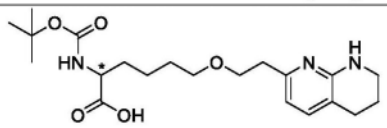
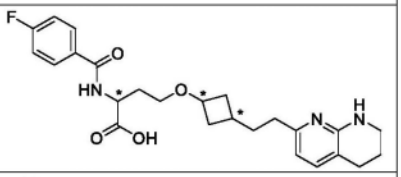
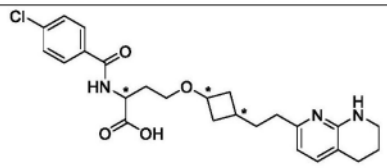
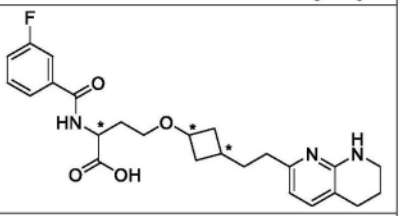
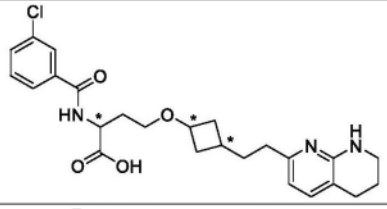
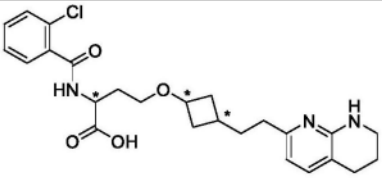
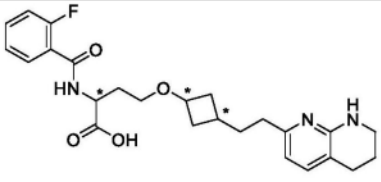
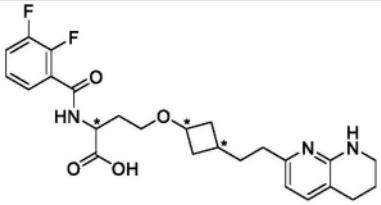
[0269] 代表性化合物列于表1中。

[0270] 表1

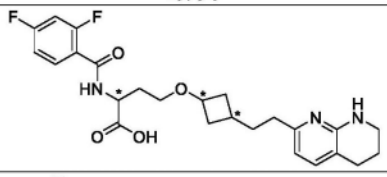
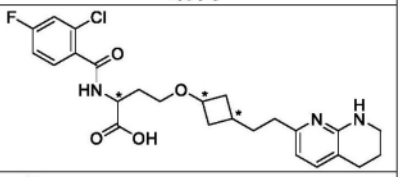
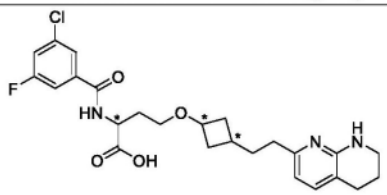
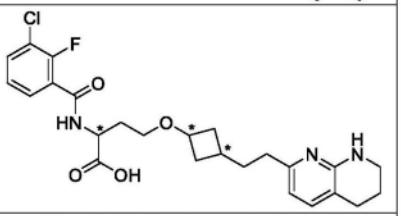
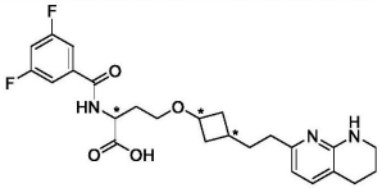
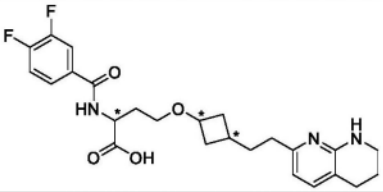
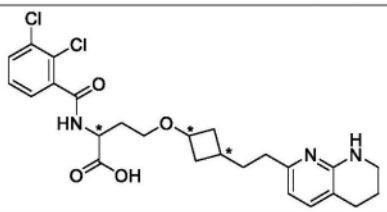
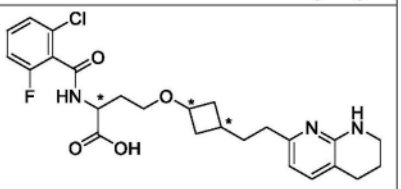
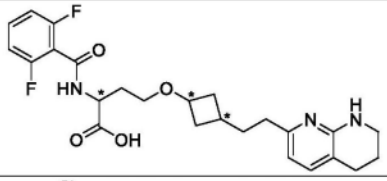
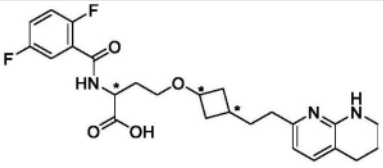
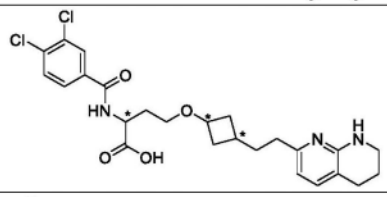
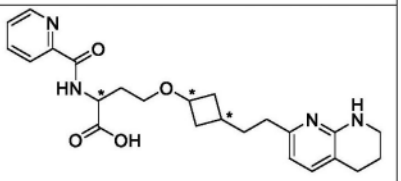
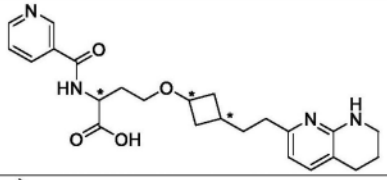
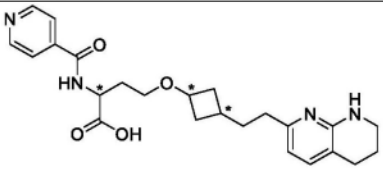
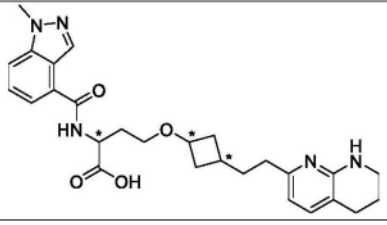
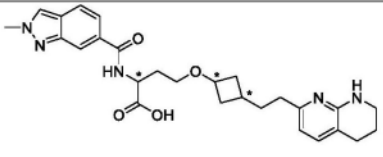
[0271]

化合物#	结构	化合物#	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

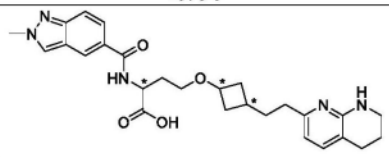
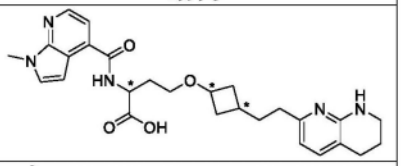
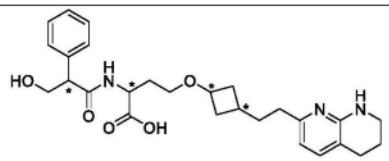
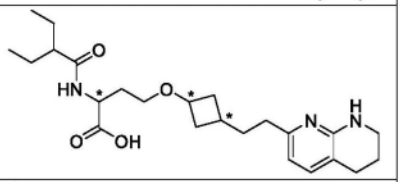
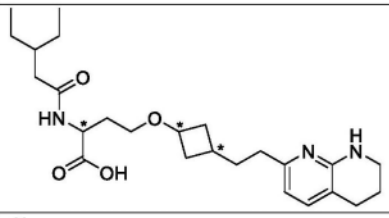
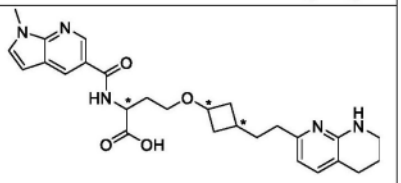
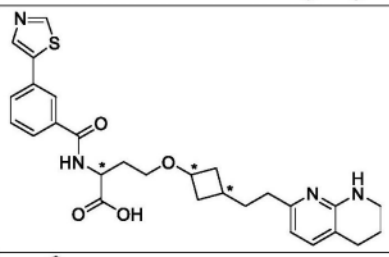
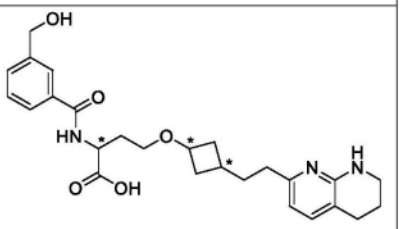
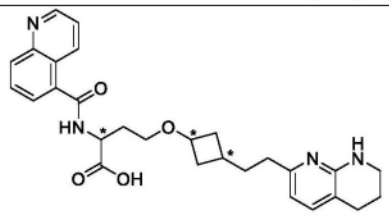
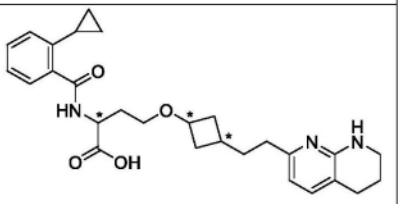
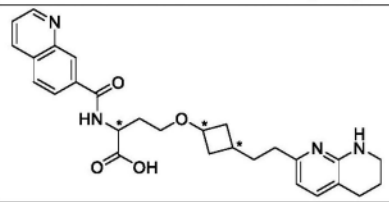
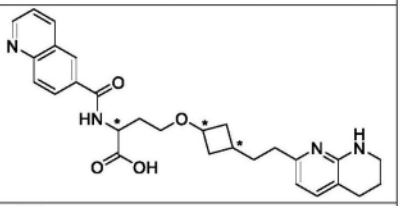
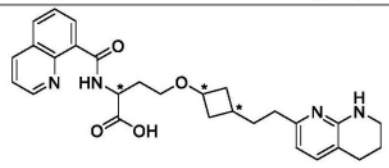
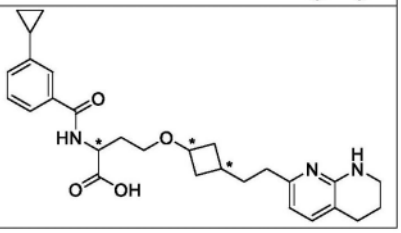
[0272]

化合物#	结构	化合物#	结构
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

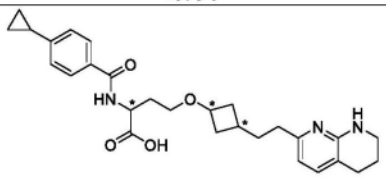
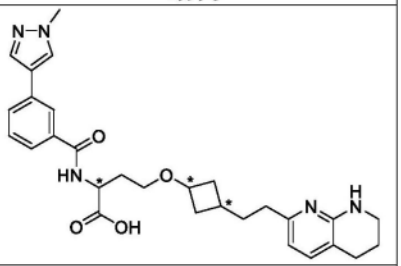
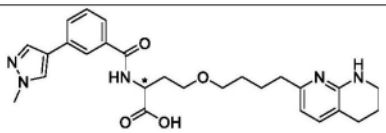
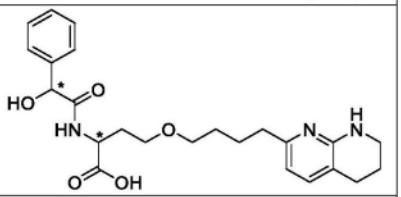
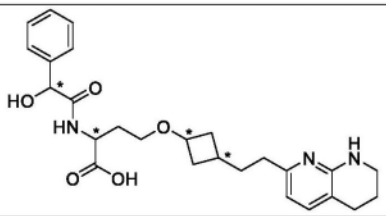
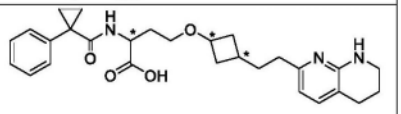
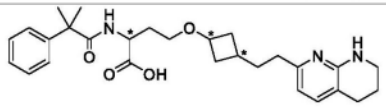
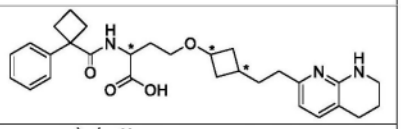
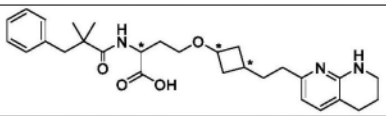
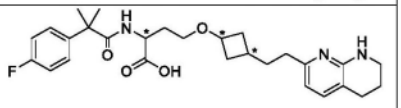
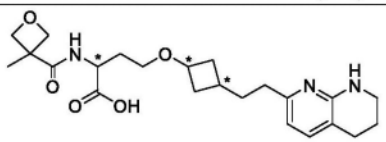
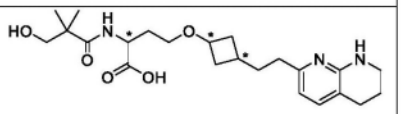
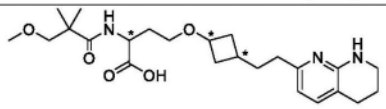
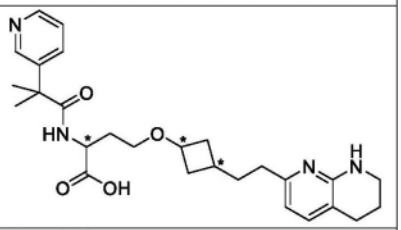
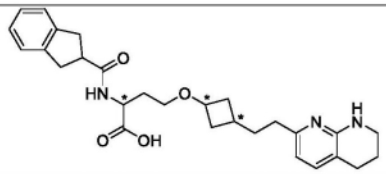
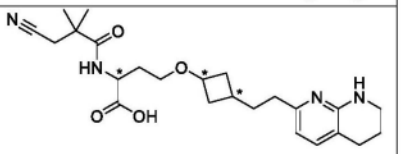
[0273]

化合物#	结构	化合物#	结构
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

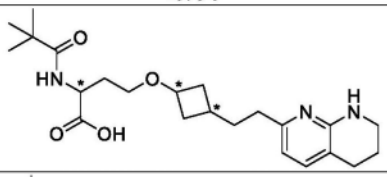
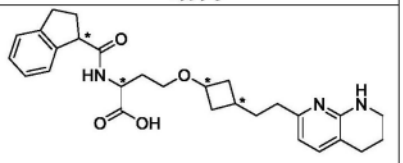
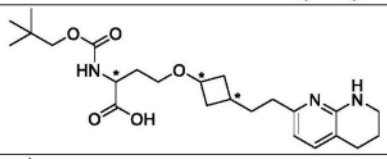
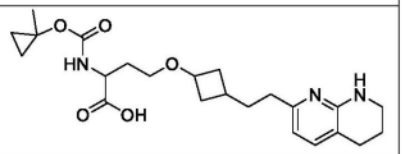
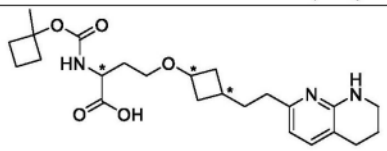
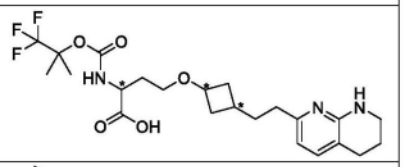
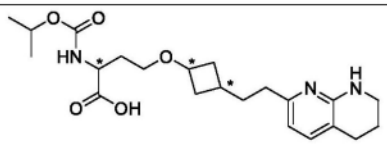
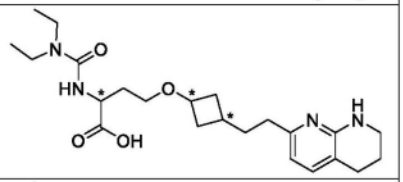
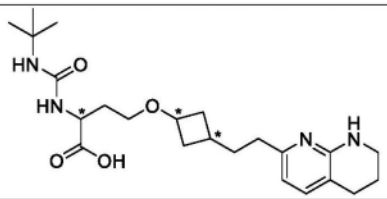
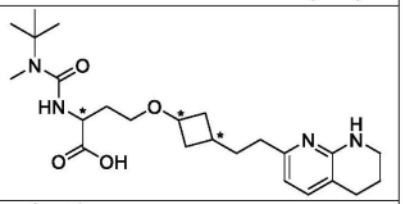
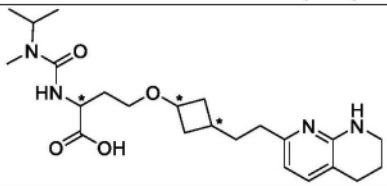
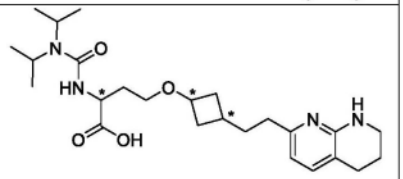
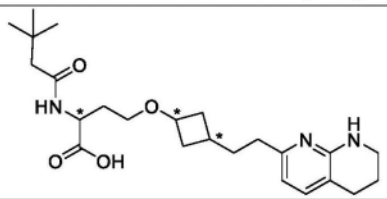
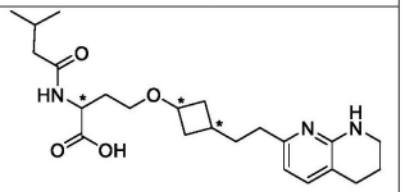
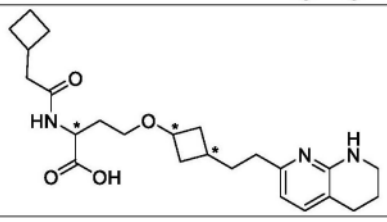
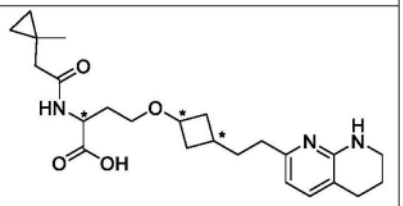
[0274]

化合物#	结构	化合物#	结构
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

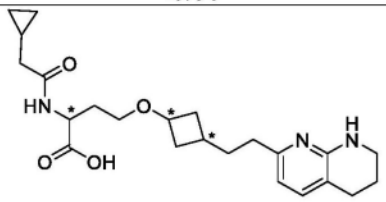
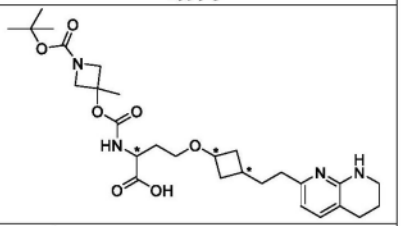
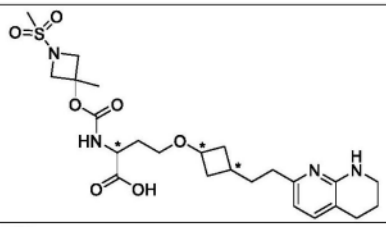
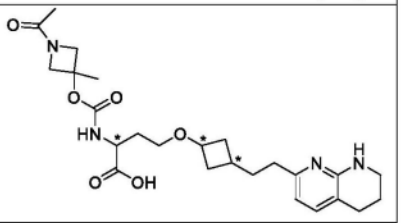
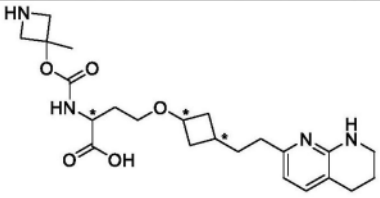
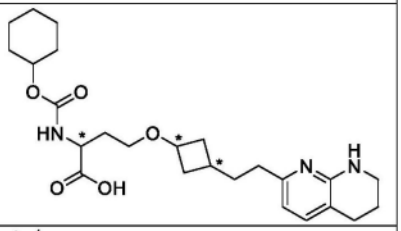
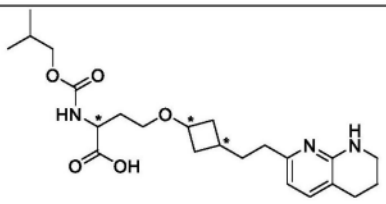
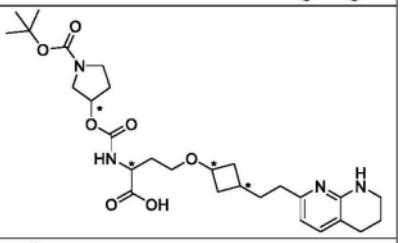
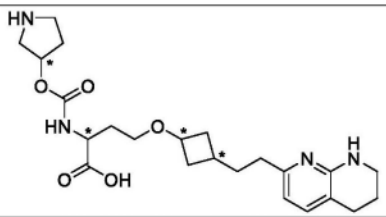
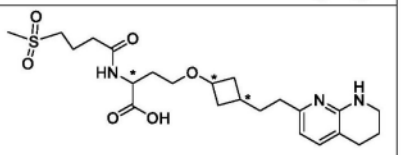
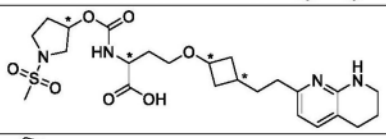
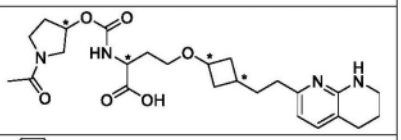
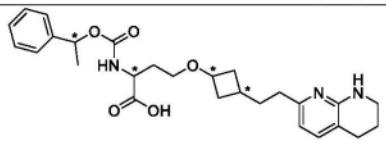
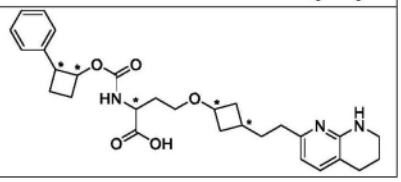
[0275]

化合物#	结构	化合物#	结构
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

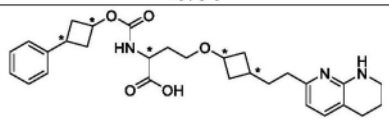
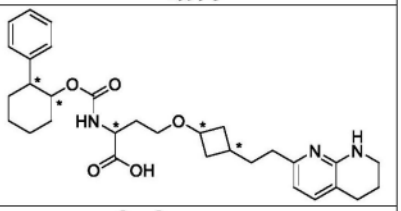
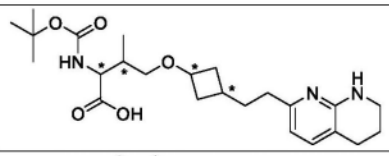
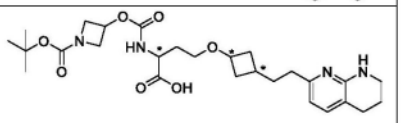
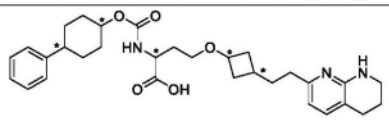
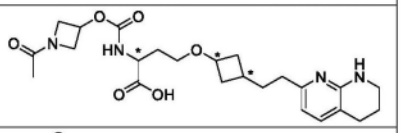
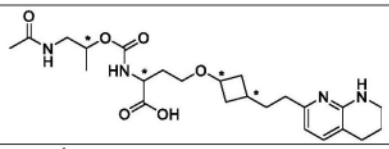
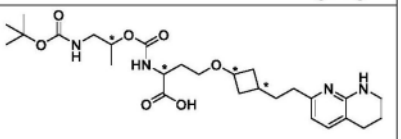
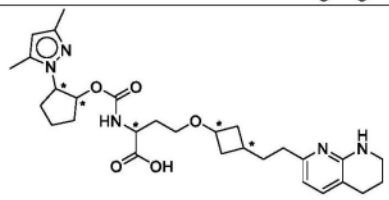
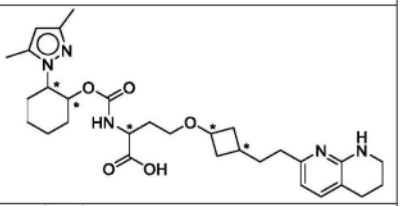
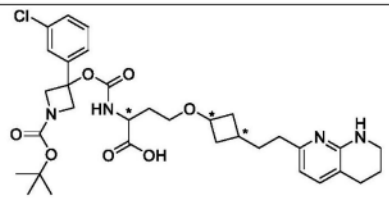
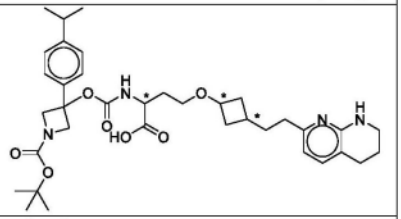
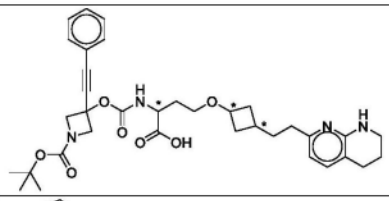
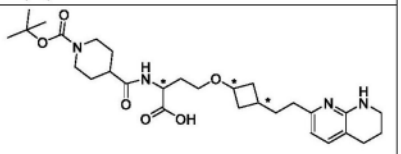
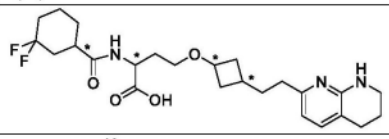
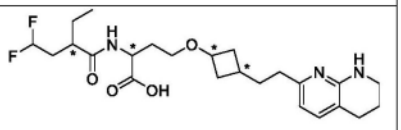
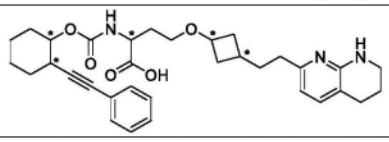
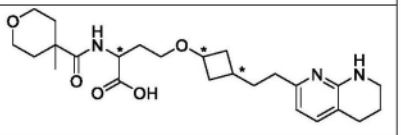
[0276]

化合物#	结构	化合物#	结构
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

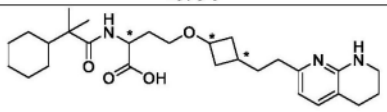
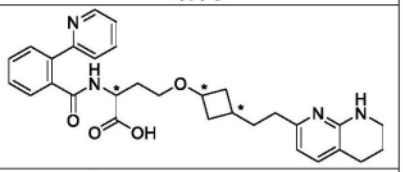
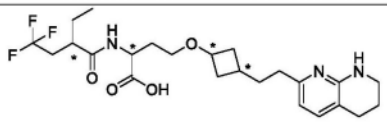
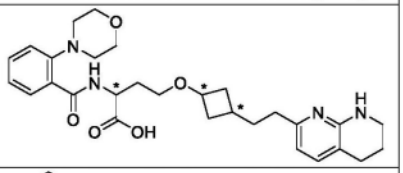
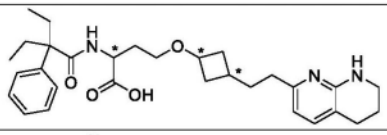
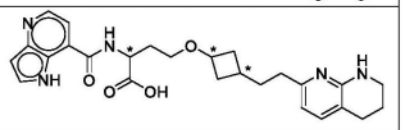
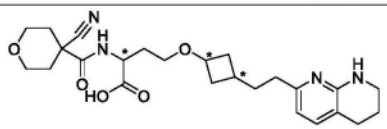
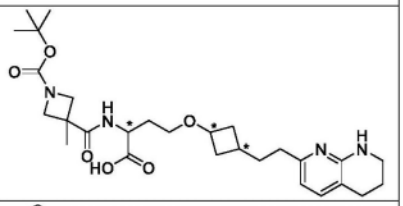
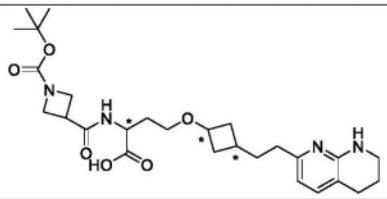
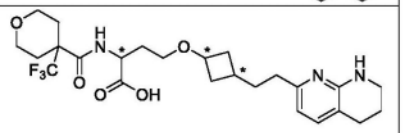
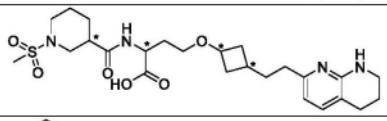
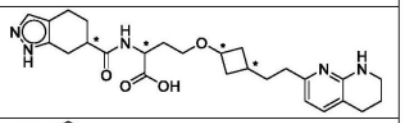
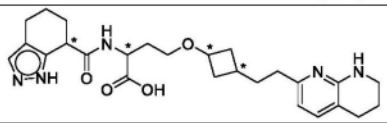
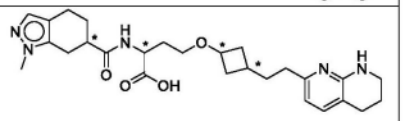
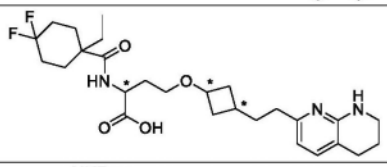
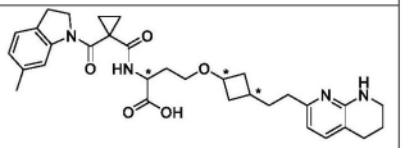
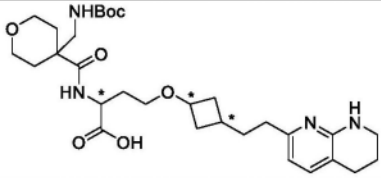
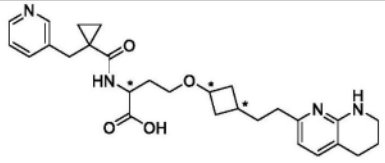
[0277]

化合物#	结构	化合物#	结构
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	

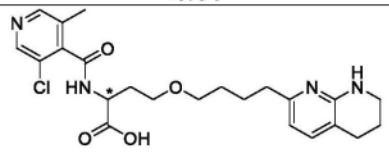
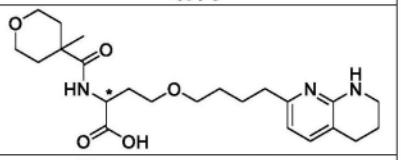
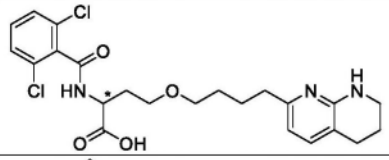
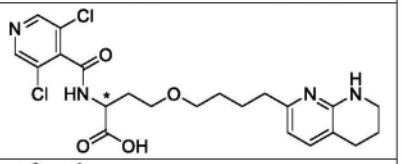
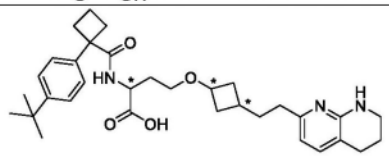
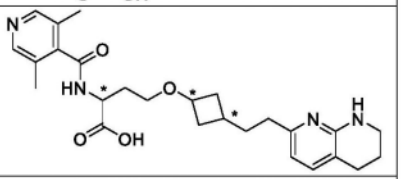
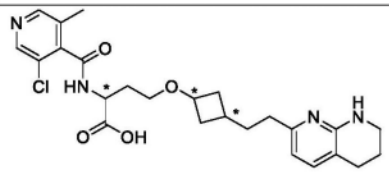
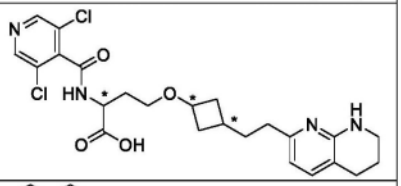
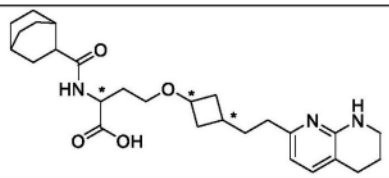
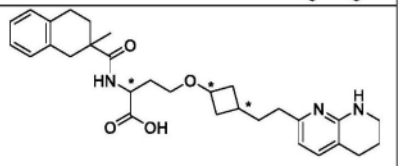
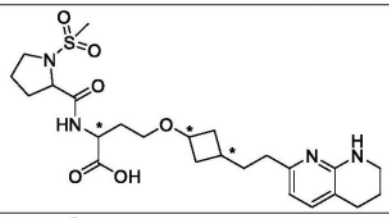
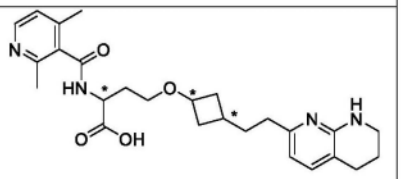
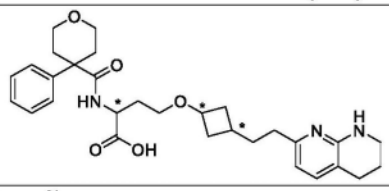
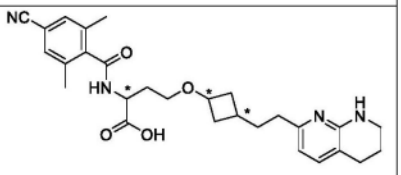
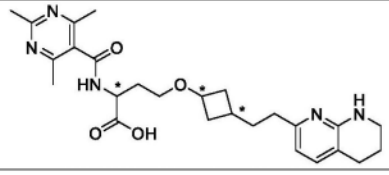
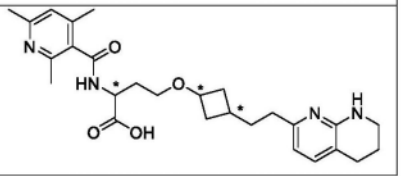
[0278]

化合物#	结构	化合物#	结构
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	

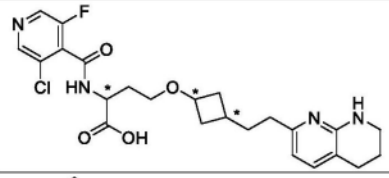
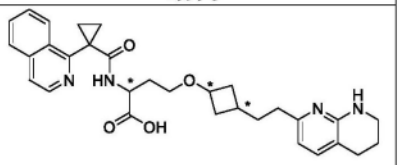
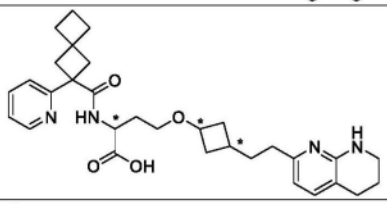
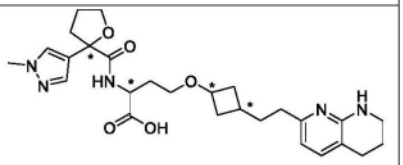
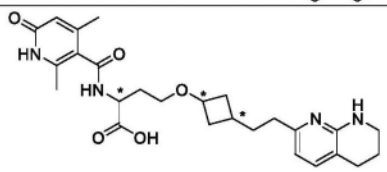
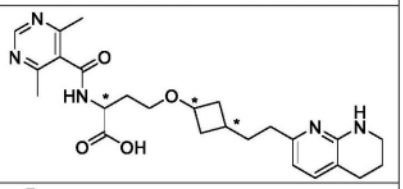
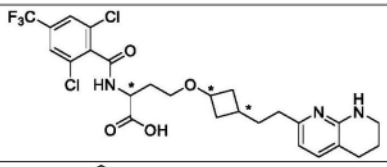
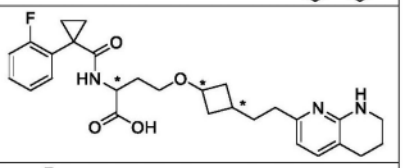
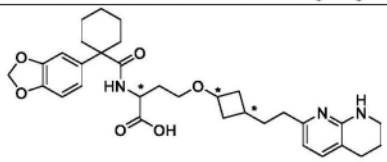
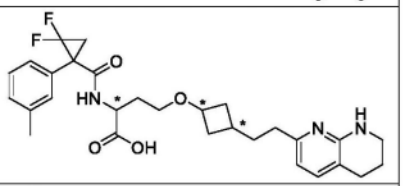
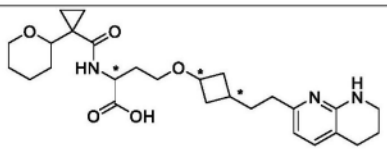
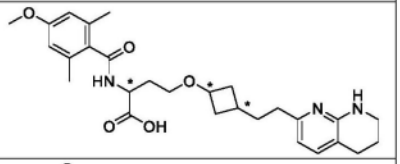
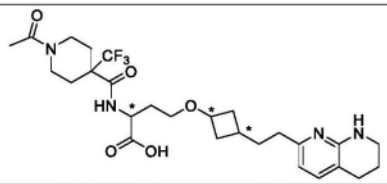
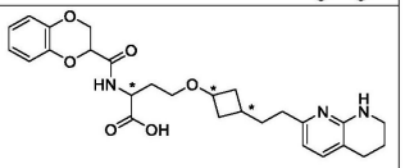
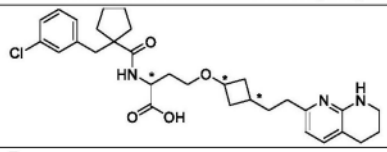
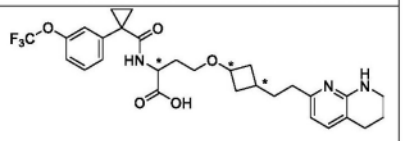
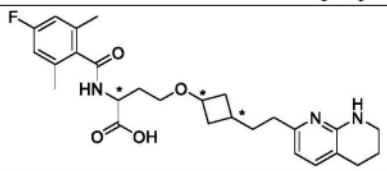
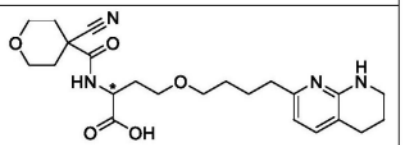
[0279]

化合物#	结构	化合物#	结构
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	

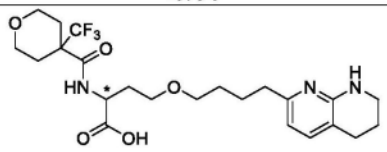
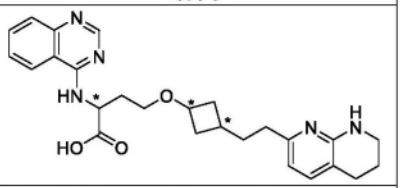
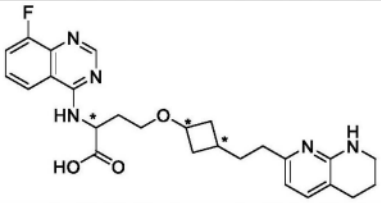
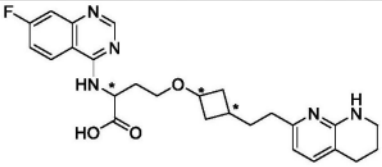
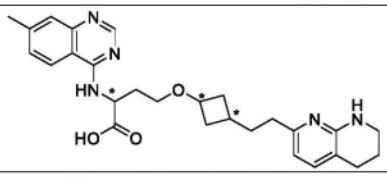
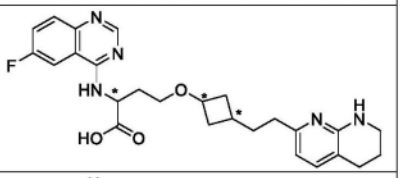
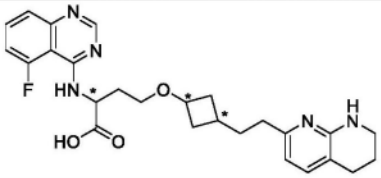
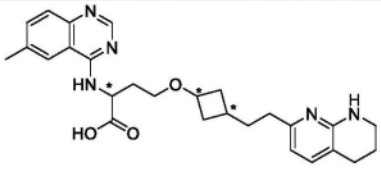
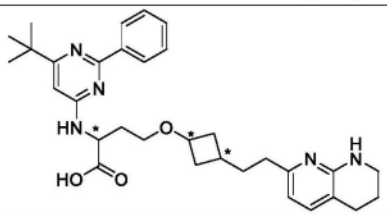
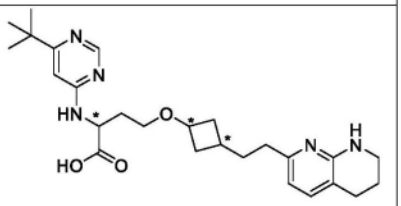
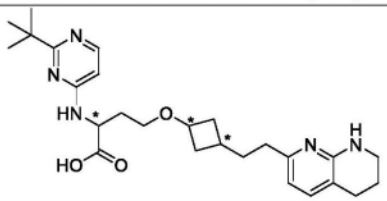
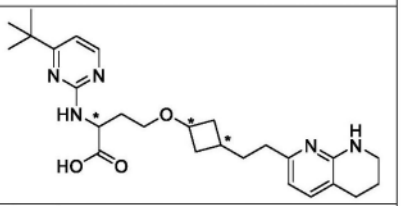
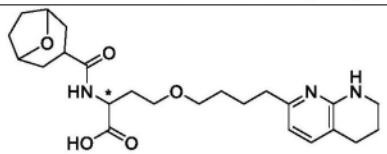
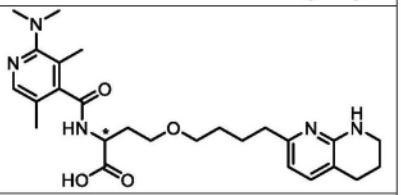
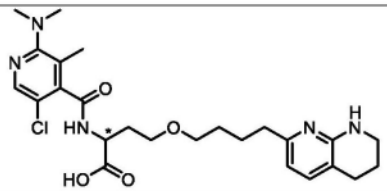
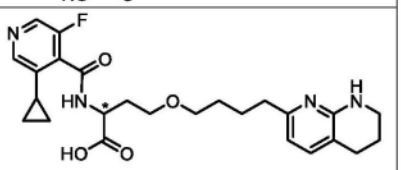
[0280]

化合物#	结构	化合物#	结构
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	

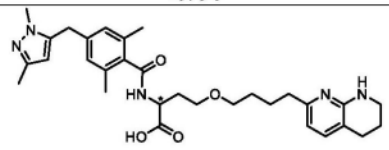
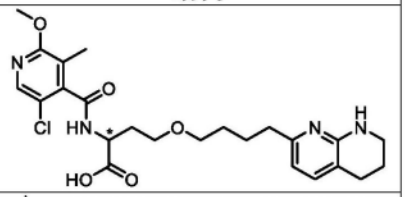
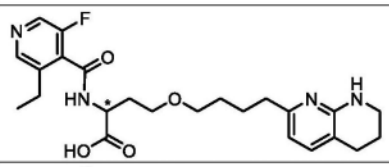
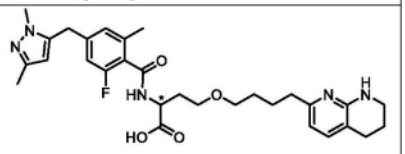
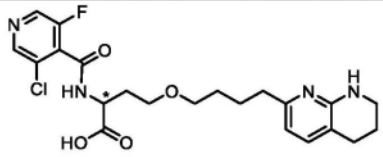
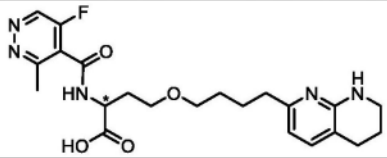
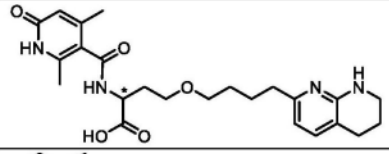
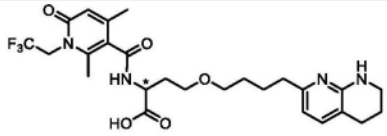
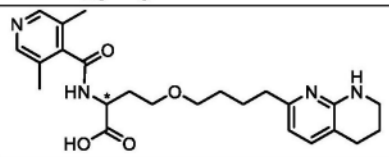
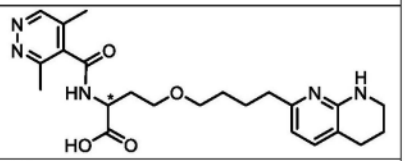
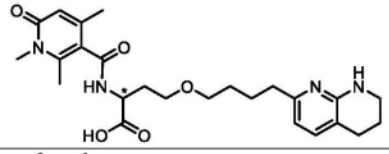
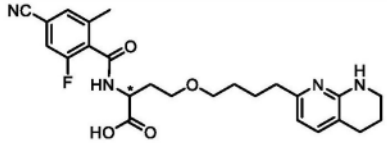
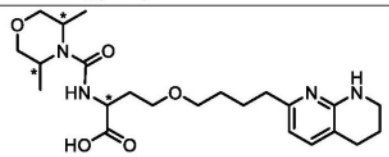
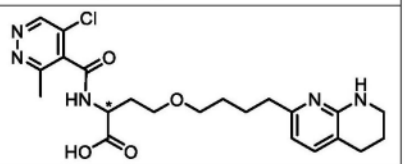
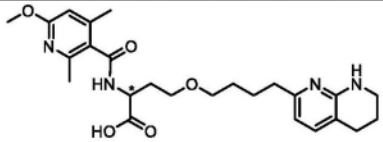
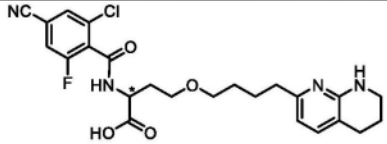
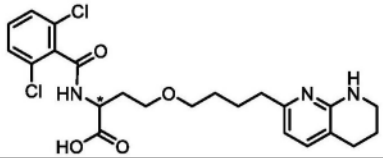
[0281]

化合物#	结构	化合物#	结构
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

[0282]

化合物#	结构	化合物#	结构
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

[0283]

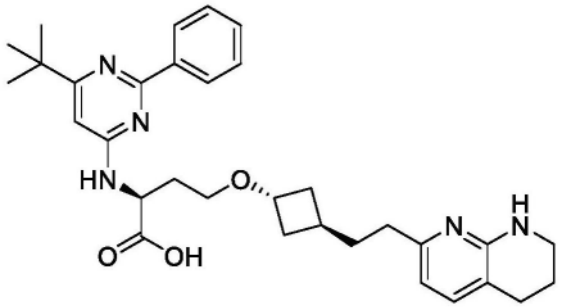
化合物#	结构	化合物#	结构
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209			

[0284] 表1中的结构是在没有立体化学的情况下绘制的。可为立体中心的原子用星号(*)表示。所述结构旨在涵盖所描绘化合物的所有可能的立体异构体,以及以任何比例的立体异构体的混合物。因此,涵盖外消旋混合物、非外消旋混合物、以任何比例的对映异构体的混合物、以任何比例的非对映异构体的混合物以及以任何比例的对映异构体和非对映异构体的混合物,以及个别立体化学纯的化合物。

[0285] 在一些实施例中,提供一种选自表1中所描绘的化合物或其立体异构体(包含其两种或更多种立体异构体的混合物)或其盐。在一些实施例中,所述化合物为选自表1中所描绘的化合物的盐,或其立体异构体。

[0286] 额外的代表性化合物示于表2(图1)中。在一些实施例中,提供一种选自表2中所描绘的化合物或其立体异构体(包含其两种或更多种立体异构体的混合物)或其盐。在一些实施例中,所述化合物为选自表2中所描绘的化合物的盐,或其立体异构体。表2中所描绘的所有化合物的“平面”版本也涵盖于本公开中,包含表中任何特定立体异构体形式的平面形式。

[0287] 关于图1表2中的结构,在一些情况下,在表中参考化合物编号描述了化合物编号的特定立体异构形式,如将从所描绘的化学结构显而易见。例如,表2列出

[0288] 

[0289] 为化合物185。应了解,所描绘的化合物为化合物185的特定立体化学形式,确切地说,由实例365产生的形式。

[0290] 在一个变形中,本文详述的化合物选自由以下组成的组:

[0291] N-(1-甲基-1H-吲唑-4-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0292] N-(2-氯-3-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0293] N-(2-乙基丁酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0294] N-苯甲酰基-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0295] N-(4,4-二氟环己烷-1-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0296] N-戊酰基-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0297] N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0298] 2-(2-乙基丁酰胺基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊酸;

[0299] 2-(2-氯-3-氟苯甲酰胺基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊酸;

[0300] 2-(1-甲基-1H-吲唑-4-甲酰胺基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊酸;

[0301] 2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊酸;

[0302] 2-(2-氯-3-氟苯甲酰胺基)-6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)己酸;

[0303] 2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺基)-6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)己酸;

[0304] N-(2-氯-3-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0305] N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙

基)环丁基)高丝氨酸;

[0306] 2-(2-乙基丁酰胺基)-6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)己酸;

[0307] 2-(1-甲基-1H-吲唑-4-甲酰胺基)-6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)己酸;

[0308] N-戊酰基-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0309] N-(叔丁氧基羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0310] 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊酸;

[0311] N-苯甲酰基-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0312] N-(叔丁氧基羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0313] 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)己酸;

[0314] N-(4-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0315] N-(4-氯苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0316] N-(3-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0317] N-(3-氯苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0318] N-(2-氯苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0319] N-(2-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0320] N-(2,3-二氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0321] N-(2,4-二氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0322] N-(2-氯-4-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0323] N-(3-氯-5-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0324] N-(3-氯-2-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0325] N-(3,5-二氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0326] N-(3,4-二氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0327] N-(2,3-二氯苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0328] N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0329] N-(2,6-二氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0330] N-(2,5-二氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0331] N-(3,4-二氯苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0332] N-吡啶甲酰基-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0333] N-烟酰基-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0334] N-异烟酰基-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0335] N-(1-甲基-1H-吲唑-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0336] N-(2-甲基-2H-吲唑-6-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0337] N-(2-甲基-2H-吲唑-5-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0338] N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0339] N-(3-羟基-2-苯基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0340] N-(2-乙基丁酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0341] N-(3-乙基戊酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0342] N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0343] O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(3-(噻唑-5-基)苯甲酰基)高丝氨酸;

[0344] N-(3-(羟甲基)苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0345] N-(喹啉-5-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0346] N-(2-环丙基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0347] N-(喹啉-7-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0348] N-(喹啉-6-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝

氨酸；

[0349] N-(喹啉-8-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0350] N-(3-环丙基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0351] N-(4-环丙基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0352] N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0353] N-(2-羟基-2-苯基乙酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸；

[0354] N-(2-羟基-2-苯基乙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0355] N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸；

[0356] N-(1-苯基环丙烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0357] N-(2-甲基-2-苯基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0358] N-(1-苯基环丁烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0359] N-(2,2-二甲基-3-苯基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0360] N-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0361] N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0362] N-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0363] N-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0364] N-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0365] N-(2,3-二氢-1H-茚-2-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0366] N-(3-氰基-2,2-二甲基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0367] N-新戊酰基-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0368] N-(2,3-二氢-1H-茚-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环

丁基)高丝氨酸;

[0369] N-((新戊氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0370] N-((1-甲基环丙氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0371] N-((1-甲基环丁氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0372] O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)高丝氨酸;

[0373] N-(异丙氧基羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0374] N-(二乙基氨基甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0375] N-(叔丁基氨基甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0376] N-(叔丁基(甲基)氨基甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0377] N-(异丙基(甲基)氨基甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0378] N-(二异丙基氨基甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0379] N-(3,3-二甲基丁酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0380] N-(3-甲基丁酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0381] N-(2-环丁基乙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0382] N-(2-(1-甲基环丙基)乙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0383] N-(2-环丙基乙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0384] N-(((1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0385] N-(((3-甲基-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0386] N-(((1-乙酰基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0387] N-(((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0388] N-((环己氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0389] N-(异丁氧基羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0390] N-(((1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0391] N-((吡咯烷-3-基氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0392] N-(4-(甲基磺酰基)丁酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0393] N-(((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0394] N-(((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0395] N-((1-苯基乙氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0396] N-((2-苯基环丁氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0397] N-((3-苯基环丁氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0398] N-(((2-苯基环己基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0399] 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-4-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丁酸；

[0400] N-(((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0401] N-(((4-苯基环己基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0402] N-(((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0403] N-(((1-乙酰氨基丙-2-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0404] N-(((1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0405] N-(((2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环戊基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0406] N-(((2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环己基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0407] N-(((1-(叔丁氧基羰基)-3-(3-氯苯基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-

(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0408] N-(((1-(叔丁氧基羰基)-3-(4-异丙基苯基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0409] N-(((1-(叔丁氧基羰基)-3-(苯基乙炔基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0410] N-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0411] N-(3,3-二氟环己烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0412] N-(2-乙基-4,4-二氟丁酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0413] N-(((2-(苯基乙炔基)环己基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0414] N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0415] N-(2-环己基-2-甲基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0416] N-(2-(吡啶-2-基)苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0417] N-(2-乙基-4,4,4-四氟丁酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0418] N-(2-吗啉代苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0419] N-(2-乙基-2-苯基丁酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0420] N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0421] N-(4-氰基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0422] N-(1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0423] N-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0424] O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)高丝氨酸;

[0425] N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-3-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0426] O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羰基)高丝氨酸;

[0427] O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-7-羰基)高丝氨酸；

[0428] N-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0429] N-(1-乙基-4,4-二氟环己烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0430] N-(1-(6-甲基吲哚啉-1-羰基)环丙烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0431] N-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0432] N-(1-(吡啶-3-基甲基)环丙烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0433] N-(3-氯-5-甲基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸；

[0434] N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸；

[0435] N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸；

[0436] N-(3,5-二氯异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸；

[0437] N-(1-(4-(叔丁基)苯基)环丁烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0438] N-(3,5-二甲基异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0439] N-(3-氯-5-甲基异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0440] N-(3,5-二氯异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0441] N-(双环[2.2.2]辛烷-2-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0442] N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0443] N-((甲基磺酰基)脯氨酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0444] N-(2,4-二甲基烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0445] N-(4-苯基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0446] N-(4-氰基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸；

[0447] O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(2,4,6-三甲基嘧啶-

5-羰基)高丝氨酸;O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(2,4,6-三甲基烟酰基)高丝氨酸;

[0448] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0449] N-(1-(异喹啉-1-基)环丙烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0450] N-(2-(吡啶-2-基)螺[3.3]庚烷-2-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0451] N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)四氢呋喃-2-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0452] N-(2,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0453] N-(4,6-二甲基嘧啶-5-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0454] N-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0455] N-(1-(2-氟苯基)环丙烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0456] N-(1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环己烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0457] N-(2,2-二氟-1-(间甲苯基)环丙烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0458] O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)环丙烷-1-羰基)高丝氨酸;

[0459] N-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0460] N-(1-乙酰基-4-(三氟甲基)哌啶-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0461] N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0462] N-(1-(3-氯苯甲基)环戊烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0463] O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)环丙烷-1-羰基)高丝氨酸;

[0464] N-(4-氟-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0465] N-(4-氰基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0466] O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-N-(4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-

羰基)高丝氨酸;

[0467] N-(喹唑啉-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0468] N-(8-氟喹唑啉-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0469] N-(7-氟喹唑啉-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0470] N-(7-甲基喹唑啉-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0471] N-(6-氟喹唑啉-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0472] N-(5-氟喹唑啉-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0473] N-(6-甲基喹唑啉-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0474] N-(6-(叔丁基)-2-苯基嘧啶-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0475] N-(6-(叔丁基)嘧啶-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0476] N-(2-(叔丁基)嘧啶-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0477] N-(4-(叔丁基)嘧啶-2-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

[0478] N-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0479] N-(2-(二甲基氨基)-3,5-二甲基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0480] N-(5-氯-2-(二甲基氨基)-3-甲基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0481] N-(3-环丙基-5-氟异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0482] N-(4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0483] N-(5-氯-2-甲氧基-3-甲基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0484] N-(3-乙基-5-氟异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0485] N-(4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-氟-6-甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0486] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0487] N-(5-氟-3-甲基哒嗪-4-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0488] N-(2,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0489] N-(2,4-二甲基-6-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0490] N-(3,5-二甲基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0491] N-(3,5-二甲基哒嗪-4-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0492] O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-N-(1,2,4-三甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羰基)高丝氨酸;

[0493] N-(4-氰基-2-氟-6-甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0494] N-(3,5-二甲基吗啉-4-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0495] N-(5-氯-3-甲基哒嗪-4-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0496] N-(6-甲氧基-2,4-二甲基烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;

[0497] N-(2-氯-4-氰基-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;和

[0498] N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸。

[0499] 在一个变形中,本文详述的化合物选自由以下组成的组:N-(2-氯-3-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;N-(1-甲基-1H-吲唑-4-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;N-(4,4-二氟环己烷-1-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;N-戊酰基-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-戊酰基-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(叔丁氧基羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;N-(4-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(4-氯苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-氯苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-氯苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2,3-二氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;

N-(2,4-二氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-氯-4-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-氯-5-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-氯-2-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3,5-二氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2,3-二氯苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2,6-二氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2,5-二氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3,4-二氯苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-吡啶甲酰基-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-烟酰基-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-甲基-1H-吲唑-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-甲基-2H-吲唑-6-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-甲基-2H-吲唑-5-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-乙基丁酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-(羟甲基)苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(喹啉-5-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-环丙基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(喹啉-7-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(喹啉-6-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(喹啉-8-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-环丙基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(4-环丙基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-异烟酰基-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(3-乙基戊酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(2-氯-3-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3,4-二氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-乙基戊酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-异烟酰基-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(3-(噻唑-5-基)苯甲酰基)高丝氨酸;N-(3-羟基-2-苯基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基)-O-(3-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;N-(2-羟基-2-苯基乙酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;N-(2-羟基-2-苯基乙酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;N-

(2-羟基-2-苯基乙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-苯基环丙烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-甲基-2-苯基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-苯基环丁烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2,2-二甲基-3-苯基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(叔丁氧基羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2,3-二氢-1H-茚-2-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-氰基-2,2-二甲基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-新戊酰基-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2,3-二氢-1H-茚-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-((新戊氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-((1-甲基环丙氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-((1-甲基环丁氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)高丝氨酸;N-(异丙氧基羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(二乙基氨基甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(叔丁基氨基甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(叔丁基(甲基)氨基甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(异丙基(甲基)氨基甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(二异丙基氨基甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3,3-二甲基丁酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-甲基丁酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-环丁基乙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-(1-甲基环丙基)乙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-环丙基乙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((3-甲基-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((1-乙酰基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-((环己氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(异丁氧基羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-

1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(4-(甲基磺酰基)丁酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-((1-苯基乙氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-((2-苯基环丁氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-((3-苯基环丁氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-4-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丁酸;N-(((2-苯基环己基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((4-苯基环己基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((1-乙酰氨基丙-2-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环戊基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(((2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环己基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(((1-(叔丁氧基羰基)-3-(3-氯苯基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((1-(叔丁氧基羰基)-3-(4-异丙基苯基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(((1-(叔丁氧基羰基)-3-(苯基乙炔基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3,3-二氟环己烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-乙基-4,4-二氟丁酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(((2-(苯基乙炔基)环己基)氧基)羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(2-环己基-2-甲基丙酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-(吡啶-2-基)苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-乙基-4,4,4-四氟丁酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-吗啉代苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-乙基-2-苯基丁酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(4-氰基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘

啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-3-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羰基)-高丝氨酸;O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-7-羰基)高丝氨酸;N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(1-乙基-4,4-二氟环己烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-(6-甲基吲哚啉-1-羰基)环丙烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-(吡啶-3-基甲基)环丙烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3-氯-5-甲基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;N-(3,5-二氯异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸;N-(1-(4-(叔丁基)苯基)环丁烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)高丝氨酸;N-(3-氯-5-甲基异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3,5-二氯异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(双环[2.2.2]辛烷-2-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-((甲基磺酰基)脯氨酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2,4-二甲基烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(4-苯基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(4-氰基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(2,4,6-三甲基嘧啶-5-羰基)高丝氨酸;O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(2,4,6-三甲基烟酰基)高丝氨酸;N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-(异喹啉-1-基)环丙烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-(吡啶-2-基)螺[3.3]庚烷-2-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)四氢呋喃-2-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(4,6-二甲基嘧啶-5-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-

基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-(2-氟苯基)环丙烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环己烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2,2-二氟-1-(间甲苯基)环丙烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)环丙烷-1-羰基)高丝氨酸;N-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-乙酰基-4-(三氟甲基)哌啶-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(1-(3-氯苯甲基)环戊烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)环丙烷-1-羰基)高丝氨酸;N-(4-氟-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(3,5-二甲基异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(2-(叔丁基)嘧啶-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(4-(叔丁基)嘧啶-2-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;O-(3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(喹唑啉-4-基)高丝氨酸;N-(6-(叔丁基)嘧啶-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;2-[(4-氨基-2,6-二氯-苯甲酰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;N-(4-氯-2,6-二甲基烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;2-[(3-氯-6-甲基-吡啶-2-羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;N-(2,6-二甲基哌啶-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(2,5-二甲基吡咯烷-1-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(2,6-二氯-4-氰基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(2,6-二氯-3-硝基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]-2-[(1,2,4-三甲基-6-氧代-吡啶-3-羰基)氨基]丁酸;N-(2-氯-4-氰基-6-甲基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(3-溴-5-氯-2-氟异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(5,6,7,8-四氢萘-1-羰基)-高丝氨酸;N-(3-溴-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;2-[(3-氯-5-甲氧基-吡啶-4-羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(2,6-二氯-4-氟-苯甲酰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(2-氯-6-氟-苯甲酰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;N-(3-溴-2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(2,4-二甲基-6-氧代-1-苯基-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(5-溴-2-羟基异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(3-氯-5-环丙基异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四

氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(3-氯-5-乙基异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(3-氰基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(3-溴-5-氟异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(2-甲氧基-3,5-二甲基异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(3-氯-5-(三氟甲基)异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(3-溴-5-氯异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(2-(二甲基氨基)-3,5-二甲基异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(3-氯-5-氟-2-甲基异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(2,6-二氯-3-氰基苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(3-甲基-5-(三氟甲基)异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(2-羟基-3,5-二甲基异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(3-氰基-2-羟基-6-甲基异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(5-氯-3-氟-2-甲基异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;2-[(6-甲氧基-2,4-二甲基-吡啶-3-羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[[2,6-二甲基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;N-(3,5-二甲基吗啉-4-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;2-[[5-氯-3-氟-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-4-羰基]氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(7-氯-5-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚嗪-8-羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸甲酯;2-[(2,6-二氟-4-羟基-苯甲酰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(4-氯-2-甲基-吡唑-3-羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(2-甲基吡唑-3-羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;N-(1-(苯基磺酰基)哌啶-2-羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;2-(3,3-二甲基丁酰基氨基)-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(2-苯基乙酰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]-2-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁酰基)氨基]丁酸;2-[(4,4-二氟-3,3-二甲基-丁酰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[[2-苯基丙酰基]氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[[2-(3,5-二氟苯基)乙酰基]氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-甲基-乙氧基]羰基氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(3,6-二甲基吡啶-2-羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(6-氟色满-2-羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]-2-[2-[3-(三氟甲基)苯基]丁酰基氨基]丁酸;2-[(3-氯-5-甲基-吡啶-4-羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-

2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(3-氯-5-氟-吡啶-4-羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(4-氰基-2,6-二甲基-苯甲酰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[[4-(2-氯苯基)四氢吡喃-4-羰基]氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(2-羟基茚满-2-羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(1-环丙基环丙烷羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[[3-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羰基]氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(1-环丙基环丙烷羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[[1-(4-异丙基苯基)环戊烷羰基]氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-(双环[2.2.2]辛烷-4-羰基氨基)-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-(3,4,5,6,7,7a-六氢-2H-苯并呋喃-3a-羰基氨基)-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[[1-(2-苯乙基)环丙烷羰基]氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[[4-(3-甲基异噁唑-5-基)四氢吡喃-4-羰基]氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[[1-(苯磺酰基)环丙烷羰基]氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(1-苯基环庚烷羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[(4-甲基磺酰基四氢吡喃-4-羰基)氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;2-[[1-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷羰基]氨基]-4-[3-[2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基]环丁氧基]丁酸;N-((苯基磺酰基)脯氨酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(5-氯-3-氟-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;N-(3-氯-5-氟-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)异烟酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸;2-(嘧啶-4-基氨基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊酸;2-[(3-氯-5-甲基-吡啶-4-羰基)氨基]-4-[4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基]丁酸;2-[(2,4-二甲基吡啶-3-羰基)氨基]-4-[4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基]丁酸;2-[(4-氰基-2,6-二甲基-苯甲酰基)氨基]-4-[4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基]丁酸;2-[(3,5-二氯吡啶-4-羰基)氨基]-4-[4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基]丁酸;2-[(3-氯-5-氟-吡啶-4-羰基)氨基]-4-[4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基]丁酸;N-(3,5-二甲基吗啉-4-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;N-(3,5-二甲基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;2-[(2,4-二氯-6-氟-苯甲酰基)氨基]-4-[4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基]丁酸;2-[(2,4-二甲基-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基)氨基]-4-[4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基]丁酸;N-(3-氯-5-甲氧基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;2-[(2-氯-6-氟-苯甲酰基)氨基]-4-[4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基]丁酸;N-(叔丁氧基羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;N-(5-溴-2-羟基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;N-(3-溴-5-氯-2-氟异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁

基)-高丝氨酸;N-(2,4-二甲基-6-氧代-1-苯基-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-N-(5,6,7,8-四氢萘-1-羰基)-高丝氨酸;N-(3-溴-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;N-(3-溴-2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;2-[(3-氯-5-甲氧基-吡啶-4-羰基)氨基]-4-[2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基]丁酸;2-[(3-氯-5-氟-吡啶-4-羰基)氨基]-4-[2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基]丁酸;N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-(2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;N-(4-氟-2-甲基烟酰基)-O-(2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-高丝氨酸;2-[(3-氯-5-氟-吡啶-4-羰基)氨基]-4-[2-羟基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基]丁酸;2-(1-甲基-1H-吲唑-4-甲酰胺基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊酸;2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊酸;2-(2-氯-3-氟苯甲酰胺基)-6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)己酸;2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺基)-6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)己酸;2-(2-乙基丁酰胺基)-6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)己酸;2-(1-甲基-1H-吲唑-4-甲酰胺基)-6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)己酸;2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊酸;N-苯甲酰基-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(喹唑啉-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(8-氟喹唑啉-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(7-氟喹唑啉-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(7-甲基喹唑啉-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(6-氟喹唑啉-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(5-氟喹唑啉-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;N-(6-甲基喹唑啉-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸;和N-(6-(叔丁基)-2-苯基嘧啶-4-基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-高丝氨酸。

[0500] 在一些实施例中,提供了一种组合物,如药物组合物,其中所述组合物包括选自由表1中所描绘的一种或多种化合物组成的组的化合物或其立体异构体(包含其两种或更多种立体异构体的混合物)或其盐。在一些实例中,所述组合物包括选自由表1中所描绘的一种或多种化合物的盐组成的组的化合物。在一个方面,所述组合物为药物组合物,其进一步包括药学上可接受的载剂。

[0501] 在一些实施例中,提供了一种组合物,如药物组合物,其中所述组合物包括选自由表2中所描绘的一种或多种化合物组成的组的化合物或其立体异构体(包含其两种或更多种立体异构体的混合物)或其盐。在一些实例中,所述组合物包括选自由表2中所描绘的一种或多种化合物的盐组成的组的化合物。在一个方面,所述组合物为药物组合物,其进一步包括药学上可接受的载剂。

[0502] 本发明还包含本文所提及的化合物的所有盐,如药学上可接受的盐。本发明还包含所述化合物的任何或所有立体化学形式,包含任何对映异构体或非对映异构体形式,以及任何互变异构体或其它形式。除非在化学结构或名称中明确指出立体化学,否则所述结构或名称旨在涵盖所描述化合物的所有可能的立体异构体。另外,在描述了特定的立体化学形式的情况下,应当理解,本发明也描述和涵盖了其它立体化学形式。本发明还涵盖了化合物的所有形式,如化合物的结晶或非结晶形式。还应理解,本公开涵盖了化合物的前药、溶剂化物和代谢物。还旨在包括本发明化合物的组合物,如基本上纯的化合物的组合物,包含其特定的立体化学形式。本发明还涵盖了以任何比例包括本发明化合物的混合物的组合物,包含任何比例的本发明化合物的两种或更多种立体化学形式的混合物,从而涵盖化合物的外消旋、非外消旋、对映异构体富集和鳞片状混合物。当化合物中存在一个或多个叔胺部分时,还提供并描述了N-氧化物。

[0503] 本文所述的化合物是αvβ6整合素抑制剂。在一些情况下,令人期望的是,除了αvβ6整合素外,所述化合物还抑制其它整合素。在一些实例中,所述化合物抑制αvβ6整合素和αvβ1、αvβ3、αvβ5、α2β1、α3β1、α6β1整合素、α7β1和α11β1中的一种或多种。在一些实施例中,所述化合物抑制αvβ6整合素和αvβ1整合素。在一些实例中,所述化合物抑制αvβ6整合素、αvβ3整合素和αvβ5整合素。在一些实例中,所述化合物抑制αvβ6整合素和α2β1整合素。在一些实例中,所述化合物抑制αvβ6整合素、α2β1整合素和α3β1整合素。在一些实例中,所述化合物抑制αvβ6整合素和α6β1整合素。在一些实例中,所述化合物抑制αvβ6整合素和α7β1整合素。在一些实例中,所述化合物抑制αvβ6整合素和α11β1整合素。

[0504] 在一些情况下,令人期望的是避免抑制其它整合素。在一些实例中,所述化合物是选择性αvβ6整合素抑制剂。在一些实例中,所述化合物基本上不抑制α4β1、αvβ8和/或α2β3整合素。在一些实例中,所述化合物抑制αvβ6整合素,但基本上不抑制α4β1整合素。在一些实例中,所述化合物抑制αvβ6整合素,但基本上不抑制αvβ8整合素。在一些实例中,所述化合物抑制αvβ6整合素,但基本上不抑制α2β3整合素。在一些实例中,所述化合物抑制αvβ6整合素,但基本上不抑制αvβ8整合素和α4β1整合素。

[0505] 本发明还旨在本文所述的化合物的同位素标记和/或同位素富集形式。本文的化合物可以在构成此类化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。在一些实例中,化合物是经同位素标记的,如本文所述的具有式(I)或其变形的经同位素标记的化合物,其中一个或多个原子被相同元素的同位素替代。可以掺入到本发明化合物中的示例性同位素包含氢、碳、氮、氧、磷、硫、氯的同位素,如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}O、^{17}O、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl。掺入较重的同位素(如氘(即^{2}H或D))可以提供由较大代谢稳定性产生的某些治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需求降低,并且因此可以在一些情况下是优选的。在一些实施例中,本文提供本文所述任何式的同位素富集形式,其中所述化合物包含一个或多个氘原子。在一些实施例中,式(I)化合物可具有一个或多个经氘代替的氢原子,如部分G、L^{1}、L^{2}、Y、L^{3}和R^{1}的一个或多个氢中的任一个。

[0506] 通常可以通过本领域技术人员已知的标准方法和技术,或通过与所附实例中描述的程序类似的程序,用适当的同位素标记的试剂代替相应的未标记的试剂来制备本发明的经同位素标记的化合物。

[0507] 本发明还包含任何所述化合物的任何或所有代谢物。代谢物可以包含通过任何所

述化合物的生物转化产生的任何化学物种,如化合物的中间体和代谢产物。

[0508] 提供了在合适的容器中包括本发明化合物或其盐或溶剂化物的制品。容器可以是小瓶、广口瓶、安瓿瓶、预装注射器、静脉注射袋等。

[0509] 优选地,本文详述的化合物是口服生物可利用的。然而,也可以将化合物配制成用于肠胃外(例如,静脉内)施用。

[0510] 通过将作为活性成分的一种或多种化合物与药学上可接受的载剂结合,可以将本文所述的一种或几种化合物用于药物的制备中,这是本领域已知的。取决于药物的治疗形式,载剂可以呈各种形式。

[0511] 通用合成方法

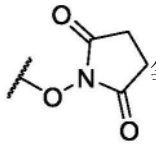
[0512] 本发明化合物可以通过如下文一般描述的许多过程,并且更具体地在下文的实例中(如在以下实例中提供的方案)制备。在下文的过程描述中,当在所描述的式中使用符号时,应将其理解为代表上文相对于本文的式所描述的那些基团。

[0513] 当期望获得化合物的特定立体异构体时,这可以使用任何用于分离立体异构体或拆分对映异构体的合适的常规程序从相应的立体异构体混合物中完成。因此,例如,可以通过对映异构体(例如,外消旋物)与适当的手性化合物的混合物的反应来产生非对映异构体衍生物。然后可以通过任何便利的方式(例如通过结晶)分离非对映异构体,并回收期望的对映异构体。在另一种拆分过程中,可以使用手性高效液相色谱法分离外消旋物。可替代地,如果需要的话,可以在所述过程之一中通过使用适当的手性中间体来获得特定的立体异构体。

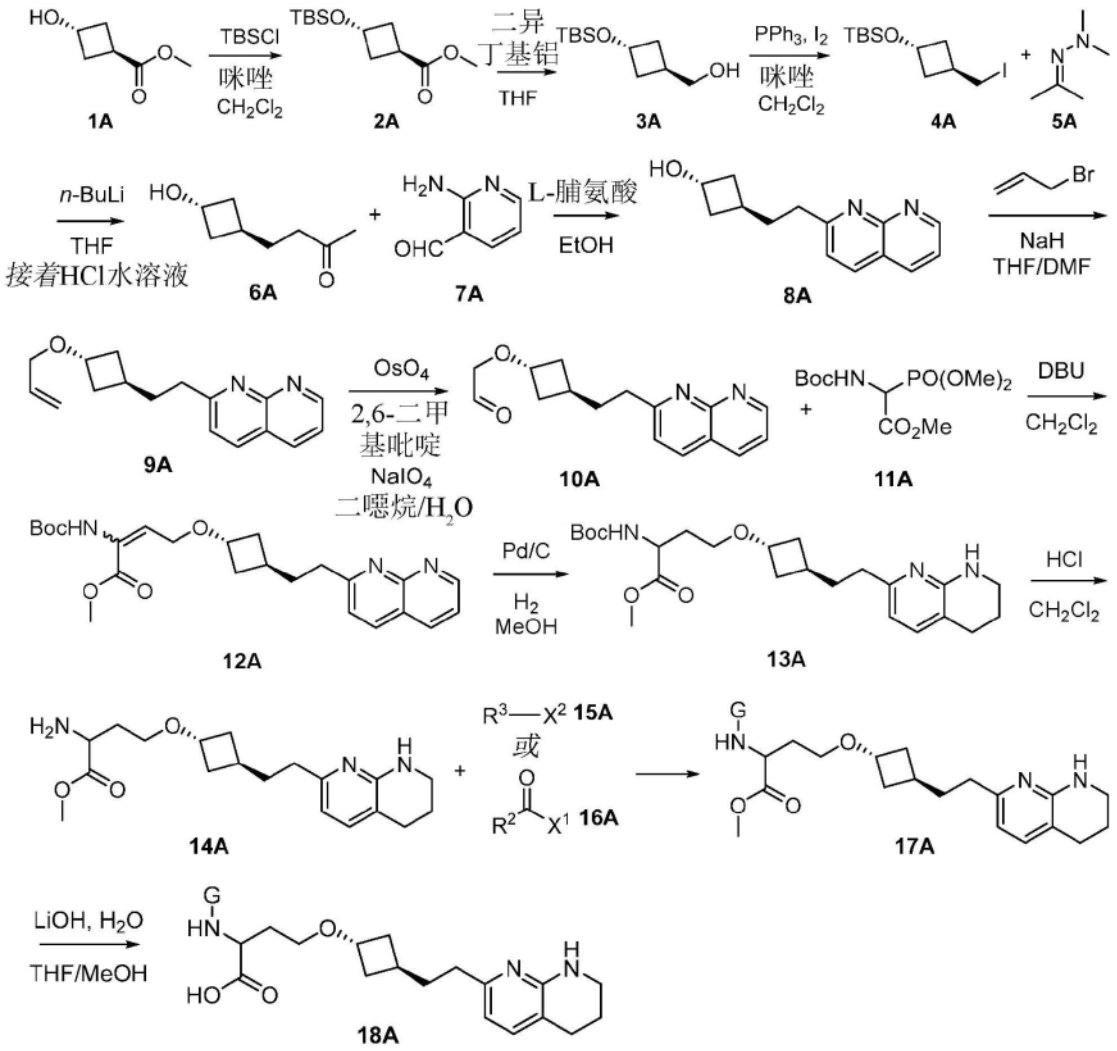
[0514] 色谱法、重结晶法和其它常规分离程序也可以与中间体或最终产物一起使用,其中令人期望的是获得化合物的特定异构体或以其它方式纯化反应产物。

[0515] 还设想了本文提供的化合物或其药学上可接受的盐的溶剂化物和/或多晶型物。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的溶剂,并通常在结晶过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,或者当溶剂是醇时形成醇化物。多晶型物包含化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的X-射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和/或溶解度。各种因素,如重结晶溶剂、结晶速率和存储温度等可能导致单晶形式占主导地位。

[0516] 本文所提供的化合物可根据通用方案A、B、C、D-2、E-2、F-2、G-2和H;方案D-1、E-1、F-1和G-1;通用程序A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q和R;以及实例1-226制备。

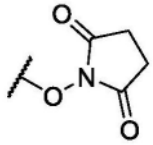
[0517] 式18A化合物可根据通用方案A制备,其中G、R^2和R^3如针对式(I)所定义或本文详述的任何可适用的变形;X^1为离去基团(例如,-OH、-Cl、  等);且X^2为另一离去基团(例如,-Cl、-Br、-I、-OTf等)。

[0518] 通用方案A

[0519] 

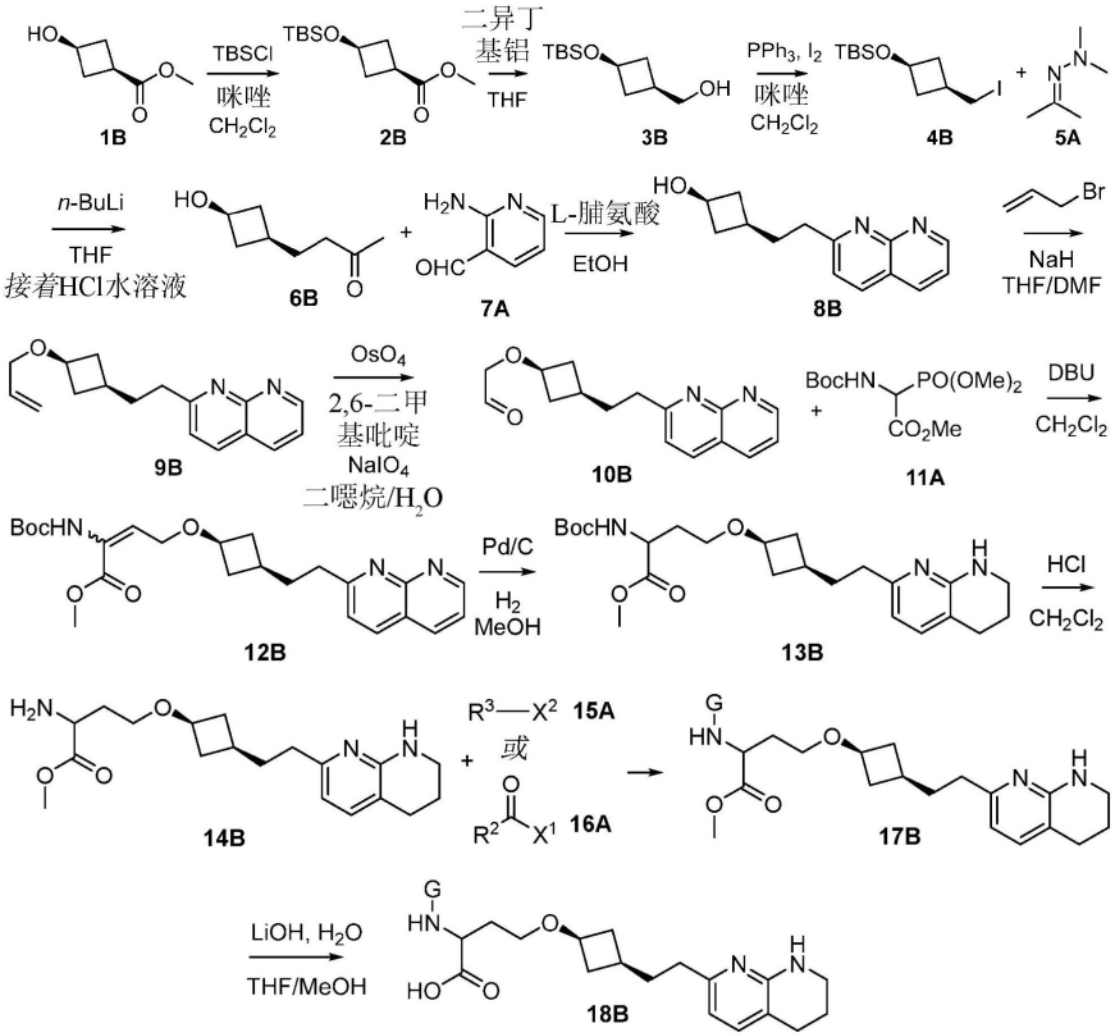
[0520] 化合物1A的甲硅烷化产生化合物2A,其可以用适合还原剂还原,得到化合物3A。3A的碘化得到化合物4A,其可以在碱性条件下用化合物5A烷基化,得到化合物6A。化合物6A与化合物7A在适当的催化剂存在下缩合,得到化合物8A,其可以用烷基卤化物烷基化,得到化合物9A。9A的氧化断裂得到化合物10A,其可以在碱性条件下用化合11A处理,得到化合物12A。化合物12A的还原产生化合物13A,其可暴露于适当的酸,得到化合物14A。化合物14A与式15A或16A化合物的偶合产生化合物17A,其可在适合氢氧化物源存在下水解,得到化合物18A。

[0521] 用于通用方案A的转化的反应条件在随后的通用程序中提供,具体是通用程序D、E、F、H、I、K和N。通用方案A的转化的例示性反应条件在通用程序A中提供,在通用程序A的末尾省略了手性分离步骤。

[0522] 式18B化合物可根据通用方案B制备,其中G、R^2和R^3如针对式(I)所定义或本文详述的任何可适用的变形;X^1为离去基团(例如,-OH、-Cl、  等);且X^2为另一离去基团(例如,-Cl、-Br、-I、-OTf等)。

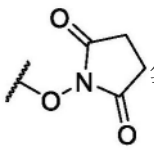
[0523] 通用方案B

[0524]

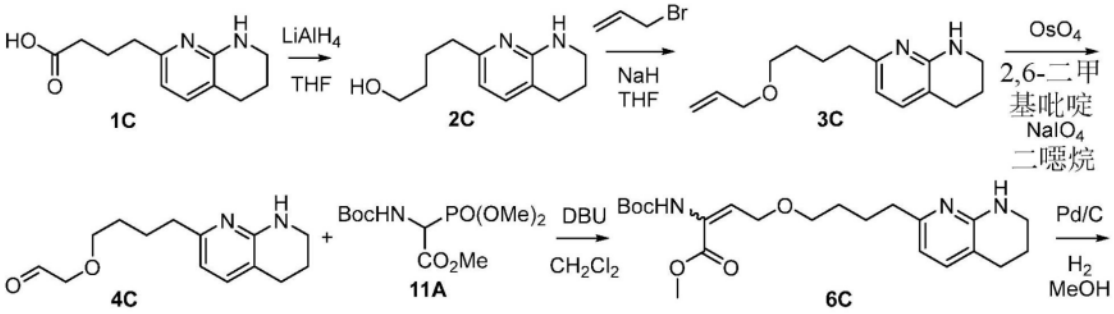


[0525] 化合物1B的甲硅烷化产生化合物2B,其可以用适合还原剂还原,得到化合物3B。3B的碘化得到化合物4B,其可以在碱性条件下用化合物5A烷基化,得到化合物6B。化合物6B与化合物7A在适当的催化剂存在下缩合,得到化合物8B,其可以用烷基卤化物烷基化,得到化合物9B。9B的氧化断裂得到化合物10B,其可以在碱性条件下用化合11A处理,得到化合物12B。化合物12B的还原产生化合物13B,其可暴露于适当的酸,得到化合物14B。化合物14B与式15A或16A化合物的偶合产生化合物17B,其可在适合氢氧化物源存在下水解,得到化合物18B。

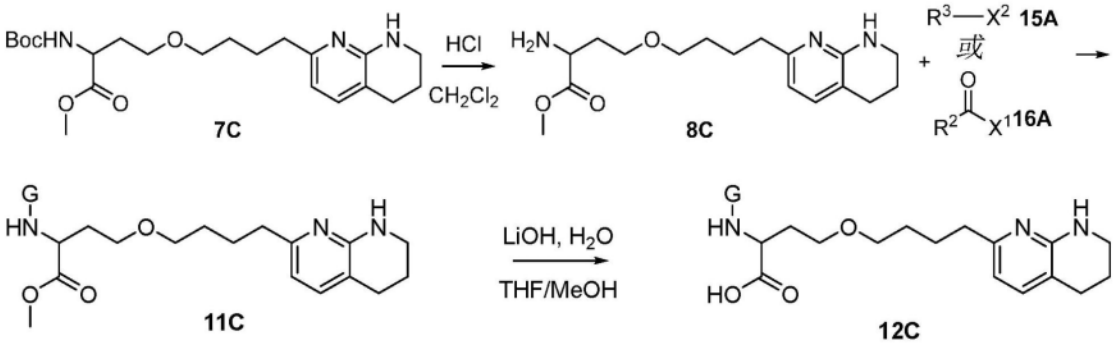
[0526] 用于通用方案B的转化的反应条件在随后的通用程序中提供,具体是通用程序D、E、F、H、I、K和N。通用方案B的转化的例示性反应条件在通用程序B中提供,在通用程序B的末尾省略了手性分离步骤。

[0527] 式12C化合物可根据通用方案C制备,其中G、R^2和R^3如针对式(I)所定义或本文详述的任何可适用的变形;X^1为离去基团(例如,-OH、-Cl、  等);且X^2为另一离去基团(例如,-Cl、-Br、-I、-OTf等)。

[0528] 通用方案C

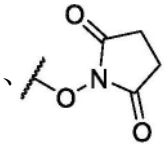


[0529]

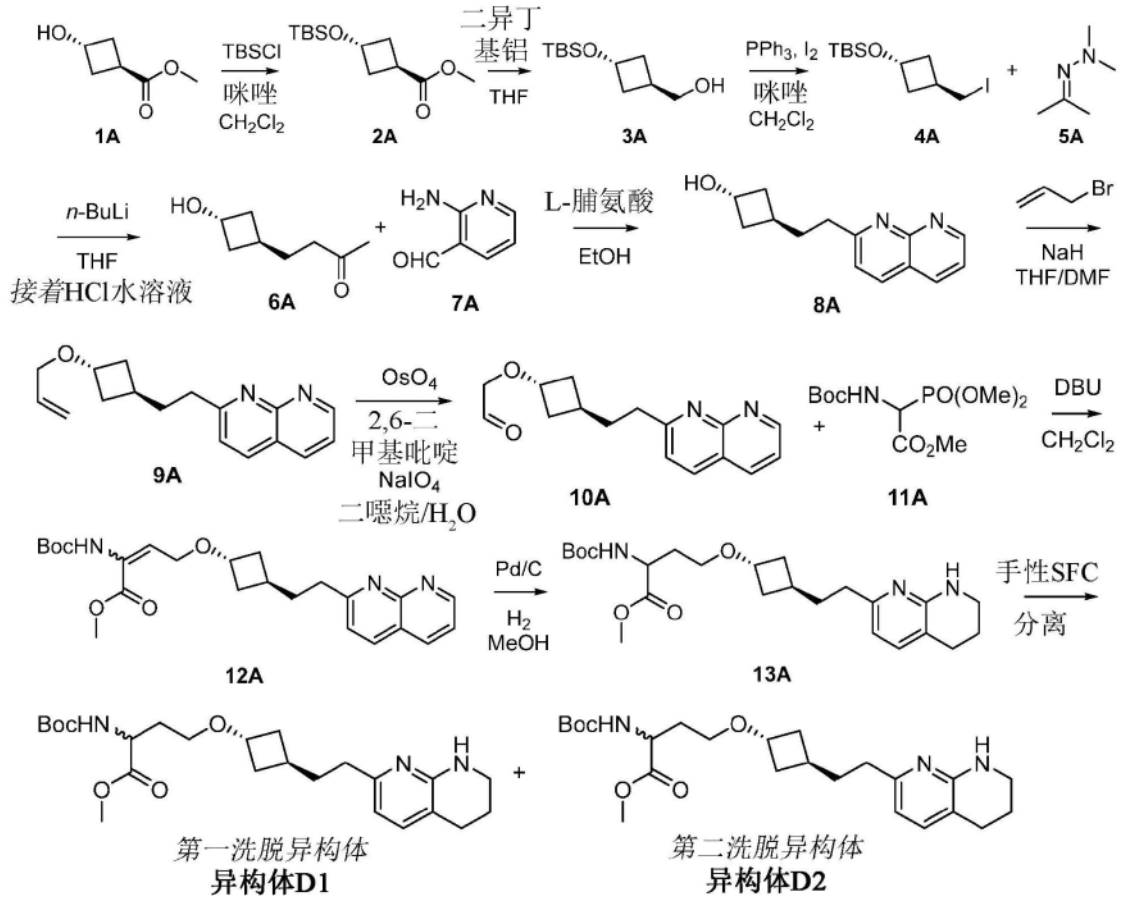


[0530] 化合物1C的还原产生化合物2C,其可以用烷基卤化物烷基化,得到化合物3C。3C的氧化断裂得到化合物4C,其可以在碱性条件下用化合11A处理,得到化合物6C。化合物6C的还原产生化合物7C,其可暴露于适当的酸,得到化合物8C。化合物8C与式15A或16A化合物的偶合产生式化合物11C,其可在适合氢氧化物源存在下水解,得到化合物12C。

[0531] 用于通用方案C的转化的反应条件在随后的通用程序中提供,具体是通用程序D、E、F、H、I、K和N。通用方案C的转化的例示性反应条件在通用程序C中提供,在通用程序C的末尾省略了手性分离步骤。

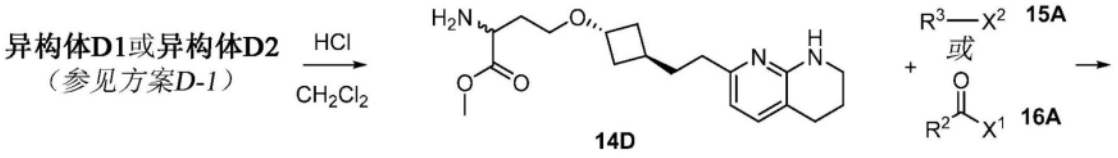
[0532] 式18D化合物可根据通用方案D-1,随后根据通用方案D-2制备,其中G、R^2和R^3如针对式(I)所定义或本文详述的任何可适用的变形;X^1为离去基团(例如,-OH、-Cl、  等);且X^2为另一离去基团(例如,-Cl、-Br、-I、-OTf等)。

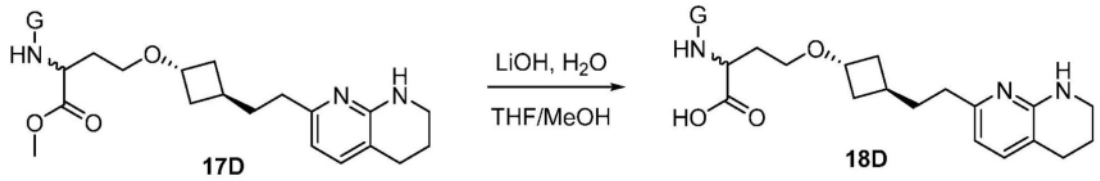
[0533] 方案D-1

[0534] 

[0535] 化合物1A的甲硅烷化产生化合物2A,其可以用适合还原剂还原,得到化合物3A。3A的碘化得到化合物4A,其可以在碱性条件下用化合物5A烷基化,得到化合物6A。化合物6A与化合物7A在适当的催化剂存在下缩合,得到化合物8A,其可以用烷基卤化物烷基化,得到化合物9A。9A的氧化断裂得到化合物10A,其可以在碱性条件下用化合11A处理,得到化合物12A。化合物12A的还原产生化合物13A,其可以使用手性SFC分离,得到异构体D1和异构体D2。

[0536] 通用方案D-2

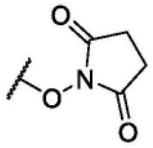


[0537] 

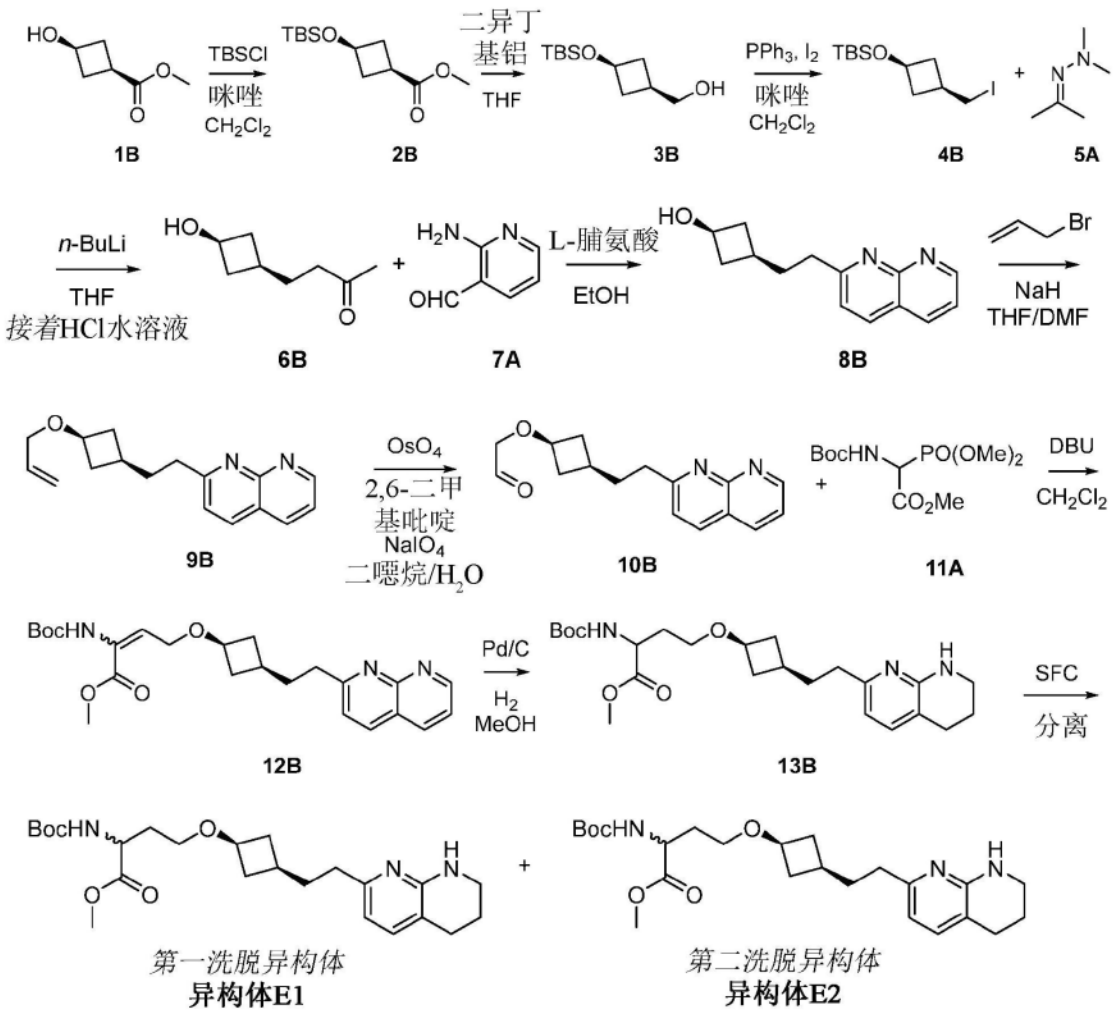
[0538] 将异构体D1(即方案D-1的第一洗脱异构体)或异构体D2(即方案D-1的第二洗脱异构体)暴露于适当的酸,得到化合物14D,其中化合物14D中的波浪线是指在异构体D1或异构体D2反应时获得的异构体。化合物14D与式15A或16A化合物的偶合产生化合物17D,其可在适合氢氧化物源存在下水解,得到化合物18D。

[0539] 用于通用方案D-2的转化的反应条件在随后的通用程序中提供,具体是通用程序

D、E、F、H、I、K和N。通用方案D-1的转化的例示性反应条件在通用程序A中提供。

[0540] 式18E化合物可根据通用方案E-1,随后根据通用方案E-2制备,其中G、R^2和R^3如针对式(I)所定义或本文详述的任何可适用的变形;X^1为离去基团(例如,-OH、-Cl、  等);且X^2为另一离去基团(例如,-Cl、-Br、-I、-OTf等)。

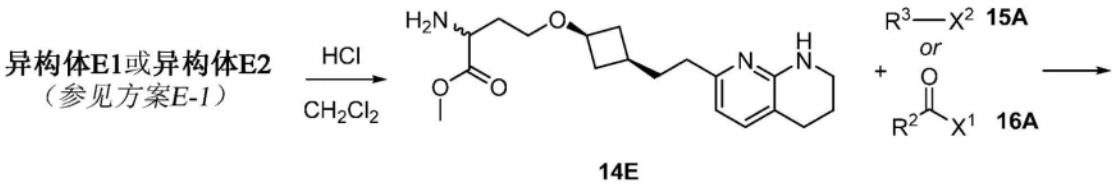
[0541] 方案E-1



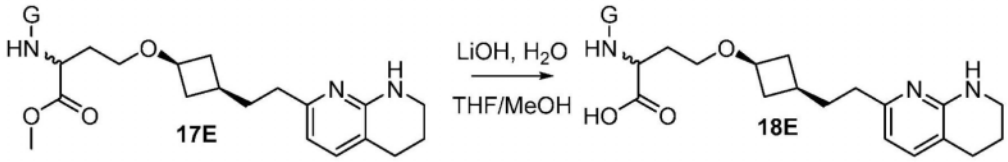
[0542]

[0543] 化合物1B的甲硅烷化产生化合物2B,其可以用适合还原剂还原,得到化合物3B。3B的碘化得到化合物4B,其可以在碱性条件下用化合物5A烷基化,得到化合物6B。化合物6B与化合物7A在适当的催化剂存在下缩合,得到化合物8B,其可以用烷基卤化物烷基化,得到化合物9B。9B的氧化断裂得到化合物10B,其可以在碱性条件下用化合11A处理,得到化合物12B。化合物12B的还原产生化合物13B,其可经由超临界流体色谱(SFC)分离成异构体E1和异构体E2。

[0544] 通用方案E-2

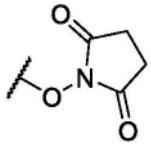


[0545]



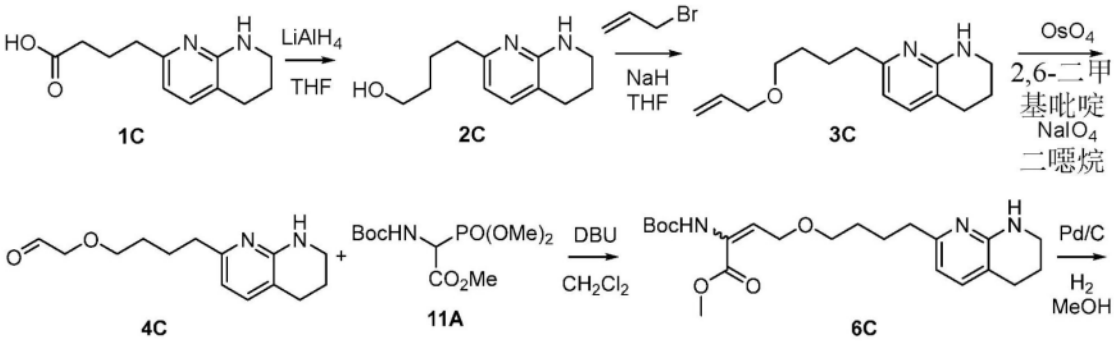
[0546] 将异构体E1(即方案E-1的第一洗脱异构体)或异构体E2(即方案E-1的第二洗脱异构体)暴露于适当的酸,得到化合物14E,其中化合物14E中的波浪线是指在异构体E1或异构体E2反应时获得的异构体。化合物14E与式15A或16A化合物的偶合产生化合物17E,其可在适合氢氧化物源存在下水解,得到化合物18E。

[0547] 用于通用方案E-2的转化的反应条件在随后的通用程序中提供,具体是通用程序D、E、F、H、I、K和N。通用方案E-1的转化的例示性反应条件在通用程序B中提供。

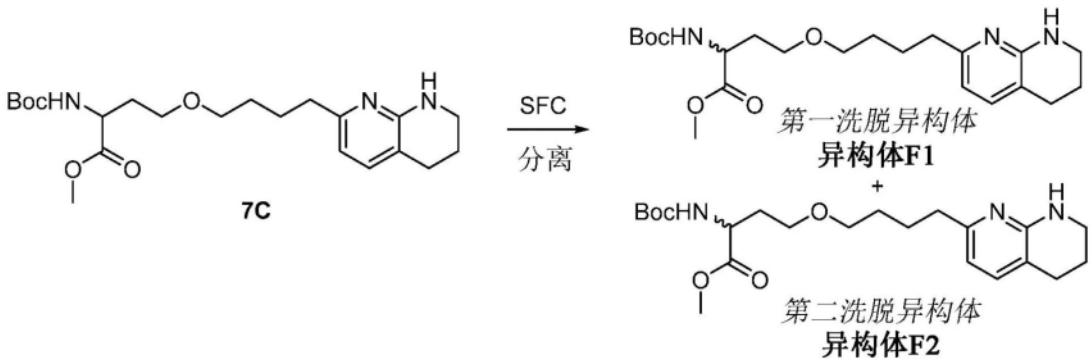
[0548] 式12F化合物可根据通用方案F-1,随后根据通用方案F-2制备,其中G、R^2和R^3如针对式(I)所定义或本文详述的任何可适用的变形;X^1为离去基团(例如,-OH、-Cl、  等);且X^2为另一离去基团(例如,-Cl、-Br、-I、-OTf等)。

[0549] 方案F-1

[0550]



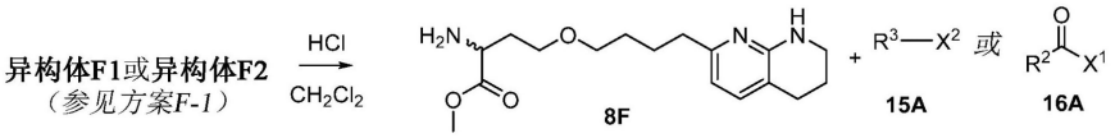
[0551]



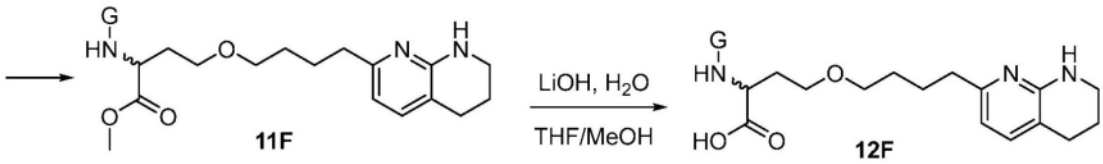
[0552] 化合物1C的还原产生化合物2C,其可以用烷基卤化物烷基化,得到化合物3C。3C的氧化断裂得到化合物4C,其可以在碱性条件下用化合11A处理,得到化合物6C。化合物6C的

还原产生化合物7C,其可经由超临界流体色谱(SFC)分离成异构体F1和异构体F2。

[0553] 通用方案F-2

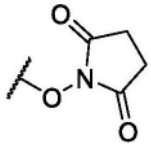


[0554]



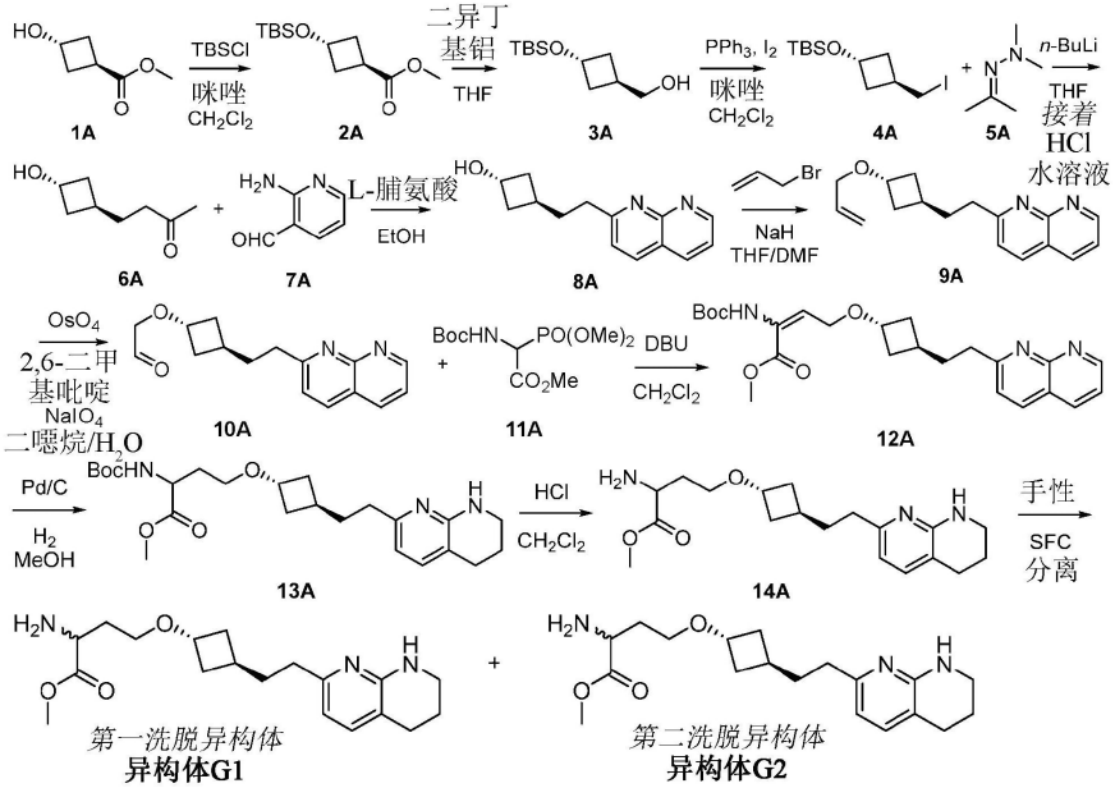
[0555] 将异构体F1(即方案F-1的第一洗脱异构体)或异构体F2(即方案F-1的第二洗脱异构体)暴露于适当的酸,得到化合物8F,其中化合物8F中的波浪线是指在异构体F1或异构体F2反应时获得的异构体。化合物8F与式15A或16A化合物的偶合产生式化合物11F,其可在适合氢氧化物源存在下水解,得到化合物12F。

[0556] 用于通用方案F-2的转化的反应条件在随后的通用程序中提供,具体是通用程序D、E、F、H、I、K和N。通用方案F-1的转化的例示性反应条件在通用程序C中提供。

[0557] 式18G化合物可根据通用方案G-1,随后根据通用方案G-2制备,其中G、R^2和R^3如针对式(I)所定义或本文详述的任何可适用的变形;X^1为离去基团(例如,-OH、-Cl、  等);且X^2为另一离去基团(例如,-Cl、-Br、-I、-OTf等)。

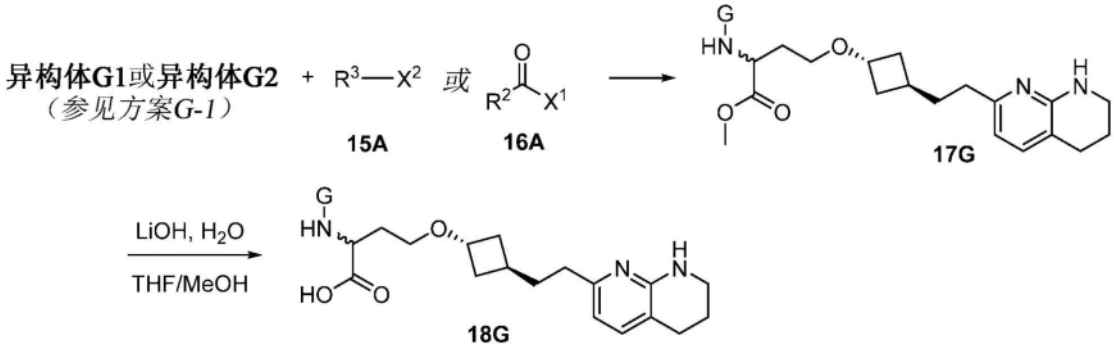
[0558] 方案G-1

[0559]



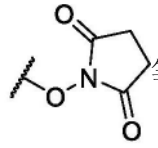
[0560] 化合物1A的甲硅烷化产生化合物2A,其可以用适合还原剂还原,得到化合物3A。3A的碘化得到化合物4A,其可以在碱性条件下用化合物5A烷基化,得到化合物6A。化合物6A与化合物7A在适当的催化剂存在下缩合,得到化合物8A,其可以用烷基卤化物烷基化,得到化合物9A。9A的氧化断裂得到化合物10A,其可以在碱性条件下用化合11A处理,得到化合物12A。化合物12A的还原产生化合物13A,其可暴露于适当的酸,得到化合物14A。化合物14A可以使用手性SFC分离,得到异构体G1和异构体G2。

[0561] 通用方案G-2

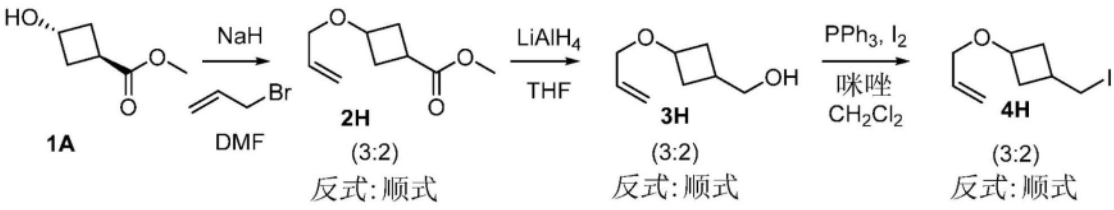
[0562] 

[0563] 将异构体G1(即方案G-1的第一洗脱异构体)或异构体G2(即方案G-1的第二洗脱异构体)与式15A或16A化合物的偶合,得到化合物17G,其中化合物17G中的波浪线是指在异构体G1或异构体G2反应时获得的异构体。化合物17G可在适合氢氧化物源存在下水解,得到化合物18G。

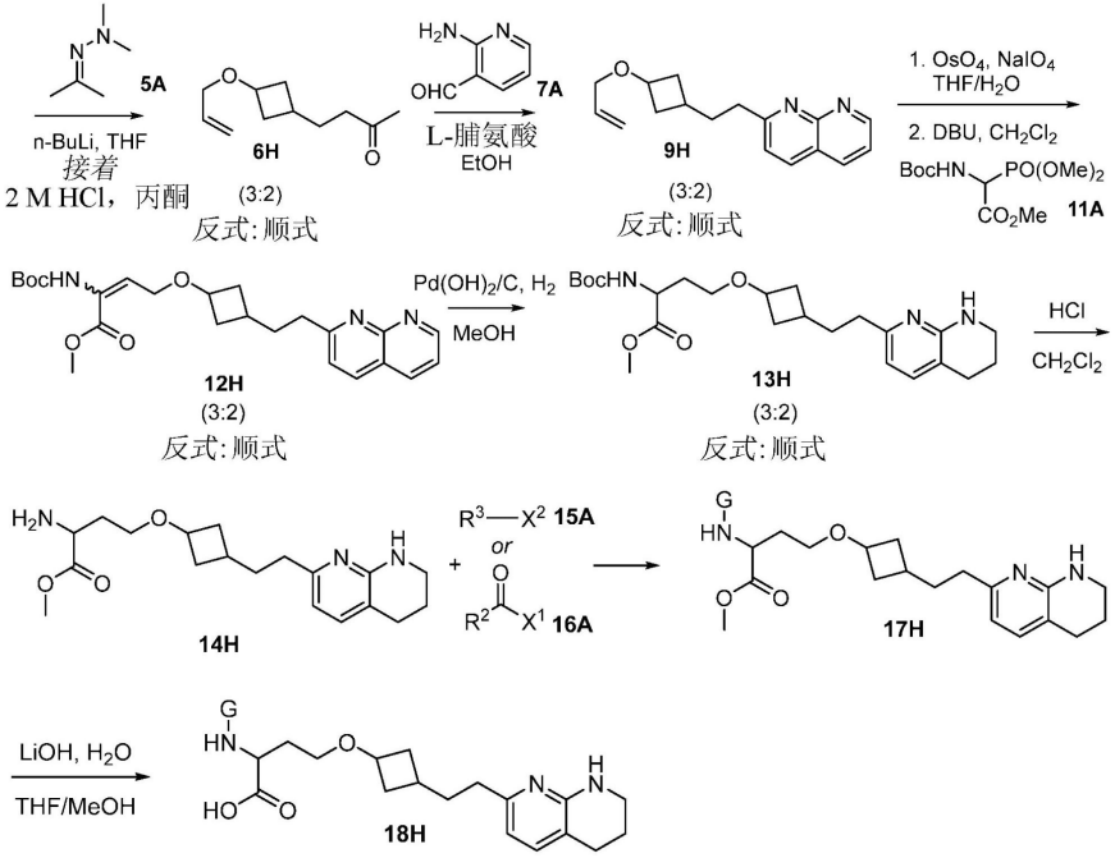
[0564] 用于方案G-1和通用方案G-2的转化的反应条件在随后的通用程序中提供,具体是通用程序D、E、F、H、I、K和N。方案G-1的转化的例示性反应条件在通用程序A中提供。

[0565] 式18H化合物可根据通用方案H制备,其中G、R^2和R^3如针对式(I)所定义或本文详述的任何可适用的变形;X^1为离去基团(例如,-OH、-Cl、  等);且X^2为另一离去基团(例如,-Cl、-Br、-I、-OTf等)。

[0566] 通用方案H

[0567] 

[0568]



[0569] 化合物1A的烯丙基化产生化合物2H,其可以用适合还原剂还原,得到化合物3H。3H的碘化得到化合物4H,其可以在碱性条件下用化合物5A烷基化,得到化合物6H。化合物6H与化合物7A在适当的催化剂存在下缩合,得到化合物9H,其可以用烷基卤化物烷基化,得到化合物9H。9H氧化裂解,并接着在碱性条件下用化合物11A处理,得到化合物12H。化合物12H的还原产生化合物13H,其可暴露于适当的酸,得到化合物14H。化合物14H与式15A或16A化合物的偶合产生化合物17H,其可在适合氢氧化物源存在下水解,得到化合物18H。

[0570] 用于通用方案H的转化的反应条件在随后的通用程序中提供,具体地说,通用程序D、E、F、H、I、K和N。

[0571] 应理解,可以通过选择适当的试剂和起始材料来对上述方案进行修改,从而得到本发明的各种化合物。有关保护基团及其用途的一般说明,请参见P.G.M.Wuts和T.W.Greene,《格林氏有机合成中的保护基团(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis)》,第4版,威利国际科学公司(Wiley-Interscience),纽约,2006。

[0572] 实例中提供了制备式(I)化合物及其盐的附加方法。如本领域技术人员将认识到的,本文教导的制备方法可适用于例如通过选择将提供所需化合物的起始材料来提供式(I)范围内的附加化合物。

[0573] 药物组合物和调配物

[0574] 本发明涵盖本文详述的任何化合物的药物组合物,包含式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)和(Vb-2)化合物或其盐,或表1中所描绘的化合物或其盐或其混合物。因此,本发明包含药物组合物,所述药物组合物包括本发明化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载剂或赋形剂。在一个方面,药学上可接受的盐是酸加成盐,如与无机酸或有机酸形成的盐。根据本发明的药物组合

物可以采取适合于口服、颊、肠胃外、鼻、局部或直肠施用的形式或适合于通过吸入施用的形式。在一个实施例中,药物组合物由本文详述的任何化合物或其盐的混合物制备。在一个实例中,药物组合物是用于控制释放本文详述的任何化合物的组合物。

[0575] 本发明还涵盖本文详述的任何化合物的药物组合物,包含式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)或(II-B-3b)化合物,表1或表2的化合物,或化合物1-329中的任何一种或其盐或其混合物。

[0576] 本文详述的化合物在一个方面可以呈纯化形式,并本文详述了包括纯化形式的化合物的组合物。在一个实施例中,组合物可以具有不超过35%的杂质,其中杂质表示除构成组合物大部分的化合物以外的化合物或其盐,例如,选自表1化合物的化合物的组合物可以含有不超过35%的杂质,其中杂质表示除表1化合物以外的化合物或其盐。在一个实例中,组合物可以含有不超过25%的杂质。在一个实例中,组合物可以含有不超过20%的杂质。在另外的实例中,提供了包括本文详述的化合物或其盐的组合物作为基本上纯的化合物的组合物。“基本上纯的”组合物包括不超过10%的杂质,如包括少于9%、7%、5%、3%、1%或0.5%杂质的组合物。在一些实例中,含有本文详述的化合物或其盐的组合物呈基本上纯的形式。在又一个变形中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有或不超过10%的杂质。在另外的变形中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有或不超过9%的杂质。在另外的变形中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有或不超过7%的杂质。在另外的变形中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有或不超过5%的杂质。在另一个变形中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有或不超过3%的杂质。在又一个变形中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有或不超过1%的杂质。在另外的变形中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有或不超过0.5%的杂质。在又一个变形中,基本上纯的化合物的组合物是指所述组合物含有不超过10%(或优选地不超过5%、或更优选地不超过3%、或甚至更优选地不超过1%或最优选地不超过0.5%)的杂质,所述杂质可以是不同立体化学形式的化合物。例如,基本上纯的(S)化合物的组合物是指所述组合物含有不超过10%或不超过5%或不超过3%或不超过1%或不超过0.5%的(R)形式化合物。

[0577] 在进一步的实施例中,化合物的纯化形式和基本上纯化的形式适用于式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、

(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)或(II-B-3b)的任何化合物,表1或表2的化合物或化合物1-329中的任何一种。

[0578] 在一个变形中,本文的化合物是制备用于向个体(如人)施用的合成化合物。在另一个变形中,提供了含有基本上纯的形式的化合物的组合物。在另一个变形中,本发明涵盖了包括本文详述的化合物和药学上可接受的载剂或赋形剂的药物组合物。在另一个变形中,提供了施用化合物的方法。纯化形式、药物组合物和施用化合物的方法适用于本文详述的任何化合物或其形式。

[0579] 可以将本文详述的化合物或其盐配制成用于任何可用的递送途径,包含口服、粘膜(例如,鼻、舌下、阴道、颊或直肠)、肠胃外(例如,肌内、皮下或静脉内)、局部或透皮递送形式。可以将化合物或其盐与合适的载剂一起配制以提供递送形式,所述递送形式包含但不限于片剂、囊片、胶囊(如硬明胶胶囊或软弹性明胶胶囊)、扁囊剂、锭剂、含片、树胶、分散剂、栓剂、软膏剂、泥敷剂(泥敷剂)、糊剂、粉剂、敷料、乳膏、溶液、贴剂、气雾剂(例如,鼻喷雾剂或吸入剂)、凝胶剂,混悬剂(例如,水性或非水性液体混悬剂、水包油乳剂或油包水液体乳剂)、溶液和酏剂。

[0580] 通过将作为活性成分的一种或多种化合物或其盐与药学上可接受的载剂(如上文提到的载剂)结合,可以将本文所述的一种或几种化合物或其盐用于调配物(如药物调配物)的制备中。取决于系统的治疗形式(例如,透皮贴剂与口服片剂),载剂可以呈各种形式。另外,药物调配物可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、再湿润剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节剂和用于调节渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。包括化合物的调配物还可以含有具有有价值的治疗特性的其它物质。可以通过已知的制药学方法制备药物调配物。合适的调配物可以在以下文献中找到:例如,《雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》,Lippincott Williams&Wilkins出版社,第21版(2005),所述文献通过引用并入本文。

[0581] 本文所述的化合物可以以通常接受的口服组合物的形式(如片剂、包衣片剂和硬壳或软壳凝胶胶囊、乳剂或混悬剂)形式施用于个体(例如,人)。可用于制备此类组合物的载剂的实例是乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸酯或其盐等。用于具有软壳的凝胶胶囊的可接受的载剂是例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。另外,药物调配物可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、再湿润剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节剂和用于调节渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。

[0582] 可以以所述的任何剂型将本文所述的任何化合物配制在片剂中,例如,可以将本文所述的化合物或其药学上可接受的盐配制为10mg片剂。

[0583] 还描述了包括本文所提供的化合物的组合物。在一个变形中,组合物包括化合物

和药学上可接受的载剂或赋形剂。在另一个变形中,提供了基本上纯的化合物的组合物。在一些实例中,组合物用作人类药物或兽医药物。在一些实例中,组合物用于本文所述的方法中。在一些实例中,组合物用于治疗本文所述的疾病或病症。

[0584] 使用方法

[0585] 本发明的化合物和组合物,如含有本文提供的任何式的化合物或其盐以及药学上可接受的载剂或赋形剂的药物组合物,可以用于本文提供的施用和治疗方法中。所述化合物和组合物还可用于体外方法,如将化合物或组合物施用于细胞以进行筛选和/或执行质量控制测定的体外方法。

[0586] 在一个方面,提供了一种在有需要的个体中治疗纤维化疾病的方法,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的具有式(I)化合物或其任何变形,例如,式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)或(Vb-2)化合物、选自表1中所描绘的化合物的化合物或其立体异构体,或其药学上可接受的盐。在一个方面,所述个体是人。所述个体(如人)可能需要治疗,如患有或疑似患有纤维化疾病的人。在一个实施例中,化合物的变化包含其任何立体异构体。

[0587] 在另一方面,提供了一种在有需要的个体中治疗纤维化疾病的方法,其包括向所述个体施用治疗有效量的式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)或(II-B-3b)化合物,选自表1或表2中所描绘的化合物的化合物,或化合物1-329中的任何一种,或其立体异构体,或其药学上可接受的盐。在一个方面,所述个体是人。所述个体(如人)可能需要治疗,如患有或疑似患有纤维化疾病的人。在一个实施例中,化合物的变化包含其任何立体异构体。

[0588] 在另一方面,提供了一种在具有患纤维化疾病风险的个体(如人)中延迟纤维化疾病的发作和/或发展的方法。可以理解的是,如果个体未患纤维化疾病,延迟的发展可以涵盖预防。在一个方面,具有患纤维化疾病风险的个体具有或疑似具有患纤维化疾病的一种或多种危险因素。纤维化疾病的危险因素可以包含:个体的年龄(例如,中年任或老年人);炎症的存在;具有与纤维化疾病发展相关的一种或多种遗传组分;病史,如被认为与纤维化易感性增加有关的药物或程序的治疗(例如,放射学)或被认为与纤维化有关的医学状况;吸烟史;职业和/或环境因素的存在,如接触与纤维化疾病发展有关的污染物。在一些实例中,所述具有患纤维化疾病风险的个体是患有或疑似患有NAFLD、NASH、CKD、硬皮病、克罗恩氏病、NSIP、PSC、PBC的个体,或者是曾患有或疑似曾经患有心肌梗塞的个体。

[0589] 在一些实例中,纤维化疾病是如肺(肺纤维化)、肝脏、皮肤、心脏(心脏纤维化)、肾脏(肾纤维化)或胃肠道(胃肠道纤维化)等组织的纤维化。

[0590] 在一些实例中,所述纤维化疾病是肺纤维化(如IPF)、肝纤维化、皮肤纤维化、硬皮病、心脏纤维化、肾纤维化、胃肠道纤维化、原发性硬化性胆管炎或胆汁性纤维化(如PBC)。

[0591] 在一些实施例中,纤维化疾病是肺纤维化,例如,特发性肺纤维化(IPF)、间质性肺病、与系统性硬化相关的间质性肺病或放射诱发的肺纤维化。在一些实施例中,具有患纤维化疾病风险的个体为具有或疑似具有患病毒性肺部感染史的个体。

[0592] 在一些实例中,纤维化疾病是原发性硬化性胆管炎或胆汁性纤维化。

[0593] 在一些实例中,纤维化疾病是纤维化非特异性间质性肺炎(NSIP)。

[0594] 在一些实例中,纤维化疾病是肝纤维化,例如,传染性肝纤维化(来自如HCV、HBV等病原体或如血吸虫等寄生虫)、NASH、酒精性肝病诱发的纤维化、酒精性脂肪变性诱发的肝纤维化、非酒精性脂肪肝疾病以及肝硬化。

[0595] 在某些实例中,纤维化疾病是胆道纤维化。

[0596] 在一些实例中,纤维化疾病是肾纤维化,例如,糖尿病肾脏疾病、糖尿病性肾硬化、高血压性肾硬化、糖尿病肾病、局灶节段性肾小球硬化(“FSGS”)、Alport综合征、慢性肾病以及造影剂诱发的肾病引起的急性肾损伤。

[0597] 在一些实例中,纤维化疾病是全身性和局部性硬化或硬皮病、瘢痕瘤和肥厚性瘢痕或手术后粘连。

[0598] 在一些实例中,纤维化疾病是动脉粥样硬化或再狭窄。

[0599] 在一些实例中,纤维化疾病是胃肠道纤维化,例如,克罗恩氏病。

[0600] 在一些实例中,纤维化疾病是心脏纤维化,例如,心肌梗塞后诱发的纤维化和遗传性心肌病。

[0601] 在一个方面,提供了用于治疗纤维化疾病的式(I)化合物或其任何变形,例如,式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)或(Vb-2)化合物,选自表1中所描绘的化合物的化合物或其立体异构体,或其药学上可接受的盐。

[0602] 还提供了在制造用于治疗纤维化疾病的药物的式(I)化合物或其任何变形的用途,例如,式(II)化合物,选自表1中所描绘的化合物的化合物或其立体异构体,或其药学上可接受的盐。

[0603] 在另一方面,提供了一种抑制个体中αvβ6整合素的方法,所述方法包括施用式(I)化合物或其任何变形,例如,式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)或(Vb-2)化合物,选自表1中所描绘的化合物的化合物或其立体异构体,或其药学上可接受的盐。

[0604] 还提供了一种抑制细胞中TGFβ活化的方法,所述方法包括向所述细胞施用式(I)化合物或其任何变形,例如,式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)或(Vb-2)化合物,选自表1中所描绘的化合物的化合物或其立体异构体,或其药学上可接受的盐。

[0605] 还提供了一种在有需要的个体中抑制αvβ6整合素的方法,所述方法包括向所述个体施用式(I)化合物或其任何变形,例如,式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)或(Vb-2)化合物,选自表1中所描绘的化合物的化合物或其立体异构体,或其药学上可接受的盐。在一个此类方法中,所述化合物是选择性αvβ6整

合素抑制剂。在另一个此类方法中,所述化合物基本上不抑制α4β1、αvβ8和/或α2β3整合素。在又一个此类方法中,所述化合物抑制αvβ6整合素,但基本上不抑制α4β1整合素。在又一个此类方法中,所述化合物抑制αvβ6整合素,但基本上不抑制αvβ8整合素。在另外的此类方法中,所述化合物抑制αvβ6整合素,但基本上不抑制α2β3整合素。在一个实例中,提供了一种在有需要的个体中抑制αvβ6整合素以及αvβ1、αvβ3、αvβ5、α2β1、α3β1、α6β1整合素、α7β1和α11β1中的一个或多个的方法。在另一个实例中,提供了一种抑制αvβ6整合素和αvβ1整合素的方法。在另一个实例中,提供了一种抑制αvβ6整合素、αvβ3整合素和αvβ5整合素的方法。在另一个实例中,提供了一种抑制αvβ6整合素和α2β1整合素的方法。在另一个实例中,提供了一种抑制αvβ6整合素、α2β1整合素和α3β1整合素的方法。在另一个实例中,提供了一种抑制αvβ6整合素和α6β1整合素的方法。在另一个实例中,提供了一种抑制αvβ6整合素和α7β1整合素的方法。在另一个实例中,提供了一种抑制αvβ6整合素和α11β1整合素的方法。在所有此类实例中,在一个方面,抑制方法针对有需要的个体,如患有或疑似患有纤维化疾病的个体,并其中所述方法包括向所述个体施用式(I)化合物或其任何变形,例如,式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)或(Vb-2)化合物,选自表1中所描绘的化合物的化合物或其立体异构体,或其药学上可接受的盐。

[0606] 还提供一种调节受试者中的至少一种整合素的方法,所述至少一种整合素包括α_V亚基,所述方法包括向所述受试者施用有效量的式(I)化合物或其任何变形,例如,式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)或(Vb-2)化合物,或其立体异构体,或选自表1中所描绘的化合物的化合物或其药学上可接受的盐。在另一方面,所述调节包括抑制所述受试者中的所述至少一种整合素。在另一方面,所述至少一种整合素包括$\alpha_V\beta_1$整合素和$\alpha_V\beta_6$整合素中的至少一种。在另一方面,所述受试者患有纤维化疾病或具有患纤维化疾病风险,所述纤维化疾病选自由以下组成的组:特发性肺纤维化(IPF)、间质性肺病、放射诱发的肺纤维化、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性肝病诱发的纤维化、Alport综合征、原发性硬化性胆管炎(PSC)、原发性胆汁性胆管炎、胆管闭锁、与系统性硬化相关的间质性肺病、硬皮病、糖尿病肾病、糖尿病肾脏疾病、局灶节段性肾小球硬化、慢性肾病和克罗恩氏病;并且所述方法包括在所述受试者中抑制$\alpha_V\beta_1$整合素和$\alpha_V\beta_6$整合素中的一种或两种,从而治疗所述受试者的所述纤维化疾病。在另一方面,所述受试者需要治疗NASH,向所述受试者施用的所述有效量有效地抑制至少$\alpha_V\beta_1$整合素,从而治疗述所述受试者的NASH。在另一方面,所述受试者需要治疗IPF,向所述受试者施用的所述有效量有效地抑制至少$\alpha_V\beta_6$整合素,从而治疗述所述受试者的IPF。在另一方面,所述受试者需要治疗PSC,向所述受试者施用的所述有效量有效地抑制$\alpha_V\beta_6$整合素和$\alpha_V\beta_1$整合素中的至少一种,从而治疗所述受试者的PSC。

[0607] 还提供一种调节细胞中TGFβ活化的方法,其包括使所述细胞与式(I)化合物或其任何变形,例如,式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)或(Vb-2)化合物,其立体异构体,或选自表1中所描绘的化合物的化合物或其药学上可接受的盐。在另一方面,所述调节包括抑制所述细胞中的TGFβ活化。在另一方面,所述TGFβ活化在所述细胞中通过$\alpha_V\beta_1$整合素和$\alpha_V\beta_6$整合素中的至少一种来介导。

[0608] 还提供一种治疗有需要的受试者的方法,其包括:向所述受试者施用治疗有效量的式(I)化合物或其任何变形,例如,式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、

(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)或(Vb-2)化合物,其立体异构体,或选自表1中所描绘的化合物的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述受试者具有至少一种需要治疗的组织,并且所述组织具有以下至少一种升高的水平:TGFβ的活化和/或表达;$\alpha_V\beta_1$整合素活性和/或表达;或$\alpha_V\beta_6$整合素活性和/或表达;其中所述至少一种升高的水平相对于所述组织的健康状态升高。在一些方面,相比所述受试者中的$\alpha_V\beta_6$整合素,所述方法选择性地抑制所述受试者中的$\alpha_V\beta_1$整合素。在一些方面,相比所述受试者中的$\alpha_V\beta_1$整合素,所述方法选择性地抑制所述受试者中的$\alpha_V\beta_6$整合素。在一些方面,所述方法抑制所述受试者中的$\alpha_V\beta_1$整合素和$\alpha_V\beta_6$整合素两者。在一些方面,相比所述受试者中的至少一种其它含α_V整合素,所述方法选择性地抑制所述受试者中的$\alpha_V\beta_1$整合素和$\alpha_V\beta_6$整合素两者。在一些方面,所述$\alpha_V\beta_1$整合素在所述受试者中的一个或多个成纤维细胞中被抑制。在一些方面,所述$\alpha_V\beta_6$整合素在所述受试者中的一个或多个上皮细胞中被抑制。在一些方面,所述受试者中的所述至少一种组织包括以下一种或多种:肺组织、肝组织、皮肤组织、心脏组织、肾脏组织、胃肠组织、胆囊组织和胆管组织。

[0609] 在一个方面,提供式(I)化合物或其任何变形,例如,式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)或(II-B-3b)化合物,选自表1或表2中所描绘的化合物的化合物,或化合物1-329中的任何一种,或其立体异构体,或其药学上可接受的盐,以用于治疗纤维化疾病。

[0610] 还提供式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)或(II-B-3b)化合物,选自表1或表2中所描绘的化合物的化合物,化合物1-329中的任何一种,或其立体异构体或其药学上可接受的盐,在制造治疗纤维化疾病的药物的用途。

[0611] 在另一方面,提供一种抑制个体中αvβ6整合素的方法,其包括施用式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-

1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)或(II-B-3b)化合物,选自表1或表2中所描绘的化合物的化合物,化合物1-329中的任何一种,或其立体异构体或其药学上可接受的盐。

[0612] 还提供一种抑制细胞中TGFβ活化的方法,其包括向所述细胞施用式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)或(II-B-3b)化合物,选自表1或表2中所描绘的化合物的化合物,化合物1-329中的任何一种,或其立体异构体或其药学上可接受的盐。

[0613] 还提供一种在有需要的个体中抑制αvβ6整合素的方法,其包括向所述个体施用式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)或(II-B-3b)化合物,选自表1或表2中所描绘的化合物的化合物,化合物1-329中的任何一种,或其立体异构体或其药学上可接受的盐。在一个此类方法中,所述化合物是选择性αvβ6整合素抑制剂。在另一个此类方法中,所述化合物基本上不抑制α4β1、αvβ8和/或α2β3整合素。在又一个此类方法中,所述化合物抑制αvβ6整合素,但基本上不抑制α4β1整合素。在又一个此类方法中,所述化合物抑制αvβ6整合素,但基本上不抑制αvβ8整合素。在另外的此类方法中,所述化合物抑制αvβ6整合素,但基本上不抑制α2β3整合素。在一个实例中,提供了一种在有需要的个体中抑制αvβ6整合素以及αvβ1、αvβ3、αvβ

5、α2β1、α3β1、α6β1整合素、α7β1和α11β1中的一个或多个的方法。在另一个实例中,提供了一种抑制αvβ6整合素和αvβ1整合素的方法。在另一个实例中,提供了一种抑制αvβ6整合素、αvβ3整合素和αvβ5整合素的方法。在另一个实例中,提供了一种抑制αvβ6整合素和α2β1整合素的方法。在另一个实例中,提供了一种抑制αvβ6整合素、α2β1整合素和α3β1整合素的方法。在另一个实例中,提供了一种抑制αvβ6整合素和α6β1整合素的方法。在另一个实例中,提供了一种抑制αvβ6整合素和α7β1整合素的方法。在另一个实例中,提供了一种抑制αvβ6整合素和α11β1整合素的方法。在所有此类实施例中,在一个方面,抑制方法针对有需要的个体,如患有或疑似患有纤维化疾病的个体,且其中所述方法包括向所述个体施用式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)或(II-B-3b)化合物,选自表1或表2中所描绘的化合物的化合物,化合物1-329中的任何一种,或其立体异构体或其药学上可接受的盐。

[0614] 还提供一种调节受试者中的至少一种整合素的方法,所述至少一种整合素包括α_V亚基,所述方法包括向所述受试者施用有效量的式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)或(II-B-3b)化合物,选自表1或表2中所描绘的化合物的化合物,化合物1-329中的任何一种,或其立体异构体或其药学上可接受的盐。在另一方面,所述调节包括抑制所述受试者中的所述至少一种整合素。在另一方面,所述至少一种整合素包括$\alpha_V\beta_1$整合素和$\alpha_V\beta_6$整合素中的至少一种。在另一方面,所述受试者患有纤维化疾病或具有患纤维化疾病风险,所述纤维化疾病选自由以下组成的组:特发性肺纤维化(IPF)、间质性肺病、放射诱发的肺纤维化、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性肝病诱发的纤维化、Alport综合征、原发性硬化性胆管炎(PSC)、原发性胆汁性胆管炎、胆管闭锁、与系统性硬化相关的间质性肺病、硬皮病、糖尿病肾病、糖尿病肾脏疾病、局灶节段性肾小球硬化、慢性肾病和克罗恩氏病;并且所述方法包括在所述受试者中抑制$\alpha_V\beta_1$整合素和$\alpha_V\beta_6$整合素中的一

种或两种,从而治疗所述受试者的所述纤维化疾病。在另一方面,所述受试者需要治疗NASH,向所述受试者施用的所述有效量有效地抑制至少$\alpha_V\beta_1$整合素,从而治疗述所述受试者的NASH。在另一方面,所述受试者需要治疗IPF,向所述受试者施用的所述有效量有效地抑制至少$\alpha_V\beta_6$整合素,从而治疗述所述受试者的IPF。在另一方面,所述受试者需要治疗PSC,向所述受试者施用的所述有效量有效地抑制$\alpha_V\beta_6$整合素和$\alpha_V\beta_1$整合素中的至少一种,从而治疗所述受试者的PSC。

[0615] 还提供一种调节细胞中TGFβ活化的方法,其包括使细胞与式(I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)或(II-B-3b)化合物,选自表1或表2中所描绘的化合物的化合物,化合物1-329中的任何一种,或其立体异构体或其药学上可接受的盐接触。在另一方面,所述调节包括抑制所述细胞中的TGFβ活化。在另一方面,所述TGFβ活化在所述细胞中通过$\alpha_V\beta_1$整合素和$\alpha_V\beta_6$整合素中的至少一种来介导。

[0616] 还提供了一种治疗有此需要的受试者的方法,包括:对受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其任何变形,例如式I)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、(Va-1)、(Va-2)、(Vb)、(Vb-1)、(Vb-2)、(II-A-1)、(II-A-2)、(II-A-2i)、(II-A-2ii)、(II-A-1a-1)、(II-A-1a-2)、(II-A-1a-3)、(II-A-1b-1)、(II-A-1b-2)、(II-A-1c-1)、(II-A-1c-2)、(II-A-1d-1)、(II-A-1d-2)、(II-A-1d-3)、(II-A-2a-1)、(II-A-2a-2)、(II-A-2a-3)、(II-A-2a-4)、(II-A-2b-1)、(II-A-2b-2)、(II-A-2c-1)、(II-A-2c-2)、(II-A-2c-3)、(II-A-2c-4)、(II-A-2d-1)、(II-A-2d-2)、(II-A-2d-3)、(II-A-2d-4)、(II-A-2d-5)、(II-A-2d-6)、(II-A-2e-1)、(II-A-2e-2)、(II-A-2e-3)、(II-A-2e-4)、(II-A-2e-5)、(II-A-2e-6)、(II-A-2e-7)、(II-A-2e-8)、(II-A-2f-1)、(II-A-2f-2)、(II-A-2f-3)、(II-A-2f-4)、(II-A-2f-5)、(II-A-2f-6)、(II-A-2f-7)、(II-A-2f-8)、(II-A-2f-9)、(II-A-2f-10)、(II-B-1)、(II-B-2)、(II-B-3)、(II-B-1a)、(II-B-2a)、(II-B-2b)、(II-B-3a)或(II-B-3b)化合物、选自表1或表2中所描绘的化合物的化合物、或化合物1-329中的任何一种或立体异构体其或其药学上可接受的盐,其中所述受试者具有至少一种需要治疗的组织,并所述组织具有至少一种升高的水平:TGFβ的活化和/或表达;$\alpha_V\beta_1$整合素活性和/或表达;或$\alpha_V\beta_6$整合素活性和/或表达;其中所述至少一种升高的水平与组织的健康状态相比升高。在一些方面,相比所述受试者中的$\alpha_V\beta_6$整合素,所述方法选择性地抑制所述受试者中的$\alpha_V\beta_1$整合素。在一些方面,相比所述受试者中的$\alpha_V\beta_1$整合素,所述方法选择性地抑制所述受试者中的$\alpha_V\beta_6$整合素。在一些方面,所述方法抑制所述受试者中的$\alpha_V\beta_1$整合素和$\alpha_V\beta_6$整合素两者。在一些方面,相比所述受试者中的至少一种其它含α_V整合素,所述方法选择性地抑制所述受试者中的α_V

β_1整合素和$\alpha_V\beta_6$整合素两者。在一些方面，所述$\alpha_V\beta_1$整合素在所述受试者中的一个或多个成纤维细胞中被抑制。在一些方面，所述$\alpha_V\beta_6$整合素在所述受试者中的一个或多个上皮细胞中被抑制。在一些方面，所述受试者中的所述至少一种组织包括以下一种或多种：肺组织、肝组织、皮肤组织、心脏组织、肾脏组织、胃肠组织、胆囊组织和胆管组织。

[0617] 在任何描述的方法中，在一个方面，个体是人，如需要所述方法的人。个体可以是已经被诊断出或疑似患有纤维化疾病的人。个体可以是没有可检测疾病但是具有一种或多种患纤维化疾病的危险因素的人。

[0618] 试剂盒

[0619] 本发明进一步提供了用于执行本发明方法的试剂盒，所述试剂盒包括一种或多种本文所述的化合物或其盐，或包括本文所述的化合物的药物组合物。试剂盒可采用本文公开的任何化合物。在一个变形中，试剂盒采用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。试剂盒可用于本文所述的任何一种或多种用途，并因此可以含有用于治疗纤维化疾病的说明书。

[0620] 试剂盒通常包括合适的包装。试剂盒可以包括一个或多个包括本文所述的任何化合物的容器。可以将每种组分(如果存在多于一种组分)包装在单独的容器中，或者可以在交叉反应和保质期允许的情况下将一些组分组合在一个容器中。试剂盒的一种或多种组分可以是无菌的和/或可以包含在无菌包装内。

[0621] 试剂盒可以是单位剂型、散装包装(例如，多剂量包装)或亚单位剂量。例如，可以提供此类试剂盒，其含有足够剂量的本文公开的化合物(例如，治疗有效量)和/或可用于本文详述的疾病(例如，纤维化)的第二药物活性化合物，以提供长期有效的个人治疗，如一周、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、5个月、7个月、8个月、9个月或更长时间中的任何一个。试剂盒还可以包含化合物的多个单位剂量和使用说明，并以足以在药房(例如，医院药房和配药房)中存储和使用的数量包装。

[0622] 试剂盒可以任选包含一组说明书，通常为书面说明书，尽管含有说明书的电子存储介质(例如，磁盘或光盘)也是可接受的，所述说明书涉及本发明方法的一种或多种组分的使用。包含于试剂盒中的说明书通常包含有关组分及其对个体的施用的信息。

[0623] 通用程序

[0624] 可以根据通用方案制备本文提供的化合物，如通用程序和实例所举例说明的。

[0625] 当在以下通用程序中显示特定的立体异构体或未指定的立体异构体或立体异构体的混合物时，应理解可对其它特定的立体异构体或未指定的立体异构体或其混合物进行类似的化学转化。例如，L-高丝氨酸酯与L-高丝氨酸(即，游离酸)的水解反应还可以在D-高丝氨酸酯上进行以制备D-高丝氨酸，或在L-高丝氨酸酯与D-高丝氨酸酯的混合物上进行以制备L-高丝氨酸与D-高丝氨酸的混合物。作为另一个实例，在含有反式-环丁基的化合物上的官能团的反应还可在含有顺式-环丁基的化合物上或对含有顺式-环丁基的化合物与含有反式-环丁基的化合物的混合物上进行。作为另一个实例，在含有环烷基Y基团的化合物上的官能团的反应还可在缺乏Y基团的化合物(即，其中连接基团为如式(I)中所定义的-L_1-O-L_2-L_3-)或对含有环烷基和缺乏Y基团的化合物的混合物上进行。

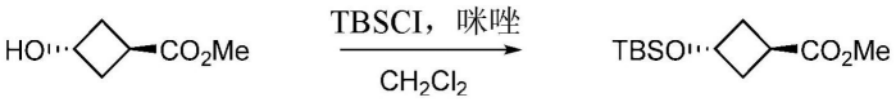
[0626] 以下一些通用程序使用特定化合物来说明一般反应(例如，使用酸将具有受Boc保护的胺的化合物脱保护为具有脱保护的胺的化合物)。可以在具有相同官能团的其它特定

化合物(例如,具有受保护胺的其它化合物,其中可以使用酸以相同方式除去Boc保护基团)上进行一般反应,只要此类其它特定化合物不含受一般反应影响的其它官能团(即,此类其它特定的化合物不含酸敏感性官能团),或者如果一般反应对那些其它官能团的影响是令人期望的(例如,此类其它特定的化合物具有另一个受酸影响的基团,并且酸对所述其它基团的影响是期望的反应)。

[0627] 当在通用程序中为反应指定了特定的试剂或溶剂时,本领域技术人员将认识到可以根据需要替换其它试剂或溶剂。例如,乙酰化在一般实例中用乙酸酐进行,但也可使用乙酸的活性酯。作为另一个实例,在使用盐酸去除Boc基团的情况下,可以替代地使用三氟乙酸。作为另一个示例,在将HATU用作偶合剂的情况下,可以替代地使用BOP或PyBOP。

[0628] 通用程序A

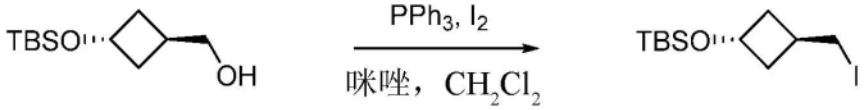
通用方案A 和方案D-1 的详细程序

[0629] 

[0630] (1R,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯.在室温下,向(1R,3R)-3-羟基环丁烷-1-甲酸甲酯(5.0g,38.42mmol)于CH_2Cl_2(100mL)中的溶液中添加咪唑(3.92g,57.63mmol),接着添加TBSCl(6.95g,46.10mmol),并将所得非均相混合物剧烈搅拌30分钟。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$和水稀释并搅拌5分钟。分离各层,并将有机层用水(50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到(1R,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯。

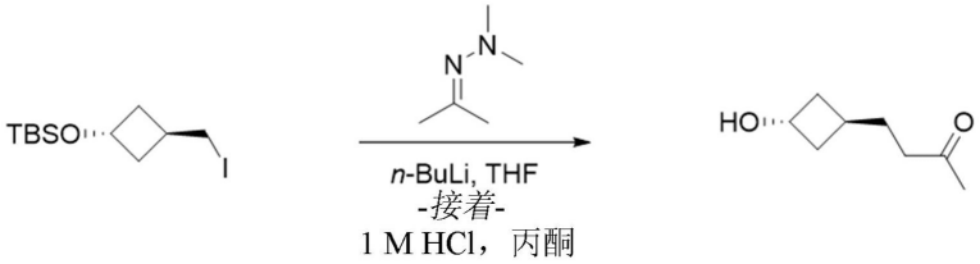
[0631]

[0632] ((1R,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)甲醇.在-78℃下向(1R,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯(9.19g,37.60mmol)于THF(92mL)中的溶液中逐滴添加二异丁基铝氢(Dibal-H)(1.0M于庚烷中,94mL,94.00mmol),并将所得溶液在-78℃下搅拌1小时。接着将混合物温热至0℃,并接着向其中缓慢添加EtOAc(100mL),随后添加酒石酸钾钠饱和水溶液(250mL)和水(100mL),并接着将所得混合物温热至室温,并剧烈搅拌4小时。分离各层,并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物经MgSO4干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到((1R,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)甲醇。

[0633] 

[0634] 叔丁基((1R,3R)-3-(碘甲基)环丁氧基)二甲基硅烷.在0℃下,向PPh_3(13.09g,49.91mmol)和咪唑(4.53g,66.54mmol)于CH_2Cl_2(78mL)中的溶液中缓慢添加I_2(12.24g,48.24mmol),并将混合物再搅拌30分钟,并随后温热至室温。接着将((1R,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)甲醇(7.2g,33.27mmol)于CH_2Cl_2(20mL)中的溶液添加至反应混合物中并在室温下搅拌6小时。接着将反应混合物用饱和$NaHCO_3$稀释并搅拌15分钟。分离各层,并将有机层用H_2O洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色

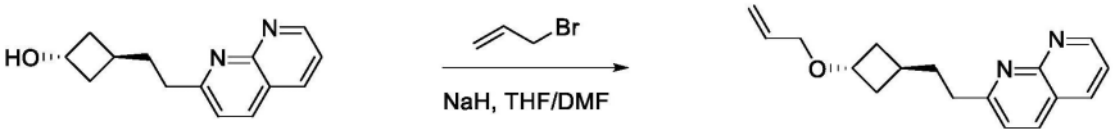
谱法纯化,得到叔丁基((1R,3R)-3-(碘甲基)环丁氧基)二甲基硅烷。

[0635] 

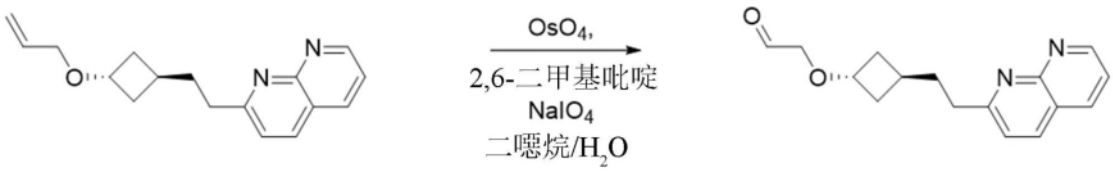
[0636] 4-((1R,3s)-3-羟基环丁基)丁-2-酮.在-78℃下,向丙酮二甲腙(8.33g,83.13mmol)于THF(83mL)中的溶液中缓慢添加n-BuLi(2.5M于己烷中,32.59mL,81.46mmol),引起浅黄色悬浮液的产生。添加完成后,将所得悬浮液再搅拌15分钟,此时缓慢逐滴添加叔丁基((1R,3R)-3-(碘甲基)环丁氧基)二甲基硅烷(10.85g,33.25mmol)于THF中的溶液(20mL)。将所得混合物温热至0℃并搅拌30分钟,并接着小心地用1M HCl水溶液(250mL)和丙酮(50mL)淬灭。将所得混合物在室温下搅拌过夜,并接着用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相柱色谱法纯化,得到4-((1R,3s)-3-羟基环丁基)丁-2-酮。

[0637]

[0638] (1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁-1-醇.在含有4-((1R,3s)-3-羟基环丁基)丁-2-酮(2.46g,17.30mmol)的密封管中装入L-脯氨酸(996mg,8.65mmol)和2-氨基烟醛(2.53g,20.76mmol),并接着用200标准EtOH(50mL)稀释,并接着密封并置于铝块中,并加热至95℃过夜。使反应混合物冷却至室温,并接着真空浓缩。将粗残余物通过正相柱色谱法纯化,得到(1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁-1-醇。

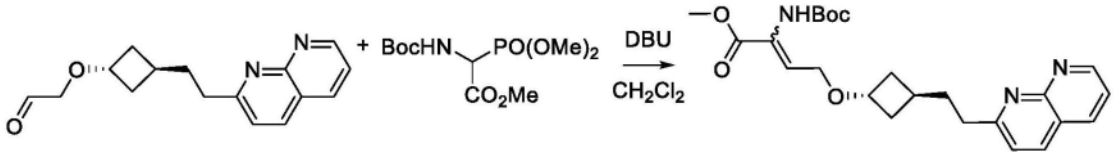
[0639] 

[0640] 2-(2-((1R,3S)-3-(烯丙氧基)环丁基)乙基)-1,8-萘啶.在室温下,向(1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁-1-醇(3.36g,14.72mmol)在2:1THF/DMF(34mL)中的溶液中缓慢添加NaH(60%分散于矿物油中,883mg,22.08mmol),并将所得混合物搅拌30分钟,此时添加烯丙基溴(1.91mL,22.08mmol),并将混合物温热至50℃持续1小时。将反应混合物冷却至室温,并接着小心地用饱和$NaHCO_3$和H_2O稀释。将所得混合物用4:1DCM/iPrOH萃取,并将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相柱色谱法纯化,得到2-(2-((1R,3S)-3-(烯丙氧基)环丁基)乙基)-1,8-萘啶。

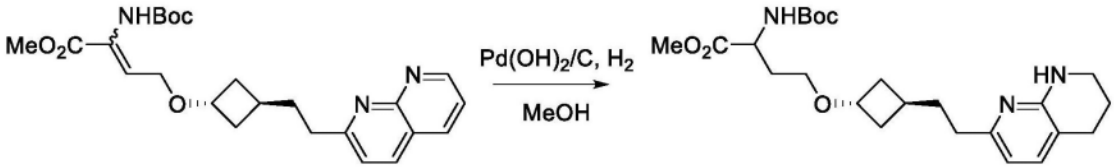
[0641] 

[0642] 2-((1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)乙醛.向2-(2-((1R,3S)-3-

(烯丙氧基)环丁基)乙基)-1,8-萘啶(1.38g,5.14mmol)于3:1二噁烷/H_2O(14mL)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(1.2mL,10.28mmol),$NaIO_4$(4.40g,20.56mmol),接着添加OsO_4(2.5wt%于t-BuOH中,1.05mL,0.10mmol),并将所得混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$和H_2O稀释,并搅拌15分钟,并接着通过粗烧结漏斗过滤,并将滤饼用4:1DCM/iPrOH冲洗。分离各层,并用4:1DCM/iPrOH萃取水层,并将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩,得到2-((1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)乙醛。

[0643] 

[0644] 4-((1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-2-烯酸甲酯.向2-((1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)乙醛于CH_2Cl_2(14mL)中的溶液中添加2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(2.29g,7.71mmol),接着添加DBU(1.16mL,7.71mmol),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟并接着真空浓缩。将粗残余物通过正相柱色谱法纯化,得到4-((1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-2-烯酸甲酯。

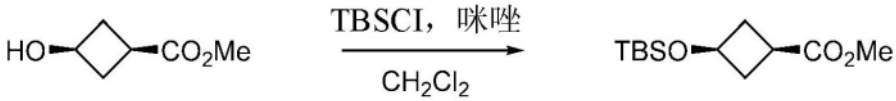
[0645] 

[0646] N-(叔丁氧基羰基)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯.向含有4-((1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-2-烯酸甲酯(2.27g,5.14mmol)的烧瓶中装入$Pd(OH)_2/C$(20wt%于碳上,454mg),并接着用MeOH(23mL)稀释。将烧瓶抽空并用H_2回填3个循环,并接着在H_2气氛下搅拌过夜。将反应混合物接着通过硅藻土(Celite)垫过滤,并接着真空浓缩。将粗残余物通过正相柱色谱法纯化,得到N-(叔丁氧基羰基)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯。

[0647] 如上一步所示合成外消旋材料后,可以通过以下方法使用手性SFC进行手性分离,以提供两种单一对映异构体:Chiralpak AY-H,250*25mm内径10u;流动相:A为CO2,且B为EtOH(0.1%NH3H2O);梯度:B%=45%;流速:80克/分钟(g/min);波长:220nm;柱温:40℃;系统背压:100bar。

[0648] 通用程序B

通用方案B和方案E-1的详细程序

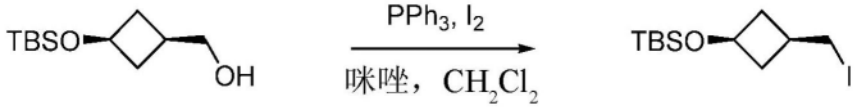
[0649] 

[0650] (1S,3S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯.在室温下,向(1S,3S)-3-羟基环丁烷-1-甲酸甲酯(5.0g,38.16mmol)于CH_2Cl_2(100mL)中的溶液中添加咪唑(3.92g,57.63mmol),接着添加TBSCl(6.95g,49.61mmol),并将所得非均相混合物剧烈搅拌30分钟。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$(50mL)和水(50mL)稀释并搅拌5分钟。分离各层,并

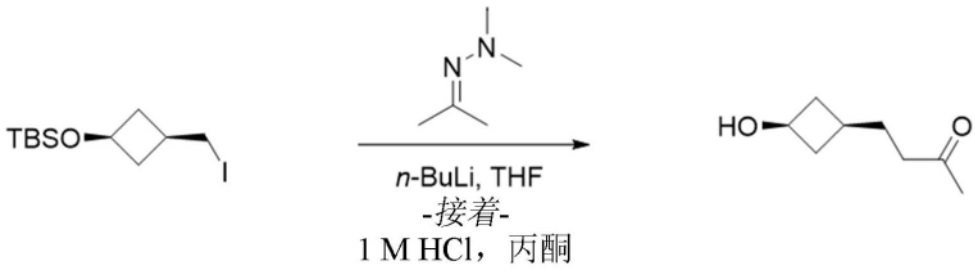
将有机层用水(50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到(1S,3S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯。

[0651]

[0652] ((1S,3S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)甲醇.在-78℃下,向(1S,3S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯(9.20g,37.76mmol)于THF(92mL)中的溶液中逐滴添加Dibal-H(1.0M于庚烷中,113mL,113.00mmol),并将所得溶液在-78℃下搅拌1小时。接着将混合物温热至0℃,并接着向其中缓慢添加EtOAc(100mL),随后添加酒石酸钾钠饱和水溶液(250mL)和水(100mL),并接着将所得混合物温热至室温,并剧烈搅拌4小时。分离各层,并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物经MgSO4干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到((1S,3S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)甲醇。

[0653] 

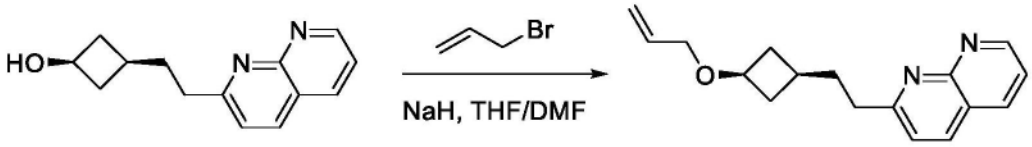
[0654] 叔丁基((1S,3S)-3-(碘甲基)环丁氧基)二甲基硅烷.在0℃下,向PPh_3(12.80g,48.79mmol)和咪唑(4.43g,65.05mmol)于CH_2Cl_2(72mL)中的溶液中缓慢添加I_2(11.97g,47.16mmol),并将混合物再搅拌30分钟,并接着温热至室温。接着将((1S,3S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)甲醇(7.04g,32.53mmol)于CH_2Cl_2(20mL)中的溶液添加至反应混合物中并在室温下搅拌6小时。接着将反应混合物用饱和$NaHCO_3$稀释并搅拌15分钟。分离各层,并将有机层用H_2O洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到叔丁基((1S,3S)-3-(碘甲基)环丁氧基)二甲基硅烷。

[0655] 

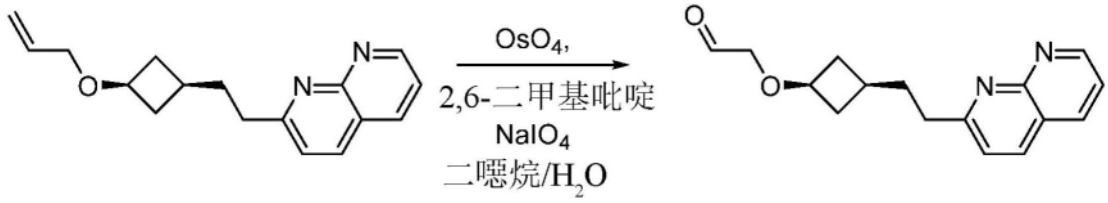
[0656] 4-((1S,3R)-3-羟基环丁基)丁-2-酮.在-78℃下,向丙酮二甲腙(8.15g,81.39mmol)于THF(82mL)中的溶液中缓慢添加n-BuLi(2.5M于己烷中,31.25mL,78.13mmol),引起浅黄色悬浮液的产生。添加完成后,将得到的悬浮液再搅拌15分钟,此时缓慢逐滴添加叔丁基((1S,3S)-3-(碘甲基)环丁氧基)二甲基硅烷(10.62g,32.55mmol)于THF(20mL)中的溶液。将所得混合物温热至0℃并搅拌30分钟,并接着小心地用1M HCl水溶液(250mL)和丙酮(50mL)淬灭。将所得混合物在室温下搅拌过夜,并接着用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相柱色谱法纯化,得到4-((1S,3R)-3-羟基环丁基)丁-2-酮。

[0657]

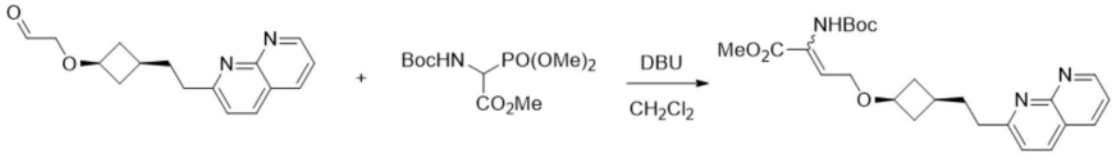
[0658] (1R,3S)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁-1-醇.在含有4-((1S,3R)-3-羟基环丁基)丁-2-酮(2.72g,19.18mmol)的密封管中装入L-脯氨酸(1.10g,9.59mmol)和2-氨基烟醛(3.51g,28.77mmol),并接着用200标准EtOH(50mL)稀释,并接着密封并置于铝块中,加热至95℃过夜。使反应混合物冷却至室温,并接着真空浓缩。将粗残余物通过正相柱色谱法纯化,得到(1R,3S)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁-1-醇。

[0659] 

[0660] 2-(2-((1S,3R)-3-(烯丙氧基)环丁基)乙基)-1,8-萘啶.在室温下,向(1R,3S)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁-1-醇(3.72g,16.30mmol)于2:1THF/DMF(37mL)中的溶液中缓慢添加NaH(60%分散与矿物油中,847mg,21.18mmol),并将所得混合物搅拌30分钟,此时添加烯丙基溴(1.83mL,21.18mmol),并将混合物温热至50℃持续1小时。将反应混合物冷却至室温,并接着小心地用饱和$NaHCO_3$和H_2O稀释。将所得混合物用4:1DCM/iPrOH萃取,并将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相柱色谱法纯化,得到2-(2-((1S,3R)-3-(烯丙氧基)环丁基)乙基)-1,8-萘啶。

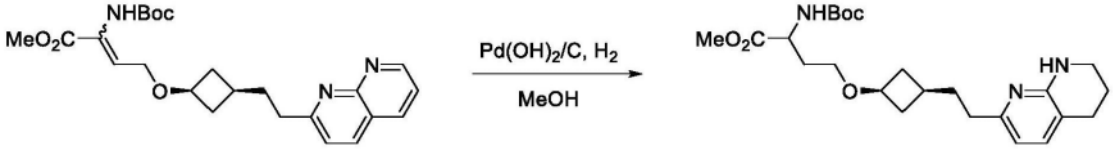
[0661] 

[0662] 2-((1R,3S)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)乙醛.向2-(2-((1S,3R)-3-(烯丙氧基)环丁基)乙基)-1,8-萘啶(946mg,3.53mmol)于3:1二噁烷/H_2O(10mL)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(0.82mL,7.05mmol),$NaIO_4$(3.02g,14.10mmol),接着添加OsO_4(2.5wt%于t-BuOH中,0.88mL,0.07mmol),并将所得混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$和H_2O稀释,且搅拌15分钟,并接着通过粗烧结漏斗过滤,并将滤饼用4:1DCM/iPrOH冲洗。分离各层,并用4:1DCM/iPrOH萃取水层,并将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩,得到2-((1R,3S)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)乙醛。

[0663] 

[0664] 4-((1R,3S)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-2-烯酸甲酯.向2-((1R,3S)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)乙醛(953mg,3.53mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的溶液中添加2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(1.57g,5.29mmol),接着添加DBU(0.64mL,4.23mmol),并将所得混合物在室温下

搅拌30分钟,并接着真空浓缩。将粗残余物通过正相柱色谱法纯化,得到4-((1R,3S)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-2-烯酸甲酯。

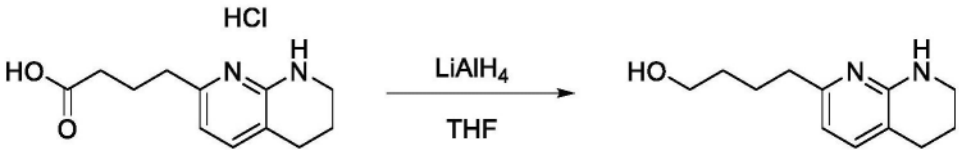
[0665] 

[0666] N-(叔丁氧基羰基)-O-((1R,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯.向含有4-((1R,3S)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-2-烯酸甲酯(846mg,1.92mmol)的烧瓶中装入$Pd(OH)_2/C$(20wt%于碳上,169mg),并接着用MeOH(9mL)稀释。将烧瓶抽空并用H_2回填3个循环,并接着在H_2气氛下搅拌过夜。将反应混合物接着通过硅藻土垫过滤,并接着真空浓缩。将粗残余物通过正相柱色谱法纯化,得到N-(叔丁氧基羰基)-O-((1R,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯。

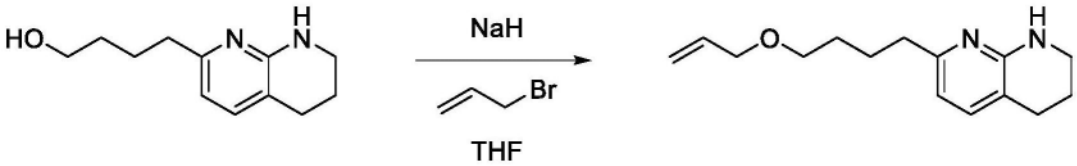
[0667] 如上一步所示合成外消旋材料后,可以通过以下方法使用手性SFC进行手性分离,得到两种单一对映异构体:Chiralpak AY-H 250*30mm内径5u;流动相:A为CO2,B为EtOH(0.1%NH_3H_2O);梯度:B%=50%;流速:80g/min;波长:220nm;柱温:40℃;系统背压:100bar。

通用程序C

通用方案C和方案F-1的详细程序

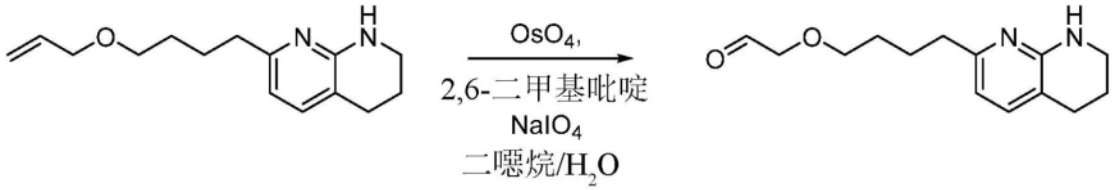
[0668] 

[0669] 4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁-1-醇.向4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁酸盐酸盐(1.23g,4.79mmol,1.0当量)于THF中的悬浮液中逐滴添加$LiAlH_4$(1.0M于THF,10.6mL,10.6mmol),并将所得混合物回流过夜。接着将混合物在冰浴中冷却,并向其中缓慢添加H_2O(400μL),接着添加1.0M NaOH水溶液(400μL),接着再添加H_2O(400μL),且搅拌15分钟,并接着添加大量过量的$MgSO_4$并再搅拌30分钟。将所得有机混合物过滤,并接着真空浓缩,得到4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁-1-醇。

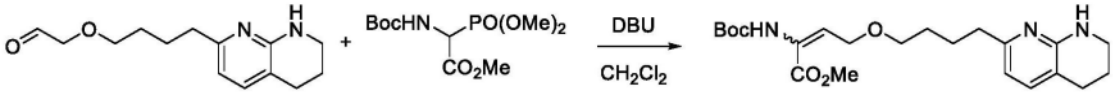
[0670] 

[0671] 7-(4-(烯丙氧基)丁基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶.在0℃下,向NaH(60wt%分散于矿物油中,238mg,5.96mmol)于THF(8.2mL)中的搅拌悬浮液中逐滴添加4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁-1-醇(820mg,3.98mmol)于THF(4.1mL)中的溶液。添加完成后,移去冰浴,并将所得混合物在室温下搅拌30分钟,此时逐滴添加烯丙基溴(400μL,4.62mmol)。将悬浮液在室温下再搅拌6小时,并接着小心地用H_2O和EtOAc稀释。分离各层,并用EtOAc萃取水层。将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化,

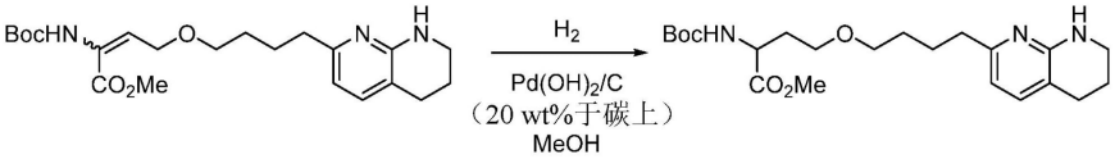
得到7-(4-(烯丙氧基)丁基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶。

[0672] 

[0673] 2-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基)乙醛.在室温下,向7-(4-(烯丙氧基)丁基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶(582mg,2.36mmol)于3:1THF/H_2O(6mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(2.02g,9.44mmol),随后添加OsO_4(2.5wt%于t-BuOH中,480μL,0.05mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌5小时,并接着用1:1饱和$NaHCO_3$水溶液/饱和$Na_2S_2O_3$水溶液和EtOAc稀释,并接着在室温下搅拌1小时。通过小硅藻土垫过滤两相混合物,并接着分离各层。用EtOAc萃取水层,并将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩,得到2-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基)乙醛,其无需进一步纯化即可使用。

[0674] 

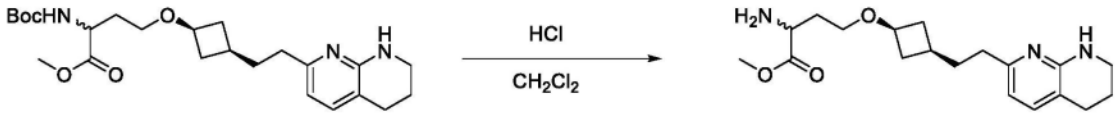
[0675] 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基)丁-2-烯酸甲酯.在室温下,向2-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基)乙醛(586mg,2.36mmol)于CH_2Cl_2(6mL)中的溶液中添加L^2-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(860mg,2.60mmol),随后添加DBU(391μL,2.60mmol),并在室温下搅拌30分钟。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液稀释并在室温下搅拌5分钟。分离各层,并用EtOAc萃取水层。将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化,得到2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基)丁-2-烯酸甲酯。

[0676] 

[0677] N-(叔丁氧基羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸甲酯.向含有2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基)丁-2-烯酸甲酯(497mg,1.10mmol)和20wt%$Pd(OH)_2$/碳(100mg)的烧瓶用MeOH稀释(5ml),并接着抽真空并用H_2回填3个循环,并接着在H_2气氛下搅拌3个小时。将所得混合物通过硅藻土垫过滤,并接着真空浓缩,得到N-(叔丁氧基羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸甲酯(352mg),其无需进一步纯化即可使用。

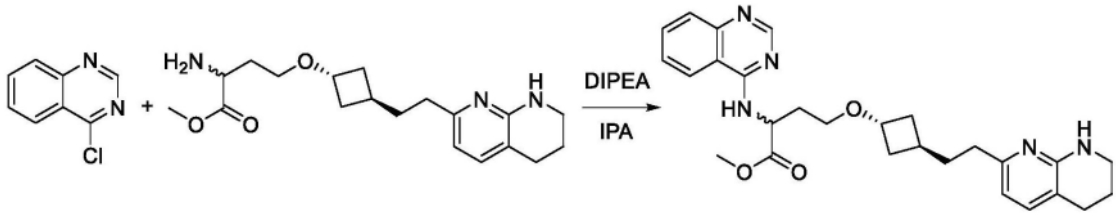
[0678] 如上一步所示合成外消旋材料后,可以通过以下方法使用手性SFC进行手性分离,得到两种单一对映异构体:Chiralpak AY-H 250*30mm内径5u;流动相:A为CO2,B为IPA(0.1%NH3H2O);梯度:B%=40%;流速:70g/min;波长:220nm;柱温:40℃;系统背压:100bar。

[0679] 通用程序D

[0680] 

[0681] O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯.向N-(叔丁氧基羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯(2.26g,5.05mmol)于DCM(13mL)中的溶液中添加4N HCl于1,4-二噁烷(10mL,40mmol)。将反应在室温搅拌过夜。接着LCMS显示起始材料的消耗。将反应浓缩,并无需进一步纯化即可用于下一步。

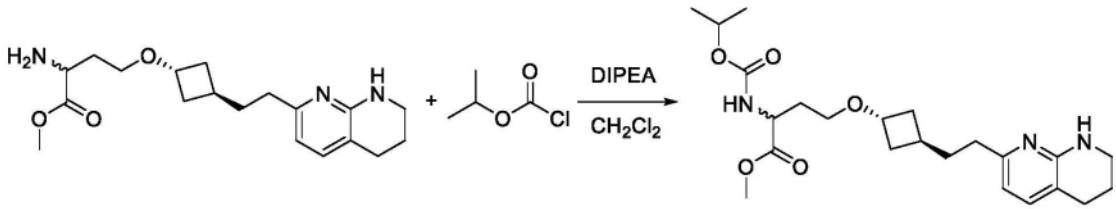
[0682] 通用程序E

[0683] 

[0684] N-(喹唑啉-4-基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯.向O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯(14mg,0.040mmol)于IPA(2mL)中的溶液中添加4-氯喹唑啉(9.9mg,0.060mmol)和DIPEA(0.035mL,0.20mmol)。将反应在60℃下加热18小时。接着将反应混合物浓缩并直接用于下一步骤中。

[0685] 通用程序E可以用于化合物14A或类似化合物与化合物15A在通用方案A、通用方案B、通用方案C、通用方案D-2、通用方案E-2、通用方案F-2、通用方案G-2或通用方案H中的偶合步骤。

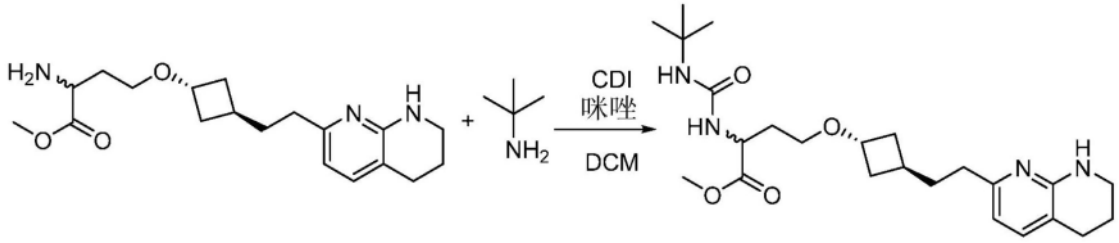
[0686] 通用程序F

[0687] 

[0688] N-(异丙氧基羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯.向O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯(54mg,0.16mmol)于CH_2Cl_2(2.0mL)中添加DIPEA(60mg,0.47mmol),添加碳酰氯异丙酯(23mg,0.19mmol),并将所得混合物在室温下搅拌过夜,并接着真空浓缩。无需进一步纯化即可使用粗残余物。

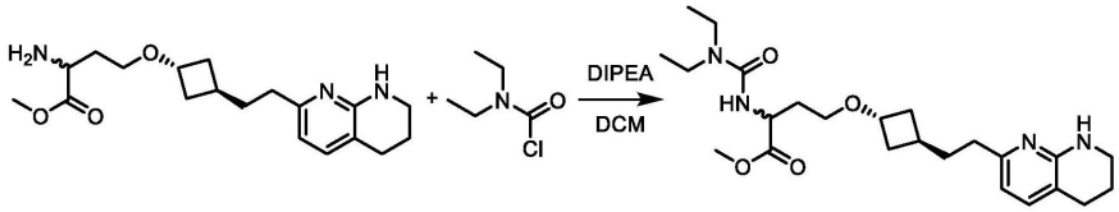
[0689] 通用程序F可以用于化合物14A或类似化合物与化合物16A在通用方案A、通用方案B、通用方案C、通用方案D-2、通用方案E-2、通用方案F-2、通用方案G-2或通用方案H中的偶合步骤。

[0690] 通用程序G

[0691] 

[0692] N-(叔丁基氨基甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯.向O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯(71mg,0.20mmol)于DCM(2.4mL)中的溶液中添加咪唑(15mg,0.22mmol)和CDI(36mg,0.22mmol)。将此混合物在室温下搅拌30分钟,随后添加叔丁胺(22mg,0.31mmol)。将反应在室温下搅拌18小时。LCMS表明O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯有残留,并添加咪唑(15mg,0.22mmol)、CDI(36mg,0.22mmol)和叔丁胺(22mg,0.31mmol)。5小时后,将反应真空浓缩,并将所得粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到N-(叔丁基氨基甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯。

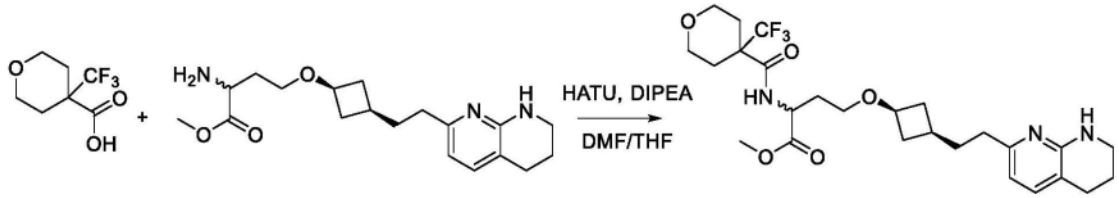
[0693] 通用程序H

[0694] 

[0695] N-(二乙基氨基甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯.在室温下,向O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯(57mg,0.16mmol)于DCM(2.4mL)中的混合物中添加DIPEA(0.23mL,1.3mmol),接着添加二乙基氨基甲酰氯(0.10mL,0.82mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并将所得粗残余物通过制备型反相HPLC纯化,得到N-(二乙基氨基甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯。

[0696] 通用程序H可以用于化合物14A或类似化合物与化合物16A在通用方案A、通用方案B、通用方案C、通用方案D-2、通用方案E-2、通用方案F-2、通用方案G-2或通用方案H中的偶合步骤。

[0697] 通用程序I

[0698] 

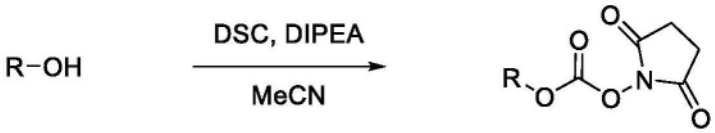
[0699] O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)高丝氨酸甲酯.向O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯(1.62g,4.68mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加DIPEA(5.7mL,

32mmol)、HATU(2.0g,5.1mmol)和4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羧酸(1.0g,5.1mmol)。使反应在室温下搅拌18小时。LCMS显示产物质量,并将反应浓缩,用EtOAc和饱和碳酸氢钠水溶液稀释。分离各层,并将水层萃取两次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法纯化,得到O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)高丝氨酸甲酯。

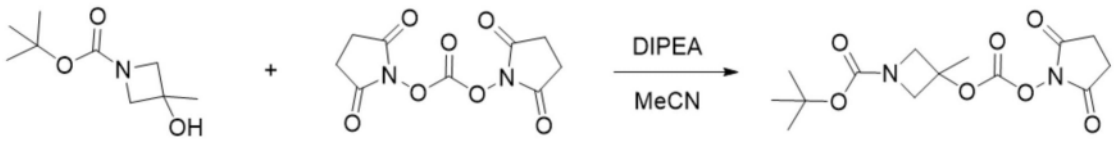
[0700] 通用程序I可以用于化合物14A或类似化合物与化合物16A在通用方案A、通用方案B、通用方案C、通用方案D-2、通用方案E-2、通用方案F-2、通用方案G-2或通用方案H中的偶合步骤。

[0701] 通用程序J

[0702] 进行以下转换:

[0703] 

[0704] 其中R为针对式(I)所定义的R^{2f},或本文详述的任何适用的变形,可以如以下例示地进行。

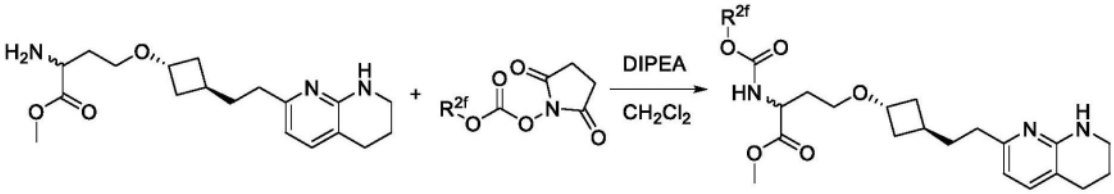
[0705] 

[0706] 3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯.向3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.1g,5.8mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.02mL,11.6mmol)于乙腈(10mL)中的混合物中添加二琥珀酰亚胺基碳酸酯(3.0g,11.6mmol),并将所得混合物在室温下搅拌14小时。将反应混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到3-((((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)羰基)氧基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。

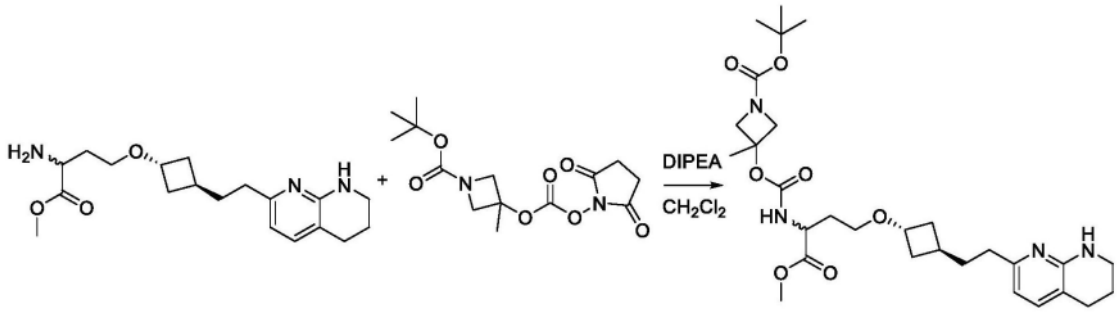
[0707] 通用程序J可用于制备适用于通用程序K的试剂

[0708] 通用程序K

[0709] 进行以下转换:

[0710] 

[0711] 其中R^{2f}如针对式(I)所定义,或本文详述的任何适用的变形,可以如以下例示地进行。

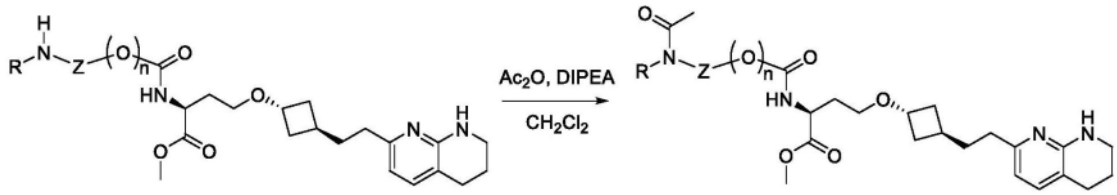
[0712] 

[0713] 3-(((1-甲氧基-1-氧代-4-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丁-2-基)氨基甲酰基)-氧基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯.向O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯盐酸盐(220.0mg,0.63mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.4mL,2.5mmol)于二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中添加,3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(249.5mg,0.8mmol),并将所得混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩,并通过正相硅胶柱色谱法纯化,得到3-(((1-甲氧基-1-氧代-4-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丁-2-基)氨基甲酰基)-氧基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。

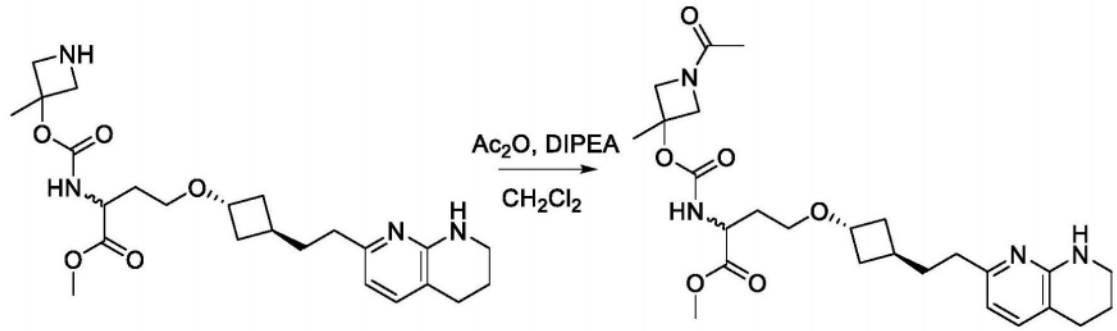
[0714] 通用程序K可以用于化合物14A或类似化合物与化合物16A在通用方案A、通用方案B、通用方案C、通用方案D-2、通用方案E-2、通用方案F-2、通用方案G-2或通用方案H中的偶合步骤。

[0715] 通用程序L

[0716] 进行以下转换:

[0717] 

[0718] 其中Z是指将分子的-$(O)_nC(O)N(H)CH(COOCH_3)L^1$-部分与其余$R^2$部分连接的分子的部分,其中n为0或1,$L^1$和$R^2$如针对式(I)所定义或本文详述的任何适用的变形,可以如以下例示地进行。在一些变形中,Z为亚烷基部分,并且R为氢。在一些变形中,Z与相邻的"NR"基团一起形成杂环。

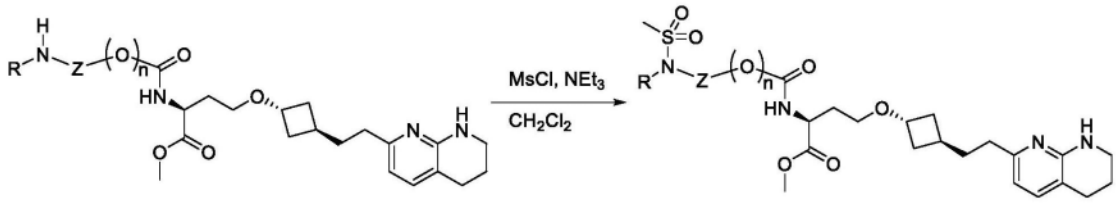
[0719] 

[0720] N-(((1-乙酰基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯.在0℃下,向N-(((3-甲基氮杂环丁烷-

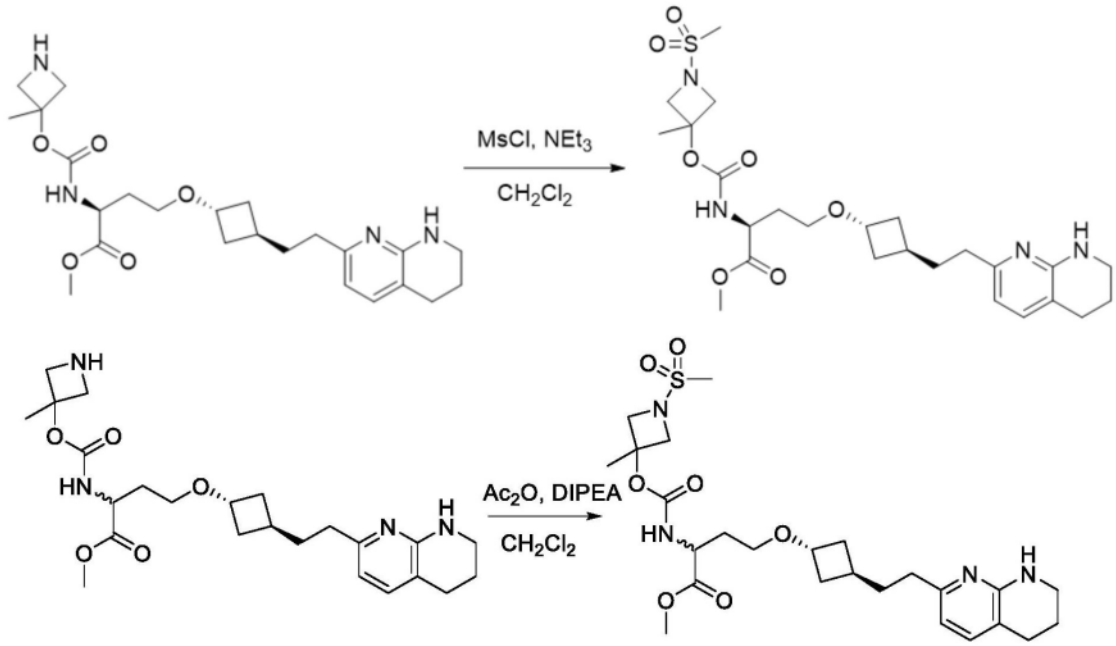
3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯双(2,2,2-三氟乙酸酯)(35.0mg,0.05mmol)和N,N-二异丙基乙胺(52.9μL,0.304mmol)于二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中添加乙酸酐(8.6μL,0.091mmol)。将反应混合物从冰浴中移出,并使其温热至室温。20分钟后,将反应混合物真空浓缩,且其无需进一步纯化即可使用。

[0721] 通用程序M

[0722] 进行以下转换:

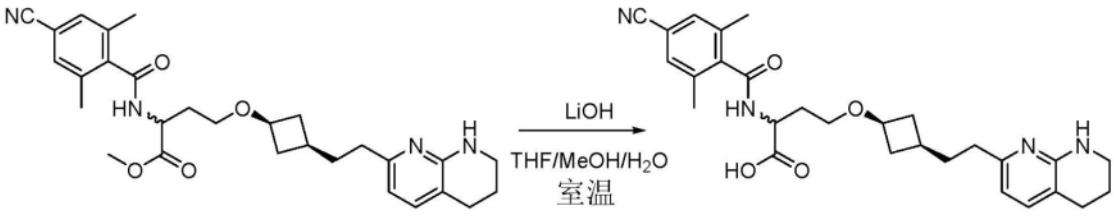
[0723] 

[0724] 其中Z是指将分子的-(O)$_n$C(O)N(H)CH(COOCH$_3$)L^1-部分与其余R^{2}部分连接的分子的部分,其中n为0或1,L^{1}和R^{2}如针对式(I)所定义或本文详述的任何适用的变形,可以如以下例示地进行。在一些变形中,Z为亚烷基部分,并且R为氢。在一些变形中,Z与相邻的"NR"基团一起形成杂环。

[0725] 

[0726] N-(((3-甲基-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯.在0℃下,向N-(((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯双(2,2,2-三氟乙酸酯)(28.0mg,0.04mmol)和N,N-二异丙基乙胺(42.4μL,0.24mmol)于二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中添加甲磺酰氯(5.6μL,0.073mmol)。将反应混合物从冰浴中移出,并使其温热至室温。20分钟后,将反应混合物真空浓缩,且其无需进一步纯化即可使用。

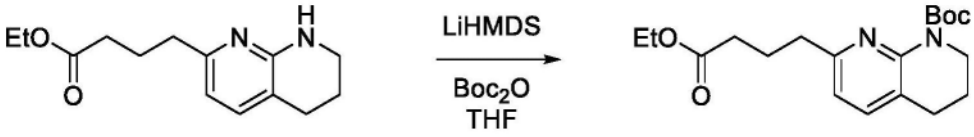
[0727] 通用程序N

[0728] 

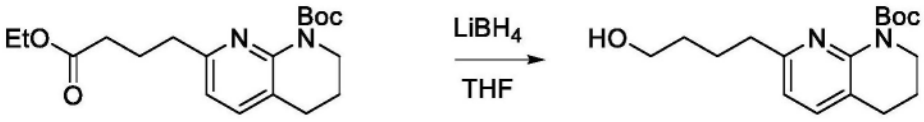
[0729] N-(4-氰基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.向N-(4-氰基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯(427mg,0.846mmol)于THF/MeOH/H_2O 3:1:1中的溶液中添加LiOH(81.0mg,3.38mmol)。将反应在室温下搅拌4小时。LCMS显示转化为产物,并将反应混合物用水稀释并通过反相制备型HPLC纯化,得到呈TFA盐形式的N-(4-氰基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸。

[0730] 通用程序O

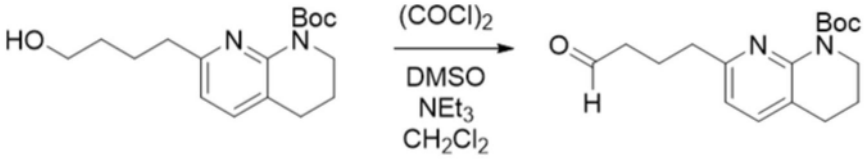
[0731] 7-(4-氧代丁基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[0732] 

[0733] 7-(4-乙氧基-4-氧代丁基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯.在0℃下,向4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁酸乙酯(5.25g,21.1mmol)和二碳酸二叔丁酯(5.89mL,25.4mmol)于THF(70mL)中的溶液中添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(25.4mL,25.4mmol)。2小时后,将反应用EtOAc(50mL)稀释,并用饱和NH_4Cl(50mL)淬灭。搅拌30分钟后,分离各层,并将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将所得粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到7-(4-乙氧基-4-氧代丁基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯。

[0734] 

[0735] 7-(4-羟基丁基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯.在室温下,向7-(4-乙氧基-4-氧代丁基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(6.81g,19.5mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加$LiBH_4$(1.0M于THF中,19.5mL,19.5mmol)。将混合物搅拌过夜,并接着用饱和的NH_4Cl淬灭并用EtOAc稀释。分离各层,并用EtOAc萃取水层。将合并的有机萃取物用H_2O洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将所得粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到7-(4-羟基丁基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯。

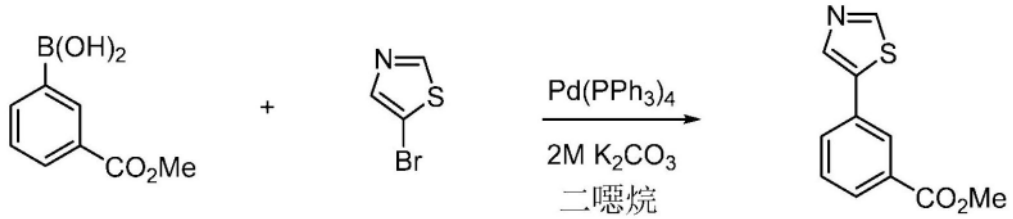
[0736] 

[0737] 7-(4-氧代丁基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯.将草酰氯(2.57mL,29.3mmol)于CH_2Cl_2(69mL)中的溶液冷却至-78℃,持续5分钟,此时添加二甲基亚砜(4.2mL,58.6mmol)并将混合物搅拌30分钟。添加7-(4-羟基丁基)-3,4-二氢-2H-1,8-萘啶-1-甲酸

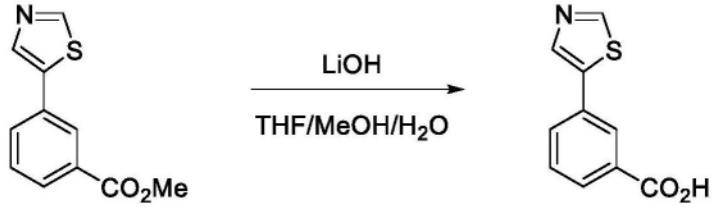
叔丁酯(6.9g,22.6mmol)于CH_2Cl_2(10.5mL)中的溶液并在-78℃下搅拌1小时。接着向反应混合物中添加三乙胺(10.5mL,75.1mmol)并搅拌30分钟。用水淬灭反应,并用CH_2Cl_2萃取。收集有机层,并经硫酸钠干燥。浓缩有机层,得到7-(4-氧代丁基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯,其无需进一步纯化即可使用。

[0738] 通用程序P

[0739] 3-(噻唑-5-基)苯甲酸的合成

[0740] 

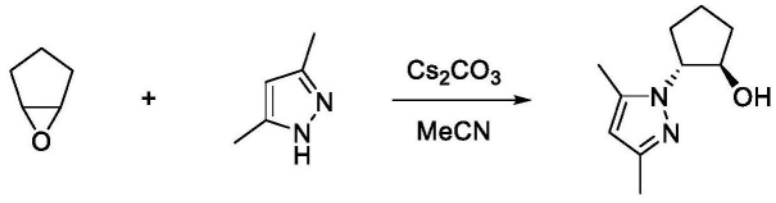
[0741] 3-(噻唑-5-基)苯甲酸甲酯.在微波瓶中装入(3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(513mg,2.85mmol)、5-溴噻唑(513mg,3.13mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(132mg,0.11mmol),并接着用二噁烷(5mL)和2M K_2CO_3(4.25mL)水溶液稀释。将N_2鼓泡通过溶液,同时在室温下剧烈搅拌,使混合物脱气,并接着密封并加热至100℃持续30分钟。将反应混合物冷却至室温,并用EtOAc和H_2O稀释。分离各层,并将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到3-(噻唑-5-基)苯甲酸甲酯。

[0742] 

[0743] 3-(噻唑-5-基)苯甲酸.向3-(噻唑-5-基)苯甲酸甲酯(600mg,2.74mmol)于4:1:1THF/MeOH/H_2O(6mL)中的混合物中添加LiOH(98mg,4.10mmol)并将所得混合物在室温下搅拌3小时。将部分混合物真空浓缩以去除挥发性有机物,并接着用1M HCl酸化至pH=1,以引起沉淀。过滤悬浮液,并将收集的固体用H_2O洗涤,并在高真空下干燥,得到3-(噻唑-5-基)苯甲酸。

[0744] 通用程序Q

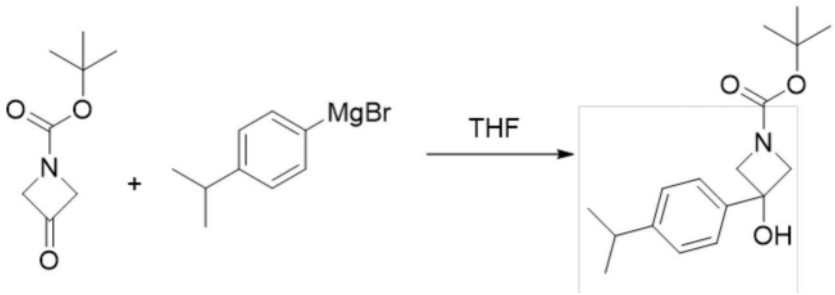
[0745] 外消旋反式-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环戊-1-醇的合成

[0746] 

[0747] 反式-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环戊-1-醇(外消旋).向环戊烯氧化物(2.03g,24.1mmol)于MeCN(10mL)中的溶液中添加3,5-二甲基-1H-吡唑(2.78g,28.96mmol),接着添加Cs_2CO_3(9.43g,28.96mmol),并将所得混合物加热至回流16小时。使混合物冷却至室温,并接着过滤且真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到反式-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环戊-1-醇(外消旋)。

[0748] 通用程序R

[0749] 3-羟基-3-(4-异丙基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[0750] 

[0751] 3-羟基-3-(4-异丙基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯.在-78℃下向3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(793mg,4.63mmol)于THF(4mL)中的溶液中逐滴添加(4-异丙基苯基)溴化镁(0.5M于THF中,5mL,5.0mmol),并将所得混合物在-78℃下搅拌30分钟。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到3-羟基-3-(4-异丙基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。

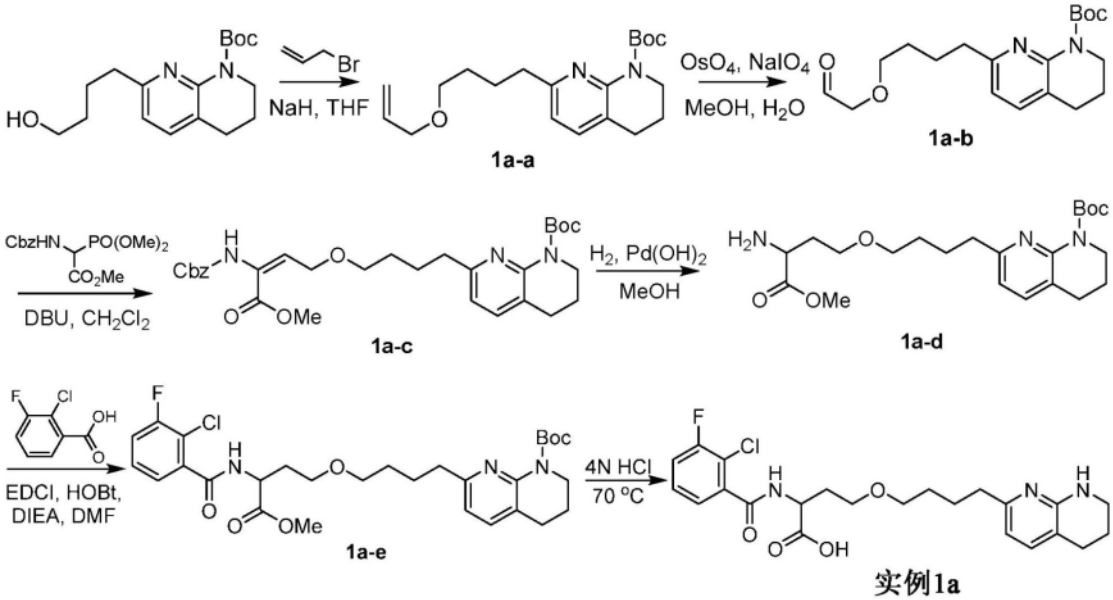
[0752] 合成实例

[0753] 所述合成实例中的化学反应可以容易地适应于制备许多本发明的其它化合物,并用于制备本发明化合物的替代方法被视作在本发明的范围内。例如,通过对本领域技术人员而言显而易见的修饰(例如,通过适当地保护干扰基团)、通过利用本领域已知的除描述试剂之外的其它合适的试剂或通过对反应条件进行常规修改,可以成功地进行根据本发明的非示例性化合物的合成。可替代地,本文公开的或本领域已知的其它反应将被认为具有用于制备本发明的其它化合物的适用性。在以下实例中,某些化合物被标记为外消旋体、分离的异构体、或在某些立体中心具有未分配的绝对立体化学,等等。对于某些化合物,进行了异构体的进一步分离和/或绝对立体化学的分配。此等化合物的分配立体化学如图1,表2所描绘的结构中显示。

[0754] 实例1,化合物1

[0755] N-(2-氯-3-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸的两种合成

[0756] 实例1a

[0757] 

[0758] 化合物1a-a:在0℃下并在N_2下,向7-(4-羟基丁基)-3,4-二氢-2H-1,8-萘啶-1-甲酸叔丁酯(11g,35.90mmol)于DMF(150mL)中的溶液中添加NaH(2.15g,53.85mmol,60%悬浮于矿物油中)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,并接着在0℃下将3-溴丙-1-烯(5.21g,43.08mmol,1.2当量)添加至混合物中。将混合物在20℃下搅拌10小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1,R_f=0.1)表明7-(4-羟基丁基)-3,4-二氢-2H-1,8-萘啶-1-甲酸叔丁酯(11g,35.90mmol)已完全消耗。LCMS表明检测到所需的$M+H^+$。将混合物用NH_4Cl溶液淬灭,并用EtOAc(3×50mL)萃取。将有机层经盐水和Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至5:1)纯化,得到呈无色油状的化合物1a-a(6g,16.64mmol,46.36%产率)。LCMS(ESI+):m/z=347.3$(M+H)^+$,RT=0.943min。

[0759] ^1H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 7.29(s,1H)6.82(d,J=7.50Hz,1H)5.92(td,J=11.19,5.18Hz,1H)5.11-5.32(m,2H)3.96(br d,J=5.51Hz,2H)3.75(t,J=5.95Hz,2H)3.47(t,J=6.50Hz,2H)2.70-2.77(m,4H)1.89-1.95(m,2H)1.81(br t,J=7.83Hz,2H)1.64-1.72(m,2H)1.52(s,9H)。

[0760] 化合物1a-b:在20℃下,向化合物1a-a(3g,8.66mmol)于MeOH(25mL)和H_2O(25mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(4.63g,21.65mmol,1.2mL)和OsO_4(44.03mg,173.18umol,8.99uL)。将所得悬浮液在20℃下搅拌10小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1,R_f=0.6)表示化合物1a-a已完全耗尽,并检测到新斑点。将混合物用Na_2SO_3溶液(150mL)淬灭,并用EtOAc(3×60mL)萃取。将有机层用盐水和Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状的化合物1a-b(2.7g,7.75mmol,89.5%产率)。粗产物无需进一步纯化直接即下一步骤。

[0761] ^1H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 9.73(s,1H)7.29(br d,J=7.72Hz,1H)6.80-6.83(m,1H)3.74(br d,J=5.95Hz,2H)3.57(br t,J=6.39Hz,2H)3.44-3.49(m,2H)2.72(br t,J=6.28Hz,4H)1.90-1.94(m,2H)1.70-1.84(m,4H)1.52(s,9H)

[0762] 化合物1a-c:向化合物1a-b(2.7g,7.75mmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加2-(苯甲氧基羰基氨基)-2-二甲氧基磷酰基-乙酸甲酯(2.82g,8.52mmol),随后添加DBU(1.30g,8.52mmol,1.28mL)。将所得悬浮液在20℃下搅拌1小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1,R_f=0.26)表示化合物1a-b已完全耗尽,并检测到一个主要的新斑点。将混合物通过NH_4Cl溶液

淬灭,并用EtOAc(3×40mL)萃取。将有机层经盐水和Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1到1:1)纯化。得到呈棕色油状的产物化合物1a-c(3g,5.42mmol,94.40%产率)。

[0763] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 7.32-7.39(m,5H)6.80(d,J=7.50Hz,1H)6.68(brs,1H)6.57(t,J=5.62Hz,1H)5.14(s,2H)4.15(d,J=5.51Hz,2H)3.79(s,3H)3.74(d,J=5.95Hz,2H)3.47(t,J=6.50Hz,2H)2.70-2.75(m,4H)1.92(quin,J=6.34Hz,2H)1.76-1.84(m,2H)1.63-1.68(m,2H)1.52(s,10H)。

[0764] 化合物1a-d:向溶剂MeOH(30mL)中添加$Pd(OH)_2/C$(507.31mg,722.48umol,20%纯度),并在真空下脱气并用H_2吹扫若干次。将混合物在50℃下在H_2(50psi)下搅拌4小时。接着将化合物1a-c(2g,3.61mmol)添加至混合物中。将悬浮液在真空下脱气,并用H_2吹扫3次。将混合物在H_2(50psi)下在50℃下搅拌4小时。LCMS表明检测到所需的MS。将混合物过滤并在减压下浓缩。得到呈黄色油状的产物化合物1a-d(1.4g,粗品),其无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS(ESI+):m/z=422.3$(M+H)^+$;RT=0.752min。

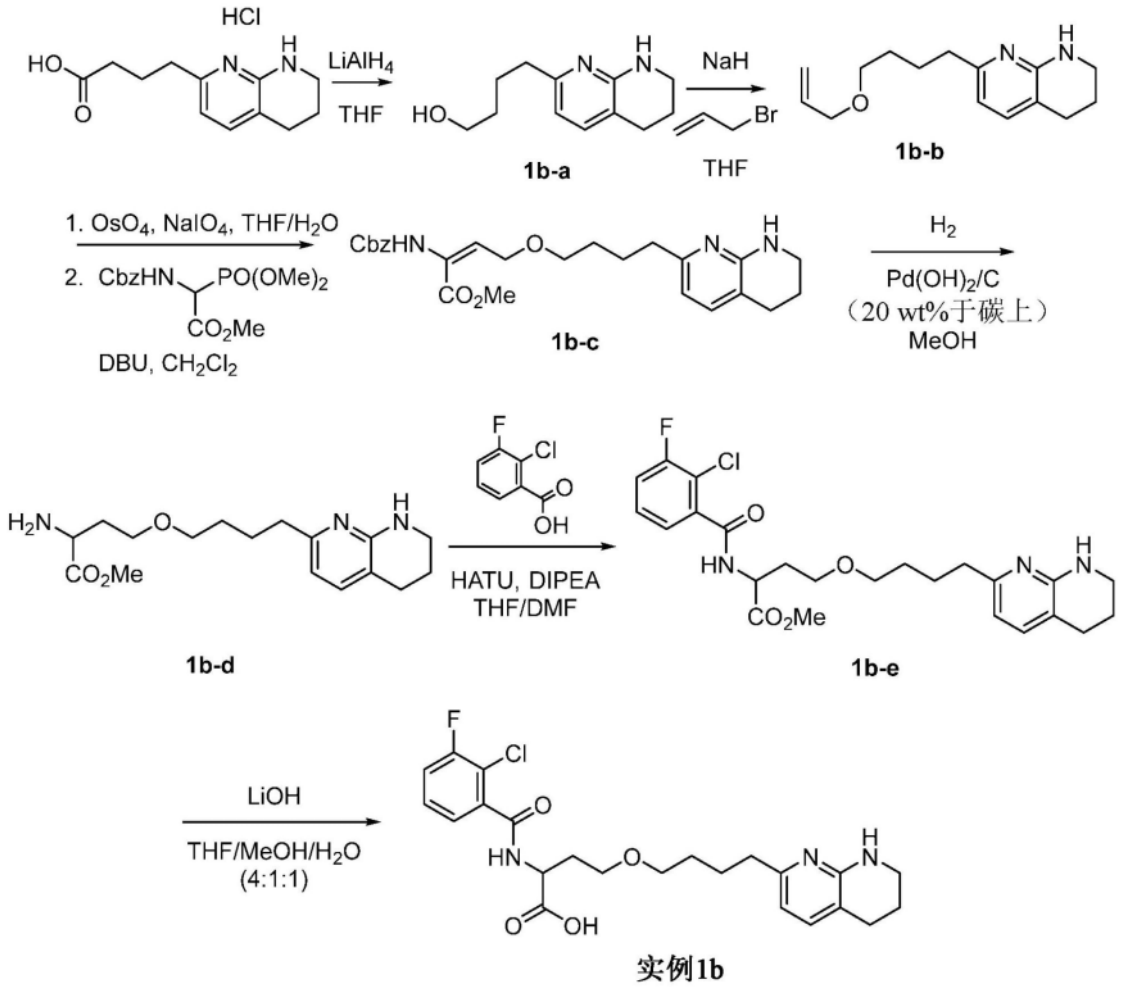
[0765] 化合物1a-e:向2-氯-3-氟-苯甲酸(807.50mg,4.63mmol)于DMF(15mL)中的混合物中添加HOBt(721.25mg,5.34mmol)、EDCI(1.02g,5.34mmol))和DIEA(1.38g,10.68mmol,1.86mL)。接着将化合物1a-d(1.5g,3.56mmol)添加至混合物中。将混合物在20℃下搅拌5小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=0/1,R_f=0.2)表明化合物1a-d已完全消耗。用H_2O(40mL)和EtOAc(3×20mL)萃取混合物。将有机层用盐水和Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(中性条件)纯化,得到呈棕色油状的化合物1a-e(1.3g,2.2mmol,61.69%产率,97.61%纯度)。HPLC纯化条件:柱:Phenomenex Gemini C18 250×50mm×10um;流动相:[水(10mM NH4HCO3)-ACN];B%:40%-70%,20min。LCMS(ESI+):m/z=578.4$(M+H)^+$;RT=1.038min。

[0766] 实例1a:向化合物1a-e(500mg,864.94umol)的混合物中添加HCl(4M,3.24mL,15当量)。将混合物在70℃下搅拌10小时。LCMS表明检测到所需的$M+H^+$。将混合物直接冷冻干燥,得到实例1a(304.47mg,587.12umol,67.88%产率,96.492%纯度,HCl),其无需任何进一步纯化即可递送。LCMS(ESI+):m/z=464.1$(M+H)^+$,RT=2.450min;HPLC纯度:96.492%,RT=6.566min;手性SFC纯度:52.72%,ee值:0%,RT=3.447min。

[0767] ^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δppm 7.57(d,J=7.28Hz,1H)7.32-7.47(m,3H)6.65(d,J=7.28Hz,1H)3.54-3.64(m,3H)3.43-3.50(m,3H)2.80(t,J=6.28Hz,2H)2.70-2.77(m,2H)2.29(ddt,J=14.08,9.40,4.80,4.80Hz,1H)1.62-2.00(m,8H)。

[0768] 实例1b

[0769]



实例1b

[0770] 化合物1b-a:向4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁酸盐酸盐(1.23g,4.79mmol,1.0当量)于THF中的悬浮液中逐滴添加LiAlH4(1.0M于THF中,10.6mL,10.6mmol),并将所得混合物回流过夜。接着将混合物在冰浴中冷却,并向其中缓慢添加H2O(400μL),接着添加1.0M NaOH水溶液(400μL),接着再添加H2O(400μL),且搅拌15分钟,并接着添加大量过量的MgSO4并再搅拌30分钟。过滤所得有机混合物,并接着真空浓缩,得到化合物1b-a。

[0771] 化合物1b-b:在0℃下,向NaH(60wt%分散于矿物油中,238mg,5.96mmol)于THF(8.2mL)中的搅拌悬浮液中添加1b-a(820mg,3.98mmol)于THF(4.1mL)中的溶液。添加完成后,移去冰浴,并将所得混合物在室温下搅拌30分钟,此时逐滴添加烯丙基溴(400μL,4.62mmol)。将悬浮液在室温下再搅拌6小时,并接着小心地用H2O和EtOAc稀释。分离各层,并用EtOAc萃取水层。将合并的有机萃取物经MgSO4干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化,得到化合物1b-b。

[0772] 化合物1b-c:在室温下,向1b-b(582mg,2.36mmol)于3:1THF/H_2O(6mL)中的溶液中添加NaIO4(2.02g,9.44mmol),随后添加OsO4(2.5wt%于t-BuOH中,480μL,0.05mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌5小时,并接着用1:1饱和NaHCO3水溶液/饱和Na2S2O3水溶液和EtOAc稀释,并接着在室温下搅拌1小时。通过小硅藻土垫过滤两相混合物,并接着分离各层。用DCM萃取水层,并将合并的有机萃取物经MgSO4干燥,过滤并真空浓缩,得到粗残余物,其无需进一步纯化即可使用。

[0773] 在室温下,向先前反应所得的粗残余物(586mg,2.36mmol)于CH2Cl2(6mL)中的溶

液中添加2-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(860mg,2.60mmol),随后添加DBU(391μL,2.60mmol)并在室温下搅拌30分钟。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液稀释并在室温下搅拌5分钟。分离各层,并用EtOAc萃取水层。将合并的有机萃取物经MgSO4干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化,得到化合物1b-c。

[0774] 化合物1b-d:将含有1b-c(497mg,1.10mmol)和20wt%Pd(OH)2/碳(100mg)的烧瓶用MeOH(5ml)稀释,并接着抽真空且用H2回填3个循环,并接着在H2气氛下搅拌3小时。通过硅藻土垫过滤所得混合物,并接着真空浓缩,得到化合物1b-d(352mg),其无需进一步纯化即可使用。

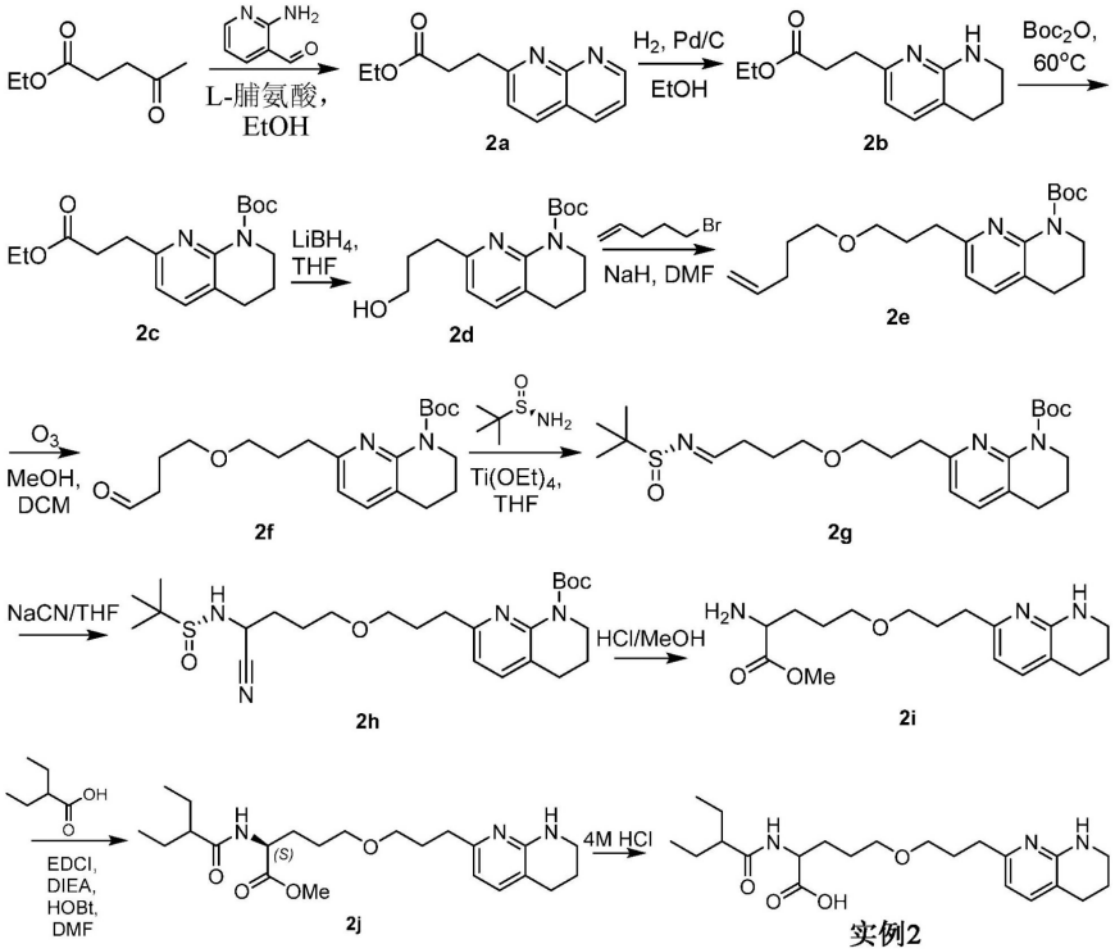
[0775] 化合物1b-e:向含有1b-d(50.0mg,0.15mmol)的烧瓶中装入2-氯-3-氟苯甲酸(40.7mg,0.23mmol),并接着用10:1THF/DMF(2.0mL)稀释。接着向其中添加DIPEA(81μL,0.47mmol),随后添加HATU(89mg,0.23mmol),并在室温下搅拌30分钟,并接着真空浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化,得到化合物1b-e。

[0776] 实例1b:向1b-e(61mg,0.13mmol)于4∶1∶1THF/MeOH/H2O(2.0mL)中的溶液中添加LiOH(9mg,0.39mmol),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。接着将混合物用AcOH中和,并接着通过制备型反相HPLC纯化,得到呈三氟乙酸盐形式的实例1b。LCMS理论值m/z=464.9[M+H]+,实验值:464.9。

[0777] 实例2,化合物8

[0778] 2-(2-乙基丁酰胺基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊酸

[0779]



[0780] 化合物2a:平行两批:向4-氧代戊酸乙酯(50g,346.82mmol,49.50mL)和2-氨基吡

啶-3-甲醛(42.35g,346.82mmol)于EtOH(800mL)中的混合物中添加L-脯氨酸(19.96g,173.41mmol)。将混合物在85℃下回流12小时。LCMS表明反应完成。TLC(石油醚/乙酸乙酯=2:1,R_f=0.31)为产物的斑点。合并混合物并在减压下浓缩。将混合物用H_2O(1000mL)和EtOAc(3×800mL)萃取,用盐水洗涤并用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1:1)纯化,得到呈黄色固体状的化合物2a(60g,240.85mmol,34.72%产率,92.4%纯度)。LCMS(ESI+):m/z=231.1$(M+H)^+$,RT=0.68min。^1H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 9.08(dd,J=4.19,1.98Hz,1H)8.07-8.19(m,2H)7.42-7.48(m,2H)4.12(q,J=7.06Hz,2H)3.32-3.39(m,2H)3.06(t,J=7.28Hz,2H)1.23(t,J=7.17Hz,3H)。

[0781] 化合物2b:平行处理两批:在N_2下,向化合物2a(26g,112.91mmol)于EtOH(300mL)中的溶液中添加Pd/C(3g,10%)。将悬浮液在真空下脱气,并用H_2吹扫若干次。将混合物在H_2(50psi)下在20℃下搅拌10小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=0:1,R_f=0.3)表明化合物5a已完全消耗,并检测到新的斑点。LCMS表明检测到所需的MS。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体状的化合物2b(46g,196.33mmol,86.94%产率)。将粗产物进一步纯化用于下一步骤。LCMS(ESI+):m/z=235.1$(M+H)^+$,RT=0.772min。

[0782] 化合物2c:将化合物2b(46g,196.33mmol)和Boc_2O(100mL)的混合物在40℃下搅拌15小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=2:1,R_f=0.11)表明形成化合物2c。混合物不进行后处理,而是蒸发并施加至硅胶柱上。将粗产物通过柱色谱法纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至5:1)得到呈白色固体状的化合物2c(32g,95.69mmol,48.74%产率)。^1H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 7.33(d,J=7.72Hz,1H)6.88(d,J=7.72Hz,1H)4.17(q,J=7.06Hz,2H)3.76-3.81(m,2H)3.04-3.10(m,2H)2.81-2.86(m,2H)2.76(t,J=6.62Hz,2H)1.95(quin,J=6.34Hz,2H)1.51(s,9H)1.28(t,J=7.06Hz,3H)。

[0783] 化合物2d:在0℃和N_2下,向化合物2c(14g,41.86mmol)于THF(140mL)中的溶液中分若干部分添加$LiBH_4$(1.82g,83.73mmol)。将反应混合物温热至15℃持续1小时。将反应混合物在40℃下搅拌12小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1,R_f=0.61)表明化合物2c已完全消耗。将混合物倒入饱和NH_4Cl溶液(500mL)中,并用EtOAc(3×300mL)萃取。将有机层用盐水和Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0:1)纯化,得到呈白色固体状的化合物2d(18g,61.57mmol,73.53%产率)。^1H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 7.31(d,J=7.72Hz,1H)6.83(d,J=7.72Hz,1H)3.74-3.78(m,2H)3.69(br t,J=5.62Hz,2H)2.88-2.93(m,2H)2.73(t,J=6.50Hz,2H)1.89-1.96(m,4H)1.54(s,9H)。

[0784] 化合物2e:在0℃下,向化合物2d(3g,10.26mmol)于DMF(30mL)中的混合物中添加NaH(2.46g,61.57mmol,60%纯度)。接着将混合物在0℃下搅拌0.5小时。接着在0℃下将5-溴戊-1-烯(6.12g,41.04mmol)添加至混合物中。将混合物温热至15℃持续12小时。LCMS表明检测到所需的MS。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1,R_f=0.18)表明化合物2d已消耗。将混合物倒入NH_4Cl溶液(50mL)中,并用EtOAc(3×30mL)萃取。将有机层用盐水和Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至10:1)纯化,得到呈黄色油状的化合物2e(2.8g,7.77mmol,75.70%产率)。LCMS(ESI+):m/z=361.3$(M+H)^+$;RT:1.016min。^1H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 7.25(d,J=3.09Hz,1H)6.80(d,J=7.72Hz,1H)5.80(ddt,J=17.03,10.31,6.61,6.61Hz,1H)4.92-5.02(m,2H)3.72(d,J=5.95Hz,2H)

3.40-3.44(m,4H)2.69-2.77(m,4H)2.08-2.13(m,2H)1.97-2.02(m,2H)1.88-1.92(m,2H)1.62-1.67(m,2H)1.49(s,9H)。

[0785] 化合物2f:将臭氧在-78℃下鼓入化合物2e(2.8g,7.77mmol)于DCM(20mL)和MeOH(10mL)中的溶液中持续30分钟。在用O_2吹扫过量的O_3之后,在-78℃下添加Me_2S(4.83g,77.67mmol,5.70mL)。将混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS表明检测到所需的MS。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1,R_f=0.6)表明化合物2e已完全消耗。将混合物在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=30:1至8:1)纯化,得到呈棕色油状的化合物2f(1.4g,3.86mmol,49.73%产率)。LCMS(ESI+):m/z=363.3$(M+H)^+$;RT=0.853min。

[0786] 化合物2g:向化合物2f(1.4g,3.86mmol,1当量)于THF(10mL)中的溶液中添加2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(514.95mg,4.25mmol)和四乙氧基钛(2.64g,11.59mmol,2.40mL)。将混合物在50℃下搅拌12小时。LCMS表明所需的MS。将混合物在减压下浓缩,得到呈棕色油状的化合物2g(1.7g,粗品)。粗产物无需纯化直接用于下一步骤。LCMS(ESI+):m/z=466.3$(M+H)^+$,RT:0.991min。

[0787] 化合物2h:向化合物2g(1.7g,3.65mmol)于干燥THF(20mL)中的混合物中添加NaCN(536.75mg,10.95mmol)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将NaCN(536.75mg,10.95mmol)和i-PrOH(658.19mg,10.95mmol,838.46uL)添加至混合物中并在55℃下搅拌16小时。LCMS表明检测到所需的M+H。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1,R_f=0.72)表明化合物2g已消耗。用H_2O(50mL)和EtOAc(3×30mL)萃取混合物。将有机层用盐水和Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。用NaClO溶液淬灭H_2O层。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10:1至1:1)纯化,得到呈黄色油状的化合物2h(450mg,850.45umol,23.29%产率)。LCMS(ESI+):m/z=493.4$(M+H)^+$,RT=0.958min。

[0788] 化合物2i:在50℃下,将化合物2h(450mg,913.38umol)于HCl/MeOH(5mL)中的混合物搅拌16小时。LCMS表明检测到所需的MS。将混合物在减压下浓缩以得到呈棕色油状的粗化合物2i(360mg,粗品),其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。LCMS(ESI+):m/z=322.3$(M+H)^+$,RT=0.628min。

[0789] 化合物2j:向2-乙基丁酸(79.53mg,684.7umol,86.26uL)于DMF(3mL)中的混合物中添加HOBt(92.52mg,684.70umol)、EDCI(131.26mg,684.7umol)和DIEA(176.98)mg,1.37mmol,238.52uL)。接着将化合物2i(180mg,456.46umol)添加至混合物中。将混合物在15℃下搅拌10小时。LCMS表明检测到所需的MS。用H_2O(20mL)和EtOAc(3×10mL)萃取混合物。将有机层用盐水和Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(SiO_2,乙酸乙酯/MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色油状的化合物2j(65mg,154.93umol,33.94%产率)。LCMS(ESI+):m/z=419.56$(M+H)^+$,RT=0.855min。

[0790] 实例2:向化合物2j(65mg,154.92umol)的混合物中添加HCl(4M,193.66uL)。将混合物在70℃下搅拌12小时。LCMS表明检测到所需的MS。将混合物在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(TFA条件)纯化,得到呈无色油状的实例2(40mg,76.13umol,49.14%产率,98.887%纯度,TFA)。

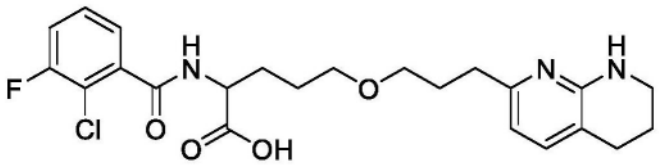
[0791] HPLC纯化条件:柱:Luna C18 100×30 5u;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:1%-40%,5min。

[0792] ^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δppm 7.59(d,J=7.50Hz,1H)6.64(d,J=7.28Hz,1H)

4.46(dd,J＝9.26,4.85Hz,1H)3.44-3.53(m,6H)2.78-2.85(m,4H)2.14(tt,J＝9.59,4.96Hz,1H)1.91-1.98(m,5H)1.44-1.75(m,7H)0.87-0.95(m,6H);LCMS(ESI+):m/z＝406.2(M+H)$^+$,RT＝2.336min;HPLC纯度:98.887%,RT＝6.242min;手性SFC纯度:52.72%,ee值:5.44%,RT＝2.013min。

[0793] 实例3,化合物9

[0794] 2-(2-氯-3-氟苯甲酰胺基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊酸

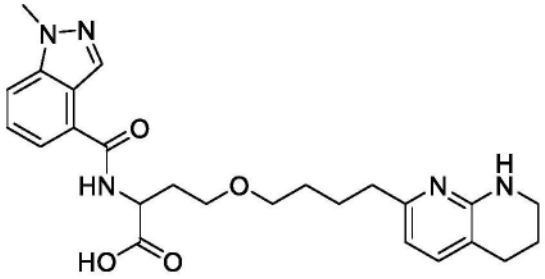
[0795] 

[0796] 通过与制备实例2相同的程序制备实例3,不同之处在于在与中间体2i的反应中酸用2-氯-3-氟苯甲酸代替。

[0797] HPLC纯化条件:柱:Phenomenex Synergi C18 100*21.2mm*4um;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:15%-45%,10min

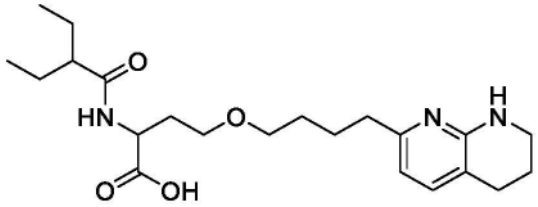
[0798] ^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δppm 7.57(d,J＝7.50Hz,1H)7.30-7.43(m,3H)6.63(d,J＝7.28Hz,1H)4.63(dd,J＝9.26,4.85Hz,1H)3.47-3.52(m,6H)2.78-2.83(m,4H)2.01-2.09(m,1H)1.92-1.97(m,4H)1.71-1.87(m,3H);HPLC纯度:99.041%,RT:6.480min;LCMS(ESI+):m/z＝464.1(M+H)$^+$,RT＝2.399min;手性SFC纯度:52.42%。ee值:4.84%,RT＝3.870min。

[0799] 实例4,化合物2

[0800] 

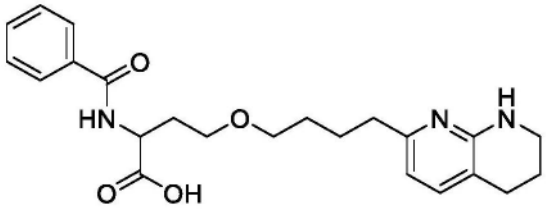
[0801] N-(1-甲基-1H-吲唑-4-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案C,使用通用程序I与1-甲基-1H-吲唑-4-羧酸制备。LCMS理论值m/z＝466.2。[M+H]+,实验值466.2。

[0802] 实例5,化合物3

[0803] 

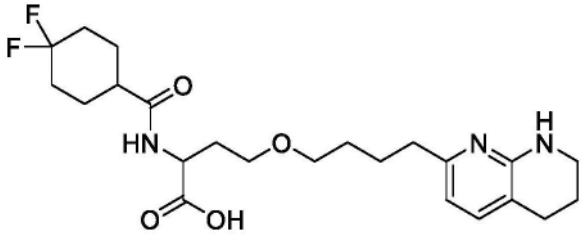
[0804] N-(2-乙基丁酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案C,使用通用程序I与2-乙基丁酸制备。LCMS理论值m/z＝406.3[M+H]+,实验值:406.3。

[0805] 实例6,化合物4

[0806] 

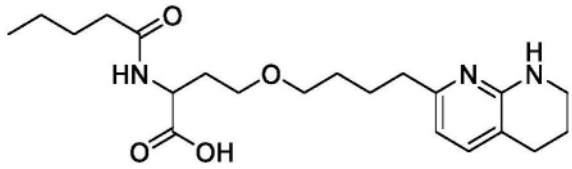
[0807] N-苯甲酰基-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案C,使用通用程序I与苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝412.2[M+H]+,实验值:412.2。

[0808] 实例7,化合物5

[0809] 

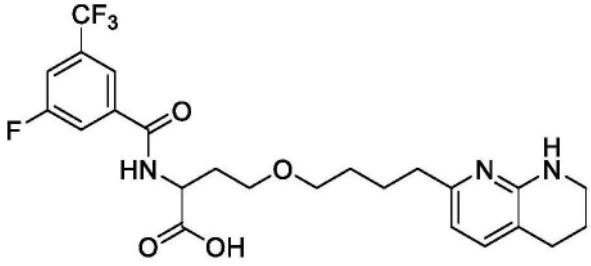
[0810] N-(4,4-二氟环己烷-1-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案C,使用通用程序I与4,4-二氟环己烷-1-羧酸制备。LCMS理论值m/z＝454.3[M+H]+,实验值:454.3。

[0811] 实例8,化合物6

[0812] 

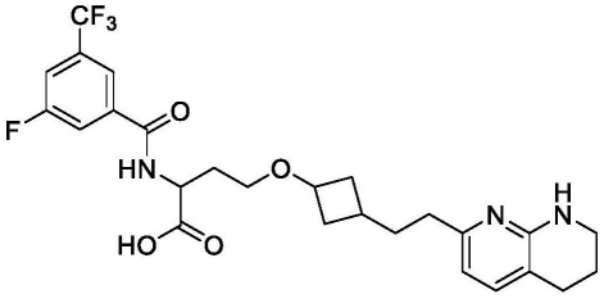
[0813] N-戊酰基-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案C,使用通用程序I与丁酸制备。LCMS理论值m/z＝392.3[M+H]+,实验值:392.3。

[0814] 实例9,化合物7

[0815] 

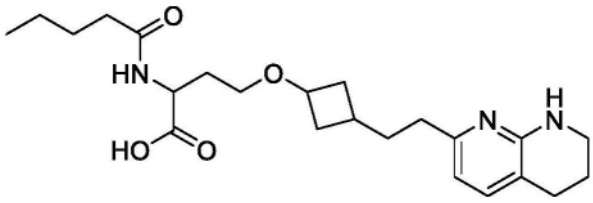
[0816] N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸根据通用方案C,使用通用程序I与3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝498.2[M+H]+,实验值:498.2。

[0817] 实例10,化合物15

[0818] 

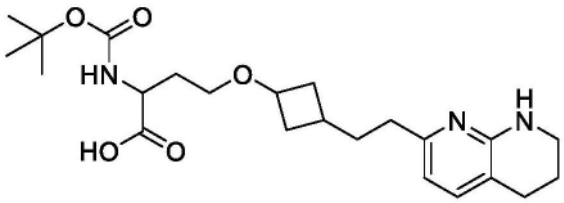
[0819] N-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案H,使用通用程序I与3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝524.2[M+H]+,实验值524.3。

[0820] 实例11,化合物18

[0821] 

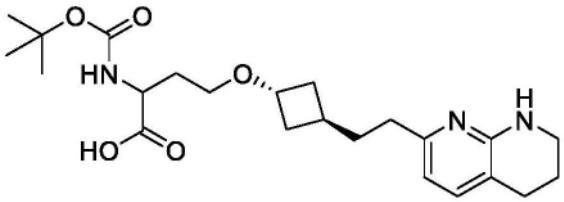
[0822] N-戊酰基-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案H,使用通用程序I与戊酸制备。LCMS理论值m/z＝418.3[M+H]+,实验值418.3。

[0823] 实例12,化合物19

[0824] 

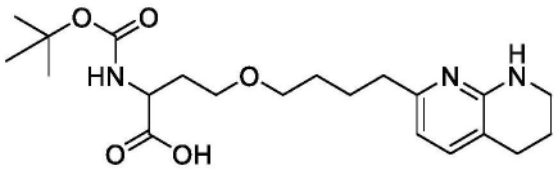
[0825] N-(叔丁氧基羰基)-O-(3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案H通过中间体13H,随后根据通用程序N制备。LCMS理论值m/z＝434.3[M+H]+,实验值434.3。

[0826] 实例12A,化合物19

[0827] 

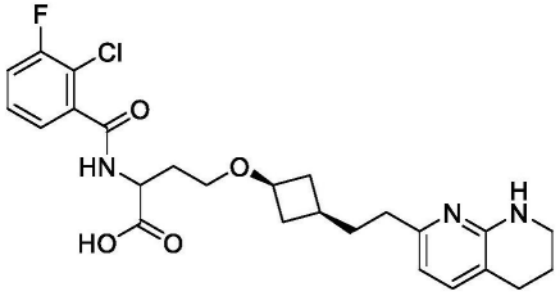
[0828] N-(叔丁氧基羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A通过中间体13A,随后根据通用程序N制备。LCMS理论值m/z＝434.3[M+H]+,实验值434.3。

[0829] 实例13,化合物22

[0830] 

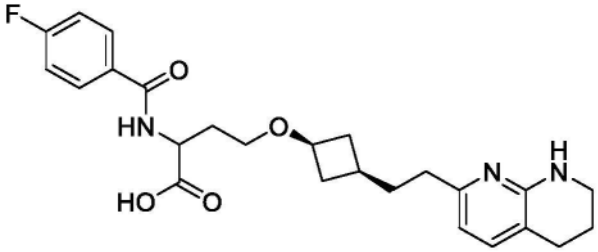
[0831] N-(叔丁氧基羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案C通过中间体7C,随后根据通用程序N制备。LCMS理论值m/z＝408.2[M+H]+,实验值:408.2。

[0832] 实例14,化合物14

[0833] 

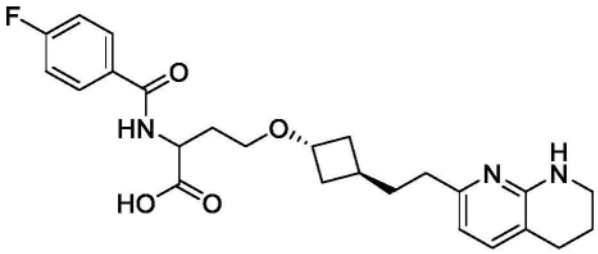
[0834] N-(2-氯-3-氟苯甲酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案B,使用通用程序I与2-氯-3-氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝490.2[M+H]+,实验值490.2。

[0835] 实例15,化合物24

[0836] 

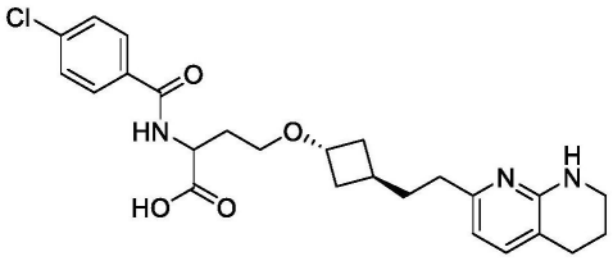
[0837] N-(4-氟苯甲酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案B,使用通用程序I与4-氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝456.2[M+H]+,实验值456.2。

[0838] 实例16,化合物24

[0839] 

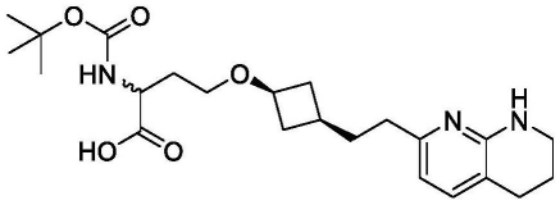
[0840] N-(4-氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与4-氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝456.2[M+H]+,实验值456.2。

[0841] 实例17,化合物25

[0842] 

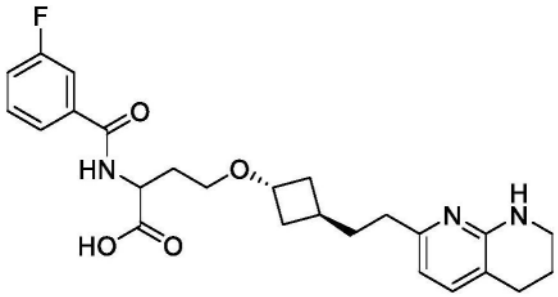
[0843] N-(4-氯苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与4-氯苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝472.2[M+H]+,实验值472.2。

[0844] 实例18,化合物19

[0845] 

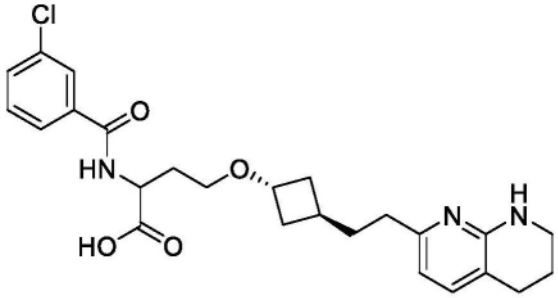
[0846] N-(叔丁氧基羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用程序N中使用异构体E2。LCMS理论值m/z＝434.3[M+H]+,实验值434.3。

[0847] 实例19,化合物26

[0848] 

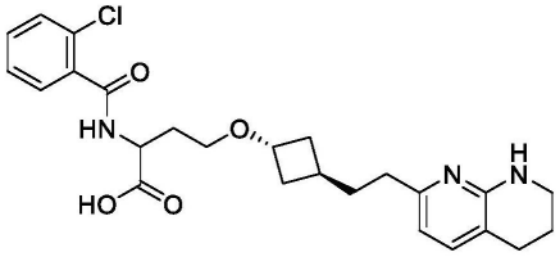
[0849] N-(3-氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与3-氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝456.2[M+H]+,实验值456.2。

[0850] 实例20,化合物27

[0851] 

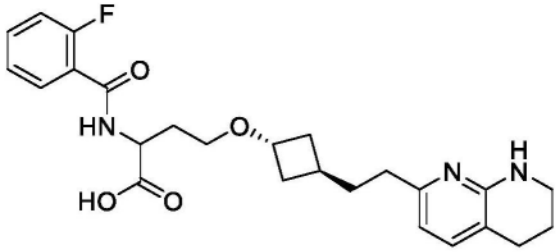
[0852] N-(3-氯苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与3-氯苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝472.2[M+H]+,实验值472.2。

[0853] 实例21,化合物28

[0854] 

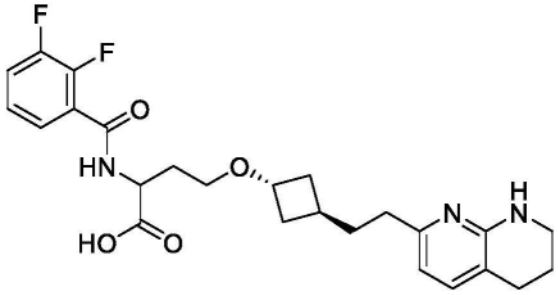
[0855] N-(2-氯苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与2-氯苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝472.2[M+H]+,实验值472.2。

[0856] 实例22,化合物29

[0857] 

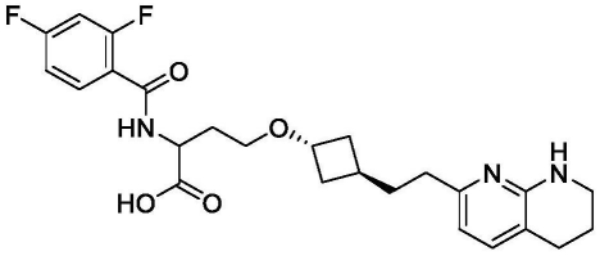
[0858] N-(2-氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与2-氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝456.2[M+H]+,实验值456.2。

[0859] 实例23,化合物30

[0860] 

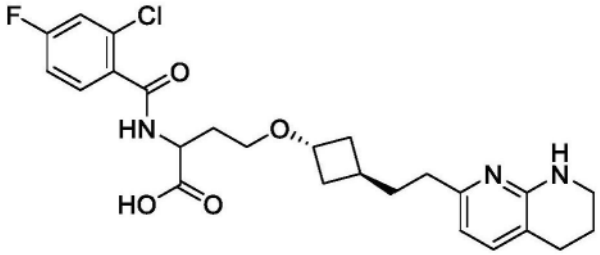
[0861] N-(2,3-二氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与2,3-二氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝474.2[M+H]+,实验值474.2。

[0862] 实例24,化合物31

[0863] 

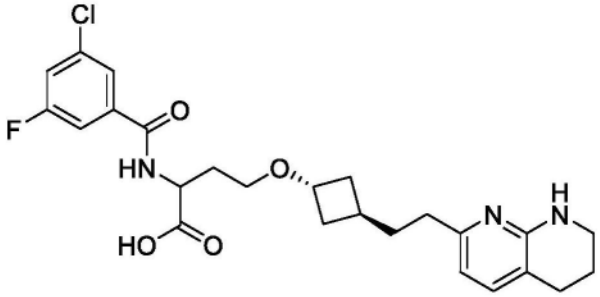
[0864] N-(2,4-二氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与2,4-二氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝474.2[M+H]+,实验值474.2。

[0865] 实例25,化合物32

[0866] 

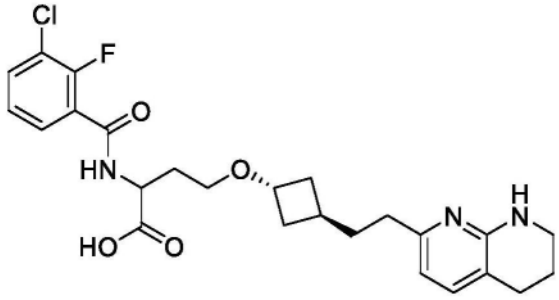
[0867] N-(2-氯-4-氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与2-氯-4-二氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝490.2[M+H]+,实验值490.2。

[0868] 实例26,化合物33

[0869] 

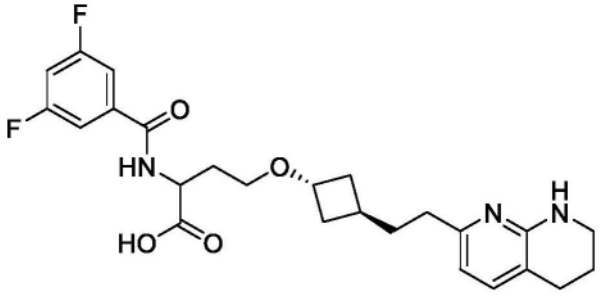
[0870] N-(3-氯-5-氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与3-氯-5-氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝490.2[M+H]+,实验值490.2。

[0871] 实例27,化合物34

[0872] 

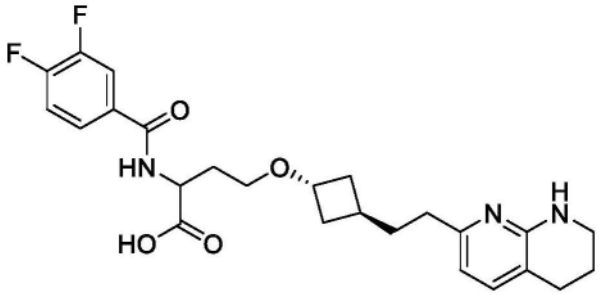
[0873] N-(3-氯-2-氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与3-氯-2-氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝490.2[M+H]+,实验值490.2。

[0874] 实例28,化合物35

[0875] 

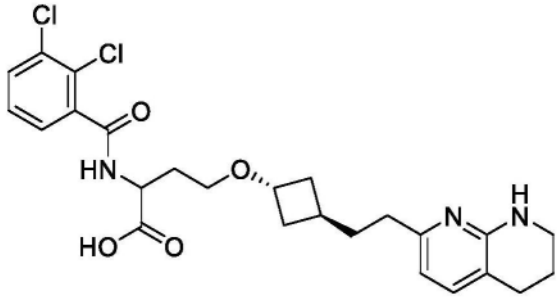
[0876] N-(3,5-二氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与3,5-二氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝474.2[M+H]+,实验值474.2。

[0877] 实例29,化合物36

[0878] 

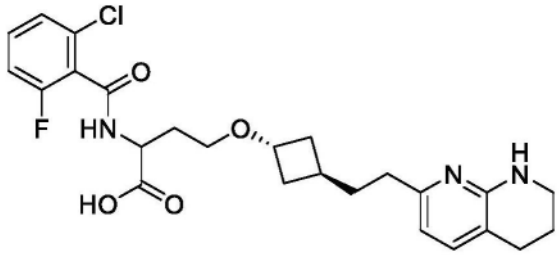
[0879] N-(3,4-二氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与3,4-二氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝474.2[M+H]+,实验值474.2。

[0880] 实例30,化合物37

[0881] 

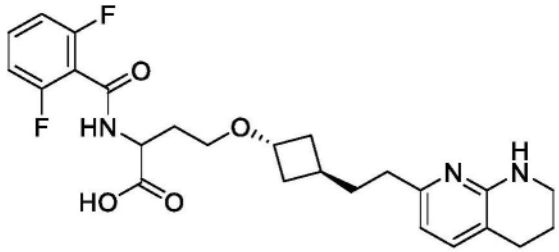
[0882] N-(2,3-二氯苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与2,3-二氯苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝506.2[M+H]+,实验值506.2。

[0883] 实例31,化合物38

[0884] 

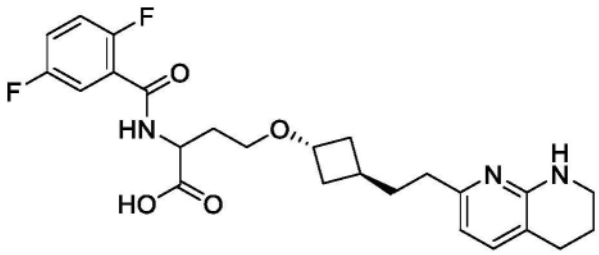
[0885] N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与2-氯-5-氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝490.2[M+H]+,实验值490.2。

[0886] 实例32,化合物39

[0887] 

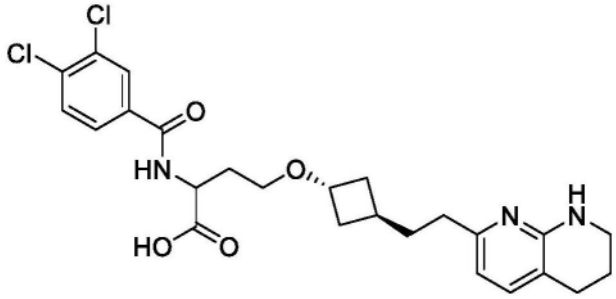
[0888] N-(2,6-二氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与2,6-二氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝474.2[M+H]+,实验值474.2。

[0889] 实例33,化合物40

[0890] 

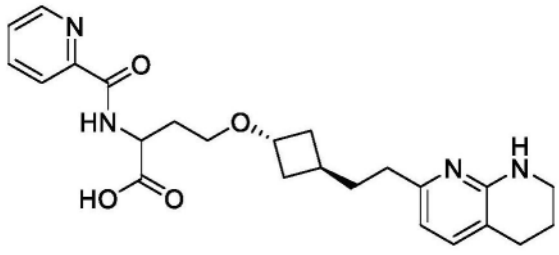
[0891] N-(2,5-二氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与2,5-二氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝474.2[M+H]+,实验值474.2。

[0892] 实例34,化合物41

[0893] 

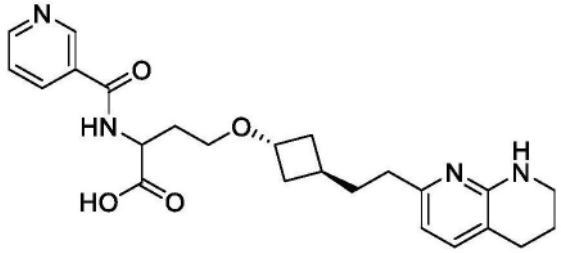
[0894] N-(3,4-二氯苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与3,4-二氯苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝506.2[M+H]+,实验值506.2。

[0895] 实例35,化合物42

[0896] 

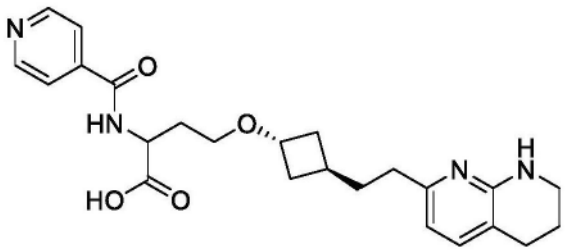
[0897] N-吡啶甲酰基-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与吡啶甲酸制备。LCMS理论值m/z＝439.2[M+H]+,实验值439.2。

[0898] 实例36,化合物43

[0899] 

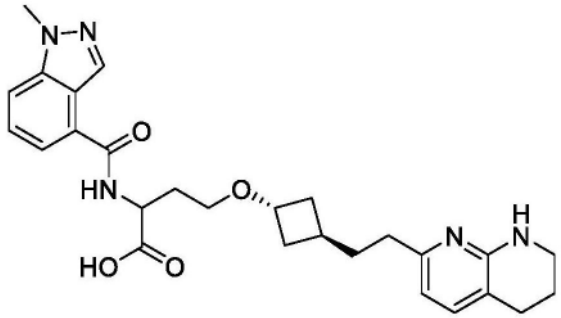
[0900] N-烟酰基-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与烟酸一起制备。LCMS理论值m/z＝439.2[M+H]+,实验值439.3。

[0901] 实例37,化合物44

[0902] 

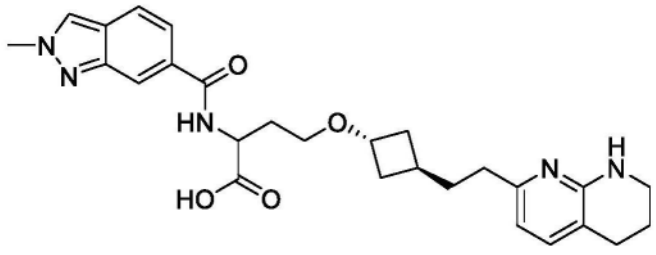
[0903] N-异烟酰基-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与异烟酸制备。LCMS理论值m/z＝439.2[M+H]+,实验值439.3。

[0904] 实例38,化合物45

[0905] 

[0906] N-(1-甲基-1H-吲唑-4-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与1-甲基-1H-吲唑-4-羧酸制备。LCMS理论值m/z＝492.3[M+H]+,实验值492.3。

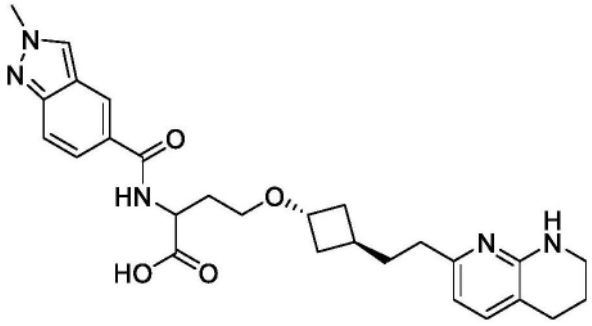
[0907] 实例39,化合物46

[0908] 

[0909] N-(2-甲基-2H-吲唑-6-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与2-甲基-2H-吲唑-6-羧酸制备。

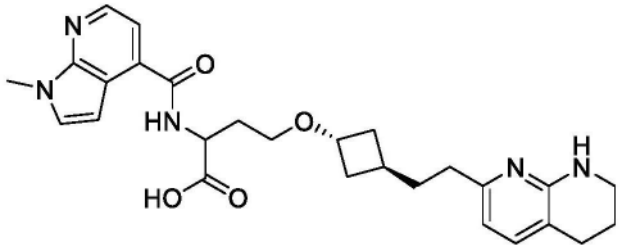
LCMS理论值m/z＝492.3[M+H]+,实验值492.3。

[0910] 实例40,化合物47

[0911] 

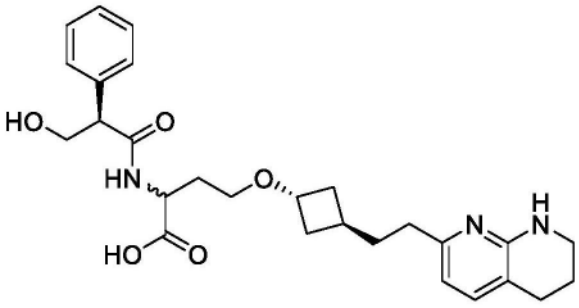
[0912] N-(2-甲基-2H-吲唑-5-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与2-甲基-2H-吲唑-5-羧酸制备。LCMS理论值m/z＝492.3[M+H]+,实验值492.3。

[0913] 实例41,化合物48

[0914] 

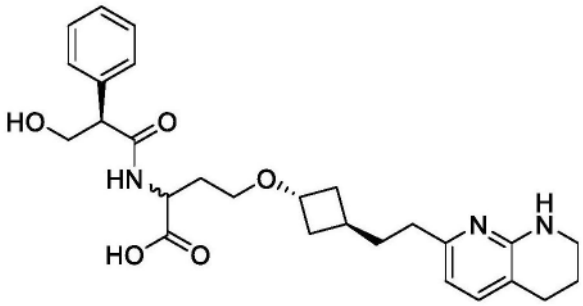
[0915] N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸制备。LCMS理论值m/z＝492.3[M+H]+,实验值492.3。

[0916] 实例42,化合物49

[0917] 

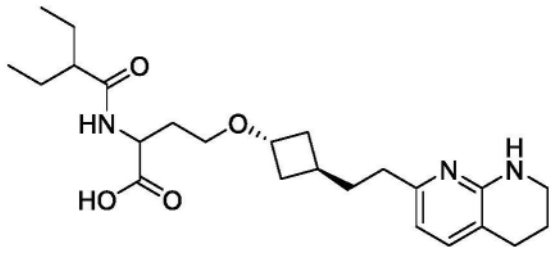
[0918] N-((R)-3-羟基-2-苯基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与(R)-3-羟基-2-苯基丙酸和使用通用程序N,随后通过制备型HPLC来制备,得到两个非对映异构体的第一洗脱,为单一立体异构体。氨基酸立体化学为未分配的。LCMS理论值m/z＝482.3[M+H]+,实验值482.3。

[0919] 实例43,化合物49

[0920] 

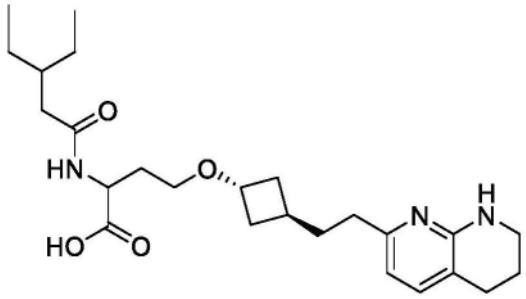
[0921] N-((R)-3-羟基-2-苯基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与(R)-3-羟基-2-苯基丙酸和使用通用程序N,随后通过制备型HPLC来制备,得到两个非对映异构体的第二洗脱,为单一立体异构体。氨基酸立体化学为未分配的。LCMS理论值m/z＝482.3[M+H]+,实验值482.3。

[0922] 实例44,化合物50

[0923] 

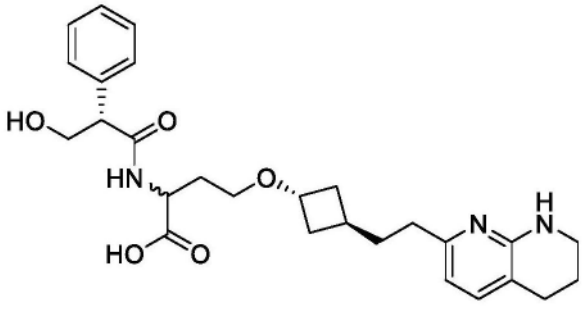
[0924] N-(2-乙基丁酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与2-乙基丁酸制备。LCMS理论值m/z＝432.3[M+H]+,实验值432.3。

[0925] 实例45,化合物51

[0926] 

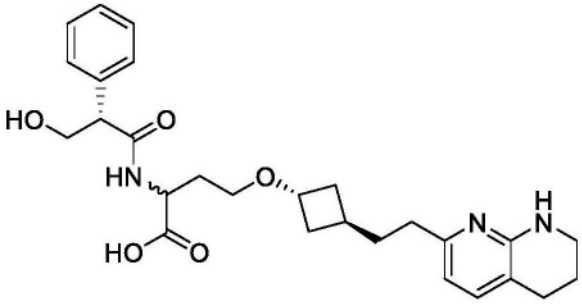
[0927] N-(3-乙基戊酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与3-乙基戊酸制备。LCMS理论值m/z＝446.3[M+H]+,实验值446.3。

[0928] 实例46,化合物49

[0929] 

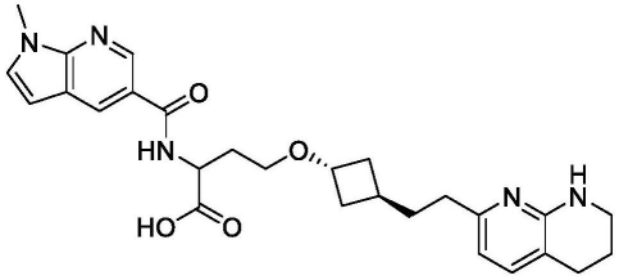
[0930] N-((S)-3-羟基-2-苯基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与(S)-3-羟基-2-苯基丙酸和使用通用程序N,随后通过制备型HPLC来制备,得到两个非对映异构体的第一洗脱,为单一立体异构体。氨基酸立体化学为未分配的。LCMS理论值m/z＝482.3[M+H]+,实验值482.3。

[0931] 实例47,化合物49

[0932] 

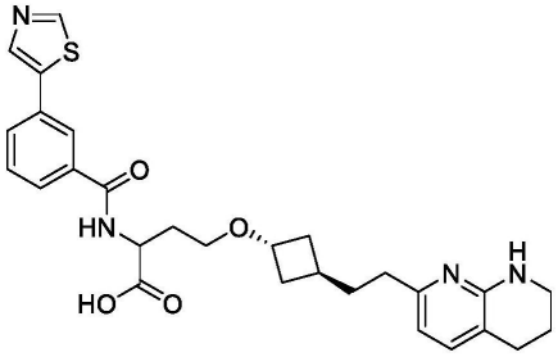
[0933] N-((S)-3-羟基-2-苯基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与(S)-3-羟基-2-苯基丙酸和使用通用程序N,随后通过制备型HPLC来制备,得到两个非对映异构体的第二洗脱,为单一立体异构体。氨基酸立体化学为未分配的。LCMS理论值m/z＝482.3[M+H]+,实验值482.3。

[0934] 实例48,化合物52

[0935] 

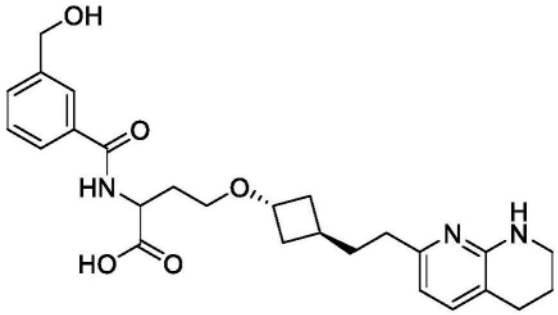
[0936] N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5羧酸制备。LCMS理论值m/z＝492.3[M+H]+,实验值492.3。

[0937] 实例49,化合物53

[0938] 

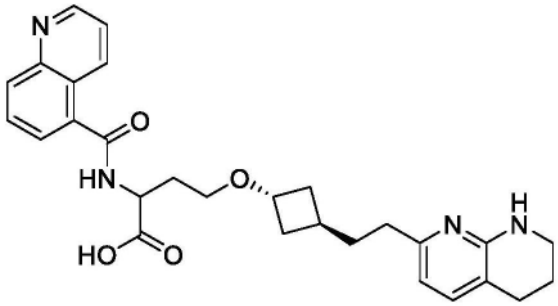
[0939] O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(3-(噻唑-5-基)苯甲酰基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与3-(噻唑-5-基)苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝521.2[M+H]+,实验值521.2。

[0940] 实例50,化合物54

[0941] 

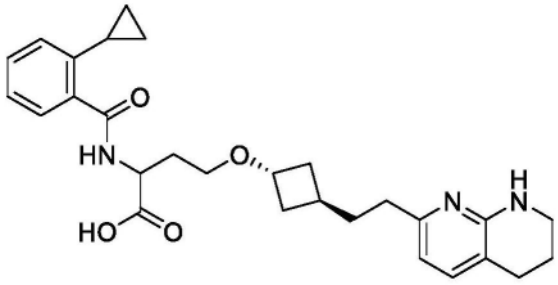
[0942] N-(3-(羟甲基)苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与3-(羟甲基)苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝468.2。[M+H]+,实验值468.3。

[0943] 实例51,化合物55

[0944] 

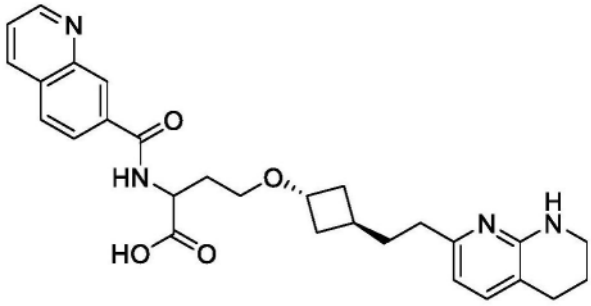
[0945] N-(喹啉-5-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与喹啉-5-羧酸制备。LCMS理论值m/z＝489.2。[M+H]+,实验值489.3。

[0946] 实例52,化合物56

[0947] 

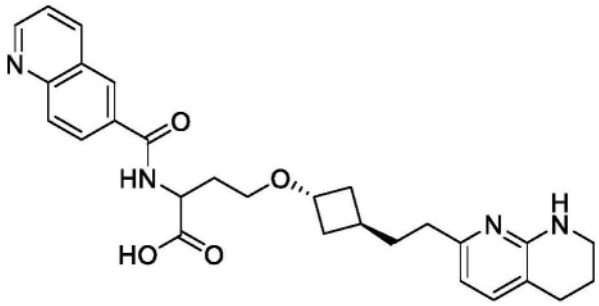
[0948] N-(2-环丙基苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与2-环丙基苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝478.3。[M+H]+,实验值478.3。

[0949] 实例53,化合物57

[0950] 

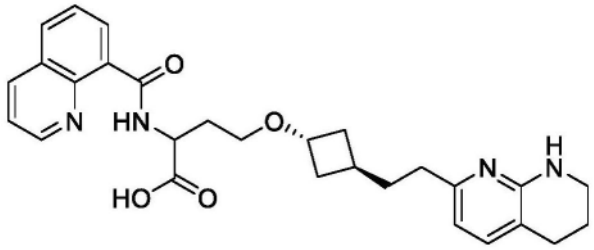
[0951] N-(喹啉-7-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与喹啉-7-羧酸制备。LCMS理论值m/z＝489.2。[M+H]+,实验值489.3。

[0952] 实例54,化合物58

[0953] 

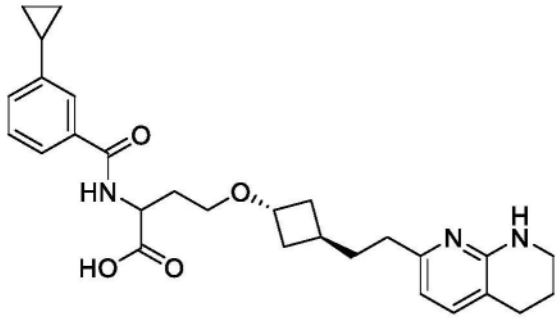
[0954] N-(喹啉-6-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与喹啉-6-羧酸制备。LCMS理论值m/z＝489.2。[M+H]+,实验值489.3。

[0955] 实例55,化合物59

[0956] 

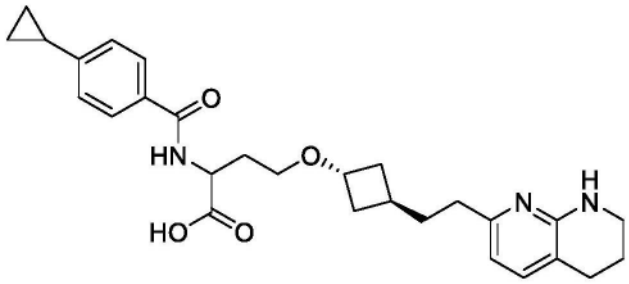
[0957] N-(喹啉-8-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与喹啉-8-羧酸制备。LCMS理论值m/z＝489.2。[M+H]+,实验值489.3。

[0958] 实例56,化合物60

[0959] 

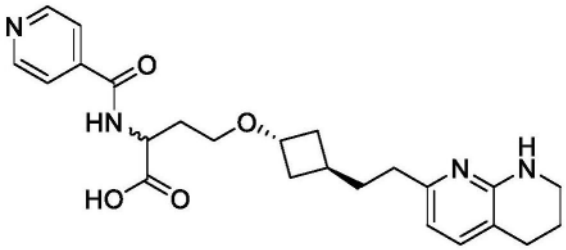
[0960] N-(3-环丙基苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与3-环丙基苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝478.3。[M+H]+,实验值478.3。

[0961] 实例57,化合物61

[0962] 

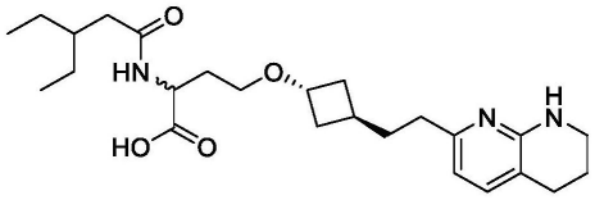
[0963] N-(4-环丙基苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与4-环丙基苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝478.3。[M+H]+,实验值478.3。

[0964] 实例58,化合物44

[0965] 

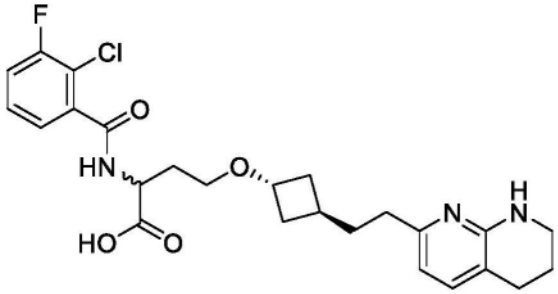
[0966] N-异烟酰基-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D1与异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝439.2。[M+H]+,实验值439.3。

[0967] 实例59,化合物51

[0968] 

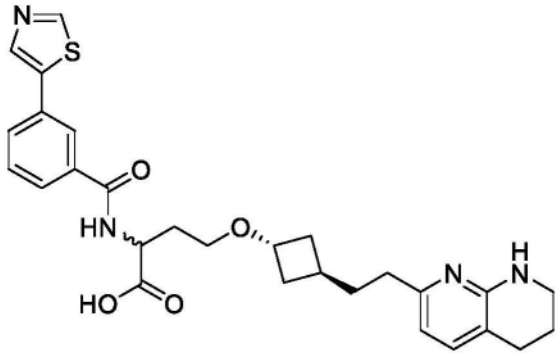
[0969] N-(3-乙基戊酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D1与3-乙基戊酸一起采用。LCMS理论值m/z＝446.3。[M+H]+,实验值446.3。

[0970] 实例60,化合物14

[0971] 

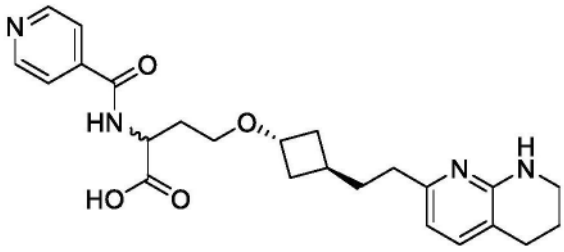
[0972] N-(2-氯-3-氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D1与2-氯-3-氟苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝490.2。[M+H]+,实验值490.2。

[0973] 实例61,化合物53

[0974] 

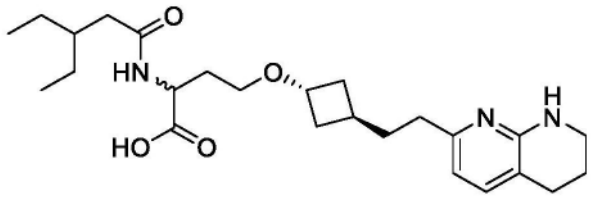
[0975] O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(3-(噻唑-5-基)苯甲酰基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D1与3-(噻唑-5-基)苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝521.2。[M+H]+,实验值521.2

[0976] 实例62,化合物44

[0977] 

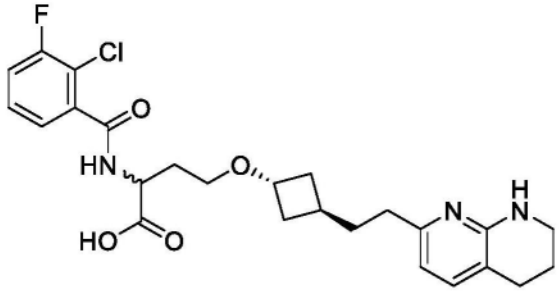
[0978] N-异烟酰基-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝439.2。[M+H]+,实验值439.3。

[0979] 实例63,化合物51

[0980] 

[0981] N-(3-乙基戊酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3-乙基戊酸一起采用。LCMS理论值m/z＝446.3。[M+H]+,实验值446.3。

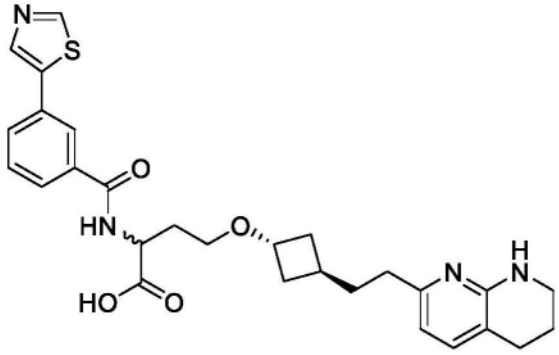
[0982] 实例64,化合物14

[0983] 

[0984] N-(2-氯-3-氟苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2在通用方案D-2中使用通用程序I与2-氯-3-氟苯甲酸一起采

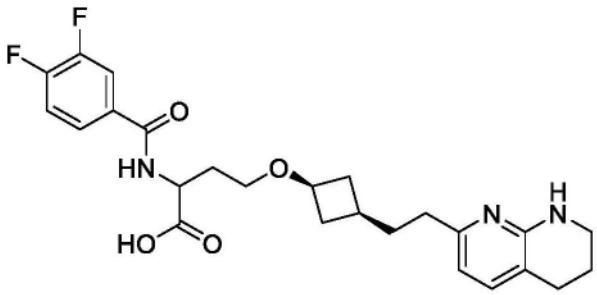
用。LCMS理论值m/z＝490.2。[M+H]+,实验值490.2。

[0985] 实例65,化合物53

[0986] 

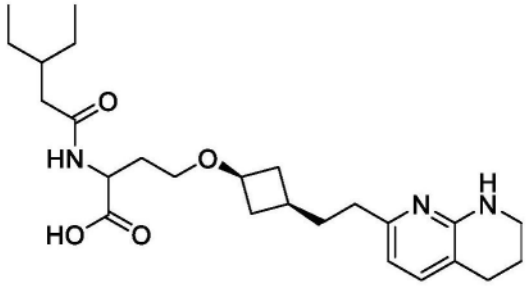
[0987] O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(3-(噻唑-5-基)苯甲酰基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3-(噻唑-5-基)苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝521.2。[M+H]+,实验值521.2。

[0988] 实例66,化合物36

[0989] 

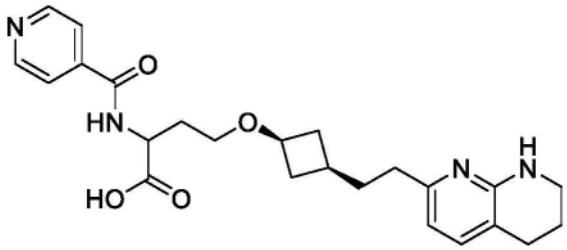
[0990] N-(3,4-二氟苯甲酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案B,使用通用程序I与3,4-二氟苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝474.2。[M+H]+,实验值474.2。

[0991] 实例67,化合物51

[0992] 

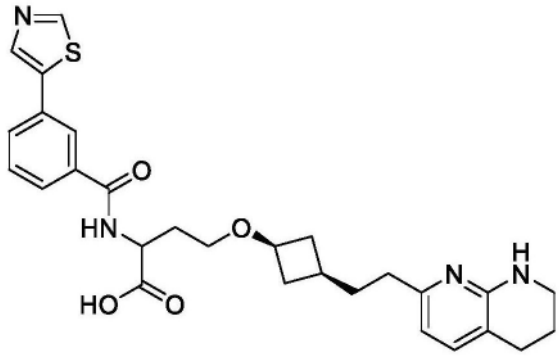
[0993] N-(3-乙基戊酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案B,使用通用程序I与3-乙基戊酸制备。LCMS理论值m/z＝446.3。[M+H]+,实验值446.3。

[0994] 实例68,化合物44

[0995] 

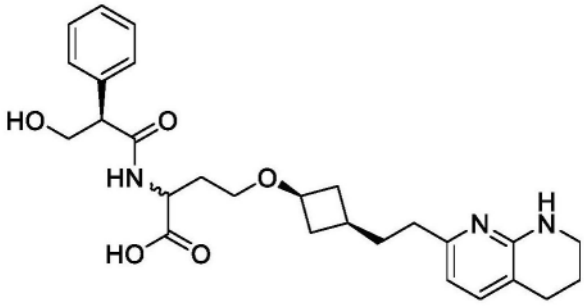
[0996] N-异烟酰基-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案B,使用通用程序I与异烟酸制备。LCMS理论值m/z＝439.2。[M+H]+,实验值439.2。

[0997] 实例69,化合物53

[0998] 

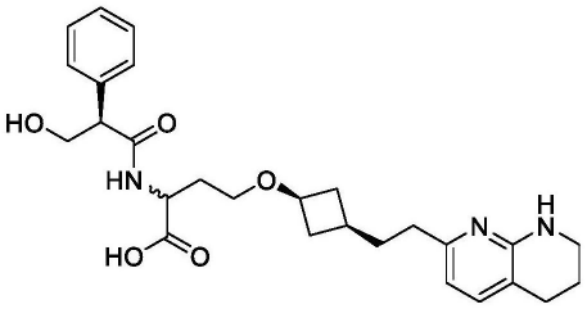
[0999] O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(3-(噻唑-5-基)苯甲酰基)高丝氨酸.根据通用方案B,使用通用程序I与3-(噻唑-5-基)苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝521.2。[M+H]+,实验值521.2。

[1000] 实例70,化合物49

[1001] 

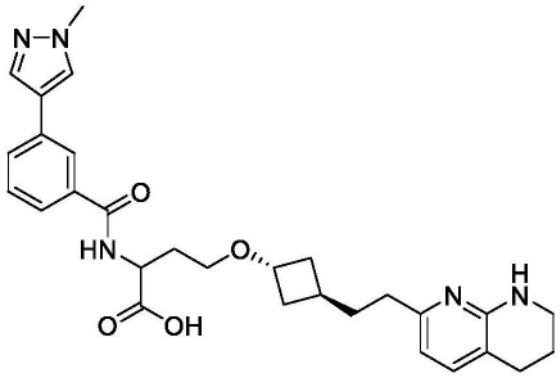
[1002] N-((R)-3-羟基-2-苯基丙酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案B使用通用程序I与(R)-3-羟基-2-苯基丙酸和使用通用程序N来制备,得到标题化合物,为第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝482.3。[M+H]+,实验值482.3。

[1003] 实例71,化合物49

[1004] 

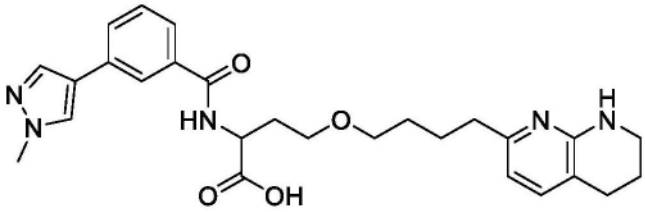
[1005] N-((R)-3-羟基-2-苯基丙酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案B使用通用程序I与(R)-3-羟基-2-苯基丙酸和使用通用程序N来制备,得到标题化合物,为第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝482.3。[M+H]+,实验值482.3。

[1006] 实例72,化合物62

[1007] 

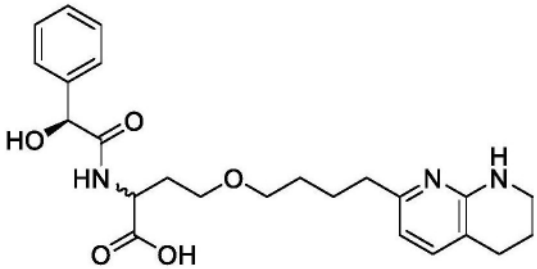
[1008] N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基)-O-(反式-3-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序I与3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝518.2。[M+H]+,实验值518.2。

[1009] 实例73,化合物63

[1010] 

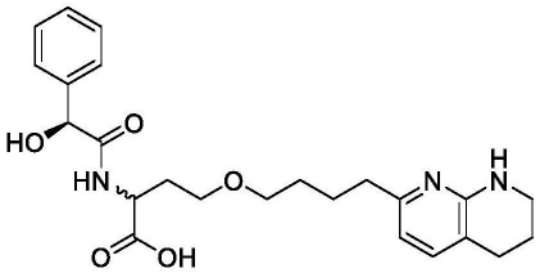
[1011] N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案C,使用通用程序I与3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝492.3。[M+H]+,实验值492.3。

[1012] 实例74,化合物64

[1013] 

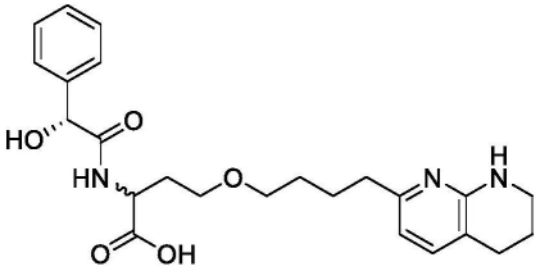
[1014] N-((S)-2-羟基-2-苯基乙酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案C使用通用程序I与(S)-2-羟基-2-苯基乙酸和使用通用程序N来制备,得到标题化合物,为第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝442.2。[M+H]+,实验值442.2。

[1015] 实例75,化合物64

[1016] 

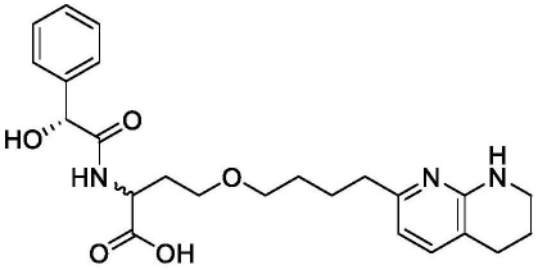
[1017] N-((S)-2-羟基-2-苯基乙酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案C使用通用程序I与(S)-2-羟基-2-苯基乙酸和使用通用程序N来制备,得到标题化合物,为第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝442.2。[M+H]+,实验值442.2。

[1018] 实例76,化合物64

[1019] 

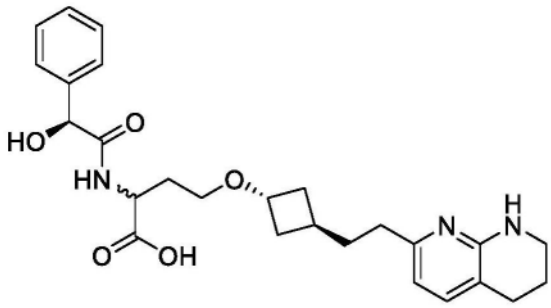
[1020] N-((R)-2-羟基-2-苯基乙酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案C使用通用程序I与(R)-2-羟基-2-苯基乙酸和使用通用程序N来制备,得到标题化合物,为第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝442.2。[M+H]+,实验值442.2。

[1021] 实例77,化合物64

[1022] 

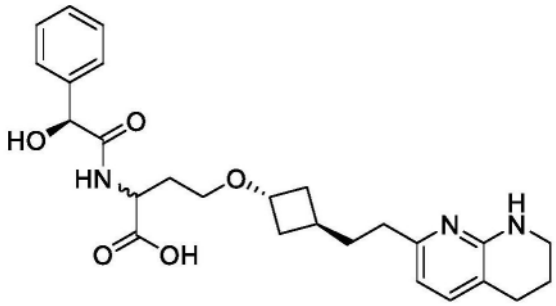
[1023] N-((R)-2-羟基-2-苯基乙酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸.根据通用方案C使用通用程序I与(R)-2-羟基-2-苯基乙酸和使用通用程序N来制备,得到标题化合物,为第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝442.2。[M+H]+,实验值442.2。

[1024] 实例78,化合物65

[1025] 

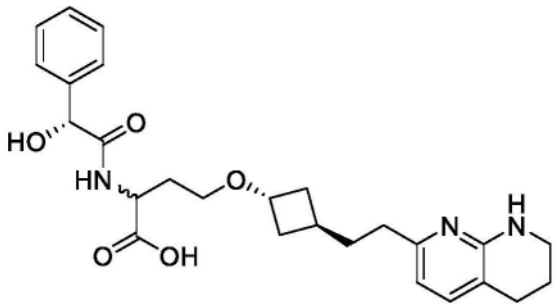
[1026] N-((S)-2-羟基-2-苯基乙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A使用通用程序I与(S)-2-羟基-2-苯基乙酸和使用通用程序N来制备,得到标题化合物,为第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝468.3。[M+H]+,实验值468.3。

[1027] 实例79,化合物65

[1028] 

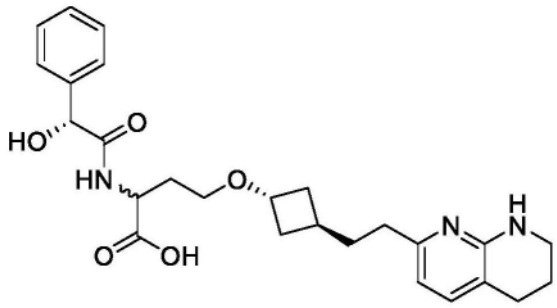
[1029] N-((S)-2-羟基-2-苯基乙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A使用通用程序I与(S)-2-羟基-2-苯基乙酸和使用通用程序N来制备,得到标题化合物,为第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝468.3。[M+H]+,实验值468.3。

[1030] 实例80,化合物65

[1031] 

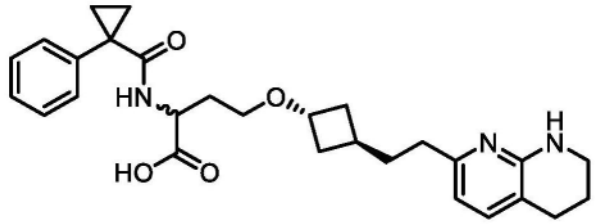
[1032] N-((R)-2-羟基-2-苯基乙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A使用通用程序I与(R)-2-羟基-2-苯基乙酸和使用通用程序N来制备,得到标题化合物,为第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝468.3。[M+H]+,实验值468.3。

[1033] 实例81,化合物65

[1034] 

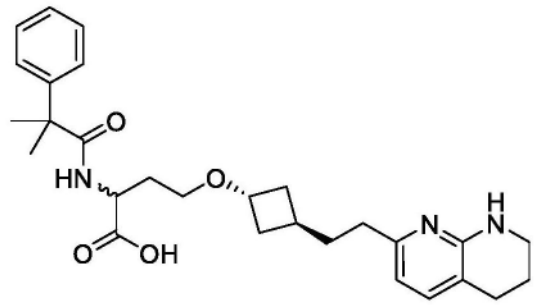
[1035] N-((R)-2-羟基-2-苯基乙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A使用通用程序I与(R)-2-羟基-2-苯基乙酸和使用通用程序N来制备,得到标题化合物,为第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝468.3。[M+H]+,实验值468.3。

[1036] 实例82,化合物66

[1037] 

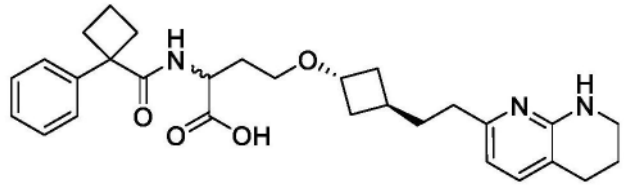
[1038] N-(1-苯基环丙烷-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案G-2中,使用通用程序I将异构体G1与1-苯基环丙烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝478.3。[M+H]+,实验值478.3。

[1039] 实例83,化合物67

[1040] 

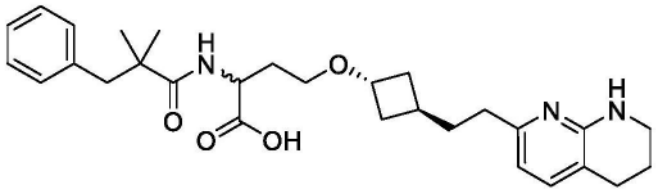
[1041] N-(2-甲基-2-苯基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案G-2中,使用通用程序I将异构体G1与2-甲基-2-苯基丙酸一起采用。LCMS理论值m/z＝480.3。[M+H]+,实验值480.1。

[1042] 实例84,化合物68

[1043] 

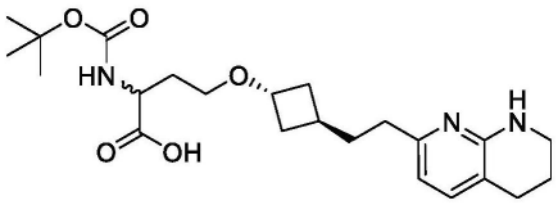
[1044] N-(1-苯基环丁烷-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案G-2中,使用通用程序I将异构体G1与1-苯基环丁烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝492.3。[M+H]+,实验值492.2。

[1045] 实例85,化合物69

[1046] 

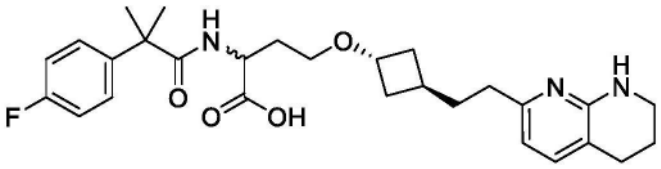
[1047] N-(2,2-二甲基-3-苯基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案G-2中,使用通用程序I将异构体G1与2,2-二甲基-3-苯基丙酸一起采用。LCMS理论值m/z=494.3。[M+H]+,实验值494.2。

[1048] 实例86,化合物19

[1049] 

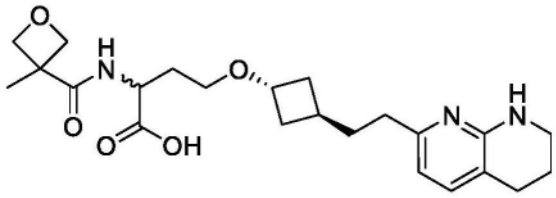
[1050] N-(叔丁氧基羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.使用方案G-1得到异构体G1,接着使用二碳酸二叔丁酯和三乙胺于DCM中得到N-(叔丁氧基羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸甲酯来制备,其按照通用程序N进行。LCMS理论值m/z=434.3.[M+H]+,实验值434.3。

[1051] 实例87,化合物70

[1052] 

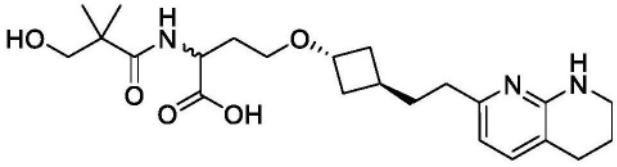
[1053] N-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案G-2中,使用通用程序I将异构体G1与2-(4-氟苯基)-2-甲基丙酸一起采用。LCMS理论值m/z=498.3。[M+H]+,实验值498.3。

[1054] 实例88,化合物71

[1055] 

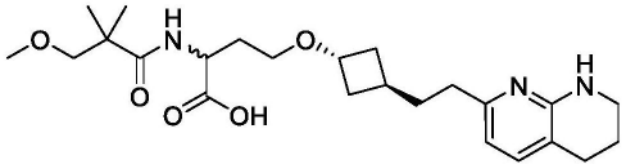
[1056] N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案G-2中,使用通用程序I将异构体G1与3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z=432.2。[M+H]+,实验值432.2。

[1057] 实例89,化合物72

[1058] 

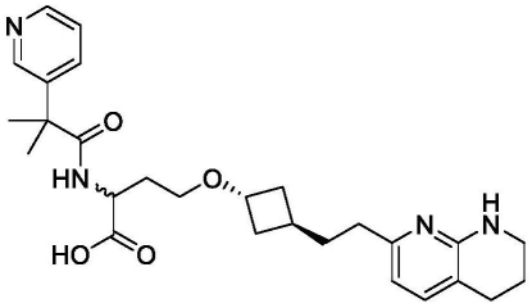
[1059] N-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案G-2中,使用通用程序I将异构体G1与3-羟基-2,2-二甲基丙酸一起采用。LCMS理论值m/z=434.3。[M+H]+,实验值434.2。

[1060] 实例90,化合物73

[1061] 

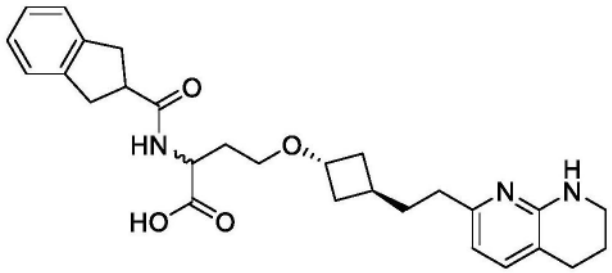
[1062] N-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案G-2中,使用通用程序I将异构体G1与3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸一起采用。LCMS理论值m/z=448.3。[M+H]+,实验值448.3。

[1063] 实例91,化合物74

[1064] 

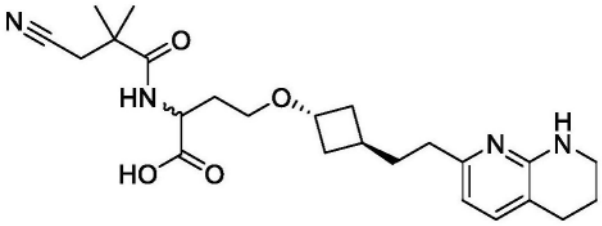
[1065] N-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案G-2中,使用通用程序I将异构体G1与2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙酸一起采用。LCMS理论值m/z=481.3。[M+H]+,实验值481.3。

[1066] 实例92,化合物75

[1067] 

[1068] N-(2,3-二氢-1H-茚-2-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案G-2中,使用通用程序I将异构体G1与2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z=478.3。[M+H]+,实验值478.1。

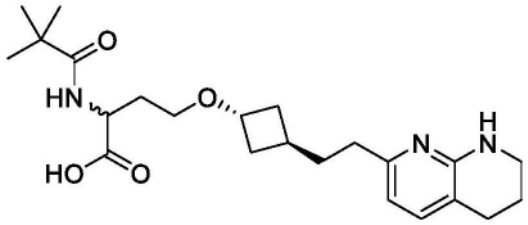
[1069] 实例93,化合物76

[1070] 

[1071] N-(3-氰基-2,2-二甲基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)

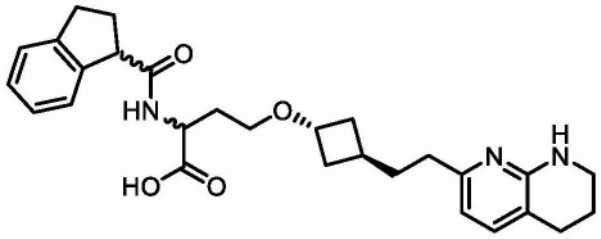
乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案G-2中,使用通用程序I将异构体G1与3-氰基-2,2-二甲基丙酸一起采用。LCMS理论值m/z＝443.3。[M+H]+,实验值443.1。

[1072] 实例94,化合物77

[1073] 

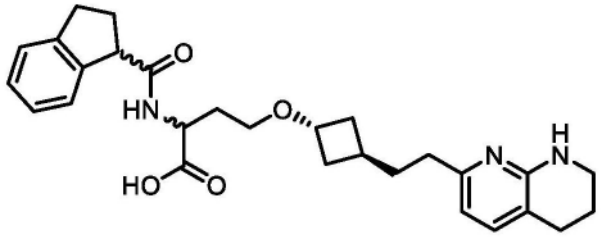
[1074] N-新戊酰基-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案G-2中,使用通用程序I将异构体G1与新戊酸一起采用。LCMS理论值m/z＝418.3。[M+H]+,实验值418.4。

[1075] 实例95,化合物78

[1076] 

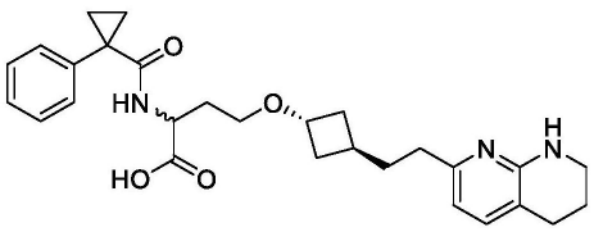
[1077] N-(2,3-二氢-1H-茚-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案G-2中,使用通用程序I将异构体G1与2,3-二氢-1H-茚-1-羧酸一起采用,以及使用通用程序N随后通过手性SFC分离非对映异构体,得到标题化合物,为单一对映异构体的第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝478.3。[M+H]+,实验值478.2。

[1078] 实例96,化合物78

[1079] 

[1080] N-(2,3-二氢-1H-茚-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案G-2中,使用通用程序I将异构体G1与2,3-二氢-1H-茚-1-羧酸一起采用,以及使用通用程序N随后通过手性SFC分离非对映异构体,得到标题化合物,为单一对映异构体的第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝478.3。[M+H]+,实验值478.2。

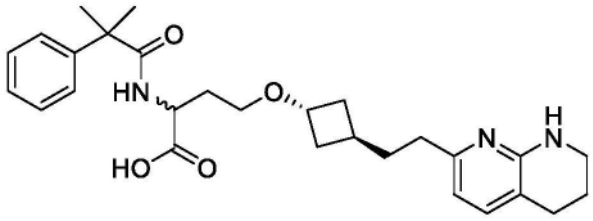
[1081] 实例97,化合物66

[1082] 

[1083] N-(1-苯基环丙烷-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙

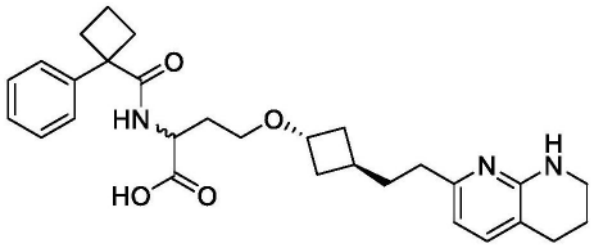
基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-苯基环丙烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝478.3。[M+H]+,实验值478.3。

[1084] 实例98,化合物67

[1085] 

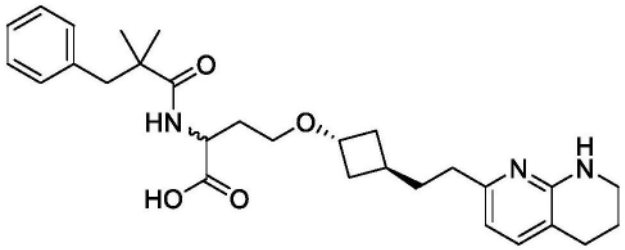
[1086] N-(2-甲基-2-苯基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-甲基-2-苯基丙酸一起采用。LCMS理论值m/z＝480.3。[M+H]+,实验值480.3。

[1087] 实例99,化合物68

[1088] 

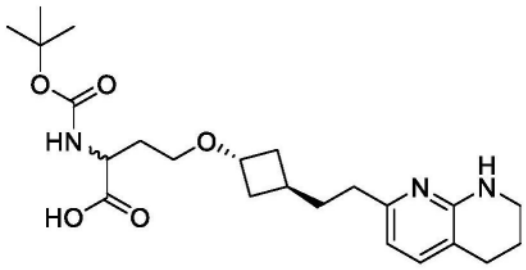
[1089] N-(1-苯基环丁烷-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-苯基环丁烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝492.3。[M+H]+,实验值492.3。

[1090] 实例100,化合物69

[1091] 

[1092] N-(2,2-二甲基-3-苯基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2,2-二甲基-3-苯基丙酸一起采用。LCMS理论值m/z＝494.3。[M+H]+,实验值494.4。

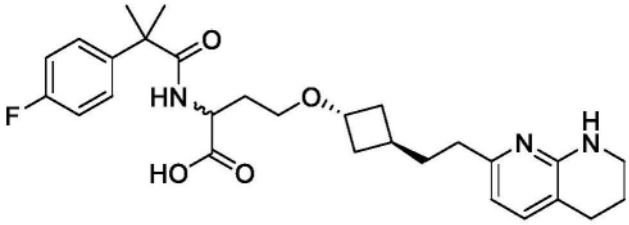
[1093] 实例101,化合物19

[1094] 

[1095] N-(叔丁氧基羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用程序N中使用异构体D2。LCMS理论值m/z＝434.3。[M+H]+,实验值

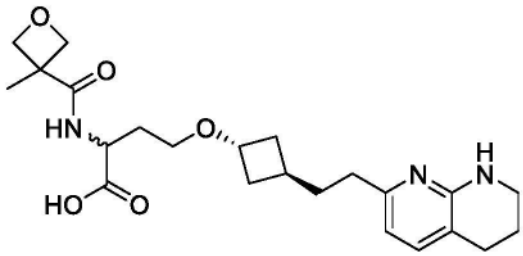
434.2。

[1096] 实例102,化合物70

[1097] 

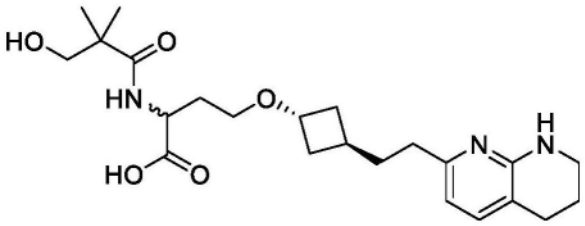
[1098] N-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-(4-氟苯基)-2-甲基丙酸一起采用。LCMS理论值m/z=498.3。[M+H]+,实验值498.3。

[1099] 实例103,化合物71

[1100] 

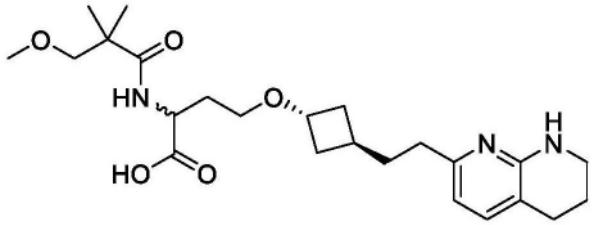
[1101] N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z=432.2。[M+H]+,实验值432.2。

[1102] 实例104,化合物72

[1103] 

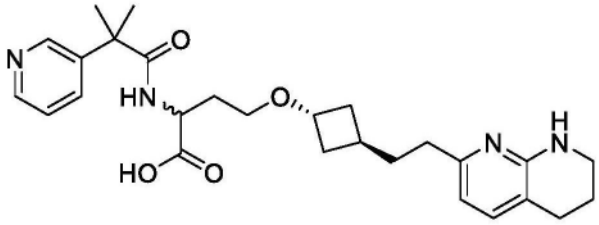
[1104] N-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3-羟基-2,2-二甲基丙酸一起采用。LCMS理论值m/z=434.3。[M+H]+,实验值434.4。

[1105] 实例105,化合物73

[1106] 

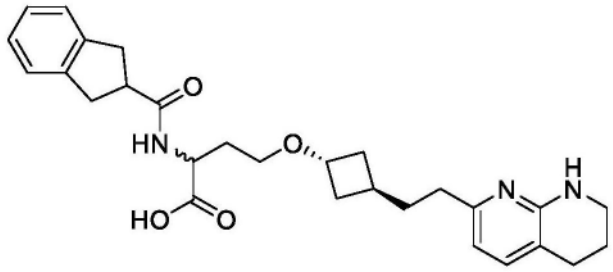
[1107] N-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸一起采用。LCMS理论值m/z=448.3。[M+H]+,实验值448.4。

[1108] 实例106,化合物74

[1109] 

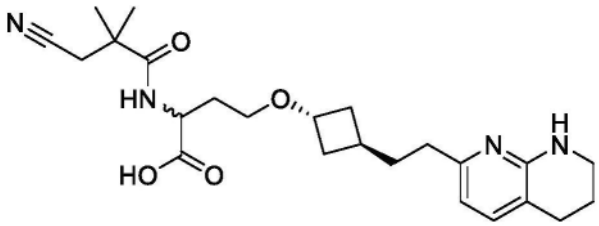
[1110] N-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙酸一起采用。LCMS理论值m/z＝481.3。[M+H]+,实验值481.4。

[1111] 实例107,化合物75

[1112] 

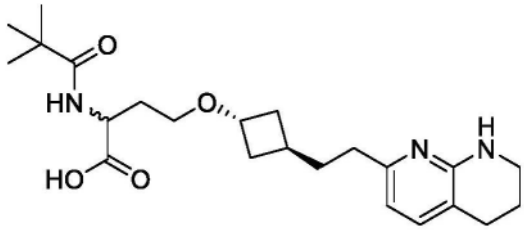
[1113] N-(2,3-二氢-1H-茚-2-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝478.3。[M+H]+,实验值478.4。

[1114] 实例108,化合物76

[1115] 

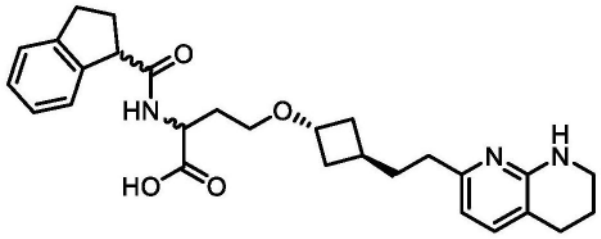
[1116] N-(3-氰基-2,2-二甲基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3-氰基-2,2-二甲基丙酸一起采用。LCMS理论值m/z＝443.3。[M+H]+,实验值443.3。

[1117] 实例109,化合物77

[1118] 

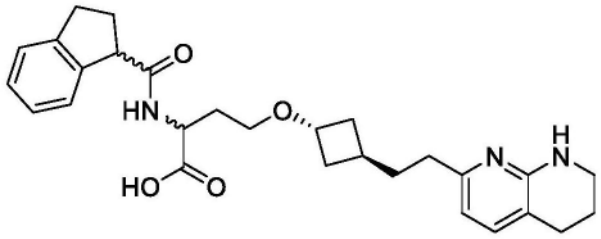
[1119] N-新戊酰基-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.使用一般方案D-2,以异构体D2开始使用通用程序I与新戊酸制备。LCMS理论值m/z＝418.3。[M+H]+,实验值418.3。

[1120] 实例110,化合物78

[1121] 

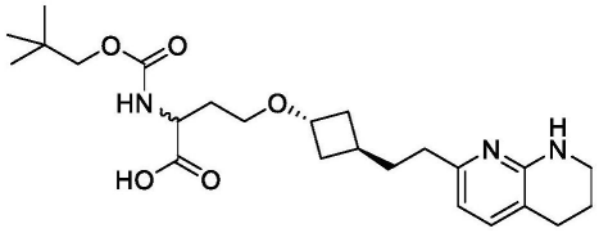
[1122] N-(2,3-二氢-1H-茚-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2,3-二氢-1H-茚-1-羧酸一起采用,以及使用通用程序N,得到标题化合物,为单一对映异构体的第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z=478.3。[M+H]+,实验值478.3。

[1123] 实例111,化合物78

[1124] 

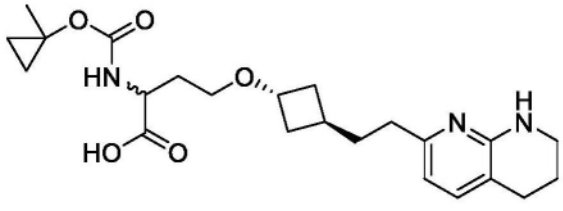
[1125] N-(2,3-二氢-1H-茚-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2,3-二氢-1H-茚-1-羧酸一起采用,以及使用通用程序N,得到标题化合物,为单一对映异构体的第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z=478.3。[M+H]+,实验值478.2。

[1126] 实例112,化合物79

[1127] 

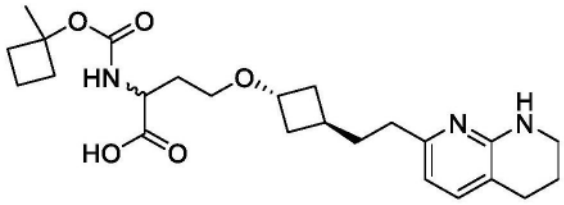
[1128] N-((新戊氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中使用通用程序F将异构体D2与氯甲酸新戊酯一起采用。LCMS理论值m/z=448.3。[M+H]+,实验值448.3。

[1129] 实例113,化合物80

[1130] 

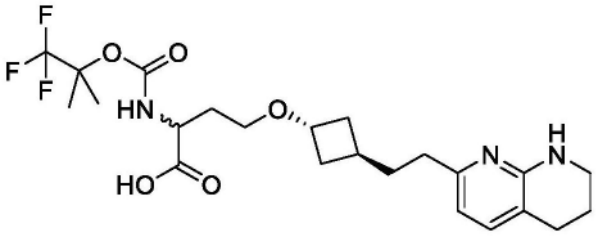
[1131] N-((1-甲基环丙氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序J与1-甲基环丙-1-醇、通用程序K和通用程序N采用异构体D2。LCMS理论值m/z=432.3。[M+H]+,实验值432.2。

[1132] 实例114,化合物81

[1133] 

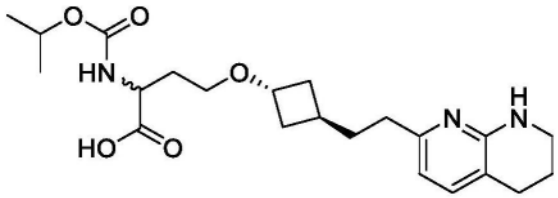
[1134] N-((1-甲基环丁氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序J与1-甲基环丁-1-醇、通用程序K和通用程序N采用异构体D2。LCMS理论值m/z＝446.3。[M+H]+,实验值446.3。

[1135] 实例115,化合物82

[1136] 

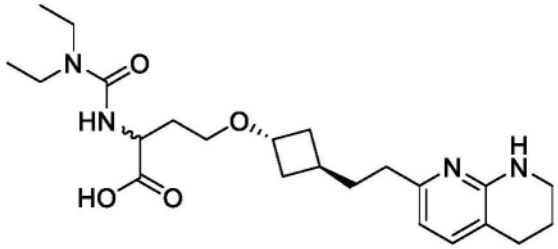
[1137] O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)羰基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序J与1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-醇、通用程序K和通用程序N采用异构体D2。LCMS理论值m/z＝488.2。[M+H]+,实验值488.2。

[1138] 实例116,化合物83

[1139] 

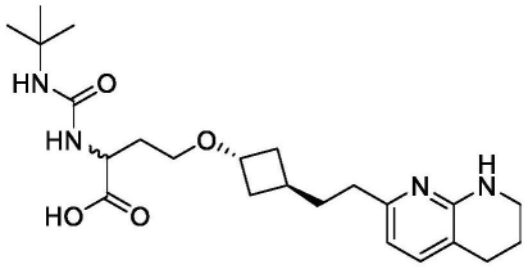
[1140] N-(异丙氧基羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序F将异构体D2与氯甲酸异丙酯一起采用。LCMS理论值m/z＝420.3。[M+H]+,实验值420.2。

[1141] 实例117,化合物84

[1142] 

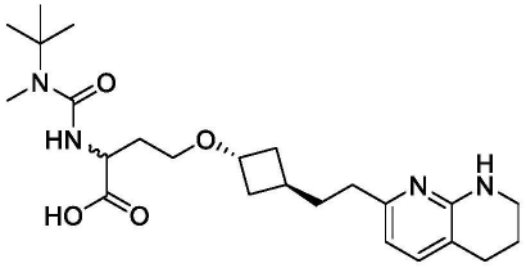
[1143] N-(二乙基氨基甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序H将异构体D2与二乙基氨基甲酰氯一起采用。LCMS理论值m/z＝433.3。[M+H]+,实验值433.3。

[1144] 实例118,化合物85

[1145] 

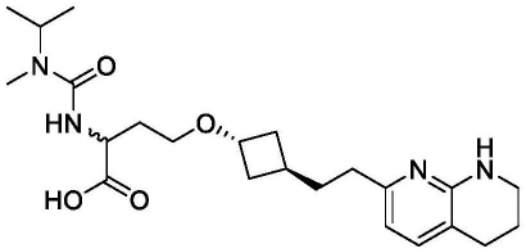
[1146] N-(叔丁基氨基甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序G中与叔丁胺和于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝433.3。[M+H]+,实验值433.3。

[1147] 实例119,化合物86

[1148] 

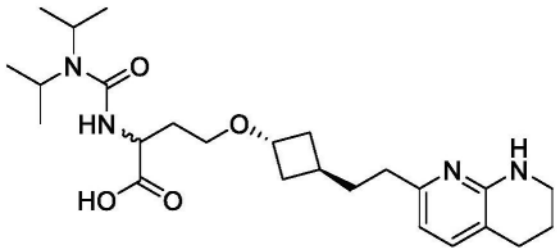
[1149] N-(叔丁基(甲基)氨基甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序G中与N,2-二甲基丙-2-胺和于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝447.3。[M+H]+,实验值447.3。

[1150] 实例120,化合物87

[1151] 

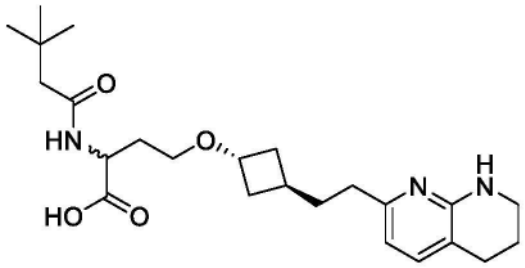
[1152] N-(异丙基(甲基)氨基甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序G中与N-甲基丙-2-胺和于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝433.3。[M+H]+,实验值433.3。

[1153] 实例121,化合物88

[1154] 

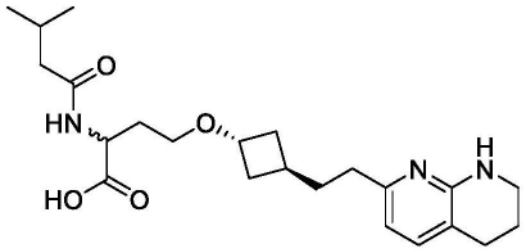
[1155] N-(二异丙基氨基甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序G中与二异丙胺和于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝461.3。[M+H]+,实验值461.3。

[1156] 实例122,化合物89

[1157] 

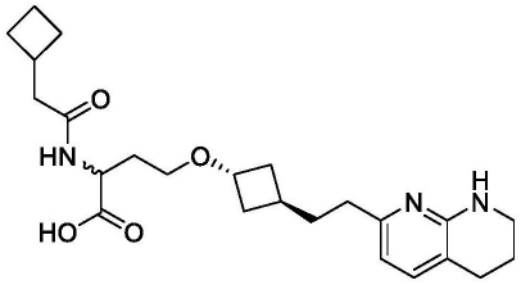
[1158] N-(3,3-二甲基丁酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3,3-二甲基丁酸一起采用。LCMS理论值m/z＝432.3。[M+H]+,实验值432.3。

[1159] 实例123,化合物90

[1160] 

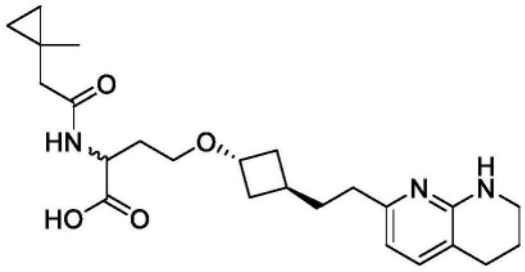
[1161] N-(3-甲基丁酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3-甲基丁酸一起采用。LCMS理论值m/z＝418.3。[M+H]+,实验值418.3。

[1162] 实例124,化合物91

[1163] 

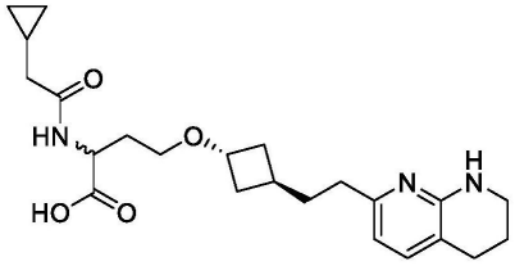
[1164] N-(2-环丁基乙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-环丁基乙酸一起采用。LCMS理论值m/z＝430.3。[M+H]+,实验值430.3。

[1165] 实例125,化合物92

[1166] 

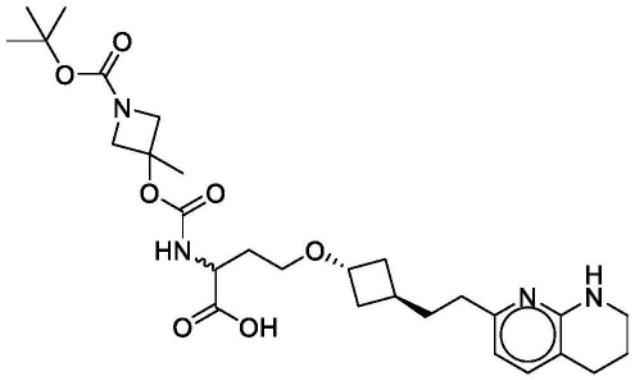
[1167] N-(2-(1-甲基环丙基)乙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-(1-甲基环丙基)乙酸一起采用。LCMS理论值m/z＝430.3。[M+H]+,实验值430.3。

[1168] 实例126,化合物93

[1169] 

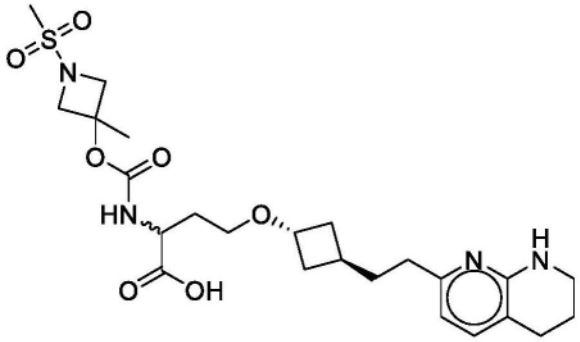
[1170] N-(2-环丙基乙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序F将异构体D2与2-环丙基乙酸一起采用。LCMS理论值m/z=416.3。[M+H]+,实验值416.3。

[1171] 实例127,化合物94

[1172] 

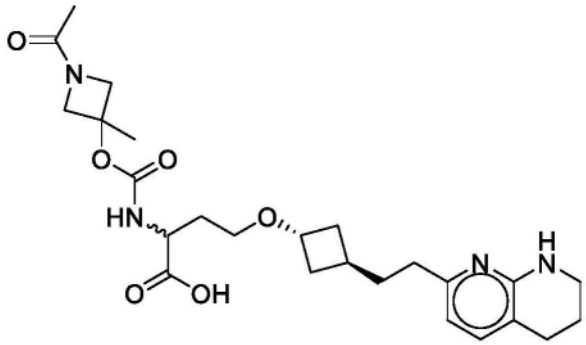
[1173] N-(((1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备),接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z=547.31。[M+H]+,实验值547.3。

[1174] 实例128,化合物95

[1175] 

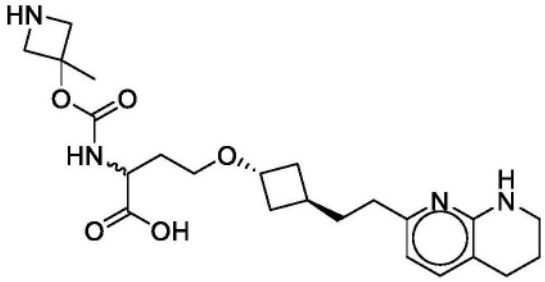
[1176] N-(((3-甲基-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备)、于通用程序D中、于通用程序M中,接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z=525.24。[M+H]+,实验值525.2。

[1177] 实例129,化合物96

[1178] 

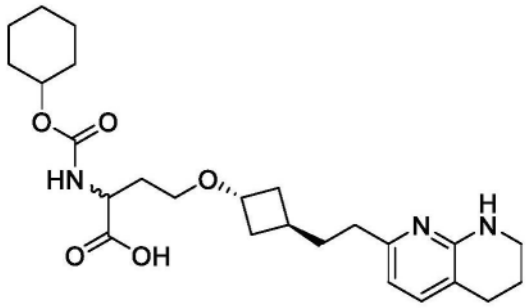
[1179] N-(((1-乙酰基-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备)、于通用程序D中、于通用程序L中,接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝489.27。[M+H]+,实验值489.3。

[1180] 实例130,化合物97

[1181] 

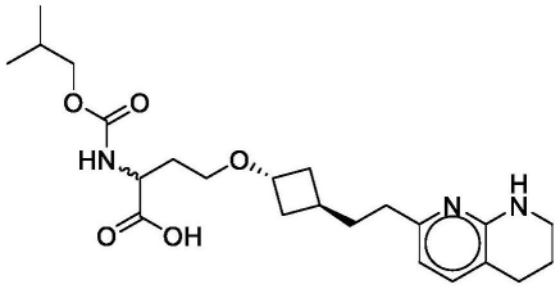
[1182] N-(((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备)、于通用程序D中,接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝447.26。[M+H]+,实验值447.3。

[1183] 实例131,化合物98

[1184] 

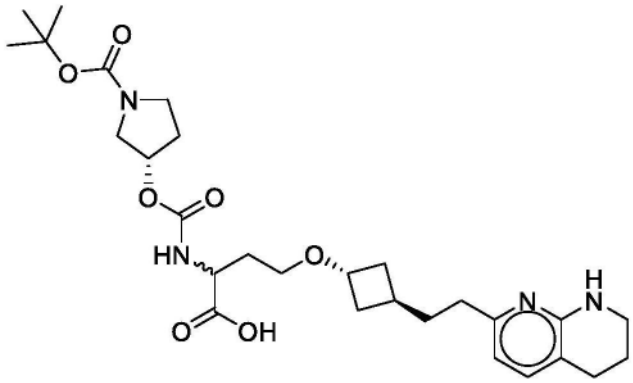
[1185] N-((环己氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序F将异构体D2与氯甲酸环己酯一起采用。LCMS理论值m/z＝460.28。[M+H]+,实验值460.3。

[1186] 实例132,化合物99

[1187] 

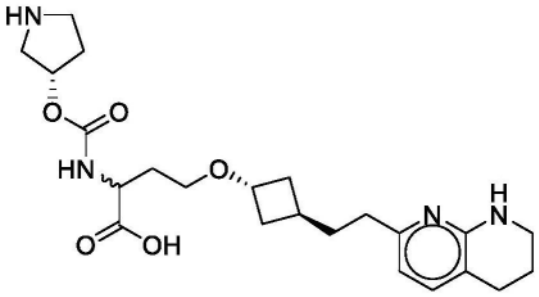
[1188] N-(异丁氧基羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序F将异构体D2与氯甲酸异丁酯一起采用。LCMS理论值m/z＝434.27。[M+H]+,实验值434.3。

[1189] 实例133,化合物100

[1190] 

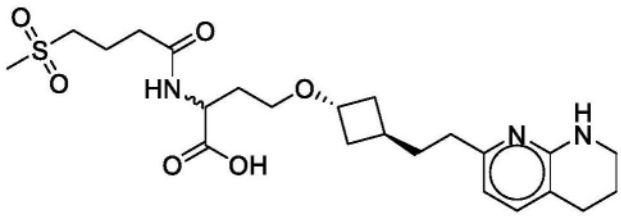
[1191] N-((((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与(S)-3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备),接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝547.31。[M+H]+,实验值547.3。

[1192] 实例134,化合物101

[1193] 

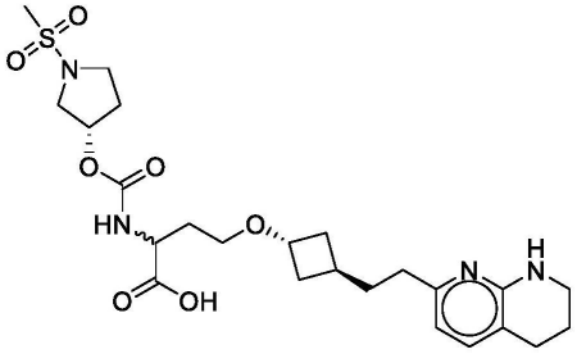
[1194] N-((((S)-吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与(S)-3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备)、于通用程序D中,接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝447.26。[M+H]+,实验值447.3。

[1195] 实例135,化合物102

[1196] 

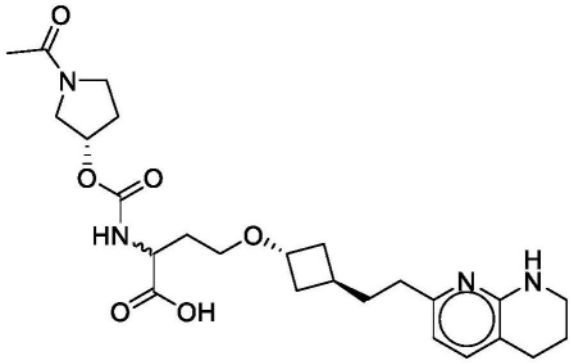
[1197] N-(4-(甲基磺酰基)丁酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与4-(甲基磺酰基)丁酸一起采用。LCMS理论值m/z＝482.23。[M+H]+,实验值482.2。

[1198] 实例136,化合物103

[1199] 

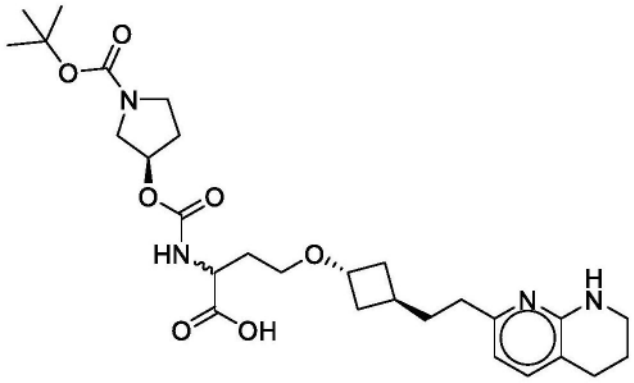
[1200] N-((((S)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与(S)-3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备)、于通用程序D中、于通用程序M中,接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝525.24。[M+H]+,实验值525.2。

[1201] 实例137,化合物104

[1202] 

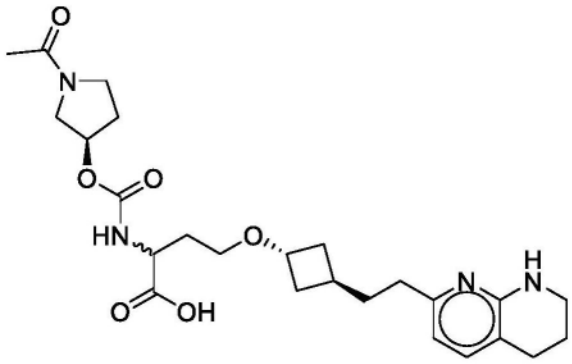
[1203] N-((((S)-1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与(S)-3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备)、于通用程序D中、于通用程序L中,接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝489.27。[M+H]+,实验值489.3。

[1204] 实例138,化合物100

[1205] 

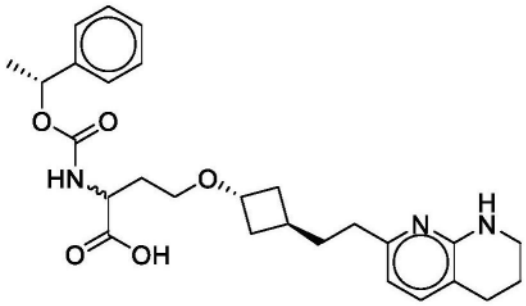
[1206] N-((((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与(R)-3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与(R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备),接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z=547.31。[M+H]+,实验值547.3。

[1207] 实例139,化合物104

[1208] 

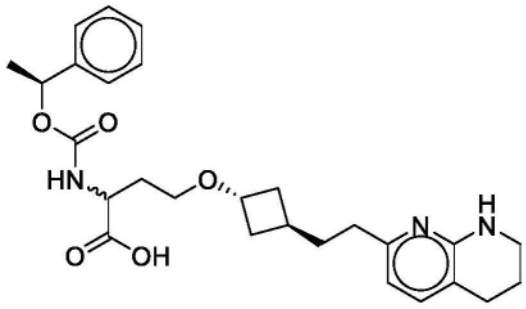
[1209] N-((((R)-1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与(R)-3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与(R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备)、于通用程序D中、于通用程序L中,接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z=489.27。[M+H]+,实验值489.3。

[1210] 实例140,化合物105

[1211] 

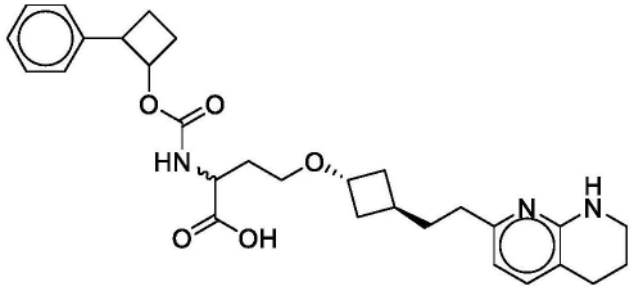
[1212] N-(((R)-1-苯基乙氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序K将异构体D2与(R)-碳酸2,5-二氧代吡咯烷-1-酯(1-苯乙基)酯(使用通用程序J与(R)-1-苯基乙-1-醇制备)一起采用。LCMS理论值m/z=482.27。[M+H]+,实验值482.3。

[1213] 实例141,化合物105

[1214] 

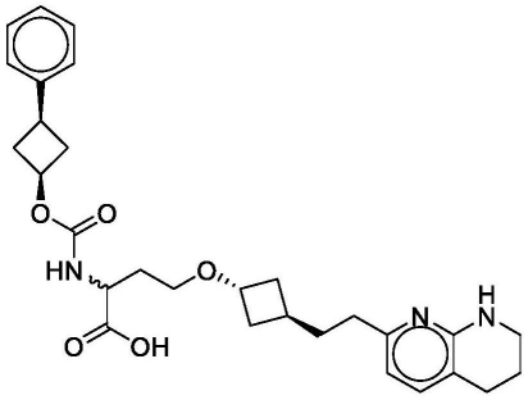
[1215] N-(((S)-1-苯基乙氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序K将异构体D2与(S)-碳酸2,5-二氧代吡咯烷-1-酯(1-苯乙基)酯(使用通用程序J与(S)-1-苯基乙-1-醇制备)一起采用。LCMS理论值m/z=482.27。[M+H]+,实验值482.3。

[1216] 实例142,化合物106

[1217] 

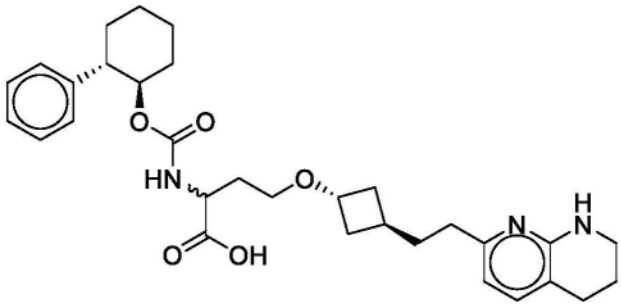
[1218] N-((2-苯基环丁氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序K将异构体D2与碳酸2,5-二氧代吡咯烷-1-酯(2-苯基环丁基)酯(使用通用程序J与2-苯基环丁-1-醇制备)一起采用。LCMS理论值m/z=508.28。[M+H]+,实验值508.3。

[1219] 实例143,化合物107

[1220] 

[1221] N-((顺式-3-苯基环丁氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序K将异构体D2与碳酸2,5-二氧代吡咯烷-1-酯((1S,3S)-3-苯基环丁基)酯(使用通用程序J与(1S,3S)-3-苯基环丁-1-醇制备)一起采用。LCMS理论值m/z=508.28。[M+H]+,实验值508.3。

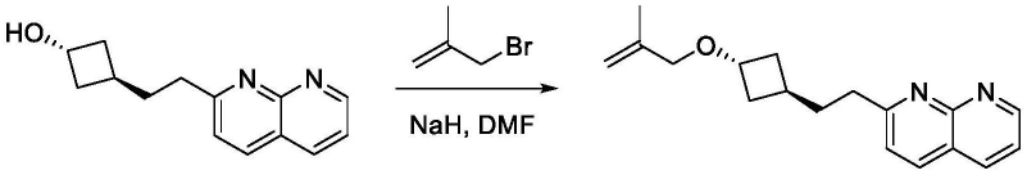
[1222] 实例144,化合物108

[1223] 

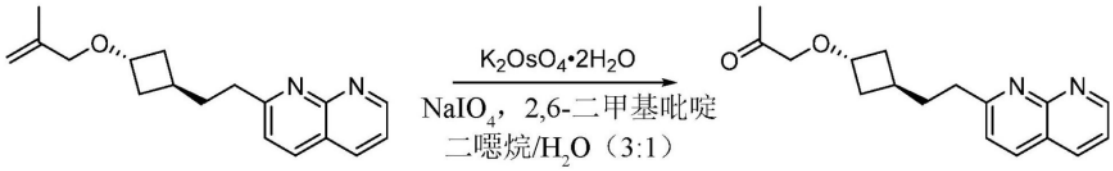
[1224] N-((((1R,2S)-2-苯基环己基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序K将异构体D2与碳酸2,5-二氧代吡咯烷-1-酯((1R,2S)-2-苯基环己基)酯(使用通用程序J与(1R,2S)-2-苯基环己-1-醇制备)一起采用。LCMS理论值m/z=536.31。[M+H]+,实验值536.3。

[1225] 实例145,化合物109

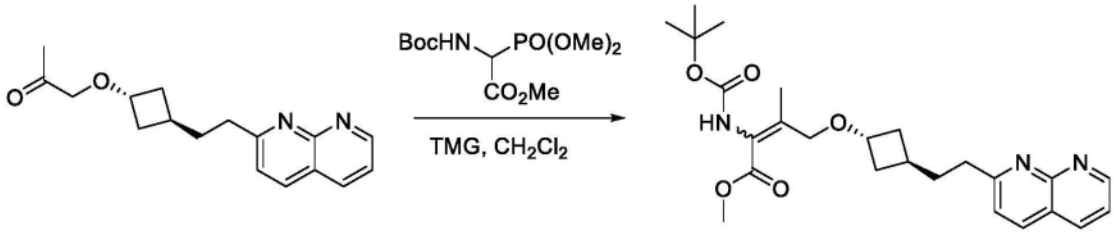
[1226] 反式-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-4-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丁酸和顺式-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-4-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丁酸(外消旋物)的合成

[1227] 

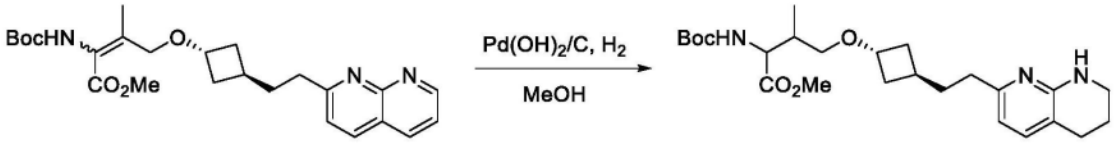
[1228] 2-(2-((1R,3S)-3-((2-甲基烯丙基)氧基)环丁基)乙基)-1,8-萘啶.在0℃下向氢化钠(60wt%分散于矿物油中,64mg,1.59mmol)于DMF(3mL)中的悬浮液中添加于DMF(2mL)中的(1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁-1-醇(302mg,1.32mmol),并将所得混合物温热至室温,并再搅拌30分钟。接着向其中添加3-溴-2-甲基丙-1-烯(357mg,2.65mmol),并将反应混合物在室温搅拌4小时,并接着用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到2-(2-((1R,3S)-3-((2-甲基烯丙基)氧基)环丁基)乙基)-1,8-萘啶。

[1229] 

[1230] 1-((1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丙-2-酮.向2-(2-((1R,3S)-3-((2-甲基烯丙基)氧基)环丁基)乙基)-1,8-萘啶(174mg,0.62mmol)于3:1二噁烷/H_2O(3mL)中的混合物中添加2,6-二甲基吡啶(132mg,1.23mmol),$NaIO_4$(527mg,2.46mmol),接着添加$K_2Os04\cdot 2H_20$(11mg,0.03mmol),并将所得混合物在室温下搅拌3小时。将混合物过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到1-((1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丙-2-酮。

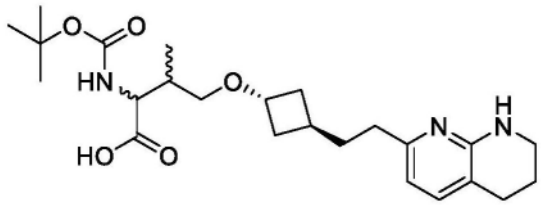
[1231] 

[1232] 4-((1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁-2-烯酸甲酯.向1-((1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丙-2-酮(175mg,0.62mmol)于CH_2Cl_2(2mL)中的溶液中添加2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(366mg,1.23mmol),接着添加1,1,3,3-四甲基胍(142mg,1.23mmol),并将所得混合物加热至40℃持续2天。将反应混合物冷却至室温,并接着真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到4-((1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁-2-烯酸甲酯。

[1233] 

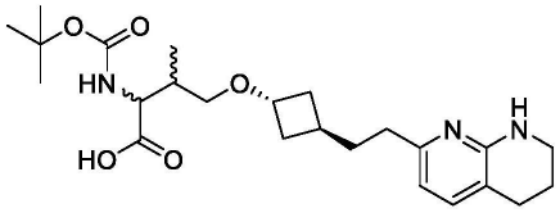
[1234] 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-4-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丁酸甲酯.向含有4-((1S,3R)-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁-2-烯酸甲酯(148mg,0.32mmol)的烧瓶中添加Pd(OH)$_2$/C(20wt%于碳上,30mg),并将混合物抽真空且用H_2气体回填3个循环,并接着在H_2气氛下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土垫过滤,并接着真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-4-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丁酸甲酯。

[1235] 实例145a,化合物109

[1236] 

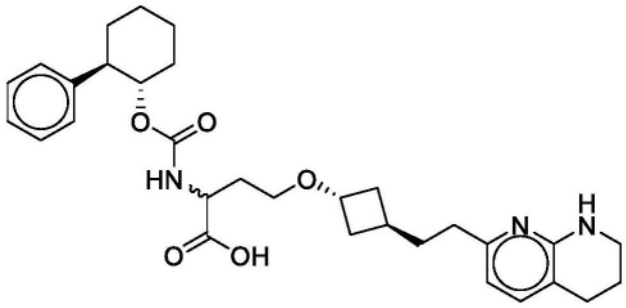
[1237] 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-4-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丁酸.以2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-4-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丁酸甲酯起始,接着使用通用程序N来制备,从而通过反相制备型HPLC分离出标题化合物的外消旋混合物,为第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z=448.28。[M+H]+,实验值448.3。随后将实例145a的产物的绝对立体化学分配为(2S,3S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-4-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丁酸。

[1238] 实例145b,化合物109

[1239] 

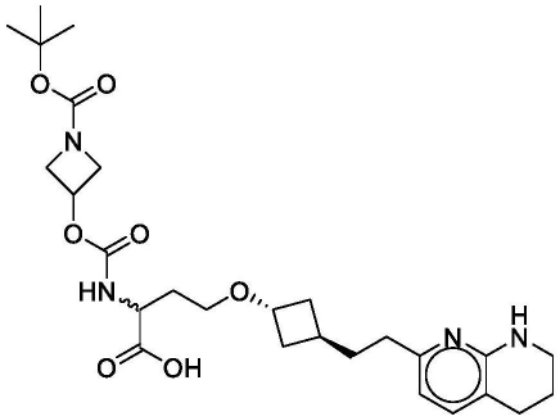
[1240] 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-4-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丁酸.以2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-4-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丁酸甲酯起始,接着使用通用程序N来制备,从而通过反相制备型HPLC分离出标题化合物的外消旋混合物,为第一洗脱峰。LCMS理论值m/z＝448.28。[M+H]+,实验值448.3。随后将实例145b的产物的绝对立体化学分配为(2S,3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基-4-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁氧基)丁酸(参见图1,表2中的结构)。

[1241] 实例146,化合物108

[1242] 

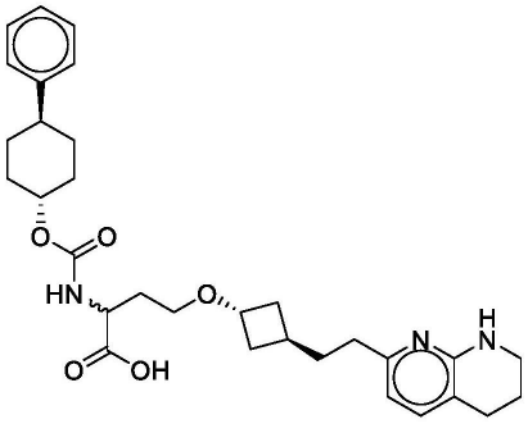
[1243] N-((((1S,2R)-2-苯基环己基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序K将异构体D2与((1S,2R)-2-苯基环己基)碳酸2,5-二氧代吡咯烷-1-酯(使用通用程序J与(1S,2R)-2-苯基环己-1-醇制备)一起采用。LCMS理论值m/z＝536.31。[M+H]+,实验值536.3。

[1244] 实例147,化合物110

[1245] 

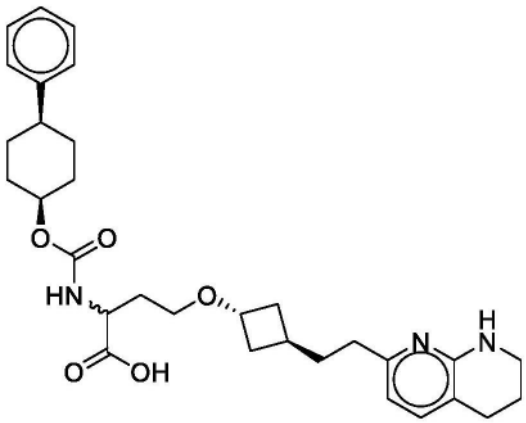
[1246] N-(((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备),接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝533.30。[M+H]+,实验值533.3。

[1247] 实例148,化合物111

[1248] 

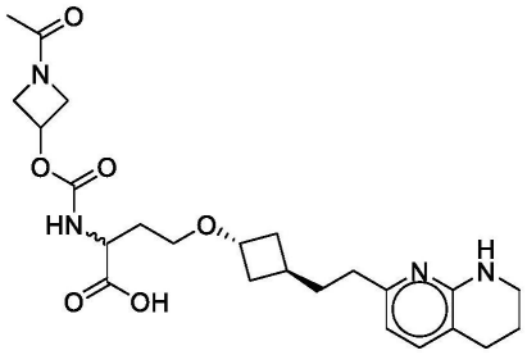
[1249] N-(((反式-4-苯基环己基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序K将异构体D2与碳酸2,5-二氧代吡咯烷-1-酯(反式-4-苯基环己基)酯(使用通用程序J与反式-4-苯基环己-1-醇制备)一起采用。LCMS理论值m/z＝536.31。[M+H]+,实验值536.3。

[1250] 实例149,化合物111

[1251] 

[1252] N-(((顺式-4-苯基环己基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序K将异构体D2与碳酸2,5-二氧代吡咯烷-1-酯(顺式-4-苯基环己基)酯(使用通用程序J与顺式-4-苯基环己基-1-醇制备)一起采用。LCMS理论值m/z＝536.31。[M+H]+,实验值536.3。

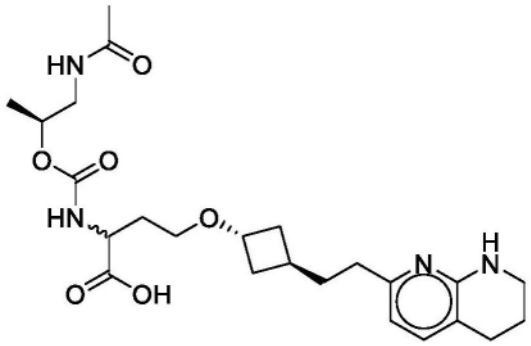
[1253] 实例150,化合物112

[1254] 

[1255] N-(((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与3-

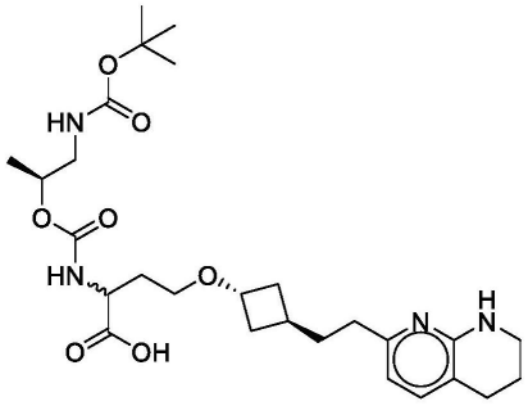
((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备)、于通用程序D中、于通用程序L中,接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝475.26。[M+H]+,实验值475.3。

[1256] 实例151,化合物113

[1257] 

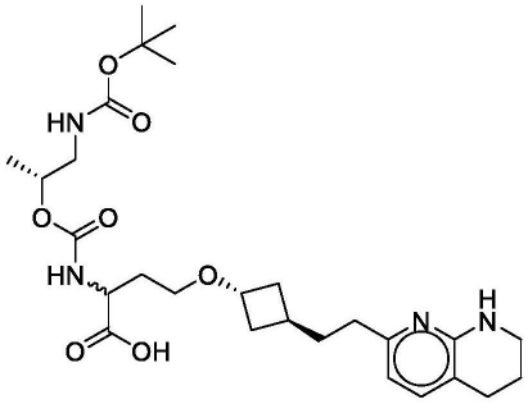
[1258] N-((((S)-1-乙酰氨基丙-2-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与(S)-(2-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(使用通用程序J与(S)-(2-羟丙基)氨基甲酸叔丁酯制备)、于通用程序D中、于通用程序L中,接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝477.27。[M+H]+,实验值477.3。

[1259] 实例152,化合物114

[1260] 

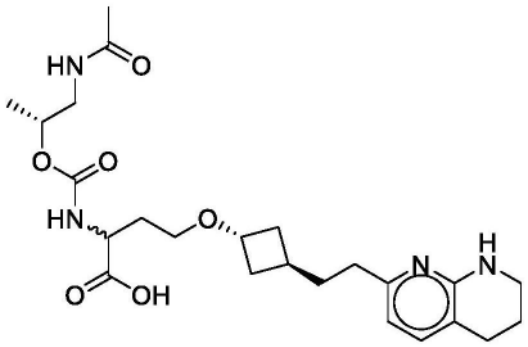
[1261] N-((((S)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与(S)-(2-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(使用通用程序J与(S)-(2-羟丙基)氨基甲酸叔丁酯制备),接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝535.31。[M+H]+,实验值535.3。

[1262] 实例153.

[1263] 

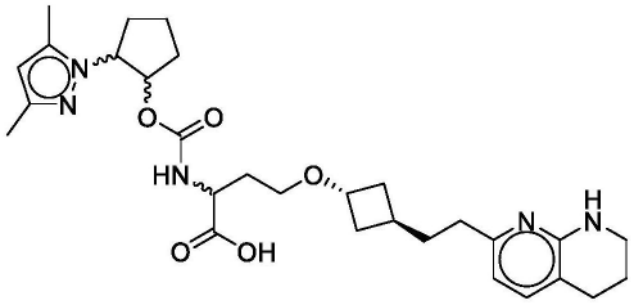
[1264] N-((((R)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与(R)-(2-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(使用通用程序J与(R)-(2-羟丙基)氨基甲酸叔丁酯制备),接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z=535.31。[M+H]+,实验值535.3。

[1265] 实例154,化合物113

[1266] 

[1267] N-((((R)-1-乙酰氨基丙-2-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与(R)-(2-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(使用通用程序J与(R)-(2-羟丙基)氨基甲酸叔丁酯制备)、于通用程序D中、于通用程序L中,接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z=477.27。[M+H]+,实验值447.3。

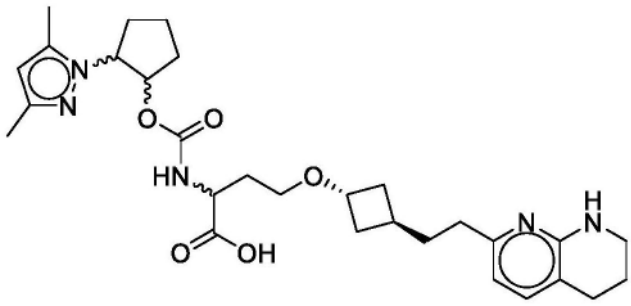
[1268] 实例155a,化合物115

[1269] 

[1270] N-((((反式)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环戊基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与反式-碳酸2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环戊酯(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯(外消旋,使用通用程序J与反式-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环戊-1-醇制备)依

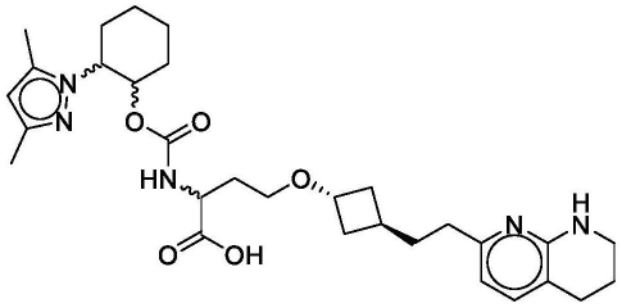
次使用,接着使用通用程序N随后通过制备型HPLC,得到标题化合物,为环戊烷处的绝对立体化学未知的第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝540.32。[M+H]+,实验值540.3。随后将实例155a的产物的绝对立体化学分配为N-((((1R,2R)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环戊基)氧基)羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸(参见图1,表2中的结构)。

[1271] 实例155b,化合物115

[1272] 

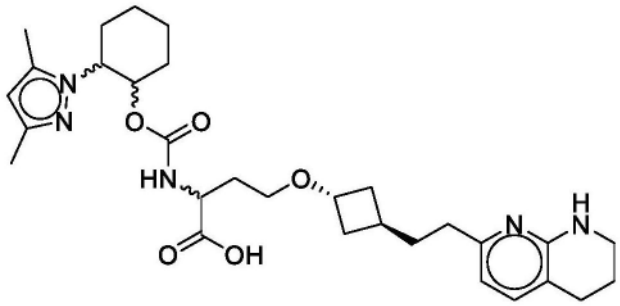
[1273] N-((((反式)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环戊基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与反式-碳酸2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环戊酯(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯(外消旋,使用通用程序J与反式-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环戊-1-醇制备)依次使用,接着使用通用程序N随后通过制备型HPLC,得到标题化合物,为环戊烷处的绝对立体化学未知的第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝540.32。[M+H]+,实验值540.3。随后将实例155b的产物的绝对立体化学分配为N-((((1S,2S)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环戊基)氧基)羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸(参见图1,表2中的结构)。

[1274] 实例156a,化合物116

[1275] 

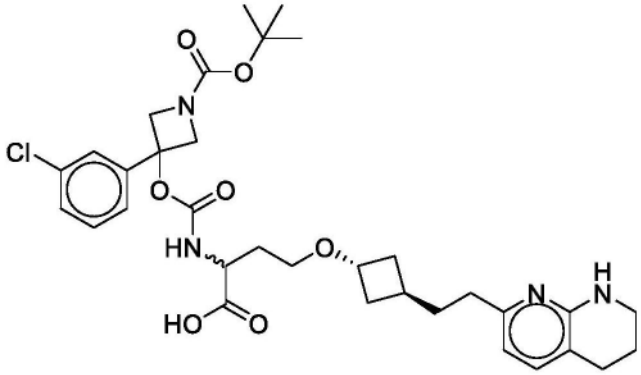
[1276] N-((((反式)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环己基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与反式-碳酸2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环己酯(2,5-二氧杂吡咯烷-1-基)酯(外消旋,使用通用程序J与反式-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基环己-1-醇制备)依次使用,接着使用通用程序N随后通过制备型HPLC,得到标题化合物,为环己烷处的绝对立体化学未知的第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝554.33。[M+H]+,实验值554.4。随后将实例156a的产物的绝对立体化学分配为N-((((1R,2R)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环己基)氧基)羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸(参见图1,表2中的结构)。

[1277] 实例156b,化合物116

[1278] 

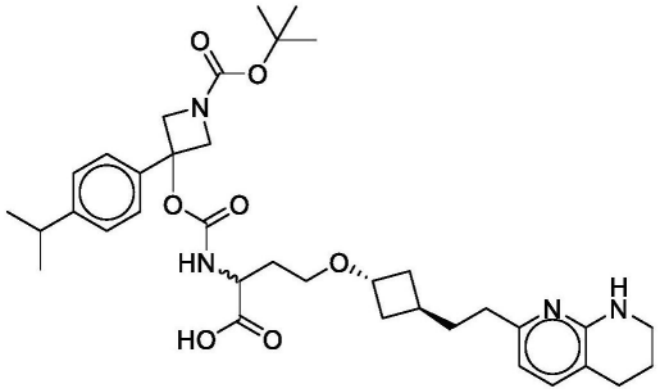
[1279] N-((((反式)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环己基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与反式-碳酸2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环己酯(2,5-二氧杂吡咯烷-1-基)酯(外消旋,使用通用程序J与反式-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基环己-1-醇制备)依次使用,接着使用通用程序N随后通过制备型HPLC,得到标题化合物,为环己烷处的绝对立体化学未知的第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝554.33。[M+H]+,实验值554.4。随后将实例156b的产物的绝对立体化学分配为N-((((1S,2S)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)环己基)氧基)羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸(参见图1,表2中的结构)。

[1280] 实例157,化合物117

[1281] 

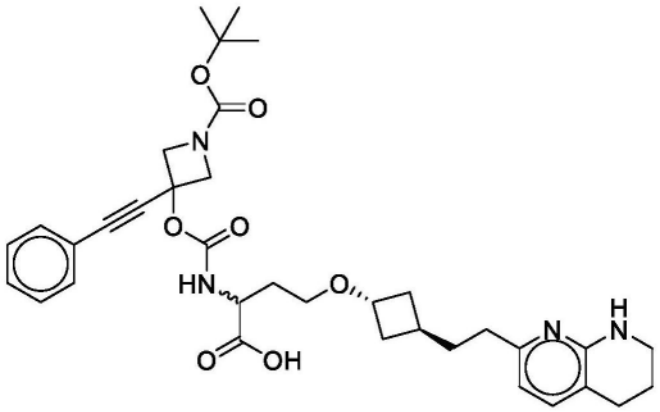
[1282] N-(((1-(叔丁氧基羰基)-3-(3-氯苯基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与3-(3-氯苯基)-3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与3-(3-氯苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备),接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝643.29。[M+H]+,实验值643.3。

[1283] 实例158,化合物118

[1284] 

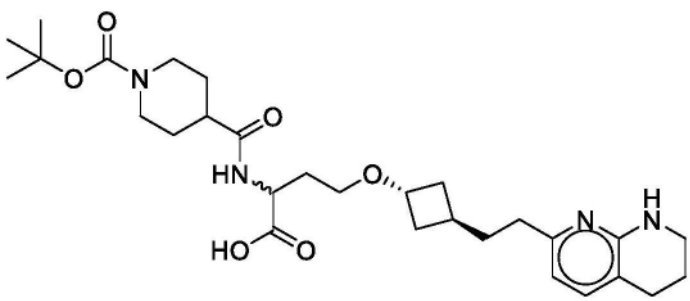
[1285] N-(((1-(叔丁氧基羰基)-3-(4-异丙基苯基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)-3-(4-异丙基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与3-羟基-3-(4-异丙基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备),接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝651.38。[M+H]+,实验值651.4。

[1286] 实例159,化合物119

[1287] 

[1288] N-(((1-(叔丁氧基羰基)-3-(苯基乙炔基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与3-((((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)-3-(苯基乙炔基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(使用通用程序J与3-羟基-3-(苯基乙炔基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备),接着于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝633.33。[M+H]+,实验值633.4。

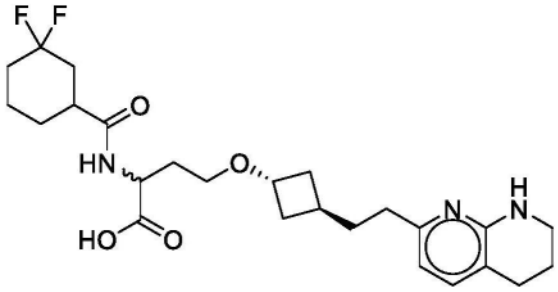
[1289] 实例160,化合物120

[1290] 

[1291] N-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-

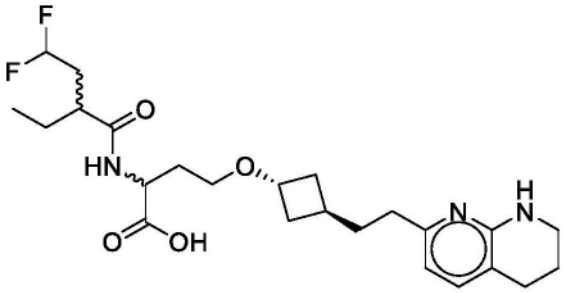
2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝545.33。[M+H]+,实验值545.3。

[1292] 实例161,化合物121

[1293] 

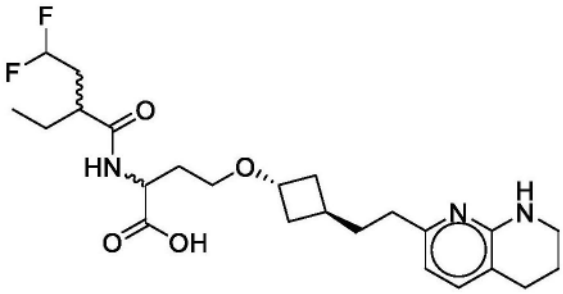
[1294] N-(3,3-二氟环己烷-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3,3-二氟环己烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝480.27。[M+H]+,实验值480.3。

[1295] 实例162a,化合物122

[1296] 

[1297] N-(-2-乙基-4,4-二氟丁酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-乙基-4,4-二氟丁酸一起采用,接着使用通用程序N随后通过制备性HPLC,得到标题化合物,为2-乙基-4,4-二氟丁酸酰胺处的绝对立体化学未知的第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝468.27。[M+H]+,实验值468.3。随后将实例162a产物的绝对立体化学分配为N-((S)-2-乙基-4,4-二氟丁酰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸(参见图1,表2中的结构)。

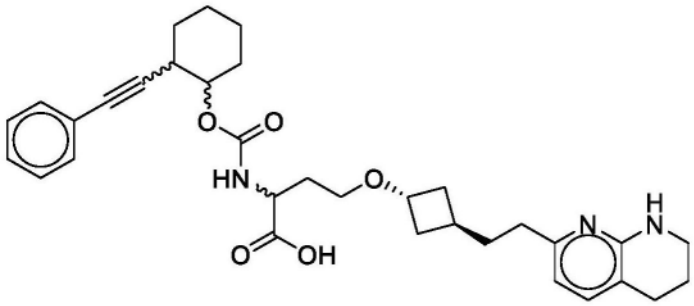
[1298] 实例162b,化合物122

[1299] 

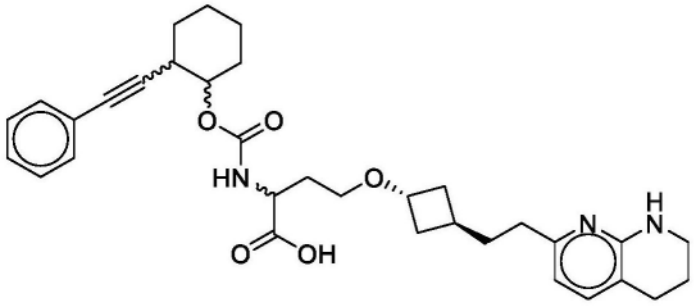
[1300] N-(-2-乙基-4,4-二氟丁酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-乙基-4,4-二氟丁酸一起采用,接着使用通用程序N随后通过制备性HPLC,得到标题化合物,为2-乙基-4,4-二氟丁酸酰胺处的绝对立体化学未知的第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝468.27。[M+H]

+,实验值468.3。随后将实例162a产物的绝对立体化学分配为N-((R)-2-乙基-4,4-二氟丁酰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸(参见图1,表2中的结构)。

[1301] 实例163a,化合物123

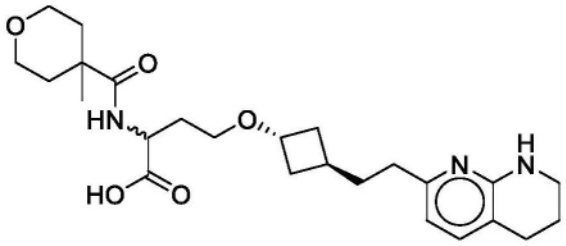
[1302] 

[1303] N-(((反式-2-(苯基乙炔基)环己基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与反式-2-(苯基乙炔基)环己基)碳酸2,5-二氧代吡咯烷-1-酯(使用通用程序J与反式-2-(苯基乙炔基)环己-1-醇制备)依次使用,并于通用程序N随后通过制备型HPLC,得到标题化合物,为在环己烷处的绝对立体化学未知的第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z=560.31。[M+H]+,实验值560.3。随后将实例163a的产物的绝对立体化学分配为N-((((1R,2S)-2-(苯基乙炔基)环己基)氧基)羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸(参见图1,表2中的结构)。

[1304] 

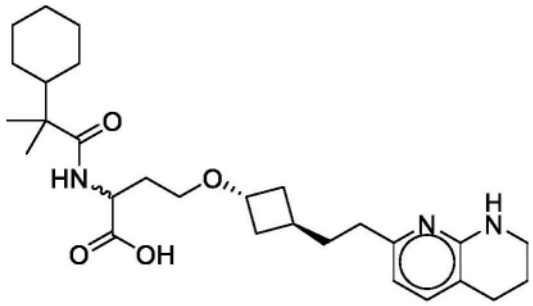
[1305] N-(((反式-2-(苯基乙炔基)环己基)氧基)羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体D2于通用程序D中、于通用程序K中与反式-2-(苯基乙炔基)环己基)碳酸2,5-二氧代吡咯烷-1-酯(使用通用程序J与反式-2-(苯基乙炔基)环己-1-醇制备)依次使用,接着于通用程序N随后通过制备型HPLC,得到标题化合物,为在环己烷处的绝对立体化学未知的第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z=560.31。[M+H]+,实验值560.3。随后将实例163b的产物的绝对立体化学分配为N-((((1S,2R)-2-(苯基乙炔基)环己基)氧基)羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸(参见图1,表2中的结构)。

[1306] 实例164,化合物124

[1307] 

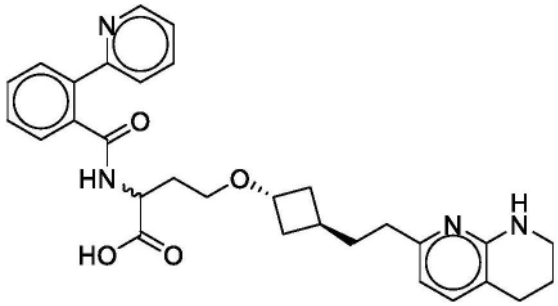
[1308] N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝460.28。[M+H]+,实验值460.3。

[1309] 实例165,化合物125

[1310] 

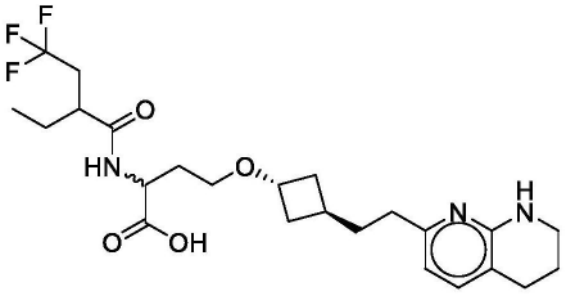
[1311] N-(2-环己基-2-甲基丙酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-环己基-2-甲基丙酸一起采用。LCMS理论值m/z＝486.33。[M+H]+,实验值486.3。

[1312] 实例166,化合物126

[1313] 

[1314] N-(2-(吡啶-2-基)苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-(吡啶-2-基)苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝515.27。[M+H]+,实验值515.3。

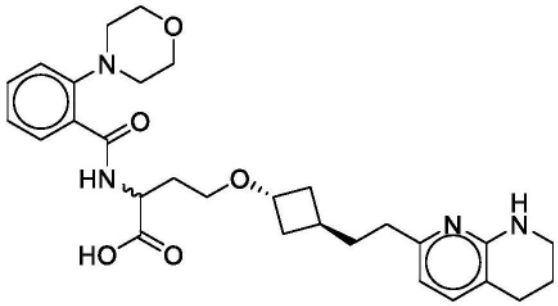
[1315] 实例167,化合物127

[1316] 

[1317] N-(2-乙基-4,4,4-四氟丁酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)

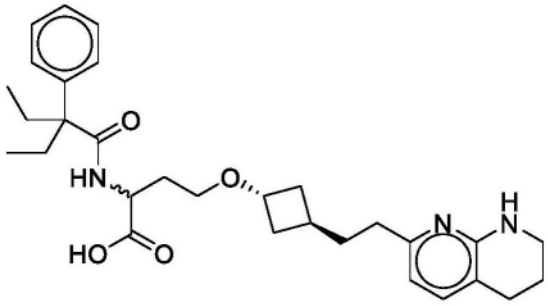
乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-乙基-4,4,4-三氟丁酸一起采用。LCMS理论值m/z＝486.26。[M+H]+,实验值486.3。

[1318] 实例168,化合物128

[1319] 

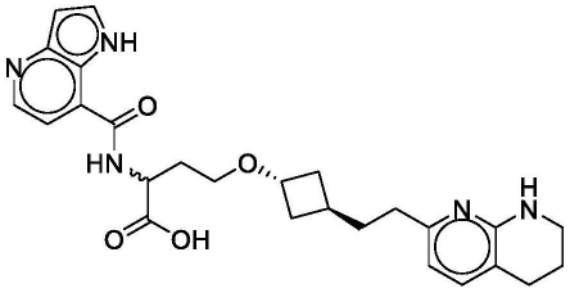
[1320] N-(2-吗啉代苯甲酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-吗啉代苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝523.29。[M+H]+,实验值523.3。

[1321] 实例169,化合物129

[1322] 

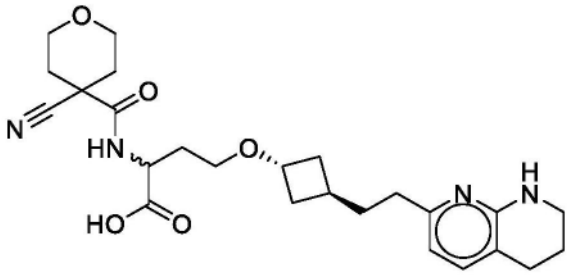
[1323] N-(2-乙基-2-苯基丁酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-乙基-2-苯基丁酸一起采用。LCMS理论值m/z＝508.32。[M+H]+,实验值508.3。

[1324] 实例170,化合物130

[1325] 

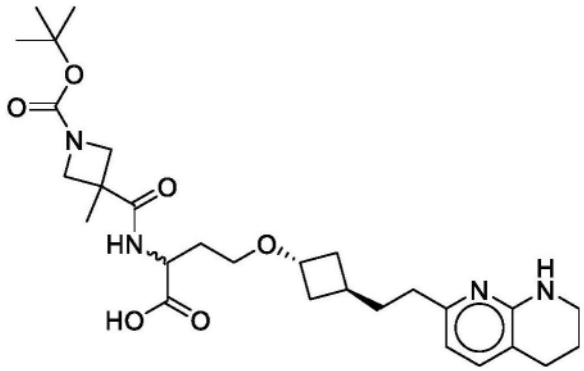
[1326] N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝478.25.[M+H]+,实验值478.4。

[1327] 实例171,化合物131

[1328] 

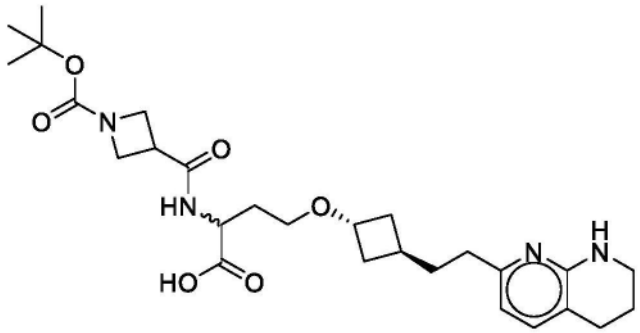
[1329] N-(4-氰基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与4-氰基四氢-2H-吡喃-4-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝471.26。[M+H]+,实验值471.3。

[1330] 实例172,化合物132

[1331] 

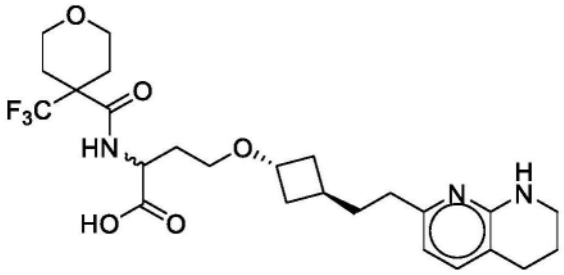
[1332] N-(1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝531.32。[M+H]+,实验值531.3。

[1333] 实例173,化合物133

[1334] 

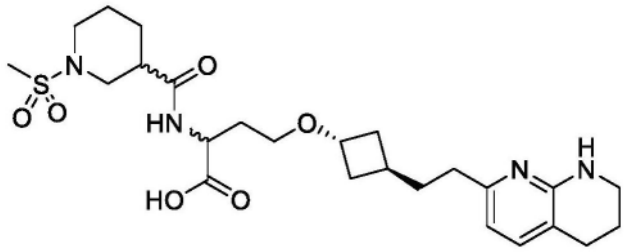
[1335] N-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝517.30。[M+H]+,实验值517.3。

[1336] 实例174,化合物134

[1337] 

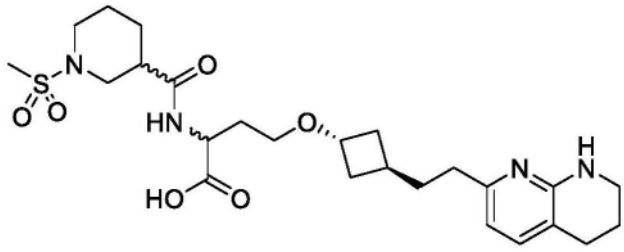
[1338] O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羧酸一起采用,接着使用通用程序N。LCMS理论值m/z＝514.25。[M+H]+,实验值514.3。

[1339] 实例175a,化合物135

[1340] 

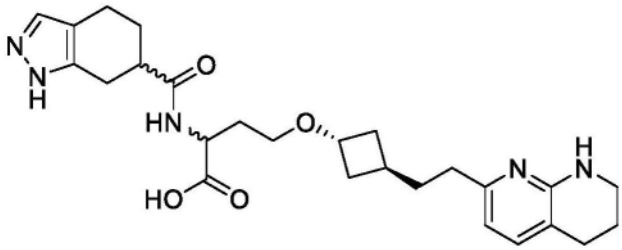
[1341] N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-3-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(甲基磺酰基)哌啶-3-羧酸,接着使用通用程序N随后通过制备型HPLC,得到标题化合物,为在哌啶处的绝对立体化学未知的第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝523.26。[M+H]+,实验值523.3。随后将实例175a产物的绝对立体化学分配为N-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸(参见图1,表2中的结构)。

[1342] 实例175b,化合物135

[1343] 

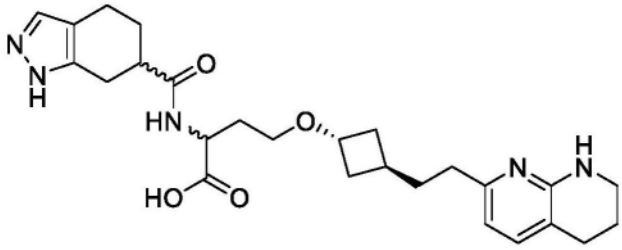
[1344] N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-3-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(甲基磺酰基)哌啶-3-羧酸,接着使用通用程序N随后通过制备型HPLC,得到标题化合物,为在哌啶处的绝对立体化学未知的第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝523.26。[M+H]+,实验值523.3。随后将实例175b的产物的绝对立体化学指定为N-((S)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸(参见图1,表2中的结构)。

[1345] 实例176a,化合物136

[1346] 

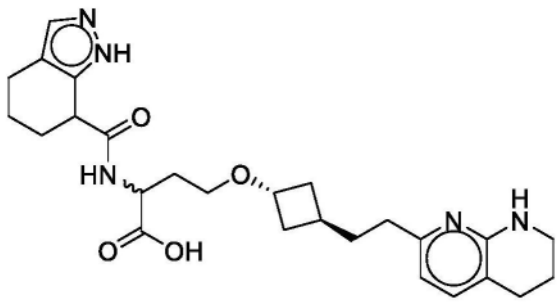
[1347] O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羰基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羧酸一起采用,接着使用通用程序N随后通过制备型HPLC,得到标题化合物,为在环己基吡唑处的绝对立体化学未知的第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝482.28。[M+H]+,实验值482.3。随后将实例176a的产物的绝对立体化学分配为O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-((R)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羰基)-L-高丝氨酸(参见图1,表2中的结构)。

[1348] 实例176b,化合物136

[1349] 

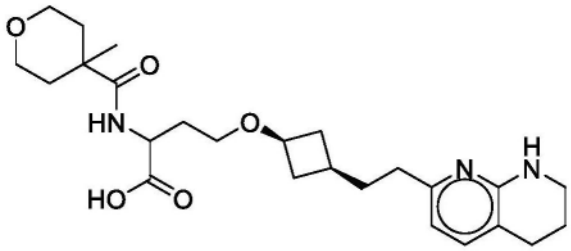
[1350] O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羰基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羧酸一起采用,接着使用通用程序N随后通过制备型HPLC,将非对映异构体分离为在环己基吡唑处的绝对立体化学未知的第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝482.28。[M+H]+,实验值482.3。随后将实例176b的产物的绝对立体化学分配为O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-((S)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羰基)-L-高丝氨酸(参见图1,表2中的结构)。

[1351] 实例177,化合物137

[1352] 

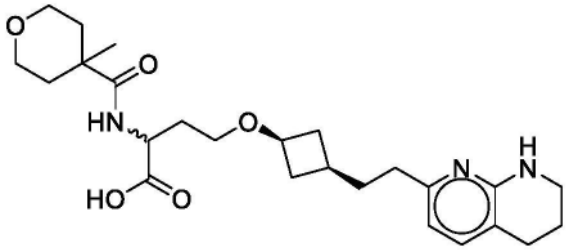
[1353] O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-7-羰基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-7-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝482.28。[M+H]+,实验值482.3。

[1354] 实例178,化合物124

[1355] 

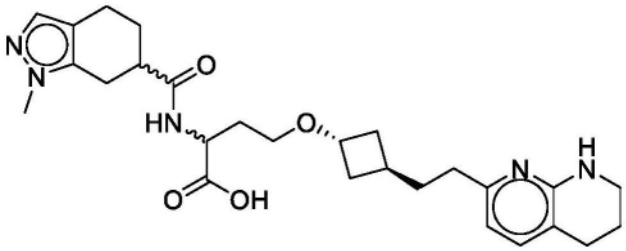
[1356] N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案B,使用通用程序I与4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸制备。LCMS理论值m/z＝460.28。[M+H]+,实验值460.3。

[1357] 实例179,化合物124

[1358] 

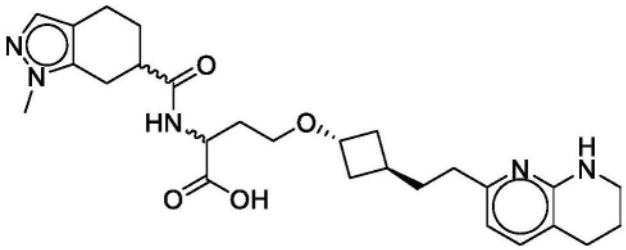
[1359] N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝460.3[M+H]+,实验值460.3。

[1360] 实例180a,化合物138

[1361] 

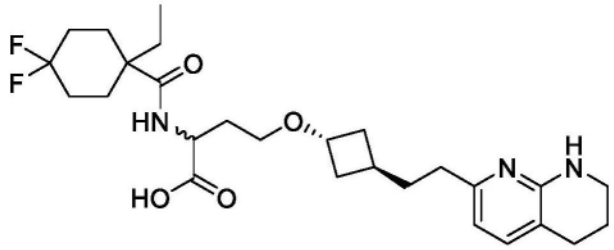
[1362] N-((R)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羧酸一起采用,接着使用通用程序N随后通过制备型HPLC得到两个非对映异构体的第一洗脱,为单一立体异构体。LCMS理论值m/z＝496.29。[M+H]+,实验值496.3。随后将实例180a产物的绝对立体化学分配为N-((R)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸(参见图1,表2中的结构)。

[1363] 实例180b,化合物138

[1364] 

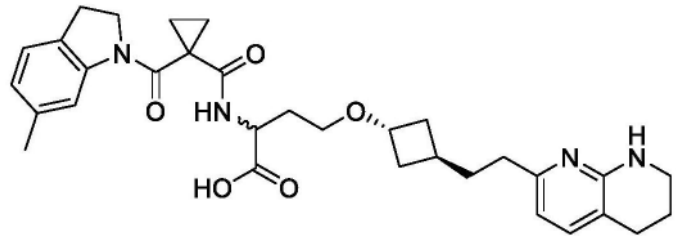
[1365] N-((S)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羧酸一起采用,接着使用通用程序N随后通过制备型HPLC得到两个非对映异构体的第二洗脱,为单一立体异构体。LCMS理论值m/z＝496.29。[M+H]+,实验值496.3。随后将实例180b的产物的绝对立体化学分配为N-((S)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-6-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸(参见图1,表2中的结构)。

[1366] 实例181,化合物139

[1367] 

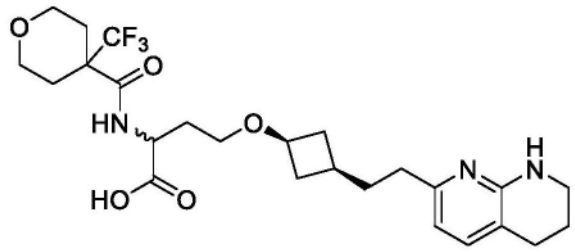
[1368] N-(1-乙基-4,4-二氟环己烷-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-乙基-4,4-二氟环己烷-1-甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝508.3。[M+H]+,实验值508.3。

[1369] 实例182,化合物140

[1370] 

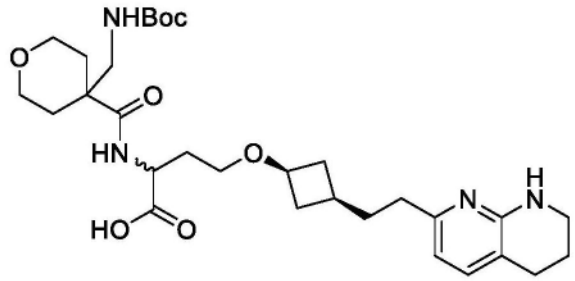
[1371] N-(1-(6-甲基吲哚啉-1-羰基)环丙烷-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(6-甲基吲哚啉-1-羰基)环丙烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝561.3。[M+H]+,实验值561.3。

[1372] 实例183,化合物134

[1373] 

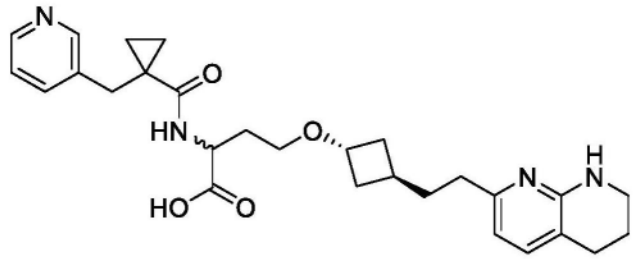
[1374] O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与4-三氟甲基四氢-2H-吡喃-4-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝514.2[M+H]+,实验值514.2。

[1375] 实例184,化合物141

[1376] 

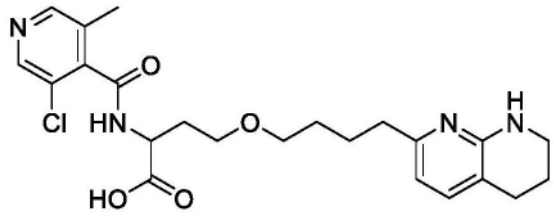
[1377] N-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝575.3[M+H]+,实验值575.3。

[1378] 实例185,化合物142

[1379] 

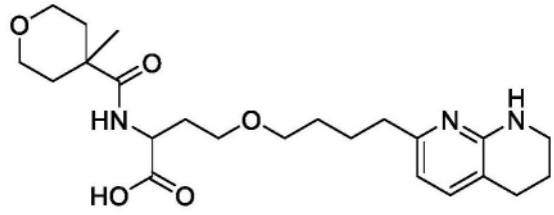
[1380] N-(1-(吡啶-3-基甲基)环丙烷-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(吡啶-3-基甲基)环丙烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝493.3。[M+H]+,实验值493.2。

[1381] 实例186,化合物143

[1382] 

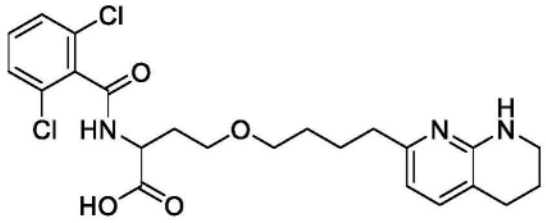
[1383] N-(3-氯-5-甲基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案C,使用通用程序I与3-氯-5-甲基异烟酸制备。LCMS理论值m/z＝461.2[M+H]+,实验值461.2。

[1384] 实例187,化合物144

[1385] 

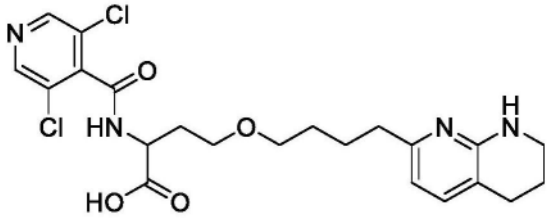
[1386] N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案C,使用通用程序I与4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羧酸制备。LCMS理论值m/z＝434.3[M+H]+,实验值434.3。

[1387] 实例188,化合物145

[1388] 

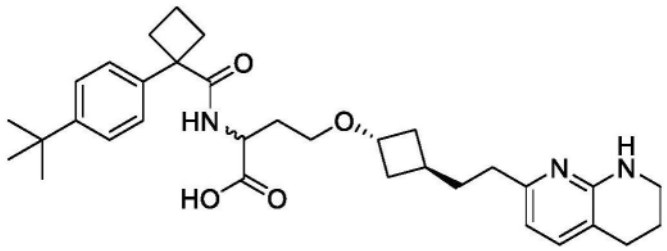
[1389] N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案C,使用通用程序I与2,6-二氯苯甲酸制备。LCMS理论值m/z＝480.1[M+H]+,实验值480.2。

[1390] 实例189,化合物146

[1391] 

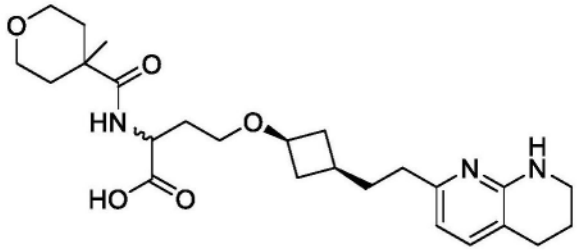
[1392] N-(3,5-二氯异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案C,使用通用程序I与3,5-二氯异烟酸制备。LCMS理论值m/z＝481.1[M+H]+,实验值481.2。

[1393] 实例190,化合物147

[1394] 

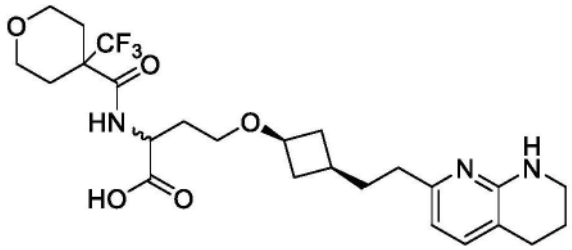
[1395] N-(1-(4-(叔丁基)苯基)环丁烷-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(4-(叔丁基)苯基)环丁烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝548.3。[M+H]+,实验值548.3。

[1396] 实例191,化合物124

[1397] 

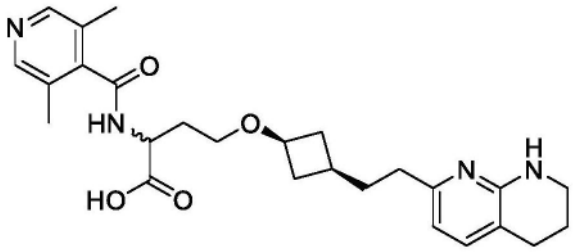
[1398] N-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E1与4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝460.3。[M+H]+,实验值460.3。

[1399] 实例192,化合物134

[1400] 

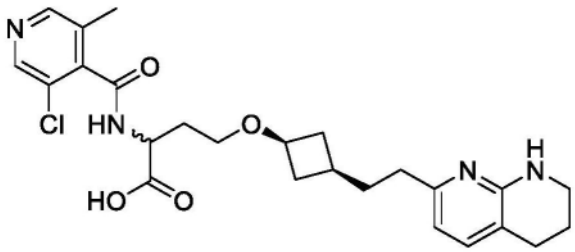
[1401] O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E1与4-(三氟甲基)四氢-2H-吡喃-4-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝514.3。[M+H]+,实验值514.3。

[1402] 实例193,化合物148

[1403] 

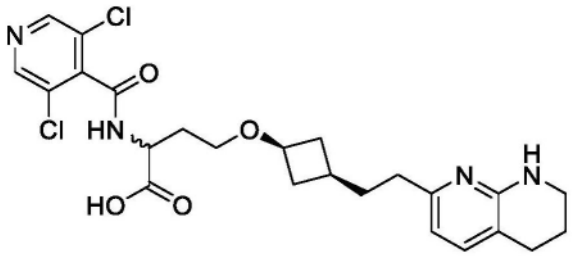
[1404] N-(3,5-二甲基异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E1与3,5-二甲基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝467.3。[M+H]+,实验值467.3。

[1405] 实例194,化合物149

[1406] 

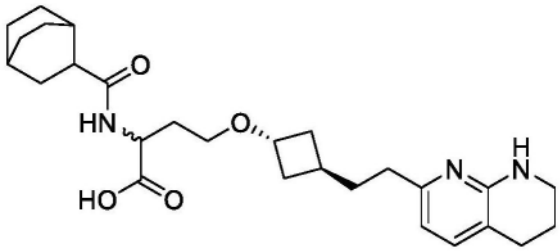
[1407] N-(3-氯-5-甲基异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E1与3-氯-5-甲基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝487.2[M+H]+,实验值487.2。

[1408] 实例195,化合物150

[1409] 

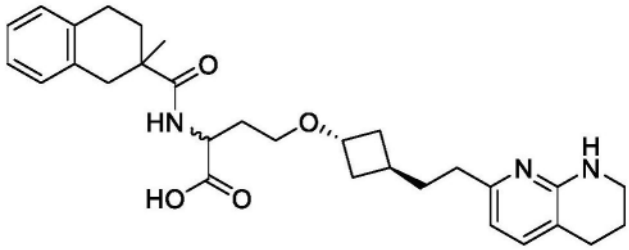
[1410] N-(3,5-二氯异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3,5-二氯异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝507.1[M+H]+,实验值507.1。

[1411] 实例196,化合物151

[1412] 

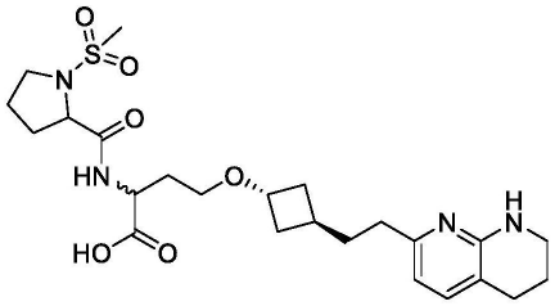
[1413] N-(双环[2.2.2]辛烷-2-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与双环[2.2.2]辛烷-2-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝470.3。[M+H]+,实验值470.3。

[1414] 实例197,化合物152

[1415] 

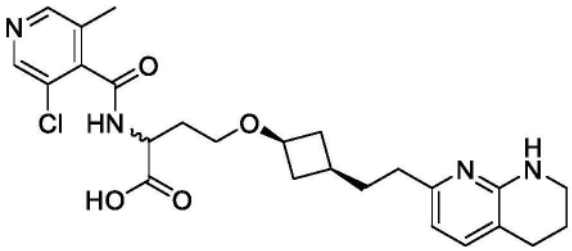
[1416] N-(2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝430.27[M+H]+,实验值430.3。

[1417] 实例198,化合物153

[1418] 

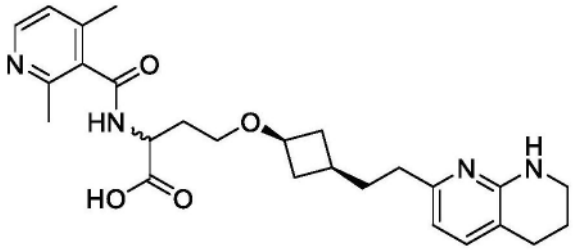
[1419] N-((甲基磺酰基)脯氨酰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与(甲基磺酰基)脯氨酸一起采用。LCMS理论值m/z＝509.2.[M+H]+,实验值509.3。

[1420] 实例199,化合物149

[1421] 

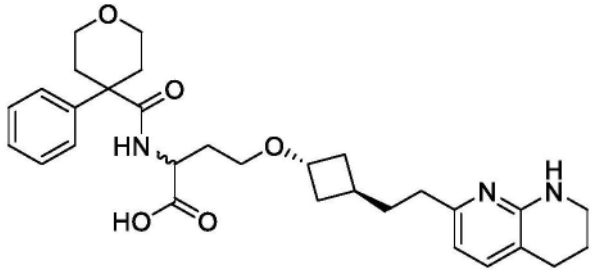
[1422] N-(3-氯-5-甲基异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-氯-5-甲基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝487.2[M+H]+,实验值487.2。

[1423] 实例200,化合物154

[1424] 

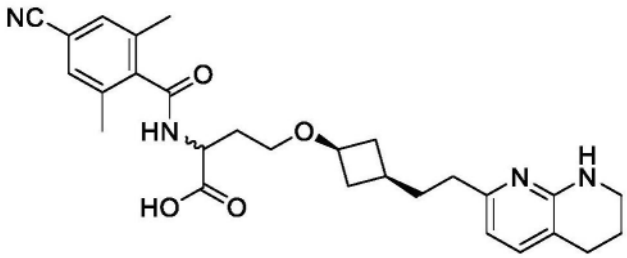
[1425] N-(2,4-二甲基烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2,4-二甲基烟酸一起采用。LCMS理论值m/z=467.3[M+H]+,实验值467.3。

[1426] 实例201,化合物155

[1427] 

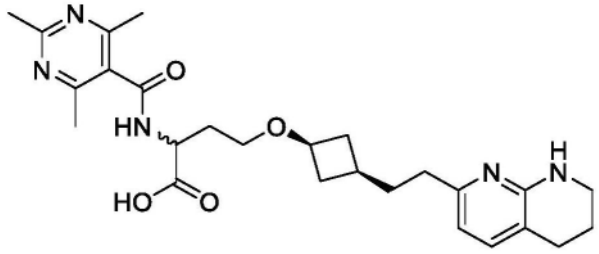
[1428] N-(4-苯基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与4-苯基四氢-2H-吡喃-4-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z=522.3。[M+H]+,实验值522.2。

[1429] 实例202,化合物156

[1430] 

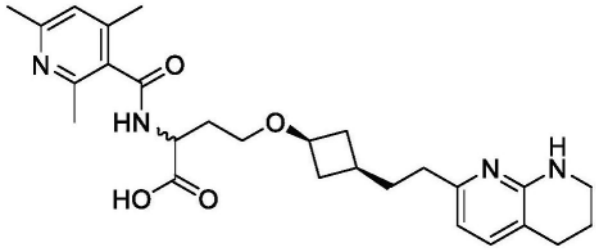
[1431] N-(4-氰基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与4-氰基-2,6-二甲基苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z=491.3[M+H]+,实验值491.3。

[1432] 实例203,化合物157

[1433] 

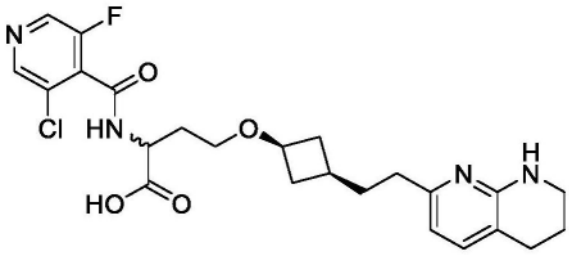
[1434] O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(2,4,6-三甲基嘧啶-5-羰基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2,4,6-三甲基嘧啶-5-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z=482.3[M+H]+,实验值482.2。

[1435] 实例204,化合物158

[1436] 

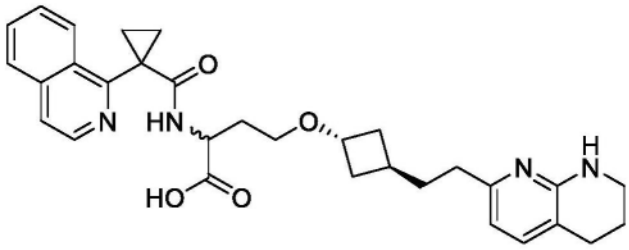
[1437] O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(2,4,6-三甲基烟酰基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2,4,6-三甲基烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝481.3[M+H]+,实验值481.2。

[1438] 实例205,化合物159

[1439] 

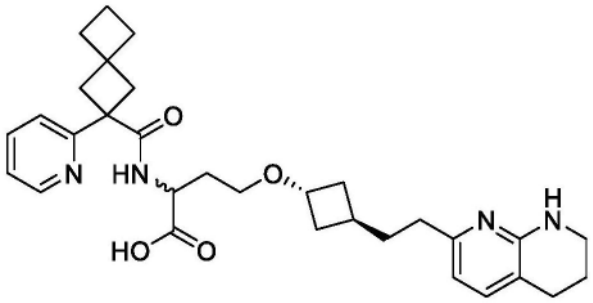
[1440] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-氯-5-氟异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝491.2[M+H]+,实验值491.1。

[1441] 实例206,化合物160

[1442] 

[1443] N-(1-(异喹啉-1-基)环丙烷-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(异喹啉-1-基)环丙烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝529.3。[M+H]+,实验值529.3。

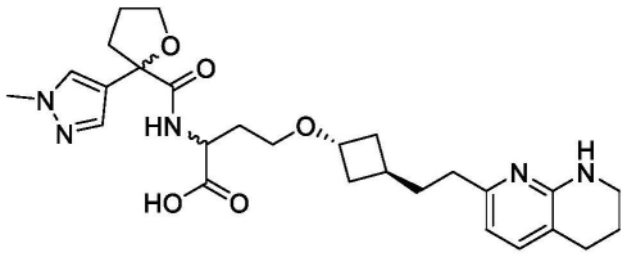
[1444] 实例207,化合物161

[1445] 

[1446] N-(2-(吡啶-2-基)螺[3.3]庚烷-2-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-(吡

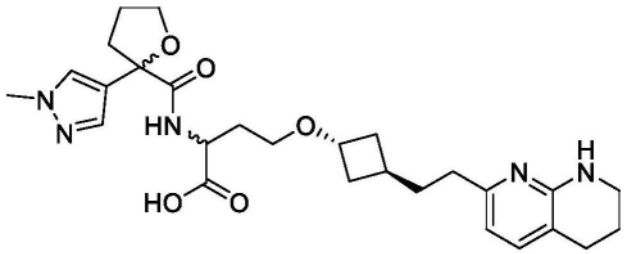
啶-2-基)螺[3.3]庚烷-2-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝533.3。[M+H]+,实验值533.3。

[1447] 实例208,化合物162

[1448] 

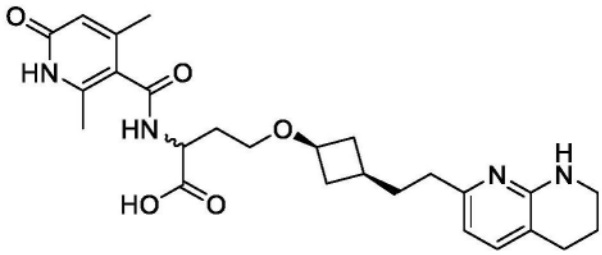
[1449] N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)四氢呋喃-2-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)四氢呋喃-2-羧酸一起采用,接着使用通用程序N随后通过制备型HPLC得到标题化合物,为第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝512.3。[M+H]+,实验值512.3。

[1450] 实例209,化合物162

[1451] 

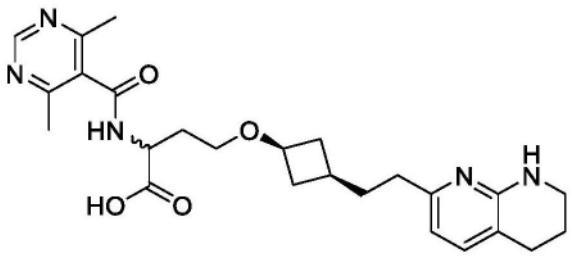
[1452] N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)四氢呋喃-2-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)四氢呋喃-2-羧酸一起采用,接着使用通用程序N随后通过制备型HPLC得到标题化合物,为第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝512.3。[M+H]+,实验值512.3。

[1453] 实例210,化合物163

[1454] 

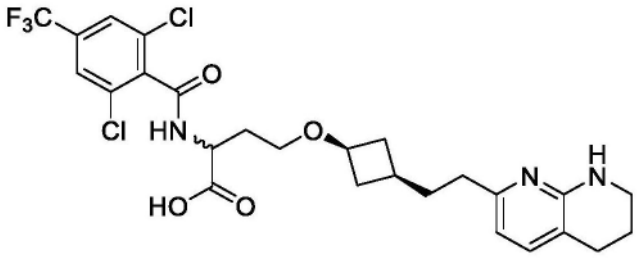
[1455] N-(2,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝491.2[M+H]+,实验值491.1。

[1456] 实例211,化合物164

[1457] 

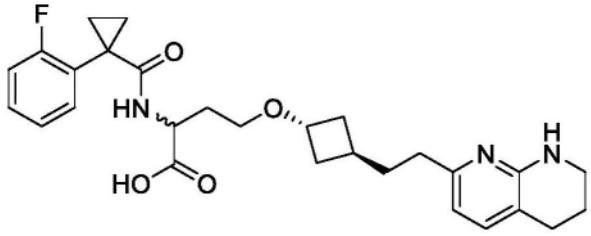
[1458] N-(4,6-二甲基嘧啶-5-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与4,6-二甲基嘧啶-5-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝468.3[M+H]+,实验值468.2。

[1459] 实例212,化合物165

[1460] 

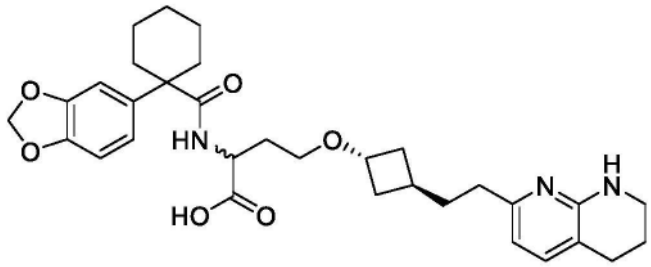
[1461] N-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯甲酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝574.1[M+H]+,实验值574.1。

[1462] 实例213,化合物166

[1463] 

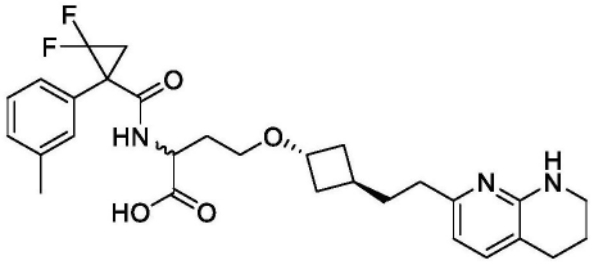
[1464] N-(1-(2-氟苯基)环丙烷-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(2-氟苯基)环丙烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝512.3。[M+H]+,实验值512.3。

[1465] 实例214,化合物167

[1466] 

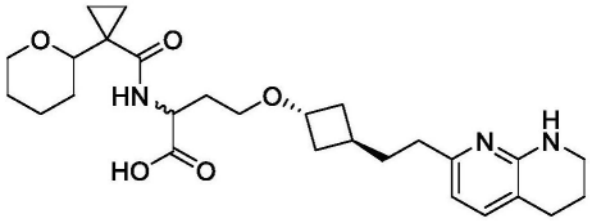
[1467] N-(1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环己烷-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝564.3。[M+H]+,实验值564.3。

[1468] 实例215,化合物168

[1469] 

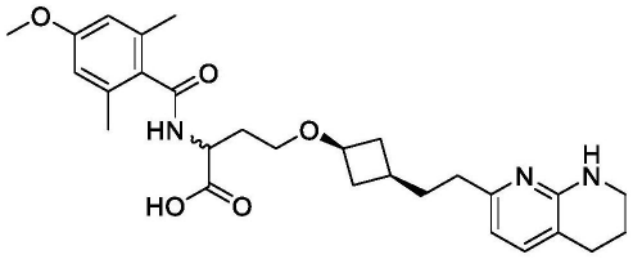
[1470] N-(2,2-二氟-1-(间甲苯基)环丙烷-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2,2-二氟-1-(间甲苯基)环丙烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝528.3。[M+H]+,实验值528.3。

[1471] 实例216,化合物169

[1472] 

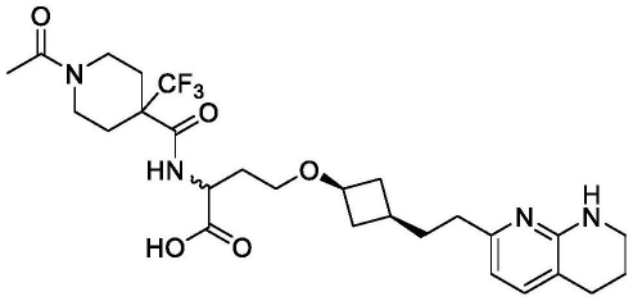
[1473] O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)环丙烷-1-羰基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(四氢-2H-吡喃-2-基)环丙烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝486.3。[M+H]+,实验值486.3。

[1474] 实例217,化合物170

[1475] 

[1476] N-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与4-甲氧基-2,6-二甲基苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝496.3[M+H]+,实验值496.2。

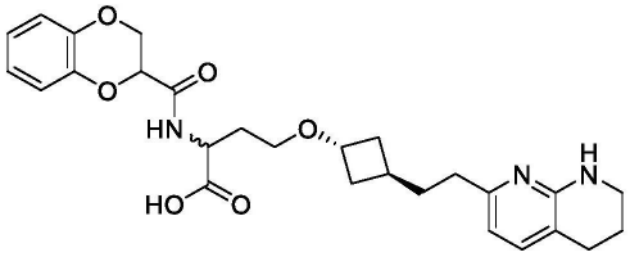
[1477] 实例218,化合物171

[1478] 

[1479] N-(1-乙酰基-4-(三氟甲基)哌啶-4-羰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-

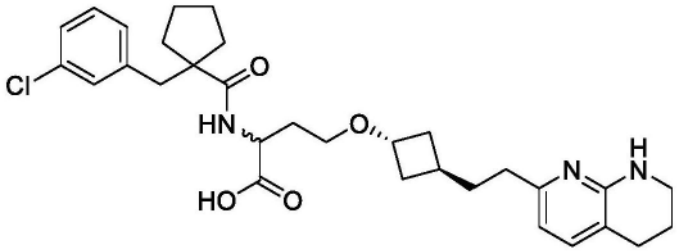
萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.异构体E2于通用程序D中、于通用程序I中与1-(叔丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)哌啶-4-羧酸、于通用程序D中、于通用程序L中和于通用程序N中依次使用。LCMS理论值m/z＝496.3[M+H]+,实验值496.2。

[1480] 实例219,化合物172

[1481] 

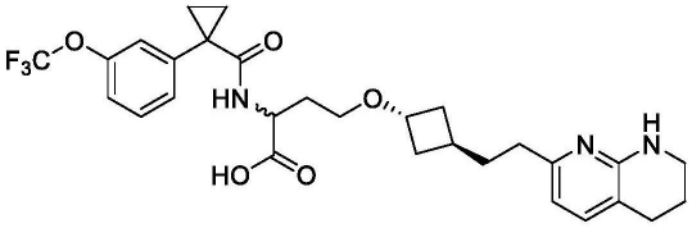
[1482] N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝496.2。[M+H]+,实验值496.2。

[1483] 实例220,化合物173

[1484] 

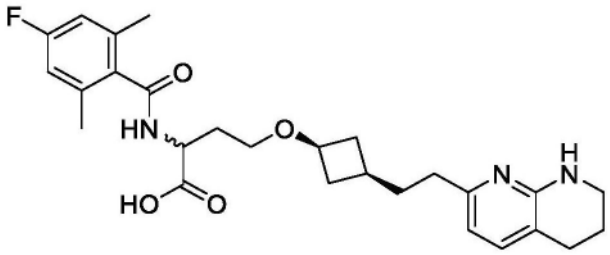
[1485] N-(1-(3-氯苯甲基)环戊烷-1-羰基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(3-氯苯甲基)环戊烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝554.3。[M+H]+,实验值554.3。

[1486] 实例221,化合物174

[1487] 

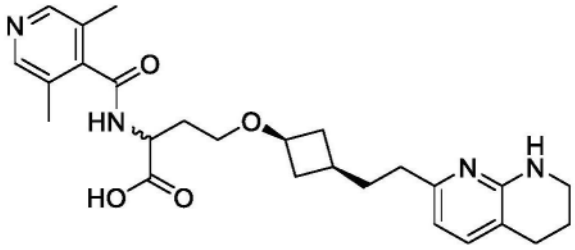
[1488] O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)环丙烷-1-羰基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(3-(三氟甲氧基)苯基)环丙烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝562.2。[M+H]+,实验值562.2。

[1489] 实例222,化合物175

[1490] 

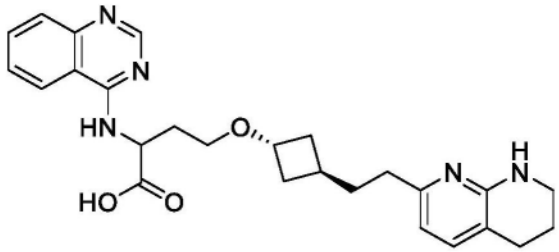
[1491] N-(4-氟-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与4-氟-2,6-二甲基苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝484.3[M+H]+,实验值484.2。

[1492] 实例223,化合物148

[1493] 

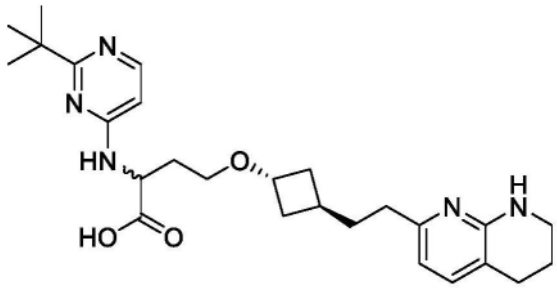
[1494] N-(3,5-二甲基异烟酰基)-O-(顺式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3,5-二甲基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝467.3[M+H]+,实验值467.2。

[1495] 实例224,化合物178

[1496] 

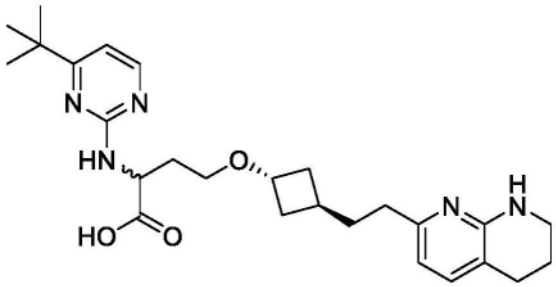
[1497] N-(喹唑啉-4-基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.根据通用方案A,使用通用程序E与4-氯喹唑啉制备。LCMS理论值m/z＝462.3。[M+H]+,实验值462.3。

[1498] 实例225,化合物187

[1499] 

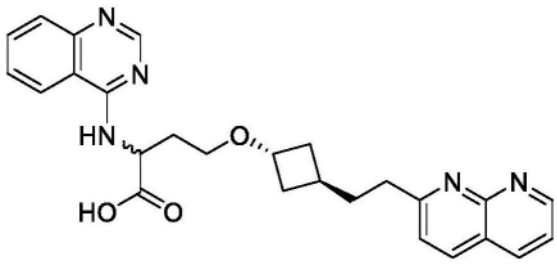
[1500] N-(2-(叔丁基)嘧啶-4-基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序E将异构体D2与2-叔丁基-4-氯-嘧啶一起采用。LCMS理论值m/z＝468.3[M+H]+,实验值468.3。

[1501] 实例226,化合物188

[1502] 

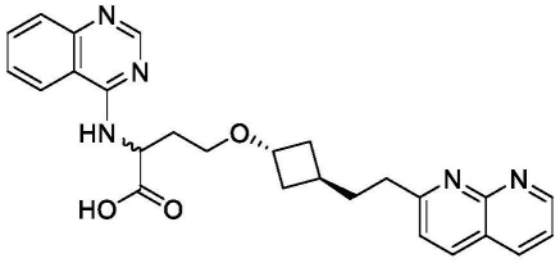
[1503] N-(4-(叔丁基)嘧啶-2-基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序E将异构体D2与4-(叔丁基)-2-氯嘧啶一起采用。LCMS理论值m/z=468.3[M+H]+,实验值468.3。

[1504] 实例227,化合物178

[1505] 

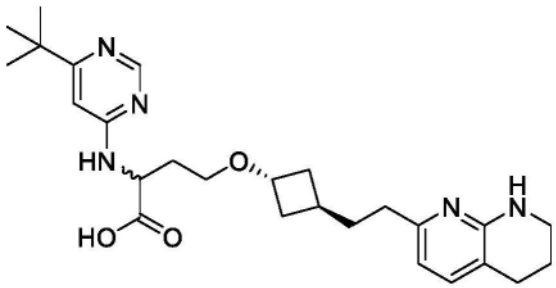
[1506] O-(反式-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(喹唑啉-4-基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序E将异构体D1与4-氯喹唑啉一起采用。LCMS理论值m/z=462.3[M+H]+,实验值462.3。

[1507] 实例228,化合物178

[1508] 

[1509] O-(反式-3-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(喹唑啉-4-基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序E将异构体D2与4-氯喹唑啉一起采用。LCMS理论值m/z=462.3[M+H]+,实验值462.3。

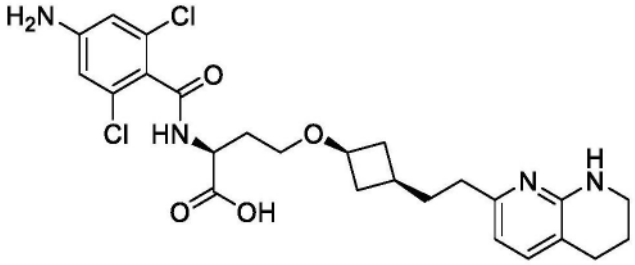
[1510] 实例229,化合物186

[1511] 

[1512] N-(6-(叔丁基)嘧啶-4-基)-O-(反式-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙

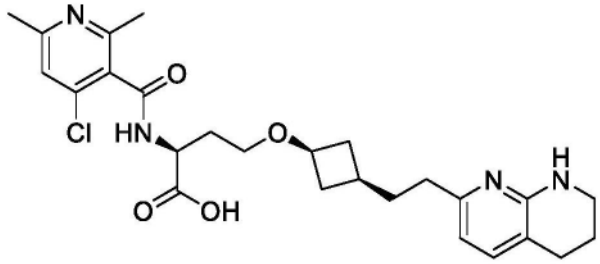
基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序E将异构体D2与4-(叔丁基)-6-氯嘧啶一起采用。LCMS理论值m/z＝468.3[M+H]+,实验值468.3。

[1513] 实例230,化合物210

[1514] 

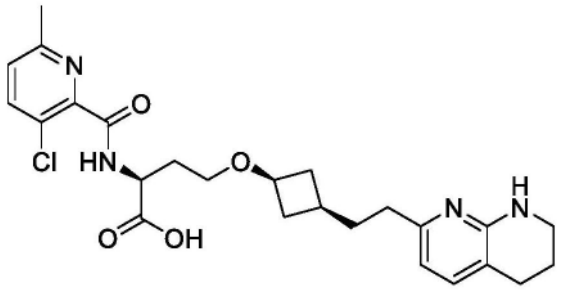
[1515] N-(4-氨基-2,6-二氯苯甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与4-氨基-2,6-二氯苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝520.2。[M+H]+,实验值521.1。

[1516] 实例231,化合物211

[1517] 

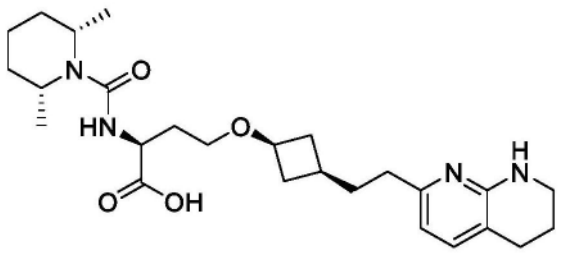
[1518] N-(4-氯-2,6-二甲基烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与4-氯-2,6-二甲基烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝500.2。[M+H]+,实验值501.2。

[1519] 实例232,化合物212

[1520] 

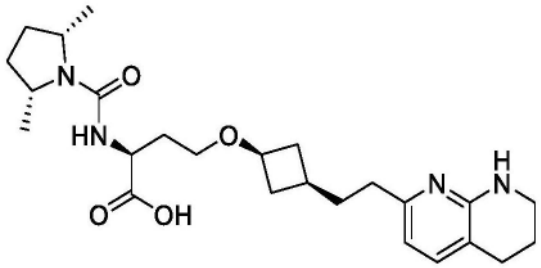
[1521] N-(3-氯-6-甲基吡啶甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-氯-6-甲基吡啶甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝486.2。[M+H]+,实验值487.2。

[1522] 实例233,化合物213

[1523] 

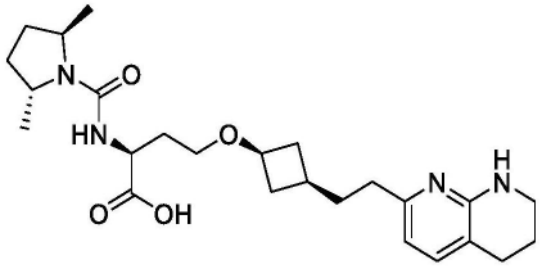
[1524] N-((2R,6S)-2,6-二甲基哌啶-1-羰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序G将异构体E2与(2R,6S)-2,6-二甲基哌啶一起采用。LCMS理论值m/z＝472.3。[M+H]+,实验值473.3。

[1525] 实例234,化合物214

[1526] 

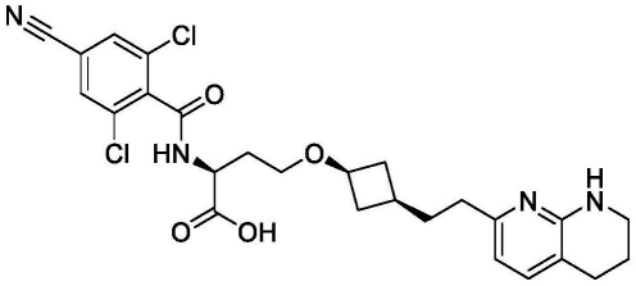
[1527] N-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯烷-1-羰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序G将异构体E2与(2R,5S)-2,5-二甲基吡咯烷一起采用。LCMS理论值m/z＝458.3。[M+H]+,实验值459.3。

[1528] 实例235,化合物215

[1529] 

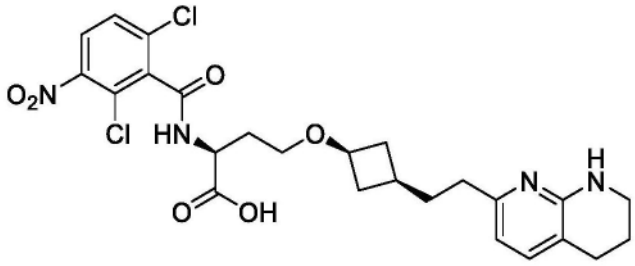
[1530] N-((2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-羰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序G将异构体E2与(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷一起采用。LCMS理论值m/z＝458.3。[M+H]+,实验值459.3。

[1531] 实例236,化合物216

[1532] 

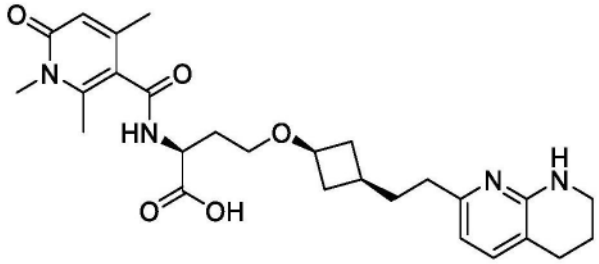
[1533] N-(2,6-二氯-4-氰基苯甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2,6-二氯-4-氰基苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝530.1。[M+H]+,实验值531.1。

[1534] 实例237,化合物217

[1535] 

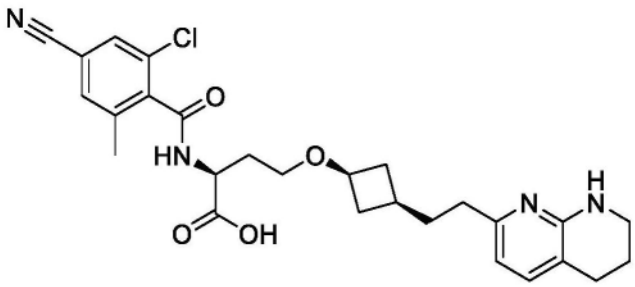
[1536] N-(2,6-二氯-3-硝基苯甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2,6-二氯-3-硝基苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝550.2。[M+H]+,实验值551.2。

[1537] 实例238,化合物218

[1538] 

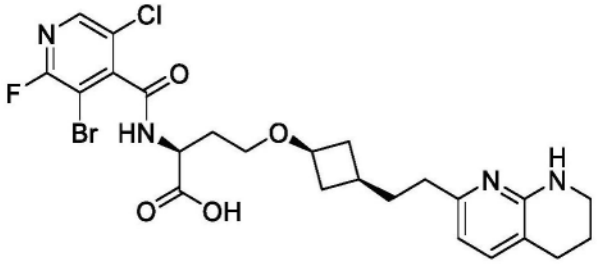
[1539] O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(1,2,4-三甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与1,2,4-三甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝496.3。[M+H]+,实验值497.3。

[1540] 实例239,化合物219

[1541] 

[1542] N-(2-氯-4-氰基-6-甲基苯甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2-氯-4-氰基-6-甲基苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝510.2。[M+H]+,实验值511.2。

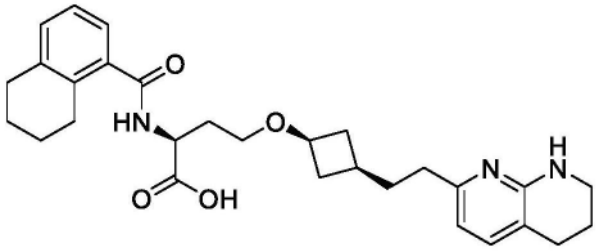
[1543] 实例240,化合物220

[1544] 

[1545] N-(3-溴-5-氯-2-氟异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-溴-5-

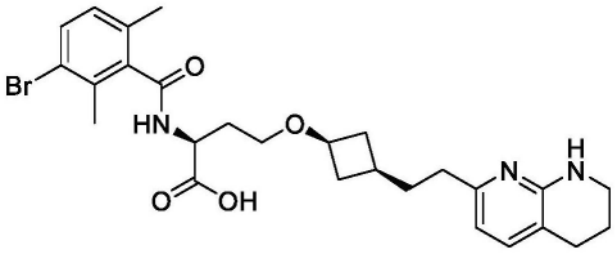
氯-2-氟异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝568.1。[M+H]+,实验值569.1。

[1546] 实例241,化合物221

[1547] 

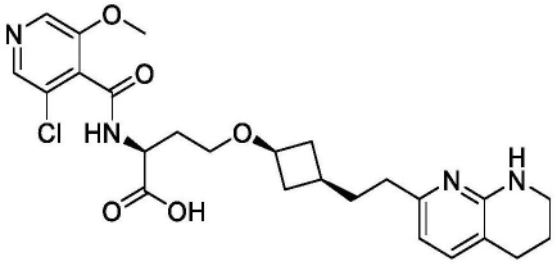
[1548] O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(5,6,7,8-四氢萘-1-羰基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与5,6,7,8-四氢萘-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝491.3。[M+H]+,实验值492.3。

[1549] 实例242,化合物222

[1550] 

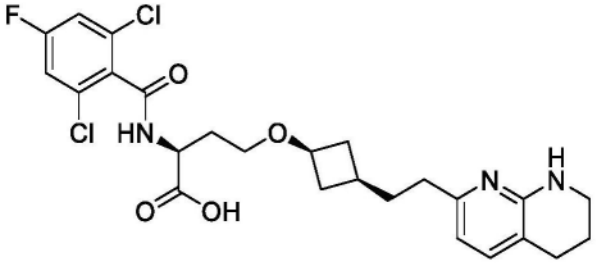
[1551] N-(3-溴-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-溴-2,6-二甲基苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝543.2。[M+H]+,实验值544.2。

[1552] 实例243,化合物223

[1553] 

[1554] N-(3-氯-5-甲氧基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-氯-5-甲氧基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝502.2。[M+H]+,实验值503.2。

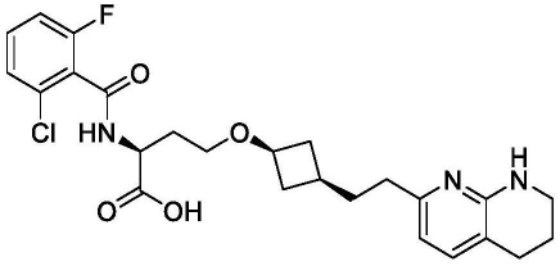
[1555] 实例244,化合物224

[1556] 

[1557] N-(2,6-二氯-4-氟苯甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2,6-二氯-

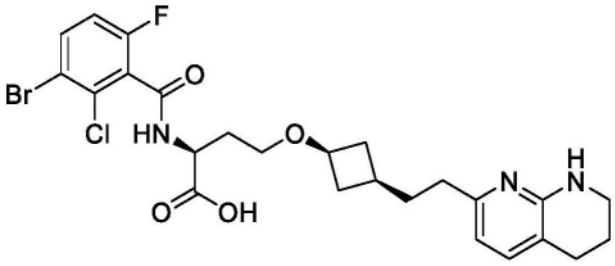
4-氟苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝523.1。[M+H]+,实验值524.1。

[1558] 实例245,化合物225

[1559] 

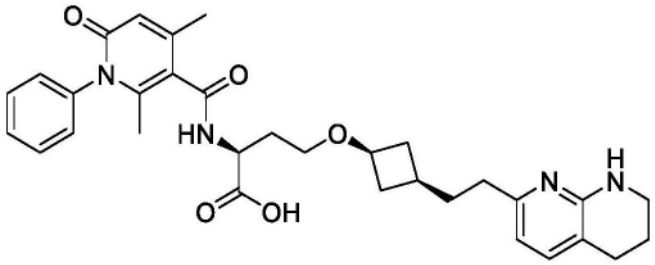
[1560] N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2-氯-6-氟苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝489.2。[M+H]+,实验值489.9。

[1561] 实例246,化合物226

[1562] 

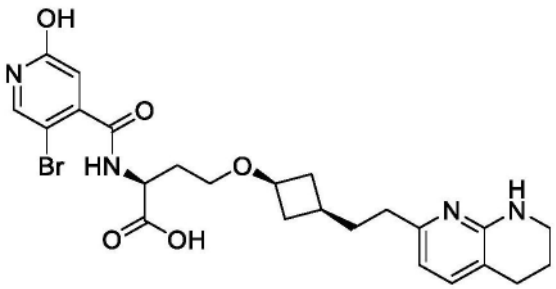
[1563] N-(3-溴-2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-溴-2-氯-6-氟苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝567.1。[M+H]+,实验值568.1。

[1564] 实例247,化合物227

[1565] 

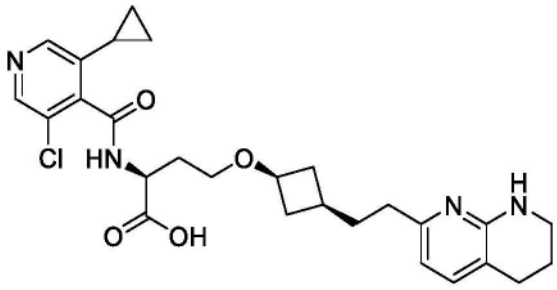
[1566] N-(2,4-二甲基-6-氧代-1-苯基-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2,4-二甲基-6-氧代-1-苯基-1,6-二氢吡啶-3-羧酸。LCMS理论值m/z＝558.3。[M+H]+,实验值559.3。

[1567] 实例248,化合物228

[1568] 

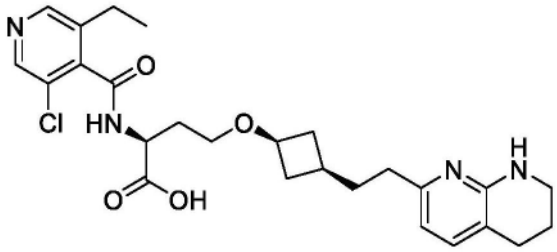
[1569] N-(5-溴-2-羟基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与5-溴-2-羟基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝532.1。[M+H]+,实验值533.1。

[1570] 实例249,化合物229

[1571] 

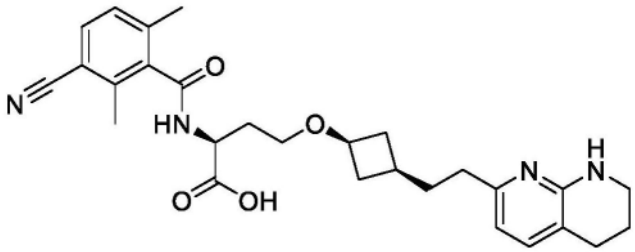
[1572] N-(3-氯-5-环丙基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-氯-5-环丙基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝512.2。[M+H]+,实验值513.2。

[1573] 实例250,化合物230

[1574] 

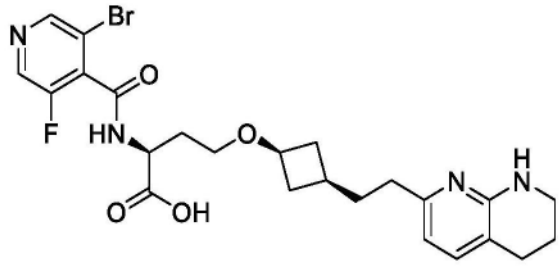
[1575] N-(3-氯-5-乙基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-氯-5-乙基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝500.2。[M+H]+,实验值501.2。

[1576] 实例251,化合物231

[1577] 

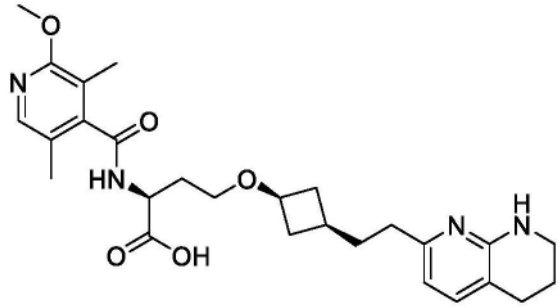
[1578] N-(3-氯-5-乙基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-氰基-2,6-二甲基苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝490.2。[M+H]+,实验值491.2。

[1579] 实例252,化合物232

[1580] 

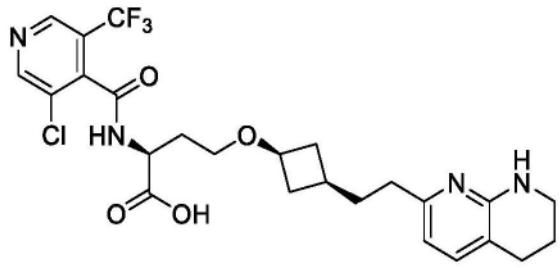
[1581] N-(3-溴-5-氟异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-溴-5-氟异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝534.1。[M+H]+,实验值535.1。

[1582] 实例253,化合物233

[1583] 

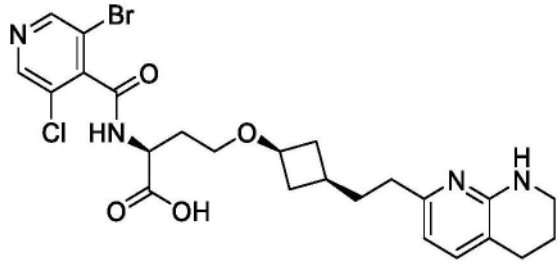
[1584] N-(2-甲氧基-3,5-二甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2-甲氧基-3,5-二甲基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝496.2。[M+H]+,实验值497.2。

[1585] 实例254,化合物234

[1586] 

[1587] N-(3-氯-5-(三氟甲基)异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-氯-5-(三氟甲基)异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝540.2。[M+H]+,实验值541.2。

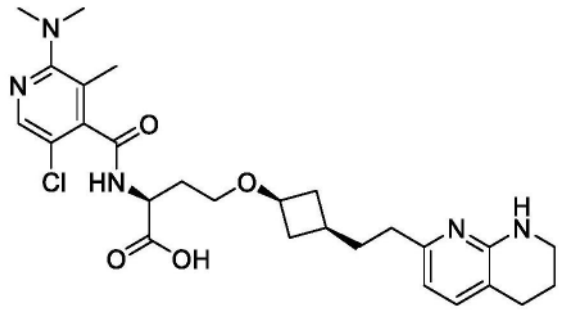
[1588] 实例255,化合物235

[1589] 

[1590] N-(3-溴-5-氯异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-溴-5-氯异烟

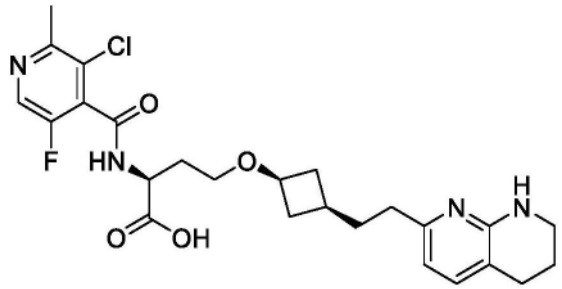
酸一起采用。LCMS理论值m/z＝550.1。[M+H]+,实验值551.1。

[1591] 实例256,化合物236

[1592] 

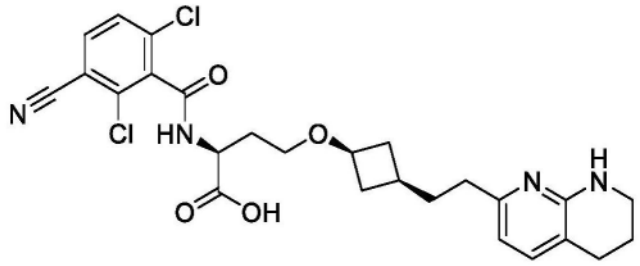
[1593] N-(5-氯-2-(二甲基氨基)-3-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与5-氯-2-(二甲基氨基)-3-甲基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝509.3。[M+H]+,实验值510.2。

[1594] 实例257,化合物237

[1595] 

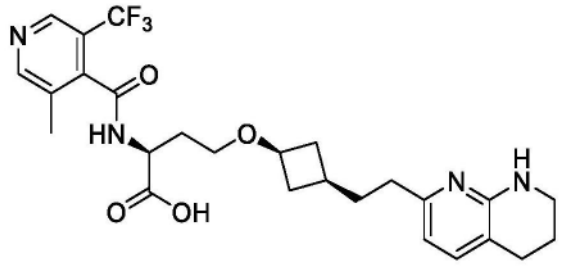
[1596] N-(3-氯-5-氟-2-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-氯-5-氟-2-甲基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝504.2。[M+H]+,实验值505.1。

[1597] 实例258,化合物238

[1598] 

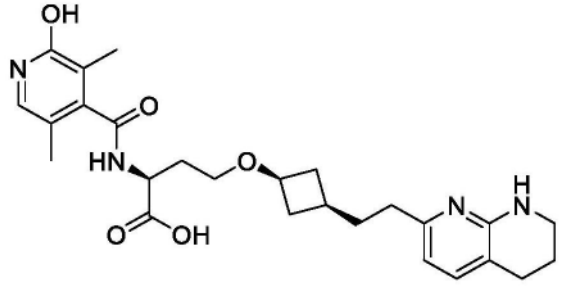
[1599] N-(2,6-二氯-3-氰基苯甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2,6-二氯-3-氰基苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝530.1。[M+H]+,实验值531.1。

[1600] 实例259,化合物239

[1601] 

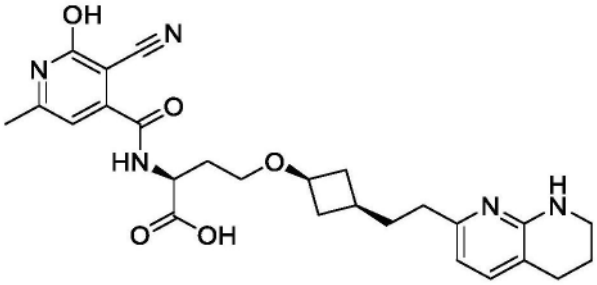
[1602] N-(3-甲基-5-(三氟甲基)异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-甲基-5-(三氟甲基)异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝520.2。[M+H]+,实验值521.2。

[1603] 实例260,化合物240

[1604] 

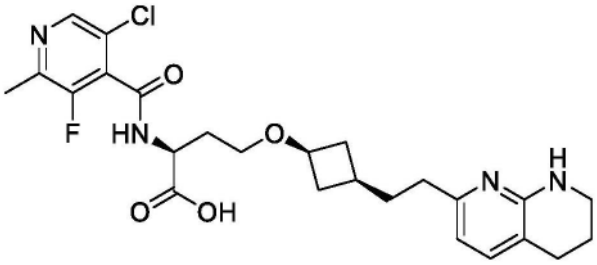
[1605] N-(2-羟基-3,5-二甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2-羟基-3,5-二甲基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝488.2。[M+H]+,实验值483.2。

[1606] 实例261,化合物241

[1607] 

[1608] N-(3-氰基-2-羟基-6-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-氰基-2-羟基-6-甲基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝493.2。[M+H]+,实验值494.2。

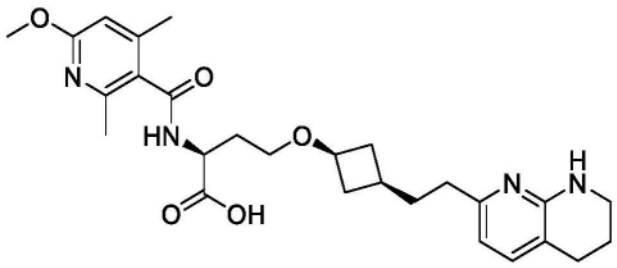
[1609] 实例262,化合物242

[1610] 

[1611] N-(5-氯-3-氟-2-甲基异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与5-氯-3-

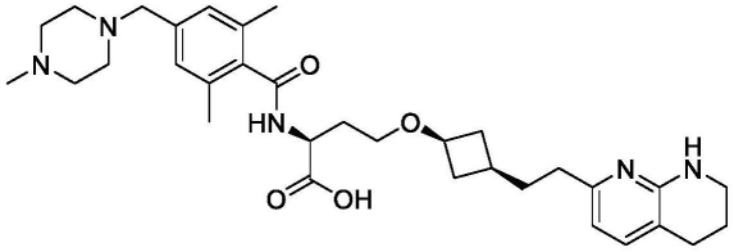
氟-2-甲基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝504.2。[M+H]+,实验值505.2。

[1612] 实例263,化合物243

[1613] 

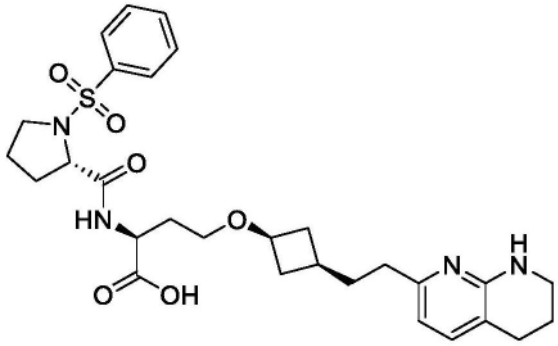
[1614] N-(6-甲氧基-2,4-二甲基烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与6-甲氧基-2,4-二甲基烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝496.2。[M+H]+,实验值497.2。

[1615] 实例264,化合物244

[1616] 

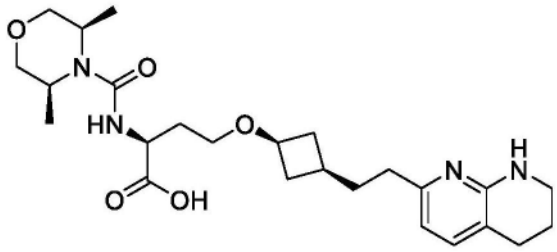
[1617] N-(2,6-二甲基-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2,6-二甲基-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝577.3。[M+H]+,实验值578.3。

[1618] 实例265,化合物245

[1619] 

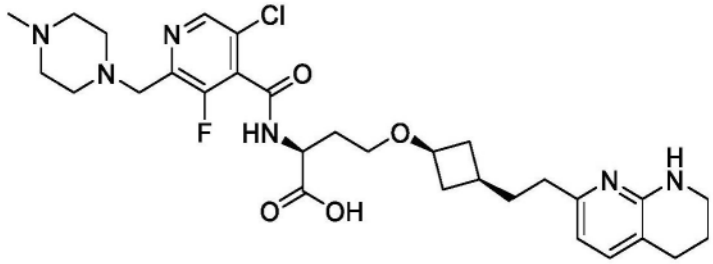
[1620] N-((苯基磺酰基)-L-脯氨酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与(苯基磺酰基)-L-脯氨酸一起采用。LCMS理论值m/z＝570.2。[M+H]+,实验值571.2。

[1621] 实例266,化合物246

[1622] 

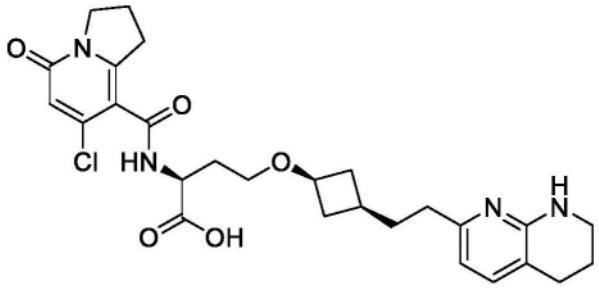
[1623] N-((3R,5S)-3,5-二甲基吗啉-4-羰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序G将异构体E2与(3R,5S)-3,5-二甲基吗啉一起采用。LCMS理论值m/z＝474.3。[M+H]+,实验值475.3。

[1624] 实例267,化合物247

[1625] 

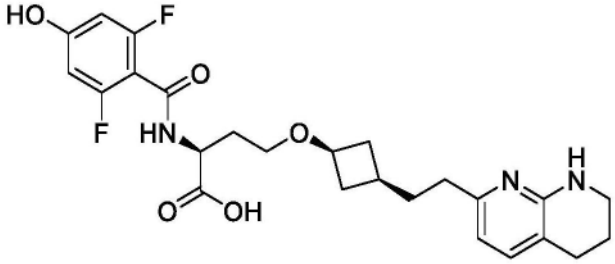
[1626] N-(5-氯-3-氟-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与5-氯-3-氟-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝602.3。[M+H]+,实验值603.3。

[1627] 实例268,化合物248

[1628] 

[1629] N-(7-氯-5-氧代-1,2,3,5-四氢吲哚嗪-8-羰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与7-氯-5-氧-1,2,3,5-四氢吲哚嗪-8-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝528.2。[M+H]+,实验值529.2。

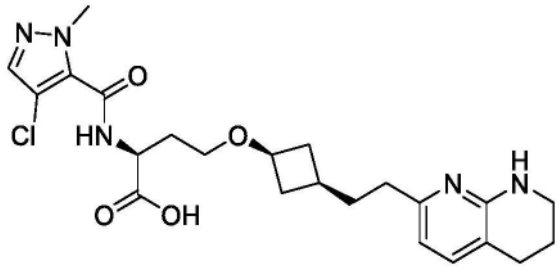
[1630] 实例269,化合物249

[1631] 

[1632] N-(2,6-二氟-4-羟基苯甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-

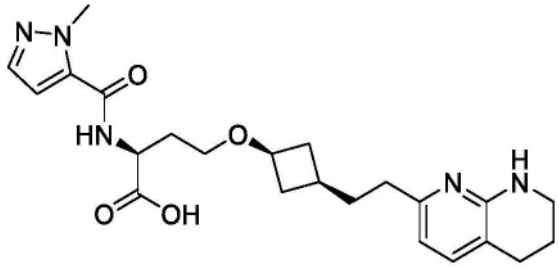
基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2,6-二氟-4-羟基苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝489.2。[M+H]+,实验值490.2。

[1633] 实例270,化合物250

[1634] 

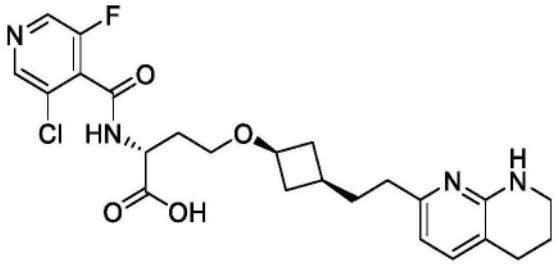
[1635] N-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,按照通用程序I将异构体E2与4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝475.2。[M+H]+,实验值476.2。

[1636] 实例271,化合物251

[1637] 

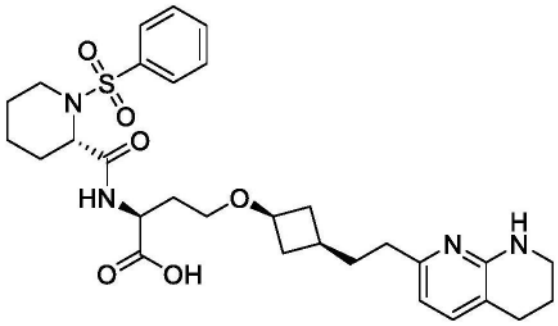
[1638] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝441.2。[M+H]+,实验值442.2。

[1639] 实例272,化合物252

[1640] 

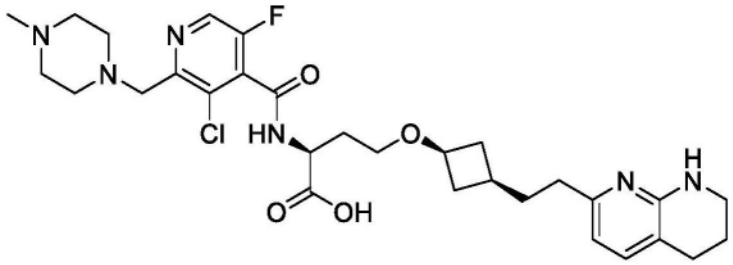
[1641] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((1R,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-D-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E1与3-氯-5-氟异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝490.2。[M+H]+,实验值491.2。

[1642] 实例273,化合物253

[1643] 

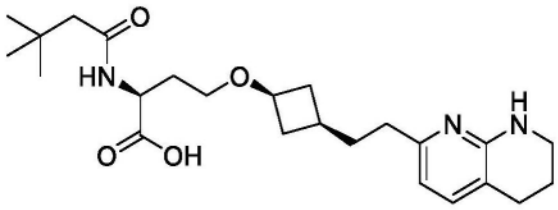
[1644] N-((S)-1-(苯基磺酰基)哌啶-2-羰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与(S)-1-(苯基磺酰基)哌啶-2-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝584.3。[M+H]+,实验值585.2。

[1645] 实例274,化合物254

[1646] 

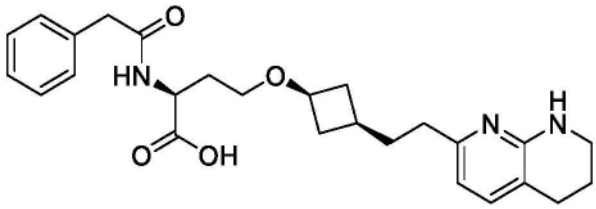
[1647] N-(3-氯-5-氟-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)异烟酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3-氯-5-氟-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝602.3。[M+H]+,实验值603.3。

[1648] 实例275,化合物255

[1649] 

[1650] N-(3,3-二甲基丁酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与3,3-二甲基丁酸一起采用。LCMS理论值m/z＝431.3。[M+H]+,实验值432.3。

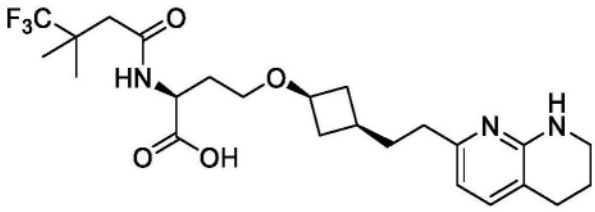
[1651] 实例276,化合物256

[1652] 

[1653] N-(2-苯基乙酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2-苯基乙酸一起采用。

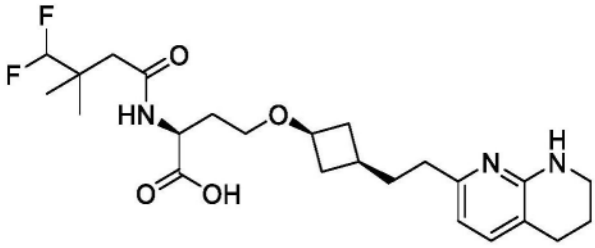
LCMS理论值m/z＝451.3。[M+H]+,实验值452.3。

[1654] 实例277,化合物257

[1655] 

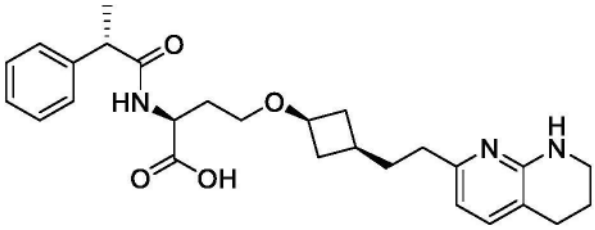
[1656] O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酸一起采用。LCMS理论值m/z＝485.3。[M+H]+,实验值486.3。

[1657] 实例278,化合物258

[1658] 

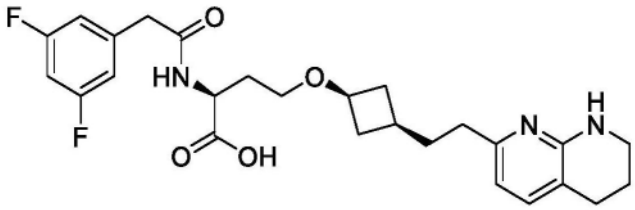
[1659] N-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与4,4-二氟-3,3-二甲基丁酸一起采用。LCMS理论值m/z＝467.3。[M+H]+,实验值468.3。

实例279,化合物259

[1660] 

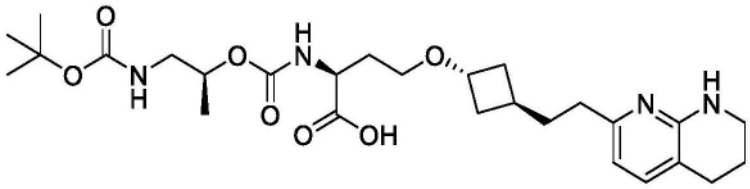
[1661] N-((S)-2-苯基丙酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,按照通用程序I将异构体E2与(S)-2-苯基丙酸一起采用。LCMS理论值m/z＝465.3。[M+H]+,实验值466.3。

[1662] 实例280,化合物260

[1663] 

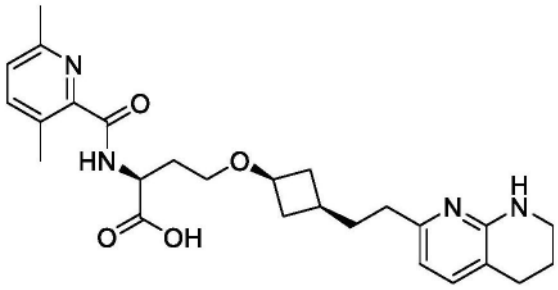
[1664] N-(2-(3,5-二氟苯基)乙酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序I将异构体E2与2-(3,5-二氟苯基)乙酸一起采用。LCMS理论值m/z＝487.2。[M+H]+,实验值488.2。

[1665] 实例281,化合物261

[1666] 

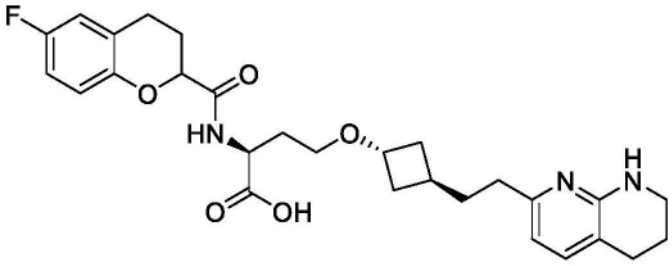
[1667] N-((((S)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氧基)羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与(S)-碳酸氢1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-酯起采用。LCMS理论值m/z＝534.3。[M+H]+,实验值535.3。

[1668] 实例282,化合物262

[1669] 

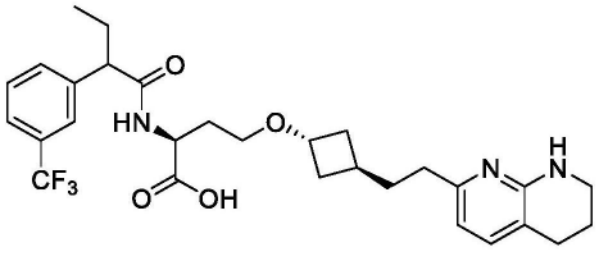
[1670] N-(3,6-二甲基吡啶甲酰基)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3,6-二甲基吡啶甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝466.3。[M+H]+,实验值467.3。

[1671] 实例283,化合物263

[1672] 

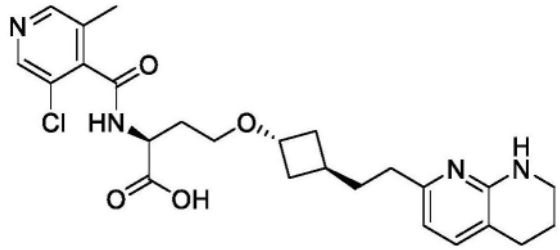
[1673] N-(6-氟色满-2-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与6-氟色满-2-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝511.3。[M+H]+,实验值512.3。

[1674] 实例284,化合物264

[1675] 

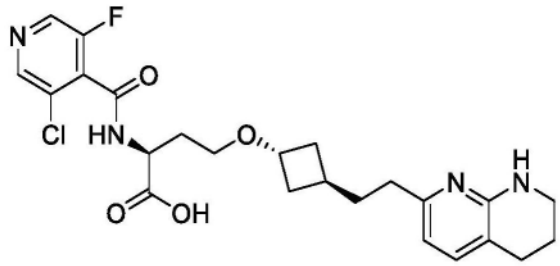
[1676] O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-N-(2-(3-(三氟甲基)苯基)丁酰基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-(3-(三氟甲基)苯基)丁酸一起采用。LCMS理论值m/z＝547.3。[M+H]+,实验值548.3。

[1677] 实例285,化合物265

[1678] 

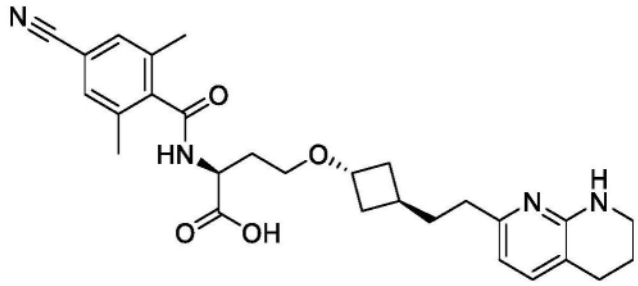
[1679] N-(3-氯-5-甲基异烟酰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3-氯-5-甲基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝486.2。[M+H]+,实验值487.2。

[1680] 实例286,化合物266

[1681] 

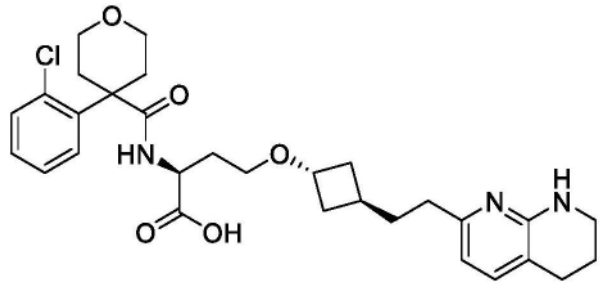
[1682] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3-氯-5-氟异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝490.2。[M+H]+,实验值491.2。

[1683] 实例287,化合物267

[1684] 

[1685] N-(4-氰基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与4-氰基-2,6-二甲基苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝490.3。[M+H]+,实验值491.3。

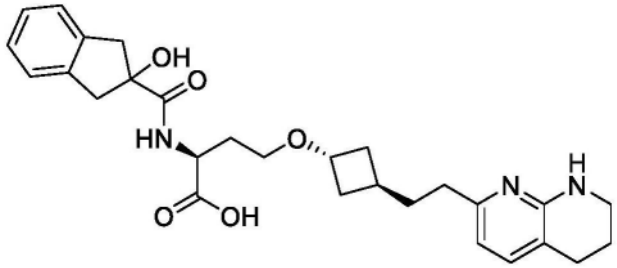
[1686] 实例288,化合物268

[1687] 

[1688] N-(4-(2-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与4-(2-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝555.3。[M+H]+,实验值

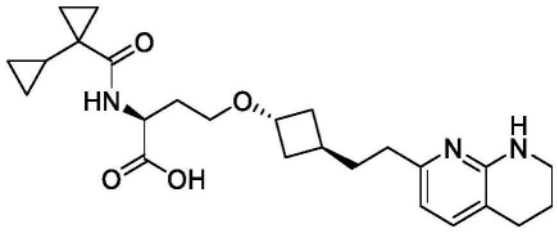
556.3。

[1689] 实例289,化合物269

[1690] 

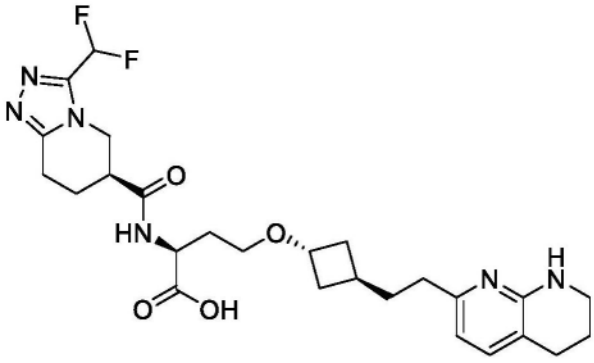
[1691] N-(2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-2-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝493.3。[M+H]+,实验值494.2。

[1692] 实例290,化合物270

[1693] 

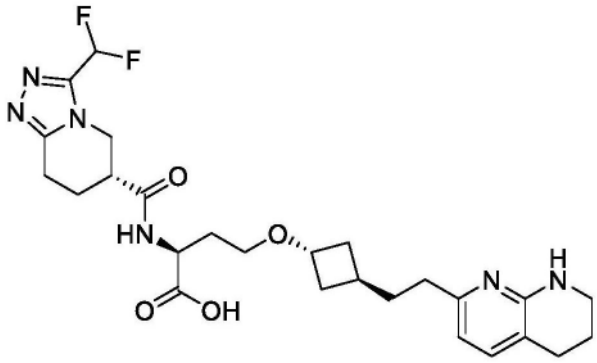
[1694] N-([1,1'-联(环丙烷)]-1-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与[1,1'-联(环丙烷)]-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝441.3。[M+H]+,实验值442.3。

[1695] 实例291,化合物271

[1696] 

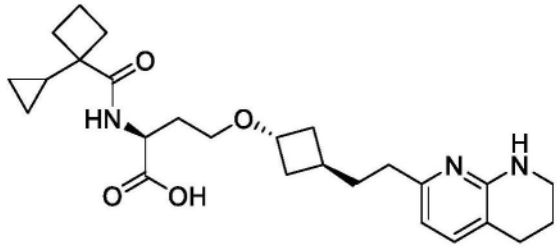
[1697] N-((S)-3-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝532.3。[M+H]+,实验值533.3。

[1698] 实例292,化合物272

[1699] 

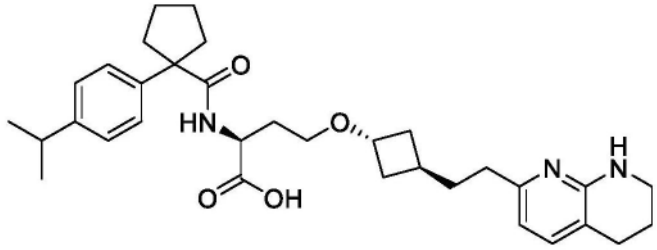
[1700] N-((R)-3-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝532.3。[M+H]+,实验值533.3。

[1701] 实例293,化合物273

[1702] 

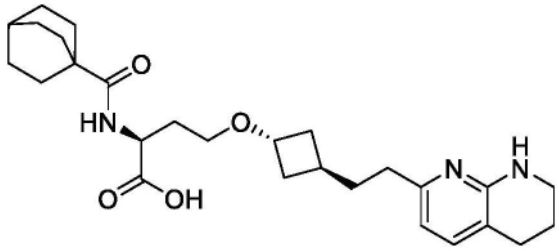
[1703] N-(1-环丙基环丁烷-1-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-环丙基环丁烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝455.3。[M+H]+,实验值456.3。

[1704] 实例294,化合物274

[1705] 

[1706] N-(1-(4-异丙基苯基)环戊烷-1-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(4-异丙基苯基)环戊烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝547.3。[M+H]+,实验值548.3。

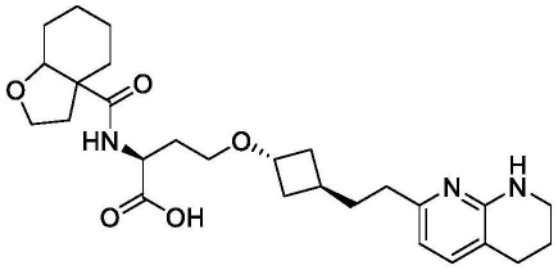
[1707] 实例295,化合物275

[1708] 

[1709] N-(双环[2.2.2]辛烷-1-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-

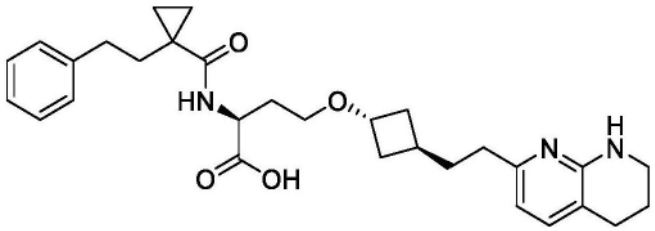
基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝469.3。[M+H]+,实验值470.3。

[1710] 实例296,化合物276

[1711] 

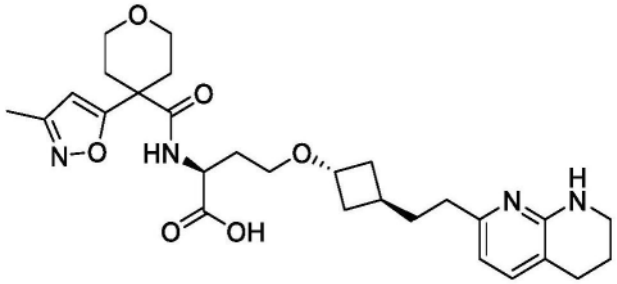
[1712] N-(八氢苯并呋喃-3a-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与八氢苯并呋喃-4-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝485.3。[M+H]+,实验值486.3。

[1713] 实例297,化合物277

[1714] 

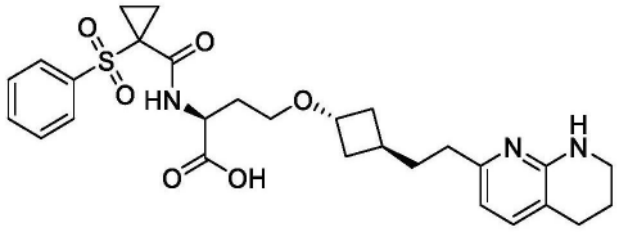
[1715] N-(1-苯乙基环丙烷-1-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-苯乙基环丙烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝505.3。[M+H]+,实验值506.3。

[1716] 实例298,化合物278

[1717] 

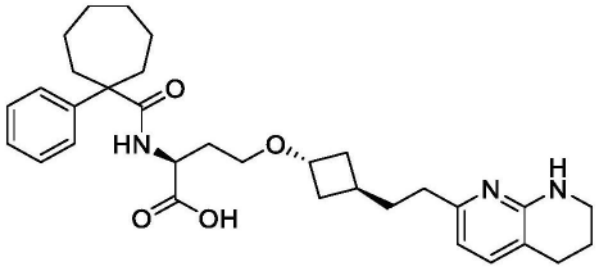
[1718] N-(4-(3-甲基异噁唑-5-基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与4-(3-甲基异噁唑-5-基)四氢-2H-吡喃-4-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝526.3。[M+H]+,实验值527.1。

[1719] 实例299,化合物279

[1720] 

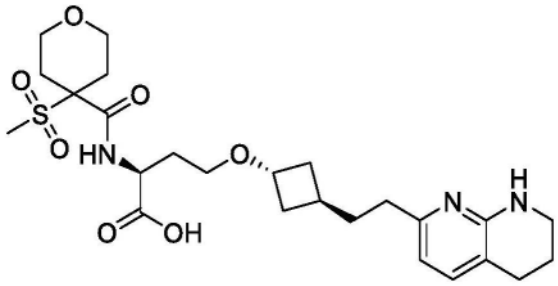
[1721] N-(1-(苯基磺酰基)环丙烷-1-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(苯基磺酰基)环丙烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝541.2。[M+H]+,实验值542.2。

[1722] 实例300,化合物280

[1723] 

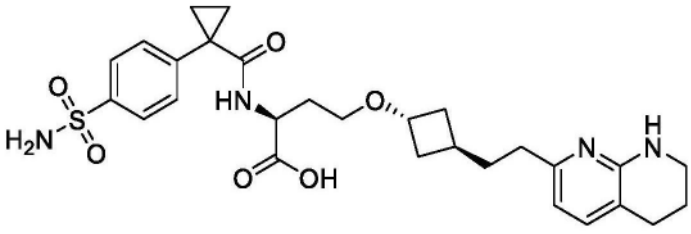
[1724] N-(1-苯基环庚烷-1-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-苯基环庚烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝533.3。[M+H]+,实验值534.3。

[1725] 实例301,化合物281

[1726] 

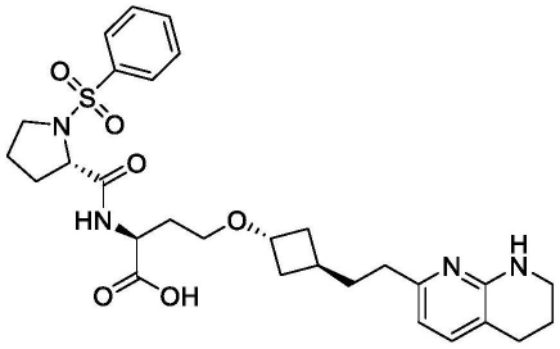
[1727] N-(4-(甲基磺酰基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与4-(甲基磺酰基)四氢-2H-吡喃-4-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝523.2。[M+H]+,实验值524.2。

[1728] 实例302,化合物282

[1729] 

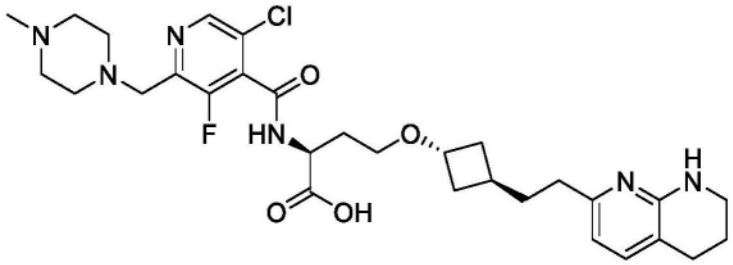
[1730] N-(1-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷-1-羰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与1-(4-氨磺酰基苯基)环丙烷-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝556.2。[M+H]+,实验值557.2。

[1731] 实例303,化合物283

[1732] 

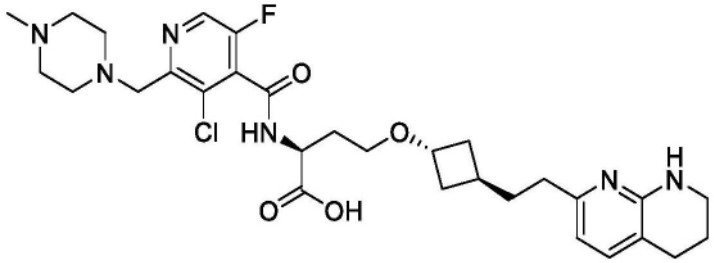
[1733] N-((苯基磺酰基)-L-脯氨酰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与(苯基磺酰基)-L-脯氨酸一起采用。LCMS理论值m/z=570.2。[M+H]+,实验值571.2。

[1734] 实例304,化合物284

[1735] 

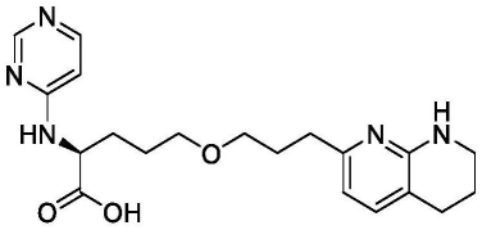
[1736] N-(5-氯-3-氟-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)异烟酰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与5-氯-3-氟-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z=602.3。[M+H]+,实验值603.3。

[1737] 实例305,化合物285

[1738] 

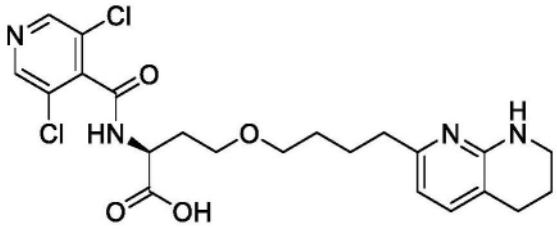
[1739] N-(3-氯-5-氟-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)异烟酰基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与3-氯-5-氟-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z=602.3。[M+H]+,实验值603.3。

[1740] 实例306,化合物286

[1741] 

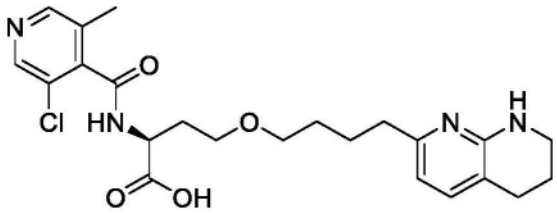
[1742] (S)-2-(嘧啶-4-基氨基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊酸.通过用实例2中的中间体2i改性反应以用4-氯嘧啶和碳酸氢钠代替2-乙基丁酸来制备。LCMS理论值m/z＝385.2。[M+H]+,实验值386.2。

[1743] 实例307,化合物287

[1744] 

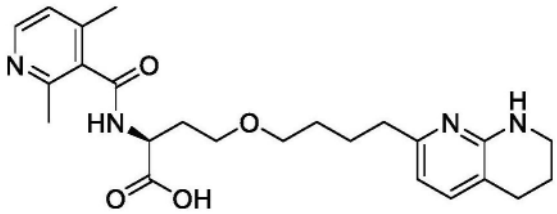
[1745] N-(3,5-二氯异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与3,5-二氯异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝480.1。[M+H]+,实验值481.1。

[1746] 实例308,化合物288

[1747] 

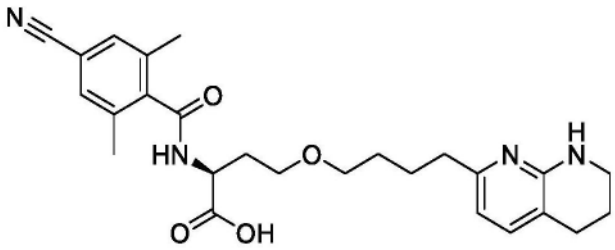
[1748] N-(3-氯-5-甲基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与3-氯-5-甲基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝460.2。[M+H]+,实验值461.2。

[1749] 实例309,化合物289

[1750] 

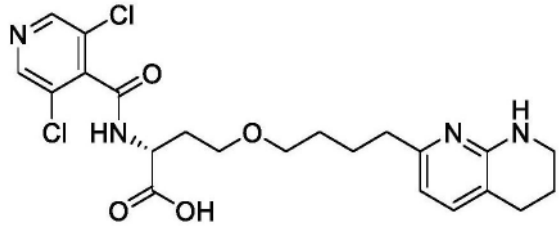
[1751] N-(2,4-二甲基烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与2,4-二甲基烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝440.2。[M+H]+,实验值441.2。

[1752] 实例310,化合物290

[1753] 

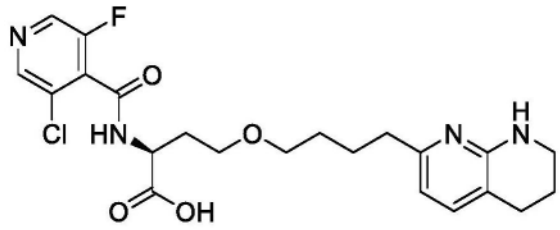
[1754] N-(4-氰基-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与4-氰基-2,6-二甲基苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝464.2。[M+H]+,实验值465.3。

[1755] 实例311,化合物291

[1756] 

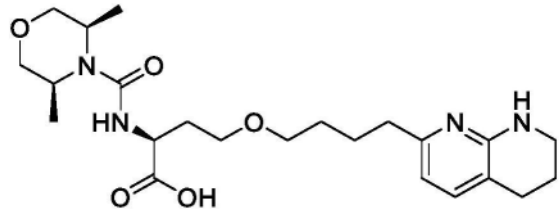
[1757] N-(3,5-二氯异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F1与3,5-二氯异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z=480.1。[M+H]+,实验值481.1。

[1758] 实例312,化合物292

[1759] 

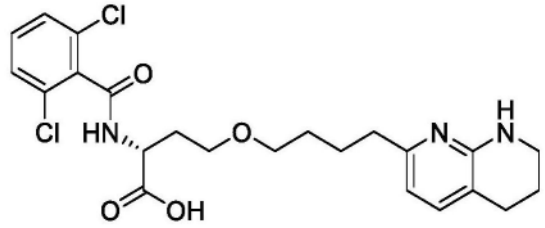
[1760] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与3-氯-5-氟异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z=464.2。[M+H]+,实验值465.1。

[1761] 实例313,化合物293

[1762] 

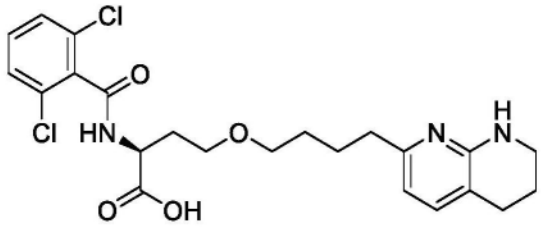
[1763] N-((3R,5S)-3,5-二甲基吗啉-4-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序G将异构体F2与(3R,5S)-3,5-二甲基吗啉一起采用。LCMS理论值m/z=448.3。[M+H]+,实验值449.3。

[1764] 实例314,化合物294

[1765] 

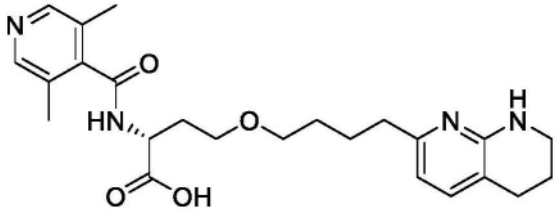
[1766] N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F1与2,6-二氯苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z=479.1。[M+H]+,实验值480.1。

[1767] 实例315,化合物295

[1768] 

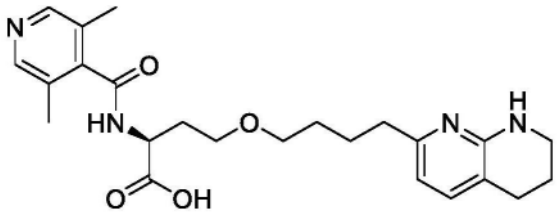
[1769] N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与2,6-二氯苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝479.1。[M+H]+,实验值480.1。

[1770] 实例316,化合物296

[1771] 

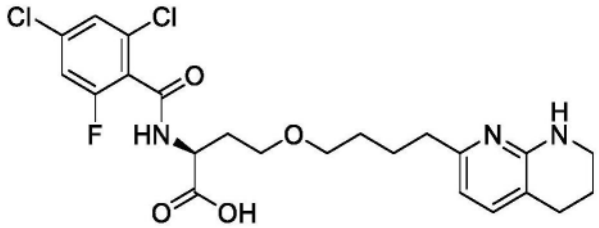
[1772] N-(3,5-二甲基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F1与3,5-二甲基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝440.2。[M+H]+,实验值441.2。

[1773] 实例317,化合物297

[1774] 

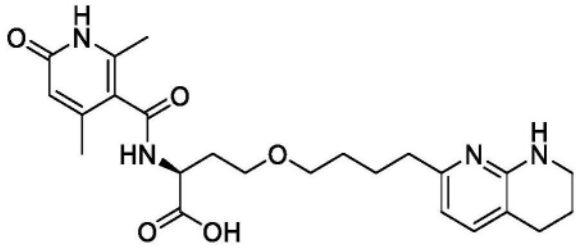
[1775] N-(3,5-二甲基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与3,5-二甲基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝440.2。[M+H]+,实验值441.2。

[1776] 实例318,化合物298

[1777] 

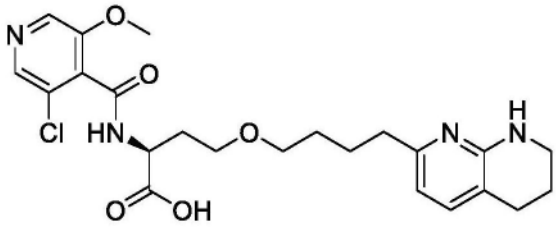
[1778] N-(2,4-二氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与2,4-二氯-6-氟苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝497.1[M+H]+,实验值498.1。

[1779] 实例319,化合物299

[1780] 

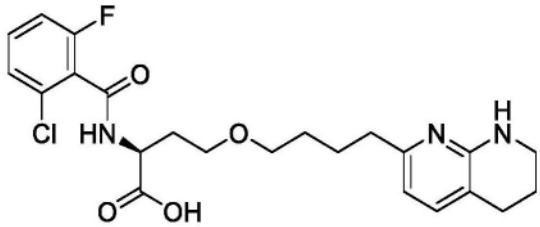
[1781] N-(2,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与2,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝456.2。[M+H]+,实验值457.2。

[1782] 实例320,化合物300

[1783] 

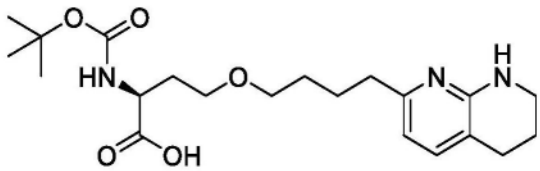
[1784] N-(3-氯-5-甲氧基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与3-氯-5-甲氧基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝476.2。[M+H]+,实验值477.1。

[1785] 实例321,化合物301

[1786] 

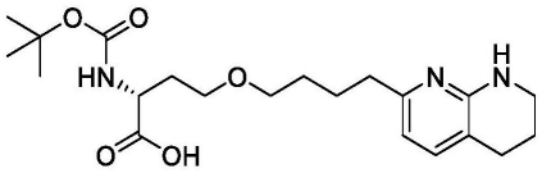
[1787] N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与2-氯-6-氟苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝463.2。[M+H]+,实验值464.2。

[1788] 实例322,化合物302

[1789] 

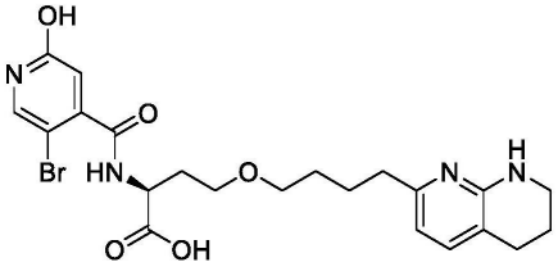
[1790] N-(叔丁氧基羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序N采用异构体F2。LCMS理论值m/z＝421.2。[M+H]+,实验值422.2。

[1791] 实例323,化合物303

[1792] 

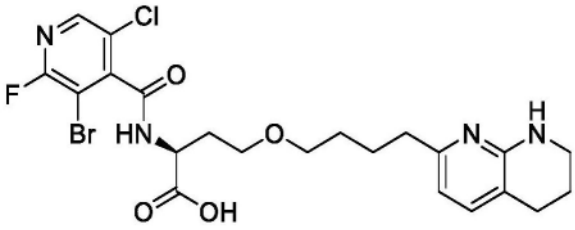
[1793] N-(叔丁氧基羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序N采用异构体F1。LCMS理论值m/z＝421.2。[M+H]+,实验值422.2。

[1794] 实例324,化合物304

[1795] 

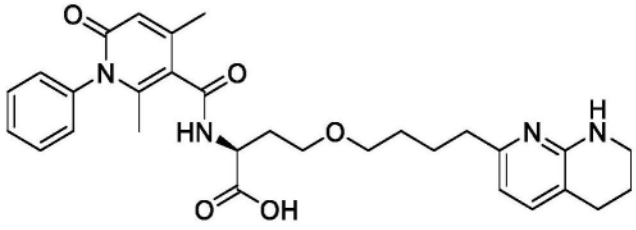
[1796] N-(5-溴-2-羟基异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与5-溴-2-羟基异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝506.1。[M+H]+,实验值507.1。

[1797] 实例325,化合物305

[1798] 

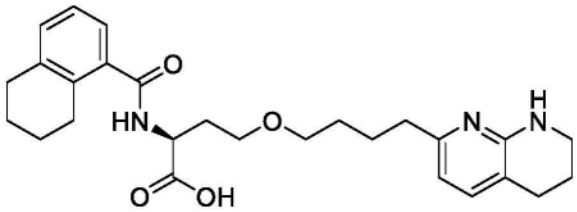
[1799] N-(3-溴-5-氯-2-氟异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与3-溴-5-氯-2-氟异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝542.1。[M+H]+,实验值543.1。

[1800] 实例326,化合物306

[1801] 

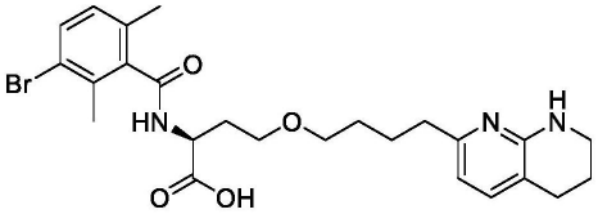
[1802] N-(2,4-二甲基-6-氧代-1-苯基-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与2,4-二甲基-6-氧代-1-苯基-1,6-二氢吡啶-3-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝532.3。[M+H]+,实验值533.3。

[1803] 实例327,化合物307

[1804] 

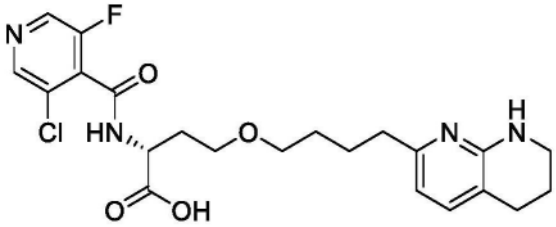
[1805] O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-N-(5,6,7,8-四氢萘-1-羰基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与5,6,7,8-四氢萘-1-羧酸一起采用。LCMS理论值m/z＝465.3。[M+H]+,实验值466.2。

[1806] 实例328,化合物308

[1807] 

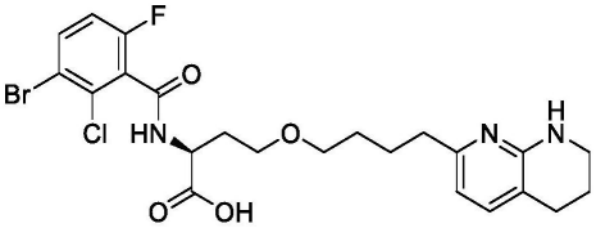
[1808] N-(3-溴-2,6-二甲基苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与3-溴-2,6-二甲基苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝517.2。[M+H]+,实验值518.2。

[1809] 实例329,化合物309

[1810] 

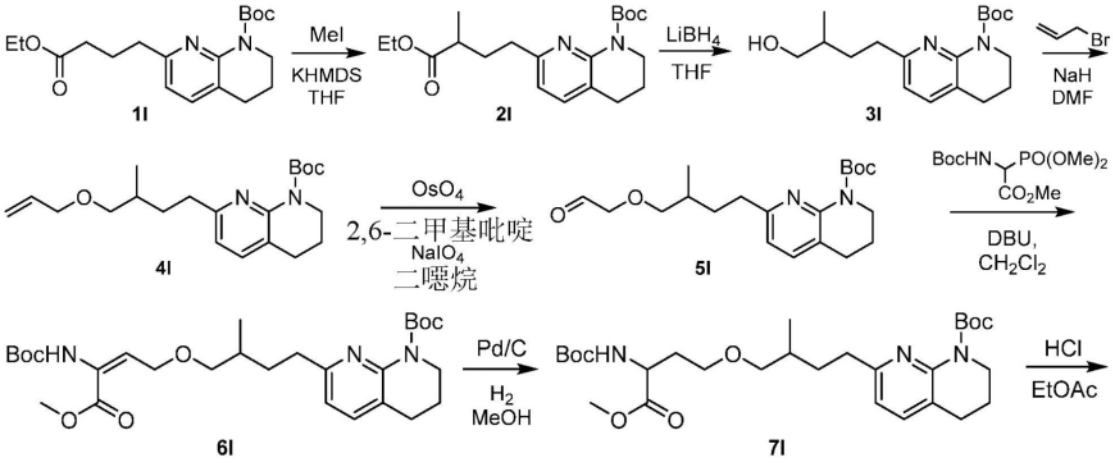
[1811] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F1与3-氯-5-氟异烟酸一起采用。LCMS理论值m/z＝464.1。[M+H]+,实验值465.1。

[1812] 实例330,化合物310

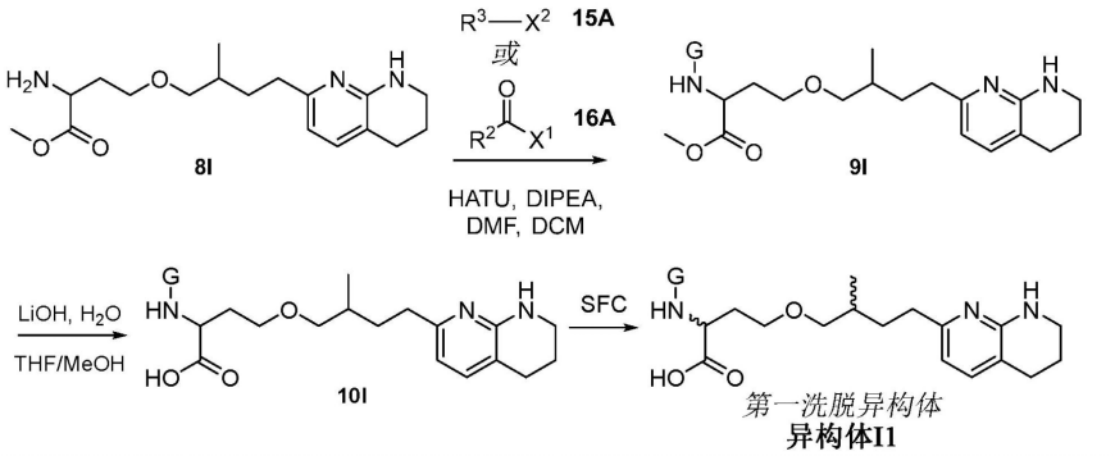
[1813] 

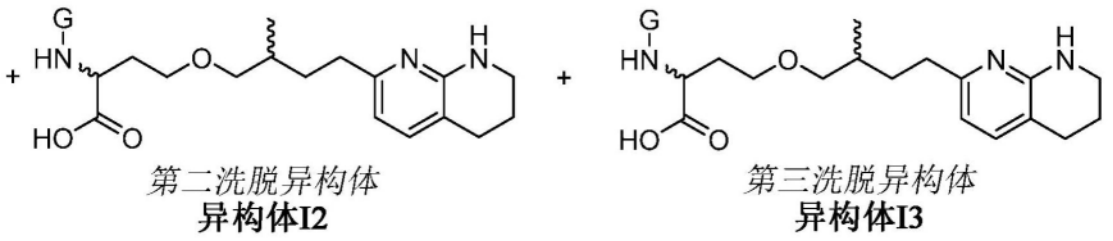
[1814] N-(3-溴-2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案F-2中,使用通用程序I将异构体F2与3-溴-2-氯-6-氟苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝541.1。[M+H]+,实验值542.1。

[1815] 通用方案I

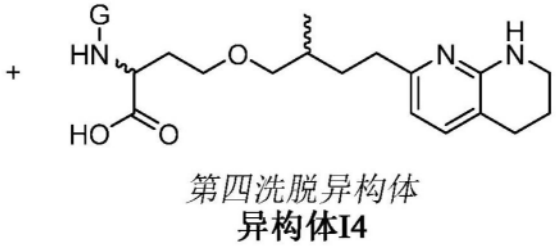


[1816]



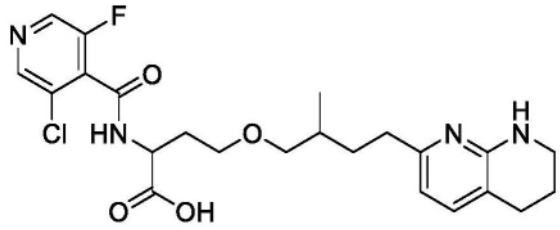


[1817]



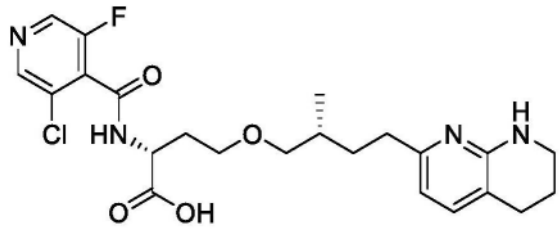
[1818] 7-(4-羟基-3-甲基丁基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(方案I中的2I).在-78℃下在N_2下,向7-(4-乙氧基-4-氧代丁基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(方案I中的1I,20g,57.40mmol)和MeI(8.15g,57.40mmol)于THF(200mL)中的溶液中逐滴添加KHMDS(1M,57.40mL),并将所得混合物在-78℃下搅拌1h。接着将混合物温热至0℃,并接着向其中缓慢添加EtOAc(100mL),随后添加饱和氯化铵水溶液(600mL)。分离各层,并用EtOAc萃取水层。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到标题化合物。从标题化合物开始,方案I中的其余反应类似于方案C/通用程序C中的相应反应进行,以提供以下五种化合物。

[1819] 实例331,化合物311

[1820] 

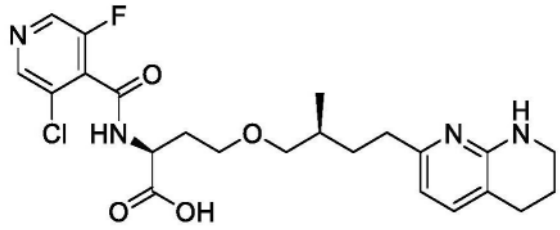
[1821] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-(2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与3-氯-5-氟异烟酸制备,由此将标题化合物分离为外消旋混合物。LCMS理论值m/z＝478.1。[M+H]+,实验值479.1。

[1822] 实例332,化合物312

[1823] 

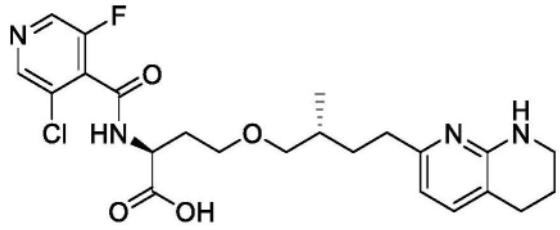
[1824] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((R)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与3-氯-5-氟异烟酸制备,以提供外消旋混合物。通过SFC从外消旋混合物中分离出标题化合物,为第四洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝478.1。[M+H]+,实验值479.1。

[1825] 实例333,化合物313

[1826] 

[1827] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((S)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与3-氯-5-氟异烟酸制备,以提供外消旋混合物。通过SFC从外消旋混合物中分离出标题化合物,为第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝478.1。[M+H]+,实验值479.1。

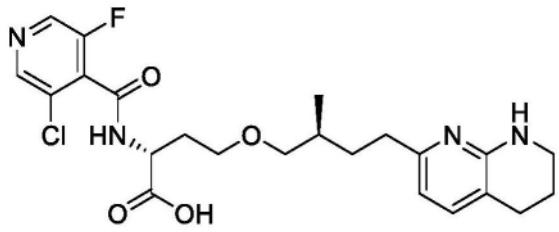
[1828] 实例334,化合物314

[1829] 

[1830] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((R)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与3-氯-5-氟异烟酸制备,以提供外消旋混合物。通过SFC从外消旋混合物中分离出标题化合物,为第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z

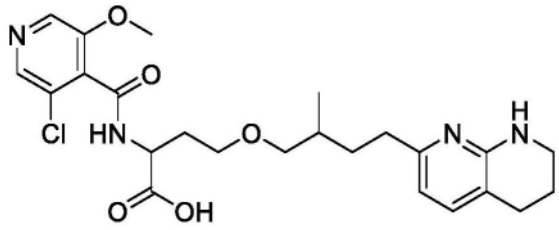
＝478.1。[M+H]+,实验值479.1。

[1831] 实例335,化合物315

[1832] 

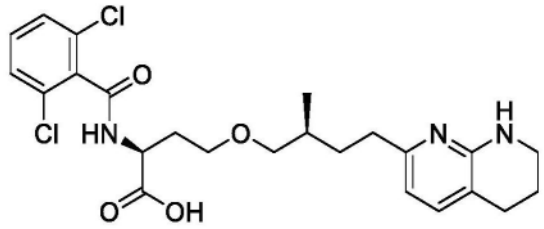
[1833] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((S)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与3-氯-5-氟异烟酸制备,以提供外消旋混合物。通过SFC从外消旋混合物中分离出标题化合物,为第三洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝478.1。[M+H]+,实验值479.1。

[1834] 实例336,化合物316

[1835] 

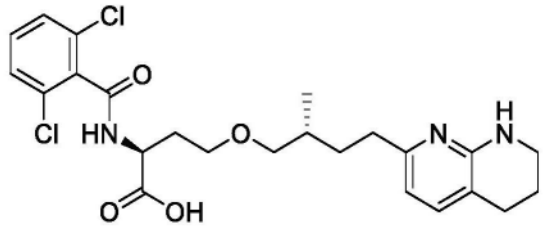
[1836] N-(3-氯-5-甲氧基异烟酰基)-O-(2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与3-氯-5-甲氧基异烟酸制备,以提供外消旋混合物。通过制备型反相HPLC从外消旋混合物中分离出标题化合物。LCMS理论值m/z＝490.2。[M+H]+,实验值490.9。

[1837] 实例337,化合物317

[1838] 

[1839] N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-((S)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与2,6-二氯苯甲酸制备。通过SFC分离出标题化合物,为第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝493.2。[M+H]+,实验值494.2。

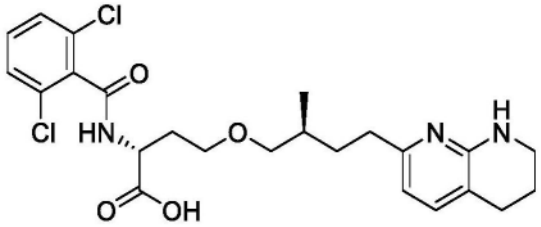
[1840] 实例338,化合物318

[1841] 

[1842] N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-((R)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与2,6-二氯苯甲酸制备。通过SFC分离出

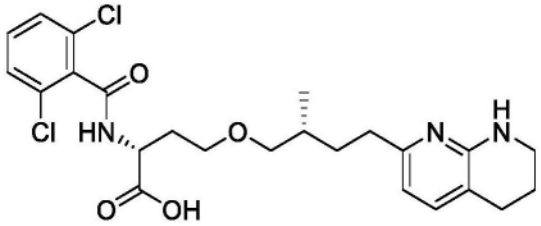
标题化合物,为第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝493.2。[M+H]+,实验值494.2。

[1843] 实例339,化合物319

[1844] 

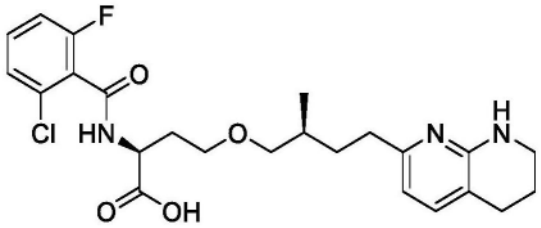
[1845] N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-((S)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与2,6-二氯苯甲酸制备。通过SFC分离出标题化合物,为第三洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝493.2。[M+H]+,实验值494.2。

[1846] 实例340,化合物320

[1847] 

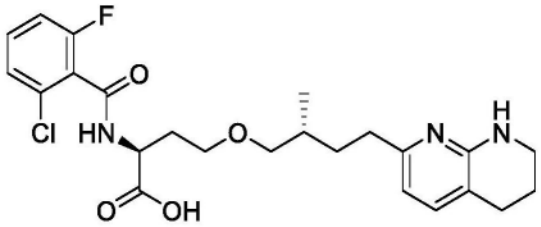
[1848] N-(2,6-二氯苯甲酰基)-O-((R)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与2,6-二氯苯甲酸制备。通过SFC分离出标题化合物,为第四洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝493.2。[M+H]+,实验值494.2。

[1849] 实例341,化合物321

[1850] 

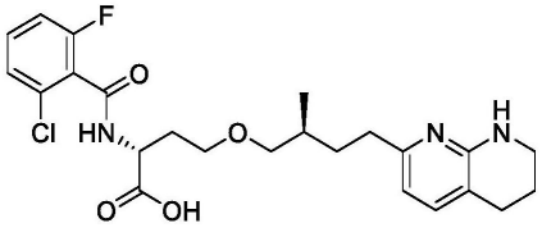
[1851] N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-((S)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与2-氯-6-氟苯甲酸制备。通过SFC分离出标题化合物,为第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝477.2[M+H]+,实验值478.1。

[1852] 实例342,化合物322

[1853] 

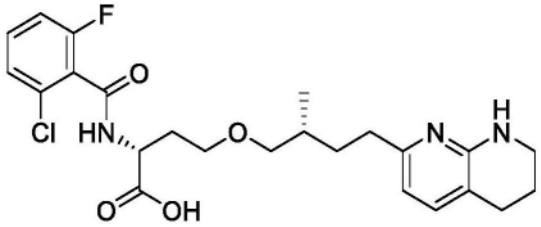
[1854] N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-((R)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与2-氯-6-氟苯甲酸制备。通过SFC分离出标题化合物,为第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝477.2[M+H]+,实验值478.1。

[1855] 实例343,化合物323

[1856] 

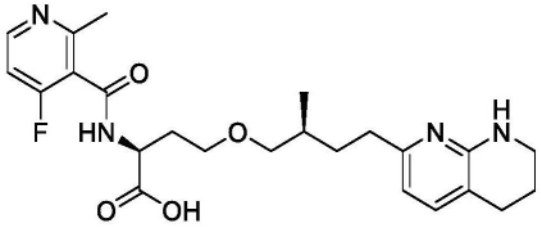
[1857] N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-((S)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与2-氯-6-氟苯甲酸制备。通过SFC分离出标题化合物,为第三洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝477.2[M+H]+,实验值478.1。

[1858] 实例344,化合物324

[1859] 

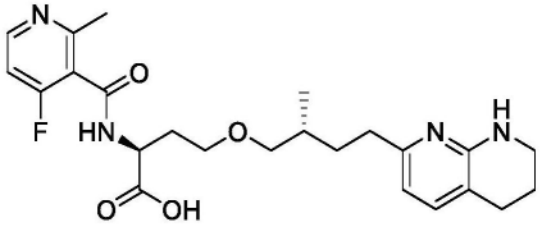
[1860] N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-O-((R)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与2-氯-6-氟苯甲酸制备。通过SFC分离出标题化合物,为第四洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝477.2[M+H]+,实验值478.1。

[1861] 实例345,化合物325

[1862] 

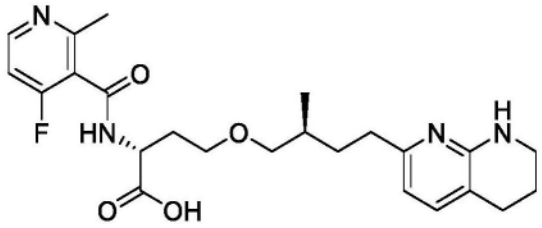
[1863] N-(4-氟-2-甲基烟酰基)-O-((S)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与4-氟-2-甲基烟酸制备。通过SFC分离出标题化合物,为第一洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝458.2[M+H]+,实验值459.2。

[1864] 实例346,化合物326

[1865] 

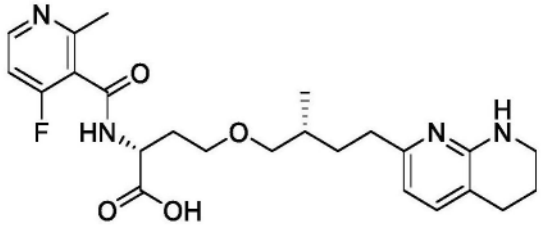
[1866] N-(4-氟-2-甲基烟酰基)-O-((R)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-L-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与4-氟-2-甲基烟酸制备。通过SFC分离出标题化合物,为第二洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝458.2。[M+H]+,实验值459.2。

[1867] 实例347,化合物327

[1868] 

[1869] N-(4-氟-2-甲基烟酰基)-O-((S)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与4-氟-2-甲基烟酸制备。通过SFC分离出标题化合物,为第三洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝458.2。[M+H]+,实验值459.2。

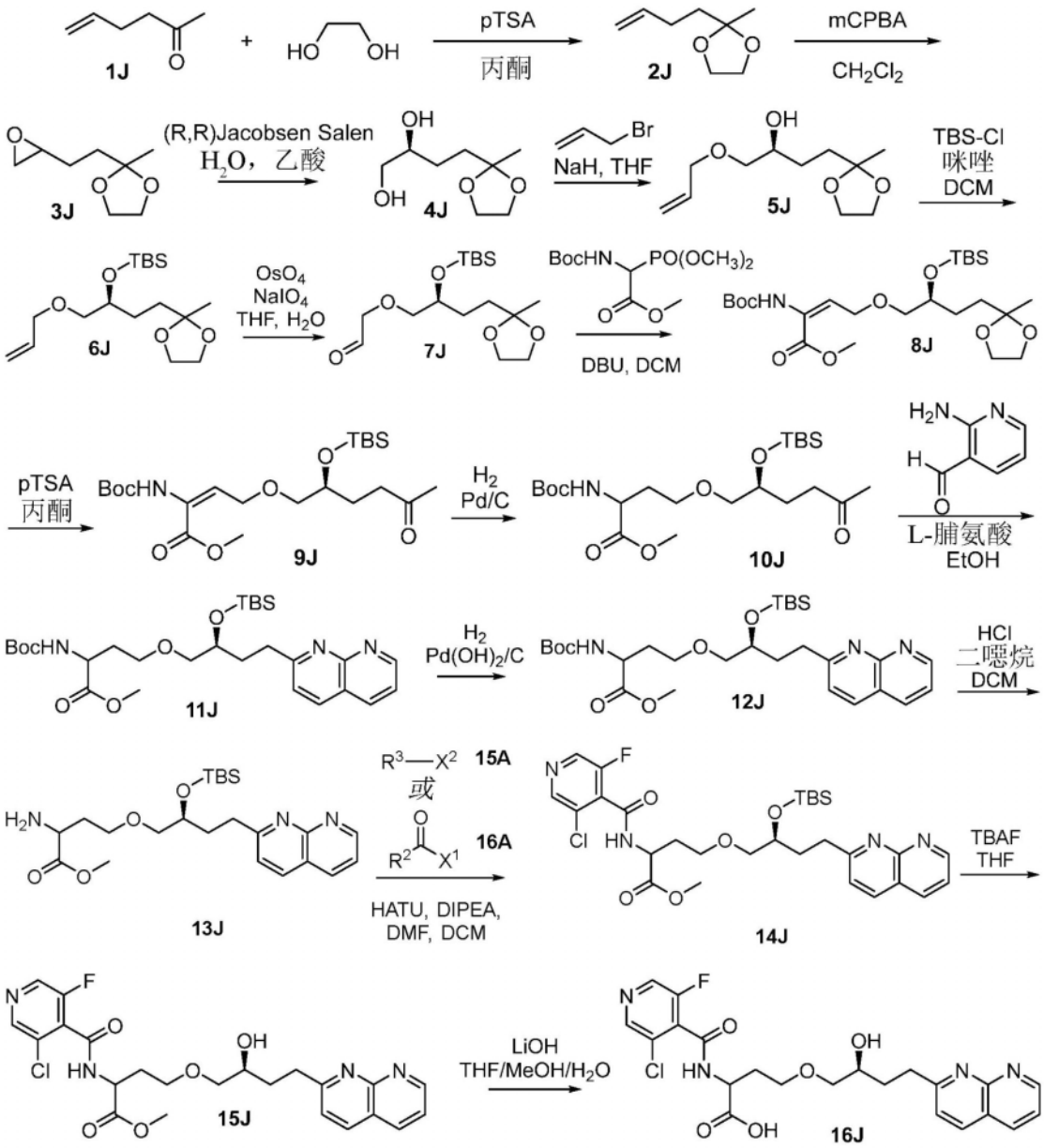
[1870] 实例348,化合物328

[1871] 

[1872] N-(4-氟-2-甲基烟酰基)-O-((R)-2-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-D-高丝氨酸.根据通用方案I,使用通用程序N与4-氟-2-甲基烟酸制备。通过SFC分离出标题化合物,为第四洗脱异构体。LCMS理论值m/z＝458.2。[M+H]+,实验值459.2。

[1873] 通用方案J

[1874]



[1875] 2-(丁-3-烯-1-基)-2-甲基-1,3-二氧戊环.向己-5-烯-2-酮(18mL,155mmol)于甲苯(155mL)中的溶液中添加乙二醇(11.3mL,202mmol)和对甲苯磺酸一水合物(2.96g,15.5mmol)),并将所得混合物在110℃下搅拌过夜,并用水和EtOAc稀释。分离各层,并用EtOAc萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可使用。

[1876] 2-甲基-2-(2-(环氧乙烷-2-基)乙基)-1,3-二氧戊环.向2-(丁-3-烯-1-基)-2-甲基-1,3-二氧戊环(15.8g,111mmol)于DCM(200mL)中的溶液中添加间氯过氧苯甲酸(23g,134mmol),并将所得混合物在室温下搅拌过夜,用水和DCM稀释。分离各层,并用DCM萃取水层。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可使用。

[1877] (S)-4-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)丁烷-1,2-二醇.向2-甲基-2-(2-(环氧乙烷-2-基)乙基)-1,3-二氧戊环(5.3g,33mmol)于甲苯(67mL)中的溶液中添加(R,R)-(-)-N,N″-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二氨基钴(II)(40.55mg,0.07mmol)、乙酸

(0.04mL,0.67mmol)和水(0.33mL,18.5mmol),并将所得混合物在室温下搅拌过夜,并接着真空浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化,得到标题化合物。

[1878] (S)-1-(烯丙氧基)-4-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)丁-2-醇.在0℃下,向(S)-4-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)丁烷-1,2-二醇(1.8g,10.2mmol)于THF(34mL)中的溶液中添加NaH(410mg,10.2mmol),并将所得混合物在室温下搅拌。1小时后,添加烯丙基溴(0.9mL,10.2mmol),并将所得混合物在室温下搅拌过夜,并真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到标题化合物。

[1879] (S)-((1-(烯丙氧基)-4-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)丁-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷.向(S)-1-(烯丙氧基)-4-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)丁-2-醇(1.00g,4.6mmol)于CH_2Cl_2(9mL)中的溶液中添加咪唑(1.1g,16mmol)和TBSCl(1.8mL,6.9mmol),并将所得混合物在室温下搅拌10分钟。将反应混合物用饱和碳酸氢钠和CH_2Cl_2稀释。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到标题化合物。

[1880] (S)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)丁氧基)乙醛.向(S)-((1-(烯丙氧基)-4-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)丁-2-基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(1.1g,2.4mmol)于3:1THF/H_2O(15mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(2.1g,9.7mmol)和OsO_4(0.04mL,0.121mmol),并将所得混合物在室温下搅拌3小时,并用饱和碳酸氢钠,饱和硫代硫酸钠和EtOAc稀释。分离各层,并用EtOAc萃取水层。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可使用。

[1881] (S,E)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)丁氧基)丁-2-烯酸甲酯.向(S)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)丁氧基)乙醛(1.1mg,2.4mmol)于CH_2Cl_2(6mL)中的溶液中添加2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(718mg,5.3mmol)和DBU(0.53mL,3.50mmol),并将所得混合物在室温下搅拌2小时,并接着真空浓缩。将粗残余物通过正相柱色谱法纯化,得到标题化合物。

[1882] (S,E)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-氧代己基)氧基)丁-2-烯酸甲酯.向(S,E)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)丁氧基)丁-2-烯酸甲酯(12.4mg,0.02mmol)于CH_3CN/H_2O 4:1(0.5mL)中的溶液中添加DDQ(0.9mg,0.004mmol),并将所得混合物在室温下搅拌2小时,并接着真空浓缩。将粗残余物通过正相柱色谱法纯化,得到标题化合物。

[1883] N-(叔丁氧基羰基)-O-((S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-氧代己基)高丝氨酸甲酯.向(S,E)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-氧代己基)氧基)丁-2-烯酸甲酯(195mg,0.334mmol)于MeOH(2mL)中的溶液中添加$Pd(OH)_2/C$(20wt%于碳上,20mg),并将所得混合物在H_2气氛下搅拌过夜,并通过硅藻土过滤,接着真空浓缩得到标题化合物,其无需进一步纯化。

[1884] N-(叔丁氧基羰基)-O-((S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-(1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸甲酯.向N-(叔丁氧基羰基)-O-((S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-氧代己基)高丝氨酸甲酯(200mg,0.341mmol)于EtOH(1mL)中的溶液中添加L-脯氨酸

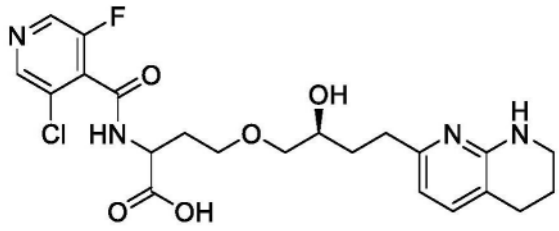
(27.5mg,0.239mmol)和2-氨基烟醛(83.4mg,0.683mmol),并将所得混合物在75℃下搅拌过夜,并接着真空浓缩。将粗残余物通过正相柱色谱法纯化,得到标题化合物。

[1885] N-(叔丁氧基羰基)-O-((S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-(1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸甲酯.向N-(叔丁氧基羰基)-O-((S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-(1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸甲酯(67.1mg,0.10mmol)于MeOH(2mL)中的溶液中添加$Pd(OH)_2/C$(20wt%于碳上,20mg),并将所得混合物在H_2气氛下搅拌过夜,并通过硅藻土过滤,接着真空浓缩。将粗残余物通过正相硅胶色谱法纯化,得到标题化合物。

[1886] O-((S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-(1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸甲酯.向N-(叔丁氧基羰基)-O-((S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-(1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸甲酯(35.0mg 0.052mmol)于DCM(0.1mL)中的溶液中添加4N HCl于1,4-二噁烷(0.06mL,0.207mmol),并将所得混合物在室温下搅拌过夜,接着真空浓缩,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可使用。

[1887] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((S)-2-羟基-4-(1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸甲酯.向4-[(2S)-2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁氧基]-2-[(3-氯-5-氟-吡啶-4-羰基)氨基]丁酸甲酯(38.0mg,0.0518mmol)于THF(0.1mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵(0.06mL,0.0622mmol),并将所得混合物在室温下搅拌2小时,并用饱和NH_4Cl稀释。分离各层,并用CH_2Cl_2萃取水层。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可使用。

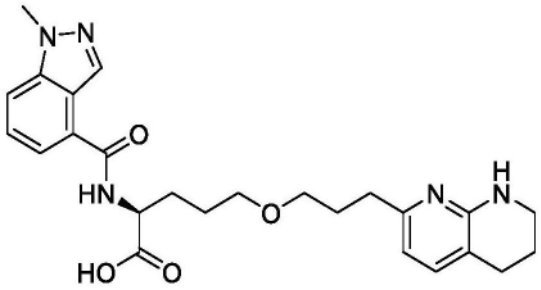
[1888] 实例349,化合物329

[1889] 

[1890] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((S)-2-羟基-4-(1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.向N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((S)-2-羟基-4-(1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸甲酯(25.6mg,0.0518mmol)于THF/MeOH/H2O 3:1:1中的溶液中添加LiOH(9.9mg,0.41mmol),并将所得混合物在室温下搅拌4小时。LCMS显示已转化为产物,并将反应混合物用水稀释且通过反相制备型HPLC纯化,得到为TFA盐的N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((S)-2-羟基-4-(1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸。

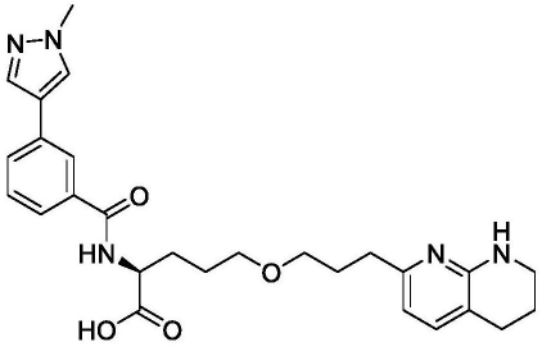
[1891] N-(3-氯-5-氟异烟酰基)-O-((S)-2-羟基-4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)高丝氨酸.(化合物329,另一种制备方法)根据通用方案J,使用通用程序I与3-氯-5-氟异烟酸和通用程序N来制备。将混合物用AcOH中和,并接着通过制备型反相HPLC纯化,得到为三氟乙酸盐的标题化合物。LCMS理论值m/z=480.2。[M+H]+,实验值481.1。

[1892] 实例350,化合物10

[1893] 

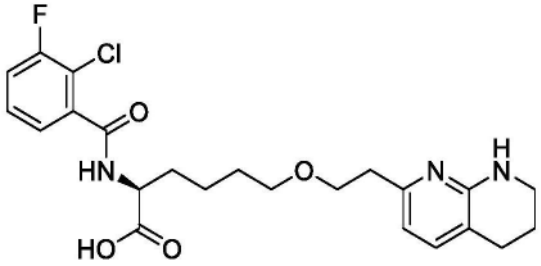
[1894] (S)-2-(1-甲基-1H-吲唑-4-甲酰胺基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊酸.根据实例2制备,不同之处在于在与中间体2i的反应中酸用1-甲基-1H-吲唑-4-羧酸代替。LCMS理论值m/z＝465.2。[M+H]+,实验值466.1。

[1895] 实例351,化合物11

[1896] 

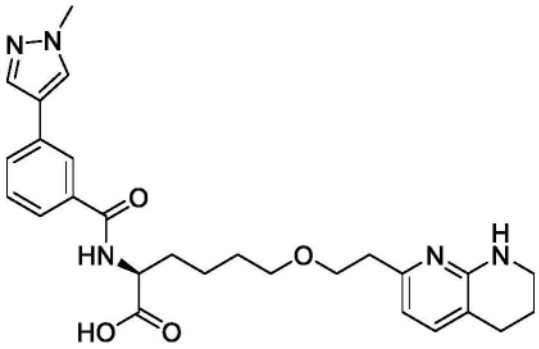
[1897] (S)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊酸.根据实例2制备,不同之处在于在与中间体2i的反应中酸用3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸代替。LCMS理论值m/z＝491.2。[M+H]+,实验值492.2。

[1898] 实例352,化合物12

[1899] 

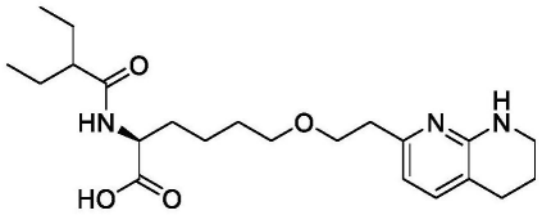
[1900] (S)-2-(2-氯-3-氟苯甲酰胺基)-6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)己酸.根据实例2制备,不同之处在于在与中间体2d的反应中溴化物用6-溴己-1-烯代替,并在与中间体2i的反应中酸用2-氯-3-氟苯甲酸代替。LCMS理论值m/z＝463.2。[M+H]+,实验值464.1。

[1901] 实例353,化合物13

[1902] 

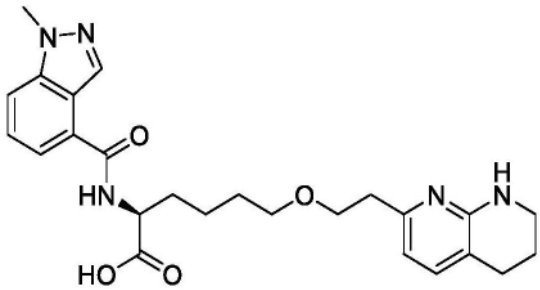
[1903] (S)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺基)-6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)己酸.根据实例2制备,不同之处在于在与中间体2d的反应中溴化物用6-溴己-1-烯代替,并在与中间体2i的反应中酸用3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸代替。LCMS理论值m/z=491.2。[M+H]+,实验值492.2。

[1904] 实例354,化合物16

[1905] 

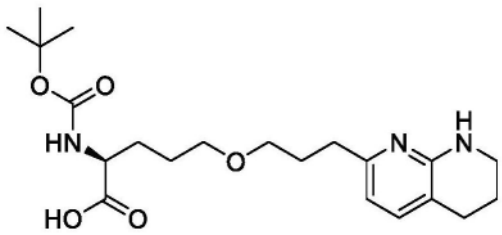
[1906] (S)-2-(2-乙基丁酰胺基)-6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)己酸.根据实例2制备,不同之处在于在与中间体2d的反应中溴化物用6-溴己-1-烯代替,并在与中间体2i的反应中酸用2-乙基丁酸代替。LCMS理论值m/z=405.2。[M+H]+,实验值406.2。

[1907] 实例355,化合物17

[1908] 

[1909] (S)-2-(1-甲基-1H-吲唑-4-甲酰胺基)-6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)己酸.根据实例2制备,不同之处在于在与中间体2d的反应中溴化物用6-溴己-1-烯代替,并在与中间体2i的反应中酸用1-甲基-1H-吲唑-4-羧酸代替。LCMS理论值m/z=465.2。[M+H]+,实验值466.2。

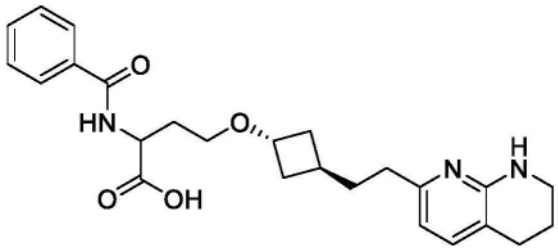
[1910] 实例356,化合物20

[1911] 

[1912] (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)戊

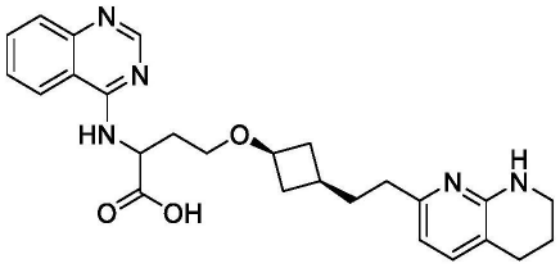
酸.根据实例2制备,不同之处在于在与中间体2i的反应中酸用二碳酸二叔丁酯代替。LCMS理论值m/z＝407.2。[M+H]+,实验值408.2。

[1913] 实例357,化合物21

[1914] 

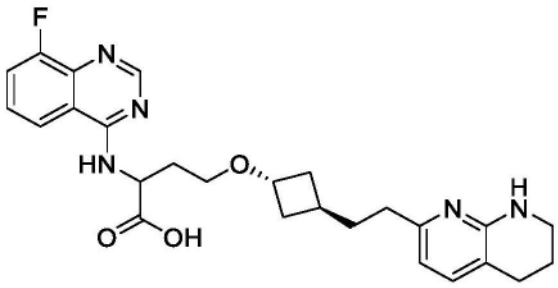
[1915] N-苯甲酰基-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案D-2中,使用通用程序I将异构体D2与苯甲酸一起采用。LCMS理论值m/z＝437.2。[M+H]+,实验值438.8。

[1916] 实例358,化合物178

[1917] 

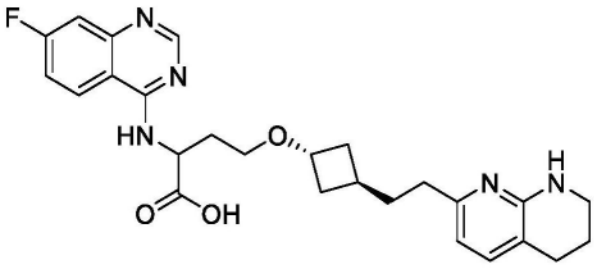
[1918] N-(喹唑啉-4-基)-O-((1R,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序E将异构体E2与4-氯喹唑啉一起采用。LCMS理论值m/z＝461.2。[M+H]+,实验值462.3。

[1919] 实例359,化合物179

[1920] 

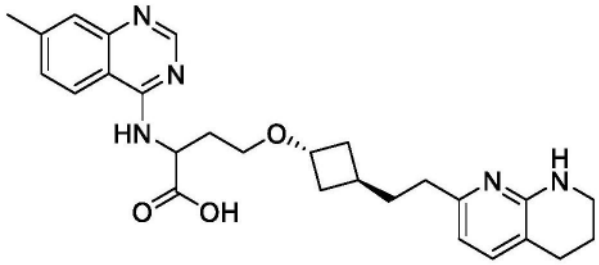
[1921] N-(8-氟喹唑啉-4-基)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序E将异构体E2与4-氯-8-氟喹唑啉一起采用。LCMS理论值m/z＝479.2。[M+H]+,实验值480.2。

[1922] 实例360,化合物180

[1923] 

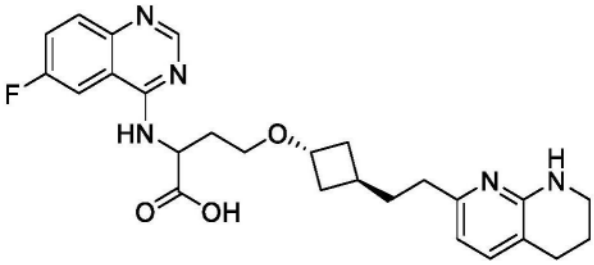
[1924] N-(7-氟喹唑啉-4-基)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序E将异构体E2与4-氯-7-氟喹唑啉一起采用。LCMS理论值m/z=479.2。[M+H]+,实验值480.2。

[1925] 实例361,化合物181

[1926] 

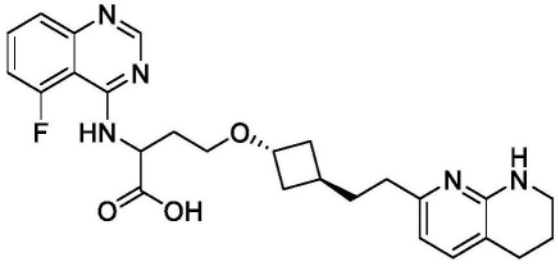
[1927] N-(7-甲基喹唑啉-4-基)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序E将异构体E2与4-氯-7-甲基喹唑啉一起采用。LCMS理论值m/z=475.3。[M+H]+,实验值476.3。

[1928] 实例362,化合物182

[1929] 

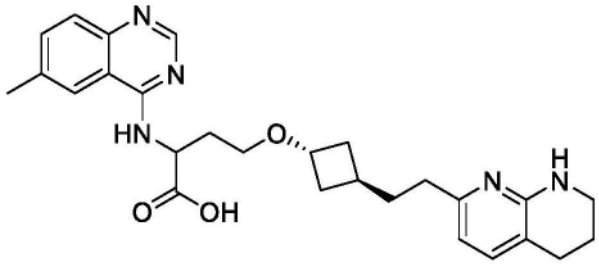
[1930] N-(6-氟喹唑啉-4-基)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序E将异构体E2与4-氯-6-氟喹唑啉一起采用。LCMS理论值m/z=479.2。[M+H]+,实验值480.2。

[1931] 实例363,化合物183

[1932] 

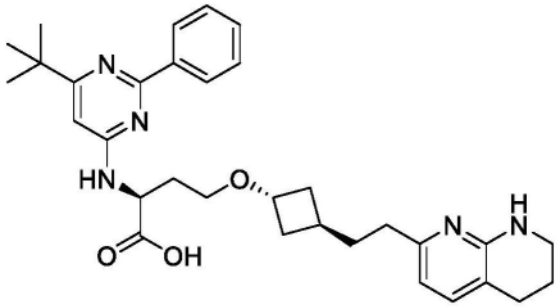
[1933] N-(5-氟喹唑啉-4-基)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序E将异构体E2与4-氯-5-氟喹唑啉一起采用。LCMS理论值m/z=479.2。[M+H]+,实验值480.2。

[1934] 实例364,化合物184

[1935] 

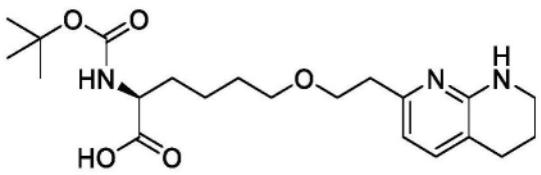
[1936] N-(6-甲基喹唑啉-4-基)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序E将异构体E2与4-氯-6-甲基喹唑啉一起采用。LCMS理论值m/z=475.3。[M+H]+,实验值476.3。

[1937] 实例365,化合物185

[1938] 

[1939] N-(6-(叔丁基)-2-苯基嘧啶-4-基)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)环丁基)-L-高丝氨酸.在通用方案E-2中,使用通用程序E将异构体E2与4-(叔丁基)-6-氯-2-苯基嘧啶一起采用。LCMS理论值m/z=543.3。[M+H]+,实验值544.3。

[1940] 实例366,化合物23

[1941] 

[1942] (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)己酸.按照与实例2相同的程序制备,所不同的是在与中间体2d的反应中将溴化物用6-溴己-1-烯代替,在与中间体2d的反应中将酸由二碳酸二叔丁酯代替中间体2i。LCMS理论值m/z=407.2。[M+H]+,实验值408.2。

[1943] 生物实例

[1944] 实例B1-基于亲近度的整合素受体结合测定法,以确定抑制剂的效力

[1945] 如先前所述,使用基于亲近度的测定法(ALPHASCREEN®,珀金埃尔默(Perkin Elmer),沃尔瑟姆,马萨诸塞州)测定化合物的生化效力(Ullman EF等人,《发光氧通道免疫测定:通过化学发光测量颗粒结合动力学(Luminescent oxygen channeling immunoassay:Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence.)》,《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》,第91卷,第5426-5430页,1994年6月)。为了评估抑制剂与人整合素$\alpha_v\beta_6$结合的效力,按照制造商的建议,将抑制剂化合物和整合素与TGFβ_1LAP和生物素化的抗LAP抗体以及受体珠和供体珠一起孵育。用抗生蛋白链菌素涂覆供体珠。受体珠具有次氮基三乙酸镍螯合剂,用于与人整合素$\alpha_v\beta_6$上的6xHis标签结合。所

有孵育均在室温下于50mM Tris-HCl、pH 7.5、0.1％BSA(分别补充有1mM $CaCl_2$和$MgCl_2$)中进行。

[1946] 试剂添加的顺序如下：

[1947] 1.将αvβ6整合素、测试抑制剂化合物、LAP、生物素化的抗LAP抗体和受体珠全部添加在一起。

[1948] 2.2小时后,添加供体珠。再孵育30分钟后,读取样品。

[1949] 使用Biotek Instruments(威努斯基市,佛蒙特州,美国)SynergyNeo2多模式读板仪,通过在680nm处激发供体珠并测量在520-620nm之间产生的荧光信号来评估整合素的结合。通过确定使荧光输出减少50％所需的抑制剂浓度来评估化合物的效力。使用Dotmatics ELN软件(Core Informatics Inc.,布兰福德市,康涅狄格州)通过非线性四参数对数回归分析进行IC_{50}测定的数据分析。以下表B-1中提供实例中化合物的IC_{50}值的范围:低于50nM;高于50nM至250nM;高于250nM至1000nM;以及高于1000nM。

[1950] 表B-1

[1951]

实例编号	IC50（nM）
1	<50
5	>50-250
7	>50-250
9	>50-250
11	>50-250
13	>250-1000
15	<50
17	<50
19	<50
21	<50
23	<50

实例编号	IC50（nM）
4	>1000
6	>250-1000
8	>250-1000
10	>50-250
12A	>50-250
14	<50
16	<50
18	>50-250
20	<50
22	<50
24	<50

[1952]

实例编号	IC50（nM）	实例编号	IC50（nM）
25	<50	26	<50
27	<50	28	<50
29	<50	30	<50
31	<50	32	<50
33	<50	34	>50-250
35	>50-250	36	<50
37	<50	38	>50-250
39	>50-250	40	>50-250
41	<50	42 †	>50-250
43 ††	>250-1000	44	>50-250
45	>50-250	46 †	>250-1000
47 ††	>250-1000	48	>250-1000
49	>50-250	50	<50
51	<50	52	<50
53	>50-250	54	>50-250
55	>250-1000	56	>50-250
57	>250-1000	58*	>1000
59*	>1000	60*	>50-250
61*	>1000	62**	<50
63**	<50	64**	<50
65**	<50	66	>50-250
67	>50-250	68	>250-1000
69	>250-1000	70 †	>50-250
71 ††	>1000	72	<50
73	>50-250	74 †	>1000
75 ††	>250-1000	76 †	>250-1000
77 ††	>1000	78 †	>1000
79 ††	>50-250	80 †	>50-250
81 ††	>1000	82*	>250-1000
83*	>1000	84*	<50
85*	>250-1000	86*	>250-1000
87*	>250-1000	88*	>50-250
89*	>250-1000	90*	>250-1000
91*	>50-250	92*	>250-1000
93*	>50-250	94*	>50-250
95*, †	>1000	96*, ††	>250-1000
97**	<50	98**	<50
99**	<50	100**	>50-250
101**	<50	102**	<50
103**	<50	104**	<50
105**	<50	106**	<50
107**	<50	108**	<50
109**	<50	110**, †	>50-250
111**, ††	<50	112**	>50-250
113**	<50	114**	<50
115**	<50	116**	<50
117**	<50	118**	<50

[1953]

实例编号	IC50（nM）
119**	>50-250
121**	<50
123**	<50
125**	>50-250
127**	<50
129**	>50-250
131**	<50
133**	<50
135**	>50-250
137**	>250-1000
139**	>1000
141**	<50
143**	>250-1000
145A††	>250-1000
146**	>50-250
148**	>250-1000
150**	>250-1000
152**	<50
154**	>250-1000
155**, ††	<50
158**	<50
160**	>50-250
162**, ††	<50
163**, ††	>50-250
165**	<50
168**	>50-250
170**	<50
172**	<50
174**	<50
175**††	<50
176**††	>50-250
179**	>50-250
180**††	>50-250
182**	>50-250
184**	<50
187	>250-1000
189	>50-250
199**	>50-250
225**	>250-1000
227*	>250-1000
229**	>50-250

实例编号	IC50（nM）
120**	<50
122**	>50-250
124**	<50
126**	<50
128**	>50-250
130**	>50-250
132**	>50-250
134**	>50-250
136**	<50
138**	>50-250
140**	>250-1000
142**	>50-250
144**	>250-1000
145B†	>50-250
147**	<50
149**	>50-250
151**	<50
153**	<50
155**, †	<50
157**	<50
159**	<50
161**	<50
163**,†	>50-250
164**	<50
166**	>50-250
169**	>50-250
171**	<50
173**	<50
175**†	<50
176**†	<50
177**	>50-250
180**†	<50
181**	<50
183**	>50-250
185**	<50
188	>50-250
190**	<50
224	<50
226**	>250-1000
228**	<50

[1954] *分析所引用的通用合成方案中的第一洗脱化合物

[1955] **分析所引用的通用合成方案中的第二洗脱化合物

[1956] †分析实例中所描述的最后色谱步骤中的第一洗脱化合物

[1957] ††分析实例中所描述的最后色谱步骤中的第二洗脱化合物实例B2-在基于亲近度

的测定法中其它化合物有效抑制$\alpha_V\beta_6$

[1958] 如先前所述,使用基于亲近度的测定法(ALPHASCREEN®,珀金埃尔默(Perkin Elmer),沃尔瑟姆,马萨诸塞州)测定第二系列化合物的抑制$\alpha_v\beta_6$整合素的生化效力(Ullman EF等人,《发光氧通道免疫测定:通过化学发光测量颗粒结合动力学》,《美国国家科学院院刊》,第91卷,第5426-5430页,1994年6月)。为了评估抑制剂与人整合素$\alpha_v\beta_6$结合的效力,按照制造商的建议,将抑制剂化合物和整合素与TGFβ_1LAP和生物素化的抗LAP抗体以及受体珠和供体珠一起孵育。用抗生蛋白链菌素涂覆供体珠。受体珠具有次氮基三乙酸镍螯合剂,用于与人整合素$\alpha_v\beta_6$上的6xHis标签结合。所有孵育均在室温下于50mM Tris-HCl、pH 7.5、0.1%BSA(分别补充有1mM $CaCl_2$和$MgCl_2$)中进行。

[1959] 试剂添加的顺序如下:

[1960] 1.将αvβ6整合素、测试抑制剂化合物、LAP、生物素化的抗LAP抗体和受体珠全部添加在一起。

[1961] 2.2小时后,添加供体珠。再孵育30分钟后,读取样品。

[1962] 使用Biotek Instruments(威努斯基市,佛蒙特州,美国)SynergyNeo2多模式读板仪,通过在680nm处激发供体珠并测量在520-620nm之间产生的荧光信号来评估整合素的结合。通过确定使荧光输出减少50%所需的抑制剂浓度来评估化合物的效力。使用Dotmatics ELN软件(Core Informatics Inc.,布兰福德市,康涅狄格州)通过非线性四参数对数回归分析进行IC_{50}测定的数据分析。

[1963] 实例B3-在基于亲近度的测定法中化合物有效抑制$\alpha_V\beta_1$如先前所述,使用基于亲近度的测定法(ALPHASCREEN®,珀金埃尔默(Perkin Elmer),沃尔瑟姆,马萨诸塞州)测定化合物的抑制$\alpha_v\beta_1$整合素的生化效力(Ullman EF等人,《发光氧通道免疫测定:通过化学发光测量颗粒结合动力学》,《美国国家科学院院刊》,第91卷,第5426-5430页,1994年6月)。为了评估抑制剂与人整合素$\alpha_v\beta_1$结合的效力,按照制造商的建议,将抑制剂化合物和整合素与TGFβ_1LAP和生物素化的抗LAP抗体以及受体珠和供体珠一起孵育。用抗生蛋白链菌素涂覆供体珠。受体珠具有次氮基三乙酸镍螯合剂,用于与人整合素$\alpha_v\beta_1$上的6xHis标签结合。所有孵育均在室温下于50mM Tris-HCl、pH 7.5、0.1%BSA(分别补充有1mM $CaCl_2$和$MgCl_2$)中进行。

[1964] 试剂添加的顺序如下:

[1965] 1.将αvβ1整合素、测试抑制剂化合物、LAP、生物素化的抗LAP抗体和受体珠全部添加在一起。

[1966] 2.2小时后,添加供体珠。再孵育30分钟后,读取样品。

[1967] 使用Biotek Instruments(威努斯基市,佛蒙特州,美国)SynergyNeo2多模式读板仪,通过在680nm处激发供体珠并测量在520-620nm之间产生的荧光信号来评估整合素的结合。通过确定使荧光输出减少50%所需的抑制剂浓度来评估化合物的效力。使用Dotmatics ELN软件(Core Informatics Inc.,布兰福德市,康涅狄格州)通过非线性四参数对数回归分析进行IC_{50}测定的数据分析。以下图2表B-2中提供实例中化合物的IC_{50}值的范围:低于50nM;高于50nM至250nM;高于250nM至1000nM;以及高于1000nM。

[1968] 实例B1、B2和B3的合并抑制结果

[1969] 图2表B-2中示出了来自实例B1、B2和B3的固相测定中$\alpha_V\beta_1$和$\alpha_V\beta_6$整合素抑制以及

基于亲近度的ALPHASCREEN®测定中人$\alpha_V\beta_1$和$\alpha_V\beta_6$整合素抑制的IC50数据。IC50数据显示为四个范围:低于50nM;50nM至低于250nM;高于250nM至低于1000nM;以及高于1000nM。

表2*

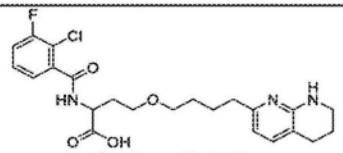
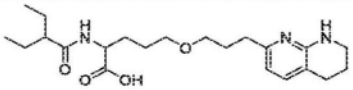
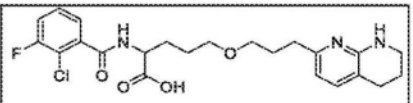
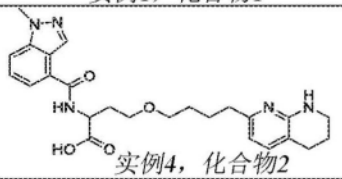
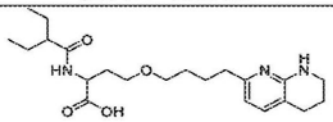
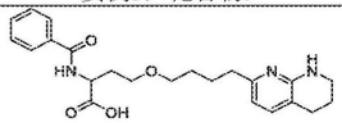
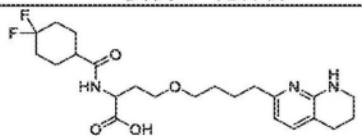
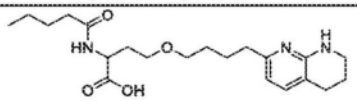
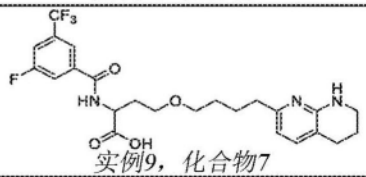
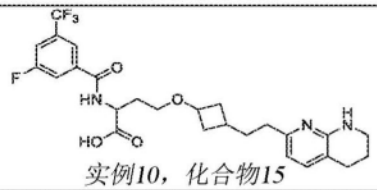
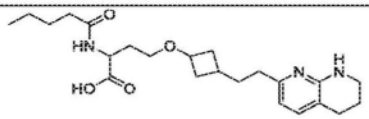
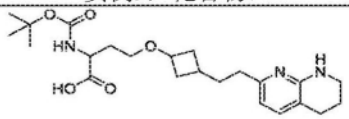
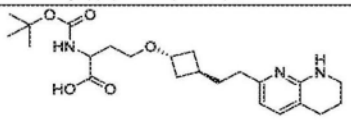
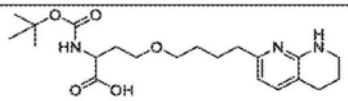
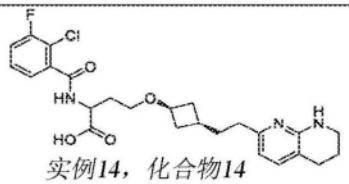
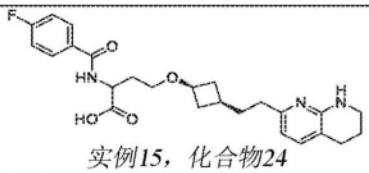
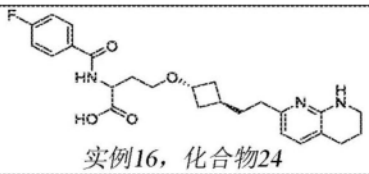
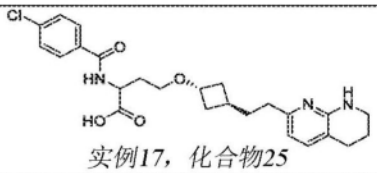
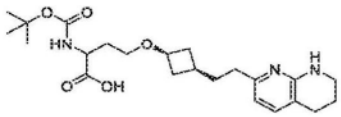
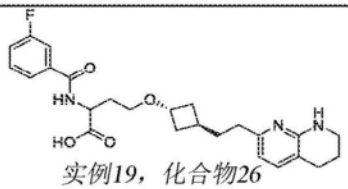
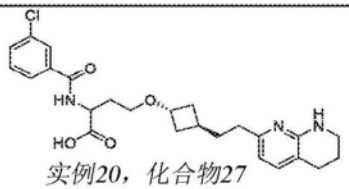
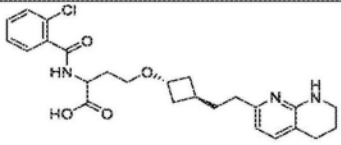
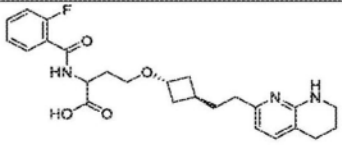
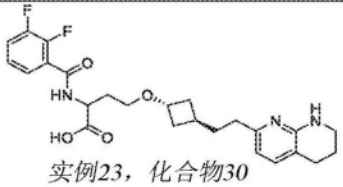
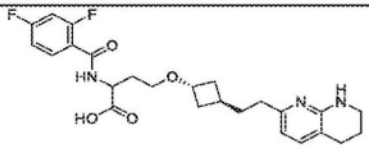
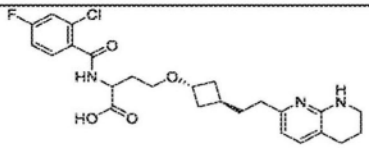
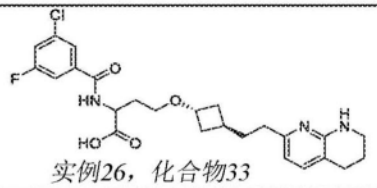
 实例1，化合物1	 实例2，化合物8	 实例3，化合物9
 实例4，化合物2	 实例5，化合物3	 实例6，化合物4
 实例7，化合物5	 实例8，化合物6	 实例9，化合物7
 实例10，化合物15	 实例11，化合物18	 实例12，化合物19
 实例12A，化合物19	 实例13，化合物22	 实例14，化合物14
 实例15，化合物24	 实例16，化合物24	 实例17，化合物25
 实例18，化合物19	 实例19，化合物26	 实例20，化合物27
 实例21，化合物28	 实例22，化合物29	 实例23，化合物30
 实例24，化合物31	 实例25，化合物32	 实例26，化合物33

图1

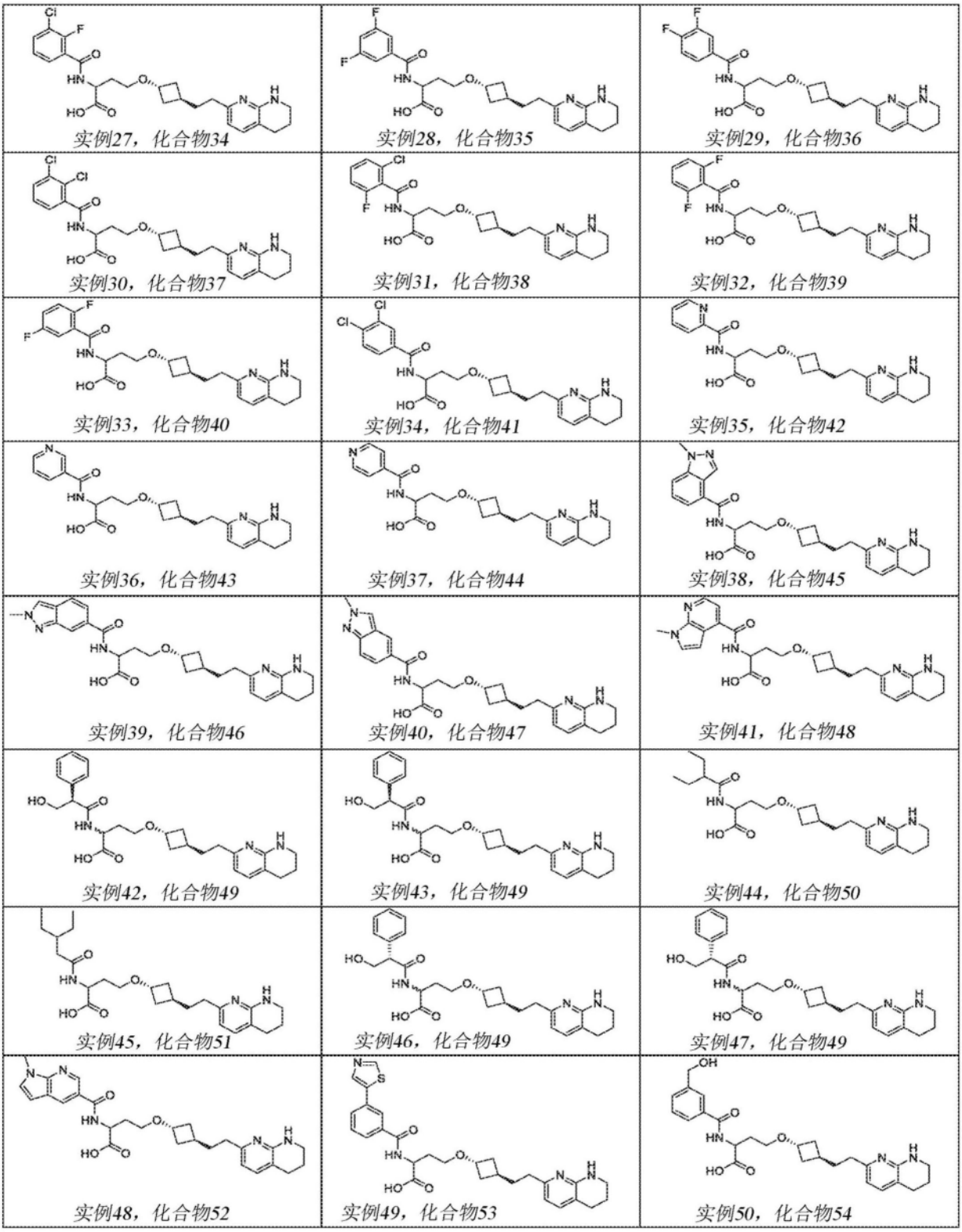

实例27，化合物34
实例28，化合物35
实例29，化合物36
实例30，化合物37
实例31，化合物38
实例32，化合物39
实例33，化合物40
实例34，化合物41
实例35，化合物42
实例36，化合物43
实例37，化合物44
实例38，化合物45
实例39，化合物46
实例40，化合物47
实例41，化合物48
实例42，化合物49
实例43，化合物49
实例44，化合物50
实例45，化合物51
实例46，化合物49
实例47，化合物49
实例48，化合物52
实例49，化合物53
实例50，化合物54

图1(续)

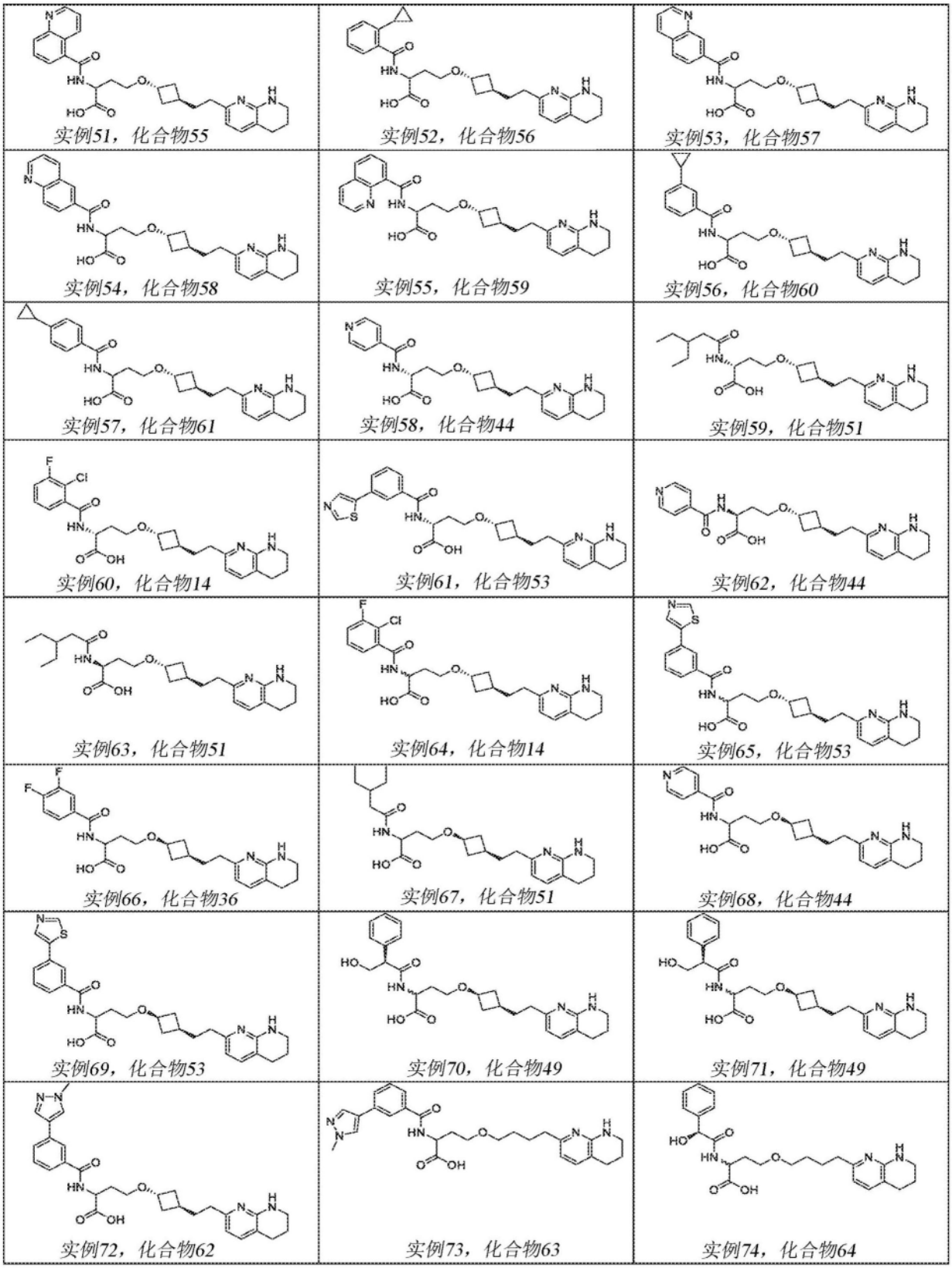

实例51，化合物55
实例52，化合物56
实例53，化合物57
实例54，化合物58
实例55，化合物59
实例56，化合物60
实例57，化合物61
实例58，化合物44
实例59，化合物51
实例60，化合物14
实例61，化合物53
实例62，化合物44
实例63，化合物51
实例64，化合物14
实例65，化合物53
实例66，化合物36
实例67，化合物51
实例68，化合物44
实例69，化合物53
实例70，化合物49
实例71，化合物49
实例72，化合物62
实例73，化合物63
实例74，化合物64

图1(续)

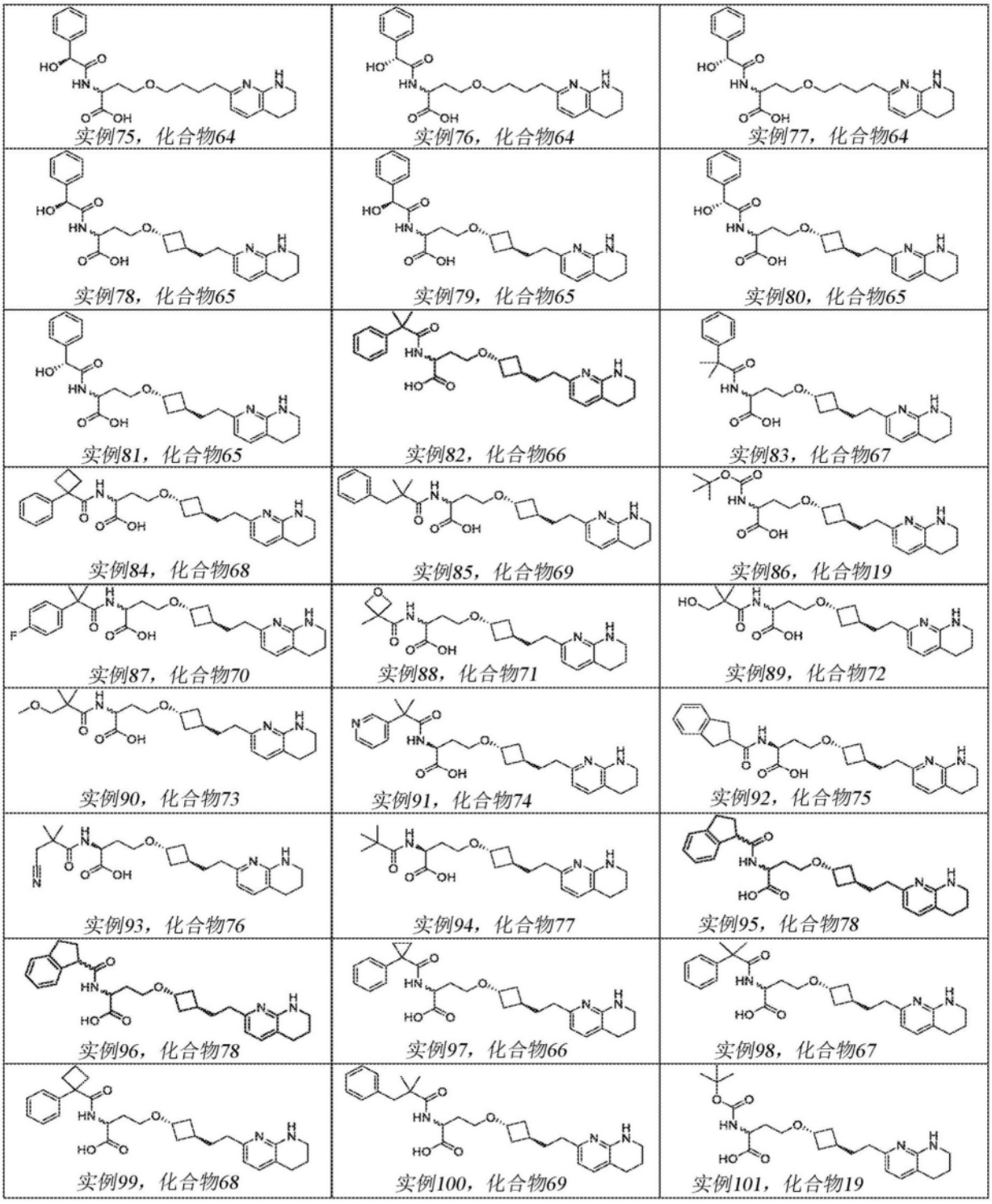

实例75，化合物64
实例76，化合物64
实例77，化合物64
实例78，化合物65
实例79，化合物65
实例80，化合物65
实例81，化合物65
实例82，化合物66
实例83，化合物67
实例84，化合物68
实例85，化合物69
实例86，化合物19
实例87，化合物70
实例88，化合物71
实例89，化合物72
实例90，化合物73
实例91，化合物74
实例92，化合物75
实例93，化合物76
实例94，化合物77
实例95，化合物78
实例96，化合物78
实例97，化合物66
实例98，化合物67
实例99，化合物68
实例100，化合物69
实例101，化合物19

图1(续)

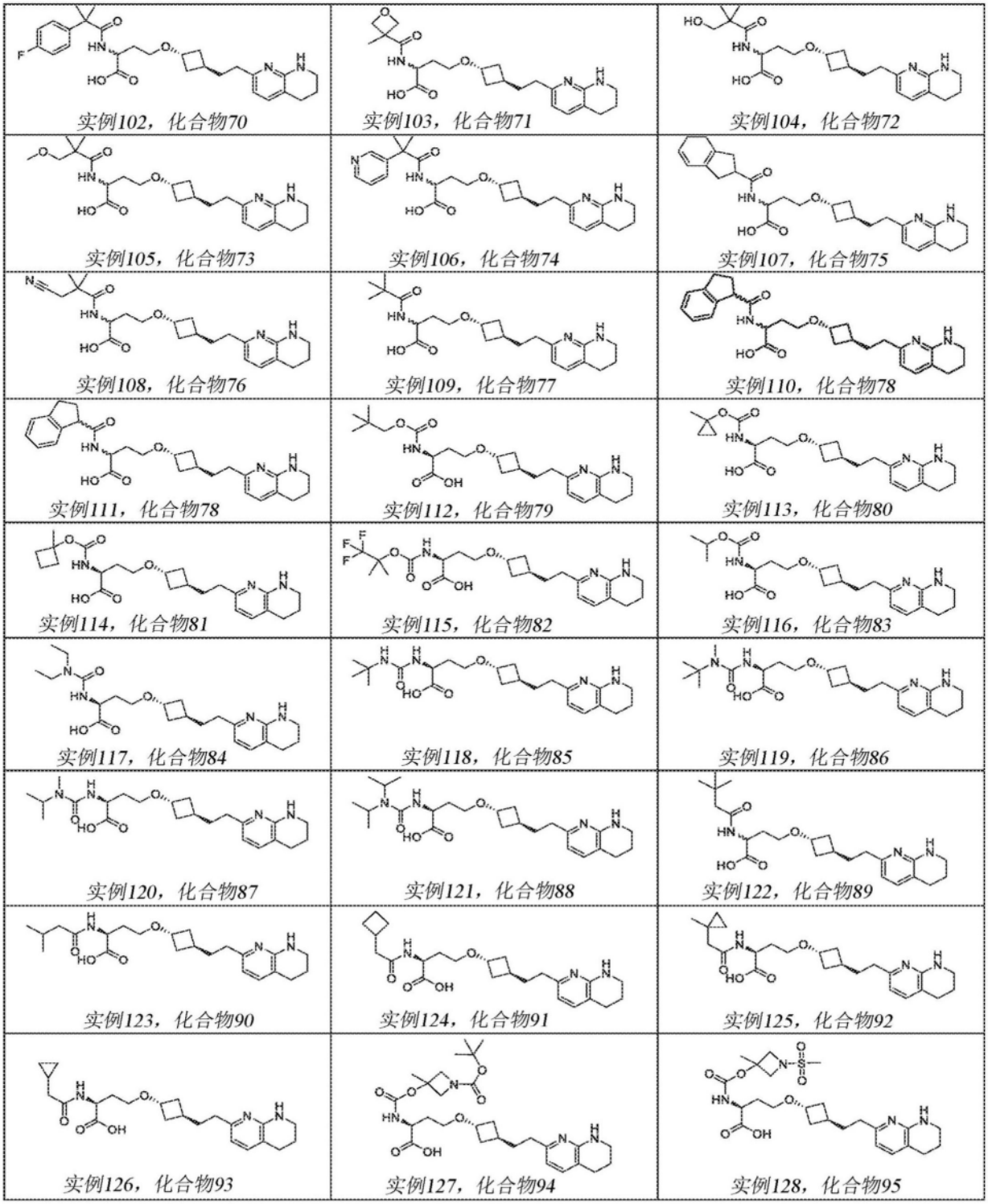

实例102，化合物70
实例103，化合物71
实例104，化合物72
实例105，化合物73
实例106，化合物74
实例107，化合物75
实例108，化合物76
实例109，化合物77
实例110，化合物78
实例111，化合物78
实例112，化合物79
实例113，化合物80
实例114，化合物81
实例115，化合物82
实例116，化合物83
实例117，化合物84
实例118，化合物85
实例119，化合物86
实例120，化合物87
实例121，化合物88
实例122，化合物89
实例123，化合物90
实例124，化合物91
实例125，化合物92
实例126，化合物93
实例127，化合物94
实例128，化合物95

图1(续)

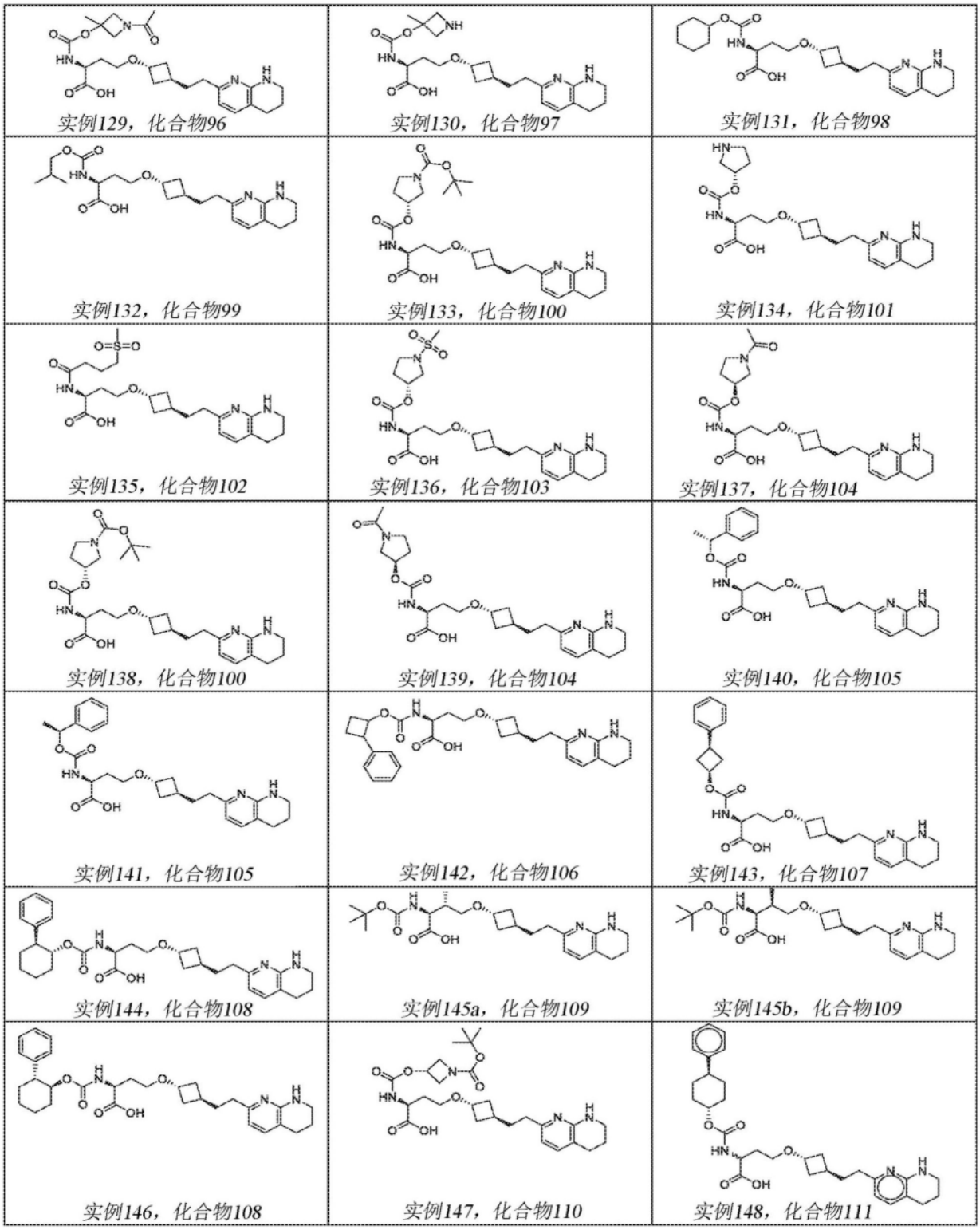

实例129，化合物96
实例130，化合物97
实例131，化合物98
实例132，化合物99
实例133，化合物100
实例134，化合物101
实例135，化合物102
实例136，化合物103
实例137，化合物104
实例138，化合物100
实例139，化合物104
实例140，化合物105
实例141，化合物105
实例142，化合物106
实例143，化合物107
实例144，化合物108
实例145a，化合物109
实例145b，化合物109
实例146，化合物108
实例147，化合物110
实例148，化合物111

图1(续)

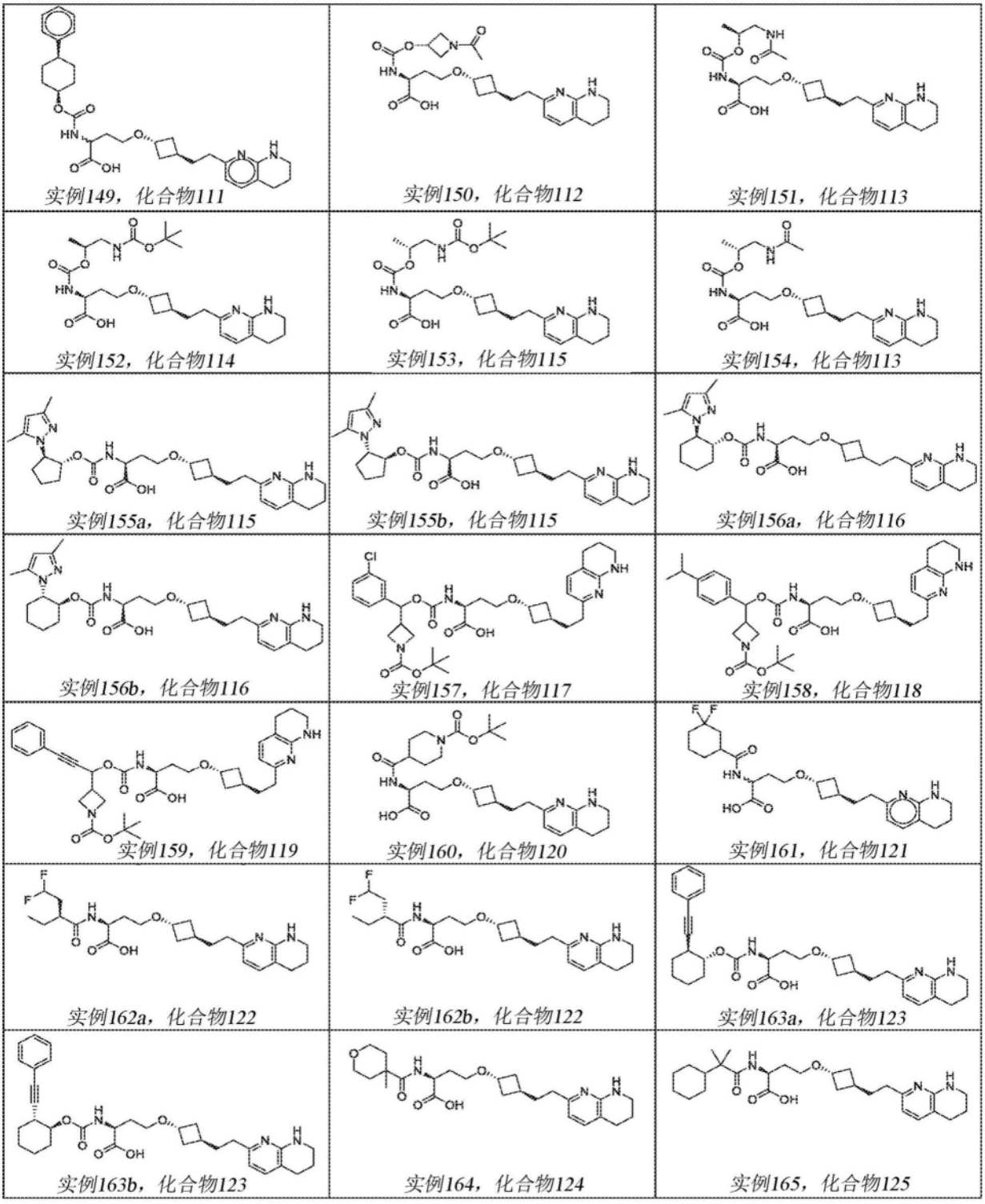

实例149，化合物111
实例150，化合物112
实例151，化合物113
实例152，化合物114
实例153，化合物115
实例154，化合物113
实例155a，化合物115
实例155b，化合物115
实例156a，化合物116
实例156b，化合物116
实例157，化合物117
实例158，化合物118
实例159，化合物119
实例160，化合物120
实例161，化合物121
实例162a，化合物122
实例162b，化合物122
实例163a，化合物123
实例163b，化合物123
实例164，化合物124
实例165，化合物125

图1(续)

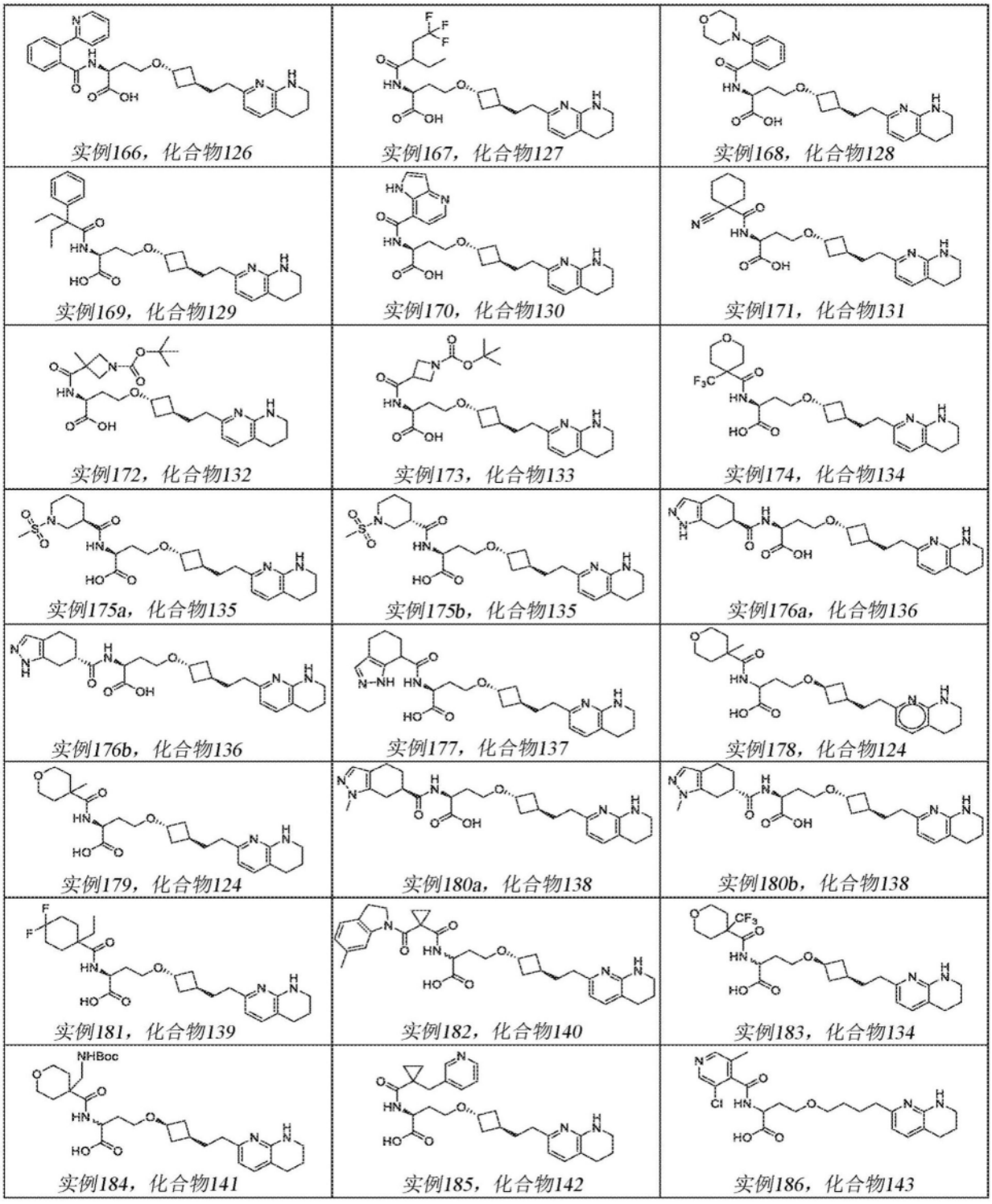

实例166，化合物126
实例167，化合物127
实例168，化合物128
实例169，化合物129
实例170，化合物130
实例171，化合物131
实例172，化合物132
实例173，化合物133
实例174，化合物134
实例175a，化合物135
实例175b，化合物135
实例176a，化合物136
实例176b，化合物136
实例177，化合物137
实例178，化合物124
实例179，化合物124
实例180a，化合物138
实例180b，化合物138
实例181，化合物139
实例182，化合物140
实例183，化合物134
实例184，化合物141
实例185，化合物142
实例186，化合物143

图1(续)

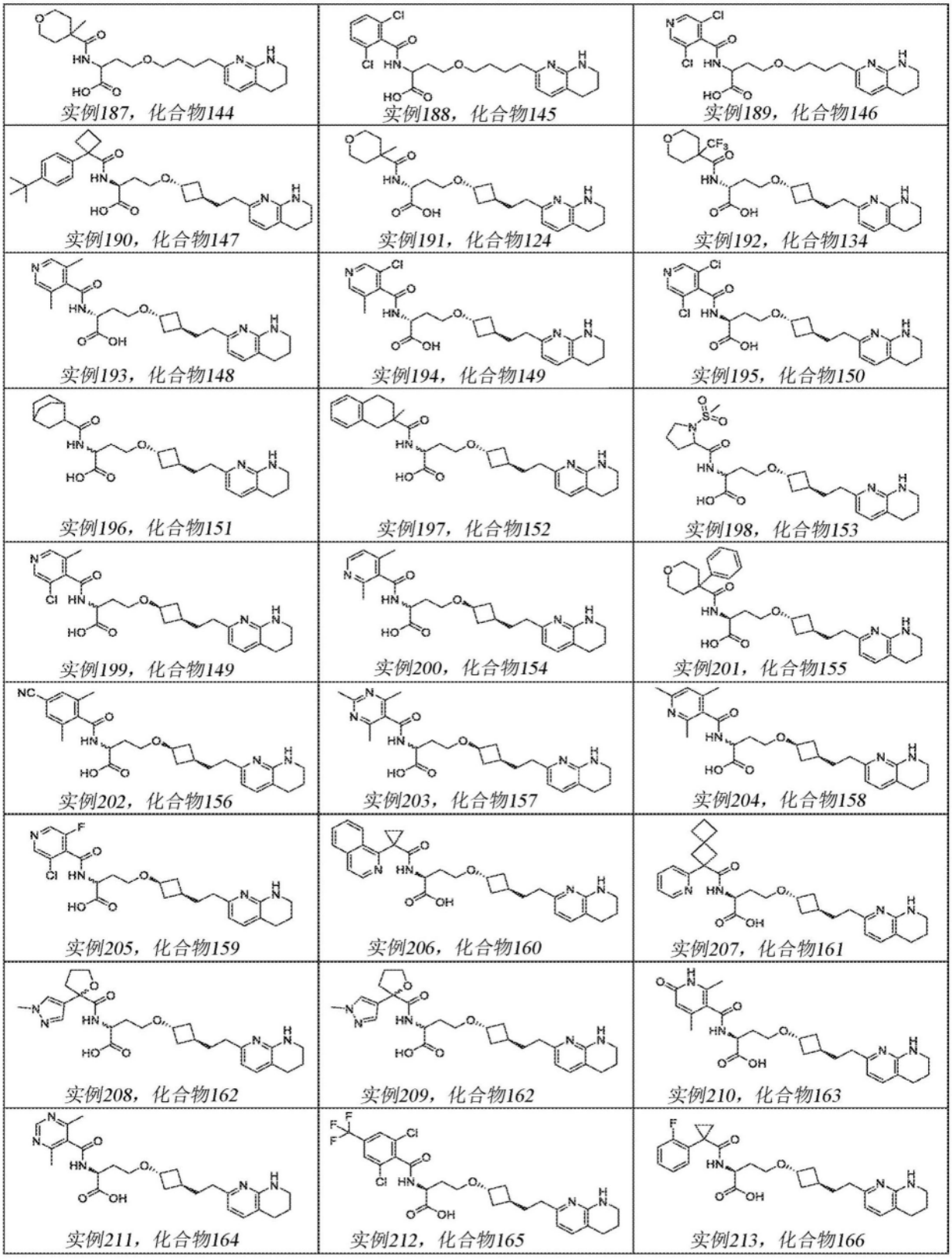

实例187，化合物144
实例188，化合物145
实例189，化合物146
实例190，化合物147
实例191，化合物124
实例192，化合物134
实例193，化合物148
实例194，化合物149
实例195，化合物150
实例196，化合物151
实例197，化合物152
实例198，化合物153
实例199，化合物149
实例200，化合物154
实例201，化合物155
实例202，化合物156
实例203，化合物157
实例204，化合物158
实例205，化合物159
实例206，化合物160
实例207，化合物161
实例208，化合物162
实例209，化合物162
实例210，化合物163
实例211，化合物164
实例212，化合物165
实例213，化合物166

图1(续)

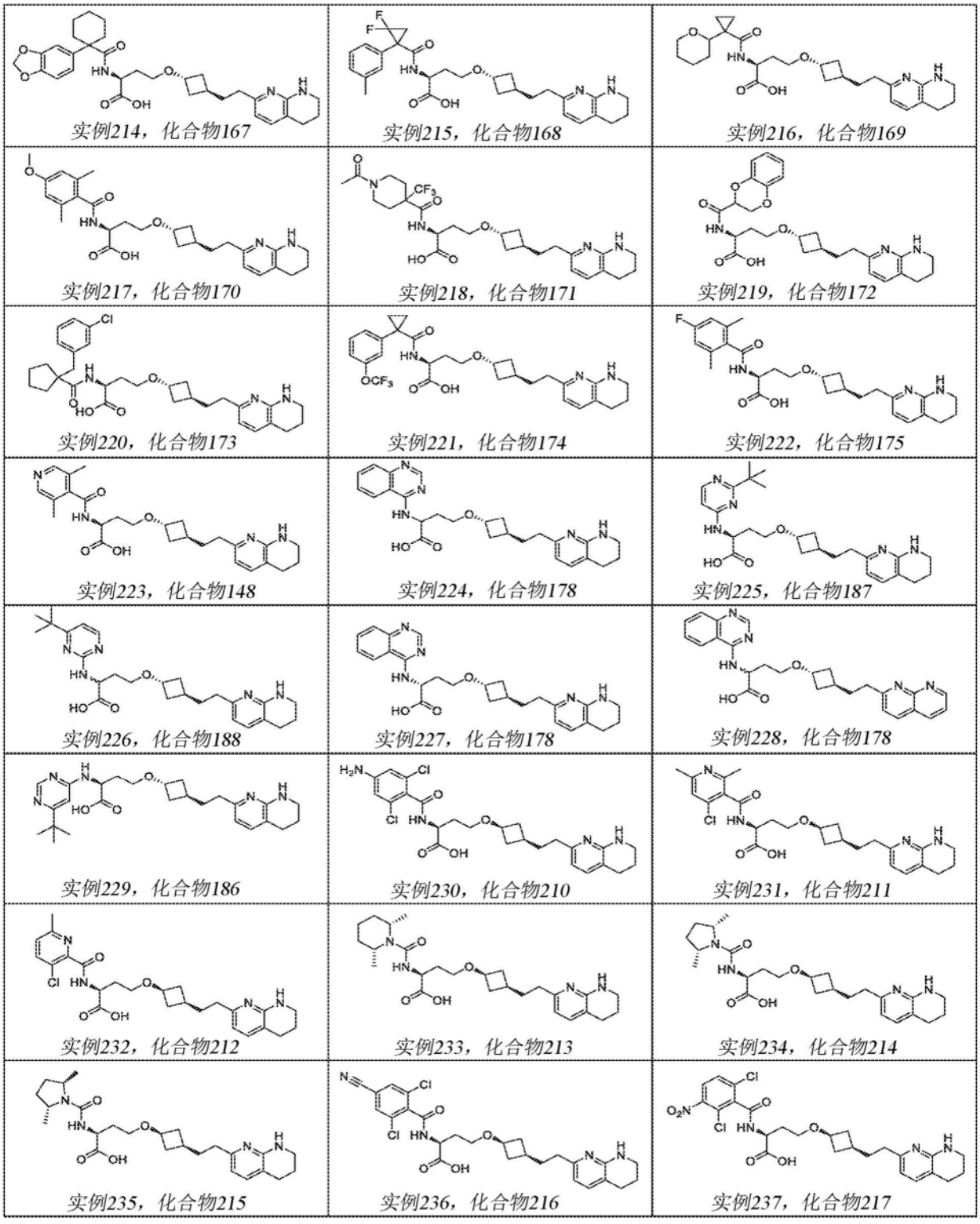

实例214，化合物167
实例215，化合物168
实例216，化合物169
实例217，化合物170
实例218，化合物171
实例219，化合物172
实例220，化合物173
实例221，化合物174
实例222，化合物175
实例223，化合物148
实例224，化合物178
实例225，化合物187
实例226，化合物188
实例227，化合物178
实例228，化合物178
实例229，化合物186
实例230，化合物210
实例231，化合物211
实例232，化合物212
实例233，化合物213
实例234，化合物214
实例235，化合物215
实例236，化合物216
实例237，化合物217

图1(续)

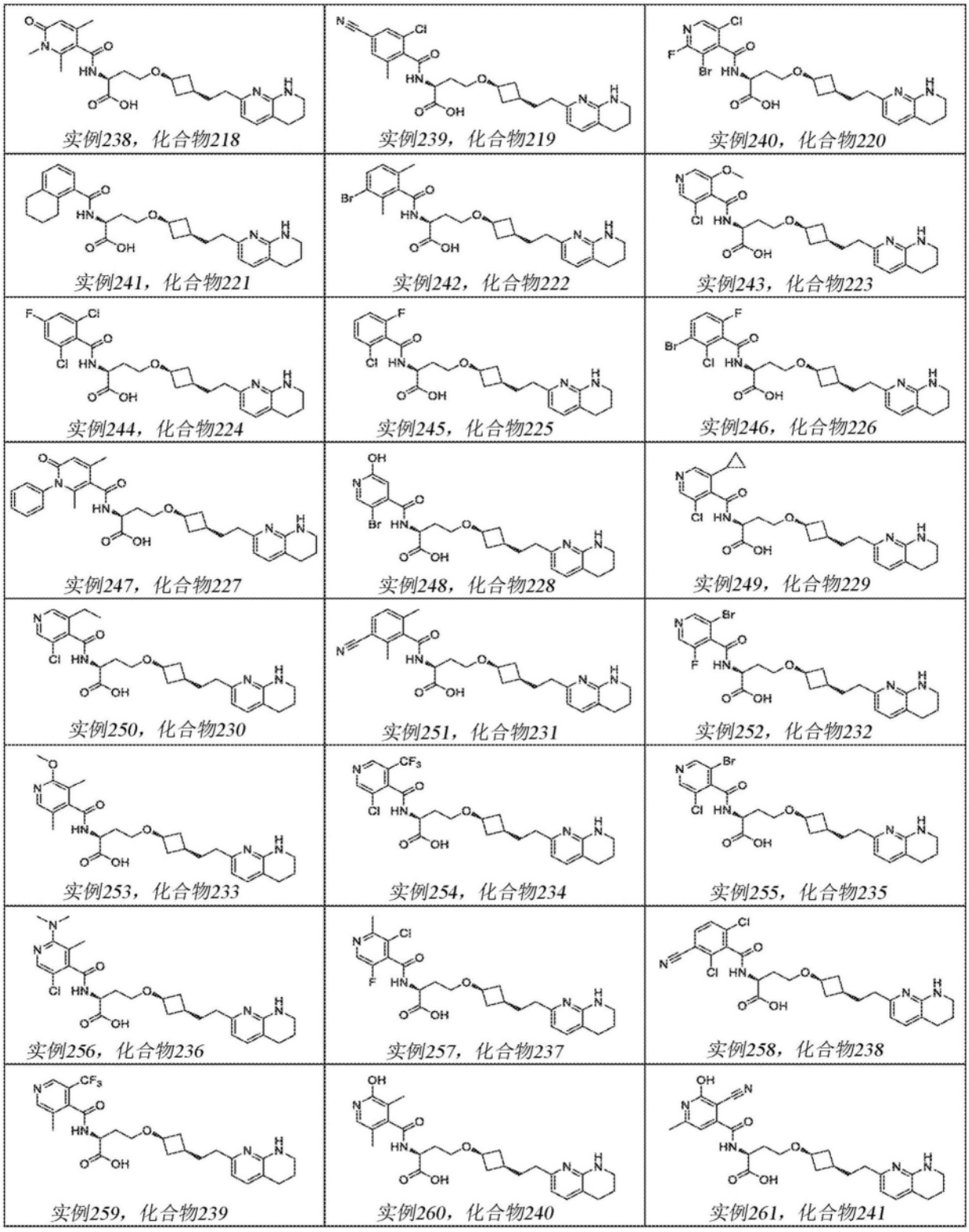

实例238，化合物218
实例239，化合物219
实例240，化合物220
实例241，化合物221
实例242，化合物222
实例243，化合物223
实例244，化合物224
实例245，化合物225
实例246，化合物226
实例247，化合物227
实例248，化合物228
实例249，化合物229
实例250，化合物230
实例251，化合物231
实例252，化合物232
实例253，化合物233
实例254，化合物234
实例255，化合物235
实例256，化合物236
实例257，化合物237
实例258，化合物238
实例259，化合物239
实例260，化合物240
实例261，化合物241

图1(续)

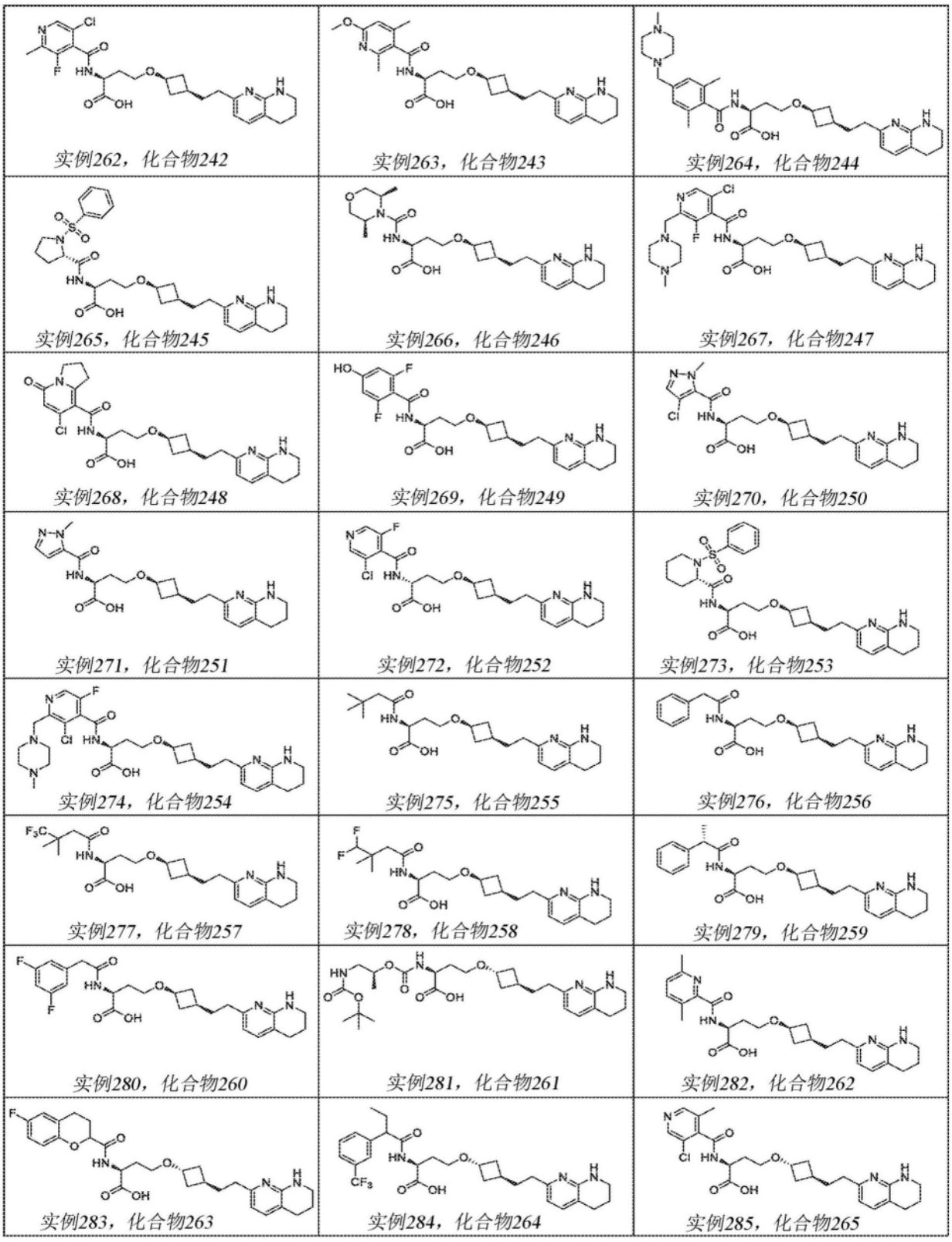

实例262，化合物242
实例263，化合物243
实例264，化合物244
实例265，化合物245
实例266，化合物246
实例267，化合物247
实例268，化合物248
实例269，化合物249
实例270，化合物250
实例271，化合物251
实例272，化合物252
实例273，化合物253
实例274，化合物254
实例275，化合物255
实例276，化合物256
实例277，化合物257
实例278，化合物258
实例279，化合物259
实例280，化合物260
实例281，化合物261
实例282，化合物262
实例283，化合物263
实例284，化合物264
实例285，化合物265

图1(续)

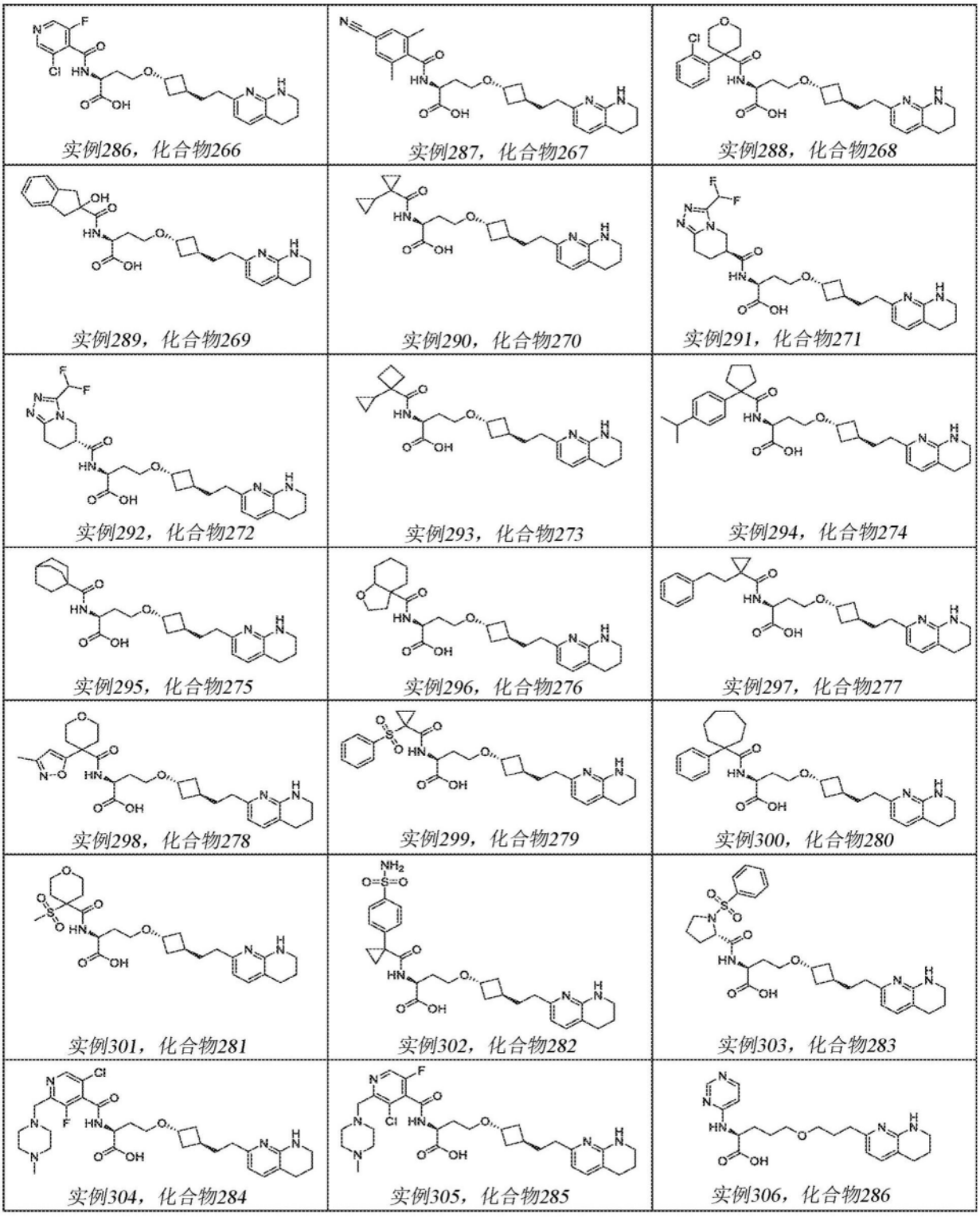

实例286，化合物266
实例287，化合物267
实例288，化合物268
实例289，化合物269
实例290，化合物270
实例291，化合物271
实例292，化合物272
实例293，化合物273
实例294，化合物274
实例295，化合物275
实例296，化合物276
实例297，化合物277
实例298，化合物278
实例299，化合物279
实例300，化合物280
实例301，化合物281
实例302，化合物282
实例303，化合物283
实例304，化合物284
实例305，化合物285
实例306，化合物286

图1(续)

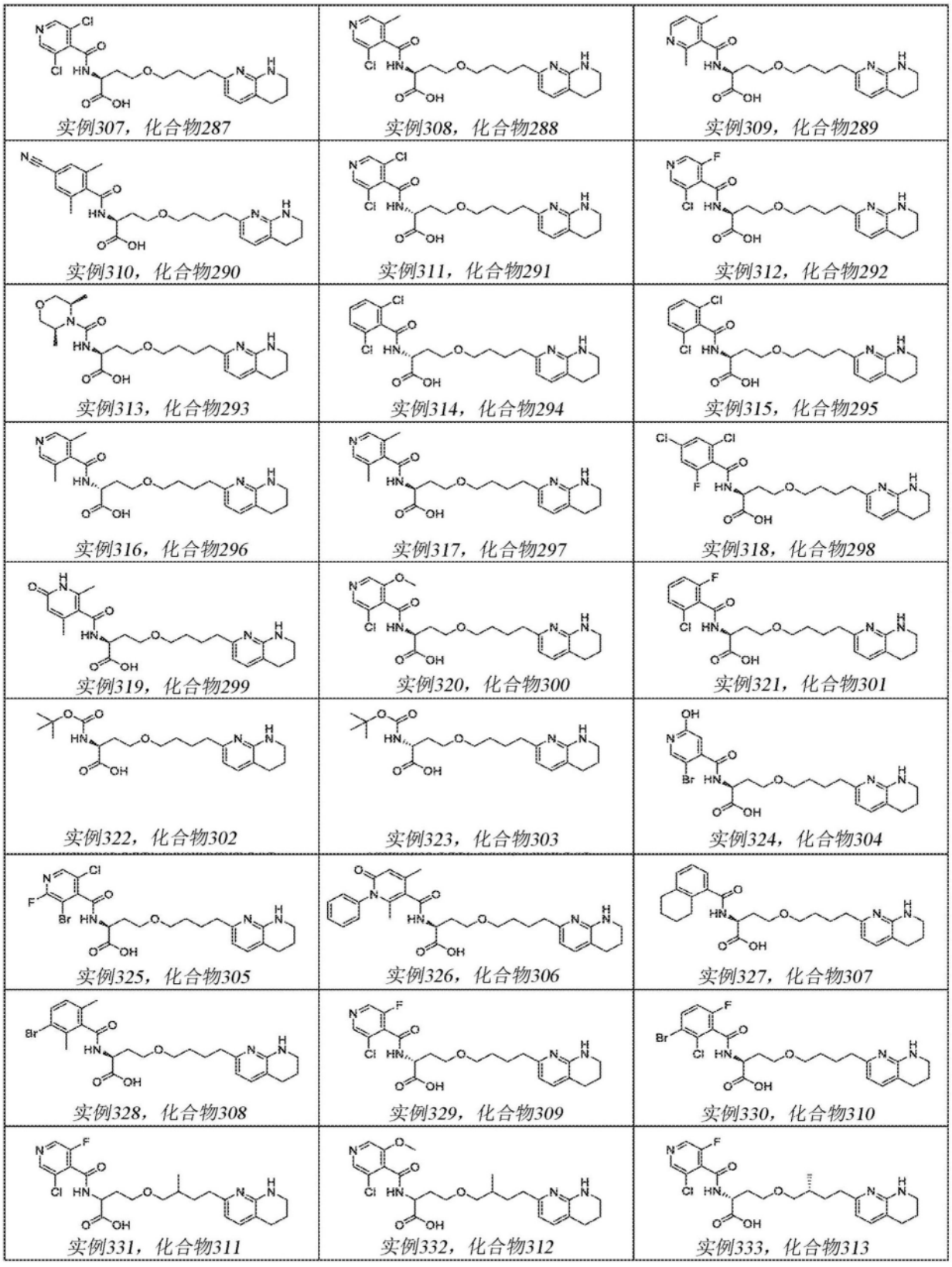

实例307，化合物287
实例308，化合物288
实例309，化合物289
实例310，化合物290
实例311，化合物291
实例312，化合物292
实例313，化合物293
实例314，化合物294
实例315，化合物295
实例316，化合物296
实例317，化合物297
实例318，化合物298
实例319，化合物299
实例320，化合物300
实例321，化合物301
实例322，化合物302
实例323，化合物303
实例324，化合物304
实例325，化合物305
实例326，化合物306
实例327，化合物307
实例328，化合物308
实例329，化合物309
实例330，化合物310
实例331，化合物311
实例332，化合物312
实例333，化合物313

图1(续)

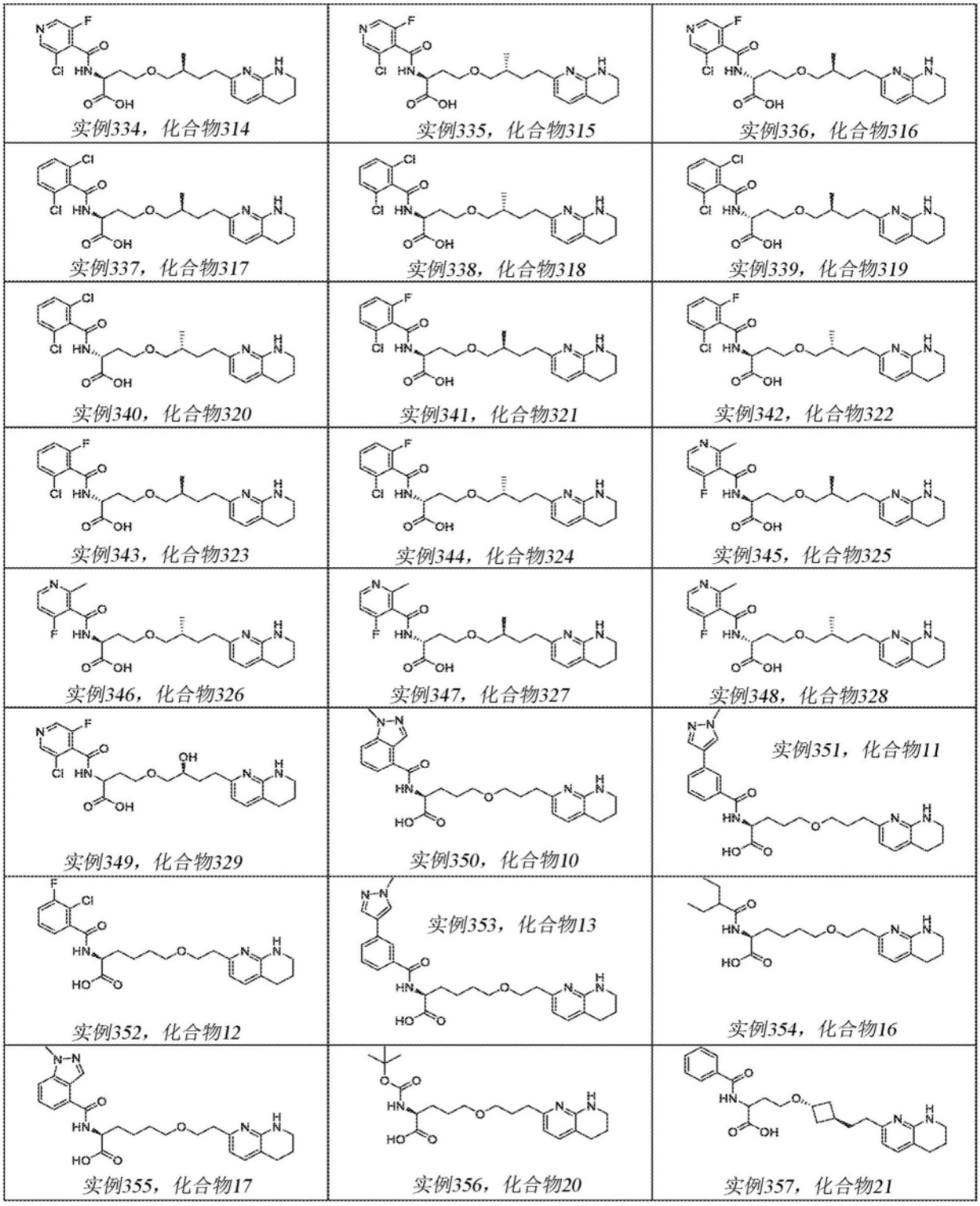
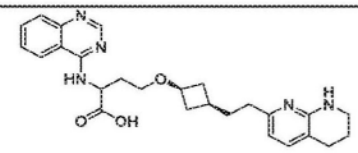
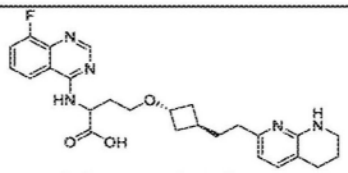
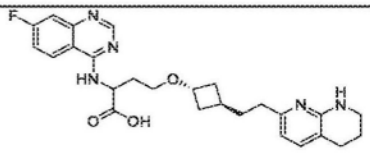
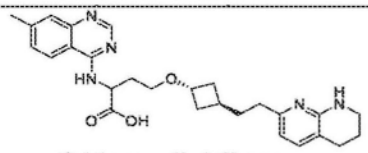
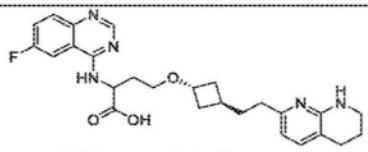
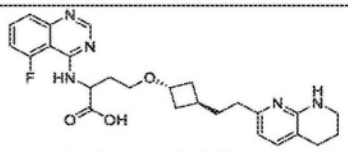
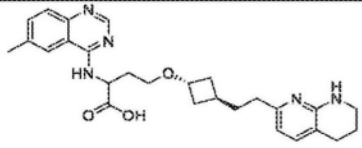
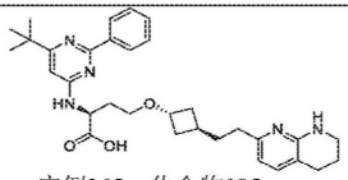

实例334，化合物314
实例335，化合物315
实例336，化合物316
实例337，化合物317
实例338，化合物318
实例339，化合物319
实例340，化合物320
实例341，化合物321
实例342，化合物322
实例343，化合物323
实例344，化合物324
实例345，化合物325
实例346，化合物326
实例347，化合物327
实例348，化合物328
实例349，化合物329
实例350，化合物10
实例351，化合物11
实例352，化合物12
实例353，化合物13
实例354，化合物16
实例355，化合物17
实例356，化合物20
实例357，化合物21

图1(续)

 实例358，化合物178	 实例359，化合物179	 实例360，化合物180
 实例361，化合物181	 实例362，化合物182	 实例363，化合物183
 实例364，化合物184	 实例365，化合物185	

*在一些情况下，表中对化合物编号的引用描绘了化合物编号的特定立体异构形式，如将从所描绘的化学结构中显而易见。

图1(续)

表B-2

实例编号	化合物编号	基于亲近度的测定法		实例编号	化合物编号	基于亲近度的测定法	
		$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$			$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
1	1	-	≤50	31	38	-	≤50
2	8	>50-250	>500-1000	32	39	-	≤50
3	9	>50-250	>50-250	33	40	-	≤50
4	2	-	>1000	34	41	-	>50-250
5	3	-	>50-250	35	42	-	>50-250
6	4	-	>250-500	36	43	-	≤50
7	5	-	>50-250	37	44	-	≤50
8	6	-	>250-500	38	45	-	>50-250
9	7	-	>50-250	39	46	-	>50-250
10	15	-	>50-250	40	47	-	>50-250
11	18	-	>50-250	41	48	-	≤50
12	19	-	>50-250	42	49	-	>50-250
13	22	-	>250-500	43	49	-	>500-1000
14	14	-	≤50	44	50	-	>50-250
15	24	-	≤50	45	51	-	>50-250
16	24	-	≤50	46	49	-	>500-1000
17	25	-	≤50	47	49	-	>250-500
18	19	-	>50-250	48	52	-	>250-500
19	26	-	≤50	49	53	-	>50-250
20	27	-	≤50	50	54	-	≤50
21	28	-	≤50	51	55	-	≤50
22	29	-	≤50	52	56	-	≤50
23	30	-	≤50	53	57	-	>50-250
24	31	-	≤50	54	58	-	>50-250
25	32	-	≤50	55	59	-	>250-500
26	33	-	≤50	56	60	-	>50-250
27	34	-	≤50	57	61	-	>500-1000
28	35	-	≤50	58	44	-	>1000
29	36	-	≤50	59	51	-	>1000
30	37	-	≤50	60	14	-	>50-250

图2

实例编号	化合物编号	基于亲近度的测定法		实例编号	化合物编号	基于亲近度的测定法	
		$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$			$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
61	53	-	>1000	91	74	≤50	>500-1000
62	44	-	≤50	92	75	-	>500-1000
63	51	-	≤50	93	76	-	>50-250
64	14	-	≤50	94	77	-	>50-250
65	53	-	≤50	95	78	-	>1000
66	36	>50-250	>50-250	96	78	-	>250-500
67	51	≤50	>50-250	97	66	-	≤50
68	44	-	>250-500	98	67	-	≤50
69	53	-	>250-500	99	68	-	≤50
70	49	≤50	>50-250	100	69	-	>50-250
71	49	-	>1000	101	19	≤50	≤50
72	62	-	≤50	102	70	-	≤50
73	63	-	>50-250	103	71	-	≤50
74	64	>1000	>1000	104	72	-	≤50
75	64	-	>500-1000	105	73	-	≤50
76	64	-	>500-1000	106	74	-	≤50
77	64	-	>1000	107	75	-	≤50
78	65	-	>1000	108	76	-	≤50
79	65	-	>50-250	109	77	-	≤50
80	65	-	>50-250	110	78	-	>250-500
81	65	-	>1000	111	78	-	≤50
82	66	-	>250-500	112	79	-	>50-250
83	67	-	>1000	113	80	-	≤50
84	68	-	≤50	114	81	-	≤50
85	69	-	>500-1000	115	82	-	≤50
86	19	-	>250-500	116	83	≤50	≤50
87	70	-	>250-500	117	84	-	≤50
88	71	-	>50-250	118	85	-	≤50
89	72	-	>500-1000	119	86	-	>50-250
90	73	-	>250-500	120	87	-	≤50

图2(续)

实例编号	化合物编号	基于亲近度的测定法		实例编号	化合物编号	基于亲近度的测定法	
		$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$			$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
121	88	-	≤50	150	112	-	>250-500
122	89	-	>50-250	151	113	-	≤50
123	90	-	≤50	152	114	-	≤50
124	91	-	≤50	153	115	-	≤50
125	92	-	>50-250	154	113	-	>500-1000
126	93	-	≤50	155a	115	-	≤50
127	94	-	≤50	155b	115	-	≤50
128	95	-	>50-250	156a	116	-	≤50
129	96	-	>50-250	156b	116	-	≤50
130	97	-	>50-250	157	117	-	≤50
131	98	-	≤50	158	118	-	>50-250
132	99	-	>50-250	159	119	-	≤50
133	100	-	≤50	160	120	-	≤50
134	101	-	>50-250	161	121	-	>50-250
135	102	-	>50-250	162a	122	-	>50-250
136	103	-	≤50	162b	122	-	≤50
137	104	-	>500-1000	163a	123	-	≤50
138	100	-	>50-250	163b	123	-	>50-250
139	104	-	>1000	164	124	-	>50-250
140	105	-	>250-500	165	125	-	>50-250
141	105	-	≤50	166	126	-	≤50
142	106	-	>50-250	167	127	-	≤50
143	107	-	>500-1000	168	128	-	≤50
144	108	-	>500-1000	169	129	-	≤50
145a	109	-	>500-1000	170	130	-	≤50
145b	109	-	>50-250	171	131	-	≤50
146	108	-	>50-250	172	132	-	≤50
147	110	-	≤50	173	133	-	≤50
148	111	-	>500-1000	174	134	-	>50-250
149	111	-	>50-250	175a	135	-	>50-250

图2(续)

实例编号	化合物编号	基于亲近度的测定法		实例编号	化合物编号	基于亲近度的测定法	
		$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$			$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
175b	135	-	>50-250	203	157	≤50	≤50
176a	136	-	≤50	204	158	≤50	≤50
176b	136	-	>50-250	205	159	≤50	>500-1000
180a	138	≤50	≤50	206	160	≤50	>1000
180b	138	≤50	≤50	207	161	≤50	>250-500
177	137	≤50	≤50	208	162	≤50	≤50
178	124	-	>50-250	209	162	≤50	≤50
179	124	≤50	>50-250	210	163	≤50	≤50
181	139	≤50	>1000	211	164	≤50	>50-250
182	140	≤50	>500-1000	212	165	≤50	>1000
183	134	≤50	>250-500	213	166	≤50	>50-250
184	141	≤50	>50-250	214	167	≤50	>50-250
185	142	-	≤50	215	168	≤50	>50-250
186	143	≤50	>500-1000	216	169	≤50	>50-250
187	144	≤50	>500-1000	217	170	≤50	>250-500
188	145	≤50	>1000	218	171	≤50	>500-1000
189	146	≤50	>500-1000	219	172	-	≤50
190	147	≤50	>250-500	220	173	-	>250-500
191	124	≤50	≤50	221	174	-	>500-1000
192	134	≤50	>50-250	222	175	-	>500-1000
193	148	≤50	>50-250	223	148	-	≤50
194	149	≤50	>50-250	224	178	-	>50-250
195	150	≤50	>1000	225	187	≤50	>1000
196	151	≤50	>50-250	226	188	≤50	>1000
197	152	≤50	>500-1000	227	178	≤50	>50-250
198	153	≤50	>1000	228	178	≤50	≤50
199	149	≤50	>1000	229	186	≤50	≤50
200	154	≤50	≤50	230	210	≤50	>50-250
201	155	≤50	>50-250	231	211	≤50	>1000
202	156	≤50	≤50	232	212	≤50	>250-500

图2(续)

实例编号	化合物编号	基于亲近度的测定法		实例编号	化合物编号	基于亲近度的测定法	
		$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$			$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
233	213	≤50	>500-1000	263	243	≤50	>1000
234	214	≤50	>500-1000	264	244	≤50	>50-250
235	215	≤50	>50-250	265	245	≤50	>50-250
236	216	≤50	≤50	266	246	≤50	>50-250
237	217	≤50	>1000	267	247	≤50	>1000
238	218	≤50	>50-250	268	248	≤50	>1000
239	219	≤50	>50-250	269	249	≤50	≤50
240	220	≤50	≤50	270	250	≤50	>50-250
241	221	≤50	>50-250	271	251	≤50	>500-1000
242	222	≤50	>1000	272	252	≤50	>50-250
243	223	≤50	>50-250	273	253	≤50	>250-500
244	224	≤50	>250-500	274	254	≤50	>250-500
245	225	≤50	>250-500	275	255	≤50	>1000
246	226	≤50	>50-250	276	256	-	≤50
247	227	≤50	≤50	277	257	>50-250	>50-250
248	228	≤50	>1000	278	258	≤50	>50-250
249	229	≤50	>500-1000	279	259	≤50	≤50
250	230	≤50	>50-250	280	260	≤50	≤50
251	231	≤50	>1000	281	261	≤50	≤50
252	232	≤50	≤50	282	262	≤50	>50-250
253	233	≤50	>50-250	283	263	≤50	>500-1000
254	234	≤50	>50-250	284	264	≤50	>50-250
255	235	≤50	>1000	285	265	≤50	≤50
256	236	>500-1000	>1000	286	266	≤50	>50-250
257	237	≤50	>50-250	287	267	≤50	≤50
258	238	≤50	>1000	288	268	≤50	≤50
259	239	≤50	>1000	289	269	>50-250	≤50
260	240	≤50	>250-500	290	270	≤50	≤50
261	241	≤50	≤50	291	271	≤50	≤50
262	242	≤50	>50-250	292	272	≤50	≤50

图2(续)

实例编号	化合物编号	基于亲近度的测定法		实例编号	化合物编号	基于亲近度的测定法	
		$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$			$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
293	273	≤50	≤50	323	303	≤50	>50-250
294	274	≤50	>50-250	324	304	≤50	>500-1000
295	275	≤50	≤50	325	305	>50-250	>1000
296	276	≤50	>50-250	326	306	≤50	>500-1000
297	277	≤50	≤50	327	307	≤50	≤50
298	278	≤50	>1000	328	308	≤50	>1000
299	279	≤50	≤50	329	309	>250-500	>1000
300	280	≤50	≤50	330	310	>250-500	>1000
301	281	≤50	>50-250	331	311	≤50	>500-1000
302	282	≤50	>250-500	332	312	≤50	>1000
303	283	≤50	>1000	333	313	≤50	>1000
304	284	≤50	>500-1000	334	314	>50-250	>1000
305	285	≤50	>1000	335	315	≤50	>50-250
306	286	≤50	>250-500	336	316	≤50	>1000
307	287	≤50	>500-1000	337	317	≤50	>250-500
308	288	>50-250	>1000	338	318	≤50	>1000
309	289	≤50	>50-250	339	319	>50-250	>1000
310	290	>50-250	>1000	340	320	>250-500	>1000
311	291	≤50	>500-1000	341	321	≤50	≤50
312	292	≤50	>50-250	342	322	>1000	>1000
313	293	≤50	>1000	343	323	>1000	>1000
314	294	≤50	>50-250	344	324	>500-1000	>1000
315	295	≤50	>50-250	345	325	>1000	>1000
316	296	≤50	>50-250	346	326	-	≤50
317	297	≤50	≤50	347	327	-	>50-250
318	298	>50-250	>1000	348	328	-	≤50
319	299	≤50	≤50	349	329	-	≤50
320	300	>50-250	>500-1000	350	10	-	≤50
321	301	≤50	>1000	351	11	-	≤50
322	302	≤50	≤50	352	12	-	≤50

图2(续)

实例编号	化合物编号	基于亲近度的测定法	
		$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
353	13	-	>50-250
354	16	-	>500-1000
355	17	-	-
356	20	-	-
357	21	-	≤50
358	178	-	>50-250
359	179	-	≤50
360	180	-	≤50
361	181	-	≤50
362	182	-	≤50
363	183	-	≤50
364	184	-	>50-250
365	185	-	>500-1000
12A	19	-	>50-250

图2(续)