

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C275/42

C07D207/27 A61K 31/17

A61K 31/40



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98812500.5

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1163477C

[22] 申请日 1998. 12. 23 [21] 申请号 98812500. 5

[30] 优先权

[32] 1997. 12. 23 [33] GB [31] 9727532. 5

[32] 1998. 7. 13 [33] US [31] 60/092,602

[86] 国际申请 PCT/GB1998/003859 1998. 12. 23

[87] 国际公布 WO1999/033789 英 1999. 7. 8

[85] 进入国家阶段日期 2000. 6. 21

[71] 专利权人 阿旺蒂斯法玛有限公司

地址 英国肯特郡

[72] 发明人 彼得·查尔斯·阿斯特雷斯

尼尔·维克托·哈里斯

安德鲁·戴维·莫利

审查员 朱宝华

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

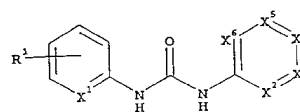
代理人 过晓东

权利要求书 6 页 说明书 118 页

[54] 发明名称 经取代的 β - 丙氨酸

[57] 摘要

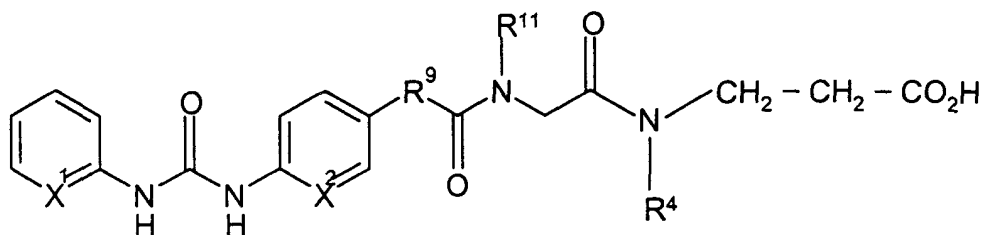
本发明涉及具生理活性的通式(I)化合物: 其中 R^1 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基; X^1 、 X^2 和 X^6 独立代表 N 或 CR^2 ; 而 X^3 、 X^4 和 X^5 之一代表 CR^3 , 其他的独立代表 N 或 CR^2 [其中 R^2 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基; 而 R^3 代表 $-L^1-(CH_2)_n-C(=O)-N(R^4)-CH_2-CH_2-Y$ 基团]; 及其前体药物、以及此类化合物及其前体药物之药物学上可接受的盐和溶剂合物。 此类化合物具有有价值的药物性质, 特别是调节 VCAM-1 和纤连蛋白与整联蛋白 VLA-4 ($\alpha 4 \beta 1$) 之相互作用的能力。



(I)

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

1、一种通式 (I) 化合物:



其中:

X^1 和 X^2 独立代表 CR^2 ;

R^2 是氢、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 烷氧基,

R^4 是 C_{1-10} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-8} 环烷基或芳基, 或者

R^4 是任选被氧代基团取代的杂环, 或者

R^4 是被卤素或者 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基,

R^5 是 C_{1-6} 烷氧基、羧基、芳基、 C_{3-8} 环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基、 $-ZR^7$ 或者 $-NY^1Y^2$;

R^7 是烷基或芳基,

R^9 是直链或分支 C_{1-6} 亚烷基链,

R^{11} 是氢或者如 R^4 所定义的基团,

Y^1 和 Y^2 相互独立地是氢、烷基或芳基; 或者基团 $-NY^1Y^2$ 可形成 5-7 元环形胺, 该环形胺 (i) 可任选地被一个或者多个选自氧代基团或者烷基的取代基取代, 和 (ii) 还可包含 O 作为另一个杂原子; 以及

Z 是 O;

及其酯前体药物、以及此类化合物及其酯前体药物之药物学上可接受的盐和溶剂合物。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，其中， X^1 代表 CR^2 ，而 R^2 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

3、根据权利要求 2 所述的化合物，其中， R^2 是甲基。

4、根据权利要求 1 所述的化合物，其中， X^2 代表 CR^2 ，而 R^2 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

5、根据权利要求 4 所述的化合物，其中， R^2 是甲氧基。

6、根据前述任一项权利要求所述的化合物，其中， R^9 代表直链或分支的 C_{1-4} 亚烷基。

7、根据权利要求 6 所述的化合物，其中， R^9 代表亚甲基。

8、根据前述任一项权利要求所述的化合物，其中， R^{11} 代表氢，直链或分支的 C_{1-4} 烷基，以芳基、杂芳基、 C_{3-8} 环烷基或羧基取代的直链或分支的 C_{1-3} 烷基，或者以 $-NY^1Y^2$ 取代的直链或分支的 C_{2-3} 烷基。

9、根据前述任一项权利要求所述的化合物，其中， R^4 代表直链或分支的 C_{1-10} 烷基。

10、根据权利要求 1-8 之一所述的化合物，其中， R^4 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基，而 R^5 是芳基。

11、根据权利要求 10 所述的化合物，其中 R^4 代表 3, 4-二 C_{1-3} 烷氧基苄基。

12、根据权利要求 1-8 之一所述的化合物，其中， R^4 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基，而 R^5 是杂芳基。

13、根据权利要求 12 所述的化合物，其中， R^4 代表 3-(咪唑-1-基)- C_{1-3} 烷基。

14、根据权利要求 1-8 之一所述的化合物，其中， R^4 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基，而 R^5 是 C_{3-8} 环烷基。

15、根据权利要求 14 所述的化合物，其中， R^4 代表以 C_{5-6} 环烷基取代的直链或分支的 C_{1-3} 烷基。

16、根据权利要求 1-8 之一所述的化合物，其中 R^4 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基，而 R^5 是 C_{1-6} 烷氧基。

17、根据权利要求 1-8 之一所述的化合物，其中， R^4 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基，而 R^5 是羧基。

18、根据权利要求 17 所述的化合物，其中， R^4 代表以羧基取代的直链或分支的 C_{1-3} 烷基。

19、根据权利要求 1-8 之一所述的化合物，其中， R^4 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基，而 R^5 是杂环烷基。

20、根据权利要求 19 所述的化合物，其中， R^4 代表以 1, 3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基或 1, 4-苯并二恶烷-6-基取代的直链或分支的 C_{1-3} 烷基。

21、根据权利要求 1-8 之一所述的化合物，其中， R^4 代表以 $-NY^1Y^2$ 取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基。

22、根据权利要求 21 所述的化合物，其中， R^4 代表以 N-连接的 5-7 元环形胺取代的直链或分支的 C_{2-3} 烷基。

23、根据权利要求 22 所述的化合物，其中， R^4 代表 3-(2-氧-吡咯烷-1-基)- C_{2-3} 烷基。

24、根据权利要求 1-8 之一所述的化合物，其中， R^4 代表 C_{2-4} 烯基。

25、根据权利要求 1 所述的化合物，其中， R^4 代表 C_{1-10} 烷基，以芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素或 $-NY^1Y^2$ 取代的 C_{1-6} 烷基，或 R^4 代表 C_{1-4} 烯基； R^{11} 代表氢， C_{1-4} 烷基，以芳基、杂芳基、 C_{3-8} 环烷基或羧基取代的 C_{1-3} 烷基，或 R^{11} 代表以 $-NY^1Y^2$ 取代的 C_{2-3} 烷基； R^9 代表 C_{1-4} 亚烷基； X^1 代表 CR^2 ，其中 R^2 是 C_{1-4} 烷基； X^2 代表 CR^2 ，其中 R^2 是 C_{1-4} 烷氧基；及其酯前体药物，以及此类化合物及其酯前体药物的药学上可接受的盐和溶剂合物。

26、根据权利要求 1 所述的化合物，其是选自于以下组中：

3-{{[(3-甲氧基-4-(3-o-甲基脲基)苯基)-乙酰基]-N-甲基氨基)-乙酰基]-}-[3-(2-氧-吡咯烷-1-基)-丙-1-基]-氨基}-丙酸, 化合物 A;

3-{(3, 4-二甲氧基-苄基)[({3-甲氧基-4-(3-o-甲基脲基)苯基}乙酰基)-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸, 化合物 C;

3-{{[(3-甲氧基-4-(3-o-甲基脲基)苯基)-乙酰基]-氨基)-乙酰基]-[3-(2-氧-吡咯烷-1-基)-丙-1-基]-氨基}-丙酸, 化合物 D;

3-[(2, 3-二甲氧基-苄基)-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲基脲基)苯基]-乙酰基氨基)-乙酰基]-氨基)-丙酸, 化合物 AO;

3-[N-(3, 4-二甲氧基苄基)-2-{2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲基脲基)苯基]乙酰基氨基}乙酰氨基]-丙酸, 化合物 BD;

3-{{({3-甲氧基-4-(3-o-甲基脲基)苯基)-乙酰基)-N-甲基氨基)-乙酰基)-(3-羧基-丙-1-基)-氨基}-丙酸, 化合物 KW;

3-{{(3-乙氧基-4-甲氧基-苄基)-[({3-甲氧基-4-(3-o-甲基脲基)苯基]-乙酰基)-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸, 化合物 LE;

3-{{(3, 4-二乙氧基-苄基)-[({3-甲氧基-4-(3-o-甲基脲基)苯基]-乙酰基)-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸, 化合物 LF;

及其酯前体药物, 以及此类化合物及其酯前体药物的药物学上可接受的盐及溶剂合物。

27、根据权利要求 1 所述的化合物, 其选自于 3-[N-(3, 4-二

甲氧基苄基)-2-{2-[3-甲氧基-4-(3-O-甲苄基脲基)苄基]-乙酰基氨基}乙酰氨基]-丙酸、化合物 BD、及其药物学上可接受的盐和溶剂合物。

28、一种用于治疗患有通过给药 $\alpha 4 \beta 1$ 介导之细胞粘连的抑制剂而得以缓解的疾病的患者的药物组合物，其包括有效量的根据权利要求 1 所述的化合物或者对应的酯前体药物、或此化合物或其酯前体药物的药物学上可接受的盐或溶剂合物，以及与其混合的药物学上可接受的载体或赋形剂。

29、一种根据权利要求 1 所述的化合物或对应的酯前体药物、或此类化合物或其酯前体药物的药物学上可接受的盐或溶剂合物在制备用于治疗患有通过给药 $\alpha 4 \beta 1$ 介导之细胞粘连的抑制剂而得以缓解的疾病的患者的药物中的应用。

30、根据权利要求 29 所述的应用，其中所述疾病是哮喘。

经取代的 β -丙氨酸

本发明涉及经取代的 β -丙氨酸、其制备、含此等化合物的药物组合物、及其在治疗能通过抑制细胞粘连而改善的疾病中的药物用途。

细胞粘连是一种细胞彼此连接在一起移向特定目标或于细胞外基质局部化的过程。多数细胞-细胞和细胞-细胞外基质的相互作用是由蛋白质配位体（例如纤连蛋白、玻连蛋白和 VACM-1）与其整联蛋白受体[例如 VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$)]的相互作用所介导。最近研究显示，此等相互作用在多数生理（例如胎儿发育和伤口愈合）和病理（如肿瘤细胞侵入和转移、发炎、动脉粥样硬化和自体免疫疾病）情况中都扮演重要角色。

许多蛋白质都起到整联蛋白受体的配位体作用。一般而言，整联蛋白所识别的蛋白质分作三类：细胞外基质蛋白质、血浆蛋白质和细胞表面蛋白质。细胞外基质蛋白质，如胶原纤连蛋白、血纤维蛋白原、层粘连蛋白、血小板反应蛋白和玻连蛋白，结合在多种整联蛋白上。许多粘着蛋白质也在血浆内循环并结合在活化血细胞上。其他血浆内整联蛋白配位体的成分包括血纤维蛋白原和 X 因子。属于 Ig 超科成员的细胞结合补体 C3bi 和数种跨膜蛋白质，如 Ig 样细胞粘连分子（ICAM-1、2、3）以及血管细胞粘连分子（VCAM-1），也起到某些整联蛋白的细胞表面配位体的作用。

整联蛋白是异源双体细胞表面受体，由称作 α 和 β 的二种亚单位构成。至少有十二种不同的 α -亚单位（ α_1 - α_6 、 α -L、 α -M、

α -X、 α -IIb、 α -V 和 α -E) 和至少九种不同的 β (β 1- β 9) 亚单位。整联蛋白家族又以 β 亚单位为基础再分成数种, 可与一或多种 α -亚单位结合。分布最广泛的整联蛋白属于 β 1 类, 也称作很晚抗原 (very late antigens, VLA)。第二类整联蛋白是白细胞特异受体, 并由三种 α -亚单位 (α -L、 α -M 或 α -X) 之一与 β 2 蛋白复合构成。胞粘素 (cytoadhesins) α -IIb β 3 和 α -V β 3 构成第三类整联蛋白。

本发明主要涉及调节配位体 VCAM-1 与其整联蛋白受体 α 4 β 1 (VLA-4) 之间的相互作用的药剂, 此种相互作用表达于多种造血细胞和已知的细胞系, 包括造血前体、周边和细胞毒性 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞、胸腺细胞和嗜曙红细胞。

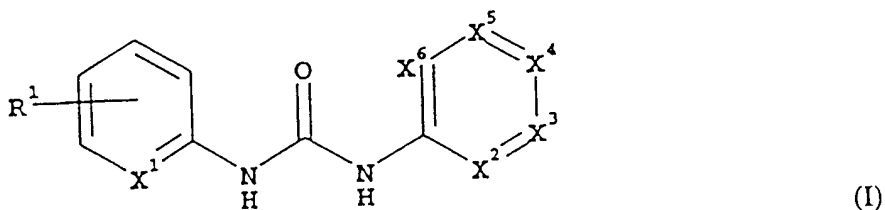
整联蛋白 α 4 β 1 介导细胞-细胞和细胞-基质相互作用。表达 α 4 β 1 的细胞结合于细胞外基质蛋白纤连蛋白的羧基端细胞结合区, 结合于可细胞因子诱导的内皮细胞表面蛋白质 VCAM-1 及彼此结合以促进同型凝聚。内皮细胞的 VCAM-1 表达是通过促炎细胞因子如 INF- γ 、TNF- α 和 L1-1 β 向上调整。

于多种生理过程, 包括 T-细胞增殖、B-细胞于生发中心局部化、以及活化的 T-细胞与嗜曙红细胞粘连于内皮细胞上, α 4 β 1 介导的细胞粘连的调节都是重要的。通过对肽 CS-1 (纤连蛋白的可变区, 其上经由 Leu-Asp-Val 序列结合 α 4 β 1) 和 VLA-4 或 VCAM-1 特异性抗体的体外和体内发炎实验模型的研究, 有证据显示 VLA-4/VCAM-1 相互作用在各种疾病上的介入, 此等疾病包括转移中的黑素瘤细胞的分裂、类风湿关节炎中滑液膜的 T-细胞浸润、自体免疫性糖尿病、结肠炎和实验性自体免疫脑脊髓炎中血-脑障碍的白细胞穿透、动脉粥样硬化、周边血管疾病、心血管疾病和多发性硬化。例

如，在以链球菌细胞壁引起的鼠关节炎实验模型中，在关节炎开始时静脉内给药 CS-1 可抑制急性和慢性发炎（S. M. Wahl 等人，J. Clin. Invest., 1994, 94, 655—662 页）。在以恶唑酮敏感化的鼠发炎模型（接触超敏反应）中，静脉内给药抗- $\alpha 4$ 特异性单克隆抗体明显地抑制（耳肿胀反应明显地减少 50—60%）传出反应（P.L.Chisholm 等人，J. Immunol., 1993, 23, 682—688 页）。

发明人等现已发现一类新颖的经取代的 β -丙氨酸，其具有有价值的药物性质，特别是调节 VCAM-1 和纤连蛋白与整联蛋白 VLA-4 ($\alpha 4 \beta 1$) 之相互作用的能力。

因此，一方面本发明涉及通式 (I) 化合物：



其中：

R^1 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基；

X^1 、 X^2 和 X^6 独立代表 N 或 CR^2 ；及

X^3 、 X^4 和 X^5 之一代表 CR^3 ，其他的独立代表 N 或 CR^2 [其中 R^2 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基；而 R^3 代表 $-L^1-(CH_2)_n-C(=O)-N(R^4)-CH_2-CH_2-Y$ 基团，其中：

R^4 是芳基或杂芳基；或 R^4 是任选被一或多个选自卤素、氧、 R^5 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-NH-C(=O)-R^7$ 或 $-C(=O)NY^1Y^2$ 的取代基取代的烷基、烯基或炔基；或 R^4 是环烯基、环烷基或杂环烷基，其分别任选被一或多个选自氧、 R^6 或 $-L^2-R^6$ 的基团取代 {其中 R^5 是酸性官能基（或对应

的经保护的衍生物)、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基、 $-\text{ZR}^7$ 或 $-\text{NY}^1\text{Y}^2$; R^6 是酸性官能基(或对应的经保护的衍生物)、芳基、杂芳基、杂环烷基、 $-\text{ZH}$ 、 $-\text{Z}^1\text{R}^7$ 或 $-\text{NY}^1\text{Y}^2$; R^7 是烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基或杂环烷基烷基; L^2 是亚烷基; Y^1 和 Y^2 独立是氢、酰基、烷基[任选被羟基、杂环烷基、或者一或多个羧基或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^8$ 基团(其中 R^8 是氢或低级烷基)取代]、烷基磺酰基、芳基、芳基烷基氧基羰基、芳基磺酰基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基或杂环烷基烷基; 或 $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ 基团可形成 5-7 元环形胺, 其 (i) 可任选被一或多个选自以下组中的取代基取代: 羧酰氨基、羧基、羟基、氧基、羟基烷基、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$ (其中 m 是 0 或者 1 或 2 的整数)、或任选被羧基或羧酰氨基取代的烷基, (ii) 也可含另外的选自 O、N、S 或 SO_2 的杂原子, 以及 (iii) 也可稠合于另外的芳香族、杂芳香族、杂环烷基或环烷基环上形成双环或三环系统; Z 是 O 或 S; 而 Z^1 是 O 或 $\text{S}(\text{O})_m$ };

L^1 代表 $-\text{R}^9-\text{R}^{10}-$ 键连, 其中 R^9 是直链或支链的 C_{1-6} 亚烷基链、直链或支链的 C_{2-6} 亚烯基链、或直链或支链的 C_{2-6} 亚炔基链, 而 R^{10} 是直接键、环亚烷基、杂环亚烷基、亚芳基、杂芳基二基、 $-\text{C}(=\text{Z})-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{C}(=\text{Z})-$ 、 $-\text{Z}^1-$ 、 $-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{11})-$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{C}(=\text{Z})-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{11}$

$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{11}-$ (其中 R^{11} 是氢原子或 R^4) ; 但不包括其中氧、氮或硫原子直接连接在碳碳多键上的化合物;

Y 是羧基 (或酸生物等排物) 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$; 以及 n 是 1 至 6 的整数];

及其前体药物、以及此等化合物及其前体药物之药物学上可接受的盐和溶剂合物 (例如水合物)。

于本说明中, “本发明化合物” 一词和相等的表示意为包括前述通式 (I) 化合物, 在本文容许下, 此一表示包括前体药物、药物学上可接受的盐和溶剂合物, 例如水合物。同样, 在提及中间体时, 不论是否是详述其本身, 在本文容许下都包括其盐和溶剂合物。为清楚起见, 在本文容许下, 说明中会用特定的例子, 但此等特定例子只是说明性的, 在本文容许下不能认为排除其他的例子。

如上所述, 以及在此整个说明中, 除非另有说明, 下述各词应理解为具有下述意义:

“患者” 意为人和其他哺乳动物。

“酸生物等排物” 意为相似化学和物理性质的、产生广泛类似羧基生物学性质的基团 (见 Lipinski, 药物化学年报 (Annual Reports in Medicinal Chemistry), 1986, 21, 283 页 “药物设计中的生物等排物 (Bioisosterism In Drug Design)” ; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, 576-579 页 “生物等排物在新药设计中的应用 (Application Of Bioisosterism To New Drug Design)” ; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, 34-38 页 “药物设计中先导化合物的生物等排物置换和发展 (Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design)” ; Graham, Theochem, 1995, 343, 105-109 页 “药物设计中的理论研究: 生物等排

物中的电分布(Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres)”)。适宜的酸生物等排物的例子包括： $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHOH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CN}$ 、磺基、磷酰基、烷基磺酰基、氨基甲酰基、四唑基、芳基磺酰基、氨基甲酰基、杂芳基磺酰基、氨基甲酰基、N-甲氧基氨基甲酰基、3-羟基-3-环丁烯-1,2-二酮、3,5-二氧-1,2,4-恶二唑烷基或杂环酚，如3-羟基异恶唑基和3-羟基-1-甲基吡唑基。

“酸性官能基”意为其内有酸性氢的基团。“对应的经保护的衍生物”是指其酸性氢原子以适宜的保护基取代的基团。适宜的保护基见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 的“有机化学中的保护基 (Protective Groups in Organic Chemistry)”，John Wiley and Sons, 1991。酸性官能基的例子包括羧基（及酸生物等排物）、羟基、巯基和咪唑。经保护的衍生物的例子包括羧酸酯、羟基醚、巯基的硫基醚、和咪唑的 N-芳烷基（例如 N-苄基）衍生物。

“酰基”意为 $\text{H}-\text{CO}-$ 或烷基 $-\text{CO}-$ 基团，其中烷基之定义如前所述。

“酰基氨基”是酰基 $-\text{NH}-$ 基团，其中酰基之定义如前所述。

“烯基”意为有碳-碳双键的脂肪族烃基，可以是有约 2 至约 15 个碳原子的直链或支链的链。优选的烯基在其链上有 2 至约 12 个碳原子，更优选是链上有约 2 至约 4 个碳原子。此处及整个说明中所谓“分支的”意为有一或多个烷基如甲基、乙基和丙基连接在线性链上；此处指线性烯基链。“低级烯基”意为链上有约 2 至约 4 个碳原子，此链可以是直链或支链。烯基的例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、庚烯基、辛烯基、环己基

烯基、和癸烯基。

“亚烯基”意为衍生自直链或支链的烯基的脂肪族二价基团，其中烯基之定义如上所述。亚烯基的例包括 C_{2-4} 亚烯基，如亚乙烯基和亚丙烯基。

“烷氧基”意为烷基—O—基团，其中烷基之定义如此处所述。烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、和庚氧基。

“烷氧基羰基”意为烷基—O—CO—基，其中烷基之定义如此处所述。烷氧基羰基的例子包括甲氧基—和乙氧基羰基。

“烷基”，除非另有说明，意为脂肪族烃基，可以是直链或支链的，链上有约 1 至约 15 个碳原子，并可任选被一或多个卤素原子取代。特定的烷基有 1 至约 6 个碳原子。作为一基团或低级烷氧基一部分的

“低级烷基”，除非另有说明，意为脂肪族烃基，可以是直链的或支链的，链上有约 1 至约 4 个碳原子。烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、3-戊基、庚基、辛基、壬基、癸基和十二碳烷基。

“亚烷基”意为衍生自直链或支链烷基的脂肪族二价基团，其中烷基之定义如此处所述。亚烷基的例子包括 C_{1-4} 亚烷基，如亚甲基、亚乙基和 1, 3-亚丙基。

“烷基亚磺酰基”意为烷基—SO—基团，其中烷基之定义如上所述。优选的烷基亚磺酰基是其中烷基为 C_{1-4} 烷基者。

“烷基磺酰基”意为烷基—SO₂—基团，其中烷基之定义如上所述。优选的烷基磺酰基是其中烷基为 C_{1-4} 烷基者。

“烷基磺酰基氨甲酰基”意为烷基—SO₂—NH—C(=O)—基团，其中烷基之定义如上所述。优选的烷基磺酰基氨甲酰基是其中烷基为

C₁₋₄烷基者。

“烷基硫基”意为烷基—S—基团，其中烷基之定义如上所述。烷基硫基的例子包括甲基硫基、乙基硫基、异丙基硫基和庚基硫基。

“炔基”意为含碳—碳三键的脂肪族基，可以是直链的或支链的，链上有约 2 至约 15 个碳原子。优选的炔基在其链上有 2 至约 12 个碳原子。炔基的例子包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、异丁炔基、3—甲基丁—2—炔基、和正戊炔基。

“亚炔基”意为衍生自直链或支链炔基的脂肪族二价基团，其中炔基的定义如上所述。亚炔基的例子包括 C₂₋₄ 亚炔基，如亚乙炔基和亚丙炔基。

“芳酰基”意为芳基—CO—基团，其中芳基之意义如此处所述，芳酰基的例子包括苯甲酰基及 1—和 2—萘酰基。

“芳酰基氨基”是芳酰基—NH—基团，其中芳酰基之定义如上所述。

“芳基”，作为其本身的基团或基团的一部分，是指：(i) 任选被取代的单环或多环芳香族碳环基，有约 6 至 14 个碳原子，或(ii) 任选被取代的部分饱和的多环芳香族碳环基，其中芳基和环烷基或环烯基是稠合成环形结构，如四氢萘基、茛基、茛满基(indanyl)环。当 R⁴ 含任选被取代的芳基时，此可特别代表被一或多个芳基取代基取代的苯基，其芳基取代基可相同或相异，此处“芳基取代基”包括，例如，酰基、酰基氨基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、芳酰基、芳酰基氨基、芳基、芳基烷氧基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基硫基、芳基氧基、芳基氧基羰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、芳基硫基、羧基、氰基、卤素、杂芳酰基、杂芳基、杂芳基烷基氧基、杂芳基氨基、杂芳基氧基、羟基、硝基、三氟甲基、

Y^3Y^4N- 、 Y^3Y^4NCO- 、 $Y^3Y^4NSO_2-$ （其中 Y^3 和 Y^4 独立是氢、烷基、芳基、和芳基烷基）、 $Y^3Y^4N-L^3-Z^2-$ （其中 L^3 是 C_{2-6} 亚烷基，而 Z^2 是 O、 NR^8 或 $S(O)_m$ ）、烷基 $C(=O)-Y^3N-$ 、烷基 SO_2-Y^3N- 或任选被芳基、杂芳基、羟基或 Y^3Y^4N- 取代的烷基。

“芳基烷基”意为芳基—烷基，其中芳基和烷基部分之定义如前所述。优选的芳基烷基含 C_{1-4} 烷基部分。芳基烷基的例子包括苄基、2—苯乙基和萘甲基。

“芳基烷基氧基”意为芳基烷基—O—基团，其中芳基烷基之定义如前所述。芳基烷基氧基的例子包括苄基氧基和 1—或 2—萘甲氧基。

“芳基烷基氧基羰基”意为芳基烷基—O—CO—基团，其中芳基烷基之定义如前所述。芳基烷基氧基羰基的例子是苄基氧基羰基。

“芳基烷基硫基”意为芳基烷基—S—基团，其中芳基烷基之定义如前所述。芳基烷基硫基的例子是苄基硫基。

“亚芳基”意为衍生自前述芳基并任选被取代的二价基团。亚芳基的例子包括任选被取代的亚苯基、亚萘基和亚茚满基。适宜的取代基包括一或多个前述“芳基取代基”，特别是卤素、甲基或甲氧基。

“芳基氧基”意为芳基—O—基团，其中芳基之定义如前所述。芳基氧基的例子包括任选被取代的苯氧基和萘氧基。

“芳基氧基羰基”意为芳基—O—CO—基团，其中芳基之定义如前所述。芳基氧基羰基的例子包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。

“芳基亚磺酰基”意为芳基—SO—基团，其中芳基之定义如前所述。

“芳基磺酰基”意为芳基— SO_2 —基团，其中芳基之定义如前所述。

“芳基磺酰基氨甲酰基”意为芳基— $SO_2-NH-C(=O)-$ 基团，其中芳基之定义如前所述。

“芳基硫基”意为芳基—S—基团，其中芳基之定义如前所述。芳基硫基的例子包括苯基硫基和萘基硫基。

“氮杂芳基”意为约 5 至 10 元芳香族碳环基，其中环元素之一是氮，其他环元素是选自碳、氧、硫或氮。氮杂芳基的例子包括吡啶基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、咪唑基、和苯并咪唑基。

“环烯基”意为非芳香族单环或多环系统，含有至少一个碳—碳双键及有约 3 至约 10 个碳原子。单环环烯基的例子包括 C_{3-8} 环烯基环，如环戊烯基或环庚烯基。

“环烷基”意为约 3 至约 10 个碳原子并任选被氧取代的饱和单环或双环系统。单环烷基环的例子包括 C_{3-8} 环烷基，如环丙基、环己基和环庚基。

“环烷基烷基”意为环烷基—烷基—基团，其中环烷基和烷基部分如前所述。单环的环烷基烷基的例子包括 C_{3-8} 环烷基 C_{1-4} 烷基基团，如环丙基甲基、环戊基甲基、环己基甲基和环庚基甲基。

“环亚烷基”意为衍生自前述环烷基的二价基团。环亚烷基的例子包括 C_{3-8} 环亚烷基如环亚戊基和环亚己基。

“卤”或“卤素”意为氟、氯、溴或碘。优选是氟或氯。

“杂芳酰基”意为杂芳基—CO—基团，其中杂芳基之定义如前所述。此类基团的例子包括吡啶基羰基。

“杂芳基”作为其基团本身或基团的一部分，意为：(i) 任选被取代的约 5 至约 10 元单环或多环有机部分，其中一个或多个环元素是碳以外的元素，例如氮、氧或硫（此类基团的例子包括苯并咪唑基、苯并噻唑基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、中氮茛基、异恶唑基、异喹啉基、异噻唑基、恶二唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、1, 3, 4-噻二唑基、噻唑基、噻

吩基和三唑基，它们任选地被一或多个前述芳基取代基取代）；（ii）任选被取代的部分饱和的多环杂碳环部分，其中杂芳基和环烷基或环烯基是稠合成环形结构（此类基团的例子包括4-氮杂茚满基）。任选的取代基包括前述的一或多个“芳基取代基”。在 L^1 或 R^4 含任选被取代的杂芳基时，其可特别代表任选被取代的“氮杂芳基”。

“杂芳基烷基”意为杂芳基-烷基基团，其中杂芳基和烷基部分之定义如前所述。优选的杂芳基烷基含 C_{1-4} 烷基部分，如任选被取代的吡啶基 C_{1-4} 烷基（例如任选被取代的吡啶基甲基）。

“杂芳基烷基氧基”意为杂芳基烷基-O-基团，基中杂芳基烷基之定义如前所述。优选的杂芳基烷基氧基包括杂芳基 C_{1-4} 烷基氧基，如任选被取代的吡啶基 C_{1-4} 烷基氧基（例如任选被取代的吡啶基甲氧基）。

“杂芳基氨基”意为杂芳基-NH-基团，其中杂芳基部分之定义如前所述。

“杂芳基二基（heteroaryldiyl）”意为衍生自前述杂芳基的二价基团。

“杂芳基氧基”意为杂芳基-O-基团，基中杂芳基之定义如前所述。杂芳基氧基的例子包括任选被取代的吡啶基氧基。

“杂芳基磺酰基氨甲酰基”意为杂芳基-SO₂-NH-C(=O)-基团，其中杂芳基之定义如前所述。

“杂环烷基”意为：（i）约3至7元的环烷基，其中一或多个环碳原子被O、S或NY⁵（其中Y⁵是氢、烷基、芳基烷基和芳基）取代；（ii）部分饱和双环系统，其中芳基或杂芳基环稠合于如（i）所述的杂环烷基上。（ii）的例子包括1,4-苯并二恶烷基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氢吡喃基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基和

二氢吡咯并吡啶基)。

“杂环烷基烷基”意为杂环烷基-烷基基团，其中杂环烷基和烷基部分如前所述。

“杂环亚烷基”意为衍生自前述杂环烷基的二价基团。

“羟基烷基”意为 HO-烷基基团，其中烷基之定义如前所述。优选的羟基烷基含 C₁₋₄ 烷基，例如羟基甲基和 2-羟基乙基。

“Y³Y⁴N-”意为经取代的或未经取代的氨基，基中 Y³ 和 Y⁴ 之定义如前所述。此类基团的例子包括氨基 (H₂N-)、甲基氨基、乙基甲基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基。

“Y³Y⁴NCO-”意为经取代或未经取代的氨甲酰基，其中 Y³ 和 Y⁴ 之定义如前所述。示例性的例子是氨甲酰基 (H₂NCO-) 和二甲基氨甲酰基 (Me₂NCO-)。

“Y³Y⁴NSO₂-”意为经取代或未经取代的氨磺酰基，其中 Y³ 和 Y⁴ 之定义如前所述。示例性的例子是氨磺酰基 (H₂NSO₂-) 和二甲基氨磺酰基 (Me₂NSO₂-)。

“前体药物”意为可于体内以代谢方式 (例如水解) 转化成式 (I) 化合物、包括其 N-氧化物的化合物。例如，含羟基的式 (I) 化合物的酯可于体内通过水解转化成母分子。或者含羧基的式 (I) 化合物的酯可在体内通过水解转化成母分子。

含羟基的式 (I) 化合物的适宜的酯是，例如，乙酸酯、柠檬酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、丁二酸酯、富马酸酯、马来酸酯、亚甲基-双-β-羟基萘酸酯、2,5-二羟基苯甲酸酯、羟乙磺酸酯、二-对甲苯酰基酒石酸酯、甲烷磺酸酯、乙烷磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯、环己基氨基磺酸酯、和奎尼酸酯。

含羟基的式 (I) 化合物的特别有用的酯可选用 Bundgaard 等于 J. Med. Chem., 1989, 32, 2503—2507 页所述的酸部分来形成, 包括经取代的 (氨基甲基) 一苯甲酸酯, 例如二烷基氨基一甲基苯甲酸酯, 其中二个烷基可连接在一起和/或由氧原子或由任选被取代的氮原子例如烷基化的氧原子所中断, 更具体而言为 (吗啉代一甲基) 苯甲酸酯, 例如 3-或 4- (吗啉代一甲基) 一苯甲酸酯, 以及 (4-烷基哌嗪-1-基) 苯甲酸酯, 例如 3-或 4- (4-烷基哌嗪-1-基) 苯甲酸酯。

在本发明化合物含羧基, 或是充分的酸性生物等排物时, 可制成碱加成盐, 也是更方便使用的形式; 实际上, 使用盐的形式也等于使用游离酸的形式。可用以制备碱加成盐的碱优选是包括这样的碱, 这类碱在与游离态的酸混合时可生成药物学上可接受的盐, 也就是说, 这种盐的阳离子在以盐的药物剂量给药患者时, 其阳离子对患者是无毒性的, 这样, 游离态碱的有益的抑制效果即不会因阳离子的副作用而被破坏。本发明之药物学上可接受的盐, 包括衍生自碱和碱土金属的盐, 包括衍生自下列碱的盐: 氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铝、氢氧化锂、氢氧化镁、氢氧化锌、氨、亚乙基二胺、N-甲基-葡萄糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N, N'-二苄基亚乙基二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙基胺、二乙基胺、哌嗪、三 (羟甲基) 氨基甲烷、四甲基氢氧化铵, 等等。

本发明有些化合物是碱性的, 此类化合物可以游离态碱的形式使用, 或以其药物学上可接受的酸加成盐的形式使用。

酸加成盐是更方便使用的形式; 使用盐的形式也等于使用游离态碱的形式。可用以制备酸加成盐的酸优选是包括这样的酸, 这类酸在与游离态的碱混合时可生成药物学上可接受的盐, 就是说, 这种盐的阴离子在以盐的药物剂量给药患者时, 其阴离子对患者是无毒性的,

这样，游离态碱的有益的抑制效果即不会因阴离子的副作用而被破坏。虽然该碱性化合物的药物学上可接受的盐是优选的，但所有的酸加成盐都可用作游离态碱形式的来源，纵使特定的盐只需用作中间体产物，例如，此盐的形成只用纯化目的和确证目的，或者是在通过离子交换制备药物学上可接受的盐的过程中用作中间体。本发明范围内的药物学上可接受的盐包括衍生自矿物酸和有机酸的盐，并包括卤化氢，如盐酸和氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、氨基磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、丙二酸盐、草酸盐、水杨酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、亚甲基一双- β -羟基萘酸盐、2,5-二羟基苯甲酸盐、羟乙磺酸盐、二一对甲苯酰基酒石酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐、和奎尼酸盐。

除了其本身用作活性化合物外，本发明化合物的盐也用于化合物的纯化目的，例如利用盐和母化合物、副产物和/或起始物质的溶解度的不同，此等技术是本领域技术人员所周知的。

在上述式(I)方面，下述的是特别优选的：

R^1 可特别代表氢，尤以当 X^1 代表 $C-R^2$ 时为然，其中 R^2 是低级烷基或低级烷氧基。

X^1 可特别代表 CR^2 ，尤以 R^2 是 C_{1-4} 烷基（例如甲基）或 C_{1-4} 烷氧基（例如甲氧基）时为然。

X^2 可特别代表 CR^2 ，尤以 R^2 是 C_{1-4} 烷基（例如甲基）或 C_{1-4} 烷氧基（例如甲氧基）时为然。

X^3 可特别代表 CR^2 ，并优选是 CH 。

X^6 可特别代表 CR^2 ，并优选是 CH 。

X^4 和 X^5 之一可特别代表 CR^3 ，另一个代表 CR^2 ，特别是 CH 。

在 R^3 内, L^1 部分可特别代表 $-R^9-R^{10}-$ 键连, 其中 R^9 代表直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链, 特别是直链 C_{1-4} 亚烷基, 如亚甲基或亚乙基, 而 R^{10} 代表 $-C(=Z)-NR^{11}-$, 优选是 $-C(=O)-NR^{11}$, 特别是其中 R^{11} 是:

- (i) 氢;
- (ii) C_{1-6} 烷基 (例如 C_{1-4} 烷基, 如乙基、丙基或尤其是甲基);
- (iii) 以 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基 (特别是 C_{1-3} 烷基), 其中 R^5 是芳基 (例如苯基);
- (iv) 以 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基 (特别是 C_{1-3} 烷基), 其中 R^5 是杂芳基 (示例性的杂芳基包括吡啶基、咪唑基、吡啶基和呋喃基);
- (v) 以 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基 (特别是 C_{1-3} 烷基), 其中 R^5 是环烷基 (例如 C_{3-8} 环烷基, 如环戊基和环己基);
- (vi) 以 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基 (特别是 C_{1-3} 烷基, 其中 R^5 是羧基 (或是酸生物等排物); 或
- (vii) 以 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基 (特别是 C_{1-3} 烷基, 如乙基或丙基), 其中 R^5 是 $-NY^1Y^2$ (示例性的 $-NY^1Y^2$ 基团包括酰基氨基、芳基 (烷基) 氨基、N-吡咯烷基和 2-氧-N-吡咯烷基)。

在 R^3 内, R^4 部分可特别代表直链或支链 C_{1-10} 烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、正戊基、异戊基、正己基、正庚基、正辛基、1,5-二甲基己基、正壬基或正癸基)。

在 R^3 内, R^4 部分可特别代表以 R^5 取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基), 其中 R^5 是芳基。芳基的例子包括任选被一或多个“芳基取代基”取代的苯基, 例如烷氧基苯基、二烷氧基苯基、芳基烷基氧基 (烷氧基) 苯基、卤苯基、二烷基氨基苯基、三氟甲基苯基和甲烷磺酰基苯基。 R^4 优选是直链和支链的

以二 C_{1-3} 烷氧基苯基取代的 C_{1-3} 烷基，特别是 3, 4-二 C_{1-3} 烷氧基苄基。

在 R^3 内， R^4 部分也可特别代表以 R^5 取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基），其中 R^5 是杂芳基。杂芳基的例子包括吡啶基、咪唑基、吡啶基和呋喃基。 R^4 优选是以氮杂芳基取代的直链或支链的 C_{1-3} 烷基，特别是 3-（咪唑-1-基）- C_{1-3} 烷基。

在 R^3 内， R^4 部分也可特别代表以 R^5 取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基），其中 R^5 是 C_{3-8} 环氧基。 R^4 优选是以 C_{5-6} 环烷基取代的直链或分枝的 C_{1-3} 烷基。

在 R^3 内， R^4 部分也可特别代表以 R^5 取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基），其中 R^5 是 C_{1-6} 烷氧基，特别是 C_{1-4} 烷氧基如甲氧基。

在 R^3 内， R^4 部分也可特别代表以 R^5 取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基），其中 R^5 是卤素。

在 R^3 内， R^4 部分也可特别代表以 R^5 取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基），其中 R^5 是酸性官能基。 R^4 优选是羧基取代的直链或支链 C_{1-3} 烷基。

在 R^3 内， R^4 部分也可特别代表以 R^5 取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基），其中 R^5 是杂环烷基。杂环烷基的例子包括苯并间二氧杂环戊烯基和苯并二恶烷基。 R^4 优选是以苯并间二氧杂环戊烯基和苯并二恶烷基取代的直链或支链的 C_{1-3} 烷基。

在 R^3 内， R^4 部分也可特别代表以 $-NY^1Y^2$ 基团取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基）。 $-NY^1Y^2$

基团的例子包括酰氨基、芳基（烷基氨基）及衍生自 5-7 元环形胺如吗啉、哌啶、吡咯烷和 2-氧-吡咯烷的 $-NY^1Y^2$ 基团。 R^4 优选是以 N-连接的 5-7 元环形胺取代的直链或支链 C_{2-3} 烷基，特别是 3-(2-氧-吡咯烷-1-基)- C_{2-3} 环基。

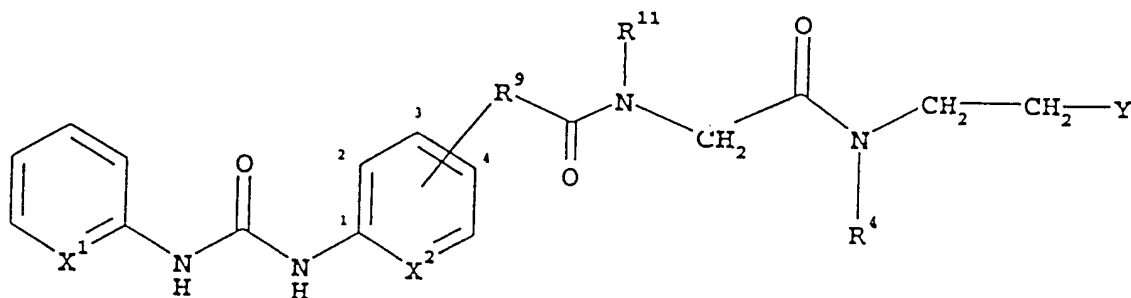
在 R^3 内， R^4 部分也可特别代表 C_{1-4} 烯基（例如烯丙基）。

在 R^3 内，n 部分也可特别代表 1 至 3 的整数，特别是 1。

在 R^3 内，Y 部分也可特别代表羧基或酸生物等排物，特别是羧基。

应了解到，本发明包括此处所述的具体及优选的基团的适宜组合。

本发明特别优选的一组化合物是式 (Ia) 化合物：



(Ia)

其中 R^4 、 R^9 、 R^{11} 和 Y 之定义如前所述， X^1 和 X^2 各独立代表 CR^2 （其中每个 R^2 之定义如前所述），而 $R^9-CON(R^{11})-CH_2-CON(R^4)-CH_2-CH_2-Y$ 连接在环的 3 或 4 位，及其前体药物及药物学上可接受的盐，以及式 (Ia) 化合物及其前体药物的溶剂合物（例如水合物）。

优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^4 代表直链或分支的 C_{1-10} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、正戊基、异戊基、正己基、正庚基、正辛基、1,5-二甲基己基、正壬基或正癸基）。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^4 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基），其

中 R^5 是芳基。芳基的例子包括任选被一或多个“芳基取代基”取代的苯基，例如烷氧基苯基、二烷氧基苯基、芳基烷基氧基（烷氧基）苯基、卤苯基、二烷基氨基苯基、三氟甲基和甲烷磺酰基苯基。特别优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^4 代表以二 C_{1-3} 烷氧基苯基、特别是 3, 4-二 C_{1-3} 烷氧基苄基（例如 3, 4-二甲氧基苄基、3, 4-二乙氧基苄基和 3-乙氧基-4-甲氧基苄基）取代的直链或分支的 C_{1-3} 烷基。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^4 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基），其中 R^5 是杂芳基。杂芳基的例子包括吡啶基、咪唑基、吡啶基和呋喃基。特别优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^4 代表以氮杂芳基取代的直链或分支的 C_{1-3} 烷基，特别是 3-（咪唑-1-基）- C_{1-3} 烷氧基（例如 3-（咪唑-1-基）-丙基）。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^4 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基），其中 R^5 是 C_{3-8} 环烷基。特别优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^4 代表以 C_{5-6} 环烷基取代的直链或分支的 C_{1-3} 烷基。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^4 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基），其中 R^5 是 C_{1-6} 烷氧基，特别是 C_{1-4} 烷氧基（例如甲氧基）。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^4 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基），其中 R^5 是卤素。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^4 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基），其

中 R^5 是酸性官能基团。特别优选是这样的式 (Ia) 化合物, 其中 R^4 代表以羧基取代的直链或分支的 C_{1-3} 烷基。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物, 其中 R^4 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基), 其中 R^5 是杂环烷基。特别优选是这样的式 (Ia) 化合物, 其中 R^4 代表以苯并间二氧杂环戊烯基和苯并二恶烷基取代的直链或分支的 C_{1-3} 烷基。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物, 其中 R^4 代表以 $-NY^1Y^2$ 基团取代的直链或分支的 C_{1-6} 烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基)。 $-NY^1Y^2$ 基团的例子是酰氨基、芳基 (烷基氨基) 及衍生自 5-7 元环形胺如吗啉、哌啶、吡咯烷和 2-氧-吡咯烷的 $-NY^1Y^2$ 基团。特别优选是这样的式 (Ia) 化合物, 其中 R^4 代表以 N-连接的 5-7 元环形胺取代的直链或分支的 C_{1-3} 烷基, 特别是 3-(2-氧-吡咯烷-1-基)- C_{1-3} 烷基 (例如 3-(2-氧-吡咯烷-1-基)-丙基)。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物, 其中 R^4 部分代表 C_{1-4} 烯基 (例如烯丙基)。

优选是这样的式 (Ia) 化合物, 其中 R^9 代表直链或分支的 C_{1-6} 亚烷基, 特别是直链或分支的 C_{1-4} 亚烷基, 更优选是亚甲基。

优选是这样的式 (Ia) 化合物, 其中 R^{11} 代表氢。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物, 其中 R^{11} 代表直链或分支的 C_{1-4} 烷基, 特别是甲基。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物, 其中 R^{11} 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-3} 烷基, 其中 R^5 代表是芳基 (例如苯基)。特别优选是这样的式 (Ia) 化合物, 其中 R^{11} 代表以苯基取代的直链 C_{1-3} 烷基。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物, 其中 R^{11} 代表以 R^5 取代的直链

或分支的 C_{1-3} 烷基，其中 R^5 是杂芳基。特别优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^{11} 代表以氮杂芳（例如咪唑基或吡啶基）取代的直链 C_{1-3} 烷基。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^{11} 代表以 R^5 取代的直链或分支的 C_{1-3} 烷基，其中 R^5 是环烷基（例如 C_{3-8} 环烷基）。 C_{3-8} 环烷基的例子包括环戊基和环己基。特别优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^{11} 代表以环己基取代的直链 C_{1-3} 烷基。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^{11} 代表以羧基取代的直链或分支的 C_{1-3} 烷基。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^{11} 代表以 $-NY^1Y^2$ 取代的直链或分支的 C_{2-3} 烷基（例如乙基和正丙基）。 $-NY^1Y^2$ 基团的例子包括酰基氨基、芳基（烷基）氨基及衍生自 5-7 元环形胺如吡咯烷基和 2-氧-吡咯烷的 $-NY^1Y^2$ 基团。特别优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 R^{11} 代表以 3-(2-氧-吡咯烷-1-基) 取代的乙基或丙基，特别是 3-(2-氧-吡咯烷-1-基)-丙基。

优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 X^1 代表 CR^2 ，其中 R^2 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基（例如甲基或甲氧基），特别是甲基。

还优选是这样的式 (Ia) 化合物，其中 X^2 代表 CR^2 ，其中 R^2 是氢或 C_{1-4} 烷氧基，特别是甲氧基。

优选其中 Y 代表羧基的式 (Ia) 化合物。

$-R^9-C(=O)-N(R^{11})-CH_2-C(=O)-NR^4-CH_2-CH_2-$
 $-Y$ 基团优选是连接在环 4 位。

本发明一组优选的化合物是如下的式 (Ia) 化合物，其中： R^4 是 C_{1-10} 烷基，以芳基取代的 C_{1-6} 烷基（特别是 3, 4-二甲氧基苯基 C_{1-3} 烷基），以杂芳基取代的 C_{1-6} 烷基（特别是 3-(咪唑-1-基)-

丙基), 以环烷基取代的 C_{1-6} 烷基 (特别是环戊基—和环己基— C_{1-3} 烷基), 以杂环烷基取代的 C_{1-6} 烷基 (特别是以苯并间二氧杂环戊烯基和苯并二恶烷基取代的 C_{1-3} 烷基), 以 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基, 以卤素取代的 C_{1-6} 烷基, 以 $-NY^1Y^2$ 取代的 C_{1-6} 烷基 [特别是 (2-氧-吡咯烷-1-基) 丙基], 或 C_{1-4} 烯基 (例如烯丙基); R^{11} 代表氢, C_{1-4} 烷基 (特别是甲基), 以芳基取代的 C_{1-3} 烷基 (特别是苯基 C_{1-3} 烷基), 以杂芳基取代的 C_{1-3} 烷基 (特别是咪唑-1-基 C_{1-3} 烷基和吡啶基 C_{1-3} 烷基), C_{3-8} 环烷基取代的 C_{1-3} 烷基 (特别是环己基 C_{1-3} 烷基), 以羧基取代的 C_{1-3} 烷基 (特别是 $-(CH_2)_3CO_2H$), 或以 $-NY^1Y^2$ 取代的 C_{2-3} 烷基 [特别是 (2-氧-吡咯烷-1-基) 丙基]; R^9 代表直链或分支的 C_{1-4} 亚烷基链 (优选是亚甲基); X^1 代表 CR^2 , 其中 R^2 是 C_{1-4} 烷氧基 (例如甲氧基); Y 代表羧基; 及 $-R^9-C(=O)-N(R^{11})-CH_2-C(=O)-NR^4-CH_2-CH_2-Y$ 基团连接在环 4 位上; 及其前体药物, 以及此类化合物及其前体药物的药物学上可接受的盐、溶剂合物 (例如水合物)。

本发明特定化合物是选自以下组中:

- 3- {[({[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲基氨基) 苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-[3-(2-氧-吡咯烷-1-基)-丙-1-基]-氨基}-丙酸, 化合物 A;
- 3- {[({[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲基氨基) 苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-[3-(3-咪唑-1-基)-丙-1-基]-氨基}-丙酸, 化合物 B;
- 3- {(3, 4-二甲氧基-苄基)-[({[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲基氨基) 苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸, 化合物 C;

3- {[({[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基}-氨基)-乙酰基]-[3- (2-氧吡咯烷-1-基) -丙-1-基]-氨基}-丙酸, 化合物 D;

3-[[2- (乙基-m-甲苯基氨基) -乙基]-({2-[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 E;

3-[(2-乙酰基氨基-乙基) - ({[2-[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基) -氨基]-丙酸, 化合物 F;

3-[(2-氯-苄基) - ({2-[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基) -氨基]-丙酸, 化合物 G;

3-[(3-甲氧基-丙-1-基) -({2-[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 H;

3-[环己基甲基-({2-[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 I;

3-[(4-甲氧基-苄基) -({2-[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 J;

3-[异丁基-({2-[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 K;

3-[({2-[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基) - (1-苯基-乙基) -氨基]-丙酸, 化合物 L;

3- {({2-[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-[4- (5H-1, 2, 4-[1, 2, 3]噻二唑-4-基) -苄基]-氨基}-丙酸, 化合物 M;

3-[[1- (4-氟-苯基) 乙基]-({2-[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 N;

- 基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基]-氨基]-丙酸, 化合物 N;
- 3-[(2-乙氧基-苄基)-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 O;
- 3-[(2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-(2-吡啶-2-基-乙基)-氨基]-丙酸, 化合物 P;
- 3-[[2-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-乙基-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 Q;
- 3-[(3-甲氧基-苄基)-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 R;
- 3-[(2-甲氧基-乙基)-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 S;
- 3-[(2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基)-乙酰基)-(3-甲基-丁基)-氨基]-丙酸, 化合物 T;
- 3-[(2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基)-乙酰基)-[2-(苯氧基-苯基)乙基]-氨基]-丙酸, 化合物 U;
- 3-[(2-苯并[1, 3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙基)-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 V;
- 3-[丁基-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 W;
- 3-[[2-(3, 5-二甲氧基-苯基)-乙基]-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 X;

- 3-[({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-呋喃-2-基-甲基]-氨基]-丙酸, 化合物 Y;
- 3-[烯丙基-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 Z;
- 3-[(2-[甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基)-乙酰基)-吡啶-3-基甲基-氨基]-丙酸, 化合物 AA;
- 3-[(3-氯-丙-1-基)-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 AB;
- 3-[(2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基)-乙酰基)- (3-苯基-丙基-1-基)-氨基]-丙酸, 化合物 AC;
- 3-[(2-甲氧基-苄基)-2-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 AD;
- 3-[(2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基)-乙酰基)- (2-吗啉-4-基-乙基)-氨基]-丙酸, 化合物 AE;
- 3-[(4-甲烷磺酰基-苄基)- (2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基)-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 AF;
- 3-[(2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基)-乙酰基)-甲基-氨基]-丙酸, 化合物 AG;
- 3-{({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-[2-(萘-2-基氨基)-乙基]-氨基}-丙酸, 化合物 AH;
- 3-[[2-(2,3-二甲氧基-苯基)-乙基]- (2-[3-甲氧基-4-

(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 AI;

3-[(2-二乙基氨基-乙基) - ({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 AJ;

3-[(1, 5-二甲基-己基) - ({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 AK;

3-[({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-戊基-氨基]-丙酸, 化合物 AL;

3-[({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-辛基-氨基]-丙酸, 化合物 AM;

3-[[2-(2*h*-吡啶-3-基)-乙基]-3-({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 AN;

3-[(2, 3-二甲氧基-苄基) - ({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 AO;

3-[({ [3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-丙-1-基-氨基]-丙酸, 化合物 AP;

3-[(3, 3-二苯基-丙-1-基) - ({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 AQ;

3-[(2, 2-二苯基-乙基) - ({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物

AR;

3-[[2-(5-甲氧基-2h-吡啶-3-基)-乙基]-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲基苯基氨基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 AS;

3-[({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲基苯基氨基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-(4-苯基-丁基)氨基]-丙酸, 化合物 AT;

3-[己基-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲基苯基氨基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 AU;

3-[苯并[1, 3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲基苯基氨基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 AV;

3-[(2-乙酰基氨基-乙基)-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲基苯基氨基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 AW;

3-{ ({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲基苯基氨基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-[2-(4-硝基-苯基)-乙基]-氨基}-丙酸, 化合物 AX;

3-[({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲基苯基氨基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-(2-氧-azepan-3-基)-氨基]-丙酸, 化合物 AY;

3-[(3, 5-二甲氧基-苄基)-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲基苯基氨基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 AZ;

3-[(3-二甲氧基氨基-丙-1-基)-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲基苯基氨基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸,

化合物 BA;

3-[({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-萘-1-基甲基-氨基]-丙酸, 化合物 BB;

3-[(1-环己基-乙基)-({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 BC;

3-[N-(3, 4-二甲氧基苄基)-2-{3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基]-丙酸, 另一明称: 3-[(3, 4-二甲氧基-苄基)-({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 BD;

3-[(2-二乙基氨基-乙基)-({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 BE;

3-[(2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-(4-硝基-苄基)氨基]-丙酸, 化合物 BF;

3-[(2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-(2-哌啶基-1-基-乙基)-氨基]-丙酸, 化合物 BG;

3-[苄基-({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 BH;

3-[环己基-({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 BI;

3-[异丁基-({2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 BJ;

3-{(3-咪唑-1-基-丙-1-基)-[({3-甲氧基-4-(3-*o*-

甲苯基脲基)苯基]-乙酰基}氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸, 化合物 BK;

3-[({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-丙酸, 化合物 BL;

3-{({2-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-[2-(7-甲基-2h-吡啶-3-基)乙基]-氨基}-丙酸, 化合物 BN;

3-[(4-二甲基氨基-苄基) - ({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 BO;

3-[异丙基-({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 BP;

3-[(6-氯-2-苯氧基-苯基甲基) - ({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 BQ;

3-[({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-苄乙基-氨基]-丙酸, 化合物 BR;

3-[({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-(1-甲基-2-苯氧基-乙基)-氨基]-丙酸, 化合物 BS;

3-[[2-(5-甲氧基-2H-吡啶-3-基)-乙基]- ({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸, 化合物 BT;

3-[({2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基}
-乙酰基)-(3-苯基-丙-1-基)-氨基]-丙酸, 化合物 BU;

3-{[({ [3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基}-丙
-1-基氨基)-乙酰基]-[3-(2-氧-吡咯烷-1-基)-丙-
1-基]-氨基}丙酸, 化合物 BV;

化合物 BW 至 KV;

3-{[({ [3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基}-N-
甲基氨基)-乙酰基]-[3-羧基-丙-1-基)-氨基}-丙酸, 化
合物 KW;

3-{[({ [3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基}-N-
甲基氨基)-乙酰基]-[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙基]-
氨基}-丙酸, 化合物 KX;

3-{[({ [3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基}-氨
基)-乙酰基]-[3-羧基-丙-1-基)-氨基}-丙酸, 化合物
LA;

3-{[({ [3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基}-N-
甲基氨基)-乙酰基]-[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙基]-
氨基}-丙酸, 化合物 LB;

3-{[({ [3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基}-氨
基)-乙酰基]-(2-羧基-乙基)-氨基}-丙酸, 化合物 LC;

3-{(2, 3-二甲氧基-苄基)-[({ [3-甲氧基-4-(3-o-甲苯
基脲基)苯基]-乙酰基}-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸, 化
合物 AO;

3-{[({ [3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基}-氨
基)-乙酰基]-苯基-氨基}-丙酸, 化合物 LD;

3-[(3-乙氧基-4-甲氧基-苄基)-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苄基脲基)苯基]-乙酰基]-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸, 化合物 LE;

3-[(3,4-二乙氧基-苄基)-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苄基脲基)苯基]-乙酰基]-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸, 化合物 LF;

3-[(4-苄基氧基-3-甲氧基-苄基)-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苄基脲基)苯基]-乙酰基]-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸, 化合物 LG;

3-[(1,4-苯并二恶烷-6-基)-甲基]-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苄基脲基)苯基)-乙酰基]-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸, 化合物 LH;

3-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苄基脲基)苯基)-乙酰基]-氨基)-乙酰基]-[(3-甲磺酰基氨基-丙-1-基)-氨基]-丙酸, 化合物 LI;

3-[(4-二甲基氨基)-[2-[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苄基脲基)苯基]-乙酰基]-氨基)-乙酰基]-*N*-甲基氨基]-丙酸;

3-[(3-硝基-苄基)-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苄基脲基)苯基]-乙酰基]-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸, 化合物 LJ;

3-[(2-噻吩基甲基)-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苄基脲基)苯基]-乙酰基]-*N*-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LK;

3-[(2-甲氧基苄基)-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苄基脲基)苯基]-乙酰基]-*N*-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LL;

3-{(4-甲基苄基)-[({[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LM;

3-{(3, 4-亚甲二氧基苄基)-[({[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LN;

3-{(3, 5-二甲氧基-苄基)-[({[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LO;

3-{(2-吡啶基甲基)-[({[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LP;

3-{(2-呋喃基甲基)-[({[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LQ;

3-{(2-乙氧基-苄基)-[({[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基)-N-甲基氨基)-氨基]-丙酸; 化合物 LR;

3-{(2-噻吩基甲基)-[({[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基)-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LS;

3-{(4-吡啶基甲基)-[({[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基)-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LT;

3-{(2-吡啶基甲基)-[({[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基)-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LU;

3-{(3-硝基-苄基)-[({[3-甲氧基-4-(3-*o*-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基)-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合

物 LV;

3- { (3-吡啶基甲基) - [({[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基} - N-甲基氨基) - 乙酰基] - 氨基} - 丙酸; 化合物 LW;

3- { (4-[1, 2, 3-噻二唑-4-基]苄基) - [({[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基} - N-甲基氨基) - 乙酰基] - 氨基} - 丙酸; 化合物 LX;

3- { (4-吡啶基甲基) - [({[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基} - N-甲基氨基) - 乙酰基] - 氨基} - 丙酸; 化合物 LY;

3- { (苄基) - [({[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基} - N-甲基氨基) - 乙酰基] - 氨基} - 丙酸; 化合物 LZ;

3- { (2-溴-苄基) - [({[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基} - N-甲基氨基) - 乙酰基] - 氨基} - 丙酸; 化合物 MA;

3- { (2-溴-苄基) - [({[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基} - 氨基) - 乙酰基] - 氨基} - 丙酸; 化合物 MB;

3- { (2-氯-苄基) - [({[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基} - N-甲基氨基) - 乙酰基] - 氨基} - 丙酸; 化合物 MC;

3- { (4-甲烷磺酰基-苄基) - [({[3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基} - N-甲基氨基) - 乙酰基] - 氨基} - 丙酸; 化合物 MD;

及其前体药物, 以及此类化合物及其前体药物的药物学上可接受的盐及溶剂合物 (例如水合物)。

本发明优选的化合物包括：

3-[(3-甲氧基-4-(3-0-甲基苯基脲基)苯基)-乙酰基]-N-甲基氨基)-乙酰基]-[3-(2-氧-吡咯烷-1-基)-丙-1-基]氨基)-丙酸；化合物 A；

3-[(3-甲氧基-4-(3-0-甲基苯基脲基)苯基)-乙酰基]-N-甲基氨基)-乙酰基]-[3-(3-咪唑-1-基)-丙-1-基]氨基)-丙酸；化合物 B；

3-{(3,4-二甲氧基-苄基)-[(3-甲氧基-4-(3-0-甲基苯基脲基)苯基)-乙酰基]-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基)-丙酸；化合物 C；

3-[(3-甲氧基-4-(3-0-甲基苯基脲基)苯基)-乙酰基]-氨基)-乙酰基]-[3-(2-氧-吡咯烷-1-基)-丙-1-基]氨基)-丙酸；化合物 D；

3-[烯丙基-(2-[3-甲氧基-4-(3-0-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基)-乙酰基]-氨基)-丙酸；化合物 Z；

3-[(2-[3-甲氧基-4-(3-0-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基)-乙酰基)-(3-苯基-丙基-1-基)-氨基]-丙酸；化合物 AC；

3-[(2,3-二甲氧基-苄基)-(2-[3-甲氧基-4-(3-0-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基)-乙酰基)-氨基]-丙酸；化合物 AO；

3-[(2-[3-甲氧基-4-(3-0-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基)-乙酰基)-(4-苯基-丁基)-氨基]-丙酸；化合物 AT；

3-[N-(3,4-二甲氧基苄基)-2-{2-甲氧基-4-(3-0-甲基苯基脲基)苯基]-乙酰基氨基)-乙酰基)-丙酸；化合物 BD；

3- { (3-咪唑-1-基-丙-1-基) - [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - 氨基) - 乙酰基] - 氨基 } - 丙酸;

化合物 BK;

3- [(4-二甲基氨基-苄基) - ({ 2- [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - 乙酰基) - 氨基] - 丙酸; 化合物 BO;

3- { [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - N-甲基氨基) - 乙酰基] - (3-羧基-丙-1-基) - 氨基 } - 丙酸, 化合物 KW;

3- { [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - N-甲基氨基) - 乙酰基) - [2- (2-氧-吡咯烷-1-基) - 乙基] - 氨基] - 丙酸; 化合物 KX;

3- { (3, 4-二甲氧基-苄基) - [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - 氨基) - 乙酰基] - 氨基 } - 丙酸, 化合物 KY;

3- { [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - 氨基) - 乙酰基] - [(3-羧基-丙-1-基) - 氨基] - 丙酸; 化合物 LA;

3- { [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - 氨基) - 乙酰基) - (2-羧基-乙基) - 氨基 } - 丙酸; 化合物 LC;

3- { [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - 氨基) - 乙酰基] - 苯基-氨基 } - 丙酸; 化合物 LD;

3- { (3-乙氧基-4-甲氧基-苄基) - [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - 氨基) - 乙酰基] - 氨基 } - 丙酸, 化合物 LE;

3-{(3, 4-二乙氧基-苄基)-[({[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基}-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LF;

3-{(4-苄基氧基-3-甲氧基-苄基)-[({[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基}-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LG;

3-[((1, 4-苯并二恶烷-6-基)-甲基)-[({[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基}-氨基)-乙酰基]-氨基]-丙酸; 化合物 LH;

3-[({[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基}-氨基)-乙酰基]- (3-甲磺酰基氨基-丙-1-基)-氨基}-丙酸; 化合物 LI;

3-{(3-硝基-苄基)-[({[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基}-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LJ;

3-{(2-噻吩基甲基)- ({[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基)-氨基}-丙酸; 化合物 LK;

3-{(2-甲氧基苄基)-[({[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LL;

3-{(4-甲基-苄基)-[({[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸; 化合物 LM;

3-{(3, 4-亚甲二氧基-苄基)-[({[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-

丙酸；化合物 LN；

3- { (3, 5-二甲氧基-苄基) - [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - N-甲基氨基) - 乙酰基] - 氨基 } - 丙酸；化合物 LO；

3- { (2-吡啶基甲基) - [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - 氨基) - 乙酰基] - 氨基 } - 丙酸；化合物 LP；

3- { (2-呋喃基甲基) - [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - N-甲基氨基) - 乙酰基] - 氨基 } - 丙酸；化合物 LQ；

3- { (2-乙氧基-苄基) - [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - N-甲基氨基) - 乙酰基] - 氨基 } - 丙酸；化合物 LR；

3- { (2-噻吩基甲基) - [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - 氨基) - 乙酰基] - 氨基 } - 丙酸；化合物 LS；

3- { (4-吡啶基甲基) - [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - 氨基) - 乙酰基] - 氨基 } - 丙酸；化合物 LT；

及其前体药物，以及此类化合物及其前体药物的药物学上可接受的盐和溶剂合物（例如水合物）。

本发明特别优选的化合物包括：

3- { [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - N-甲基氨基) - 乙酰基] - [3- (2-氧-吡咯烷-1-基) - 丙-1-基] - 氨基 } - 丙酸；化合物 A；

3- { (3, 4-二甲氧基-苄基) [({ [3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基] - 乙酰基 } - N-甲基氨基) - 乙酰基] - 氨基 } - 丙酸；化合物 C；

3- {[({[3-甲氧基-4- (3-o-甲基苯基氨基) 苯基]-乙酰基}-氨基-乙酰基)-[3- (2-氧-吡咯烷-1-基)-丙-1-基]-氨基}-丙酸; 化合物 D;

3-[(2, 3-二甲氧基-苄基)- ({2-[3-甲氧基-4- (3-o-甲基苯基氨基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰基)-氨基]-丙酸; 化合物 AO;

3-[N- (3, 4-二甲氧基苄基)-2- {2-[3-甲氧基-4- (3-o-甲基苯基氨基) 苯基]-乙酰基氨基}-乙酰氨基]-丙酸; 化合物 BD;

3- {[({[3-甲氧基-4- (3-o-甲基苯基氨基) 苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-[3-羧基-丙-1-基)-氨基}-丙酸; 化合物 KW;

3- { (3-乙氧基-4-甲氧基-苄基)- [({[3-甲氧基-4- (3-o-甲基苯基氨基) 苯基]-乙酰基}-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸, 化合物 LE;

3- { (3, 4-二乙氧基-苄基)- [({[3-甲氧基-4- (3-o-甲基苯基氨基) 苯基]-乙酰基}-氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸, 化合物 LF;

及其前体药物, 以及此类化合物及其前体药物的药物学上可接受的盐和溶剂合物 (例如水合物)。

本发明化合物展现有用的药物活性, 因之加于药物组合物内用于患某些疾病的患者的治疗。因此, 本发明的另一方面提供用于治疗的本发明化合物及含本发明化合物的组合物。

本发明范围内的化合物阻断配位体 VCAM-1 与其整联蛋白受体 VLA-4 ($\alpha 4 \beta 1$) 之间的相互作用, 此可由各文献及后述体外和体内试验得知, 相信后述试验结果是与人和其他哺乳动物的药理活性有关。

因此，于另一实施方案中，本发明提供本发明化合物和含此等化合物的组合物，用于患有可通过给药 $\alpha 4 \beta 1$ 抑制剂得以缓解的疾病的治疗。例如，本发明化合物可用于炎性疾病，例如关节炎，包括关节炎、类风湿关节和其他关节疾病如类风湿脊椎炎、痛风性关节炎、外外伤性关节炎、风疹性关节炎、牛皮癣性关节炎和骨性关节炎。此外，此等化合物可用于治疗急性滑膜炎、自体免疫性糖尿病、自体免疫性脑脊髓炎、结肠炎、动脉粥样硬化、周边血管疾病、心血管疾病、多发性硬化、哮喘、牛皮癣再狭窄、心肌炎、炎性大肠疾病和黑素瘤细胞转移中的分裂。

本发明治疗方法的一特定实施方案是哮喘的治疗。

本发明治疗方法的另一特定实施方案是关节炎的治疗。

本发明治疗方法的另一特定实施方案是炎性大肠疾病的治疗。

根据本发明的另一特点，提供一种人或哺乳动物疾病的治疗方法，此疾病可通过给药配位体 VCAM-1 与其整联蛋白受体 VLA-4 ($\alpha 4 \beta 1$) 相互作用的抑制剂而得以缓解，此类疾病的例子如上所述，该方法包括向患者给药有效量的本发明化合物或含本发明化合物的组合物。“有效量”是指本发明化合物的量有效地抑制配位体 VCAM-1 与其整联蛋白受体 VLA-4 ($\alpha 4 \beta 1$) 的相互作用，从而产生所需治疗效果。

此处所谓治疗应理解为包括预防性治疗以及对已有的病的治疗。

本发明范围也包括含有至少一种本发明化合物及药学上可接受的载剂或赋形剂的药物组合物。

本发明化合物可通过任何合适的方式给药。使用时，本发明化合物一般是以非经肠、局部、直肠、经口、或经吸入给药，特别是经口途径给药。

根据本发明的组合物可根据常规方法制备，使用一或多种药物学上可接受的佐剂或赋形剂。佐剂包括稀释剂、无菌水性介质和各种无毒的有机溶剂。此等组合物可制成片、小丸、颗粒、粉末、水性溶液或悬浮液、注射液、酏或糖浆剂，并可含一或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂、或稳定剂的试剂，以制得药物学上可接受的制剂。载体的选择及载体内活性物质的含量一般是根据活性化合物的溶解度和化学性质、特定给药方式和所要达到的药物目的来决定。例如，可用如乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙之类的赋形剂，用沉粉、藻酸和特定硅酸盐复合物之类的崩解剂，并与如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石粉之类的滑润剂混合制成片剂。制备胶囊时优选使用乳糖和高分子量聚乙二醇。当使用水性悬浮液时，其内可含乳化剂或促进悬浮的试剂。也可用稀释剂如蔗糖、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甘油、和氯仿或其混合物。

在非经肠给药时，可用本发明化合物于植物油例如芝麻油、花生油或橄榄油内的乳液、悬浮液或溶液，或水性有机溶液如水和丙二醇，可注射的有机酯如油酸乙酯，以及药物学上可接受的盐无菌水性溶液。本发明产物的盐的溶液特别适用于通过肌肉内或皮下注射给药。也含有盐在纯水内的溶液的水性溶液也可作静脉内注射使用，先决条件是其 pH 应作适宜的调整，并以足量的葡萄糖或氯化钠作等张调整，并通过加热、放射或微过滤进行无菌。

供局部给药时，可用含本发明化合物的凝胶（以水或醇为基础）、霜或膏。本发明化合物也可加于凝胶或基质基内以贴剂形式使用，以便其经由经皮障碍使化合物控制释出。

本发明化合物在通过吸入给药时，可溶于或悬浮于供喷雾器使用的或悬浮液或溶液气雾剂的适宜载剂内，或是吸附或吸收于干粉吸

入器的适宜固体载剂上。

供直肠给药的固体组合物包括根据已知方法调配的栓剂，并含有至少一种本发明化合物。

本发明组合物内的活性成分的百分比可有大变化，需要的是构成有适宜剂量的比例。很明显，同时可给药数种单位剂形。所用剂量由医生决定，并取决于所希望的治疗效果、给药途径和治疗时间、以及患者的情况。于成人，吸入给药时剂量一般为约 0.001 至约 50、优选约 0.001 至约 5 mg/kg 体重/天，经口给药时为约 0.01 至约 100、优选约 0.1 至 70、特别优选为约 0.5 至约 10 mg/kg 体重/天，而在静脉给药时为约 0.001 至 10、优选为约 0.01 至 1 mg/kg 体重/天。于每一特定情形下，剂量应根据要治疗的患者的不同情况，如年龄、体重、一般健康情况及其他影响药物产物治疗效果的因素决定。

本发明化合物可视所需治疗效果决定给药频率。有此患者可能对高、低不同的剂量有快速反应，并可能需较低的维持剂量。另一些患者可能需长斯治疗，每天给药 1 至 4 个剂量，这些根据此类特定患者的生理需要而定。一般而言，每天给药 1 至 4 次活性产物。自然，有些患者不应给药一或二个剂量以上。

本发明化合物可根据已知方法来制备，所谓已知方法意为此前已使用或者在文献中已有描述的方法，例如，R. C. Larock 于 *Comprehensive Organic Transformation* (VCH Publishers, 1989) 中描述的方法。

后面所述的反应中可能需保护易反应的官能基，例如羟基、氨基、亚氨基、硫基或羧基，以避免此等终产物中必须的基团介入不需要的反应。依据标准操作，可用常规的保护基，例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wrts 于 “*Protective Groups in Organic Chemistry*” (John Wiley and Sons, 1991) 中所述的保护基。

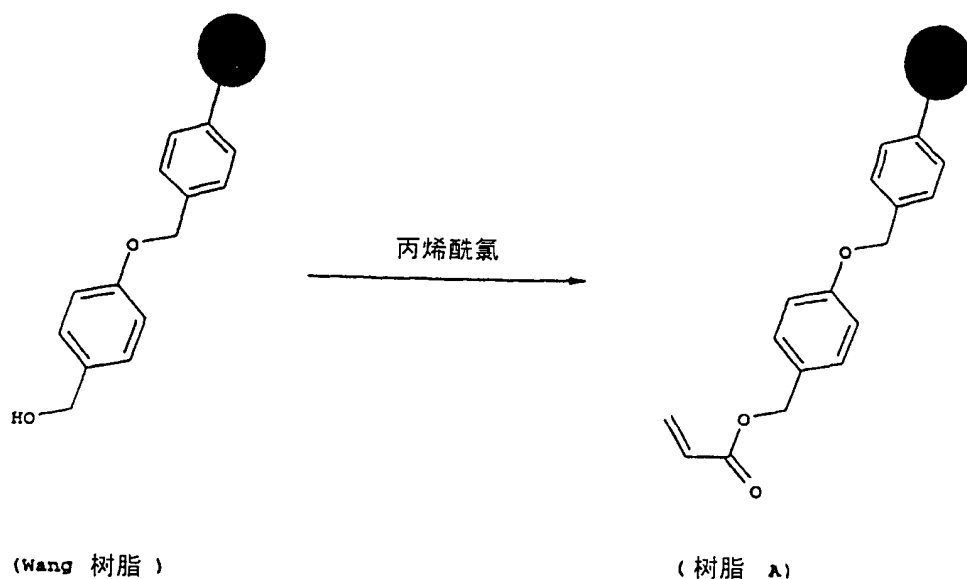
因此, 例如, 式 (I) 化合物 (其中 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如前所述, X^3 、 X^4 、 X^5 之一内的 Y 部分是羧基) 可通过水解式 (I) 化合物 (其中 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如前所述, X^3 、 X^4 、 X^5 之一内的 Y 部分是一 CO_2R^{12} 基团 (其中 R^{12} 烷基、烯基或芳烷基)) 来制备。水解通常可用碱, 如碱金属氢氧化物, 例如氢氧化锂, 或碱金属碳酸盐, 例如碳酸钾, 在有水性/有机溶剂混合物的存在下, 使用有机溶剂如二恶烷、四氢呋喃或甲醇, 于约室温下至约回流温度下碱水解进行。酯的水解也可通过酸水解进行, 使用无机酸如盐酸, 在有水性/惰性有机溶剂混合物的存在下, 用有机溶剂如二恶烷或四氢呋喃, 于约 50°C 至约 80°C 进行。

至于另一式 (I) 化合物, 其中 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如前所述, X^3 、 X^4 和 X^5 之一内的 Y 部分是羧基, 可用标准反应条件通过酸催化除去式 (I) 化合物之叔丁基酯的叔丁基来制备, 其中 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如前所述, X^3 、 X^4 和 X^5 之一内的 Y 部分是一 CO_2R^{12} 基团 (其中 R^{12} 是一 CO_2^tBu)。

于制法 A 中, 式 (I) 化合物, 其中 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如前所述, X^3 、 X^4 和 X^5 之一内的 Y 部分是羧基, 可如下制备: 用后述的标准肽偶合方法偶合酸 (或酰卤) 和胺, 生成 R^3 内的酰胺键。

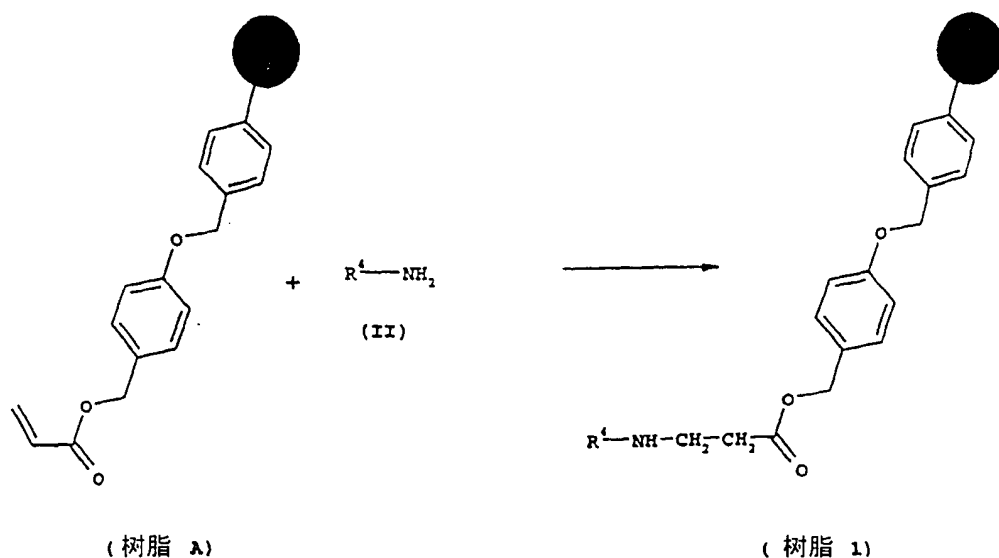
于另一制法 A 的实施例中, 式 (I) 化合物, 其中 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如前所述, X^3 、 X^4 和 X^5 之一内的 Y 部分是羧基, 可这样制备:

(i) 在有三级胺如二异丙基乙基胺的存在下, 于惰性溶剂如二氯甲烷内, 于约室温下用丙烯酰氯处理 Wang 树脂 (4-羟基甲基苯氧基化的苯乙烯/二乙烯基苯共聚物, 制得树脂 A:

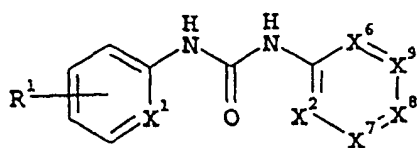


其中●—代表包括与 1%至 2%二乙烯基苯交联的聚苯乙烯的共聚物核。

(ii) 以树脂 A 与式 (II) 的胺 (其中 R^4 的定义如前所述) 在碱如三级有机碱, 例如二异丙基乙基胺的存在下, 于二甲基甲酰胺内于约室温下反应, 制得树脂 1, 其中 R^4 和●—定义如前所述;

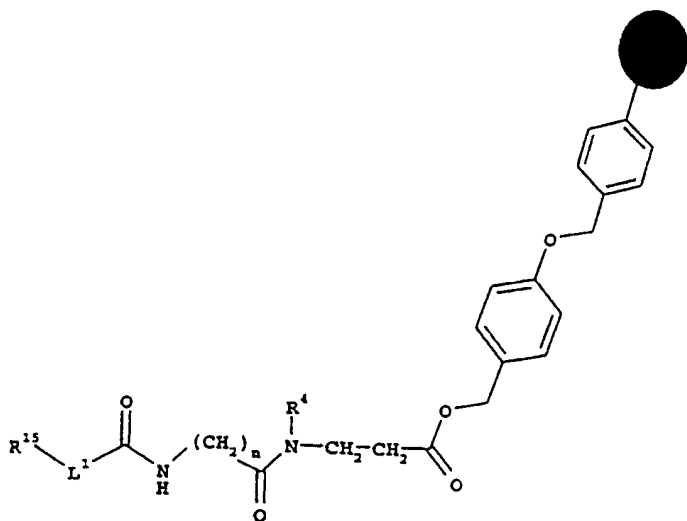


(iii) 树脂 1 与式 (III) 化合物反应,



(III)

其中 R^1 、 X^1 、 X^2 和 X^6 的定义如前所述， X^7 、 X^8 和 X^9 之一代表 CR^{14} [其中 R^{14} 是 $-L^1-(CH_2)_n-CO_2H$ (其中 L^1 和 n 的定义如前所述)]，其余的独立代表 N 或 CR^2 (其中 R^2 的定义如前所述)，反应是在有 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸尿和二异丙基乙基胺的存在下于二甲基甲酰胺内在室温下进行，除去 X^7 、 X^8 或 X^9 的氢原子，制得树脂 2，其中 R^4 、 R^9 、 n 和 $\bullet$ 的定义如前所述，而 R^{15} 代表衍生自 (III) 的单价基，其中 R^1 、 X^1 、 X^2 和 X^6 的定义如前所述， X^7 、 X^8 、 X^9 之一代表 CH，其余的独立代表 N 或 CR^2 (其中 R^2 的定义如前所述)；



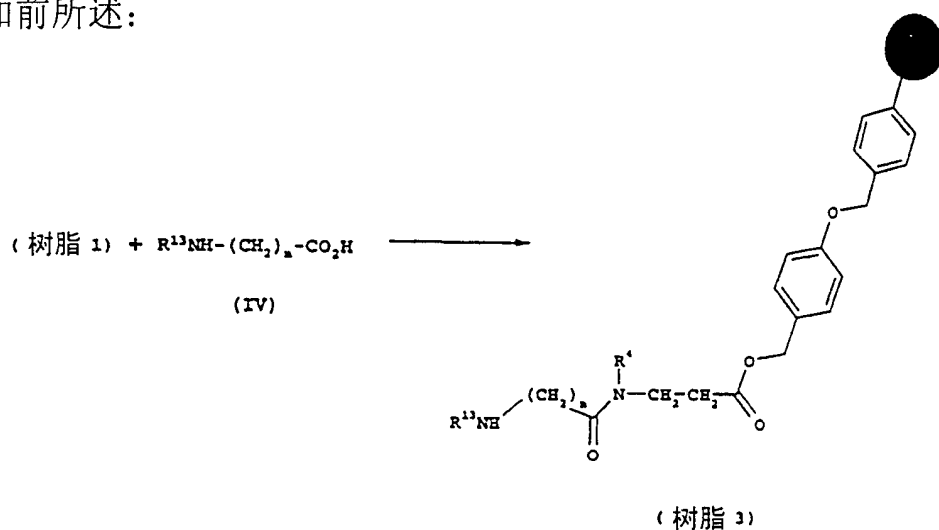
(树脂 2)

(iv) 然后树脂 2 用三氟乙酸在惰性溶剂如二氯甲烷内于约室温下处理。

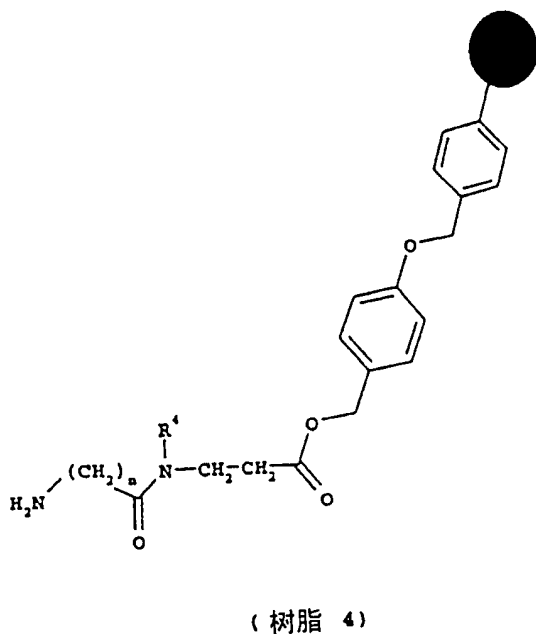
于制法 A 的另一个例子中，式 (I) 化合物，其中 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如前所述， X^3 、 X^4 和 X^5 之一内的 Y 部分分别是一

$R^9-C(=O)-NH-$ (其中 R^9 的定义如前所述) 和羧基, 可如下制备:

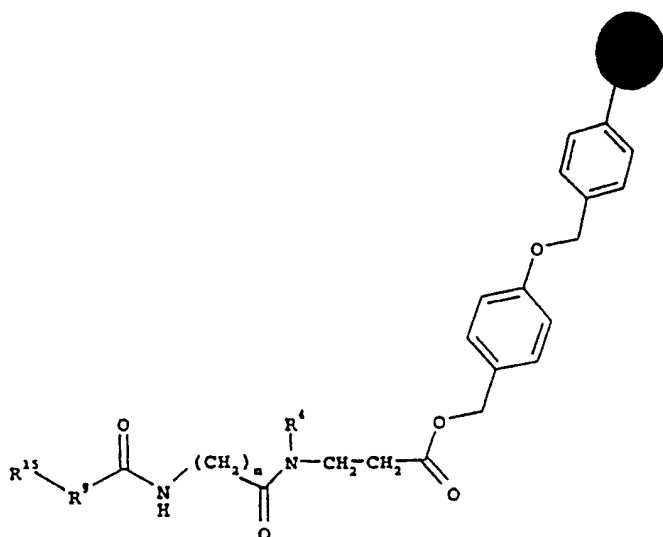
(i) 树脂 (其中 R^4 和 $\bullet$ 一定义如前所述) 用适宜保护的式 (IV) 氨基酸 (其中 R^{13} 是适宜的氨基保护基 (如 9-苄基甲氧基羟基, Fmoc), 而 n 如前所述定义), 在有 $O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3$ -四甲基六氟磷酸尿和二异丙基乙基胺的存在下于二甲基甲酰胺内在室温下处理, 由此制得树脂 3, 其中 R^4 和 $\bullet$ 一定义如前所述:



(ii) 所得树脂 3 可用例如哌啶于二甲基甲酰胺内于室温下处理制得树脂 4, 其中 R^4 、 n 和 $\bullet$ 一定义如前所述;



(iii) 树脂 4 用通式 (III) 化合物 (其中 R^1 、 X^1 、 X^2 和 X^6 的定义如前所述, X^7 、 X^8 、 X^9 之一代表 CR^{14} [其中 R^{14} 是 $-R^9-CO_2H$ (其中 R^9 的定义如前所述)], 且其它分别代表 N 或 CR^2 (其中 R^2 如前所述定义)), 按照标准肽偶合方法如前所述进行处理, 制得树脂 5, 其中 R^4 、 R^9 、 R^{15} 、 n 和 $\bullet$ 的定义如前所述:

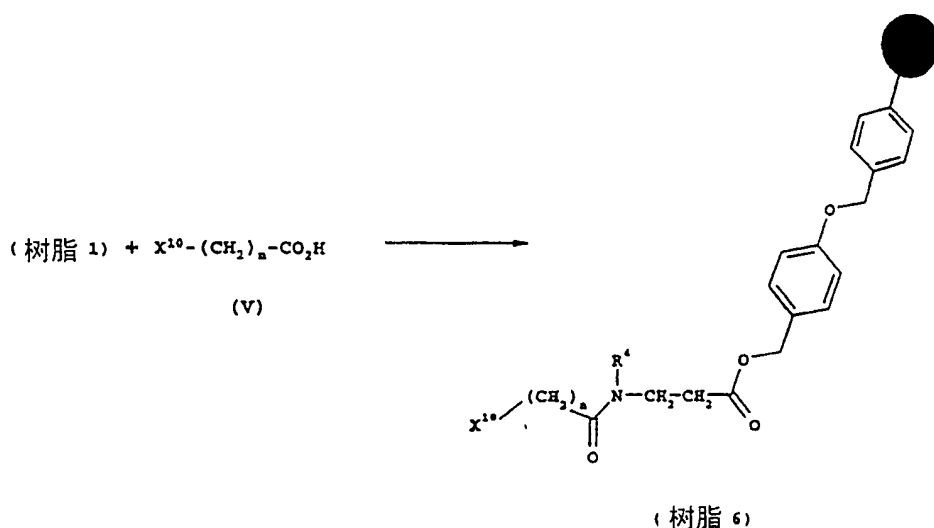


(树脂 5)

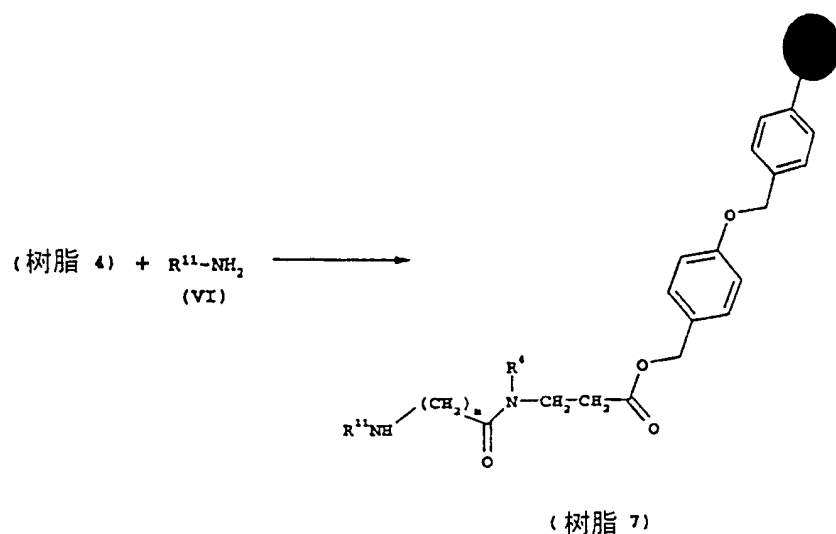
(iv) 然后用三氟乙酸在惰性溶剂如二氯甲烷内在约室温下处理树脂 5。

制法 A 的另一个例子, 式 (I) 化合物 (其中 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如前所述, X^3 、 X^4 和 X^5 之一内的 L^1 和 Y 部分分别是一 $R^9-C(=O)-(NR^{11})-$ (其中 R^9 和 R^{11} 的定义如前所述) 和羧基) 可如下制备:

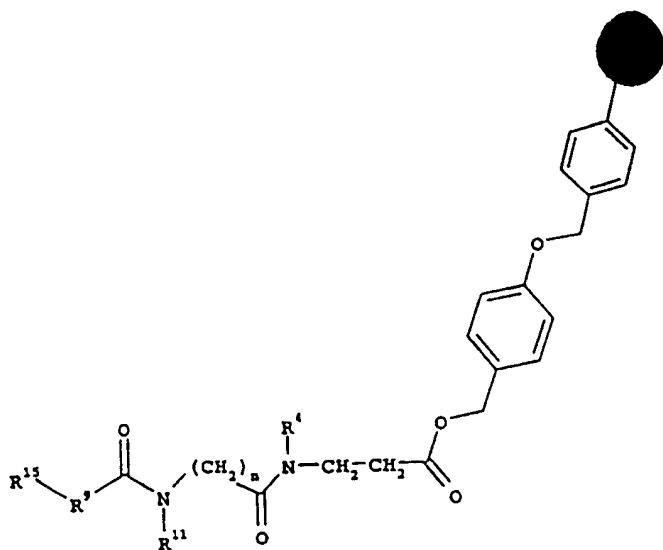
(i) 将树脂 1 (其中 R^4 和 $\bullet$ 的定义如前所述) 用式 (V) 化合物 (其中 n 的定义如前所述, 而 X^{10} 是卤素原子, 优选是溴) 以前述标准肽偶合方法处理, 制得树脂 6:



(ii) 树脂 6 与式 (VI) 的胺 (其中 R^{11} 的定义如前所述) 在惰性溶剂如二甲基亚砜内在约 80°C 下反应, 制得树脂 7, 其中 R^4 、 R^{11} 和 $\bullet$ 的定义如前所述:



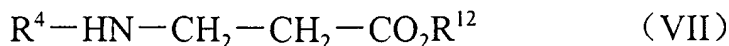
(iii) 树脂 7 然后以式 (III) 化合物 (其中 R^1 、 X^1 、 X^2 和 X^6 的定义如前所述, X^7 、 X^8 、 X^9 之一代表 CR^{14} [其中 R^{14} 是 $-\text{R}^9-\text{CO}_2\text{H}$ (其中 R^9 的定义如前所述)], 其他的独立代表 N 或 CR^2 (其中 R^2 的定义如前所述)) 以前述标准肽偶合方法处理, 由此制得树脂 8, 其中 R^4 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{15} 、 n 和 $\bullet$ 一定定义如前所述;



(树脂 8)

(iv) 然后树脂 8 用三氟乙酸在惰性溶剂如二氯甲烷内于约室温下处理。

式 (I) 的酯 (其中 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如前所述, X^3 、 X^4 和 X^5 之一内的 Y 部分是一 CO_2R^{12} 基团 (其中 R^{12} 的定义如前所述)), 可以通过式 (III) 化合物 (其中 R^1 、 X^1 、 X^2 和 X^6 的定义如前所述, X^7 、 X^8 和 X^9 的一代表 $\text{C}-\text{R}^{14}$ [其中 R^{14} 是一 $\text{L}^1(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{X}^{11}$ (其中 L^1 和 n 的定义如前所述, 及 X^{11} 是羟基, 或卤素, 优选是氯原子)], 其他独立代表 N 或 CR^2 (其中 R^2 的定义如前所述)) 与式 (VII) 的胺的反应来制备:



其中 R^4 和 R^{12} 的定义如前所述。当 X^{11} 是羟基时, 此反应可如前所述肽偶合方法进行。当 X^{11} 是卤素原子时, 此反应可借助碱如吡啶进行, 优选是于如四氢呋喃的溶剂内在室温下进行。

根据另一制法 B, 本发明的化合物可通过本发明其他化合物的相

互转化来制备。

例如，式 (I) 的化合物（其中 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如前所述， X^3 、 X^4 和 X^5 之一内的 Y 部分是 $-C(=O)-NHOH$ ）可用式 (I) 化合物（其中 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 的定义如前所述， X^3 、 X^4 和 X^5 之一内的 Y 部分是羧基）与羟胺以标准肽偶合反应来制备，例如用碳化二亚胺，例如二环己基碳化二亚胺，在有三乙基胺的存在下，于惰性溶剂如二氯甲烷或四氢呋喃内于室温下处理。此偶合也可用 1-羟基苯并三唑和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺在二氯甲烷内于室温下进行。此制备也可用 O-保护的羟胺如 O-(三甲基硅烷基)羟胺、O-(叔丁基二甲基硅烷基)-羟胺、或 O-(四氢吡喃基)羟胺的反应再以酸处理进行。

另一转化制法的例子，含亚砷键的式 (I) 化合物可通过氧化含一 S-键的对应化合物来制备。例如，此氧化可通过与过酸例如 3-氯过苯甲酸的反应来进行，优选在惰性溶剂如二氯甲烷内于近室温下氧化，或者用过氧单硫酸氢钾在如缓冲至 pH 5 的水性甲醇介质内于 0°C 至室温下间的温度进行。后一方法对含酸易变基团的化合物是优选的。

另一转化制法的例子，含砷键的式 (I) 化合物可通过氧化含一 S-或亚砷键的对应化合物来制备。例如，此氧化可通过与过酸例如 3-氯过苯甲酸的反应来进行，优选在惰性溶剂如二氯甲烷内于近室温下氧化制备。

应了解到，本发明化合物可有不对称中心。此等不对称中心可独立是 R 或 S 构型。本领域技术人员会清楚，本发明某些化合物也可具有几何异构体。应了解到，本发明包括上述式 (I) 化合物的各几何异构体和立体异构体及其混合物，包括其外消旋混合物。此类异构体可用已知方法从其混合物分离，例如用色谱法和重结晶技术，或分别用

其中间体的适宜的异构体制备。

根据本发明的又一特点，本发明化合物的酸加成盐可用游离态的碱与适宜的酸以已知方法反应制备。例如，本发明化合物的酸加成盐可通过将游离态的碱溶于含适宜的酸的水溶液或水性醇溶液或其他适宜的溶剂内，再将溶液蒸发制成盐，或将游离态的碱与酸在有机溶剂内反应，此时可直接分离出盐或将溶液浓缩制成盐。

本发明化合物的酸加成盐可用已知方法用其盐再生制备。例如，本发明母化合物可用其酸加成盐以碱例如碳酸氢钠水溶液或氨水溶液处理再生。

本发明化合物可用已知方法用其碱加成盐再生制备。例如，本发明母化合物可用其碱加成盐以酸如盐酸处理再生制备。

本发明化合物在本发明制备过程中可制备成溶剂合物（例如水合物）。本发明化合物的水合物可用水性/有机溶剂混合物重结晶制备，所用有机溶剂如二恶烷、四氢呋喃或甲醇。

根据本发明的又一特点，本发明化合物的碱加成盐可用游离态的酸与适宜的碱以已知方法反应制备。例如，本发明化合物的碱加成盐可通过将游离态的酸溶于含适宜的碱的水溶液或水性醇溶液或其他适宜的溶剂内，再将溶液蒸发制成盐，或将游离态的酸与碱在有机溶剂内反应，此时可直接分离出盐或将溶液浓缩制成盐。

起始物质和中间体可用已知方法制备，例如用后述实施例所述方法或其类似方法制备。

式(III)化合物（其中 R^1 、 X^1 、 X^2 和 X^6 的定义如前所述； X^7 、 X^8 和 X^9 之一内代表 $C-R^{14}$ （其中 R^{14} 的定义如前所述，或是其适宜保护的衍生物），其他的独立代表 N 或 CR^{10} （其中 R^{10} 的定义如前所述））可以被国际专利申请 WO 96/22966 号说明书中所述的方法制备。

各式中间体（树脂 1）、（树脂 2）、（树脂 3）、（树脂 4）、（树脂 5）、（树脂 6）、（树脂 7）和（树脂 8）是新化合物，因此这些物质及此处所述其制备方法也构成本发明特点。

本发明进一步以举例说明，但并不受此等实施例和参考例所限制。

于核磁共振光谱（NMR）中，化学位移是以相对于四甲基硅烷的 ppm 表示。各缩写的意义如下：s=单峰；d=双峰；t=三峰；m=多峰；dd=双双峰；b=广。

质谱(MS)是于装有电子喷射源和 HP1100 液体色谱仪的 Micromass Platform II 质谱仪上记录：使用乙腈与水（1：1，体积/体积）的混合物作为移动相，流速 0.3 ml/分钟，注射容积 20 微升，运转时间 20 分钟，扫描范围 150—180 道尔顿正/负，扫描时间 2.0 秒，ESI 电压 3.5 Kv，ESI 压力 20 n/m² 氮。其缩写具如下意义：w=弱。

实施例 1

化合物 A、B 和 C

将（{[3-甲氧基-4-（3-o-甲苯基脲基）苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基）-乙酸[0.80 g，参考例 1]和 3-[3-（2-氧-吡咯烷-1-基）-丙-1-基氨基]-丙酸乙基酯[0.51 g，参考例 2（c）]于二甲基甲酰胺（25 ml）内的溶液用[O-（7-氮杂苯并三唑-1-基）-1, 1, 3, 3-四甲基六氟磷酸尿]（0.80 g）和二异丙基乙基胺（0.75 ml）处理。于室温下搅拌 2 小时后，此反应混合物以水（100 ml）处理，然后用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机萃取物用盐酸（1M）、然后用盐水洗涤，于硫酸镁上干燥，然后蒸发。残余油状物于二氧化硅上进行快速色谱分离，用二氯甲烷和甲醇的混合物（25：1，体积/体积）洗脱，制得 3-{{[3-甲氧基-4-（3-o-甲苯基脲基）苯基]-乙酰基}

基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-[3-(2-氧-吡咯烷-1-基)-丙-1-基]-氨基}-丙酸乙基酯, 为无色油状物(0.76 g)。将此酯溶于四氢呋喃(50 ml)内, 再用水(10 ml)内的单水合氢氧化锂(0.065 g)处理。于室温下搅拌2小时, 将混合物浓缩除去四氢呋喃。此刻水性残余物用乙酸乙酯洗涤, 然后加盐酸(1M)酸化, 再用二氯甲烷萃取三次。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 然后于硫酸镁上干燥, 蒸发, 制得 3-{[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基)-乙酰基]-N-甲基氨基)-乙酰基]-[3-(2-氧-吡咯烷-1-基)-丙-1-基]-氨基}-丙酸, 为白色固体(0.58 g, 化合物A), 熔点 73-76 °C。[元素分析: C, 60.69; H, 6.85; N, 11.79%。计算 $C_{30}H_{39}N_5O_7 \cdot 0.67H_2O$: C, 60.69; H, 6.69; N, 11.58%]。MS: 580 [MH]⁻。HPLC: R_T=9.72 分钟(使用乙腈和水的混合物(1: 4至4: 1)梯度洗脱)。

(b) 以类似实施例 1 (a) 的方法, 但用 3-(3-咪唑-1-基-丙-1-基氨基)-丙酸乙基酯[参考例 2 (b)]制得 3-{[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基)-乙酰基]-N-甲基氨基)-乙酰基]-[3-(3-咪唑-1-基)-丙-1-基]氨基}-丙酸, 为白色固体(化合物B), 熔点 58-62 °C。MS: 563 [MH]⁻。HPLC: R_T=9.70 分钟(使用乙腈和水的混合物(1: 4至4: 1)梯度洗脱)。

(c) 以类似实施例 1 (a) 的方法, 但用 3-(3, 4-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯[参考例 2 (a)]制得 3-{(3, 4-二甲氧基-苄基)-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基)-乙酰基]-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸, 为白色固体(化合物C), 熔点 104-106 °C。[元素分析: C, 62.19; H, 6.43; N, 8.94%。计算

$C_{32}H_{38}N_4O_8 \cdot 0.67H_2O$: C, 62.13; H, 6.40; N, 9.05%]。

MS: 605 $[MH]^-$, HPLC: $R_T=11.92$ 分钟 (使用乙腈和水的混合物 (1: 4 至 4: 1) 梯度洗脱)。

实施例 2

化合物 D 至 BU

步骤 1、使 Wang 树脂 (3.0 g, 0.92 mmol/g) 在二氯甲烷 (30 ml) 内溶胀 15 分钟, 然后用二异丙基乙基胺 (1.8 ml) 处理, 再用丙烯酰氯 (0.9 ml) 处理。将此混合物维持于室温下 3 小时, 此期间不时摇动, 然后过滤制得树脂 A, 该树脂再 (i) 用二氯甲烷 (15 ml) 洗涤三次, (ii) 用甲醇 (15 ml) 洗涤三次, (iii) 用二甲基甲酰胺 (15 ml) 洗涤三次, (iv) 用甲醇 (15 ml) 洗涤三次, (v) 用二氯甲烷 (15 ml) 洗涤三次, 然后于干燥器内高真空干燥 2 小时。

步骤 2、将树脂 A (10 ml) 置于 Jones 管内, 悬浮于二甲基甲酰胺 (1 ml) 内, 用 1-(3-氨基丙-1-基)-2-吡咯烷酮 (50 mg) 处理。于室温下放置 90 分钟后, 将混合物过滤, 制得树脂 B, 该树脂再 (i) 用二甲基甲酰胺 (5 ml) 洗涤四次, (ii) 用甲醇 (5 ml) 洗涤三次, (iii) 用二甲基甲醇胺 (5 ml) 洗涤。

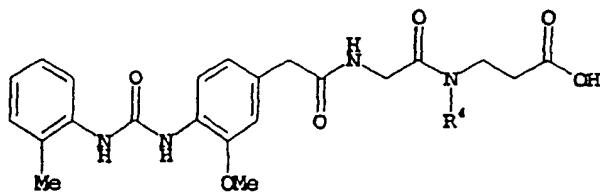
步骤 3、将步骤 2 所制得的树脂 B 用 ({[3-甲氧基-4-(3-O-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基}-氨基)-乙酸 (30 ml, 参考例 3) 于二甲基甲酰胺 (1 ml) 内的溶液处理, 然后用 [O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基六氟磷酸尿] (30 mg) 于二甲基甲酰胺 (1 ml) 和二异丙基乙基胺 (30 μ l) 内的溶液处理。于室温下静置

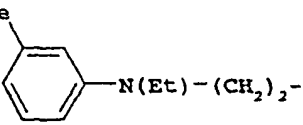
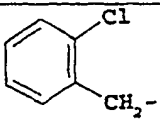
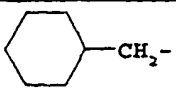
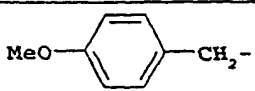
3 小时后，此期间不时搅拌，过滤，制得树脂 C，该树脂 (i) 用二甲基甲酰胺 (5 ml) 洗涤四次，(ii) 用甲醇 (5 ml) 洗涤三次，(iii) 用二氯甲烷 (45 ml) 洗涤四次，然后于干燥器内真空干燥 2 小时。

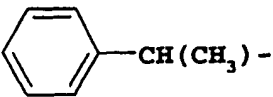
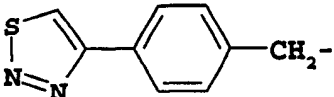
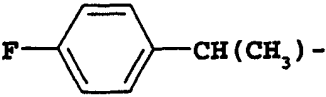
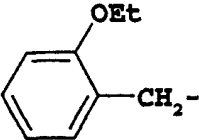
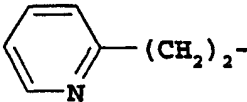
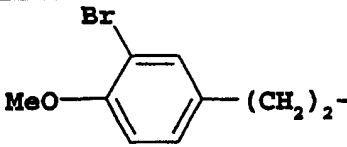
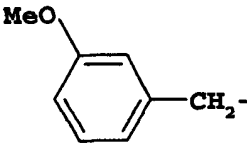
步骤 4、将步骤 3 所制得的树脂 C 用二氯甲烷和三氟乙酸的混合物 (2 ml, 1: 1 体积/体积) 处理。于室温下静置 45 分钟后过滤混合物，此树脂用二氯甲烷洗涤。将合并的滤液和洗涤液蒸发，制得 3-[(3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基)-乙酰基]-氨基-乙酰基]-[3-(2-氧六吡啶-1-基)-丙-1-基]-氨基}-丙酸 (化合物 D)。MS: 568 $[MH]^+$, HPLC: $R_T=3.11$ 分钟，总样品主峰面积%=96% (梯度洗脱用乙腈和水的混合物 3: 7 至 17: 3, 体积/体积)。

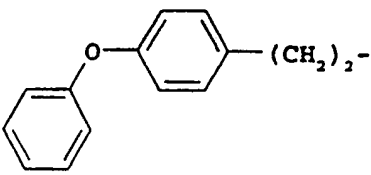
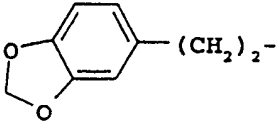
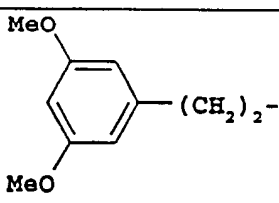
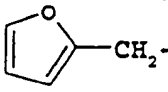
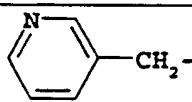
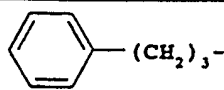
以类似实施例 2 的方法，但于步骤 2 中用如表 1 所示的适宜取代的胺，制得化合物 E 至 BU。

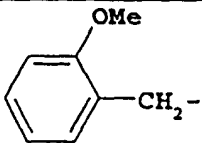
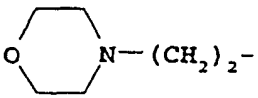
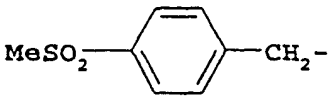
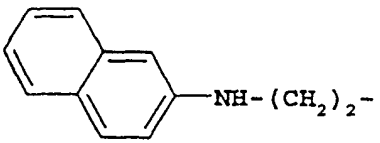
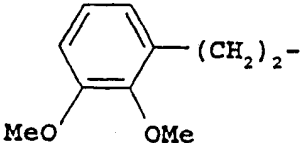
表1

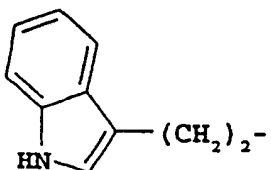
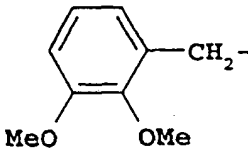
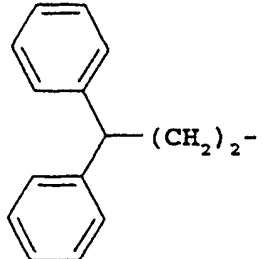
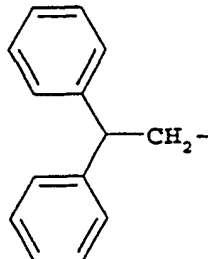
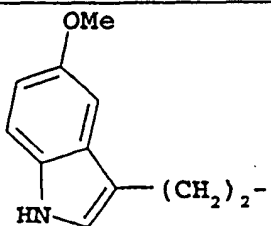
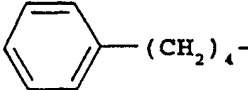


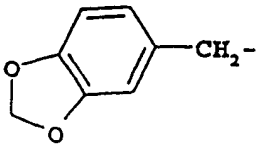
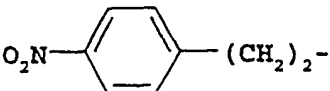
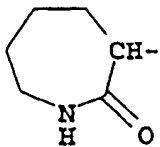
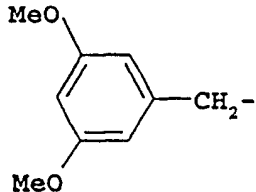
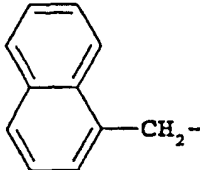
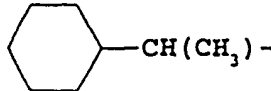
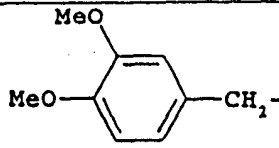
化合物号	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
化合物E		C ₃₃ H ₄₁ N ₅ O ₆	4.5, 95%	604	
化合物F	CH ₃ C(=O)NH—(CH ₂) ₂ —	C ₂₆ H ₃₃ N ₅ O ₇	2.7, 86%	528	526
化合物G		C ₂₉ H ₃₁ ClN ₄ O ₆	5.4, 93%	567	565
化合物H	MeO—(CH ₂) ₃ —	C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₇	3.6, 96%	515	513
化合物I		C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O ₆	5.7, 98%	539	537
化合物J		C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₇	5.0, 85%	563	561
化合物K	(CH ₃) ₂ CH—CH ₂ —	C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₆	4.6, 92%	499	497

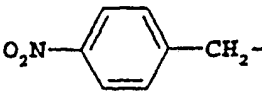
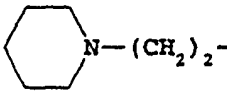
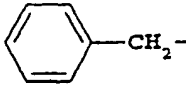
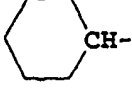
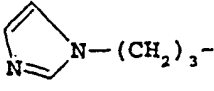
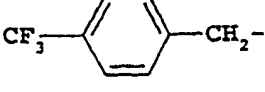
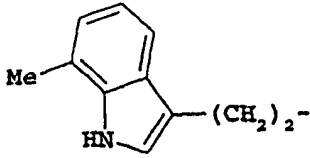
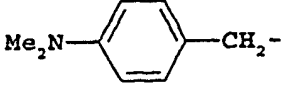
化合物 L		C30H34N4O6	5.2, 82%	547w	545
化合物 M		C31H32N6O6S	7.7, 60%	617w	615
化合物 N		C30H33FN4O6	8.0, 81%	565	563
化合物 O		C31H36N4O7	5.6, 97%		
化合物 P		C29H33N5O6	2.7, 96%	548	546
化合物 Q		C31H35N4BrO7	5.8, 95%	657	655
化合物 R		C30H34N4O7	5.0, 89%	563	561
化合物 S	MeO—(CH ₂) ₂ —	C25H32N4O7	3.5, 94%	501	499
化合物 T	(CH ₃) ₂ CH—(CH ₂) ₂ —	C27H36N4O6	5.2, 90%	513	511

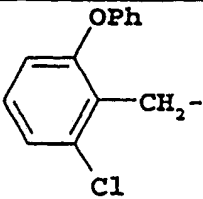
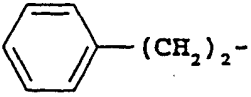
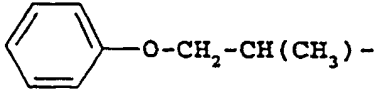
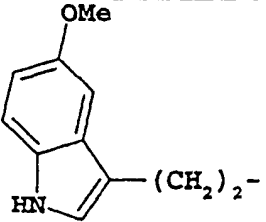
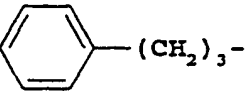
化合物U		C36H38N4O7	7.0, 86%	639	637
化合物V		C31H34N4O8	7.8, 68%	591	589
化合物W	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	C26H34N4O6	4.7, 97%	499	497
化合物X		C32H38N4O8	5.4, 88%	607	605
化合物Y		C27H30N4O7	4.5, 95%	523	521
化合物Z	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C25H30N4O6	3.9, 97%	483	481
化合物AA		C28H31N5O6	2.6, 95%	534	532
化合物AB	Cl-(CH ₂) ₃ -	C25H31ClN4O6	4.5, 95%	519	517
化合物AC		C31H36N4O6	5.7, 88%	561	559

化合物AD		C30H34N4O7	5.1, 83%	563	561
化合物AE		C28H37N5O7	2.6, 91%	556	554
化合物AF		C30H34N4O8S	6.4, 76%	611	609
化合物AG	CH ₃ -	C23H28N4O6	3.2, 89%		455
化合物AH		C34H37N5O6	5.9, 97%	612	610
化合物AI		C32H38N4O8	5.3, 96%	607	605
化合物AJ	Et ₂ N-(CH ₂) ₂ -	C28H39N5O6	3.0, 96%	542	540
化合物AK	(CH ₃) ₂ CH-(CH ₂) ₃ -CH(CH ₃)-	C30H42N4O6	5.3, 96%	555	553
化合物AL	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	C27H36N4O6	5.2, >90%	513	511
化合物AM	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -	C30H42N4O6	7.4, 93%	555	553

化合物 AN		C32H35N5O6	5.1, 67%	586	584
化合物 AO		C31H36N4O8	7.6, 79%	593	591
化合物 AP	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	C25H32N4O6	4.1, 98%	485	483
化合物 AQ		C37H40N4O6	6.9, 96%	637	635
化合物 AR		C36H38N4O6	6.4, 96%	623	621
化合物 AS		C33H37N5O7	5.0, 82%	616	614
化合物 AT		C32H38N4O6	6.2, 95%	575	573
化合物 AU	CH ₃ -(CH ₂) ₅ -	C28H38N4O6	6.0, >90%	527	525

化合物 AV		C30H32N4O8	4.9, 88%	577	575
化合物 AW	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$	C26H33N5O7	1.8, 67%	528	526
化合物 AX		C30H33N5O8	7.9, 74%	592	590
化合物 AY		C28H35N5O7	3.3, >95%	554	552
化合物 AZ		C31H36N4O8	5.2, 76%	593	591
化合物 BA	$\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-$	C27H37N5O6	2.6, 93%	528	526
化合物 BB		C33H34N4O6	6.0, 74%	583	581
化合物 BC		C30H40N4O6	6.0, 95%	553	552
化合物 BD		C31H36N4O8	4.7, 87%	593	591

化合物 BE	$\text{Et}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$	$\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6$	1.9, 83%	542	540
化合物 BF		$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_8$	7.7, 76%	578	576
化合物 BG		$\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6$	3.1, 97%	554	552
化合物 BH		$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$	5.0, 96%	533	531
化合物 BI		$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$	5.0, 97%	525	523
化合物 BJ	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$	4.6, 95%	499	497
化合物 BK		$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_6$	2.6, 98%	551	549
化合物 BL		$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$	6.0, 83%	601	599
化合物 BM	$\text{MeO}-(\text{CH}_2)_2-$	$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7$	3.5, 91%	501	499
化合物 BN		$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_6$	8.6, 58%		598
化合物 BO		$\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_6$	1.8, 83%	576	574
化合物 BP	$(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-$	$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$	3.9, 95%	485	483

化合物 BQ		C35H35ClN4O7	6.7, 88%	659	657
化合物 BR		C30H34N4O6	5.2, 93%	547	545
化合物 BS		C31H36N4O7	5.5, 88%	577	575
化合物 BT		C33H37N5O7	8.0, 52%		614
化合物 BU		C31H36N4O6	8.4, 85%	561	559

实施例 3

化合物 BV 至 FJ

步骤 1、将实施例 2 步骤 2 中制得的树脂 B 用溴乙酸 (0.47 g) 在二甲基甲酰胺 (7 ml) 和二异丙基碳化二亚胺 (0.67 ml) 内处理。于室温下静置 1.5 小时后, 将混合物过滤, 制得树脂 D, 再将其洗涤。

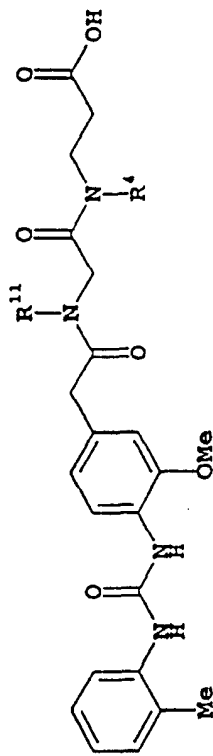
步骤 2、将树脂 D (100 mg) 于二甲基亚砷 (1.5 ml) 内溶胀, 然后用丙胺 (10 当量) 处理。于 80℃ 加热 2 小时将混合物过滤, 制得树脂 E, 该树脂再 (i) 用二甲基甲酰胺洗涤三次, (ii) 用四氢呋喃洗涤三次, (iii) 用二氯甲烷洗涤三次。

步骤 3、将树脂 E 用[3-甲氧基-4-(3-o-甲基氨基)]-乙酸 (70 mg, 参考例 5) 于二酰胺 (1 ml) 内的溶液、[O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, -四甲基六氟磷酸尿] (75 mg) 于二甲基甲酰胺 (1 ml) 内的溶液、和二异丙基乙基胺 (100 μ l) 处理。于室温下静置 2 小时后, 此期间不时摇动, 然后将混合物过滤, 制得树脂 F, 该树脂再 (i) 用二甲基甲酰胺洗涤四次, (ii) 用甲醇洗涤三次, (iii) 用二氯甲烷洗涤三次, 然后真空干燥。

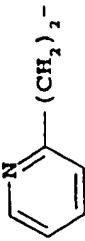
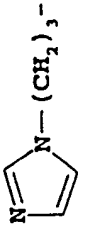
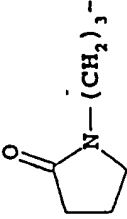
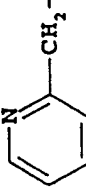
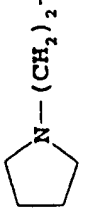
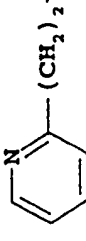
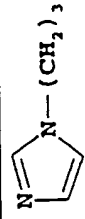
步骤 4、将树脂 F 用二氯甲烷和三氟乙酸的混合物 (2 ml, 1: 1 体积/体积) 处理, 并任其静置 45 分钟。将混合物过滤, 树脂用二氯甲烷洗涤。将合并的滤液和洗涤液蒸发, 制得 3-{{({3-甲氧基-4-(3-o-甲基氨基) 苯基}-乙酰基}-丙-1-基氨基)-乙酰基}-3-(2-氧-吡咯烷-1-基)-丙-1-基}-氨基}-丙酸 (化合物 BV)。

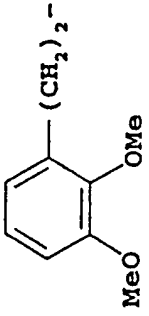
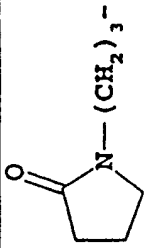
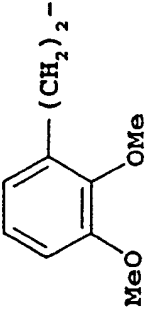
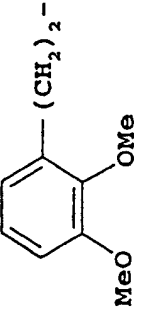
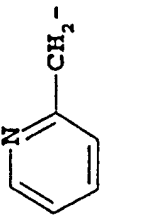
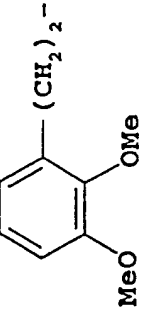
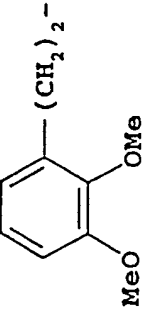
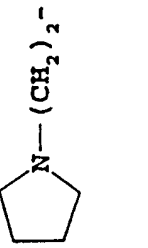
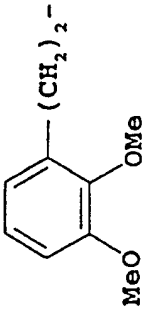
用类似实施例 3 的方法, 但于步骤 1 中用适宜的经取代胺和于步骤 3 中用适宜的经取代胺制得如表 2 所示的化合物 BW 至 FJ。

表2

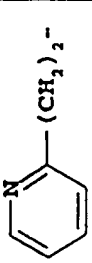
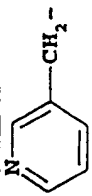
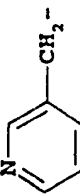
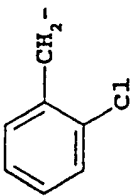
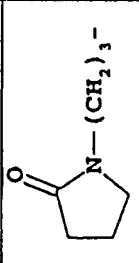
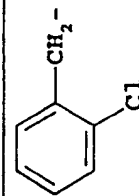
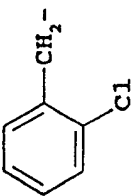
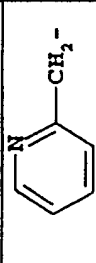
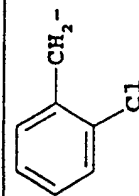
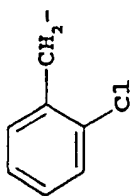


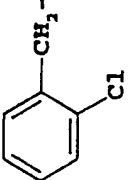
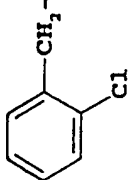
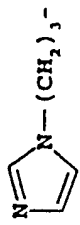
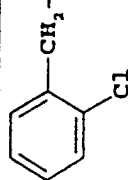
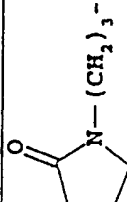
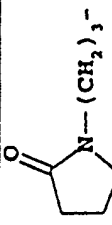
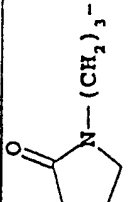
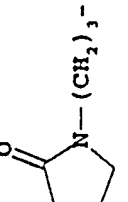
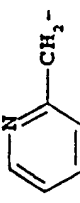
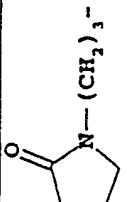
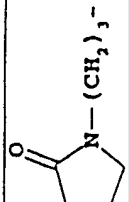
化合物号	R ¹¹	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
化合物 BW		CH ₂ =CH-CH ₂ -	C32H41N5O7	2.7, 80%	625 (M+18) ⁺	
化合物 DX	CH ₃ C(=O)-NH-(CH ₂) ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C29H37N5O7	2.5, 78%	568	
化合物 BY		CH ₂ =CH-CH ₂ -	C31H35N5O6	2.8, 68%	574	
化合物 BZ	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C28H36N4O6	6.7, 100%	542 [M+18] ⁺	
化合物 CA		CH ₂ =CH-CH ₂ -	C31H41N5O6	2.0, 100%	580	

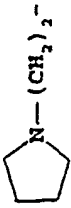
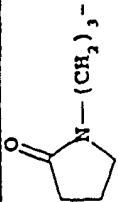
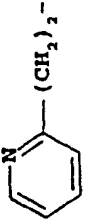
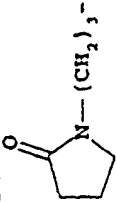
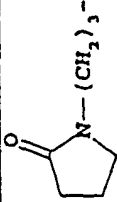
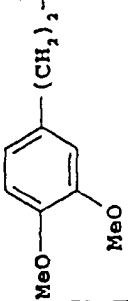
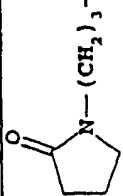
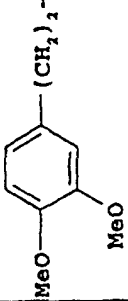
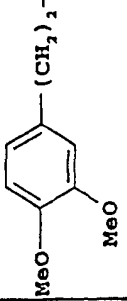
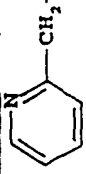
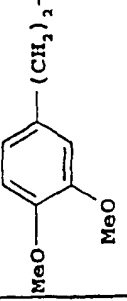
化合物 CB		$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	C32H37N5O6	3.5, 40%	588	
化合物 CC		$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	C31H38N6O6	3.0, 95%	591	
化合物 CD		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2^-$	C33H44N6O8	2.3, 77%		
化合物 CE	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2^-$	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2^-$	C30H40N6O8	2.2, 79%	630 [M+18] ⁺	
化合物 CF		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2^-$	C32H38N6O7	2.4, 81%	619	
化合物 CG	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2^-$	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2^-$	C29H39N5O7	1.8, 100%	570	
化合物 CH		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2^-$	C32H44N6O7	2.4, 81%	625	
化合物 CI		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2^-$	C33H40N6O7	2.3, 75%	633	
化合物 CJ		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2^-$	C32H41N7O7	2.2, 89%	636	

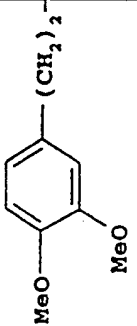
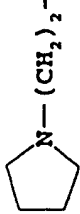
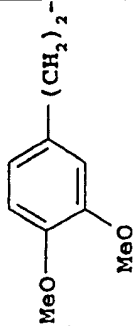
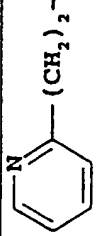
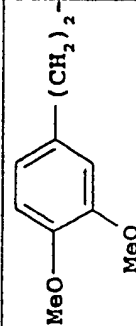
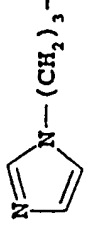
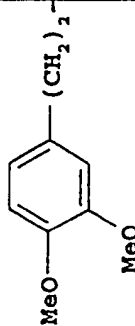
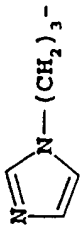
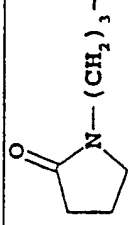
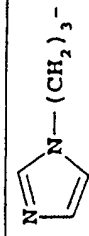
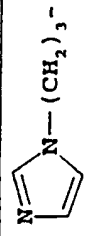
化合物 CK	$\text{HO}-(\text{O}=\text{C})-(\text{CH}_2)_3-$		C36H44N4O10	6.7, 100%	690	
化合物 CL			C39H49N5O9	6.8, 100%	730	
化合物 CM	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$		C36H45N5O9	6.3, 100%	689	
化合物 CN			C38H43N5O8	6.8, 81%	698	
化合物 CO	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-$		C35H44N4O8	8.5, 100%	666 [M+18] ⁺	
化合物 CP			C38H49N5O8	6.9, 100%	704	

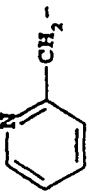
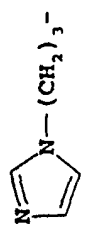
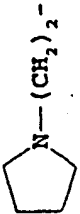
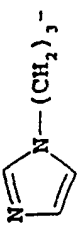
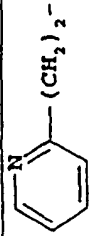
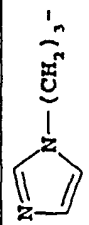
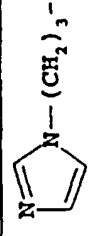
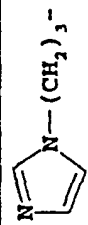
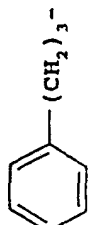
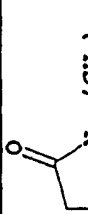
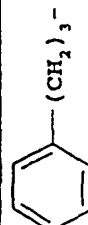
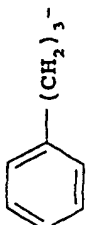
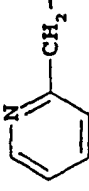
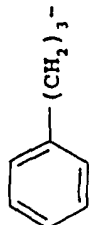
化合物 CQ			C39H45N5O8	6.7, 89%	712	
化合物 CR			C38H46N6O8	6.1, 69%	715	
化合物 CS	$\text{HO}-(\text{O}=\text{C})-(\text{CH}_2)_3-$		C32H37N5O8	2.1, 22%	620	
化合物 CT			C35H42N6O7	1.8, 82%	657	
化合物 CU	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$		C32H38N6O7	2.2, 18%	619	
化合物 CV			C34H36N6O6	2.2, 50%	625	
化合物 CW	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-$		C31H37N5O6		576	
化合物 CX			C34H42N6O6	2.1, 16%	631	

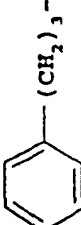
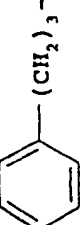
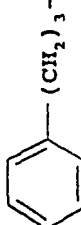
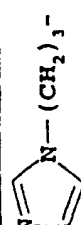
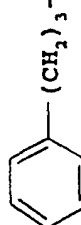
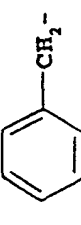
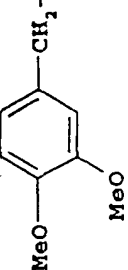
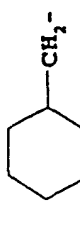
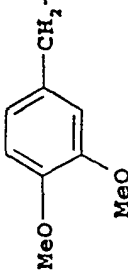
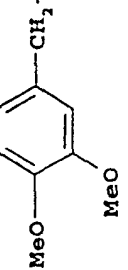
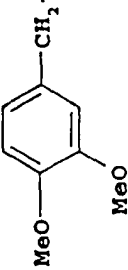
化合物 CY			C35H38N6O6	2.1, 37%	639	
化合物 CZ			C34H39N7O6	2.1, 40%	642	
化合物 DA	HO-(O=)C-(CH ₂) ₃ -		C33H37ClN4O8	7.0, 100%		651
化合物 DB			C36H42ClN5O7	7.0, 55%	709 [M+18] ⁺	
化合物 DC	CH ₃ C(=O)-NH-(CH ₂) ₂ -		C33H38ClN5O7	6.6, 30% 2.6, 70%		650
化合物 DD			C35H36ClN5O6	7.0, 62%	566	
化合物 DE	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -		C32H37ClN4O6	6.6, 64% 8.7, 46%	566	

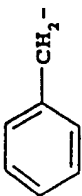
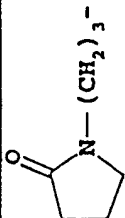
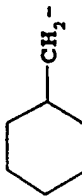
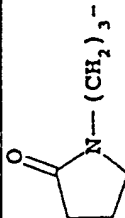
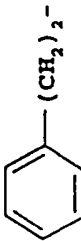
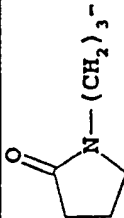
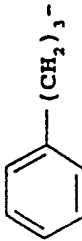
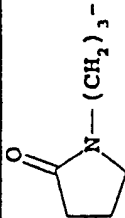
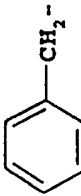
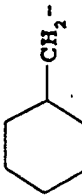
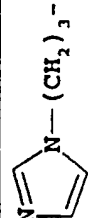
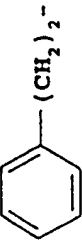
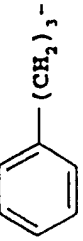
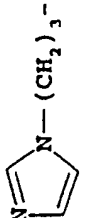
化合物 DF			C35H42ClN5O6	7.0, 50 %	664	
化合物 DG			C36H38ClN5O6	6.8, 53 %	672	
化合物 DH			C35H39ClN6O6	6.4, 23 %	675	
化合物 DI	HO-(O=C)-(CH ₂) ₃ -		C33H43N5O9	2.5, 46 %	612	652
化合物 DJ			C36H48N6O8	2.5, 67 %	710 [M+18] ⁺	
化合物 DK	CH ₃ C(=O)-NH-(CH ₂) ₃ -		C33H44N6O8	2.3, 86 %	670 [M+18] ⁺	
化合物 DL			C35H42N6O7	2.6, 67 %	659	
化合物 DM	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -		C32H43N5O7	2.0, 61 %	627	

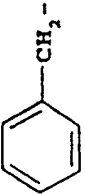
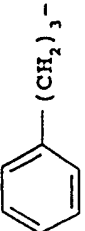
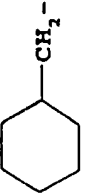
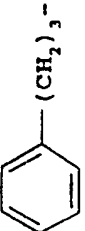
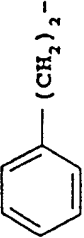
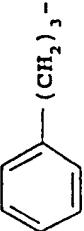
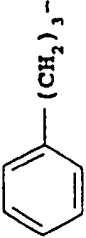
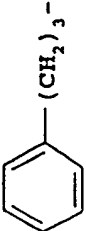
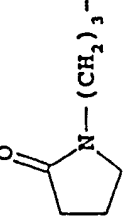
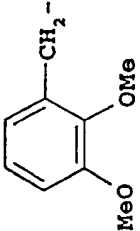
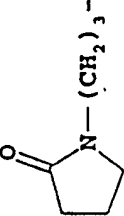
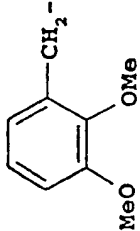
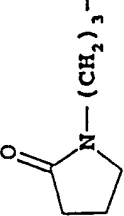
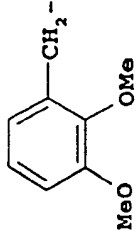
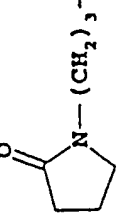
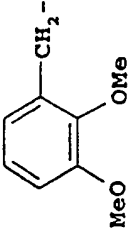
化合物 DN			C35H48N6O7	2.6, 72%	665	
化合物 DO			C36H44N6O7	2.5, 67%	673	
化合物 DP			C35H45N7O7	5.4, 76%	676	
化合物 DQ	$\text{HO}-(\text{O}=\text{C})-(\text{CH}_2)_3-$		C35H42N4O10	5.5, 30%	612	
化合物 DR			C38H47N5O9	5.4, 67%	701	
化合物 DS	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$		C35H43N5O9	2.2, 100%	678	
化合物 DT			C37H41N5O8	5.5, 53%	684	

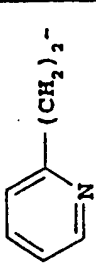
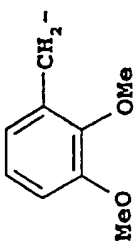
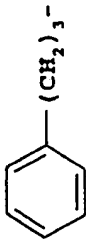
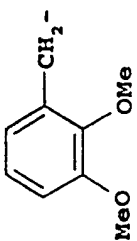
化合物 DU	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_2 -$		C34H42N4O8	7.4, 100%	652 [M+18] ⁺	
化合物 DV	 $\text{N} - (\text{CH}_2)_2 -$		C37H47N5O8	5.6, 50%	690	
化合物 DW	 $(\text{CH}_2)_2 -$		C38H43N5O8	2.3, 84%	698	
化合物 DX	 $\text{N} - (\text{CH}_2)_3 -$		C37H44N6O8	2.1, 100%	701	
化合物 DY	$\text{HO} - (\text{O} =) \text{C} - (\text{CH}_2)_3 -$		C32H40N6O8	2.3, 41%	637	
化合物 DZ	 $\text{N} - (\text{CH}_2)_3 -$		C35H45N7O7	2.4, 55%	676	
化合物 EA	$\text{CH}_3 \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2 -$		C32H41N7O7	2.2, 55%	636	

化合物 EB			C34H39N7O6	2.2, 34 %	642	
化合物 EC	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_2 -$		C31H40N6O6	1.7, 100 %	593	
化合物 ED			C34H45N7O6	6.0, 26 %	648	
化合物 EE			C35H41N7O6	2.1, 72 %	656	
化合物 EF			C34H42N8O6	2.1, 66 %	659	
化合物 EG	$\text{HO} - (\text{O} =) \text{C} - (\text{CH}_2)_3 -$		C35H42N4O8	7.3, 66 % 8.5, 34 %	598	
化合物 EH			C38H47N5O7	7.4, 65 %	703 [M+18] ⁺	
化合物 EI	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2 -$		C35H43N5O7	7.0, 71 %	646	
化合物 EJ			C37H41N5O6	7.5, 50 % 7.8, 24 % 8.6, 27 %	652	

化合物 EK	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-$		C34H42N4O6	8.9, 72%	620 [M+18] ⁺	
化合物 EL			C37H47N5O6	7.5, 56% 8.6, 38%	658	
化合物 EM			C38H43N5O6	7.3, 65% 8.6, 35%	666	
化合物 EN			C37H44N6O6	6.8, 64% 8.6, 36%	669	
化合物 EO			C38H42N4O8	14.1, 89%	683	681
化合物 EP			C38H48N4O8	15.3, 92%	689	687
化合物 EQ			C39H44N4O8	14.5, 84%	697	
化合物 ER			C40H46N4O8	15.0, 83%	711	709

化合物 ES			C36H43N5O7	13.4, 87 %	658	656
化合物 ET			C36H49N5O7	14.5, 88 %	664	662
化合物 EU			C37H45N5O7	13.9, 89 %	672	670
化合物 EV			C38H47N5O7	14.4, 84 %	686	684
化合物 EW			C35H40N6O6	12.8, 81 %	641	639
化合物 EX			C35H46N6O6	13.9, 30 %	647	645
化合物 EY			C36H42N6O6	13.2, 51 %	655	653
化合物 EZ			C37H44N6O6	13.7, 45 %	669	667

化合物 FA			C38H42N4O6	16.8, 92%		
化合物 FB			C38H48N4O6	18.1, 92%	657	655
化合物 FC			C39H44N4O6	17.2, 92%	665	663
化合物 FD			C40H46N4O6	17.7, 86%	679	677
化合物 FE			C38H47N5O9	13.4, 73%	718	716
化合物 FF			C38H42N4O8	15.9, 82%	683	681
化合物 FG			C38H48N4O8	17.1, 83%	689	687
化合物 FH			C39H44N4O8	16.5, 82%	697	695

化合物 FI			C38H43N5O8	13.0, 85%	698	696
化合物 FJ			C40H46N4O8	16.8, 70%	711	709

实施例 4

步骤 1、将实施例 2 步骤 1 中制得的树脂 A 悬浮于二甲基甲酰胺（30 ml）内，然后用苯乙基胺（10 当量）处理。于室温下静置过夜后，将混合物过滤，制得树脂 G，该树脂再（i）用二甲基甲酰胺洗涤，（ii）用四氢呋喃洗涤，（iii）用二氢甲烷洗涤，然后于干燥器内高真空干燥 2 小时。

以类似制备方法，但用烯丙基胺、异丁基胺、（环己基）甲基胺、3-（2-氧-1-吡咯基）丙-1-基胺、4-苯基-1-丁基胺、胡椒基胺、3-（1-咪唑基）丙-1-基胺、3-（2-甲基-1-哌啶基）丙-1-基胺、2-（2-吡啶基）乙基胺、（2-乙酰氨基）乙基胺或 2-甲氧基苄基胺代替苯乙基胺，制得树脂 H 至 R。

以如下方式用 ACT 496 机器人（96 孔板编程）以树脂 H 至 R 制得 144 种化合物。

步骤 2、将适宜的树脂（40 ml，如上所制树脂 H 至 S）置于每一孔内，用二甲基甲酰胺（1.2 ml）处理 5 分钟，然后吸出。每一孔内加二甲基甲酰胺（0.35 ml），将此系统加热至 30℃，每一孔用如下溶液处理：（i）二异丙基乙基胺于二甲基甲酰胺内的溶液（0.5 ml，0.66 M），（ii）N-（9-苄基甲氧基羰基）甘氨酸于二甲基甲酰胺内的溶液（0.375 ml，0.294M），和（iii）[O-（7-氮杂苯并三唑-1-基）-1, 1, 3, 3-四甲基六氟磷酸尿]于二甲基甲酰胺内的溶液（0.375 ml，0.294M）。于 30℃在混合下放置 2 小时后，吸干各孔，然后将每一孔内的树脂用二甲基甲酰胺（1.2 ml）（搅拌 5 分钟下）洗涤五次。树脂 H 至 S 的其他批料进行类似的修改：用 N-（9-苄基甲氧基羰基）-3-氨基丙酸、N-（9-苄基甲氧基羰基）-4-氨基丁酸、N-（9-苄基甲

氧基羰基)肌氨酸或 N-(9-苄基甲氧基羰基)-4-N-甲基氨基丁酸代替 N-(9-苄基甲氧基羰基)甘氨酸。

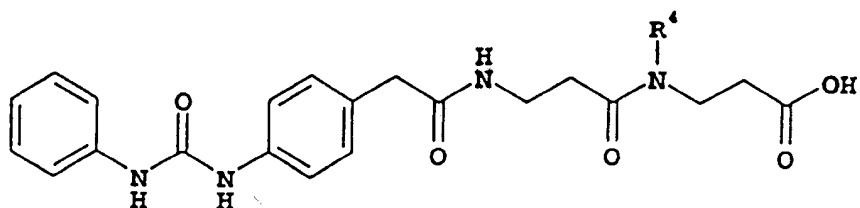
步骤 3、在搅拌下用在二甲基甲酰胺(1.2 ml)内的 20%哌啶处理各孔中由步骤 2 得到的树脂 5 分钟,抽干各孔,并重复上述程序。各孔中的树脂用二甲基甲酰胺(1.2 ml)洗涤 7 次(同时搅拌 5 分钟)。

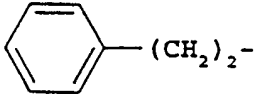
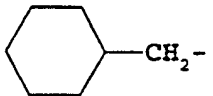
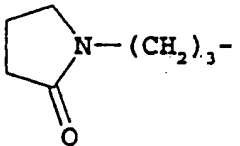
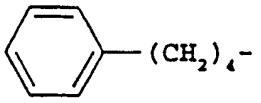
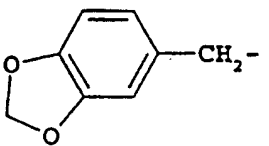
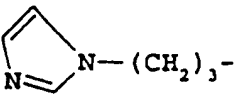
步骤 4、将二甲基甲酰胺(0.35 ml)加于每一孔的树脂内,然后加入以下溶液:(i)二异丙基乙基胺于二甲基甲酰胺内的溶液(0.5 ml, 0.44M), (ii)4-(苯基脲基)苯基乙酸于二甲基甲酰胺内的溶液(0.375 ml, 0.196M), 和 (iii) [O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基六氟磷酸尿]于二甲基甲酰胺内的溶液(0.375 ml, 0.196M)。混合 2 小时后,吸干各孔,而且各孔用(i)二甲基甲酰胺(1.2 ml)洗涤三次, (ii)四氢呋喃(1.2 ml)洗涤五次, (iii)二氢甲烷(1.2 ml)洗涤七次。另一些步骤 3 所制树脂批量以[4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酸、[4-(苯基脲基)苯基]-丙酸、[3-(苯基脲基)苯基]-乙酸、[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酸或[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-丙酸代替[4-(苯基脲基)苯基]-乙酸作类似修改。

步骤 5、将系统停止加热。每一孔内的树脂用三氟乙酸和二氯甲烷的混合物(2 ml, 1:1 体积/体积)处理 45 分钟,收取滤液,再重复一次此方法。合并的滤液于涡动蒸发器上蒸发(涡动的 N₂ 气),制得化合物 FK 至 KV,见表 3 至 15。表 3 至 15 中所示保留时间(R_T)、及总样品的主峰面积是于 HPLC 条件下测定的,使用以下洗脱剂:(i)

0.05%乙腈内的三氟乙酸和水内的 0.05%三氟乙酸的混合物（1：19，体积/体积），洗脱 2 分钟；（ii）0.05%乙腈内的三氟乙酸和水内的 0.05%的三氟乙酸混合物（19：1 至 1：19，体积/体积），梯度洗脱 10 分钟；（iii）0.05%乙腈内的三氟乙酸和水内的 0.05%的三氟乙酸混合物（19：1，体积/体积），洗脱 2 分钟；（iv）0.05%乙腈内的三氟乙酸和水内的 0.05%三氟乙酸混合物（1：19 至 19：1，体积/体积），梯度洗脱 2 分钟。

表3



化合物	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
化合物 FK		C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₅	14.0, >75%	517	
化合物 FL	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₅	12.0, >90%	453	
化合物 FM	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₅	13.1, >90%	469	
化合物 FN		C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O ₅	14.8, >90%	509	
化合物 FO		C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₆	11.0, >90%	560 [M+Na] ⁺	
化合物 FP		C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₅	15.2, >90%		
化合物 FQ		C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₇	13.6, >75%	569 [M+Na] ⁺	
化合物 FR		C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O ₅	10.0, >75%	521	

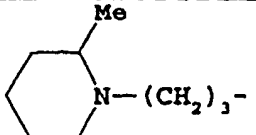
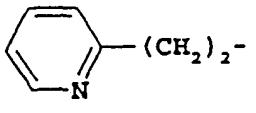
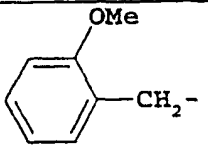
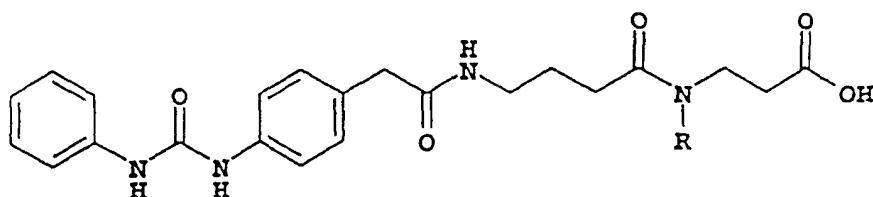
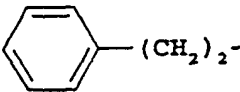
化合物 FS		C30H41N5O5	11.3, >90%	552	
化合物 FT		C28H31N5O5	10.2, >90%	518	
化合物 FU	CH ₃ C(=O)NH-(CH ₂) ₂ -	C25H31N5O6	10.1, >90%	498	
化合物 FV		C29H32N4O6	13.7, >75%	533	

表4



化合物	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
化合物 FW		C30H34N4O5	10.3, >75%	531	
化合物 FX	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C25H30N4O5	13.9, >50%	467	
化合物 FY	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C26H34N4O5	14.7, >50%	483	

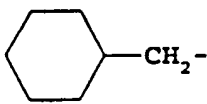
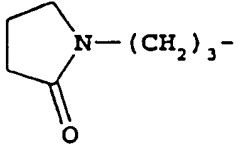
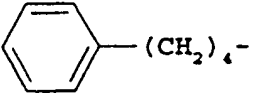
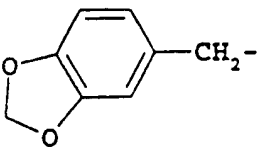
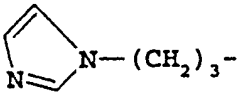
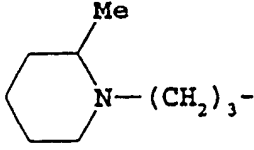
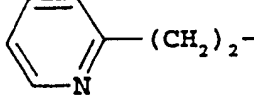
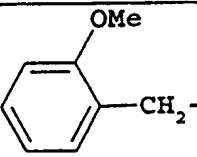
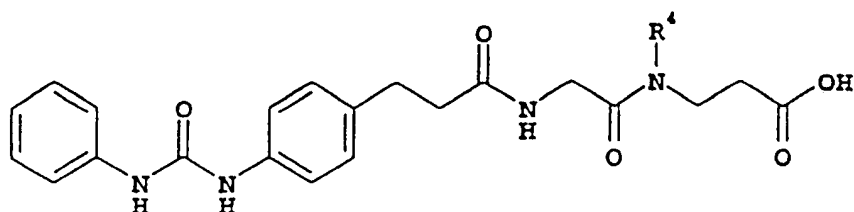
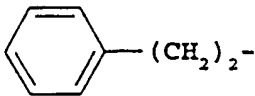
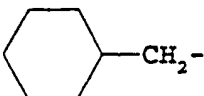
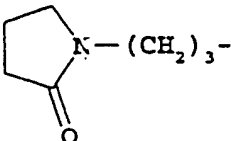
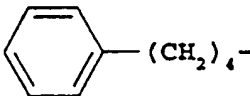
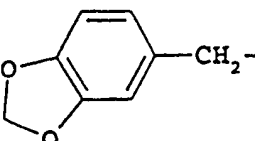
化合物 FZ		C29H38N4O5	11.0, <50%	537	
化合物 GA		C29H37N5O6	13.7, >75%		550
化合物 GB		C32H38N4O5	10.8, >75%	559	
化合物 GC		C30H32N4O7	9.9, >75%		559
化合物 GD		C28H34N6O5	8.4, >75%		533
化合物 GE		C31H43N5O5	8.8, >75%		564
化合物 GF		C29H33N5O5	8.5, >75%		530
化合物 GG	CH ₃ C(=O)NH-(CH ₂) ₂ -	C26H33N5O6	8.5, >75%		510
化合物 GH		C30H34N4O6	10.0, >75%		545

表5



化合物号	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁺
化合物 GI		C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₅	14.0, >75%	517	
化合物 GJ	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₅	12.0, >90%	453	
化合物 GK	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₅	13.1, >90%	469	
化合物 GL		C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O ₅	14.8, >90%	509	
化合物 GM		C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₆	11.0, >90%	560 [M+Na] ⁺	
化合物 GN		C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₅	15.2, >90%		
化合物 GO		C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₇	13.6, >75%	569 [M+Na] ⁺	

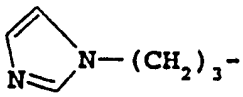
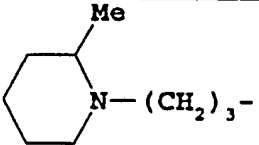
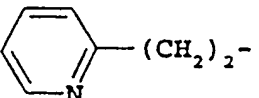
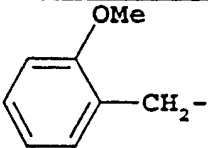
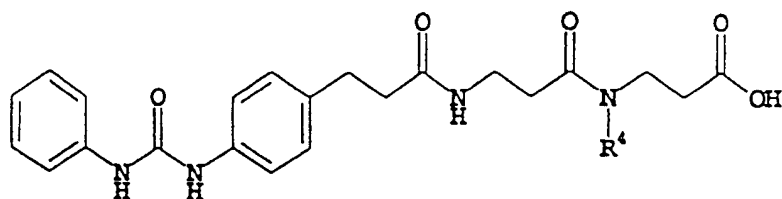
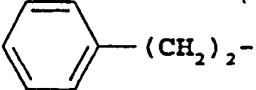
化合物 GP		C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O ₅	10.0, >75%	521	
化合物 GQ		C ₃₀ H ₄₁ N ₅ O ₅	11.3, >90%	552	
化合物 GR		C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₅	10.2, >90%	518	
化合物 GS	CH ₃ C(=O)NH-(CH ₂) ₂ -	C ₂₅ H ₃₁ N ₅ O ₆	10.1, >90%	498	
化合物 GT		C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₆	13.7, >75%	533	

表6



化合物	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
化合物 GU		C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₅	13.8, >90%	531	
化合物 GV	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₅	11.9, >90%	467	

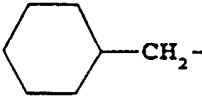
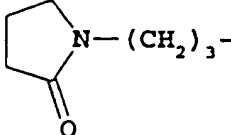
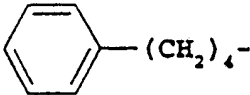
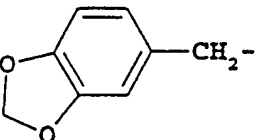
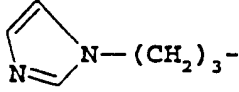
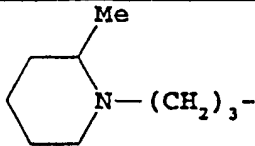
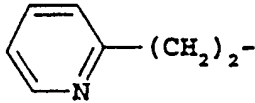
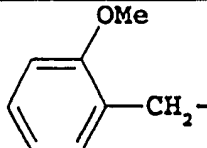
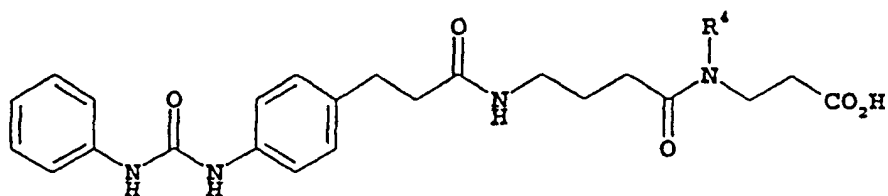
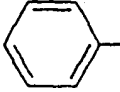
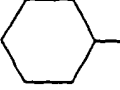
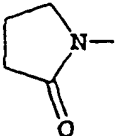
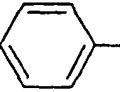
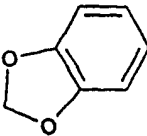
化合物 GW	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	C26H34N4O5	12.8, >90%	483	
化合物 GX		C29H38N4O5	14.3, >90%	523	
化合物 GY		C29H37N5O6	11.5, >90%	614 [M+Na] ⁺	
化合物 GZ		C32H38N4O5	15.7, >95%	621 [M+Na] ⁺	
化合物 HA		C30H32N4O7	14.0, >90%	623 [M+Na] ⁺	
化合物 HB		C28H34N6O5	10.6, >90%	575	
化合物 HC		C31H43N5O5	8.9, >75%		564
化合物 HD		C29H33N5O5	8.4, >75%		530
化合物 HE	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$	C26H33N5O6	8.5, >90%		510
化合物 HF		C30H34N4O6	10.1, >90%		545

表7



化合物号	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
化合物 HG	 -(CH ₂) ₂ -	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₅	10.7, >90%	545	
化合物 HH	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₅	14.1, >75%	481	
化合物 HI	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₅	9.9, >75%	497	
化合物 HJ	 -CH ₂ -	C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O ₅	11.1, >75%	537	
化合物 HK	 -(CH ₂) ₃ -	C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₆	8.8, >75%		564
化合物 HL	 -(CH ₂) ₄ -	C ₃₃ H ₄₀ N ₄ O ₅	10.8, >90%		571
化合物 HM	 -CH ₂ -	C ₃₁ H ₃₄ N ₄ O ₇	10.0, >90%		573

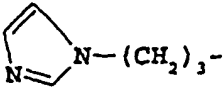
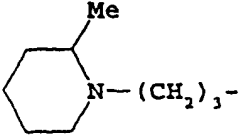
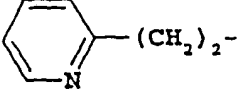
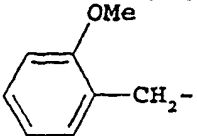
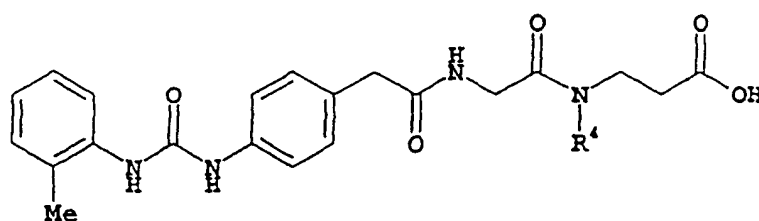
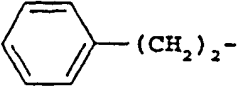
化合物 HN		C29H36N6O5	8.5, >75%		547
化合物 HO		C32H45N5O5	8.9, >90%		578
化合物 HP		C30H35N5O5	8.5, >90%		544
化合物 HQ	CH ₃ C(=O)NH-(CH ₂) ₂ -	C27H35N5O6	8.6, >90%		524
化合物 HR		C31H36N4O6	8.2, >95%		559

表8



化合物	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
化合物 HS		C29H32N4O5	14.2, >75%	517	
化合物 HT	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C24H28N4O5	12.0, >90%	453	

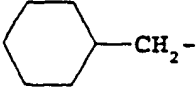
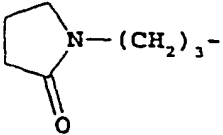
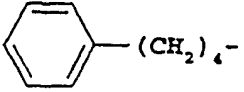
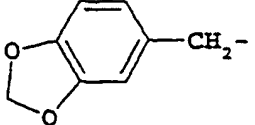
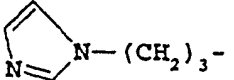
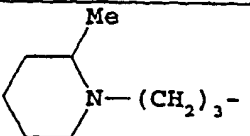
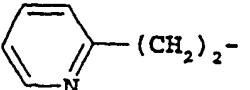
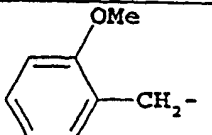
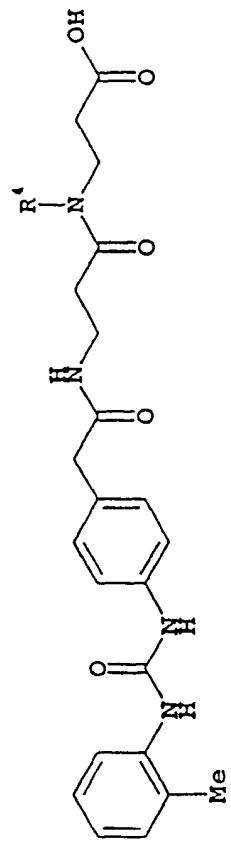
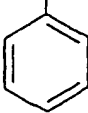
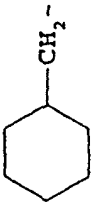
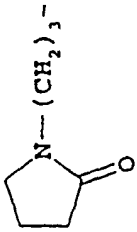
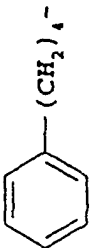
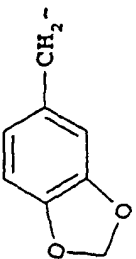
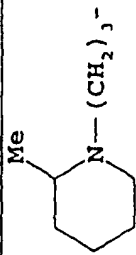
化合物 HU	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	C25H32N4O5	13.1, >90%	469	
化合物 HV		C28H36N4O5	14.9, >90%	509	
化合物 HW		C28H35N5O6	11.0, >90%	560 [M+Na] ⁺	
化合物 HX		C31H36N4O5	15.4, >90%	567 [M+Na] ⁺	
化合物 HY		C29H30N4O7	13.7, >75%	569 [M+Na] ⁺	
化合物 HZ		C27H32N6O5	10.0, >75%	521	
化合物 JA		C30H41N5O5	11.2, >90%	552	
化合物 JB		C28H31N5O5	10.2, >90%	518	
化合物 JC	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$	C25H31N5O6	10.0, >90%	498	
化合物 JD		C29H32N4O6	13.7, >75%	533	

表9



化合物号	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
化合物 JF	 (CH ₂) ₂ -	C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₅	13.8, >90 %	531	
化合物 JC	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₅	11.9, >90 %	467	
化合物 JH	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₅	12.8, >90 %	483	

化合物 JI		C29H38N4O5	14.5, >90%	523	
化合物 JJ		C28H37N5O6	11.5, >90%	614 [M+Na+CH ₃ CN] ⁺	
化合物 JK		C32H38N4O5	15.8, >95%		
化合物 JL		C30H32N4O7	14.0, >90%	623 [M+Na+CH ₃ CN] ⁺	
化合物 JM		C28H34N6O5	10.3, >90%	575 [M+CH ₃ CN] ⁺	
化合物 JN		C31H43N5O5	8.9, >50%		564

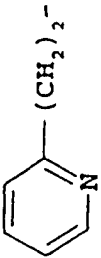
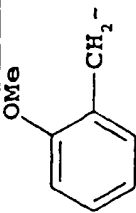
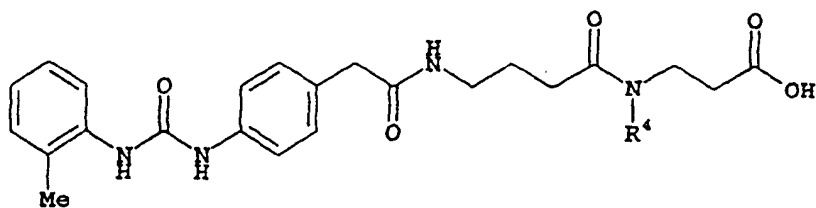
化合物 JO		C29H33N5O5	8.6, >50 %		530
化合物 JP	CH ₃ C(=O)NH—(CH ₂) ₂ —	C26H33N5O6	8.6, >75 %		510
化合物 JQ		C30H34N4O6	10.1, >90 %		545

表10



化合物号	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
化合物 JR		C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₅	10.7, >75%	545	
化合物 JS	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₅	14.0, >75%	481	
化合物 JT	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₅	10.0, >50%	497	
化合物 JU		C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O ₅	11.1, >75%	537	
化合物 JV		C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₆	8.9, >75%		564
化合物 JW		C ₃₃ H ₄₀ N ₄ O ₅	10.9, >90%		571
化合物 JX		C ₃₁ H ₃₄ N ₄ O ₇	10.0, >75%		573

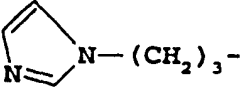
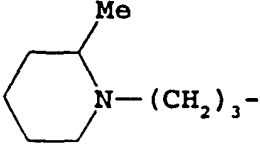
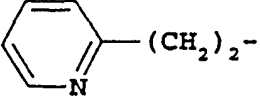
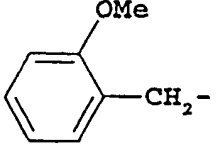
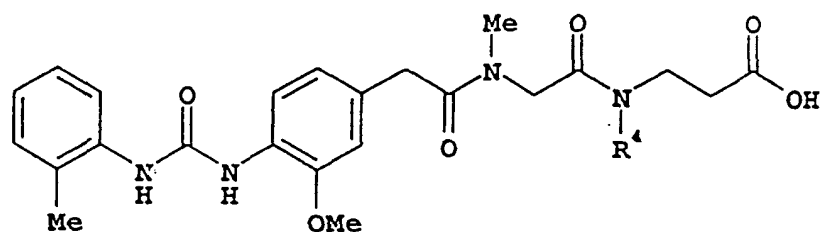
化合物 JY		C29H36N6O5	8.6, >75%		547
化合物 JZ		C32H45N5O5	9.0, >75%		578
化合物 KA		C30H35N5O5	8.6, >75%		544
化合物 KB	CH ₃ C(=O)NH-(CH ₂) ₂ -	C27H35N5O6	8.7, >75%		524
化合物 KC		C31H36N4O6	10.1, >95%		559

表 11



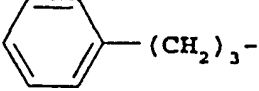
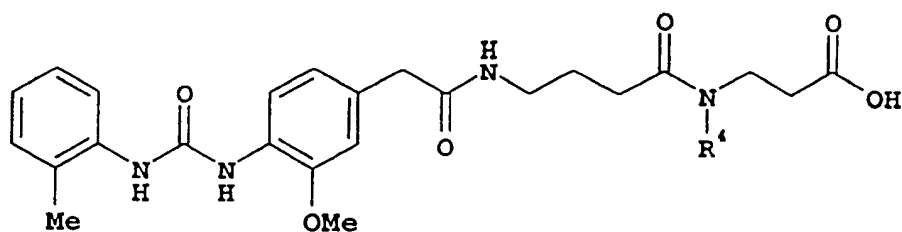
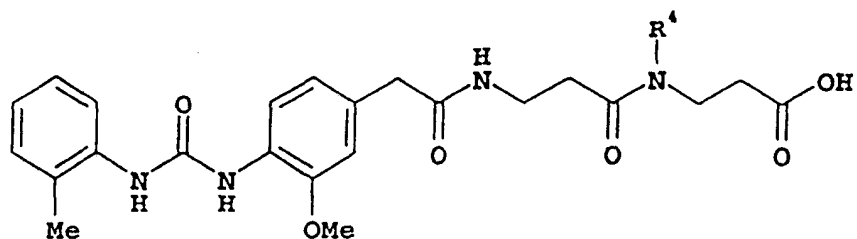
化合物号	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
化合物 KD		C32H38N4O6	8.0, 100%	575	573
化合物 KF	Me ₂ N- 	C32H39N5O6	2.8, 100%		588

表12



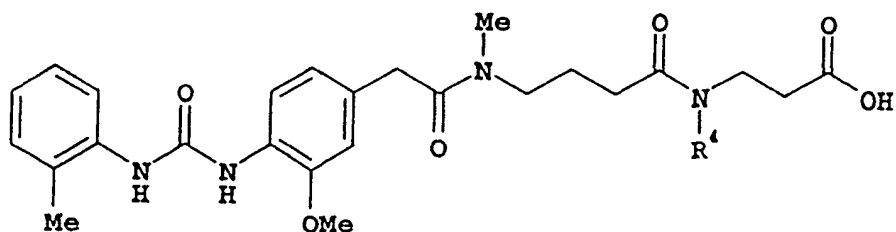
化合物号	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
化合物 KG		C31H41N5O7	2.7, 95%	596	594
化合物 KH		C33H40N4O6	7.6, 97%		588
化合物 KI		C33H40N4O8	5.8, 83%		620
化合物 KJ		C33H41N5O6	2.5, 97%		602

表13



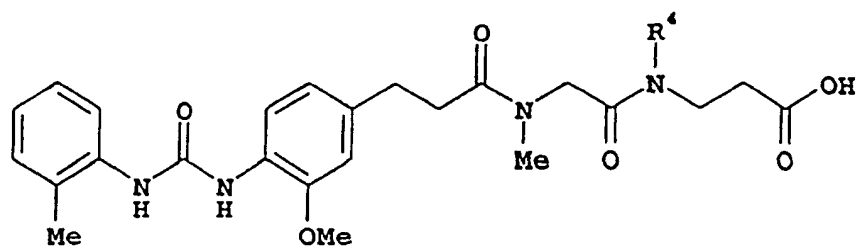
化合物号	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
化合物 KK		C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₇	2.7, 96%	582	580
化合物 KL		C ₃₂ H ₃₈ N ₄ O ₆	7.5, 97%	575	573
化合物 KM		C ₃₂ H ₃₈ N ₄ O ₈	5.9, 70%	607	
化合物 KN		C ₃₂ H ₃₉ N ₅ O ₆	2.4, 93%	590	

表14



化合物号	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
化合物 KO		C ₃₂ H ₄₃ N ₅ O ₇	3.0, 100%	610	609
化合物 KP		C ₃₄ H ₄₂ N ₄ O ₆	8.0, 85%	603	
化合物 KQ		C ₃₄ H ₄₂ N ₄ O ₈	6.3, 65%	635	
化合物 KR		C ₃₄ H ₄₃ N ₅ O ₆	2.6, 90%	618	

表15



化合物号	R ⁴	分子式	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
化合物 KS		C ₃₁ H ₄₁ N ₅ O ₇	3.7, 96%		595
化合物 KT		C ₃₃ H ₄₀ N ₄ O ₆	8.4, 100%	590	587
化合物 KV		C ₃₃ H ₄₀ N ₄ O ₈	6.8, 100%	621	
化合物 KW		C ₃₃ H ₄₁ N ₅ O ₆	3.0, 88%		603

实施例 5

化合物 C、KW 和 KX

将 3-[(3,4-二甲氧基苄基)-[({3-甲氧基-4-(3-甲氧基-4-甲氧基苄基)-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基]-丙酸乙基酯[2.0 g, 参考例 4 (a)]于乙醇 (50 ml) 内的溶液用氢氧化钠 (3.5 ml, 1M) 处理。于室温下搅拌 3 小时后, 将混合物浓缩至干。

残余物溶于水 (12 ml) 内, 且溶液的 pH 值通过添加浓盐酸 (0.25 ml) 调整至 1.0, 然后用二氯甲烷萃取三次。收取生成的固体, 用 20% 异丙醇水溶液重结晶二次, 制得 3-[(3, 4-二甲氧基-苄基)-[({3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-丙酸 (化合物 C), 为白色固体 (0.25g), 熔点 183-187°C。[元素分析: C, 63.2; H, 6.3; N, 9.2%。计算 $C_{32}H_{38}N_4O_8$: C, 63.4; H, 6.3; N, 9.2%]。

MS: 605[MH]⁻, HPLC: R_T=11.92 (用乙腈和水的混合物 1: 4 至 4: 1 梯度洗脱)。

(b) 以类似实施例 5 (a) 的方式, 但用 3-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基)-N-甲基氨基)-乙酰基]-(3-羧基-丙-1-基)-氨基}-丙酸乙基酯[参考例 4 (b)] 制得 3-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基)-N-甲基氨基)-乙酰基-(3-羧基-丙-1-基)-氨基}-丙酸 (化合物 KW), 为白色泡沫。[元素分析: C, 57.2; H, 6.5; N, 9.9%。计算 $C_{27}H_{34}N_4O_8 \cdot H_2O$: C, 57.2; H, 6.3; N, 9.8%], MS: 543 [MH]⁺。

(c) 以类似实施例 5 (a) 的方式, 但用 3-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基)-N-甲基氨基)-乙酰基]-[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙基]-氨基}-丙酸乙基酯[参考例 4 (c)] 制得 3-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基)-N-甲基氨基)-乙酰基]-[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙基]-氨基}-丙酸 (化合物 KX), 为黄色泡沫。[元素分析: C, 59.5; H, 6.5; N, 11.9%。计算 $C_{29}H_{37}N_5O_7 \cdot H_2O$: C, 59.5; H, 6.7; N, 11.95

%)。MS: 568 [MH]⁺。

实施例 6

化合物 BD、D、LA、LB、LC、AO、AC 和 LD 至 LH

(a) 步骤 1、将 ({[3-甲氧基-4-(3-o-甲基氨基)苯基]-乙酰基}-氨基)-乙酸[50 g, 参考例 3]和 3-(3,4-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯[36 g, 参考例 2(a)]于二甲基甲酰胺(500 ml)内的溶液用[O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸尿](53.2 g)和二异丙基乙基胺(59 ml)处理。于室温下搅拌 3 小时后,将反应混合物蒸发至干,残余物用水(3 L)处理。此混合物用乙酸乙酯(1 L)萃取二次,然后浓缩到干。残余物于二氧化硅上进行快速色谱分离,用乙酸乙酯洗脱,再用乙酸乙酯和甲醇的混合物(9:1, 体积/体积)洗脱,制得 3-[N-(3,4-二甲氧基苄基)-2-{2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲基氨基)苯基]乙酰基氨基}乙酰氨基]丙酸乙基酯,为黄色油状物(49 g)。

步骤 2、将此物质用甲醇(1 L)和氢氧化钠(160 ml, 1.0M)处理,此反应混合物于 40°C 加热 2 小时。然后将反应混合物冷却,蒸发,并用水(1.5 L)处理。用乙酸乙酯(500 ml)洗涤水溶液,并通过添加浓盐酸进行酸化,至 pH 为 1.0。收集所得固体,用水洗涤,然后真空干燥。用 10% 甲醇水溶液重结晶该物质,得到 3-[N-(3,4-二甲氧基苄基)-2-{2-[3-甲氧基-4-(3-o-甲基氨基)苯基]乙酰基氨基}乙酰氨基]丙酸(化合物 BD),其为白色固体, m.p.: 172-174°C。[元素分析: C, 62.4; H, 6.2; N, 9.5%。计算 C₃₁H₃₆N₄O₈: C, 62.8; H, 6.1; N, 9.45%]

(b) 以类似实施例 6 (a) 的方法, 但用 3-(3-咪唑-1-基-丙-1-基氨基) 丙酸乙基酯[参考例 2 (b)]代替 3-(3, 4-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯, 制得 3-{(3-咪唑-1-基-丙-1-基)-[({3-甲氧基-4-(3-o-甲基苯基脲基) 苯基}-乙酰基)-氨基]-乙酰基}-丙酸 (化合物 BK), 为白色泡沫。

MS: 551 [MH]⁺

(c) 以类似实施例 6 (a) 的方法, 但用 3-[3-(2-氧-吡咯烷-1-基)-丙-1-基氨基]-丙酸乙基酯 (参考例 2 (c)) 代替 3-(3, 4-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯, 制得 3-{[({3-甲氧基-4-(3-o-甲基苯基脲基) 苯基}-乙酰基)-氨基]-乙酰基}-[3-(2-氧-吡咯烷-1-基)-丙-1-基]-氨基}-丙酸 (化合物 D), 为白色泡沫。

[元素分析: C, 58.9; H, 6.2; N, 11.5%。计算 C₂₉H₃₇N₅O₇·H₂O: C, 59.5; H, 6.7; N, 11.95%]。MS: 586 [MH]⁺

(d) 以类似实施例 6 (a) 的方法, 但用 3-(3-羧基-丙-1-基氨基)-丙酸二乙基酯[参考例 2 (d)]代替 3-(3, 4-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯, 制得 3-[({3-甲氧基-4-(3-o-甲基苯基脲基) 苯基}-乙酰基)-氨基]-乙酰基}-[3-羧基-丙-1-基]-氨基}-丙酸 (化合物 LA), 为白色固体, 熔点 179-181℃。[元素分析: C, 59.0; H, 6.1; N, 10.55%。计算 C₂₆H₃₂N₄O₈: -C, 59.1; H, 6.1; N, 10.6%]。MS: 529 [MH]⁺

(e) 以类似实施例 6 (a) 的方法, 但用 3-[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙基氨基]-丙酸乙基酯[参考例 2 (e)]代替 3-(3, 4-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯, 制得 3-[(3-甲氧基-4-(3-氧-1-甲苄基脲基)苯基)-乙酰基]-氨基)-乙酰基]-[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙基]-氨基)-丙酸 (化合物 LB), 为白色泡沫。[元素分析: C, 58.2; H, 6.5; N, 12.0%。计算 $C_{28}H_{35}N_5O_7 \cdot H_2O$: C, 58.8; H, 6.5; N, 12.25%]。MS: 553[MH]⁺

(f) 以类似实施例 6 (a) 的方法, 但用 3-(2-羧基-乙基氨基)-丙酸二-乙基酯[参考例 2 (f)]代替 3-(3, 4-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯, 制得 3-[(3-甲氧基-4-(3-氧-1-甲苄基脲基)苯基)-乙酰基]-氨基)-乙酰基]-[2-(2-羧基-乙基)-氨基]-丙酸 (化合物 LC), 为白色固体, 熔点 111-121°C。[元素分析: C, 56.5; H, 5.85; N, 10.6%。计算 $C_{25}H_{30}N_4O_8 \cdot H_2O$: C, 56.4; H, 6.1; N, 10.5%]。MS: 533 [MH]⁺

(g) 以类似实施例 6 (a) 的方法, 但用 3-(2, 3-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯[参考例 2 (g)]代替 3-(3, 4-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯, 制得 3-[(2, 3-二甲氧基-苄基)-[(3-甲氧基-4-(3-氧-1-甲苄基脲基)苯基)-乙酰基]-氨基)-乙酰基]-氨基]-丙酸 (化合物 AO), 为白色固体, 熔点 134-136°C。[元素分析: C, 63.0; H, 6.6; N, 9.6%。计算 $C_{31}H_{36}N_4O_8$: C, 62.8; H, 6.1; N, 9.45%]。MS: 593 [MH]⁺

(h) 以类似实施例 6 (a) 的方法, 但用 3-(3-苯基-丙-1-基

氨基) - 丙酸乙基酯[参考例 2 (h)]代替 3- (3, 4-二甲氧基-苄基氨基) - 丙酸乙基酯, 制得 3- [({3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基} - 乙酰基) - 氨基 - 乙酰基] - (3-苯基-丙-1-基) - 氨基} - 丙酸 (化合物 AC), 为白色固体, 熔点 149-150°C。[元素分析: C, 65.65; H, 6.1; N, 9.7%。计算 $C_{31}H_{36}N_4O_6$: C, 66.4; H, 6.5; N, 10.0%]。MS: 561 [MH]⁺

(i) 以类似实施例 6 (a) 的方法, 但用 3- (苯基氨基) - 丙酸乙基酯 (根据 Kano, Shinzo; Ebata, Tsutomu; Shibuya, Shiroshi, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1980), Issue 10, 2105-11 所述方法制备) 代替 3- (3, 4-二甲氧基-苄基氨基) - 丙酸乙基酯, 制得 3- { [({3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基} - 乙酰基) - 氨基 - 乙酰基] - 苯基 - 氨基} - 丙酸 (化合物 LD), 为米色固体。MS: 519 [MH]⁺

(k) 以类似实施例 6 (a) 的方法, 但用 3- (3-乙氧基-4-甲氧基-苄基氨基) - 丙酸乙基酯[参考例 7 (a)]代替 3- (3, 4-二甲氧基-苄基氨基) - 丙酸乙基酯, 制得 3- { (3-乙氧基-4-甲氧基-苄基) - [({3-甲氧基-4- (3-o-甲苯基脲基) 苯基} - 乙酰基) - 氨基 - 乙酰基] - 氨基} - 丙酸 (化合物 LE), 为白色固体, 熔点 187-189°C。[元素分析: C, 63.1; H, 6.5; N, 9.2%。计算 $C_{32}H_{38}N_4O_8$: C, 63.35; H, 6.3; N, 9.2%]。MS: 607 [MH]⁺

(l) 以类似实施例 6 (a) 的方法, 但用 3- (3, 4-二乙氧基-苄基氨基) - 丙酸乙基酯[参考例 7 (b)]代替 3- (3, 4-二甲氧基-苄基氨基) - 丙酸乙基酯, 制得 3- { (3, 4-二乙氧基-苄基) - [({3-

一甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基}-氨基-乙酰基]-氨基}-丙酸 (化合物 LF), 为白色固体, 熔点 197–198°C。[元素分析: C, 63.95; H, 6.4; N, 8.9%。计算 $C_{33}H_{40}N_4O_8$: C, 63.9; H, 6.5; N, 9.0%]。MS: 621 [MH]⁺

(m) 以类似实施例 6 (a) 的方法, 但用 3-(4-苄基氧基-3-甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯[参考例 7 (c)]代替 3-(3, 4-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯, 制得 3-{(4-苄基氧基-3-甲氧基-苄基)-[({3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基}-氨基-乙酰基]-氨基}-丙酸 (化合物 LG), 为白色固体, 熔点 160–162°C。[元素分析: C, 65.7; H, 5.9; N, 8.35%。计算 $C_{37}H_{40}N_4O_8 \cdot 0.26H_2O$: C, 66.0; H, 6.1; N, 8.3%]。MS: 669 [MH]⁺

(n) 以类似实施例 6 (a) 的方法, 但用 3-[(1, 4-苯并二恶烷-6-基)-甲基氨基]-丙酸乙基酯[参考例 7 (d)]代替 3-(3, 4-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯, 制得 3-{[(1, 4-苯并二恶烷-6-基)-甲基]-[({3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基) 苯基]-乙酰基}-氨基-乙酰基]-氨基}-丙酸 (化合物 LH), 为白色固体, 熔点 175–178°C。

[元素分析: C, 62.0; H, 6.1; N, 9.5%。计算 $C_{31}H_{34}N_4O_8 \cdot 0.55H_2O$: C, 62.0; H, 5.9; N, 9.3%]。MS: 591 [MH]⁺

实施例 7

化合物 LI

步骤 1、将类似实施例 6 (a) 的步骤 1 方法, 但用 3-(3-叔丁

氧基羰基氨基-丙-1-基氨基)-丙酸乙基酯[参考例 2 (i)]代替 3-(3,4-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯, 制得 3-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基)-乙酰基]-氨基-乙酰基-(3-叔丁氧基羰基氨基-丙-1-基)-氨基)-丙酸乙基酯。

步骤 2、将此物质 (0.75g) 于二氯甲烷 (10 ml) 内的溶液以三氟乙酸 (1.75 ml) 处理, 于室温下搅拌 2.5 小时。将反应混合物蒸发, 制得 3-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基)-乙酰基]-氨基-乙酰基-(3-氨基-丙-1-基)-氨基)-丙酸乙基酯三氟乙酸盐 (1.0g), 其再以二氯甲烷 (10 ml) 处理。将所得溶液冷至 0 °C, 然后以三乙基胺 (1.8 ml) 处理, 再以甲烷磺酰氯 (0.1 ml) 处理。此反应混合物于室温下搅拌 3 小时, 然后用二氯甲烷 (10 ml) 稀释, 用盐酸 (10 ml, 1M) 洗涤, 再用水 (10 ml) 洗涤, 再用饱和碳酸氢钠溶液 (10 ml) 洗涤, 再用盐水洗涤。有机层于硫酸镁上干燥, 然后蒸发。残余物于二氧化硅上进行快速色谱分离, 用乙酸乙酯和甲醇的混合物 (9: 1, 体积/体积) 洗脱, 得白色泡沫 (0.63 g)。此物质再用实施例 3 (a) 步骤 2 所述方法水解, 制得 3-[(3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基)-乙酰基]-氨基-乙酰基-(3-甲烷磺酰基氨基-丙-1-基)-氨基)-丙酸 (化合物 LI), 为无色泡沫, (0.43 g)。MS: 578 [MH]⁺。

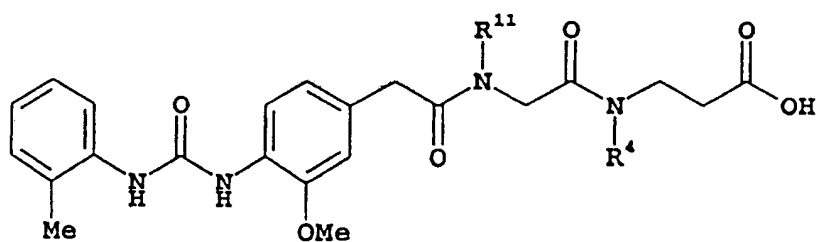
实施例 8

化合物 LJ 至 MD

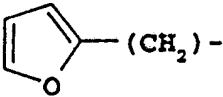
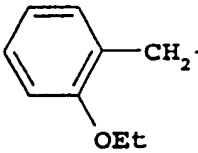
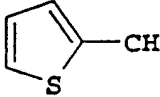
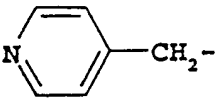
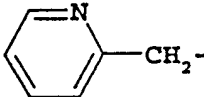
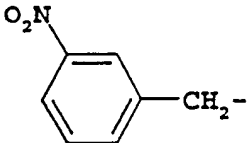
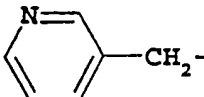
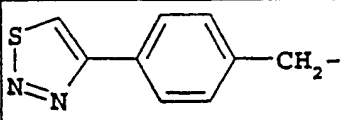
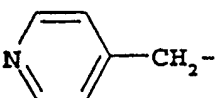
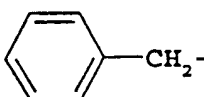
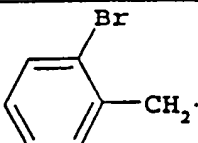
以类似实施例 3 的方式, 但于步骤 2 中用适宜取代的胺以及于步骤 3 中用 (3-甲氧基-4-(3-*o*-甲苯基脲基)苯基)-乙酰基)-

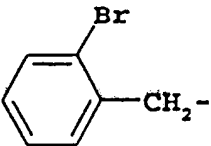
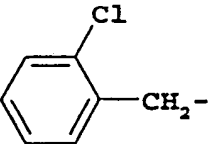
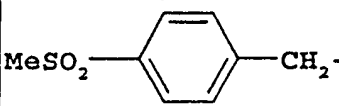
N-甲基氨基)-乙酸(参考例1)或({[3-甲氧基-4-(3-o-甲
苯基脲基)苯基]-乙酰基}-氨基)-乙酸(参考例3)制得化合物 LJ
至 MD, 如表 16 所示。

表16



化合物号	R ¹¹	R ⁴	分子式	MH ⁺	MH ⁻
化合物 LJ	H		C ₂₉ H ₃₁ N ₅ O ₈	578	576
化合物 LK	CH ₃		C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₆ S		
化合物 LL	CH ₃		C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₇	577	575
化合物 LM	CH ₃		C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₆	561	559
化合物 LN	CH ₃		C ₃₁ H ₃₄ N ₄ O ₈	591	589
化合物 LO	CH ₃		C ₃₂ H ₃₈ N ₄ O ₈	607	605
化合物 LP	H		C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₆	534	532

化合物 LQ	CH ₃		C28H32N4O7	537	535
化合物 LR	CH ₃		C32H38N4O7	591	589
化合物 LS	H		C27H30N4O6S	539	537
化合物 LT	H		C28H31N5O6	534	532
化合物 LU	CH ₃		C29H32N5O6	548	546
化合物 LV	CH ₃		C30H33N5O8	592	
化合物 LW	CH ₃		C29H33N5O6	548	546
化合物 LX	CH ₃		C32H34N6O6S	631	629
化合物 LY	CH ₃		C29H33N5O6	548	546
化合物 LZ	CH ₃		C30H34N4O6	547	545
化合物 MA	CH ₃		C30H33BrN4O6		624

化合物 MB	H		C ₂₉ H ₃₁ BrN ₄ O ₆	613	611
化合物 MC	CH ₃		C ₃₀ H ₃₃ ClN ₄ O ₆	581	579
化合物 MD	CH ₃		C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₈ S	625	623

实施例 9

(a) 3-{(3, 4-二甲氧基-苄基)-[({3-甲氧基-4-(3-
-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}
-丙酸钠盐

将 3-{(3, 4-二甲氧基-苄基)-[({3-甲氧基-4-(3-
-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基}-N-甲基氨基)-乙酰基]-氨基}-
丙酸[17g, 实施例 5 (a)]于乙醇 (170 ml) 内的溶液用氢氧化钠溶液
(23.3 ml, 1M) 处理。于室温下搅拌 24 小时后, 反应混合物用硅藻
土短垫过滤, 然后蒸发。残余物用热乙酸乙酯 (200 ml) 研磨, 并真
空干燥。将所得泡沫溶于水 (200 ml) 内, 冻干 40 小时, 制得标题化
合物, 为白色固体 (15.4g), 熔点 225°C (分解)。[元素分析: C, 57.8;
H, 6.05; N, 8.2; Na, 3.5%。计算 C₃₂H₃₇N₄NaO₈ · 2H₂O: C, 57.8;
H, 6.2; N, 8.4; Na, 3.5%]。

(b) 以类似实施例 9 (a) 的方式, 但用 3-[(3-甲氧基-4-
-(3-o-甲苯基脲基)苯基)-乙酰基]-N-甲基氨基)-乙酰基]

—[3—(2—氧—吡咯烷—1—基)—丙—1—基]—氨基}—丙酸[实施例 1 (a)], 制得 3—{[(3—甲氧基—4—(3—o—甲苯基脲基)苯基]—乙酰基}—N—甲基氨基)—乙酰基}—[3—(2—氧—吡咯烷—1—基)—丙—1—基]—氨基}—丙酸钠盐, 熔点 213°C (分解)。

[元素分析: C, 57.55; H, 6.4; N, 10.85; Na, 3.5%。计算 $C_{30}H_{38}N_5NaO_7 \cdot H_2O$: C, 57.95; H, 6.5; N, 11.25; Na, 3.7%]

(c) 以类似实施例 9 (a) 的方式, 但用 3—{(3, 4—二甲氧基—苄基)—[(3—甲氧基—4—(3—o—甲苯基脲基)苯基]—乙酰基}—氨基)—乙酰基}—氨基}—丙酸 [实施例 6 (a)], 制得 3—{[(3—甲氧基—4—(3—o—甲苯基脲基)苯基]—乙酰基}—氨基)—乙酰基}—[3—(2—氧—吡咯烷—1—基)—丙—1—基]—氨基}—丙酸钠盐, 熔点: 大于 250°C (分解)。

参考例 1

{[(3—甲氧基—4—(3—o—甲苯基脲基)苯基]—乙酰基}—N—甲基氨基)—乙酸

[3—甲氧基—4—(3—o—甲苯基脲基)苯基]—乙酸 (2.50 g, 参考例 5) 和肌氨酸乙基酯盐酸盐 (1.23 g) 于二甲基甲酰胺 (75 ml) 内的溶液用 [O—(7—氮杂苯并三唑—1—基)—1, 1, 3, 3—四甲基六氟磷酸尿] (3.03 g) 和二异丙基乙基胺 (4.30 ml) 处理。此反应混合物于室温下搅拌 2 小时, 然后用水 (200 ml) 处理, 过滤。将白色固体悬浮于四氢呋喃 (100 ml) 内, 此混合物再用于水 (20 ml) 内的单水合氢氧化锂 (0.45 g) 处理。搅拌 45 分钟后, 将混合物浓缩除取四氢呋喃。所余水相用乙酸乙酯洗涤, 然后加盐酸 (1M) 酸化, 并用乙

酸乙酯萃取三次。合并的有机萃取物用盐洗涤，然后于硫酸镁上干燥，蒸发，制得标题化合物（2.24g），为白色固体，熔点 125–130°C（分解）。HPLC: $R_T=10.83$ 分钟（用乙腈与水的混合物 1: 4 至 4: 1 体积/体积梯度洗脱）。MS (-ve) $[M-1]^-$ 384。

参考例 2

(a) 3-(3,4-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯

将 3,4-二甲氧基-苄基胺（100 g）和丙烯酸乙酯（65 ml）于乙醇（2 L）和环己烷（1 L）内的混合物于室温下搅拌 20 小时，然后蒸发，制得标题化合物，为无色油状物（154 g）。MS: 268 $[MH]^+$ 。

(b) 以类似参考例 2 (a) 的方法，但用 1-(3-氨基丙-1-基)-咪唑，制得 3-(3-咪唑-1-基-丙-1-基氨基)-丙酸乙基酯。MS: 226 $[MH]^+$ 。

(c) 以类似参考例 2 (a) 的方法，但用 1-(3-氨基丙-1-基)-2-吡咯烷酮，制得 3-[3-(2-氧-吡咯烷-1-基)-丙-1-基氨基]-丙酸乙基酯。MS: 243 $[MH]^+$ 。

(d) 以类似参考例 2 (a) 的方法，但用 4-氨基丁酸乙基酯，制得 3-(3-羧基-丙-1-基氨基)-丙酸二乙基酯。

(e) 以类似参考例 2 (a) 的方法，但用 1-(2-氨基乙基)-2-吡咯烷酮，制得 3-[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙基氨基]-丙酸乙基酯。

(f) 以类似参考例 2 (a) 的方法, 但用 β -丙氨酸乙基酯, 制得 3-(2-羧基-1-基氨基)-丙酸二乙基酯。

(g) 以类似参考例 2 (a) 的方法, 但用 2, 3-二甲氧基-苄基胺, 制得 3-(2, 3-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯。

(h) 以类似参考例 2 (a) 的方法, 但用 3-苯基-丙-1-基胺, 制得 3-(3-苯基-丙-1-基氨基)-丙酸乙基酯。

(i) 以类似参考例 2 (a) 的方法, 但用 3-(叔丁氧基羰基氨基)丙-1-基胺 (根据 Muller, Dan; Zeltser, Irena; Bitan, Gal; Gilon, Chaim, J. Org. Chem. 1997, 62, 411-416 页所述方法制备), 制得 3-(3-叔丁氧基羰基氨基-丙-1-基氨基)-丙酸乙基酯。

参考例 3

([3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酰基)-氨基)乙酸

将搅拌的[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酸 (7.53 g, 参考例 5) 于二甲基甲酰胺 (15 ml) 和二氯甲烷 (150 ml) 混合物内的溶液用 1-(3-二甲基氨基丙-1-基)-3-乙基碳化二亚胺 (4.98 g) 处理, 再用 1-羟基苯并三唑 (3.57 g)、再用甘氨酸甲基乙酸盐 (3.01 g)、再用二异丙基乙基胺 (4.10 ml) 处理。于室温下搅拌 20 小时后, 此反应混合物用水 (100 ml) 稀释。有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (100 ml) 洗涤, 再用盐酸 (1M) 洗涤, 再用盐水洗涤, 然后于硫酸镁上干燥, 蒸发。残余物用石油醚研磨, 将所得奶色固体 (6.25g) 溶于四氢呋喃 (200 ml) 内。此溶液用水 (50 ml) 处理, 再用单水合氢氧化锂 (0.75

g) 处理。此混合物于室温下搅拌 4 小时, 然后真空下除去四氢呋喃。加盐酸 (12 M) 使水相酸化。所得固体用二乙醚洗涤, 然后干燥, 制得标题化合物 (5.76 g), 熔点 130—134°C (分解)。HPLC: $R_T=10.16$ 分钟 (用乙腈与水混合物 4: 1 至 1: 4 体积/体积梯度洗脱)。MS: 370 $[M-1]^-$ 。

参考例 4

(a) 3—{(3, 4—二甲氧基—苄基)—([3—甲氧基—4—(3—o—甲苯基氨基) 苯基]—乙酰基)—N—甲基氨基)—乙酰基[氨基]—丙酸乙基酯

将 ([3—甲氧基—4—(3—o—甲苯基氨基) 苯基]—乙酰基)—N—甲基氨基)—乙酸[18.4g, 参考例 1]和 3—(3, 4—二甲氧基—苄基氨基)—丙酸乙基酯[13.4g, 参考例 2 (a)]于二甲基甲酰胺 (400 ml) 内的溶液用 [O—(7—氮杂苯并三唑—1—基)—1, 1, 3, 3—四甲基六氟磷酸尿] (19.1 g) 和二异丙基乙基胺 (10.5 ml) 处理。于室温下搅拌 20 小时后, 将反应混合物蒸发至干。残余物用水 (800 ml) 处理, 再用盐酸 (175 ml, 1M) 处理, 此混合物用乙酸乙酯 (500 ml) 萃取二次。合并的有机萃取物用盐酸 (500 ml)、水 (400 ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (500 ml) 洗涤, 然后于硫酸镁上干燥。蒸发。残余油状物于二氧化硅上进行快速色谱分离, 用二氯甲烷和甲醇的混合物 (49: 1, 体积/体积) 洗脱, 制得标题化合物, 为淡褐色泡沫 (26.4 g), 熔点 97—105°C。

[元素分析: C, 63.4; H, 6.7; N, 8.7%。计算 $C_{34}H_{42}NO_8 \cdot 0.5H_2O$: C, 63.3; H, 6.8; N, 8.8%]。

(b) 以类似参考例 4 (a) 的方法, 但用 3-(3-羧基-丙-1-基氨基)-丙酸二乙基酯[参考例 2 (d)]代替 3-(3, 4-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯, 制得 3-[(3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基)-乙酰基]-N-甲基氨基)-乙酰基]- (3-羧基-丙-1-基)-氨基]-丙酸乙基酯。

(c) 以类似参考例 4 (a) 的方法, 但用 3-[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙基氨基)-丙酸乙基酯[参考例 2 (e)]代替 3-(3, 4-二甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯, 制得 3-[(3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基)-乙酰基]-N-甲基氨基)-乙酰基]-[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙基)-氨基]-丙酸乙基酯。

参考例 5

[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]乙酸

将[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]乙酸甲基酯 (19.43g, 参考例 6) 于甲醇 (195 ml) 内的悬浮液用氢氧化钠溶液 (65 ml, 1M) 处理, 此混合物于回流下加热 1 小时, 得澄清溶液。将此反应混合物冷至室温下, 然后过滤。滤液用水稀释至 390 ml, 然后加热至 50℃, 加盐酸 (80 ml, 1N) 酸化至 pH 为 1, 用时一小时。所得悬浮液于 50℃搅拌 30 分钟, 然后任其冷至室温下, 过滤。固体用水 (200 ml) 洗涤二次, 干燥, 制得标题化合物 (15.72 g), 为白色固体, 熔点 179-181℃ (分解)。

参考例 6

[3-甲氧基-4-(3-o-甲苯基脲基)苯基]-乙酸基酯

将叔丁醇钾（1.44 kg）于二甲基甲酰胺（6.6 L）内的悬浮液冷至 -5°C 至 -10°C ，用2-硝基茴香醚（690g）和二氯乙酸甲酯（915g）的混合物处理4小时，此期间维持温度低于 -5°C 。然后此反应混合物用乙酸（770 ml）处理，再用水（6.6 L）处理，然后用叔丁基甲基醚（5.5 L）萃取三次。合并的萃取物用水（5.5 L）洗涤，再用饱和碳酸氢钠溶液（5.5 L）、饱和盐水（5.5 L）洗涤，然后于硫酸镁上干燥，得 α -氯-3-甲氧基-4-硝基苯基乙酸甲酯溶液。将此溶液减压浓缩至半量，然后用四氢呋喃（2 L）处理，再用三乙基胺（751 ml）处理，再用10%钯/碳（58.4 g）于50 psi氢压和 50°C 下氢化混合物8小时。将混合物冷却至室温并过滤。将此滤液于硫酸镁上干燥，得4-氨基-3-甲氧基苯基乙酸甲酯溶液，将此溶液加热至回流，然后用o-甲基苯基异氰酸酯（598.5 g）处理30分钟。再于回流下加热3小时后，此期间有固体沉积，将混合物冷至室温下。收取固体，用叔丁基甲基醚（4 L）洗涤，然后于 60°C 真空炉内干燥，制得标题化合物（764.8g），为白色固体，熔点 $167-168^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 7

(a) 3-(3-乙氧基-4-甲氧基-苄基氨基)-丙酸乙基酯

将 β -丙氨酸乙基酯盐酸盐（1.6g）、3-乙氧基-4-甲氧基苯甲醛（1.8g）、氰基硼氢化钠（0.42g）和粉状 $3\text{\AA}$ 分子筛（2.5g）于乙醇（25 ml）内的混合物于室温下搅拌24小时。再加另一整数份氰基硼氢化钠（0.42 g），于室温下再搅拌24小时。将反应混合物过滤，蒸发滤液。残余物用乙酸乙酯（100 ml）处理，此溶液用10%碳酸钾水溶液（50 ml）洗涤，再用水（25 ml）洗涤二次，再用盐水（25 ml）洗涤，然后于硫酸镁上干燥，蒸发。残余油状物于二氧化硅上进行快

速色谱分离，用二氯甲烷和甲醇的混合物（95：5，体积/体积）洗脱，制得标题化合物，为无色油状物（1.1g）。

（b）以类似参考例 7（a）的方法，但用 3，4-二乙氧基-苯甲醛，制得 3-（3，4-二乙氧基-苄基氨基）-丙酸乙基酯。

（c）以类似参考例 7（a）的方法，但用 4-苄基氧基-3-甲氧基-苯甲醛，制得 3-（4-苄基氧基-3-甲氧基-苄基氨基）-丙酸乙基酯。

（d）以类似参考例 7（a）的方法，但用 1，4-苯并二恶烷-6-羧甲醛，制得 3-〔（1，4-苯并二恶烷-6-基）-甲基氨基）-丙酸乙基酯。

体外和体内试验方法

1、各化合物对 VLA4 依赖性细胞粘连于纤联蛋白和 VCAM 上的抑制效果

1.1 RAMOS 细胞的代谢标记

RAMOS 细胞（pre-B 细胞系，得自 ECACC，Porton Down, UK）在加有 5%胎牛血清（FCS，Gibco, UK）的 RPMI 培养基（Gibco, UK）内培养。鉴定前，将细胞以 0.5×10^6 细胞/ml RPMI 的浓度悬浮，并以 $400 \mu\text{Ci}/100 \text{ ml}$ 的 $[^3\text{H}]$ -甲硫氨酸（Amersham, UK）于 37°C 下标记 8 小时。

1.2 粘连鉴定用 96 孔板制备

用 $50\ \mu\text{l}$ /孔 $3\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 人可溶性 VCAM-1 (R&D Systems Ltd, UK) 或 $28.8\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 人组织纤连蛋白 (Sigma, UK) 涂覆 Cytostar 板 (Amersham, UK)。于对照的非特异结合孔内使用 $50\ \text{ml}$ 磷酸盐缓冲的食盐水。然后使板于 25°C 的培养箱内干燥过夜。第二天, 用加有 1% BSA (Sigma, UK) 的 $200\ \text{ml}$ Pucks 缓冲液 (Gibco, UK) 将板封闭。将板于室温下在暗处放置 2 小时。然后除去封闭缓冲液, 将板倒转, 轻轻用纸吸干。于板的适宜的对照试验结合和非特异性结合鉴定孔内加 $50\ \text{ml}$ /孔 3.6% 加有 $5\ \text{mM}$ 氯化锰的 Pucks 缓冲液内的二甲基亚砷 (致活整联蛋白受体, Sigma, UK) 和 0.2% BSA (Sigma, UK)。于试验孔内加 $50\ \mu\text{l}$ /孔以 3.6% 加有 $5\ \text{mM}$ 氯化锰并在 Pucks 缓冲液内的二甲基亚砷稀释至适宜浓度的试验化合物。

将代谢标记的细胞以 4×10^6 细胞/ ml 的浓度悬浮于 Pucks 缓冲液内, 此缓冲液内加有如上所述的氯化锰和 BSA。所有板孔内都加 $50\ \mu\text{l}$ /孔于 Pucks 缓冲液内的 1.8% 二甲基亚砷和添加物内的细胞。

以 VCAM-1 或纤连蛋白涂覆的板也作同样处理, 测定化合物对细胞结合于二种基质上的抑制数据。

1.3 鉴定和数据分析的完成

将在对照物或试验化合物孔内包含细胞的板于室温下在暗处培养 1 小时。

然后将板置于 Wallac Microbeta 闪烁计数器 (Wallac, UK) 上计数, 所得数据以 Microsoft Excel (Microsoft, US) 处理。数据是以 IC₅₀ 表示, 即抑制 50% 对照结合的浓度。百分结合以如下等式计算:

$$\{[(C_{TB}-C_{NB})-(C_I-C_{NS})]/(C_{TB}-C_{NS})\}\times 100=\% \text{结合}$$

其中 C_{TB} 是结合于无抑制剂的以纤联蛋白（或 VCAM-1）涂覆的孔上的计数， C_{NS} 是无基质的孔上的计数，而 C_I 是含细胞粘连抑制剂的孔上的计数。

本发明化合物数据是以抑制细胞粘连于纤联蛋白和 VCAM-1 上的 IC_{50} 表示。

本发明化合物数据是以抑制细胞粘连于纤联蛋白和 VCAM-1 的 IC_{50} 表示。本发明特定化合物以 IC_{50} 为 $1.0\ \mu\text{mol}$ 至 0.01nmol 抑制细胞粘连于纤联蛋白和 VCAM-1 上。本发明特别优选的化合物以 IC_{50} 为 100nmol 至 0.01nmol 抑制细胞粘连于纤联蛋白和 VCAM-1 上。

2、于鼠（mouse）和小鼠（rat）中对抗原引起的呼吸道发炎的抑制

2.1 动物的致敏

将小鼠（Brown Norway, Harland Olac, UK）于第 0、12 和 21 天以卵白蛋白（ $100\ \mu\text{g}$ ，腹腔内给药[i.p.]，Sigma, UK）与氢氧化铝佐剂（ 100mg ，i.p., Sigma, UK）一起于生理食盐水（ 1ml ，i.p.）给药进行致敏。

此外，将鼠（C57）于第 0 和 12 天以卵白蛋白（ $10\ \mu\text{g}$ ，i.p.）与氢氧化铝佐剂（ 20mg ，i.p.）一起于生理食盐水（ 0.2ml ，i.p.）给药进行致敏。

2.2 抗原激发

于第 28—38 天中间的任一天激发小鼠，而鼠是于第 20—30 天中间的任一天激发。

将动物曝露于以超声喷雾器（de Vilbiss Ultraneb, US）喷入卵白蛋

白（10 g/L）的暴露室内 30 分钟（小鼠）或 1 小时（鼠），激发这些动物。

2.3 治疗方案

在抗原激发之前或之后，需要时对动物进行治疗。可将本发明的水溶性化合物溶于水（供经口[p.o.]给药）或生理食盐水（供气管内[i.t.]给药）内。0.5%甲基纤维素/0.2%多乙氧基醚 80 的水溶液（供经口[p.o.]给药，都得自于 Merck UK Ltd., UK）或生理食盐水（供气管内[i.t.]给药）中研磨和超声处理固体，由此将本发明化合物制成悬浮液。剂量体积是：小鼠 1 ml/kg，经口，或 0.5 ml/kg，经气管；鼠，10 ml/kg，经口，或 1 ml/kg，经气管。

2.4 呼吸道发炎的评估

激发后 24 小时（小鼠）或 48—72 小时（鼠）评估肺内的细胞累积。用戊巴比妥钠（200 ml/kg, i.p., Pasteur Merieux, France）使动物麻醉，然后立即作气管导流。通过支气管肺泡冲洗（BAL）收取呼吸道腔内的细胞或以酶（胶原酶，Sigma, UK）解凝集由肺组织收取细胞，其法如下。

用含 10%胎牛血清（FCS, Serotec Ltd., UK）的 2 整数份（各 10 ml/kg）RPMI 1640 培养基（Gibco, UK）冲洗呼吸道完成 BAL。集中收取到的 BAL 等份，如下计数细胞。

BAL 后，立即用 RPMI 1640/FCS 冲洗肺脉管系统取出血中的细胞。取出肺叶，切成 0.5 毫米的块。将同源肺组织样品（小鼠：400mg；鼠 150mg）于有胶原酶的 RPMI 1640/FCS 内培养（20 单位/ml 2 小时，然后 60 单位/ml 1 小时，37℃），由组织中解凝集出细胞。收取的细胞

用 RPMI1640/FCS 洗涤。

以自动细胞计数器 (Cobas Argos, US) 计算由呼吸道和肺组织中收取到的总白细胞。以光显微镜观察用 Wright-Giemza 染色 (Sigma, UK) 染色的细胞区别出嗜曙红细胞、中性白细胞和单核白细胞的百分比。用抗 CD2 (计数总 T 细胞用的泛 T 细胞标计物)、CD4、CD8 和 CD25 (活化 T 细胞的标计物) 的带氟标记的 (fluophore-labelled) 抗体作流动细胞计数, 由此计算 T 细胞。所有抗体都是由 Serotec Ltd., UK 供应。

2.5 数据分析

细胞数据以未激发的、激发的和以载体处理的、及激发的并以化合物治疗的各组的平均数表示, 包括平均数的标准误差。各治疗组之间的差异的统计学分析是用 Mann-Whitney 检验作单向双数评估。P < 0.05 时无统计上的显著性。本发明抑制剂导致 BAL 和呼吸道组织内嗜曙红细胞和淋巴细胞在统计学上显著性的减少。本发明抑制剂以 100 mg 至 0.01 mg/kg 剂量使用时, 导致 BAL 和呼吸道组织内嗜曙红细胞和淋巴细胞在统计学上显著性的减少。

3、于过敏羊中抗原引起的呼吸道敏感的抑制

此实验基本上是根据 W.M.Abraham 等于 J. Clin. Invest. (1994) Vol 93, 776-787 所述方法完成。此实验使用过敏羊, 此羊过去显示对以 *Ascaris suum* 抗原吸入激发发展成早期和晚期反应。本发明抑制剂是以喷雾剂给药于羊, 在以 1 mg/kg 剂量使用时, 对 *Ascaris suum* 引起的呼吸道反应之减少有统计学上的显著性。