



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110214137 A

(43)申请公布日 2019.09.06

(21)申请号 201780082125.5

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(22)申请日 2017.11.07

代理人 郭杰

(30)优先权数据

(51)Int.Cl.

62/418,842 2016.11.08 US

C07D 401/14(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 471/04(2006.01)

2019.07.03

C07D 498/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/404(2006.01)

PCT/US2017/060386 2017.11.07

A61P 35/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/089357 EN 2018.05.17

(71)申请人 百时美施贵宝公司

权利要求书18页 说明书221页

地址 美国新泽西州

(72)发明人 叶向阳 C·L·莫拉莱斯

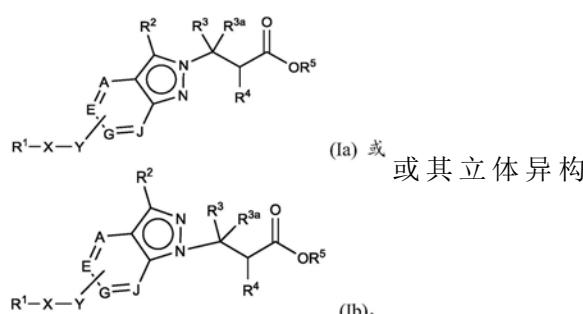
M·A·哈根斯 E·穆尔

(54)发明名称

作为 $\alpha_V$ 整联蛋白拮抗剂的吲唑衍生物

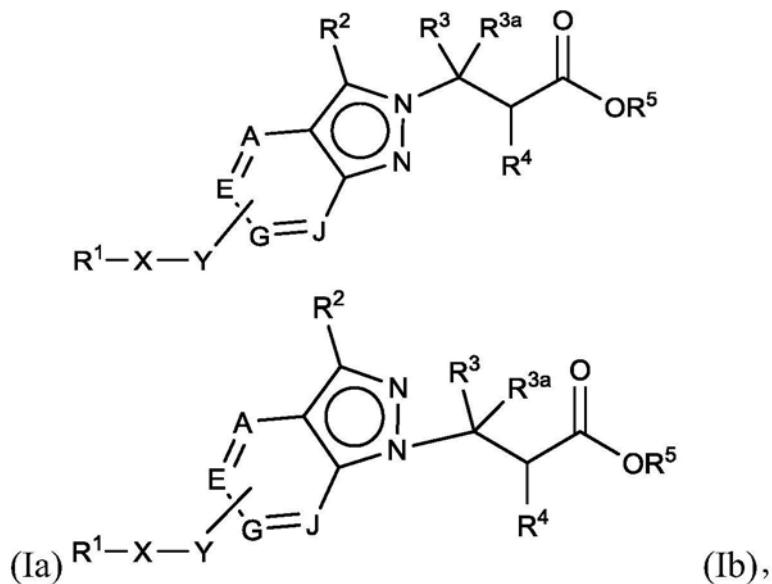
(57)摘要

本发明提供了式(Ia)或(Ib)的化合物：



体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂化物，其中所有的变量如本文中所定义。这些化合物是含 $\alpha_V$ 的整联蛋白的拮抗剂。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物，以及通过使用所述化合物和药物组合物治疗与含 $\alpha_V$ 的整联蛋白的调节异常相关的疾病、障碍或病症如病理性纤维化、移植排斥、癌症、骨质疏松症和炎性障碍的方法。

#### 1. 一种式 (Ia) 或 (Ib) 的化合物:



其中：

A、E、G和J独立地是N、C或CH，条件是A、E、G和J中的至少一个是与Y附接的C；

L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>各自独立地是C<sub>1-4</sub>亚烷基；

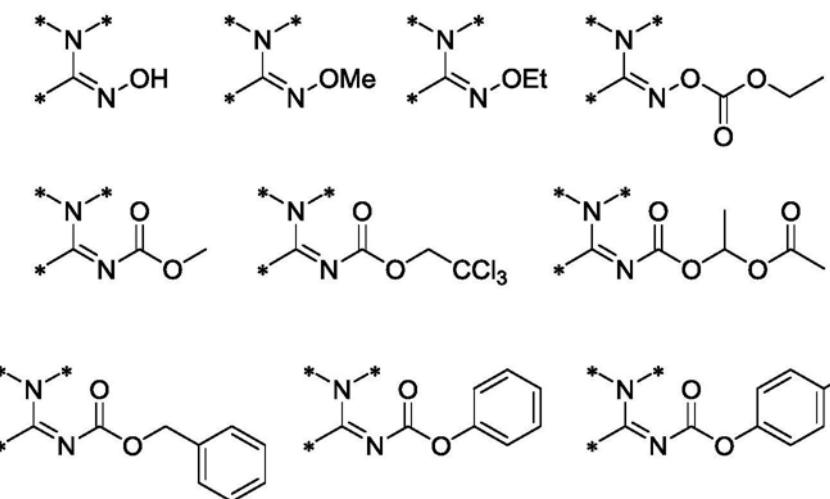
X是被0个、1个或2个R<sup>8a</sup>取代的C<sub>1-4</sub>亚烷基；

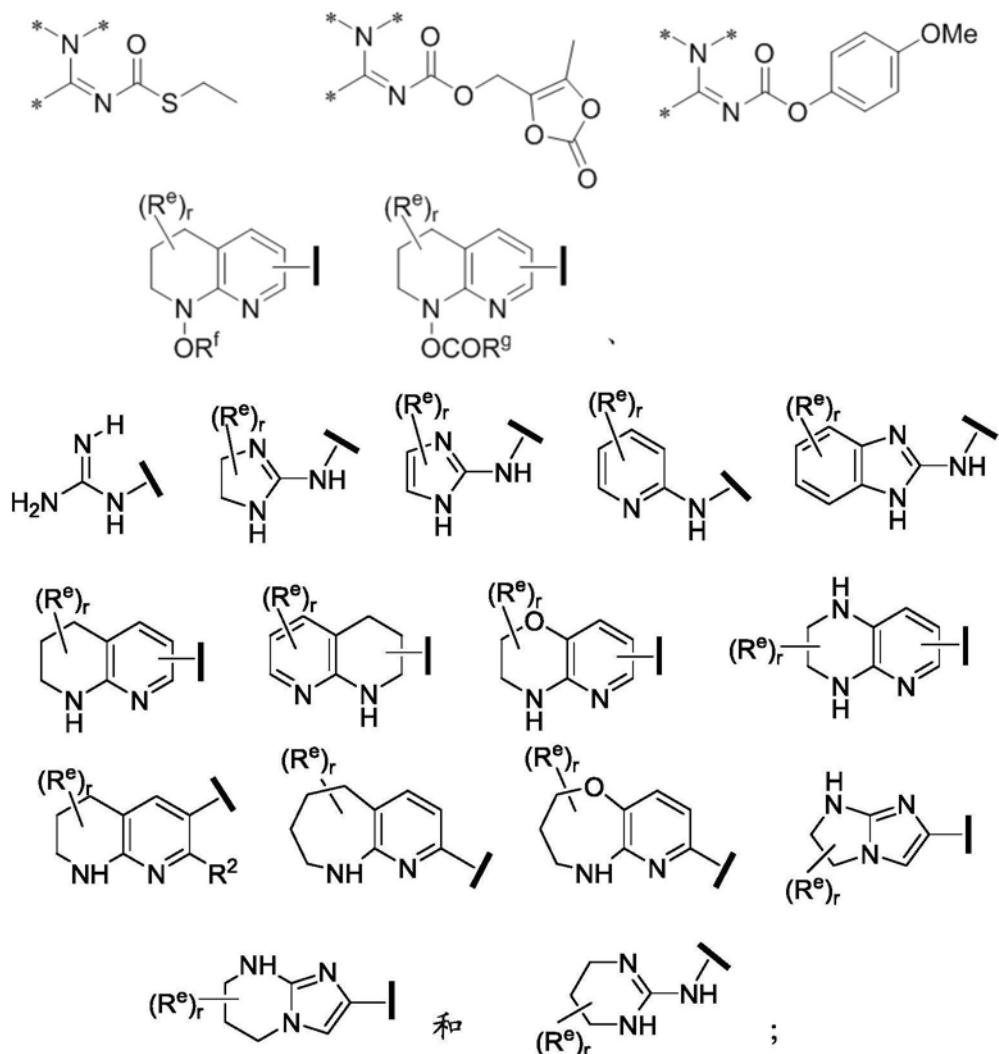
Y是共价键、O、S、NH、-O-(C<sub>1-3</sub>亚烷基)-、-S-(C<sub>1-3</sub>亚烷基)-或-NH-(C<sub>1-3</sub>亚烷基)-，其中所述C<sub>1-3</sub>亚烷基各自独立地被0个、1个或2个R<sup>8b</sup>取代；

$m$ 是1或2的整数；

r是0、1、2或3的整数；

R<sup>1</sup>是选自以下的精氨酸模拟部分





其中每个精氨酸模拟物部分中的一个星号是与X的附接点，并且其他两个星号是氢；

R<sup>2</sup>是氢、卤代或C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>3</sup>是氢、C<sub>1-6</sub>烷基、3元至10元碳环基、碳环基烷基、6元至10元芳基、芳基烷基、3元至14元杂环基、杂环基烷基、5元至14元杂芳基或杂芳基烷基，其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被0个、1个、2个或3个R<sup>6</sup>取代；

R<sup>3a</sup>是氢；

或者R<sup>3a</sup>和R<sup>3</sup>与它们所附接的原子一起形成3元至6元碳环或杂环的环，其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤代、氰基、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰胺基、氨基甲酸酯和磺酰胺；

R<sup>4</sup>是氢、C<sub>1-6</sub>烷基、3元至10元碳环基、碳环基烷基、3元至10元杂环基、杂环基烷基、6元至10元芳基、芳基烷基、5元至14元杂芳基、杂芳基烷基、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NHC(O)OR<sup>a</sup>、-NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NHC(O)R<sup>7</sup>、-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OC(O)R<sup>7</sup>、-NHS(O)<sub>m</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-NHS(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>；其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被0个、1个、2个或3个R<sup>9</sup>取代；

R<sup>5</sup>是氢、R<sup>5a</sup>或选自以下的结构部分



R<sup>5a</sup>和R<sup>5b</sup>各自独立地是C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、苄基或5元至7元杂环基；其中所述烷基、苯基和杂环基各自独立地被0个至3个R<sup>5d</sup>取代；

R<sup>5c</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基或5元至7元碳环基；其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、苯基和杂环基各自独立地被0个至3个R<sup>5d</sup>取代；并且

R<sup>5d</sup>在每次出现时独立地是卤代、OH、烷氧基、氧代或烷基；或者可替代地，两个相邻的R<sup>5d</sup>与它们所附接的原子一起形成碳环基部分；

R<sup>6</sup>是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、硝基、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代氨基烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基羰基、6元至10元芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、5元至10元杂芳基、3元至6元碳环基或3元至7元杂环基；其中所述烷基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被0个、1个或2个R<sup>10</sup>取代；

R<sup>7</sup>各自独立地是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>氨基烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、6元至10元芳基、芳基烷基、5元至10元杂芳基、环烷基或杂环烷基；其中所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被0个、1个、2个或3个R<sup>11</sup>取代；

R<sup>8a</sup>和R<sup>8b</sup>在每次出现时独立地是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基或卤代烷氧基；

R<sup>9</sup>各自独立地是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、硝基、C<sub>1-6</sub>烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代氨基烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基羰基、6元至10元芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、5元至10元杂芳基、3元至6元碳环基或3元至7元杂环基；其中所述烷基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被0个、1个或2个R<sup>13</sup>取代；

R<sup>10</sup>是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰胺基、氨基甲酸酯或磺酰胺；

R<sup>11</sup>在每次出现时独立地是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基或卤代烷氧基；R<sup>12</sup>是-N(R<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基或C<sub>1-6</sub>氨基烷基；

R<sup>13</sup>是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰胺基、氨基甲酸酯或磺酰胺；

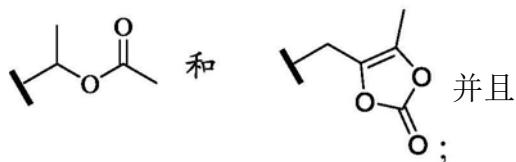
R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>在每次出现时独立地是氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、6元至10元芳基、5元至10元杂芳基、环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基或烷氧基烷基；或者可替代地，R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>与它们所附接的原子一起形成3元或8元碳环或杂环的环；其中所述芳基和杂芳基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤代、氰基、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰胺基、氨基甲酸酯和磺酰胺；并且所述碳环基和杂环基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰胺基、氨基甲酸酯和磺酰

胺；

$R^e$ 是OH、氨基、酰胺基、氨基甲酸酯、磺酰胺、C<sub>1-4</sub>烷基、卤代、C<sub>1-4</sub>卤代烷基或C<sub>3-6</sub>环烷基；

$R^f$ 是H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或C(0)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；

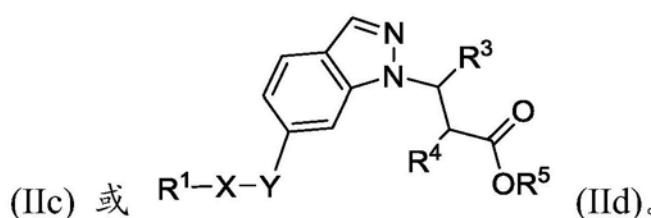
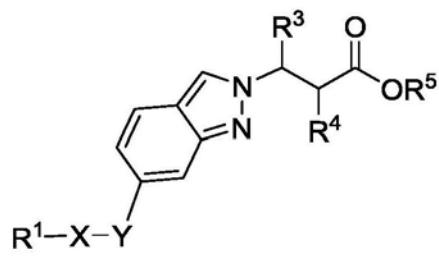
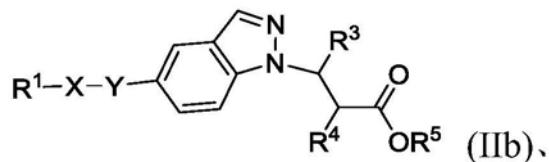
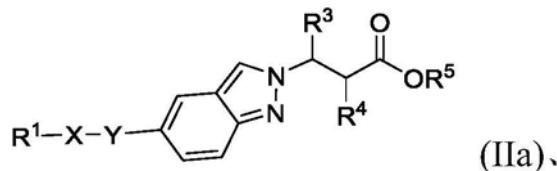
$R^g$ 选自CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>、苯基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、苄基、



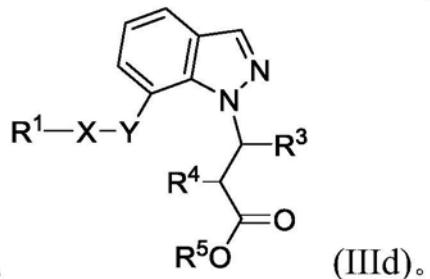
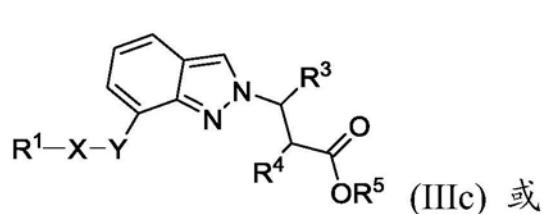
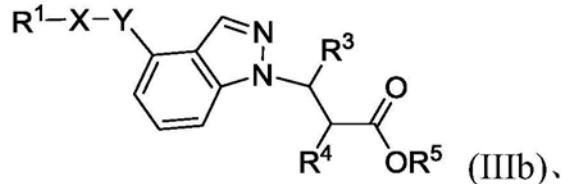
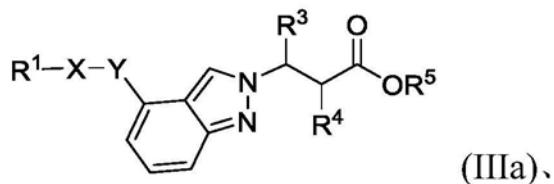
$R^x$ 和 $R^y$ 各自独立地是氢或C<sub>1-6</sub>烷基；

或其药学上可接受的盐。

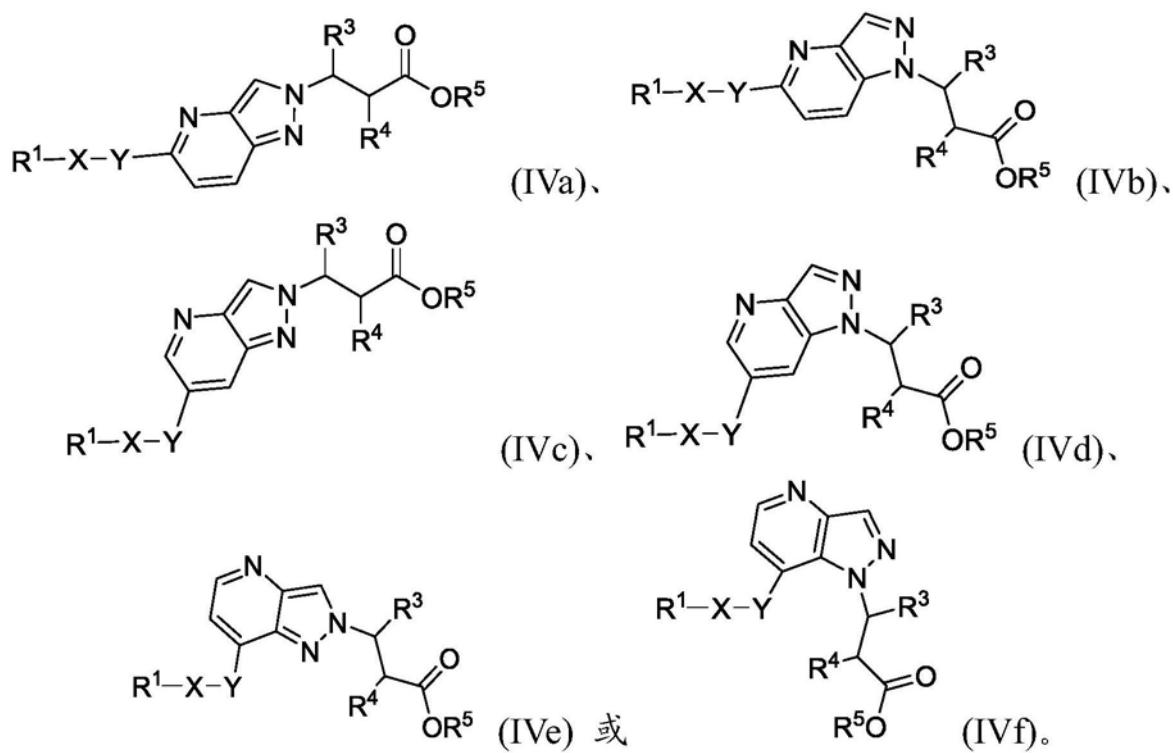
2. 权利要求1的化合物，其中所述式(Ia)或(Ib)的化合物由结构式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IId)表示：



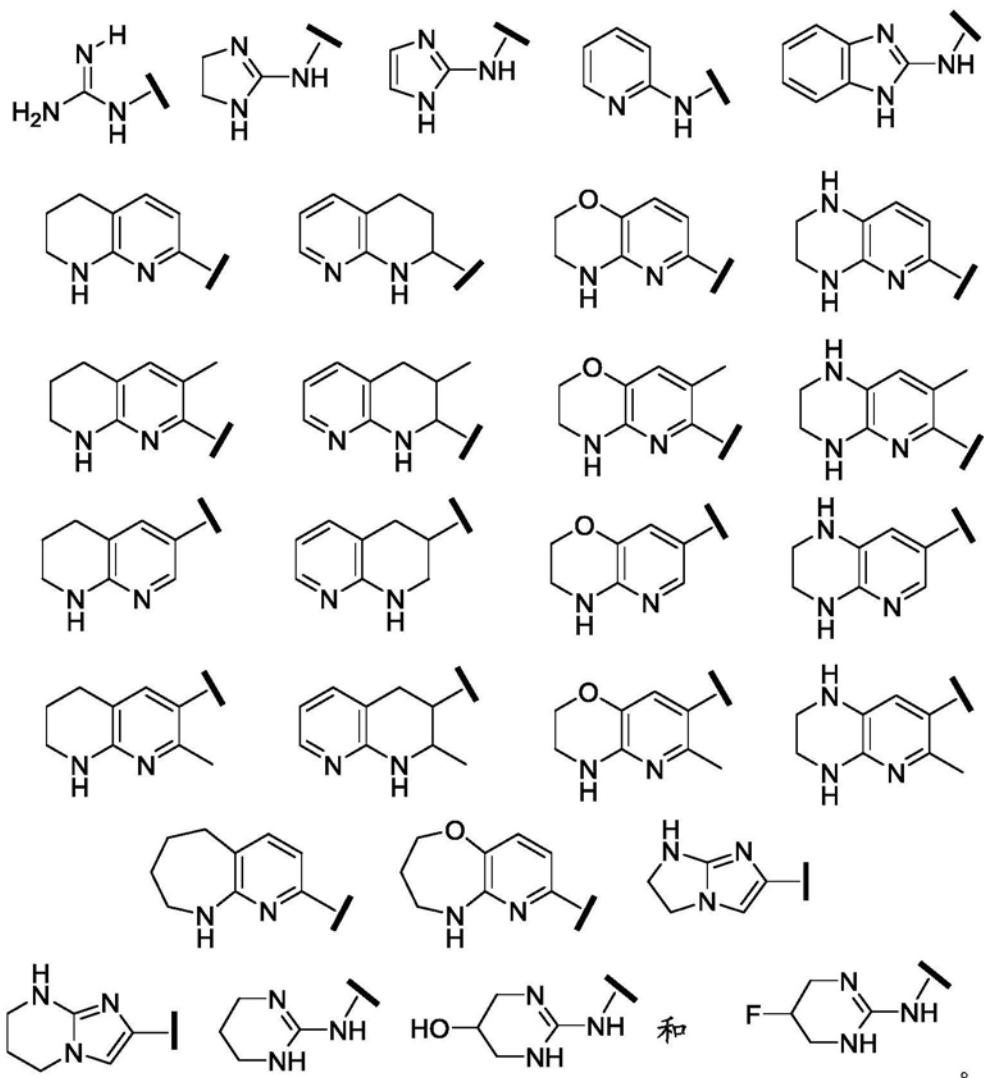
3. 权利要求1的化合物，其中所述式(Ia)或(Ib)的化合物由结构式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIIId)表示：



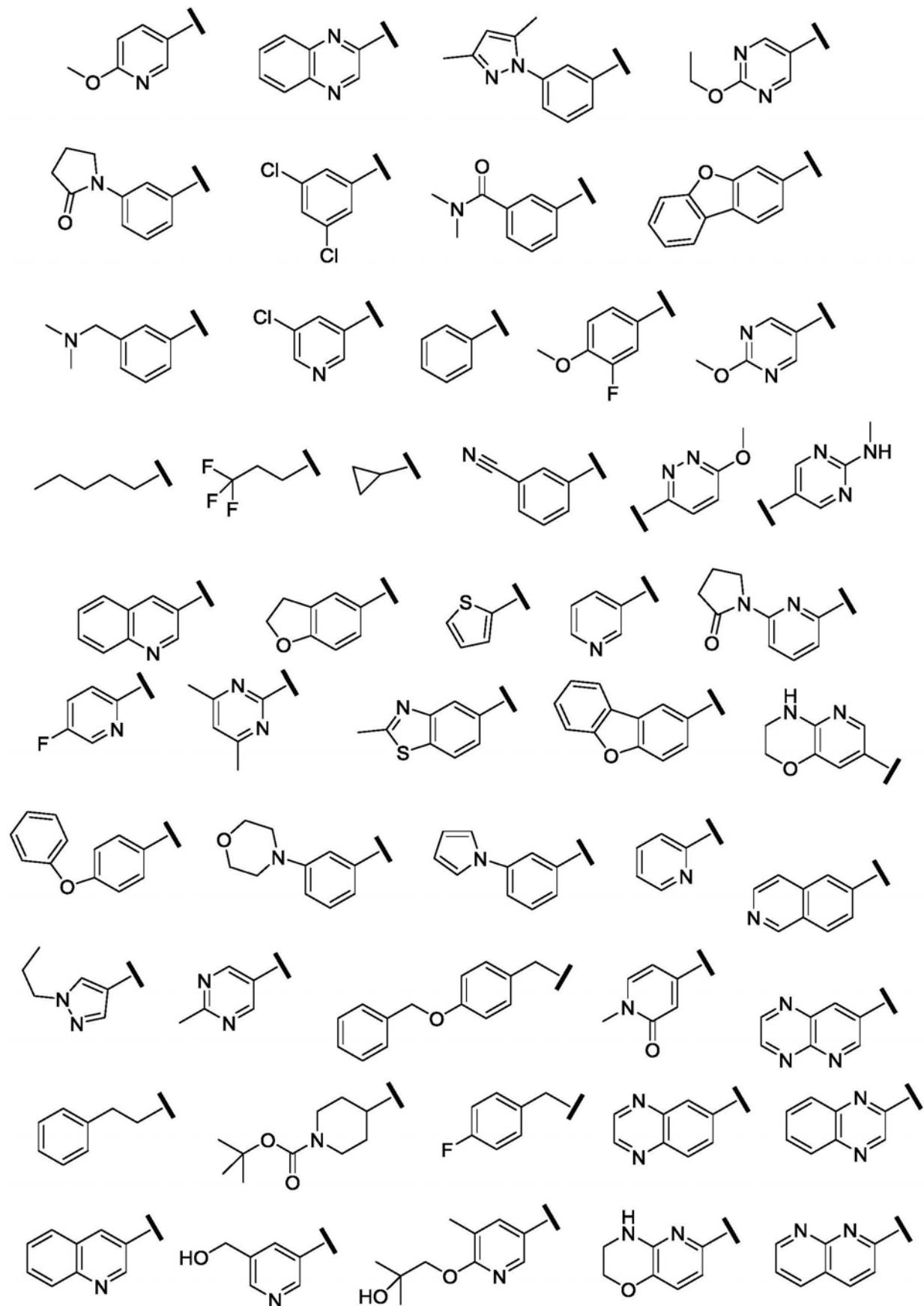
4. 权利要求1的化合物，其中所述式(Ia)或(Ib)的化合物由结构式(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)或(IVf)表示：

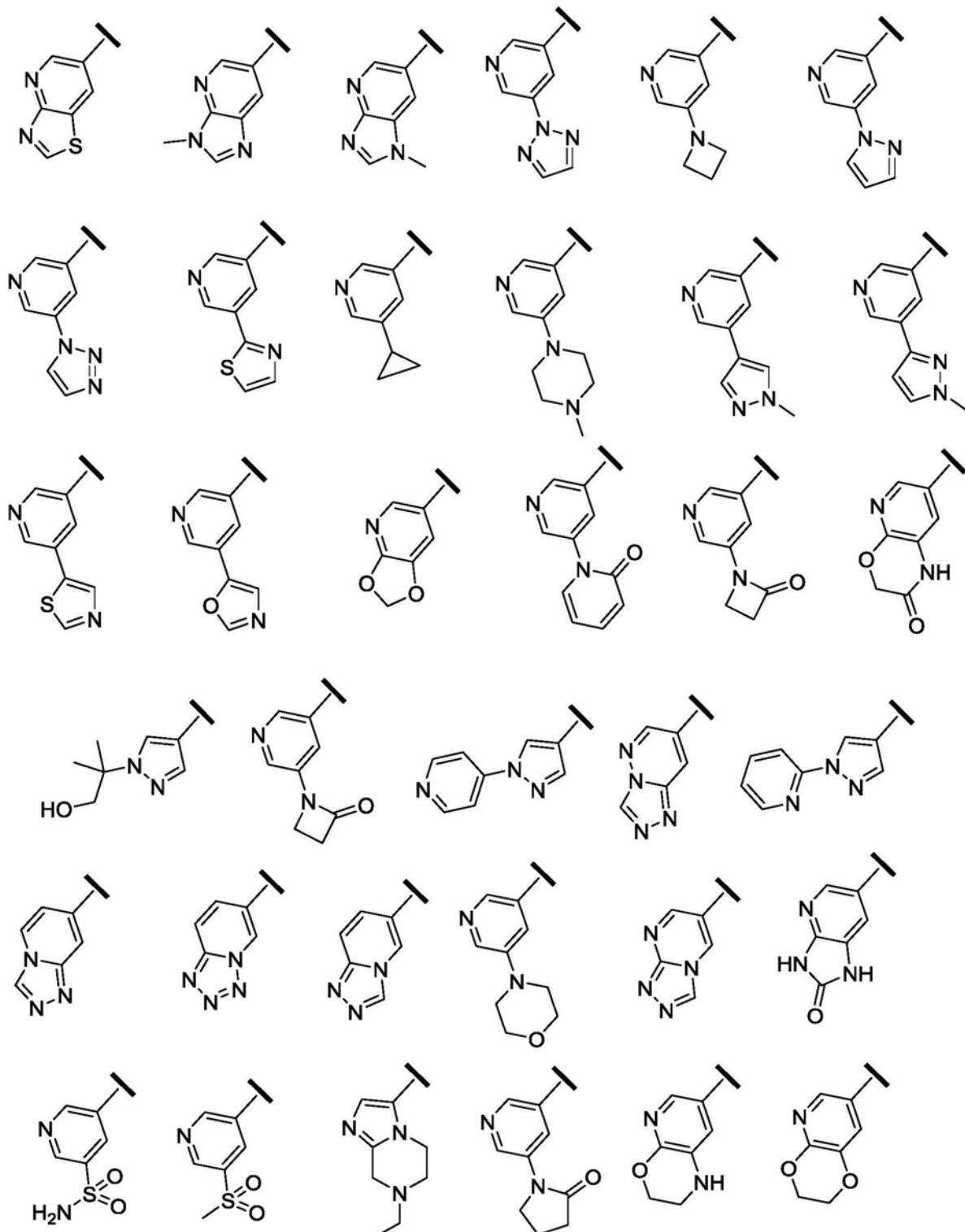


5. 权利要求1的化合物,其中R<sup>1</sup>选自

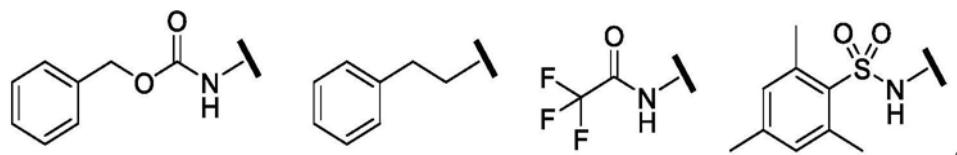


6. 权利要求1的化合物,其中R<sup>3a</sup>是氢;并且R<sup>3</sup>是氢或选自以下的结构部分

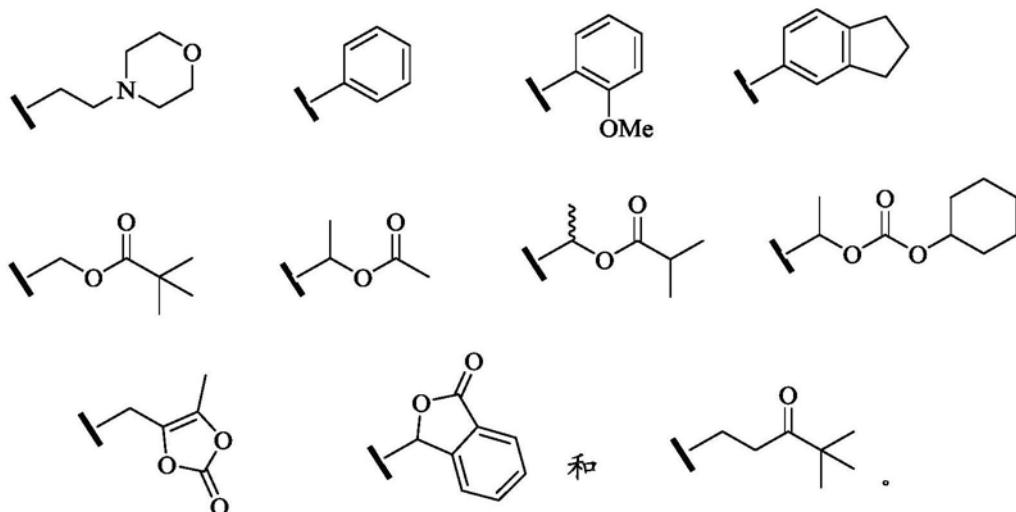




7. 权利要求1的化合物,其中R<sup>4</sup>是氢或选自以下的结构部分



8. 权利要求1的化合物,其中R<sup>5</sup>是H或R<sup>5a</sup>;并且R<sup>5a</sup>是甲基、乙基、异丙基、正丁基、异戊基或选自以下的结构部分



9. 权利要求1的化合物,其中X是C<sub>1-4</sub>亚烷基;并且Y是共价键或0。

10. 权利要求1的化合物,其选自:

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

(S)-2-(((苄基氨基)羰基)氨基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-2H-吲唑-2-基)丙酸;

3-苯基-3-(5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-2H-吲唑-2-基)丙酸;

(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-2H-吲唑-2-基)丙酸;

(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6((2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基)甲基)-2H-吲唑-2-基)丙酸;

(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-2H-吲唑-2-基)丙酸;

(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-(2-(2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基)乙基)-2H-吲唑-2-基)丙酸;

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)丙酸;

3-(5-(2-((4,5-二氢咪唑-2-基)氨基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙酸;

3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-2-((2,4,6-三甲基苯基)磺酰胺基)丙酸;

2-(((苄基氨基)羰基)氨基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-

吲唑-1-基)丙酸；

3-(喹喔啉-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(R)-3-(喹喔啉-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(S)-3-(喹喔啉-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(3,5-二氯苯基)-3-(4-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(喹喔啉-2-基)-3-(4-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(3,5-二氯苯基)-3-(5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(喹喔啉-2-基)-3-(5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-3-(5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(二苯并[b,d]呋喃-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(喹喔啉-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(3,5-二氯苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-3-(4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(二苯并[b,d]呋喃-3-基)-3-(4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

6,6,6-三氟-3-(4-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吲唑-1-基)己酸；

3-(3,5-二氯苯基)-3-(4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(喹喔啉-2-基)-3-(4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲

唑-1-基)丙酸;

3-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

(S)-2-(((苄基氨基)羰基)氨基)-3-(5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

(R)-3-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

(S)-3-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

2-(((苄基氨基)羰基)氨基)-3-(4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

(R)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(5-氯吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(3,5-二氯苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-环丙基-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)辛酸;

3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(喹啉-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸(48);

3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-3-(噻吩-2-基)丙酸;

3-(吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(3-氰基苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(5-氟吡啶-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(二苯并[b,d]呋喃-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲

唑-1-基)丙酸;

3-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(4-苯氧基苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(3-吗啉代苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(吡啶-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(1-丙基吡唑-4-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-2H-吲唑-2-基)丙酸;

(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-2H-吲唑-2-基)丙酸;

3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-2H-吲唑-2-基)丙酸;

3-(3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

4-(4-(苄基氧基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丁酸;

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(3-甲基-5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

(3S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-(2-(1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-2H-吲唑-2-基)丙酸;

4-苯基-2-((5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)甲基)丁酸;

3-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(吡啶-4-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

2-(1-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)环丙基)乙酸；

3-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

4-(4-氟苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丁酸；

3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(喹喔啉-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(S)-3-(喹啉-3-基)-3-(6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-2H-吲唑-2-基)丙酸；

(S)-3-(6-((2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基)甲基)-2H-吲唑-2-基)-3-(喹啉-3-基)丙酸；

(3S)-3-(喹啉-3-基)-3-(6-(2-(1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-2H-吲唑-2-基)丙酸；

(S)-3-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(R)-3-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(S)-3-(喹啉-3-基)-3-(6-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-2H-吲唑-2-基)丙酸；

(3S)-3-(喹啉-3-基)-3-(6-(3-(1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-2H-吲唑-2-基)丙酸；

3-(5-(羟基甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(异喹啉-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(1,8-萘啶-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(S)-2-(((苄基氨基)羧基)氨基)-3-(5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)甲氧基)-2H-吲唑-2-基)丙酸；

(R)-3-(5-(羟基甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(S)-3-(5-(羟基甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(1,8-萘啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；  
3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(S)-3-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(R)-3-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；  
3-(2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-7-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；  
3-(2-(甲基氨基)嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)丙酸；

3-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

唑-1-基)丙酸;

3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

(S)-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-(6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-2H-吲唑-2-基)丙酸;

3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(5-(噁唑-5-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(7-乙基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

叔氧基羰基)氨基)甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(5-吗啉代吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

(R)-3-(吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

(S)-3-(吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(5-(氨基甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-([1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(5-(1,3-二氧化环-2-基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸;

3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(R)-3-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(S)-3-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(6-吗啉代吡嗪-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(R)-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(S)-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(R)-3-(5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(S)-3-(5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(5-(吗啉-4-羧基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

3-(5-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙

氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

3-(5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

3-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

3-(5-(氮杂环丁烷-1-羰基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

3-(5-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

(S)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

(R)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)己酸；

3-(5-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

3-环己基-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

(R)-3-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

(S)-3-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

3-(5-(((甲氧基羰基)氨基)甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

(R)-3-(5-(((甲氧基羰基)氨基)甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

(S)-3-(5-(((甲氧基羰基)氨基)甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

3-(5-(甲基磺酰胺基甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

3-(5-(乙酰胺基甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸；

3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基)丙酸；

4-((6-(2-羧基-1-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)乙基)吡嗪-2-基)氨基)丁酸；

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(R)-3-(5-(2-((R)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丙酸；

(S)-3-(5-(2-((R)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丙酸；

(R)-3-(5-(2-((S)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丙酸；

(S)-3-(5-(2-((S)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丙酸；

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-6-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸；

(S)-3-(5-(2-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙酸；以及

(R)-3-(5-(2-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙酸；

或其药学上可接受的盐。

11.一种药物组合物，其包含权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐以及载体。

12.一种治疗选自病理性纤维化、移植排斥、癌症、骨质疏松症或炎性障碍的疾病、障碍或病症的方法，其包括向有需要的患者给予治疗有效量的权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐。

13.权利要求12的方法，其中所述病理性纤维化是肺、肝、肾、心脏、皮肤、眼或胰腺纤维化。

14.权利要求12的方法，其中所述疾病、障碍或病症是特发性肺纤维化(IPF)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、慢性肾脏疾病、糖尿病性肾脏疾病和系统性硬化症。

15.权利要求12的方法，其中所述癌症是膀胱、血液、骨骼、脑、乳腺、中枢神经系统、子宫颈、结肠、子宫内膜、食管、胆囊、生殖器、泌尿生殖道、头、肾、喉、肝、肺、肌肉组织、颈、口或鼻黏膜、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤、脾、小肠、大肠、胃、睾丸或甲状腺的癌症。

## 作为 $\alpha_V$ 整联蛋白拮抗剂的吗啉衍生物

### 相关申请的交叉引用

本申请要求2016年11月8日提交的美国临时申请序列号62/418,842的优先权，将其通过引用并入本文。

### 技术领域

本发明涉及作为 $\alpha_V$ 整联蛋白拮抗剂的经取代的唑酰胺和胺、包含此类化合物的药物组合物，并且涉及其在疗法(特别是治疗或预防在人类中显示 $\alpha_V$ 整联蛋白拮抗剂的疾病、障碍和病症)中的用途。

### 背景技术

整联蛋白属于参与细胞与各种细胞外基质蛋白的粘附、细胞-细胞相互作用、细胞迁移、增殖、存活，并参与维持组织完整性的 $\alpha/\beta$ 异二聚体跨膜蛋白的大家族(Barczyk等人Cell and Tissue Research 2010, 339, 269; Srichai, M.B.; Zent, R.于Cell-Extracellular Matrix Interactions in Cancer, 2010)。在哺乳动物中，存在24种 $\alpha/\beta$ 整联蛋白异二聚体，它们已知来自18种 $\alpha$ 和8种 $\beta$ 亚基的各种组合。转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )在驱动作为纤维化、细胞生长和自身免疫性疾病的基础的许多病理过程中具有重要作用。阿尔法V( $\alpha_V$ )整联蛋白(包括 $\alpha_V\beta_1$ 、 $\alpha_V\beta_3$ 、 $\alpha_V\beta_5$ 、 $\alpha_V\beta_6$ 和 $\alpha_V\beta_8$ )参与导致潜伏的TGF- $\beta$ 转化为活性形式的关键途径(Henderson, N.C.; Sheppard, D. Biochim. Biophys. Acta 2013, 1832, 891)。因此，对这种 $\alpha_V$ 整联蛋白介导的潜伏TGF- $\beta$ 活化的拮抗作用为干预TGF- $\beta$ 驱动的病理状态提供了可行的治疗方法(Sheppard, D. Eur. Resp. Rev. 2008, 17, 157; Goodman, S.L.; Picard, M. Trends Pharmacol. Sciences 2012, 33 (7), 405; Hinz, B. Nature Medicine 2013, 19 (12), 1567; Pozzi, A.; Zent, R. J. Am. Soc. Nephrol. 2013, 24 (7), 1034)。所有五种 $\alpha_V$ 整联蛋白都属于识别存在于其天然配体(如纤连蛋白、玻连蛋白和潜伏相关肽(LAP))中的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)基序的整联蛋白的一个子集(24种中的8种)。

$\alpha_V$ 整联蛋白亚型的表达差异很大。例如， $\alpha_V\beta_6$ 在健康组织中以非常低的水平在上皮细胞上表达，但在炎症和伤口愈合期间被显著上调。 $\alpha_V\beta_3$ 和 $\alpha_V\beta_5$ 在破骨细胞、内皮细胞、平滑肌和实体瘤细胞上以及在周细胞和足细胞上表达，而 $\alpha_V\beta_1$ 在活化的成纤维细胞和系膜细胞上表达。

代表主要未满足的医疗需求的常见纤维化病症是特发性肺纤维化(IPF)、肝和肾纤维化、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)以及系统性硬化症。通过非整联蛋白介导的机制起作用的两种药物(吡非尼酮和尼达尼布(nintedanib))最近已被批准用于治疗IPF。本发明涉及抑制或拮抗一种或多种 $\alpha_V$ 整联蛋白在治疗由这些整联蛋白介导的病理学病症(如纤维化和癌症)中的作用的化合物。

在文献中已经报道了 $\alpha_V$ 整联蛋白的许多选择性或非选择性小分子、肽的和基于抗体的拮抗剂(Kapp, T.G.等人Expert Opin. Ther. Patents 2013, 23 (10), 1273; O'Day, S.等人Brit. J. Cancer 2011, 105 (3), 346; Pickarski, M.等人Oncol. Rep. 2015, 33, 2737; Wirth, M.

等人Eur.Urol.2014,897;Henderson,N.C.等人Nature Medicine 2012,19(12),1617;Horan,G.S.等人Am.J.Resp.Crit.Care Med.2008,177,56;Puthawala,K.等人Am.J.Resp.Crit.Care Med.2008,177,82;Reed,N.I.等人Sci.Transl.Med.2015,7(288),288ra79;Anderson,N.A.等人WO 2014/154725 A1、WO 2016/046225 A1、WO 2016/046226 A1、WO 2016/046230 A1、WO 2016/046241 A1)。

## 发明内容

在一个方面,本发明提供了式(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)和(IVf)的化合物及其亚属和种类,包括其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物,它们可用作 $\alpha_v$ 整联蛋白拮抗剂。

在另一个方面,本发明还提供了用于制备本发明的化合物的方法和中间体。

在另一个方面,本发明还提供了药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体以及至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。

在另一个方面,本发明的化合物可以单独地或与一种或多种另外的治疗剂组合用于疗法中。通过向患者给予治疗有效量的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂化物,本发明的化合物可以用于治疗需要这种治疗的患者的与含 $\alpha_v$ 的整联蛋白的调节异常相关的疾病、障碍或病症。所述疾病、障碍或病症可能与病理性纤维化有关。本发明的化合物可以单独地使用,与一种或多种本发明的化合物组合使用,或与一种或多种(例如,一种至两种)其他治疗剂组合使用。

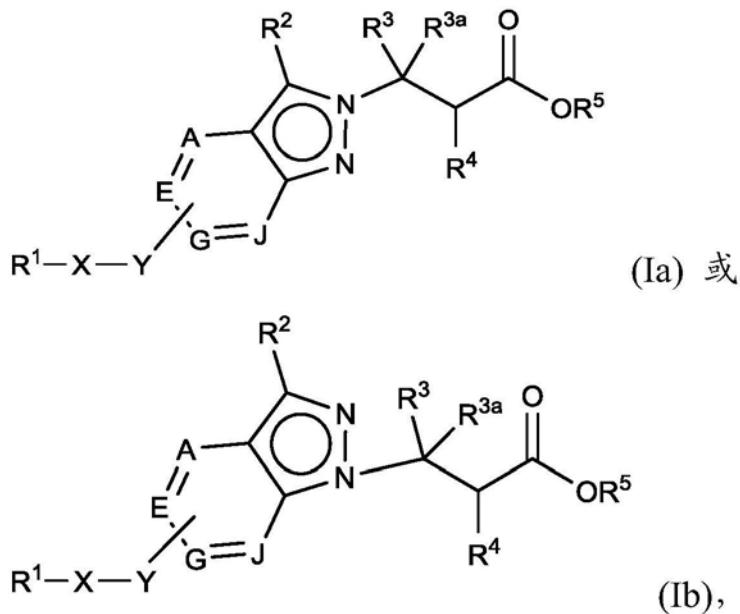
本发明的化合物可以用于制造药物,所述药物用于治疗患者的与含 $\alpha_v$ 的整联蛋白的调节异常相关的疾病、障碍或病症。

从以下具体实施方式和权利要求书中,本发明的其他特征和优点将变得清楚。

## 具体实施方式

本申请提供了根据式(Ia)或(Ib)的化合物,包括其所有立体异构体、溶剂化物、前药和药学上可接受的盐及溶剂化物形式。本申请还提供了药物组合物,所述药物组合物含有至少一种根据式(Ia)或(Ib)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂化物、以及任选地至少一种另外的治疗剂。此外,本申请提供了用于通过向需要这种治疗的患者给予治疗有效量的本发明的化合物、或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂化物(以及任选地与至少一种另外的治疗剂组合)来治疗患有 $\alpha_v$ 整联蛋白调节的疾病或障碍(例如像,特发性肺纤维化(IPF)、肝和肾纤维化、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、心脏纤维化和系统性硬化症)的患者的方法。

在一个实施方案中,本发明尤其提供了一种式(Ia)或(Ib)的化合物:



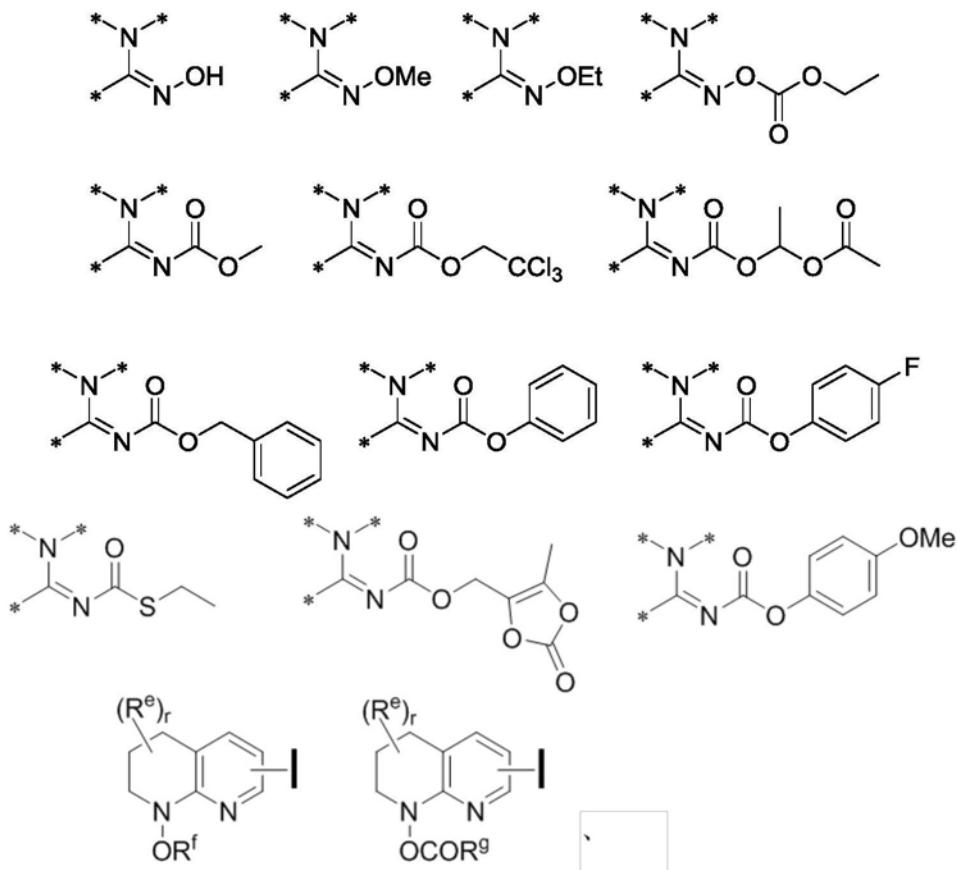
或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂化物，其中：

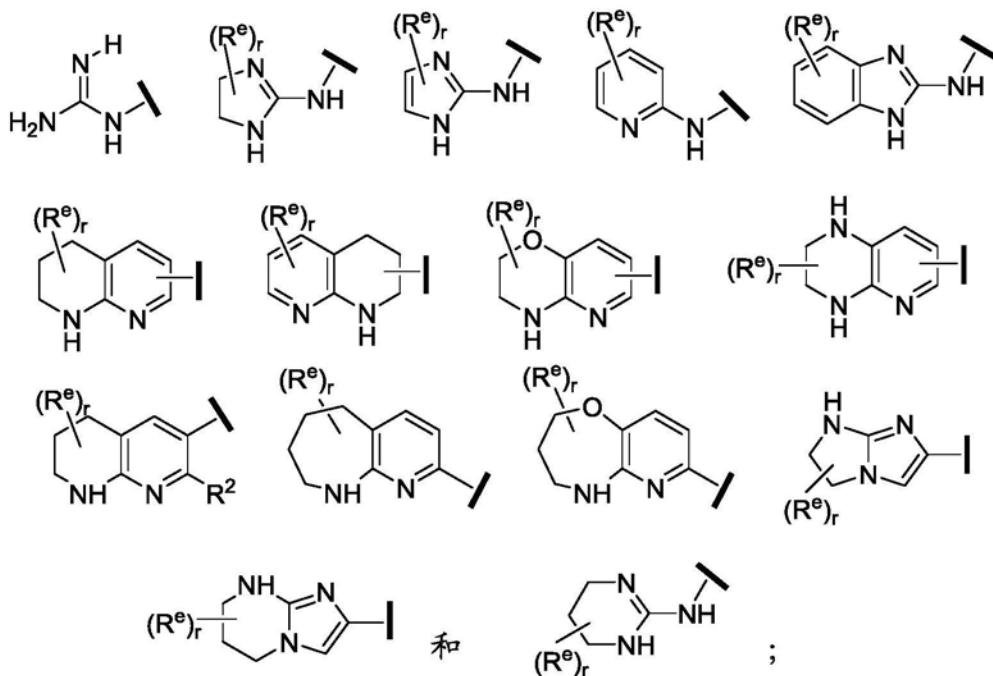
A、E、G和J独立地是N、C或CH；条件是中的至少一个A、E、G和J是与Y附接的C；

X是被0个、1个或2个R<sup>8a</sup>取代的C<sub>1-4</sub>亚烷基；

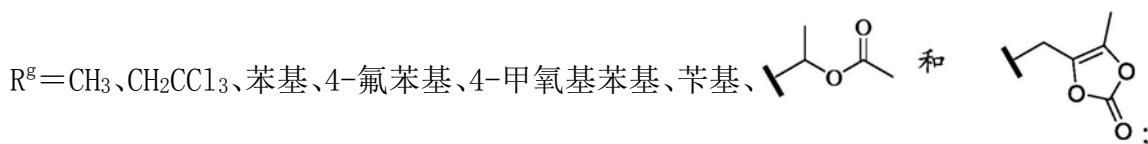
Y是共价键、O、S、NH、-O-(C<sub>1-3</sub>亚烷基)-、-S-(C<sub>1-3</sub>亚烷基)-或-NH-(C<sub>1-3</sub>亚烷基)-，其中所述C<sub>1-3</sub>亚烷基各自独立地被0个、1个或2个R<sup>8b</sup>取代；

R<sup>1</sup>是选自以下的精氨酸模拟部分





每个精氨酸模拟物部分中的一个星号是与X的附接点，并且其他两个星号是氢；  
 $R^e$ 是OH、氨基、酰胺基、氨基甲酸酯、磺酰胺、C<sub>1-4</sub>烷基、卤代、C<sub>1-4</sub>卤代烷基或C<sub>3-6</sub>环烷基；  
 $R^f=H、CH_3、CH_2CH_3、C(O)OCH_2CH_3；$



$r$ 是0、1、2或3的整数；

$R^2$ 是氢、卤代或C<sub>1-6</sub>烷基；

$R^3$ 是氢、C<sub>1-6</sub>烷基、3元至10元碳环基、碳环基烷基、6元至10元芳基、芳基烷基、3元至14元杂环基、杂环基烷基、5元至14元杂芳基、杂芳基烷基，其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被0个、1个、2个或3个 $R^6$ 取代；

$R^{3a}$ 是氢；或者可替代地， $R^{3a}$ 和 $R^3$ 与它们所附接的一个或多个原子一起形成3元至6元碳环或杂环的环，其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤代、氰基、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰胺基、氨基甲酸酯或磺酰胺；

$R^4$ 是氢、C<sub>1-6</sub>烷基、3元至10元碳环基、碳环基烷基、3元至10元杂环基、杂环基烷基、6元至10元芳基、芳基烷基、5元至14元杂芳基、杂芳基烷基、-S(0)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NHC(0)OR<sup>a</sup>、-NHC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NHC(0)R<sup>7</sup>、-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OC(0)R<sup>7</sup>、-NHS(0)<sub>m</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-NHS(0)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>；其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被0个、1个、2个或3个 $R^9$ 取代；

$R^6$ 是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、硝基、-S(0)<sub>m</sub>R<sup>12</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代氨基烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基羰基、6元至10元芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、5元至10元杂芳基、3元至6元碳环基或3元至7元杂环基；其中所述烷基、芳基、杂芳基、

碳环基或杂环基,它们本身或作为另一个基团的一部分,各自独立地被0个、1个或2个R<sup>10</sup>取代;

R<sup>7</sup>各自独立地是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>氨基烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、6元至10元芳基、芳基烷基、5元至10元杂芳基、环烷基或杂环烷基;其中所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基,它们本身或作为另一个基团的一部分,各自独立地被0个、1个、2个或3个R<sup>11</sup>取代;

R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>和R<sup>11</sup>在每次出现时独立地是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基或卤代烷氧基;

R<sup>9</sup>各自独立地是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、硝基、C<sub>1-6</sub>烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代氨基烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基羧基、6元至10元芳基、芳基氨基、芳基烷氧基、5元至10元杂芳基、3元至6元碳环基或3元至7元杂环基;其中所述烷基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基,它们本身或作为另一个基团的一部分,各自独立地被0个、1个或2个R<sup>13</sup>取代;

R<sup>10</sup>和R<sup>13</sup>各自独立地是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰胺基、氨基甲酸酯或磺酰胺;

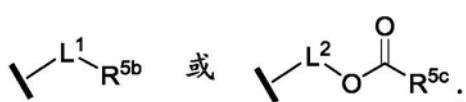
R<sup>12</sup>是-N(R<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基或C<sub>1-6</sub>氨基烷基;并且

R<sup>x</sup>和R<sup>y</sup>各自独立地是氢或C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>在每次出现时独立地是氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、6元至10元芳基、5元至10元杂芳基、环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基或烷氧基烷基;或者可替代地,R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>与它们所附接的原子一起形成3元或8元碳环或杂环的环,其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰胺基、氨基甲酸酯和磺酰胺;

m是1或2的整数;

R<sup>5</sup>是氢、R<sup>5a</sup>或选自以下的结构部分



L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>各自独立地是C<sub>1-4</sub>亚烷基;

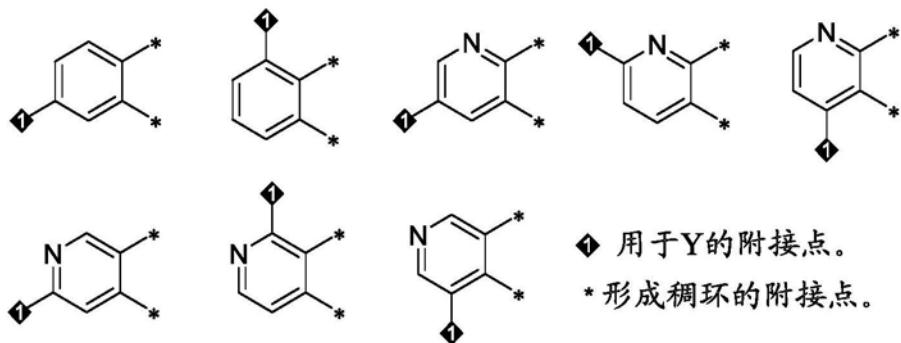
R<sup>5a</sup>和R<sup>5b</sup>各自独立地是C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、苄基或5元至7元杂环基;其中所述烷基、苯基和杂环基各自独立地被0个至3个R<sup>5d</sup>取代;

R<sup>5c</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基或5元至7元碳环基;其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、苯基和杂环基各自独立地被0个至3个R<sup>5d</sup>取代;并且

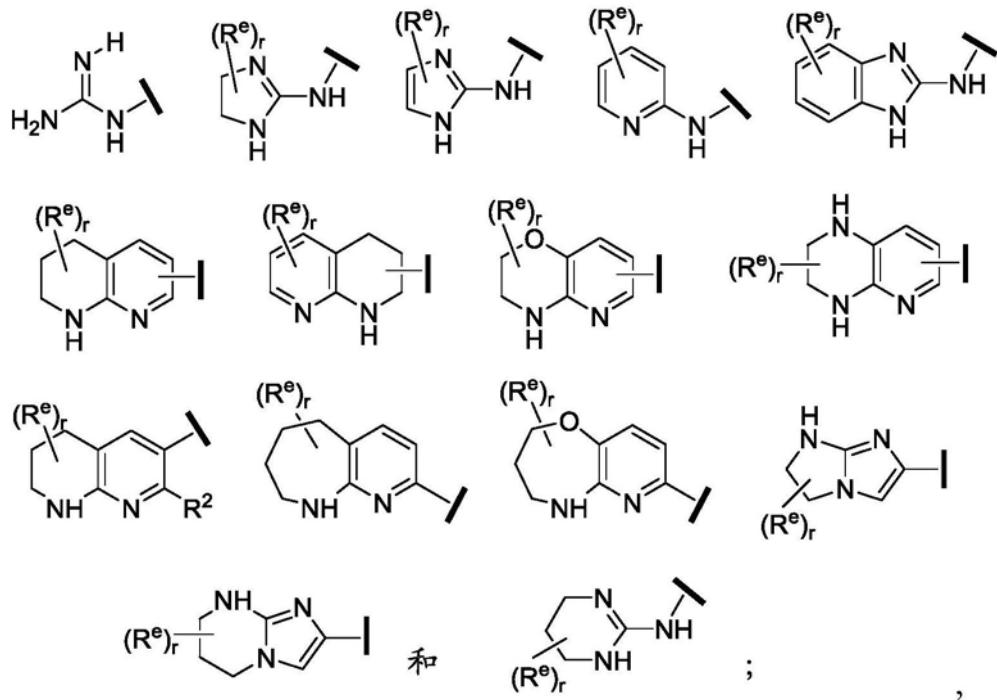
R<sup>5d</sup>在每次出现时独立地是卤代、OH、烷氧基、氧代或烷基;或者可替代地,两个相邻的R<sup>5d</sup>与它们所附接的原子一起形成碳环基部分。

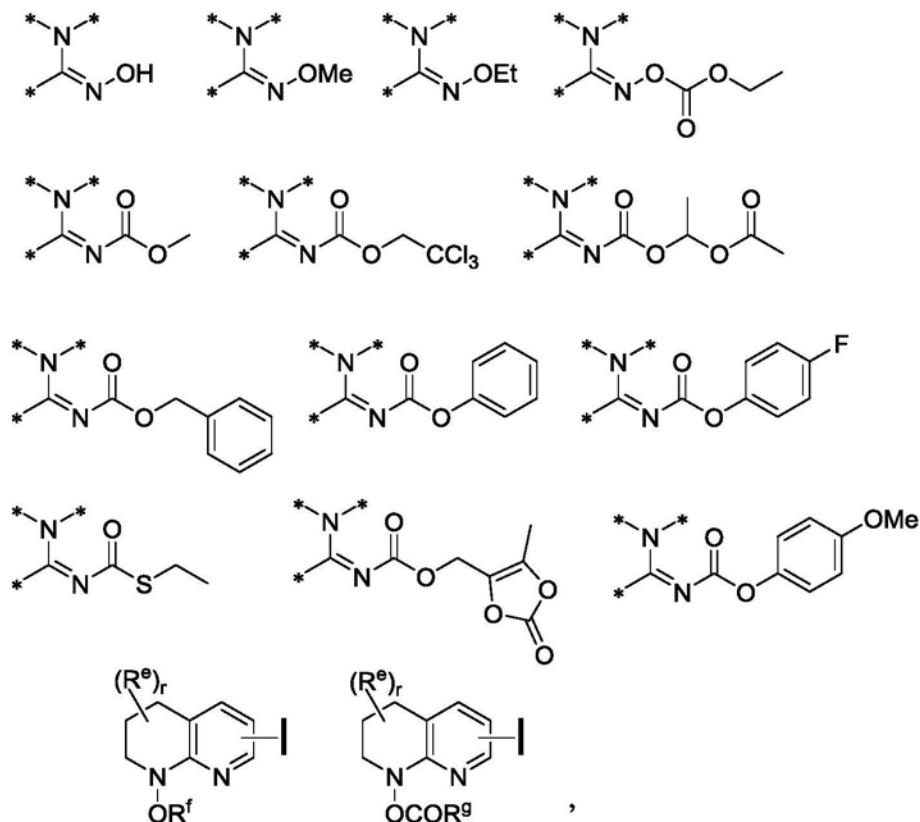
在式(Ia)或(Ib)的一个实施方案中,R<sup>9</sup>是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代或C<sub>1-6</sub>烷基。

在式(Ia)或(Ib)的一个实施方案中,A、E、G和J与两个碳原子一起形成选自以下结构式的环部分:



在式(Ia)或(Ib)的一个实施方案中, R<sup>1</sup>是选自以下的精氨酸模拟部分





每个精氨酸模拟物部分中的一个星号是与X的附接点，并且其他两个星号是氢；

$R^f = H, Me, Et, COOEt$ ；

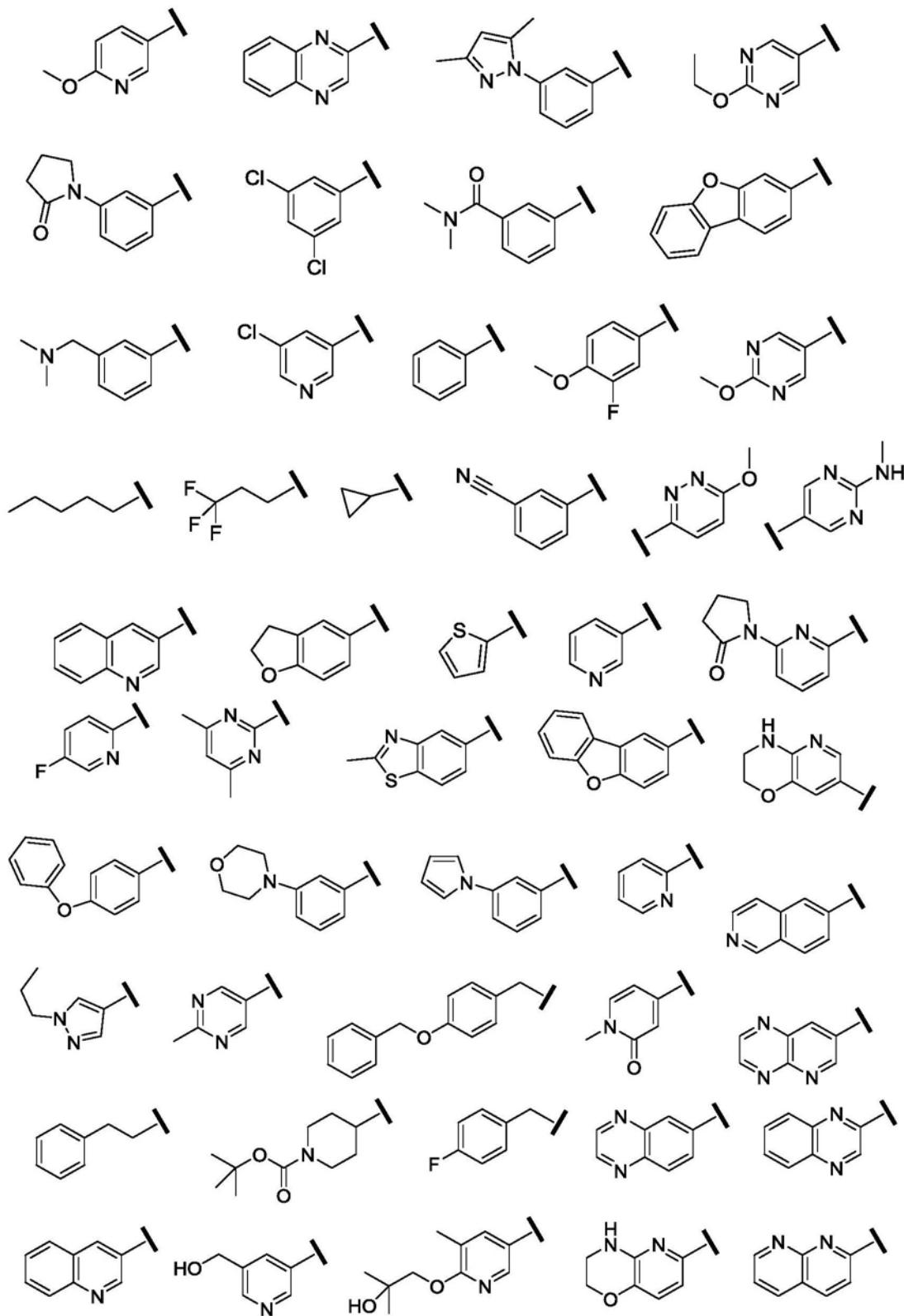
$R^g = CH_3, CH_2CH_3, CH_2CCl_3$ 、苯基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、苄基、

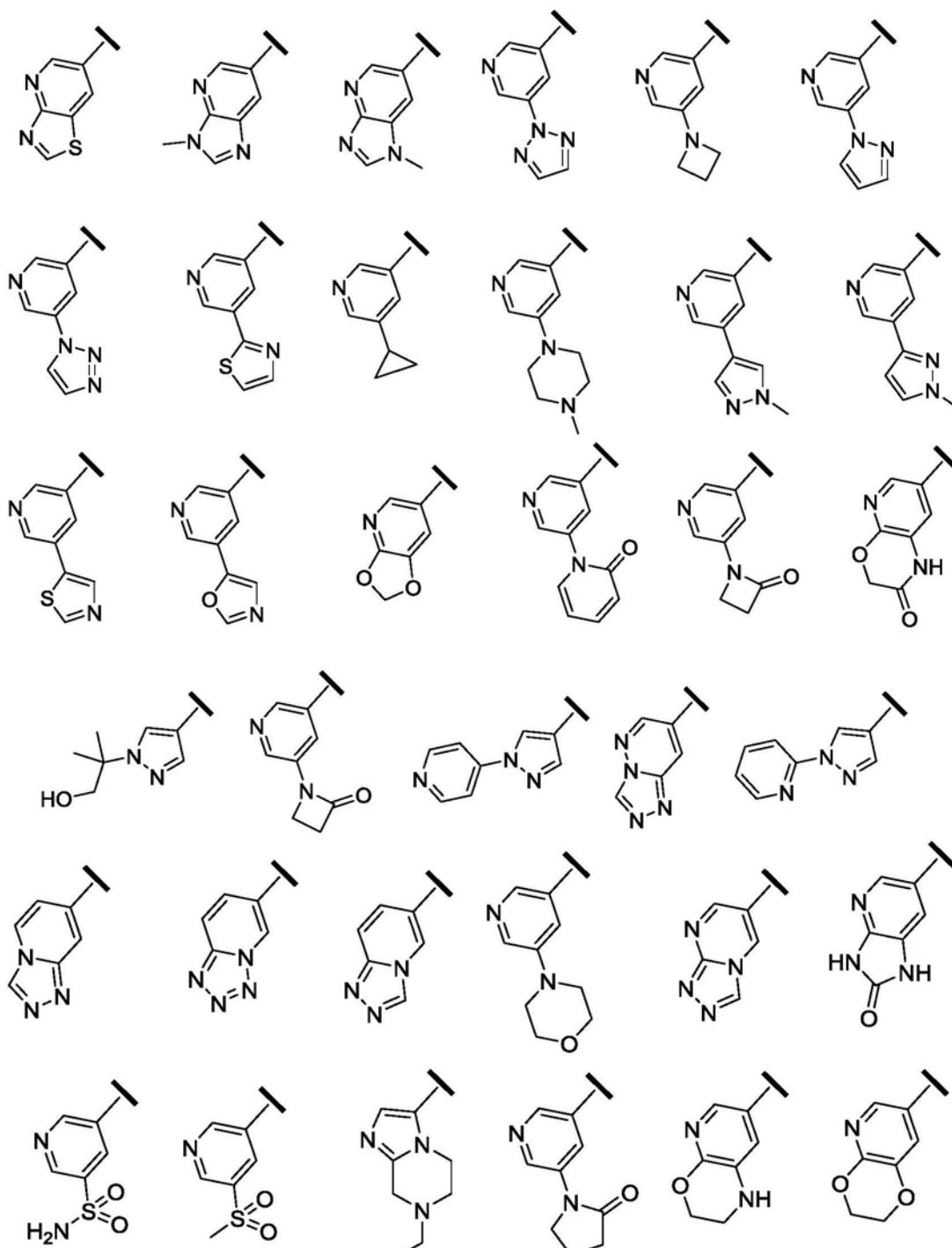


$R^e$ 是 $OH, C_{1-4}$ 烷基、卤代、卤代烷基或 $C_{1-4}$ 环烷基；并且

$r$ 是0、1、2或3的整数。

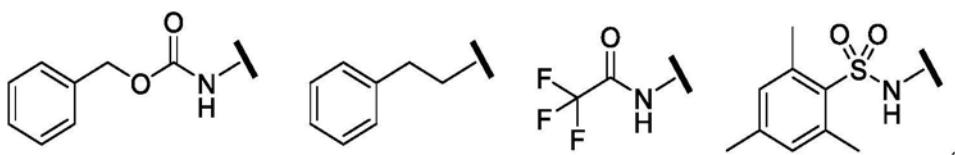
在式(Ia)或(Ib)的一个实施方案中， $R^{3a}$ 是氢；并且 $R^3$ 是氢或选自以下的结构部分





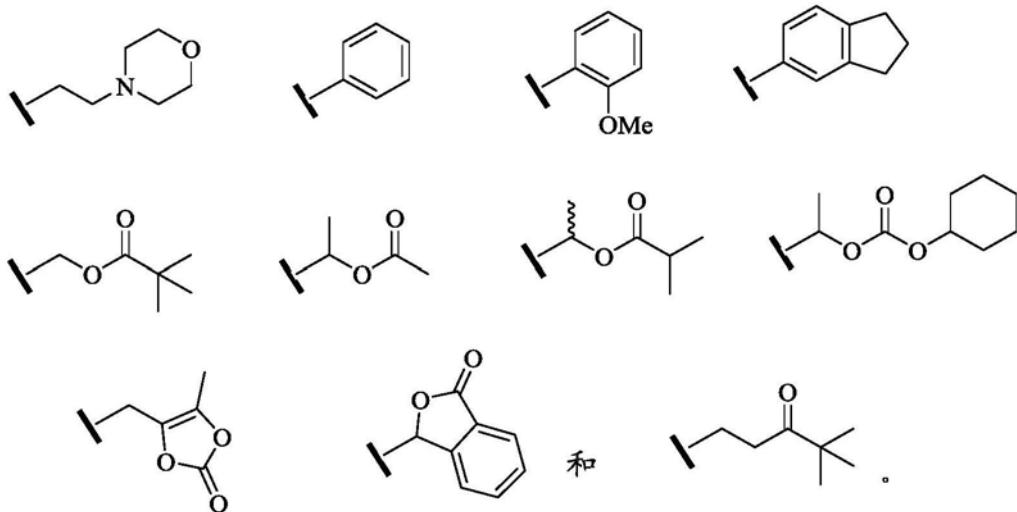
在式(Ia)或(Ib)的一个实施方案中, R<sup>3a</sup>和R<sup>3</sup>与它们所附接的原子一起形成C<sub>3-6</sub>环烷基部分。

在式(Ia)或(Ib)的一个实施方案中,R<sup>4</sup>是氢或选自以下的结构部分

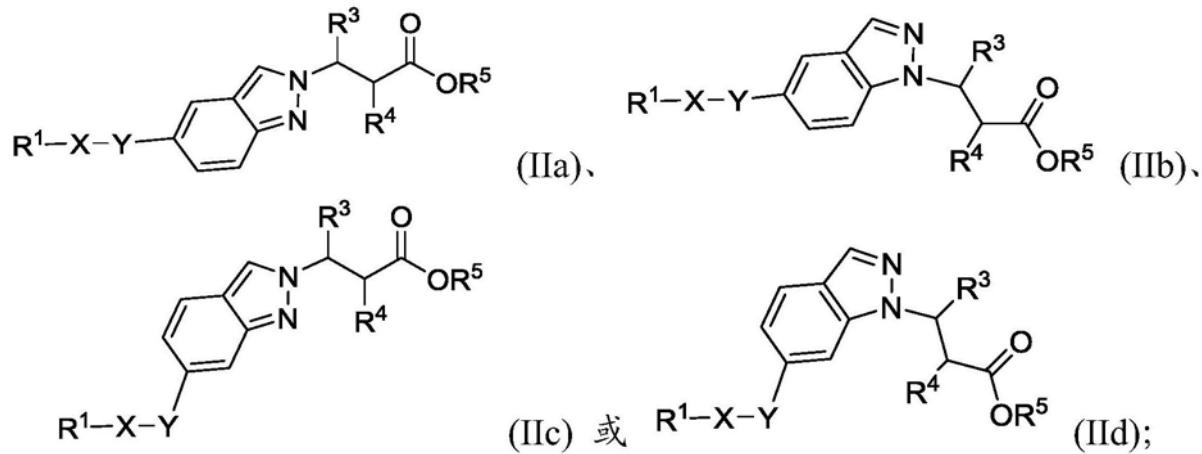


在式(Ia)或(Ib)的一个实施方案中,R<sup>4</sup>是H,并且R<sup>3</sup>不是H;或者可替代地,R<sup>3</sup>是H,并且R<sup>4</sup>不是H。

在式(Ia)或(Ib)的一个实施方案中, R<sup>5</sup>是H或R<sup>5a</sup>; 并且R<sup>5a</sup>是甲基、乙基、异丙基、正丁基、异戊基或选自以下的结构部分

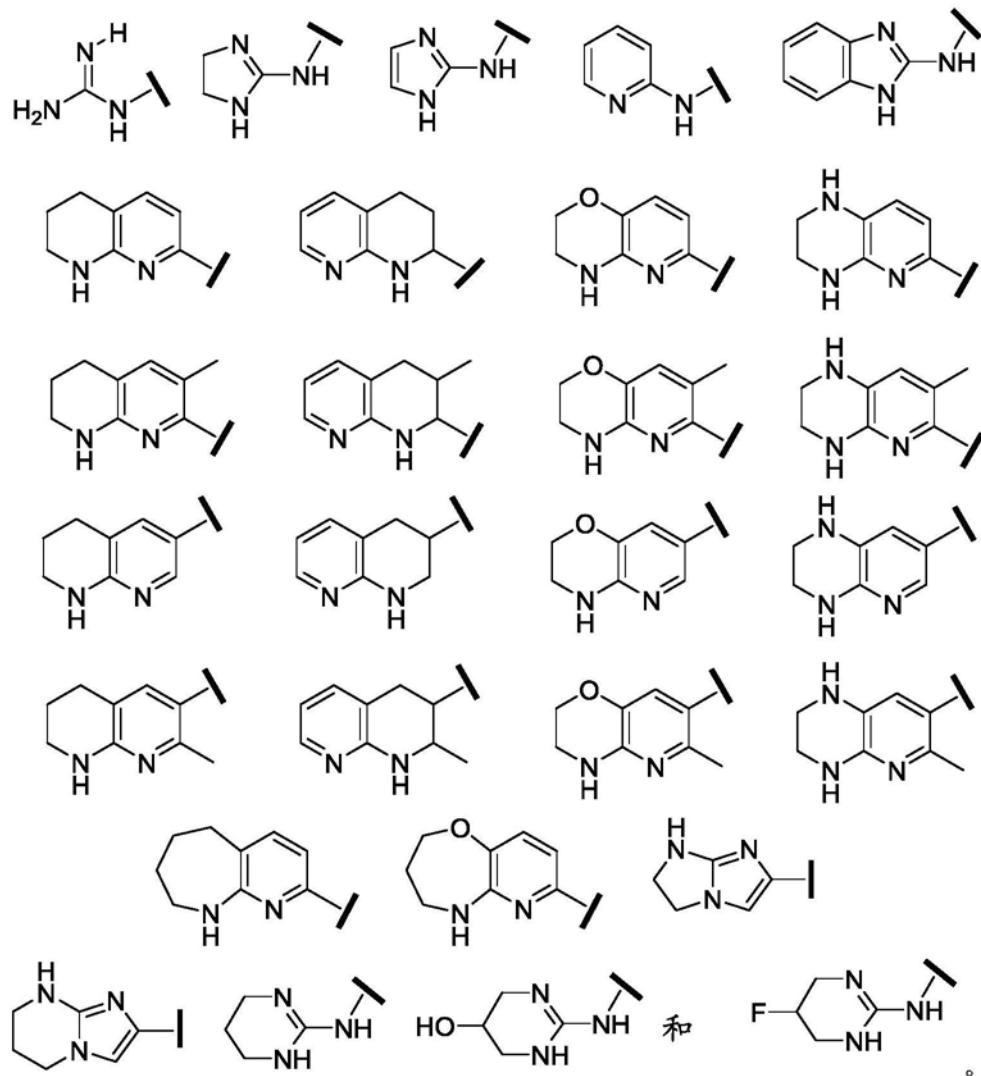


在式(Ia)或(Ib)的一个实施方案中, 所述化合物由结构式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IId)表示:



其中R<sup>1</sup>、X、Y、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>是与上面所定义的相同。

在式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IId)的一个实施方案中, R<sup>1</sup>选自如下结构式, 所述结构式选自:



在式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IId)的一个实施方案中,X是C<sub>1-4</sub>亚烷基;并且Y是共价键或0。

在式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IId)的一个实施方案中,

R<sup>3</sup>是氢、C<sub>1-6</sub>烷基、3元至6元碳环基、碳环基烷基、6元至10元芳基、芳基烷基、3元至6元杂环基、杂环基烷基、5元至14元杂芳基、杂芳基烷基,其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,它们本身或作为另一个基团的一部分,各自独立地被0个、1个、2个或3个R<sup>6</sup>取代;

R<sup>3a</sup>是氢;

R<sup>4</sup>是氢;

R<sup>6</sup>是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰胺部分、酯部分、6元至10元芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、5元至10元杂芳基、3元至6元环烷基或3元至6元杂环烷基;其中所述烷基、烷氧基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、芳基氧基、杂芳基、环烷基或杂环烷基,它们本身或作为另一个基团的一部分,各自独立地被0个、1个或2个R<sup>10</sup>取代;并且

R<sup>10</sup>在每次出现时独立地是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代或C<sub>1-6</sub>烷基。

在式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IId)的一个实施方案中,R<sup>4</sup>是氢;R<sup>3a</sup>和R<sup>3</sup>与它们所附接的一个或多个原子一起形成3元至6元碳环的环。

在式 (IIa)、(IIb)、(IIc) 或 (IId) 的一个实施方案中，

$R^3$ 是氢；

R<sup>3a</sup>是氢：

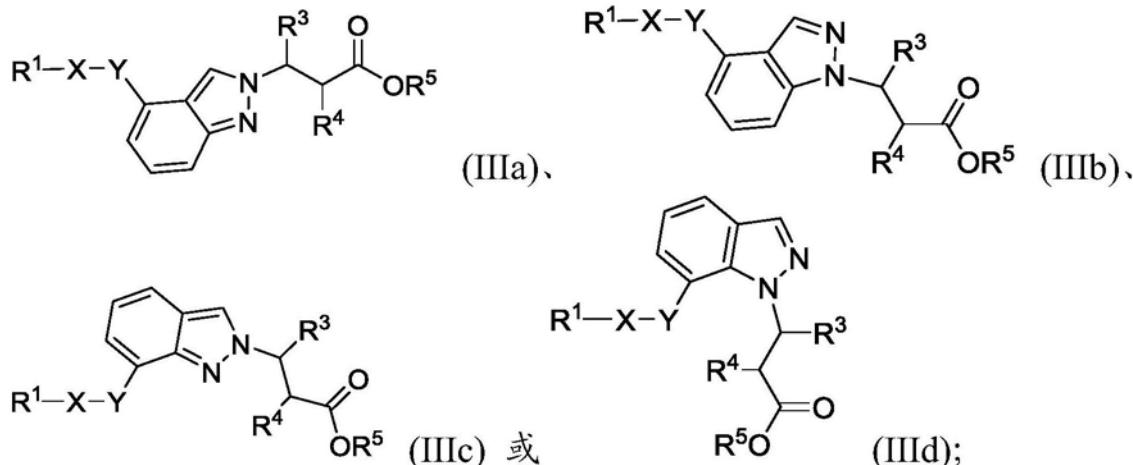
$R^4$ 是C<sub>1-6</sub>烷基、芳基烷基、-S(0)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NHC(0)OR<sup>a</sup>、-NHC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NHC(0)R<sup>7</sup>、-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OC(0)R<sup>7</sup>、-NHS(0)<sub>m</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-NHS(0)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>；其中所述烷基和芳基烷基各自独立地被0个、1个、2个或3个R<sup>9</sup>取代；

$R^7$ 各自独立地是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>氨基烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、6元至10元芳基、芳基烷基、5元至10元杂芳基、环烷基或杂环烷基；其中所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被0个、1个、2个或3个R<sup>11</sup>取代；

$R^9$ 和 $R^{11}$ 在每次出现时独立地是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代或 $C_{1-6}$ 烷基。

在式 (IIa)、(IIb)、(IIc) 或 (IId) 的一个实施方案中, R<sup>5</sup> 是氯。

在式(Ia)或(Ib)的一个实施方案中,所述化合物由结构式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)表示:



其中 $R^1$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 是与上面所定义的相同。

在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的一个实施方案中,X是C<sub>2-4</sub>亚烷基;并且Y是共价键或0。

在式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc) 或 (IIId) 的一个实施方案中，

$R^3$ 是C<sub>1-6</sub>烷基、3元至6元碳环基、碳环基烷基、6元至10元芳基、芳基烷基、3元至6元杂环基、杂环基烷基、5元至14元杂芳基、杂芳基烷基，其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被0个、1个、2个或3个 $R^6$ 取代；

$R^3$ 是氢:

$R^4$ 是氢；

$R^6$ 是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰胺部分、酯部分、6元至10元芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、5元至10元杂芳基、3元至6元环烷基或3元至6元杂环烷基；其中所述烷基、烷氧基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、芳基氧基、杂芳基、环烷基或杂环烷基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被0个、1个或2个R<sup>10</sup>取代；并且

R<sup>10</sup>在每次出现时独立地是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代或C<sub>1-6</sub>烷基。

在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的一个实施方案中，

$R^3$ 是氢；

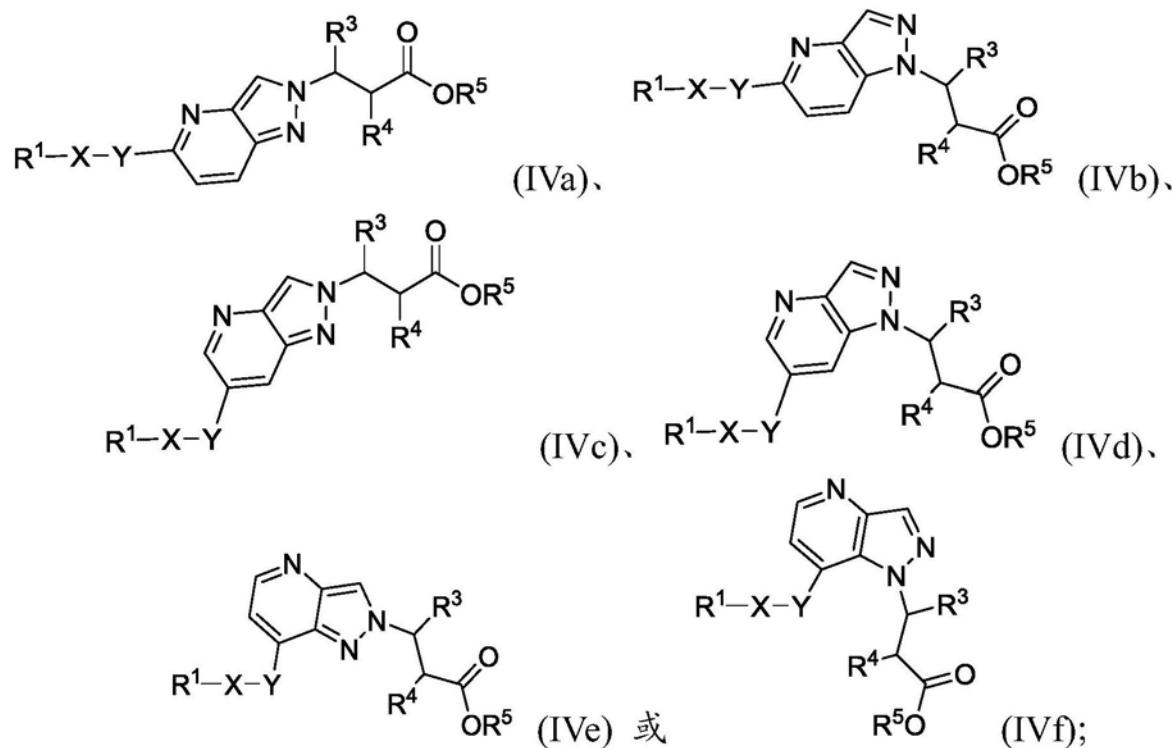
R<sup>3a</sup>是氢：

$R^4$ 是C<sub>1-6</sub>烷基、芳基烷基、-S(0)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NHC(0)OR<sup>a</sup>、-NHC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NHC(0)R<sup>7</sup>、-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OC(0)R<sup>7</sup>、-NHS(0)<sub>m</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-NHS(0)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>；其中所述烷基和芳基烷基各自独立地被0个、1个、2个或3个R<sup>9</sup>取代；

$R^7$ 各自独立地是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>氨基烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、6元至10元芳基、芳基烷基、5元至10元杂芳基、环烷基或杂环烷基；其中所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被0个、1个、2个或3个 $R^{11}$ 取代；并且 $R^9$ 和 $R^{11}$ 在每次出现时独立地是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代或C<sub>1-6</sub>烷基。

在式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)的一个实施方案中, R<sup>5</sup>是氢。

在式(Ia)或(Ib)的一个实施方案中，所述化合物由结构式(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)或(IVf)表示：



其中 $R^1$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 是与上面所定义的相同。

在式(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)或(IVf)的一个实施方案中,X是C<sub>2-4</sub>亚烷基;并且Y是共价键或0。

在式 (IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe) 或 (IVf) 的一个实施方案中，

$R^3$ 是C<sub>1-6</sub>烷基、3元至6元碳环基、碳环基烷基、6元至10元芳基、芳基烷基、3元至6元杂环基、杂环基烷基、5元至14元杂芳基、杂芳基烷基，其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被0个、1个、2个或3个 $R^6$ 取代；

$R^3$ 是氢；

$R^4$ 是氢；

R<sup>6</sup>是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰胺部分、酯部分、6元至10元芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、5元至10元杂芳基、3元至6元环烷

基或3元至6元杂环烷基；其中所述烷基、烷氧基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、芳基氧基、杂芳基、环烷基或杂环烷基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被0个、1个或2个R<sup>10</sup>取代；并且

R<sup>10</sup>在每次出现时独立地是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代或C<sub>1-6</sub>烷基。

在式(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)或(IVf)的一个实施方案中，

R<sup>3</sup>是氢；

R<sup>3a</sup>是氢；

R<sup>4</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基、芳基烷基、-S(0)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NHC(0)OR<sup>a</sup>、-NHC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NHC(0)R<sup>7</sup>、-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OC(0)R<sup>7</sup>、-NHS(0)<sub>m</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-NHS(0)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>；其中所述烷基和芳基烷基各自独立地被0个、1个、2个或3个R<sup>9</sup>取代；

R<sup>7</sup>各自独立地是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>氨基烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、6元至10元芳基、芳基烷基、5元至10元杂芳基、环烷基或杂环烷基；其中所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，它们本身或作为另一个基团的一部分，各自独立地被0个、1个、2个或3个R<sup>11</sup>取代；并且R<sup>9</sup>和R<sup>11</sup>在每次出现时独立地是卤代、氰基、羟基、氨基、氧代或C<sub>1-6</sub>烷基。

在式(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)或(IVf)的一个实施方案中，R<sup>5</sup>是氢。

在式(Ia)或(Ib)的任何一个实施方案中，所述化合物选自如在本说明书中所描述的任何一个实施例、或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂化物。

#### 药物组合物、治疗用途和组合

在另一个实施方案中，本发明提供了组合物，所述组合物包含至少一种本发明的化合物、或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂化物。

在另一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，所述药物组合物包含药学上可接受的载体和至少一种本发明的化合物、或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂化物。

在另一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，所述药物组合物包含药学上可接受的载体和治疗有效量的至少一种本发明的化合物、或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂化物。

在另一个实施方案中，本发明提供了用于制备本发明的化合物的方法。

在另一个实施方案中，本发明提供了用于制备本发明的化合物的中间体。

在另一个实施方案中，本发明提供了如上所定义的药物组合物，所述药物组合物还包含一种或多种另外的治疗剂。

在另一个实施方案中，本发明提供了用于治疗需要这种治疗的患者的与α<sub>v</sub>整联蛋白的调节异常相关的疾病、障碍或病症的方法，所述方法包括向所述患者给予治疗有效量的本发明的化合物、或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂化物。

在另一个实施方案中，本发明提供了用于治疗疾病、障碍或病症的方法，所述方法包括向需要这种治疗的患者给予治疗有效量的至少一种本发明的化合物（单独地或任选地与另一种本发明的化合物和/或至少一种其他类型的治疗剂组合）。

在另一个实施方案中，本发明提供了用于在患者体内诱发整联蛋白受体拮抗作用的方法，所述方法包括向所述患者给予治疗有效量的本发明的化合物、或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂化物。在一个实施方案中，整联蛋白受体拮抗作用是对α<sub>v</sub>

$\beta_6$ 、 $\alpha_V\beta_1$ 、 $\alpha_V\beta_3$ 、 $\alpha_V\beta_5$ 和 $\alpha_V\beta_8$ 中任何一种；或 $\alpha_V\beta_6$ 、 $\alpha_V\beta_1$ 、 $\alpha_V\beta_3$ 、 $\alpha_V\beta_5$ 和 $\alpha_V\beta_8$ 中的一种或多种的组合的拮抗作用。例如，整联蛋白受体拮抗作用可以是 $\alpha_V\beta_6$ 、 $\alpha_V\beta_1$ 、 $\alpha_V\beta_3$ 、 $\alpha_V\beta_5$ 和 $\alpha_V\beta_8$ 拮抗作用。

在一些实施方案中，所述疾病、障碍或病症与纤维化（包括肺、肝、肾、心脏、皮肤、眼和胰腺纤维化）相关。

在其他实施方案中，所述疾病、障碍或病症与细胞增殖性障碍（如癌症）相关。在一些实施方案中，所述癌症包括实体瘤生长或瘤形成。在其他实施方案中，所述癌症包括肿瘤转移。在一些实施方案中，所述癌症是膀胱、血液、骨骼、脑、乳腺、中枢神经系统、子宫颈、结肠、子宫内膜、食管、胆囊、生殖器、泌尿生殖道、头、肾、喉、肝、肺、肌肉组织、颈、口或鼻黏膜、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤、脾、小肠、大肠、胃、睾丸或甲状腺的癌症。在其他实施方案中，所述癌症是癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑色素瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤或精原细胞瘤。可以根据本发明预防、调节或治疗的与 $\alpha_V$ 整联蛋白的活性相关的疾病、障碍或病症的例子包括但不限于移植注射、纤维化障碍（例如，特发性肺纤维化（IPF）、间质性肺病、肝纤维化、肾纤维化、皮肤纤维化、系统性硬化症）、炎性障碍（例如，急性肝炎、慢性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、银屑病、肠易激综合征（IBS）、炎性肠病（IBD））、骨质疏松症以及细胞增殖性障碍（例如，癌症、骨髓瘤、纤维瘤、肝癌、白血病、卡波西氏肉瘤、实体瘤）。

适合于通过本发明的化合物预防或治疗的纤维化障碍、炎性障碍和细胞增殖性障碍包括但不限于特发性肺纤维化（IPF）、间质性肺病、非特异性间质性肺炎（NSIP）、普通型间质性肺炎（UIP）、辐射诱导的纤维化、家族性肺纤维化、气道纤维化、慢性阻塞性肺病（COPD）、糖尿病性肾病、局灶性节段性肾小球硬化症、IgA肾病、由药物或移植诱导的肾病、自身免疫性肾病、狼疮性肾炎、肝纤维化、肾纤维化、慢性肾脏疾病（CKD）、糖尿病性肾脏疾病（DKD）、皮肤纤维化、瘢痕疙瘩、系统性硬化症、硬皮病、病毒诱导的纤维化、非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）、酒精或非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、原发性硬化性胆管炎、药物诱导的肝炎、胆汁性肝硬化、门静脉高压症、再生失败、肝功能减退、肝血流障碍、肾病、肺炎、银屑病、肠易激综合征（IBS）、炎性肠病（IBD）、胰腺分泌异常、良性前列腺增生、神经性膀胱疾病、脊髓肿瘤、椎间盘突出症、椎管狭窄症、心力衰竭、心脏纤维化、血管纤维化、血管周围纤维化、口蹄疫、癌症、骨髓瘤、纤维瘤、肝癌、白血病、慢性淋巴细胞白血病、卡波西氏肉瘤、实体瘤、脑梗死、脑出血、神经性疼痛、周围神经病变、年龄相关性黄斑变性（AMD）、青光眼、眼纤维化、角膜瘢痕形成、糖尿病性视网膜病变、增殖性玻璃体视网膜病变（PVR）、瘢痕性类天疱疮青光眼滤过手术瘢痕形成、克罗恩病或系统性红斑狼疮、由异常伤口愈合引起的瘢痕疙瘩形成、在器官移植之后发生的纤维化、骨髓纤维化和肌瘤。在一个实施方案中，本发明提供了用于治疗纤维化障碍、炎性障碍或细胞增殖性障碍的方法，所述方法包括向需要这种治疗的患者给予治疗有效量的至少一种本发明的化合物（单独地或任选地与另一种本发明的化合物和/或至少一种其他类型的治疗剂组合）。

在另一个实施方案中，本发明提供了本发明的化合物，用于在疗法中使用。

在另一个实施方案中，本发明提供了本发明的化合物，用于在用于治疗其纤维化障碍、炎性障碍或细胞增殖性障碍的疗法中使用。

在另一个实施方案中，本发明还提供了本发明的化合物在制造用于治疗其纤维化障碍、炎性障碍或细胞增殖性障碍的药物中的用途。

在另一个实施方案中，本发明提供了用于治疗纤维化障碍、炎性障碍或细胞增殖性障

碍的方法,所述方法包括向有需要的患者给予治疗有效量的第一治疗剂和第二治疗剂,其中所述第一治疗剂是本发明的化合物。

在另一个实施方案中,本发明提供了本发明的化合物和一种或多种另外的治疗剂的组合制剂,用于在疗法中同时、分开或依次使用。

在另一个实施方案中,本发明提供了本发明的化合物和一种或多种另外的治疗剂的组合制剂,用于在治疗纤维化障碍、炎性障碍或细胞增殖性障碍中同时、分开或依次使用。

本发明的化合物可以与一种或多种另外的治疗剂(如一种或多种抗纤维化和/或抗炎性治疗剂)组合使用。

在一个实施方案中,用于组合药物组合物或组合方法或组合用途的一种或多种另外的治疗剂选自以下治疗剂中的一种或多种(优选地一种至三种):TGF $\beta$ 合成的抑制剂(例如,吡非尼酮)、血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生的生长因子(PDGF)和成纤维细胞生长因子(FGF)受体激酶的抑制剂(例如,尼达尼布)、人源化抗 $\alpha_v\beta_6$ 单克隆抗体(例如,3G9)、人重组穿透素-2、重组人血清淀粉样蛋白P、针对TGF $\beta$ -1、-2和-3的重组人抗体、内皮素受体拮抗剂(例如,马西替坦(macitentan))、干扰素 $\gamma$ 、c-Jun氨基末端激酶(JNK)抑制剂(例如,4-[(9-[3S]-四氢-3-呋喃基)-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]-9H-嘌呤-2-基]氨基]-反式-环己醇、3-戊基苯乙酸(PBI-4050))、含锰(III)的经四取代的卟啉衍生物、靶向嗜酸性粒细胞趋化因子-2的单克隆抗体、白细胞介素-13(IL-13)抗体(例如,来金珠单抗(lebrikizumab)、曲洛努单抗(tralokinumab))、靶向白细胞介素4(IL-4)和白细胞介素13(IL-13)的双特异性抗体、NK1速激肽受体激动剂(例如,Sar<sup>9</sup>、Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>-P物质)、Cintredekin Besudotox、针对结缔组织生长因子的人重组DNA衍生的IgG1 $\kappa$ 单克隆抗体和对CC-趋化因子配体2具有选择性的完全人IgG1 $\kappa$ 抗体(例如,卡鲁单抗(carlumab)、CCX140)、抗氧化剂(例如,N-乙酰半胱氨酸)、磷酸二酯酶5(PDE5)抑制剂(例如,西地那非)、用于治疗阻塞性气道疾病的药剂如毒蕈碱拮抗剂(例如,噻托溴铵、异丙托溴铵)、肾上腺素能B2激动剂(例如,沙丁胺醇、沙美特罗)、皮质类固醇(例如,曲安奈德、地塞米松、氟替卡松)、免疫抑制剂(例如,他克莫司、雷帕霉素、吡美莫司)、以及可用于治疗NALFD、NASH或系统性硬化症的治疗剂如FXR激动剂(例如,OCA、GS-9674和LJN452)、LOXL2抑制剂(例如,西姆妥珠单抗(simtuzumab))、LPA1拮抗剂(例如SAR 100842)、PPAR调节剂(例如,elafibrinor、吡格列酮和saroglitazar、IVA337)、SSAO/VAP-1抑制剂(例如,PXS-4728A和SZE5302)、ASK-1抑制剂(例如GS-4997)、ACC抑制剂(例如,CP-640186和NDI-010976)、FGF21激动剂(例如,LY2405319)、半胱天冬蛋白酶(caspase)抑制剂(例如,恩利卡生(emricasan))、NOX4抑制剂(例如,GKT137831)、MGAT2抑制剂以及胆汁酸/脂肪酸偶联物(例如,阿拉姆霍尔(aramcho1))。本发明的各个实施方案的 $\alpha_v$ 抑制剂也可以与一种或多种治疗剂组合使用,所述一种或多种治疗剂是例如CCR2/5抑制剂(例如,cenicriviroc)、半乳糖凝集素-3抑制剂(例如,TD-139、GR-MD-02)、白三烯受体拮抗剂(例如,泰鲁司特(tipelukast)、孟鲁司特)、SGLT2抑制剂(例如,达格列净、瑞格列净(remogliflozin))、GLP-1激动剂(例如,利拉鲁肽和索马鲁肽)、FAK抑制剂(例如,GSK-2256098)、CB1反向激动剂(例如,JD-5037)、CB2激动剂(例如,APD-371和JBT-101)、自分泌运动因子(autotaxin)抑制剂(例如,GLPG1690)、脯氨酰t-RNA合成酶抑制剂(例如,halofugenone)、FPR2激动剂(例如,ZK-994)和THR激动剂(例如,MGL:3196)。

可以通过任何以下合适的方式给予本发明的化合物用于任何本文所述的用途:例如口

服(如片剂、胶囊剂(其中的每一种包括持续释放或定时释放配制品)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、悬浮剂、糖浆剂和乳剂);舌下地;经颊地;肠胃外地,如通过皮下、静脉内、肌肉内或胸骨内注射或输注技术(例如,作为无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液);鼻内地,包括给予至鼻膜,如通过吸入喷雾;局部地,如以乳膏或软膏的形式;或直肠地,如以栓剂的形式。可以单独给予它们,但通常与基于给予的选择途径和标准药学实践所选择的药物载体一起给予。

术语“药物组合物”意指如下组合物,所述组合物包含本发明的化合物与至少一种另外的药学上可接受的载体的组合。“药学上可接受的载体”是指本领域中普遍接受的用于向动物(特别是哺乳动物)递送生物活性剂的介质,包括即佐剂、赋形剂或媒介物,如稀释剂、防腐剂、填充剂、流量调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,取决于给予方式和剂型的性质。药学上可接受的载体根据本领域普通技术人员认知范围内的许多因素来配制。这些包括但不限于:正在配制的活性剂的类型和性质;含有药剂的组合物待给予的受试者;组合物给予的预期途径;和正在靶向的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性两种液体介质、以及各种固体和半固体剂型。此类载体还可以包括除活性剂之外的许多不同的成分和添加剂,此类另外的成分出于本领域普通技术人员熟知的多种原因(例如,活性剂、粘合剂等的稳定化)被包括在配制品中。合适的药学上可接受的载体的描述及其选择涉及的因素可在各种容易获得的来源中找到,例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版(1990)。

如本文所用的术语“治疗”(treating或treatment)是指用于通过使用本发明的化合物或组合物获得有益或希望的结果(包括临床结果)的方法。出于本发明的目的,有益或希望的临床结果包括但不限于以下中的一种或多种:降低由疾病、障碍或病症引起的一种或多种症状的严重性和/或频率;减少疾病、障碍或病症的程度或导致其消退;稳定疾病、障碍或病症(例如,预防或延迟疾病、障碍或病症的恶化);延迟或减缓疾病、障碍或病症的进展;改善疾病、障碍或病症状态;减少治疗疾病、障碍或病症所需的一种或多种其他药物的剂量;和/或提高生活质量。

当然,本发明的化合物的给药方案将根据已知因素(如特定药剂的药效学特征及其给予方式和途径;接受者的物种、年龄、性别、健康、医疗状况和体重;症状的性质和程度;同时治疗的种类;治疗频率;给予途径、患者的肾和肝功能和所希望的效果)而变化。

作为一般指导,当用于所示的效果时,每种活性成分的每日口服剂量的范围将在约0.01至约5000mg/天之间、优选地在约0.1至约1000mg/天之间、最优选地在约0.1至约250mg/天之间。静脉内地,在恒定速率输注期间,最优选的剂量的范围将为从约0.01至约10mg/kg/分钟。可以将本发明的化合物以单日剂量给予,或者可以将每日总剂量以每日两次、三次或四次的分剂量给予。

所述化合物典型地与合适的药物稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为药物载体)混合给予,所述药物稀释剂、赋形剂或载体关于给予的预期形式(例如,口服片剂、胶囊剂、酏剂和糖浆剂)适当选择,并且与传统的制药实践一致。

适用于给予的剂型(药物组合物)的每剂量单位可以含有约1毫克至约2000毫克的活性成分。在这些药物组合物中,活性成分将通常以基于组合物的总重量按重量计约0.1%-95%的量存在。

用于口服给予的典型胶囊含有至少一种本发明的化合物(250mg)、乳糖(75mg)和硬脂酸镁(15mg)。使混合物通过60目筛并装入1号明胶胶囊中。

通过将至少一种本发明的化合物(250mg)无菌放入小瓶中、无菌冷冻干燥和密封来产生典型的可注射制剂。使用时,将小瓶中的内容物与2mL生理盐水混合,以产生可注射制剂。

本发明在其范围内包括药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的至少一种本发明的化合物(单独的或与药物载体组合)作为活性成分。任选地,本发明的化合物可以单独使用,与本发明的其他化合物组合使用,或与一种或多种(优选地一种至三种)其他治疗剂(例如,FXR激动剂或其他药物活性材料)组合使用。

当与本发明的化合物组合使用时,上述其他治疗剂可以例如以在Physicians' Desk Reference中指出的、如在上述专利中的或如由本领域普通技术人员另外确定的那些量使用。

特别是当作为单一剂量单位提供时,组合的活性成分之间存在化学相互作用的可能性。为此,当将本发明的化合物和第二治疗剂以单一剂量单位组合时,将它们配制成使得尽管活性成分以单一剂量单位组合,但使活性成分之间的物理接触最小化(也就是说,减少)。例如,一种活性成分可以是肠溶包衣的。通过对活性成分之一进行肠溶包衣,不仅可以使组合的活性成分之间的接触最小化,而且可以控制胃肠道中这些组分之一的释放,使得这些组分之一不在胃中释放,而是在肠道中释放。也可以将活性成分之一用在整个胃肠道中实现持续释放的材料包衣,并且还用于使组合的活性成分之间的物理接触最小化。此外,持续释放的组分可以另外进行肠溶包衣,使得此组分的释放仅在肠道中发生。再另一种方法涉及配制组合产品,其中将一种组分用持续释放和/或肠溶释放聚合物包衣,并且将另一种组分也用聚合物(如低粘度级羟丙基甲基纤维素(HPMC))或本领域中已知的其他适当材料包衣,以进一步分离活性组分。聚合物包衣用于形成针对与另一种组分相互作用的另外的屏障。

一旦结合本公开文本,使得无论以单一剂型给予还是以分开的形式给予(但在同时以相同的方式给予)的本发明组合产品的组分之间的接触最小化的这些以及其他方式对于本领域技术人员来说都是易于清楚的。

本发明的化合物可以单独给予或与一种或多种(优选地一种至三种)另外的治疗剂组合给予。“以组合给予”或“组合疗法”意指本发明的化合物和一种或多种(优选地一种至三种)另外的治疗剂同时地给予至正在治疗的哺乳动物。当以组合给予时,每种组分可以在相同时间给予或在不同时间点以任何顺序依次给予。因此,每种组分可以分开给予,但在时间上足够接近以便提供所希望的治疗效果。

本发明的化合物在涉及 $\alpha_v$ 整联蛋白的测试或测定中也可用作标准或参比化合物,例如作为质量标准或对照。可以将此类化合物以商业试剂盒提供,例如用于在涉及 $\alpha_v$ 整联蛋白活性的药物研究中使用。例如,可以将本发明的化合物在测定中用作参比,以将其已知活性与具有未知活性的化合物进行比较。这将确保实验者正确地进行测定,并提供比较基础,特别是如果测试化合物是参比化合物的衍生物。当开发新的测定或方案时,可以使用根据本发明的化合物来测试它们的有效性。

本发明还包括制品。如本文所用,制品旨在包括但不限于试剂盒和包装。本发明的制品包含:(a)第一容器;(b)位于第一容器内的药物组合物,其中所述组合物包含:第一治疗剂,

其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式；以及(c)包装说明书，其说明所述药物组合物可以用于治疗血脂异常及其后遗症。在另一个实施方案中，所述包装说明书说明所述药物组合物可以与用于治疗纤维化及其后遗症的第二治疗剂组合（如先前所定义）使用。所述制品还可以包含：(d)第二容器，其中组分(a)和(b)位于第二容器内，并且组分(c)位于第二容器内或外。位于第一容器和第二容器内意味着相应的容器将物品保持在其边界内。

第一容器是用于保持药物组合物的接收容器。此容器可以用于制造、储存、运输和/或单独/批量销售。第一容器旨在涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管（例如，用于乳膏制剂），或用于制造、保持、储存或分配药物产品的任何其他容器。

第二容器是用于保持第一容器和任选地包装说明书的容器。第二容器的例子包括但不限于盒（例如，纸板或塑料）、板条箱、纸箱、袋（例如，纸或塑料袋）、小袋和包。所述包装说明书可以通过胶带、胶水、订书钉或其他附接方法物理地附接到第一容器的外侧，或者它可以静置在第二容器内侧而无需与第一容器附接的任何物理装置。可替代地，所述包装说明书位于第二容器的外侧。当位于第二容器外侧时，优选的是，所述包装说明书通过胶带、胶水、订书钉或其他附接方法物理地附接。可替代地，它可以与第二容器外侧相邻或接触，而不是物理附接。

所述包装说明书是标签(label)、签条(tag)、标记(marker)等，其列举了与位于第一容器内的药物组合物有关的信息。所列举的信息将通常由管理其中销售制品的地区的管理机构（例如，美国食品和药物管理局）来确定。优选地，所述包装说明书具体列举了已被批准药物组合物所针对的适应症。所述包装说明书可以由人可以阅读其中或其上所含信息的任何材料制成。优选地，所述包装说明书是可印刷材料（例如，纸、塑料、硬纸板、箔、背胶纸或塑料等），在其上已形成（例如，印刷或施加）所需的信息。

### 定义

在整个说明书和所附权利要求书中，给定的化学式或名称应包括其所有立体和光学异构体和外消旋体，在存在此类异构体的情况下。除非另外指明，否则所有手性（对映体和非对映体）和外消旋形式都在本发明的范围内。在化合物中也可以存在C=C双键、C=N双键、环系统等的许多几何异构体，并且所有此类稳定的异构体都考虑在本发明中。描述了本发明的化合物的顺式和反式（或E-和Z-）几何异构体，并且可以作为异构体的混合物或作为单独的异构体形式分离。本发明的化合物能以光学活性或外消旋形式分离。光学活性形式可以通过拆分外消旋形式或通过由光学活性起始材料合成来制备。用于制备本发明的化合物的所有方法和在其中制备的中间体都被认为是本发明的一部分。当制备对映体或非对映体产物时，它们可以通过常规方法（例如通过色谱或分级结晶）分离。取决于方法条件，本发明的最终产物以游离（中性）或盐形式获得。这些最终产物的游离形式和盐都在本发明的范围内。如果希望这样的话，可以将一种形式的化合物转化成另一种形式。可以将游离碱或酸转化成盐；可以将盐转化成游离化合物或另一种盐；可以将本发明的异构体化合物的混合物分离成单独的异构体。本发明的化合物（游离形式及其盐）能以多种互变异构体形式存在，其中氢原子转置到分子的其他部分，并且因此分子的原子之间的化学键得以重排。应该理解，所有互变异构体形式只要它们可存在都包括在本发明内。如本文所用，“一种本发明的化合物”或“多种本发明的化合物”意指由式(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)或(IVf)中任一个所涵

盖的一种或多种化合物、或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂化物。

如本文所用，术语“烷基”或“亚烷基”旨在包括具有指定数目的碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基。例如，“C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>烷基”或“C<sub>1-10</sub>烷基”(或亚烷基)旨在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>和C<sub>10</sub>烷基基团。此外，例如，“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基”或“C<sub>1-6</sub>烷基”表示具有1个至6个碳原子的烷基。烷基基团可以是未经取代的或是经取代的(其中至少一个氢被另一个化学基团替代)。示例性烷基基团包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如，正丙基和异丙基)、丁基(例如，正丁基、异丁基、叔丁基)和戊基(例如，正戊基、异戊基、新戊基)。当使用“C<sub>0</sub>烷基”或“C<sub>0</sub>亚烷基”时，其旨在表示直接键。

除非另外指明，否则如在本文中单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“低级烷基”包括含有1个至8个碳的直链烃和支链烃，并且如在本文中单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“烷基”和“alk”包括在正链中含有1个至20个碳、优选地1个至10个碳、更优选地1个至8个碳的直链烃和支链烃，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、其各种支链异构体等、以及包括1个至4个取代基的此类基团，所述取代基是如卤代(例如F、Br、Cl或I或CF<sub>3</sub>)、烷基、烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基(芳基)或二芳基、芳基烷基、芳基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、羟基、羟基烷基、酰基、烷酰基、杂芳基、杂芳基氧基、环杂烷基、芳基杂芳基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳基氧基烷基、芳基氧基芳基、烷基酰胺基、烷酰基氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、硫醇、卤代烷基和/或烷硫基。

“杂烷基”是指其中一个或多个碳原子已被杂原子(如O、N或S)替代的烷基基团。例如，如果与母体分子附接的烷基基团的碳原子被杂原子(例如，O、N或S)替代，则所得的杂烷基基团分别为烷氧基基团(例如，-OCH<sub>3</sub>等)、胺(例如，-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等)或硫代烷基基团(例如，-SCH<sub>3</sub>)。如果未与母体分子附接的烷基基团的非末端碳原子被杂原子(例如，O、N或S)替代，则所得的杂烷基基团分别是烷基醚(例如，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>等)、烷基胺(例如，-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等)或硫代烷基醚(例如，-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>)。如果烷基基团的末端碳原子被杂原子(例如，O、N或S)替代，则所得的杂烷基基团分别是羟基烷基基团(例如，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH)、氨基烷基基团(例如，-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)或烷基硫醇基团(例如，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH)。杂烷基基团可以具有例如1个至20个碳原子、1个至10个碳原子或1个至6个碳原子。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基基团意指具有1个至6个碳原子的杂烷基基团。

“烯基”或“亚烯基”旨在包括具有指定数目的碳原子和一个或多个(优选地一个至两个)碳-碳双键的直链或支链构型的烃链，所述碳-碳双键可以出现在沿着链的任何稳定点。例如，“C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>烯基”或“C<sub>2-6</sub>烯基”(或亚烯基)旨在包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>烯基基团。烯基的例子包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基和4-甲基-3-戊烯基。

“炔基”或“亚炔基”旨在包括具有一个或多个(优选地一个至三个)碳-碳三键的直链或支链构型的烃链，所述碳-碳三键可以出现在沿着链的任何稳定点。例如，“C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>炔基”或“C<sub>2-6</sub>炔基”(或亚炔基)旨在包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>炔基基团；如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

如本文所用，“芳基烷基”(又名芳烷基)、“杂芳基烷基”、“碳环基烷基”或“杂环基烷基”

是指无环烷基自由基，其中与碳原子（典型地为末端或 $sp^3$ 碳原子）键合的氢原子之一分别被芳基、杂芳基、碳环基或杂环基自由基替代。典型的芳基烷基基团包括但不限于苄基、2-苯基乙-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、萘并苄基、2-萘并苯基乙-1-基等。芳基烷基、杂芳基烷基、碳环基烷基或杂环基烷基基团可以包含4个至20个碳原子和0个至5个杂原子，例如，烷基部分可以含有1个至6个碳原子。

如本文所用，术语“苄基”是指其上的氢原子之一被苯基基团替代的甲基，其中所述苯基基团可以任选地被1个至5个基团（优选地1个至3个基团）（OH、OCH<sub>3</sub>、Cl、F、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)H、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(=O)CH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、S(=O)CH<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>H和CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）取代。“苄基”也可以由式“Bn”表示。

术语“低级烷氧基”、“烷氧基”或“烷基氧基”、“芳基氧基”或“芳烷氧基”是指与氧原子连接的任何上述烷基、芳烷基或芳基基团。“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷氧基”或“C<sub>1-6</sub>烷氧基”（或烷基氧基）旨在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>烷氧基基团。示例性烷氧基基团包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（例如，正丙氧基和异丙氧基）和叔丁氧基。类似地，“低级烷硫基”、“烷硫基”、“硫代烷氧基”、“芳硫基”或“芳烷硫基”表示其中指定数目的碳原子通过硫桥附接的如上所定义的烷基、芳基或芳烷基基团；例如甲基-S-和乙基-S-。

如在本文中单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“烷酰基”或“烷基酰基”是指与酰基基团连接的烷基。例如，烷基酰基可以由烷基-C(0)-表示。“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基酰基”（或烷基酰基）旨在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>烷基-C(0)-基团。

如在本文中单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“烷基磺酰基”或“磺酰胺”是指与磺酰基基团连接的烷基或氨基。例如，烷基磺酰基可以由-S(0)<sub>2</sub>R'表示，而磺酰胺可以由-S(0)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>表示。R'是C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基；并且R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>与下面对“氨基”所定义的相同。

如在本文中单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“氨基甲酸酯”是指与酰胺基基团连接的氧。例如，氨基甲酸酯可以由N(R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)-C(0)-O-表示，并且R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>与下面对“氨基”所定义的相同。

如在本文中单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“酰胺基”是指与羰基基团连接的氨基。例如，酰胺基可以由N(R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)-C(0)-表示，并且R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>与下面对“氨基”所定义的相同。

术语“氨基”被定义为-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>，其中R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>独立地是氢或C<sub>1-6</sub>烷基；或者可替代地，R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>与它们所附接的原子一起形成3元至8元碳环或杂环的环，其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤代、氰基、羟基、氨基、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰胺基、氨基甲酸酯或磺酰胺。当R<sup>c</sup>或R<sup>d</sup>（或它们两者）是C<sub>1-6</sub>烷基时，氨基基团也可以被称为烷基氨基。烷基氨基基团的例子包括但不限于-NH<sub>2</sub>、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基等。

术语“氨基烷基”是指在其上的氢原子之一被氨基基团替代的烷基基团。例如，氨基烷基可以由N(R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)-亚烷基-表示。“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>”或“C<sub>1-6</sub>”氨基烷基旨在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>氨基烷基基团。

如在本文中单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“卤素”或“卤代”是指氯、溴、氟和碘，其中氯或氟是优选的。

“卤代烷基”旨在包括被一个或多个卤素取代的、具有指定数目的碳原子的支链和直链

饱和脂肪族烃基。“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>卤代烷基”或“C<sub>1-6</sub>卤代烷基”(或卤代烷基)旨在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>卤代烷基基团。卤代烷基的例子包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的例子还包括“氟烷基”，其旨在包括被1个或多个氟原子取代的、具有指定数目的碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基。如本文所用的术语“多卤代烷基”是指包括从2个至9个(优选地从2个至5个)卤代取代基(如F或Cl、优选地F)的如上所定义的“烷基”基团，如多氟烷基，例如CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>或CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>。

“卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示其中指定数目的碳原子通过氧桥附接的如上所定义的卤代烷基基团。例如，“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>卤代烷氧基”或“C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基”旨在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>卤代烷氧基基团。卤代烷氧基的例子包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。类似地，“卤代烷硫基”或“硫代卤代烷氧基”表示其中指定数目的碳原子通过硫桥附接的如上所定义的卤代烷基基团；例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。如本文所用的术语“多卤代烷基氧基”是指包括从2个至9个(优选地从2个至5个)卤代取代基(如F或Cl、优选地F)的如上所定义的“烷氧基”或“烷基氧基”基团，如多氟烷氧基，例如CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O、CF<sub>3</sub>O或CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O。

“羟基烷基”旨在包括分别被1个或多个羟基(OH)或氨基取代的、具有指定数目的碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基。“C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>羟基烷基”(或羟基烷基)旨在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>羟基烷基基团。

术语“环烷基”是指环化的烷基基团，包括单环、二环或多环的环系统。“C<sub>3</sub>至C<sub>7</sub>环烷基”或“C<sub>3-7</sub>环烷基”旨在包括C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>和C<sub>7</sub>环烷基基团。示例性环烷基基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降莰基。支链环烷基基团(如1-甲基环丙基和2-甲基环丙基)被包括在“环烷基”的定义中。

术语“环杂烷基”是指环化的杂烷基基团，包括单环、二环或多环的环系统。“C<sub>3</sub>至C<sub>7</sub>环杂烷基”或“C<sub>3-7</sub>环杂烷基”旨在包括C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>和C<sub>7</sub>环杂烷基基团。示例性环杂烷基基团包括但不限于氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基和哌嗪基。支链环杂烷基基团(如哌啶基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基甲基、吡啶基甲基、pyridizyl甲基、嘧啶基甲基和毗嗪基甲基)被包括在“环杂烷基”的定义中。

如本文所用，术语“氮杂环基”是指在环中含有一个或多个氮原子的环杂烷基。示例性氮杂环基基团包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、吗啉基和哌嗪基。

如本文所用，“碳环”、“碳环基”或“碳环的”旨在意指任何稳定的3元、4元、5元、6元、7元或8元单环的或者5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元或13元多环的(包括二环的或三环的)烃环，其中的任何一个可以是饱和的或部分不饱和的。也就是说，术语“碳环”、“碳环基”或“碳环的”包括但不限于环烷基和环烯基。此类碳环的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷(十氢化萘)、[2.2.2]二环辛烷、芴基、茚满基、金刚烷基和四氢萘基(四氢化萘)。如上所示，桥环也被包括在碳环的定义中(例如，[2.2.2]二环辛烷)。除非另有说明，否则优选的碳环是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、茚满基和四氢萘基。当一个或多个(优选地一个至三个)碳原子连接两个不相邻的碳原子时，出现桥环。优选的桥是一个或两个碳原子。应当注意，桥总是

将单环的环转化成三环的环。当将环桥接时,针对所述环所叙述的取代基也可以存在于桥上。

此外,如在本文中单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“碳环基”(包括“环烷基”和“环烯基”)包括含有1个至3个环的饱和的或部分不饱和的(含有1个或2个双键)环状烃基,包括单环烷基、二环烷基和三环烷基,其含有总共3个至20个碳形成环(优选地3个至10个碳形成环)并且其可以如针对芳基所述的与1个或2个芳香族环稠合,其包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环十一烷基和环十二烷基、环己烯基,



其中的任何基团可以任选地被1个至4个取代基(如卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、芳基氨基、芳基烷基、环烷基、烷基酰胺基、烷酰基氨基、氧化、酰基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、硫醇和/或烷硫基和/或任何烷基取代基)取代。

如本文所用,术语“二环碳环”或“二环碳环基团”旨在意指含有两个稠环并由碳原子组成的稳定的9元或10元碳环的环系统。在两个稠环中,一个环是与第二个环稠合的苯并环;并且第二个环是饱和的或部分不饱和的5元或6元碳环。二环碳环基团可以在任何碳原子处与其侧基附接,这产生稳定的结构。如果所得的化合物是稳定的,则本文所述的二环碳环基团可以在任何碳上被取代。二环碳环基团的例子是但不限于1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基和茚满基。

如本文所用,术语“芳基”(如在本文中单独使用或作为另一个基团的一部分使用的)是指单环的或多环的(包括二环的和三环的)芳香族烃,包括例如苯基、萘基、蒽基和菲基。芳基部分是熟知的,并且描述于例如Lewis, R. J. 编辑, Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 第13版, John Wiley&Sons, Inc., New York (1997) 中。在一个实施方案中,术语“芳基”表示在环部分中含有6个至10个碳的单环的和二环的芳香族基团(如苯基或萘基(包括1-萘基和2-萘基))。例如,“C<sub>6</sub>或C<sub>10</sub>芳基”或“C<sub>6-10</sub>芳基”是指苯基和萘基。除非另有说明,否则“芳基”、“C<sub>6</sub>或C<sub>10</sub>芳基”、“C<sub>6-10</sub>芳基”或“芳香族残基”可以是未经取代的或被1个至5个基团(优选地1个至3个基团)取代,所述基团选自-OH、-OCH<sub>3</sub>、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)H、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-S(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H和-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

如本文所用,术语“杂环”、“杂环基”或“杂环基团”旨在意指稳定的3元、4元、5元、6元或7元单环的或者5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元、13元或14元多环的(包括二环的或三环的)杂环的环,其是饱和的或部分不饱和的,并且其含有碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、O和S的杂原子;并且包括其中任何上面所定义的杂环的环与碳环的或芳基(例如,苯)环稠合的任何多环基团。也就是说,术语“杂环”、“杂环基”或“杂环基团”包括非芳香族环系统,如杂环烷基和杂环烯基。氮和硫杂原子可以任选地被氧化(即,N→O和S(O)p,其中p是0、1或2)。氮原子可以是经取代的或未经取代的(即,N或NR,其中R是H或另一个取代基,如果定义的话)。杂环的环可以在任何杂原子或碳原子处与其侧基附接,这产生稳定的结构。如果所得的化合物是稳定的,则本文所述的杂环的环可以在碳上或在氮原子上被取

代。在杂环中的氮可以任选地被季铵化。优选的是当在杂环中的S和O原子的总数超过1时，则这些杂原子彼此不相邻。优选的是在杂环中的S和O原子的总数不大于1。杂环基的例子包括但不限于氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、胡椒基、吡喃基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、吗啉基、二氢呋喃并[2,3-*b*]四氢呋喃。

如本文所用,术语“二环杂环”或“二环杂环基团”旨在意指稳定的9元或10元杂环的环系统,其含有两个稠环并且由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、O和S的杂原子组成。在两个稠环中,一个环是5元或6元单环的芳香族环,包含5元杂芳基环、6元杂芳基环或苯并环,每个与第二环稠合。第二个环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的5元或6元单环的环,并且包含5元杂环、6元杂环或碳环(条件是当第二个环是碳环时,第一个环不是苯并)。

二环杂环基团可以在任何杂原子或碳原子处与其侧基附接,这产生稳定的结构。如果所得的化合物是稳定的,则本文所述的二环杂环基团可以在碳上或在氮原子上被取代。优选的是当在杂环中的S和O原子的总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选的是在杂环中的S和O原子的总数不大于1。二环杂环基团的例子包括但不限于1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹喔啉基和1,2,3,4-四氢-喹唑啉基。

桥环也被包括在杂环的定义中。当一个或多个(优选地一个至三个)原子(即,C、O、N或S)连接两个不相邻的碳或氮原子时,出现桥环。桥环的例子包括但不限于一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和碳-氨基团。应当注意,桥总是将单环的环转化成三环的环。当将环桥接时,针对所述环所叙述的取代基也可以存在于桥上。

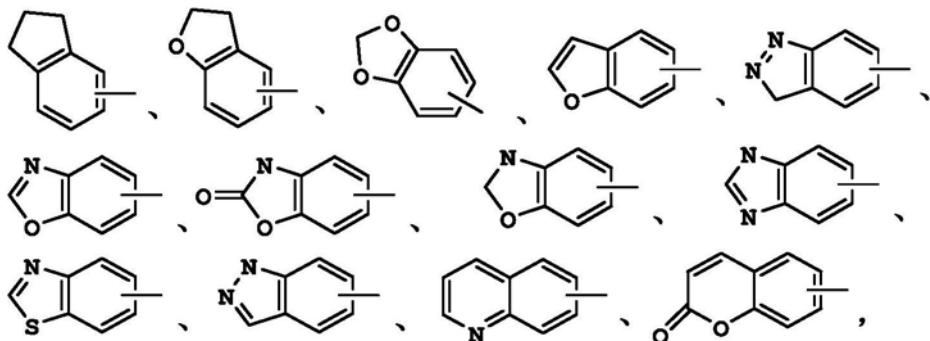
如本文所用,术语“杂芳基”旨在意指包括至少一个杂原子环成员(如硫、氧或氮)的稳定的单环的和多环的(包括二环的和三环的)芳香族烃。杂芳基基团包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噁二唑基、异噁唑基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基、苯并二氧戊环基和苯并二噁烷。杂芳基基团是经取代或未经取代的。氮原子是经取代的或未经取代的(即,N或NR,其中R是H或另一个取代基,如果定义的话)。氮和硫杂原子可以任选地被氧化(即,N $\rightarrow$ O和S(O)p,其中p是0、1或2)。

杂芳基的例子包括但不限于吖啶基、吖辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并苯硫基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噁嗪基、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、咪唑并吡啶基、吲哚烯基(indolenyl)、吲哚啉基、吲嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吲唑基、异吲哚啉基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基咱啶基、羟吲哚基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁唑烷基(phenoxythianyl)、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯

基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、苯硫基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咁吨基。

5元至10元杂芳基的例子包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、咪唑烷基、吲哚基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吲唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、羟吲哚基、苯并噁唑啉基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、靛红酰基、异喹啉基、八氢异喹啉基、异噁唑并吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、异噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基和吡唑并吡啶基。5元至6元杂环的例子包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡嗪基、咪唑基、咪唑烷基、吲哚基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基和三唑基。

除非另外指明，否则“碳环基”或“杂环基”包括与碳环的环或杂环的环（如芳基、环烷基、杂芳基或环杂烷基环）稠合的一个至三个另外的环，例如，



并且可以任选地通过可利用的碳原子被选自以下的1个、2个或3个基团取代：氢、卤代、卤代烷基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、炔基、环烷基-烷基、环杂烷基、环杂烷基烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、芳基氨基、芳基氨基烷基、芳基氨基、烷氨基羧基、芳基羧基、芳基烯基、氨基羧基芳基、芳硫基、芳基亚磺酰基、芳基偶氮基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基杂芳基、杂芳基氨基、羟基、硝基、氰基、硫醇、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳基硫代烷基、烷氨基芳硫基、烷基羧基、芳基羧基、氨基烷基羧基、芳基氨基羧基、烷氨基羧基、氨基羧基、烷基羧基氨基、芳基羧基氨基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基氨基和芳基磺酰氨基羧基和/或本文所述的任何烷基取代基。

根据本领域中使用的惯例，指向粗线的键（如在本文结构式中使用的 $\checkmark$ ）描绘了是部分或取代基与核心或骨架结构的附接点的键。

根据本领域中使用的惯例，结构式中的波状键（如 $X' \text{---} \overset{\text{Z}'}{\underset{\text{Y}'}{\text{---}}}$ ）用于描绘与 $X'$ 、 $Y'$  和 $Z'$  附接的碳原子的立体中心并且旨在表示单个图中的两种对映体。也就是说，具有如波状键的结

构式分别表示每种对映体(如

在本文中应当理解,如果碳环、芳基、杂环或杂芳基部分可以通过不同的环原子键合或以其他方式附接至指定的底物而不指示特定的附接点,则无论是通过碳原子还是例如三价氮原子,所有可能的点都是预期的。例如,术语“吡啶基”意指2-、3-或4-吡啶基,术语“噻吩基”意指2-或3-噻吩基等等。

当在环结构内使用虚线环时,这表明所述环结构可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。

当显示到取代基的键与连接环中两个原子的键交叉时,则这样的取代基可以与环上的任何原子键合。当列出取代基而没有指出这样的取代基与给定式的化合物的其余部分键合的原子时,则这样的取代基可以经由在这样的取代基中的任何原子键合。只有当取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时,此类组合才是可允许的。

本领域技术人员将认识到,应该选择本发明的化合物的取代基和其他部分,以便提供足够稳定的化合物以提供药学上有用的化合物,可以将其配制成可接受的稳定的药物组合物。具有这样的稳定性的本发明的化合物被认为落入本发明的范围内。

术语“抗衡离子”用于表示带负电的物质,如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根和硫酸根。术语“金属离子”是指碱金属离子(如钠、钾或锂)和碱土金属离子(如镁和钙)、以及锌和铝。

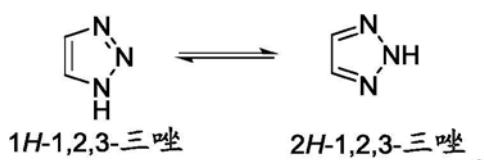
如本文所提及的,术语“经取代的”意指至少一个氢原子被非氢基团替代,条件是保持正常的化合价并且所述取代产生稳定的化合物。当取代基是酮基(即, $=O$ )时,则原子上的2个氢被替代。酮基取代基不存在于芳香族部分上。当环系统(例如,碳环的或杂环的)据称被羰基基团或双键取代时,预期羰基基团或双键是所述环的一部分(即,在所述环内)。如本文所用,环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如, $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$ )。

在其中本发明的化合物上存在氮原子(例如,胺)的情况下,可以将这些氮原子通过用氧化剂(例如,mCPBA和/或过氧化氢)处理转化为N氧化物,以提供本发明的其他化合物。因此,所显示和要求保护的氮原子被认为涵盖所示的氮及其N氧化物( $N\rightarrow O$ )衍生物。

当任何变量在化合物的任何成分或式中出现超过一次时,其在每次出现时的定义与其在每次其他出现时的定义无关。因此,例如,如果显示基团被0个、1个、2个或3个R基团取代,则当所述基团被0个R基团取代时其是未经取代的,或者当所述基团被至多三个R基团取代时其是经取代的,并且在每次出现时R独立地选自R的定义。

此外,只有当取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时,此类组合才是可允许的。

如本文所用,术语“互变异构体”是指化合物的两种或更多种异构体中的每一种,所述两种或更多种异构体一起平衡地存在并且通过分子内的原子或基团的迁移容易地互换。例如,本领域技术人员将容易地理解1,2,3-三唑以如上所定义的两种互变异构体形式存在:



因此,即使当结构仅描绘其中一种时,本公开文本也旨在涵盖所有可能的互变异构体。短语“药学上可接受的”在本文中用于指代在合理的医学判断范围内适合用于与人和

动物组织接触使用而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应和/或其他问题或并发症，与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

本发明的化合物可以作为盐存在，所述盐也在本发明的范围内。药学上可接受的盐是优选的。如本文所用，“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物，其中母体化合物通过制备其酸盐或碱盐而被修饰。本发明的药学上可接受的盐可以通过常规的化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常，此类盐可以通过使得游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸在水中或在有机溶剂中或者在这两者的混合物（通常优选非水性介质，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈）中进行反应而制备。合适的盐的列表可在Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990) 中找到，将其公开内容通过引用特此并入。

如果本发明的化合物具有例如至少一个碱性中心，则它们可以形成酸加成盐。这些例如与以下酸形成：强无机酸，如无机酸（例如硫酸、磷酸或氢卤酸）；有机羧酸，如1个至4个碳原子的链烷羧酸，例如乙酸（其是未经取代的或被例如卤素取代为氯乙酸），如饱和的或不饱和的二羧酸（例如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、邻苯二甲酸或对苯二甲酸），如羟基羧酸（例如抗坏血酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸），如氨基酸（例如天冬氨酸或谷氨酸或赖氨酸或精氨酸）或苯甲酸；或有机磺酸，如未经取代的或被例如卤素取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或芳基磺酸，例如甲基-或对甲苯-磺酸。如果希望，还可以形成具有另外存在的碱性中心的相应酸加成盐。具有至少一个酸基团（例如COOH）的本发明的化合物也可以与碱形成盐。与碱形成的合适的盐是例如金属盐，如碱金属或碱土金属盐（例如钠、钾或镁盐）；或与氨或有机胺（如吗啉，硫代吗啉，哌啶，吡咯烷，单、二或三-低级烷基胺（例如乙基、叔丁基、二乙基、二异丙基、三乙基、三丁基或二甲基-丙胺），或单、二或三羟基低级烷基胺（例如单、二或三乙醇胺））形成的盐。此外，可以形成相应的内盐。还包括如下盐，所述盐不适合用于药物用途但可以用于例如分离或纯化游离的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

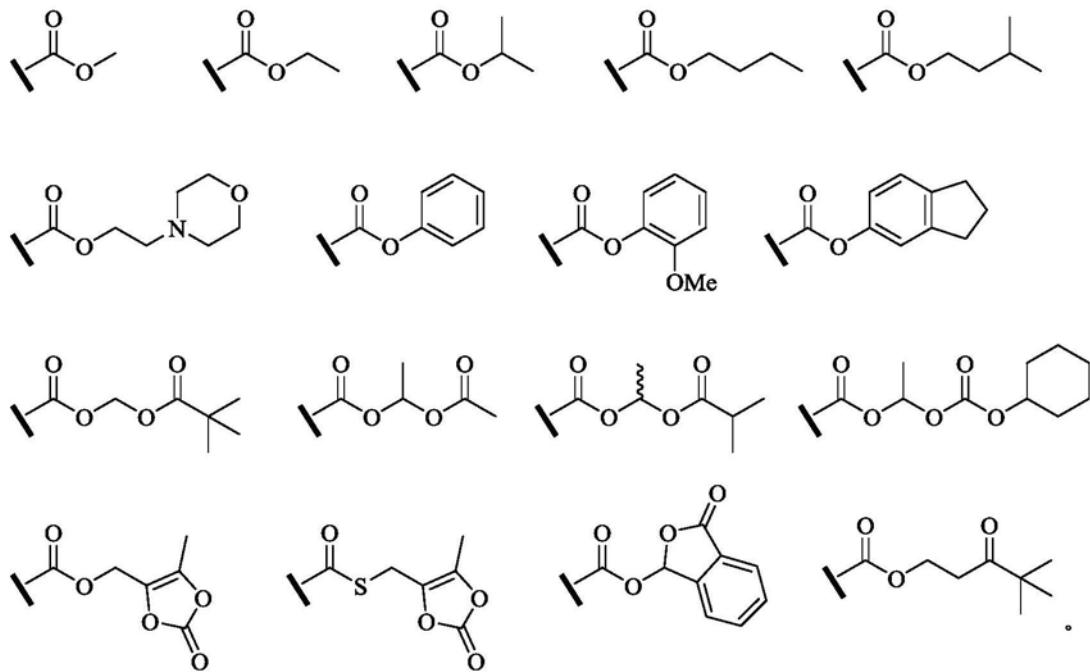
含有碱性基团的式I的化合物的优选盐包括单盐酸盐、硫酸氢盐、甲磺酸盐、磷酸盐、硝酸盐或乙酸盐。

含有酸基团的式I的化合物的优选盐包括钠盐、钾盐和镁盐以及药学上可接受的有机胺。

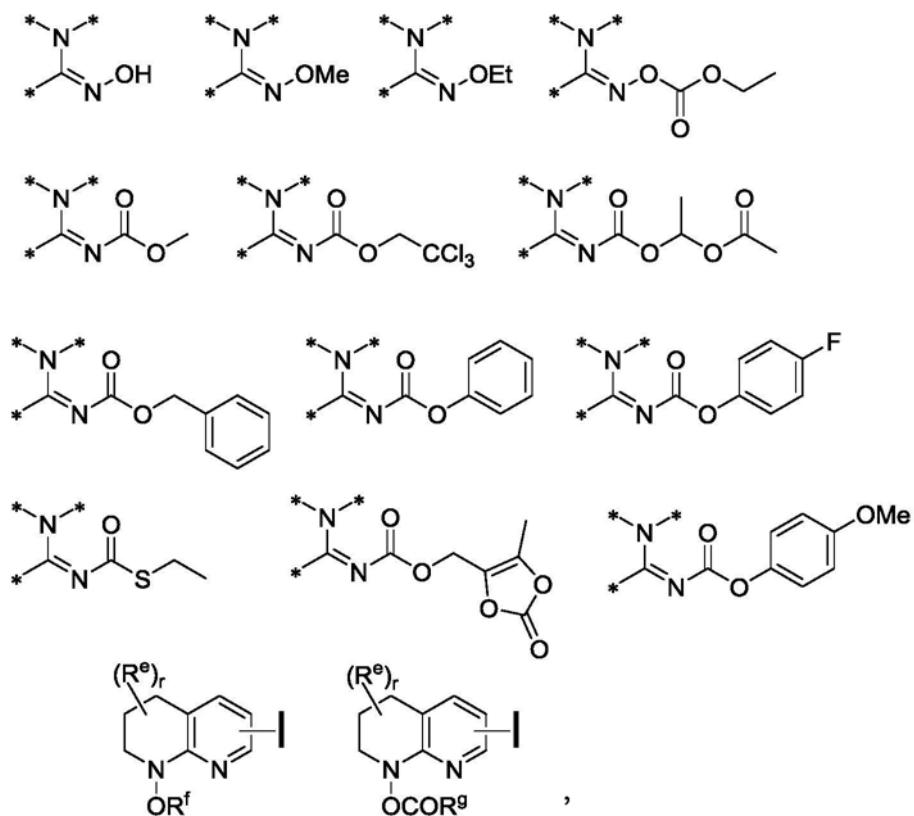
此外，本发明的化合物可以具有前药形式。将在体内转化以提供生物活性剂的任何化合物是在本发明的范围和精神内的前药。如本文所用的术语“前药”包括基于羧酸残基的前药，即“前药酯”；和基于精氨酸模拟物部分的前药，即“精氨酸模拟物前药”。此类前药优选口服给予，因为在许多情况下水解主要在消化酶的影响下发生。肠胃外给予可以在酯本身具有活性的情况下使用，或者在血液中发生水解的那些情况下使用。

本发明的化合物含有羧基基团，所述羧基基团可以形成用作前药的生理学上可水解的酯，即“前药酯”，通过在体内水解以产生本发明的化合物本身。本发明的化合物的生理学上可水解的酯的例子包括C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基苄基、4-甲氧基苄基、茚满基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、C<sub>1</sub>-6链烷酰氧基-C<sub>1</sub>-6烷基（例如，乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基或丙酰氧基甲基）、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷氧基羰基氧基-C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基（例如，甲氧基羰基-氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘氨酰氧基甲基、苯基甘氨酰氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基）和例如在青霉素和头孢菌素领域中使用的其他熟知的生理学上可水解的酯。此

类酯可以通过本领域已知的常规技术制备。“前药酯”可以通过使用本领域技术人员已知的程序使本发明的化合物的羧酸部分与烷基或芳基醇、卤化物或磺酸盐反应而形成。此类前药酯的例子包括：



本发明的化合物含有精氨酸模拟物部分，所述精氨酸模拟物部分可以形成用作前药的生理学上可水解的酯，即“精氨酸模拟物前药”，通过在体内水解以产生本发明的化合物本身。精氨酸模拟物前药的代表性例子包括：



其中，每个精氨酸模拟物部分中的一个星号是与母体分子的交接点，并且其他两个星

号是氢;  $R^f=H, Me, Et, COOEt$ ;  $R^g=CH_3, CH_2CCl_3$ 、苯基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、苄基、



$R^e$ 是 $OH, C_{1-4}$ 烷基、卤代、卤代烷基或 $C_{1-4}$ 环烷基; 并且 $r$ 是0、

1、2或3的整数。

此外, 各种形式的前药在本领域中是熟知的。有关此类前药衍生物的例子, 请参见:

Bundgaard, H. 编辑, Design of Prodrugs, Elsevier (1985), 和 Widder, K. 等人编辑, Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

Bundgaard, H., 第5章, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. 等人编辑, A Textbook of Drug Design and Development, 第113-191页, Harwood Academic Publishers (1991);

Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

Bundgaard, H. 等人, J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); 以及

Kakeya, N. 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)。

前药的制备在本领域中是熟知的, 并且描述于例如 King, F. D. 编辑, Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. 等人, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C. G. 编辑, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999) 中。

本发明旨在包括本发明的化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。作为一般例子而非限制, 氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括 $^{13}C$ 和 $^{14}C$ 。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文所述的那些类似的方法, 使用适当的同位素标记的试剂代替原本使用的未标记的试剂来制备。此类化合物具有多种潜在的用途, 例如在确定潜在药物组合物与靶标蛋白质或受体结合的能力中作为标准和试剂, 或用于使在体内或在体外与生物受体结合的本发明的化合物成像。

“稳定的化合物”和“稳定的结构”意在指示化合物足够稳健以经受住从反应混合物中分离至有用程度的纯度并配制成有效的治疗剂。优选的是, 本发明的化合物不含有N-卤代、 $S(O)_2H$ 或 $S(O)H$ 基团。

术语“溶剂化物”意指本发明的化合物与一个或多个溶剂分子(无论是有机的还是无机的)的物理缔合。这种物理缔合包括氢键合。在溶剂化物中的溶剂分子能以规则排列和/或无序排列存在。溶剂化物可以包含化学计量或非化学计量量的溶剂分子。“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物。示例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物和异丙醇化物。溶剂化的方法在本领域中通常是已知的。

将如本文所用的缩写定义如下: “ $1x$ ”表示一次, “ $2x$ ”表示两次, “ $3x$ ”表示三次, “ $^{\circ}C$ ”表示摄氏度, “eq”表示当量, “g”表示克, “mg”表示毫克, “L”表示升, “mL”表示毫升, “ $\mu L$ ”表示微升, “N”表示当量浓度, “M”表示摩尔, “nM”表示纳摩尔, “mol”表示摩尔, “mmol”表示毫摩

尔,“min”表示分钟,“h”表示小时,“rt”表示室温,“RT”表示保留时间,“atm”表示大气压,“psi”表示磅/平方英寸,“conc.”表示浓缩的,“sat”或“sat’d”表示饱和的,“MW”表示分子量,“mp”表示熔点,“MS”或“Mass Spec”表示质谱,“ESI”表示电喷雾电离质谱,“HR”表示高分辨率,“HRMS”表示高分辨率质谱,“LCMS”表示液相色谱质谱,“HPLC”表示高压液相色谱,“RP HPLC”表示反相HPLC,“TLC”或“tlc”表示薄层色谱,“NMR”表示核磁共振光谱,“n0e”表示核欧弗豪塞(Overhauser)效应光谱,“1H”表示质子,“δ”表示德尔塔,“s”代表单峰,“d”表示二重峰,“t”表示三重峰,“q”表示四重峰,“m”表示多重峰,“br”表示宽峰,“Hz”表示赫兹,并且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”和“Z”是本领域技术人员熟悉的立体化学名称。

可以如在以下反应方案及其描述中所示的、以及本领域技术人员可以使用的相关公开文献程序来制备本发明的化合物。用于这些反应的示例性试剂和程序出现在下文和工作实施例中。

### 缩写

在本文中使用以下缩写:

Bn=苄基

t-Bu=叔丁基

Boc=叔丁基氧基羰基

Boc<sub>2</sub>O=二碳酸二叔丁酯

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>=碳酸铯

DBU=1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯

DCM或CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=二氯甲烷

DIAD=偶氮二甲酸二异丙酯

戴斯-马丁氧化剂或DMP=1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮

DIPEA或i-Pr<sub>2</sub>NEt=二异丙基乙胺

DMAP=4-二甲基氨基吡啶

DMF=二甲基甲酰胺

Et=乙基

Et<sub>3</sub>N=三乙胺

EtOH=乙醇

Et<sub>2</sub>O=乙醚

EtOAc=乙酸乙酯

HOAc或AcOH=乙酸

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>=碳酸钾

LiCl=氯化锂

LiOAc=乙酸锂

LiOH=氢氧化锂

Me=甲基

MeCN或ACN=乙腈

MeOH=甲醇

MgSO<sub>4</sub>=硫酸镁

NaBH<sub>4</sub>=硼氢化钠

NaOH=氢氧化钠

NaHCO<sub>3</sub>=碳酸氢钠

PBu<sub>3</sub>=三丁基膦

Ph=苯基

Pd/C=钯碳

Pd (OAc)<sub>2</sub>=乙酸钯 (II)

Ph<sub>3</sub>P=三苯基膦

PtO<sub>2</sub>=二氧化铂

TBAF=四正丁基氟化铵

TBDMS=叔丁基二甲基甲硅烷基

TMS=三甲基甲硅烷基

THF=四氢呋喃

TFA=三氟乙酸

min=分钟

hr或hrs=小时

L=升

mL=毫升

μL=微升

g=克

mg=毫克

mol=摩尔

mmol=毫摩尔

meq=毫当量

sat或sat' d=饱和的

aq.=水性

TLC=薄层色谱

HPLC=高效液相色谱

LC/MS=高效液相色谱/质谱

MS或Mass Spec=质谱

NMR=核磁共振

mp=熔点

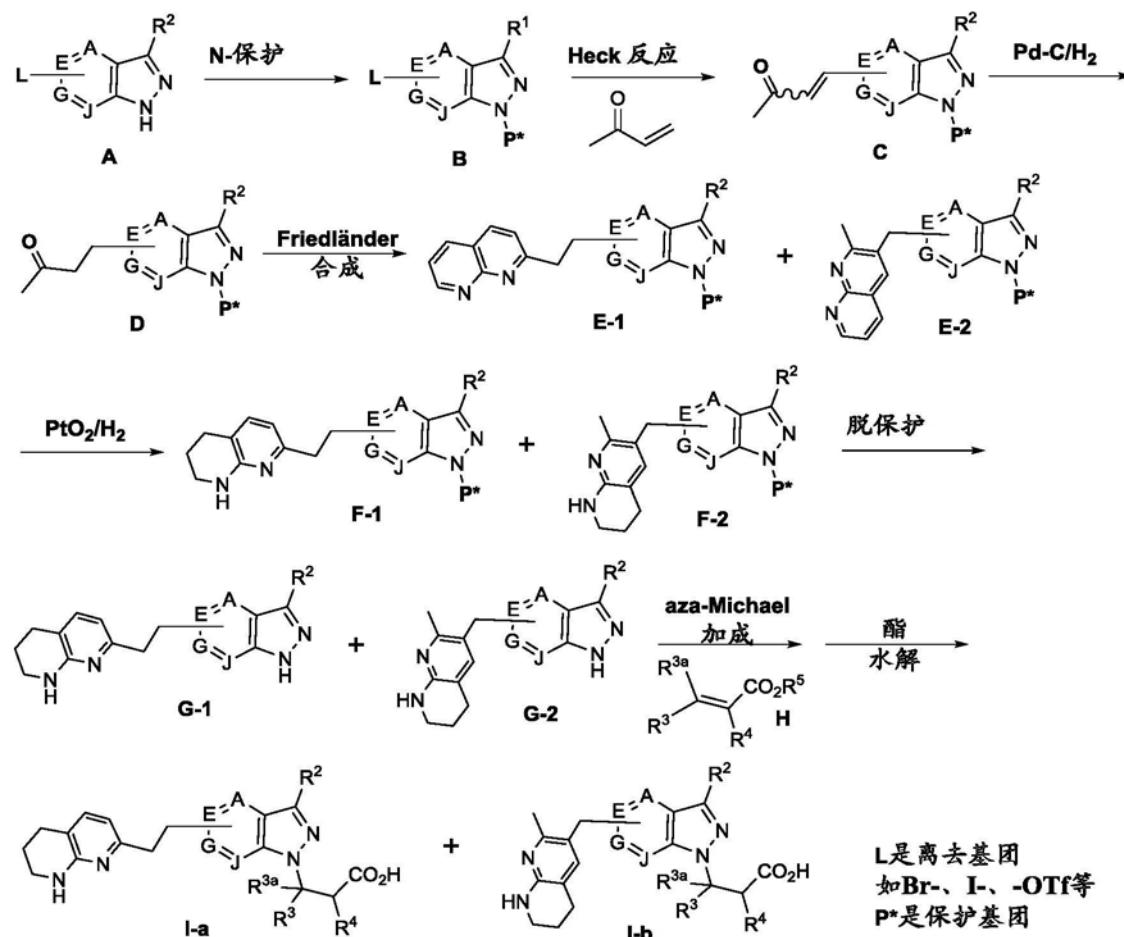
IV. 制备方法

可以通过在以下方案和工作实施例中描述的示例性方法、以及本领域技术人员使用 的相关公开文献程序来制备式 (I) 的化合物。用于这些反应的示例性试剂和程序出现在下文 和工作实施例中。下面方法中的保护和脱保护可以通过本领域通常已知的程序进行 (参见 例如,Wuts,P.G.M.等人,Protecting Groups in Organic Synthesis,第4版,Wiley (2007))。有机合成和官能团转化的一般方法见于:Trost,B.M.等人编辑,Comprehensive Organic Synthesis:Selectivity,Strategy&Efficiency in Modern Organic

Chemistry, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. 等人, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. 第6版, Wiley&Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A.R. 等人编辑, Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II, 第2版, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999), 以及在其中的参考文献。

可以使用本章节中描述的反应和技术来制备新颖的式I的化合物。反应在适合于所使用的试剂和材料的溶剂中进行,并且适用于所实现的转化。此外,在下面描述的合成方法的描述中,应当理解,所有提出的反应条件(包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序)被选择为对于该反应为标准的条件,本领域技术人员应该容易认识到这一点。有机合成领域的技术人员理解,分子的各部分上存在的官能团必须与所提出的试剂和反应相容。并非落入给定类别的所有式I的化合物都可以与一些所述方法中所需的一些反应条件相容。对与反应条件相容的取代基的此类限制对于本领域技术人员而言将是清楚的,并且必须使用替代方法。

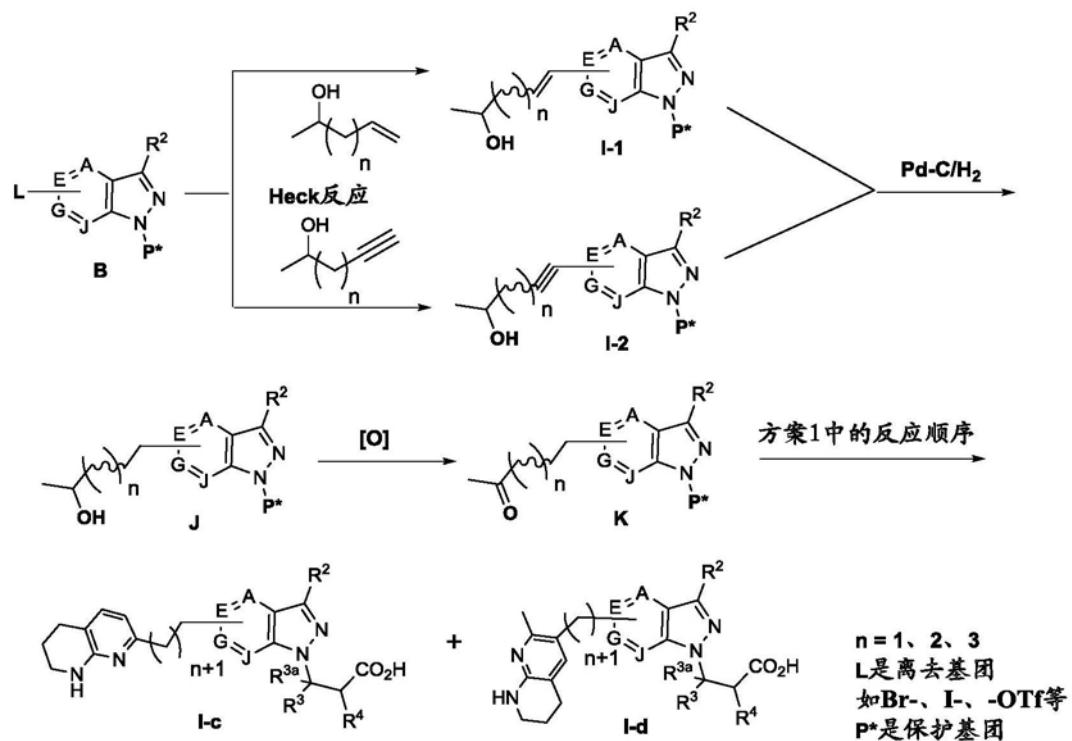
### 方案1



方案1描述了式I-a和式I-b(式(I)的子集)的制备。在多个位置中带有离去基团L的起始材料吲唑A可商购获得,或者可以按照文献程序通过现有技术合成。关于吲唑合成的综述,参见:a) *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*第12卷,2002;b) Naděžda Cankařová, Jan Hlaváč 和 Viktor Krchňák

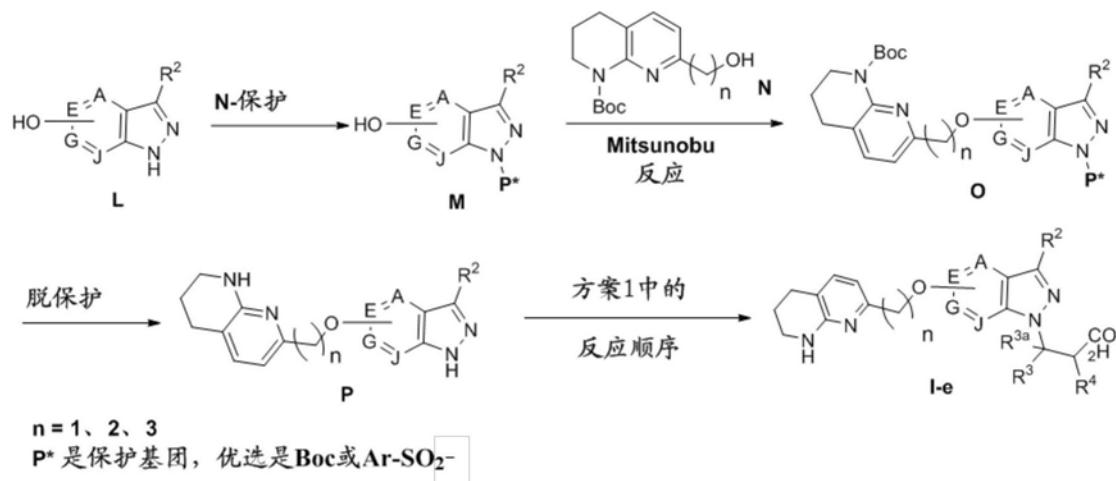
Org. Prep. and Proc. Int., 2010, 42, 433–465。可以将合适的保护基团P\* (如Boc-、Ar-SO<sub>2</sub>-、MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-SEM (2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基) 等) 安装到一个吲唑氮上, 以提供中间体B。在方案1中, 作为例子, 将P\*基团显示在1H-位置。本领域技术人员将认识到, 在N-保护步骤期间, P\*基团可以选择性地或非选择性地安装在5元环的N1或N2处, 并且这是无关紧要的, 因为该保护基团在后一步骤中被去除掉。在Pd (OAc)<sub>2</sub>催化的条件下在升高的温度下在B与甲基乙烯基酮 (MVK) 之间的Heck反应提供中间体C, 其可以在Pd-C的存在下被氢化成中间体D。中间体D与2-氨基烟酰之间的Friedländer反应可以被吡咯烷或脯氨酸催化, 以提供中间体E-1作为主要产物和E-2作为次要产物。在Adams氏催化剂 (PtO<sub>2</sub>) 的存在下将E-1和E-2氢化可以提供相应的四氢萘啶F-1和F-2, 其中可以将保护基团P\*除去以提供G-1和G-2。吲唑被报道能够aza-Michael加成到2-丙烯酰胺、α,β-不饱和酮或烷基丙烯酸酯上 (关于参考文献, 参见:a) Han, X. Tetrahedron Lett. 2007, 48, 2845–2849; b) Yang, J. 等人Synthesis 2016, 48, 1139–1146; c) An, Y.-L. 等人Synthesis, 2015, 47, 1581–1592)。但是, 还没有记载关于β-取代的α,β-不饱和酯的报道。我们在这里报道, 完全精制的吲唑中间体如G-1和G-2可以与各种Michael加成受体如中间体H (其中R<sup>3</sup>和R<sup>3a</sup>可以是H或芳基或烷基, R<sup>4</sup>可以是烷基或N (Boc)<sub>2</sub>) 反应。对于这样的aza-Michael加成的典型反应条件是由碱 (如DBU、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等) 或路易斯酸 (如BF<sub>3</sub>醚合物) 介导的。在酯水解后, 可以在制备型HPLC纯化或反相色谱纯化之后获得式I-a和I-b。

## 方案2



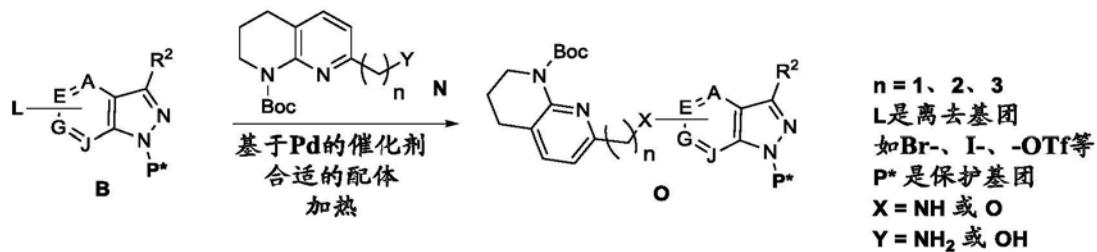
方案2详述了式I-c和式I-d (式I的子集) 的制备。在Heck反应条件下, 中间体B可以与合适的末端烯烃或炔烃反应以形成中间体I-1和I-2。在氢化之后, 可以将仲醇J氧化成甲基酮K。通过遵循方案1中的反应顺序, 可以实现K向式I-c和I-d的转化。

## 方案3



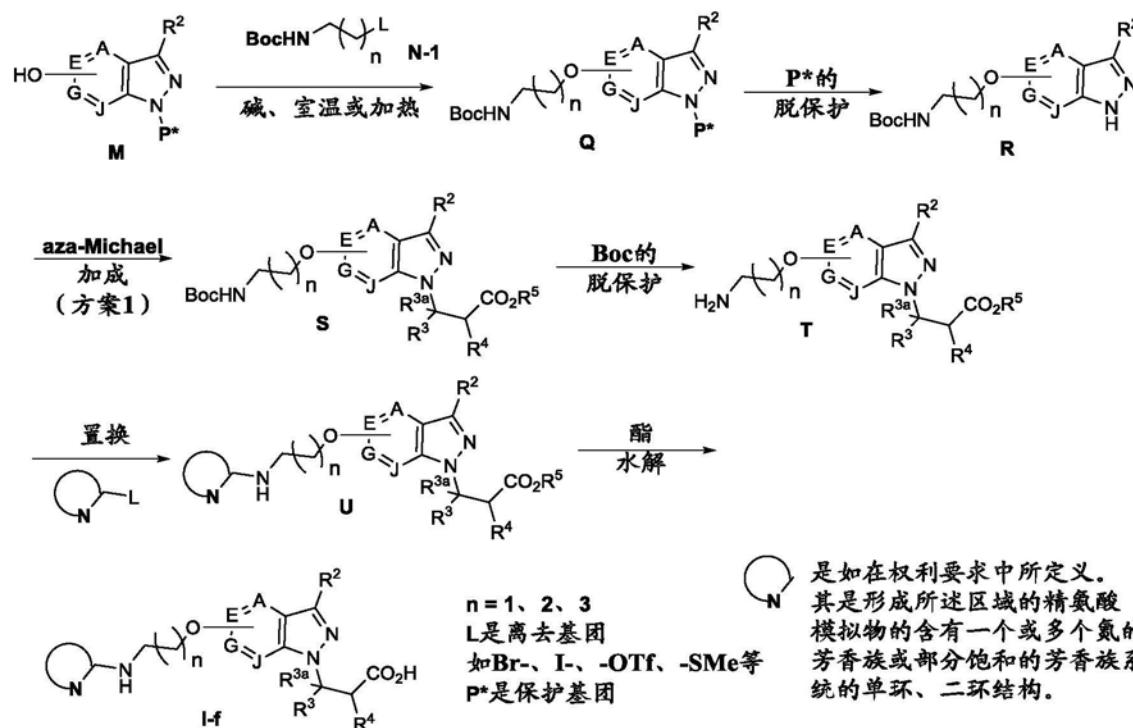
方案3描述了式I-e(式I的子集)的制备。带有起始羟基的吖唑L是可商购获得的,或者可以通过遵循文献程序经由吖唑合成获得。经由保护基团操作(为了安装合适的保护基团如Boc-或ArSO<sub>2</sub>-),可以将L转化成M。3,4-二氢-1,8-萘啶醇N是可商购获得的,或者可以通过遵循文献程序合成。M与N之间的Mitsunobu反应可以提供O,其可以经由保护基团的裂解进一步转化成P。然后可以经由在方案1中所描绘的反应顺序将关键中间体P转化成式I-e。

#### 方案4



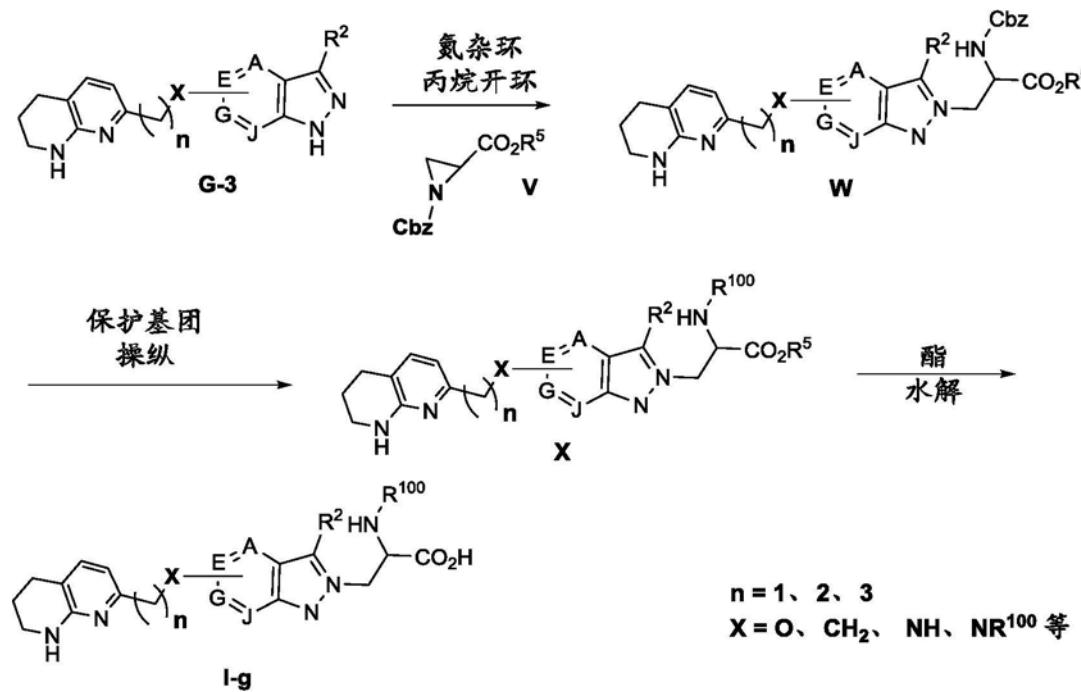
方案4描述了合成中间体O的替代途径。可以在升高的温度下通过Pd、Cu、Ni催化剂和合适的配体催化B与N之间的反应。有关O-芳基化的综述,请参见:Muci, A.R.; Buchwald, S.L. Topics in Current Chemistry 2002, 219 (交叉偶联反应), 131-209。

#### 方案5



方案5描述了式I-f(式I的子集)的制备。可以在合适的溶剂中在碱如 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 或 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 的存在下在室温或升高的温度下进行M与中间体N-1的置换反应,以提供Q。在选择性脱保护P\*后,中间体R可以与各种受体进行aza-Michael反应(参见方案1)以形成S。可以在酸性条件下(例如TFA或在二噁烷中的HCl)下除去S的Boc-保护基团以提供T,其与带有离去基团L的各种单环或双环芳香族或部分芳香族环系统反应以形成中间体U。在水性碱性条件下的酯水解后,可以获得式I-f。

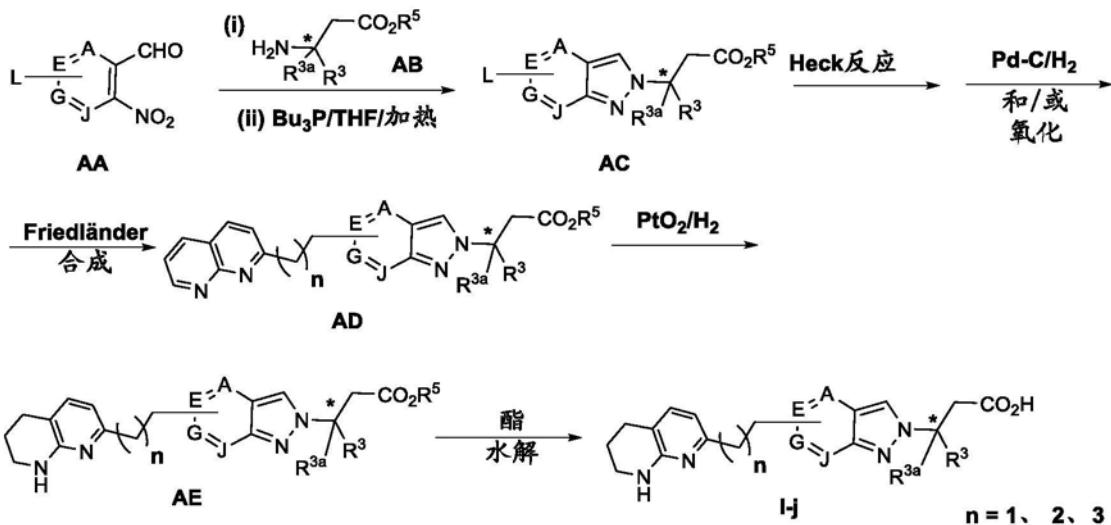
### 方案6



方案6描述了式I-g(式I的子集)的制备。关键中间体G-3可以是中间体G-1(来自方案1)

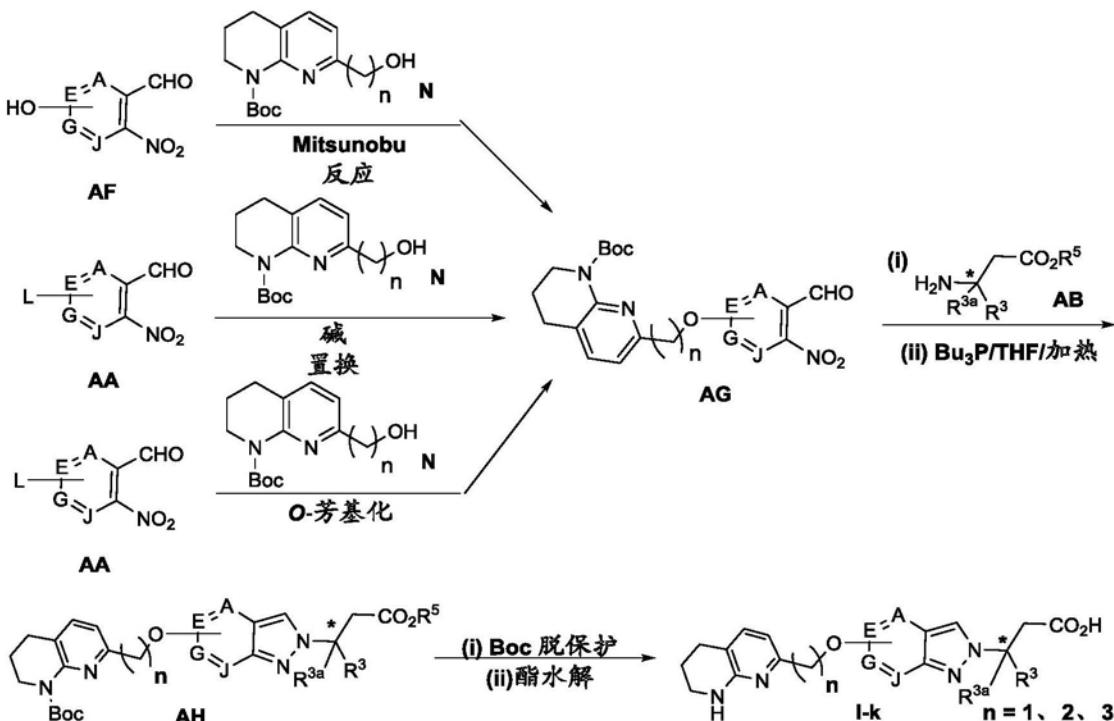
或来自方案2至方案4的任何类似中间体。G-3与V之间的氮杂环丙烷开环反应可以在路易斯酸如TFA的存在下在升高的温度下选择性地进行，以提供2H-吲唑W作为主要产物。然后可以将W转化成中间体X ( $R^{100} = H$ )，其可以进一步转化成带有其他  $R^{100}$  基团的X (如  $R^{100} = R^{101}SO_2^-$ 、 $R^{101}C(O)^-$  等；其中  $R^{101}$  可以任选地是经取代的烷基、芳基或芳基烷基)。在碱的存在下水解后，可以获得式I-g。

方案7



方案7描述了式I-j(式I的子集)的制备。2-硝基苯甲醛类似物AA是可商购获得的，或者可以使用文献程序合成。中间体AB(手性的或外消旋的)可以从商业来源获得或者遵循文献程序由合成获得。AA可以在热条件下与AB反应以形成亚胺，其可以一锅地通过 $Bu_3P$ 还原，以提供闭环产物2H-吲唑AC。可以遵循与方案1中描述的类似的顺序将AC转化成式I-j。

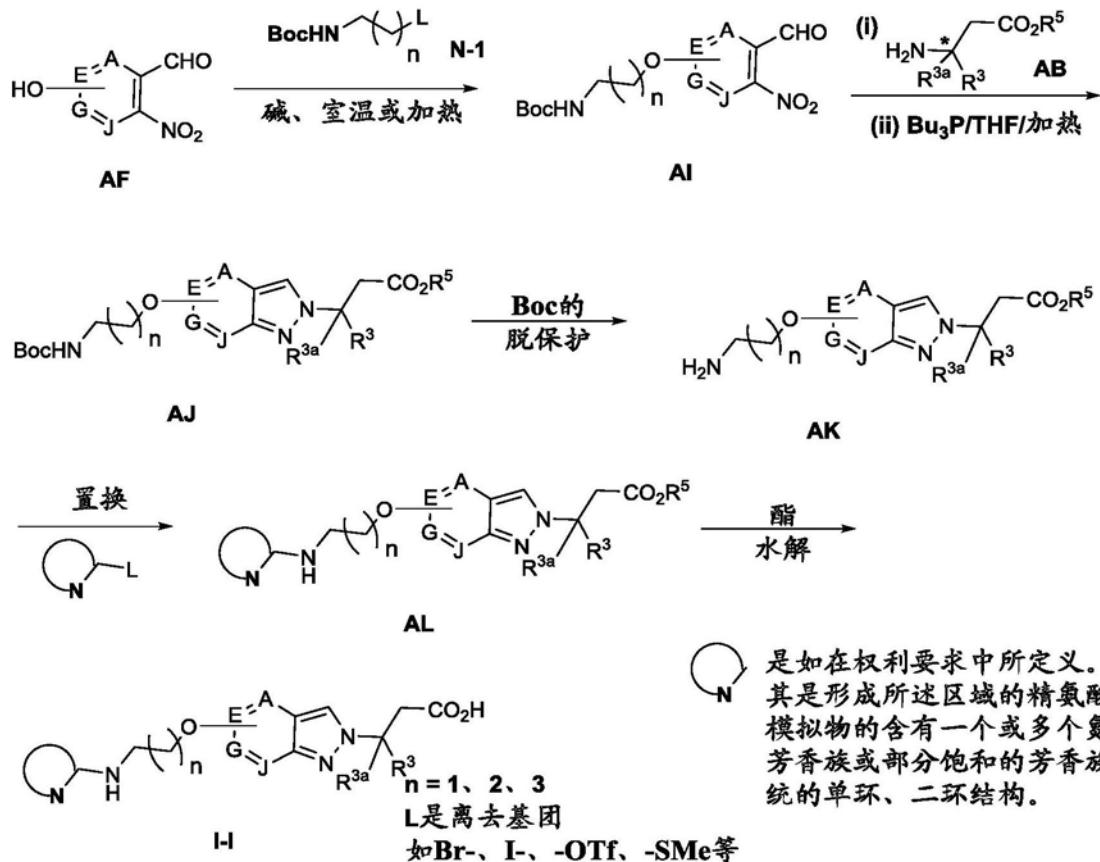
方案8



方案8描述了式I-k(式I的子集)的制备。存在三种不同的方法来获得中间体AG。方法1

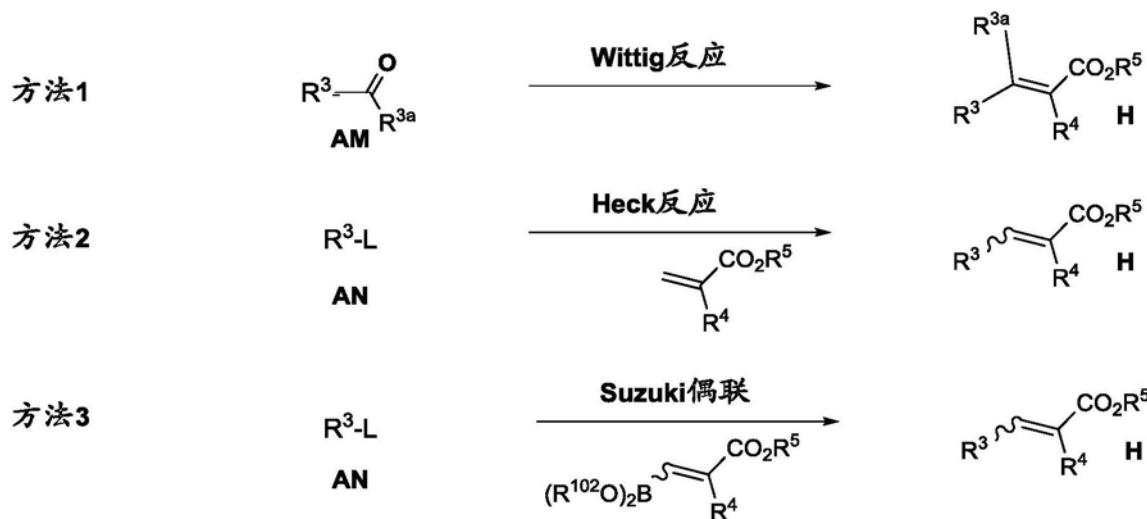
是AF与N之间的Mitsunobu反应；方法2涉及N的羟基基团与AA中的离去基团L之间的碱介导的SNA2置换反应；方法3是典型的O-芳基化，其中N的羟基基团在基于Pd的催化剂和合适的配体的存在下与AA反应。AB与AG之间的闭环反应可以如方案7中所述的发生，以提供AH。在Boc脱保护和酯水解后，可以获得式I-k。

### 方案9



方案9描述式I-1(式I的子集)的制备。中间体AF可以在碱性条件下与N-1反应以形成AI，其可以随后与AB环化以形成AJ，如方案7中所述。可以在酸性条件(TFA或在二噁烷中的HCl)下除去Boc保护基团以提供AK。AK向式I-1的转化可以遵循与方案5中所示的接近的顺序发生。

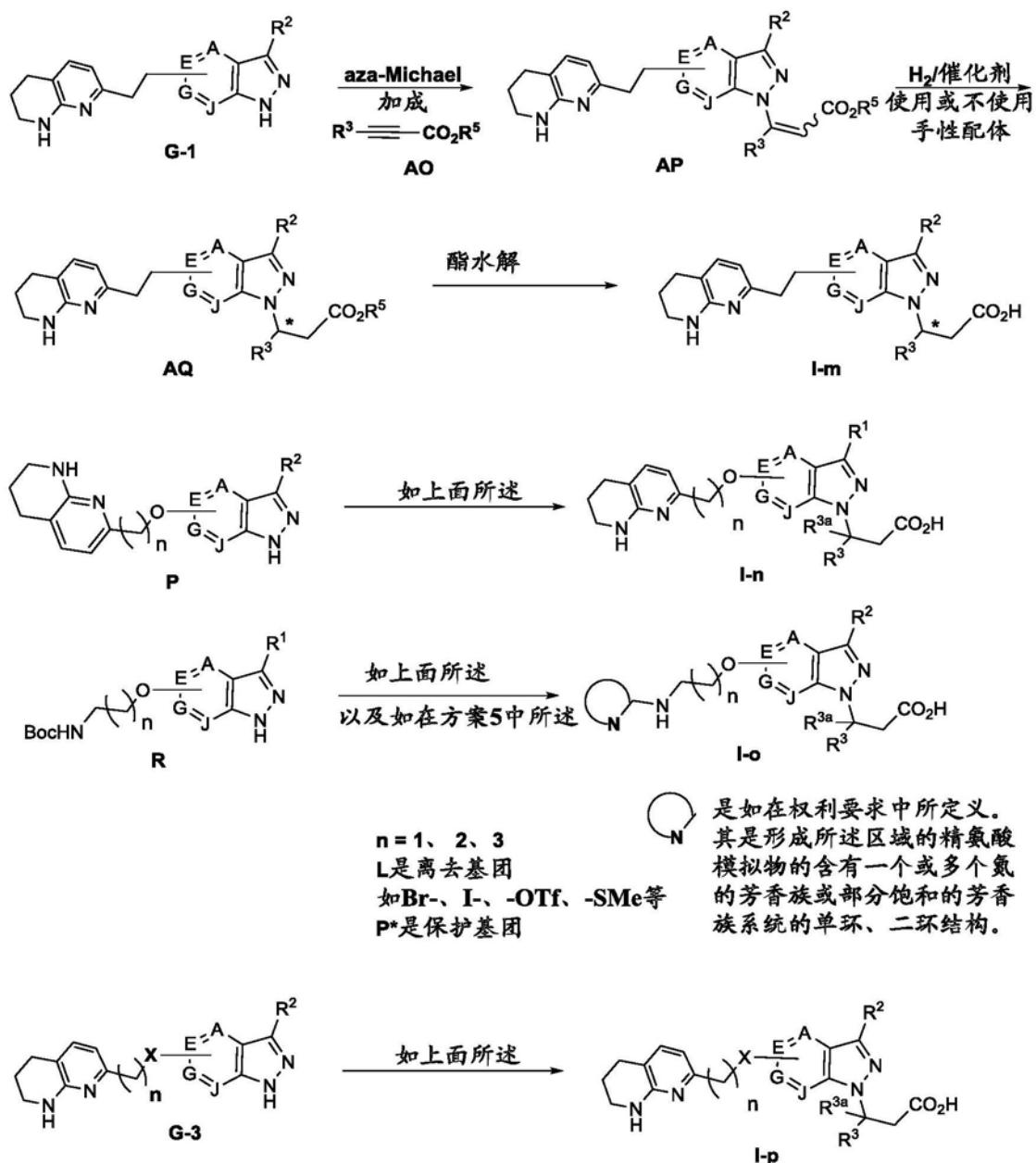
### 方案10



**L是离去基团，如Br、I、OTf等  
R<sup>102</sup>是H、烷基、芳基或芳基烷基。**

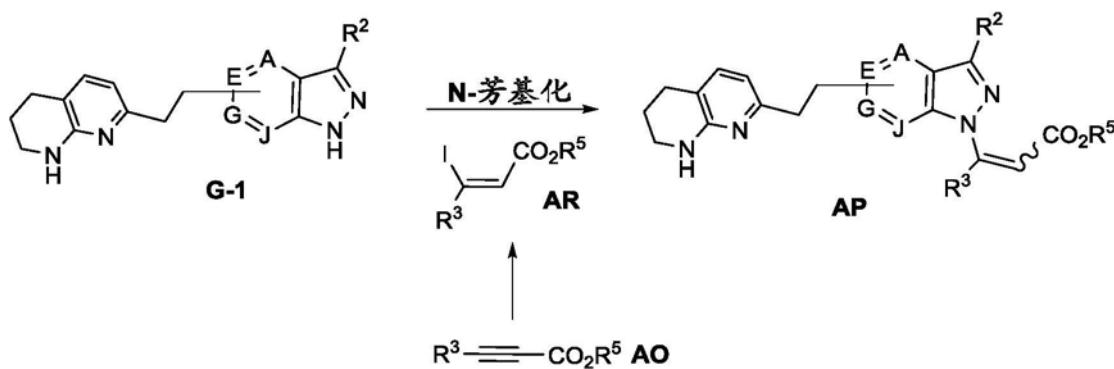
方案10描述了中间体H的合成，将其用于上述合成方案中。例如，合适的醛AM可以与合适的Wittig试剂反应以形成中间体H(方法1)。可替代地，AN可以在Heck反应条件(方法2)下或在Suzuki偶联反应条件(方法3)下与合适的烯烃反应以提供中间体H。对于方法2和3，R<sup>3</sup>典型地是芳基或杂芳基，而不是烷基(不太常见)。但是，当R<sup>3</sup>或R<sup>3a</sup>是烷基或芳基或杂芳基时，可以使用方法1。

### 方案11



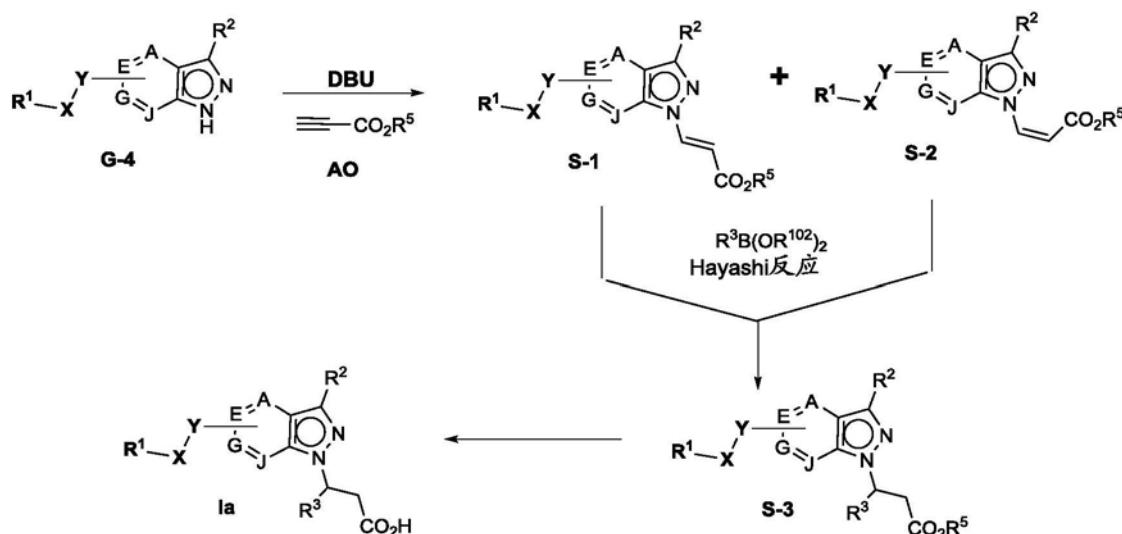
方案11描述了式I-m、I-n、I-o和I-p(式I的子集)的制备。中间体G-1(来自方案5)可以与炔基酯AO(可商购获得或者可以通过遵循文献程序合成)反应以形成Michael加成加合物AP。在Pd催化下(使用或不使用手性配体)将AP氢化后,可以获得处于手性或外消旋形式的中间体AQ。AQ的酯水解可以提供式I-m。类似地,中间体P、R、G-3可以经历上述顺序,以分别提供式I-n、I-o和I-p。

方案12



可替代地,可以使用方案12中详述的N-芳基化方法制备中间体AP。因此,可以将炔基酯AO经由在乙酸中用NaI处理而转化成AR。可以使用标准的Buckwald N-芳基化反应条件实现G-1与AR之间的反应(参见:PNAS, 2004, 101, 5821-5823)。

### 方案13



方案13描述了使用替代途径制备式Ia。中间体G-4(关于制备,参见上述方案)可以与烷基丙炔酸酯AO进行aza-Michael加成,以形成反式加合物S-1(主要)和顺式加合物S-2。S-1或S-2或与R<sup>3</sup>B(OR<sup>102</sup>)<sub>2</sub>的混合物的Rh(I)介导的Hayashi反应可以提供S-3,其可以在酯水解后进一步转化成式Ia。

### [0001] V. 实施例

提供以下实施例作为说明,作为本发明的部分范围和特定实施方案,并且不意味着限制本发明的范围。除非另外指明,否则缩写和化学符号具有其通常和惯常的含义。除非另外指明,否则本文所述的化合物已使用本文所公开的方案和其他方法制备、分离和表征,或者可以使用其制备。

视情况而定,在干燥氮气(或氩气)的气氛下进行反应。对于无水反应,使用来自EM的DRISOLV®溶剂。对于其他反应,使用试剂级或HPLC级溶剂。除非另有说明,否则所有可商购获得的试剂均按原样使用。

#### 用于实施例的表征或纯化中的HPLC/MS和制备型/分析型HPLC方法

NMR(核磁共振)光谱典型地在Bruker或JEOL400MHz和500MHz仪器上在指定的溶剂中获得。使用溶剂共振作为内标,以从四甲基硅烷的ppm报告所有化学位移。典型地将<sup>1</sup>H NMR光

谱数据报告如下:化学位移,多重性(s=单峰,br s=宽单峰,d=二重峰,dd=双二重峰,t=三重峰,q=四重峰,sep=七重峰,m=多重峰,app=明显的),耦合常数(Hz),和积分。

术语HPLC是指使用以下方法之一的Shimadzu高效液相色谱仪器:

HPLC-1:Sunfire C18柱(4.6×150mm)3.5μm,梯度从10%至100%B:A持续12min,然后在100%B保持3min。

流动相A:0.05%TFA于水中:CH<sub>3</sub>CN(95:5)

流动相B:0.05%TFA于CH<sub>3</sub>CN中:水(9:5:5)

TFA缓冲液pH=2.5;流速:1mL/min;波长:254nm、220nm。

HPLC-2:XBridge Phenyl(4.6×150mm)3.5μm,梯度从10%至100%B:A持续12min,然后在100%B保持3min。

流动相A:0.05%TFA于水中:CH<sub>3</sub>CN(95:5)

流动相B:0.05%TFA于CH<sub>3</sub>CN中:水(95:5)

TFA缓冲液pH=2.5;流速:1mL/min;波长:254nm、220nm。

HPLC-3:Chiralpak AD-H,4.6×250mm,5μm。

流动相:30%EtOH-庚烷(1:1)/70%CO<sub>2</sub>

流速=40mL/min,100巴,35℃;波长:220nm

HPLC-4:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7-μm颗粒;

流动相A:5:95CH<sub>3</sub>CN:含有10mM NH<sub>4</sub>OAc的水;

流动相B:95:5CH<sub>3</sub>CN:含有10mM NH<sub>4</sub>OAc的水;

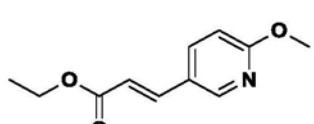
温度:50℃;梯度:经3min 0-100%B,然后在100%B保持0.75-min;流速:1.11mL/min;  
检测:UV,在220nm下。

HPLC-5:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7-μm颗粒;

流动相A:5:95CH<sub>3</sub>CN:含有0.1%TFA的水;

流动相B:95:5CH<sub>3</sub>CN:含有0.1%TFA的水;

温度:50℃;梯度:经3min 0-100%B,然后在100%B保持0.75-min;流速:1.11mL/min;  
检测:UV,在220nm下。



**中间体1A**

可以使用三种不同的方法合成中间体1A:Heck反应、Wittig反应或Suzuki偶联反应。以下程序用作在本申请中合成和使用的所有丙烯酸酯的例子。

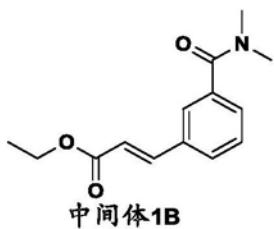
方法1.向6-甲氧基烟醛(3g,21.88mmol)在THF(45mL)中的溶液里添加15g的分子筛4Å,随后添加2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(5.25mL,26.3mmol)和LiOH(0.629g,26.3mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并在减压下去除挥发物。将残余物溶解于EtOAc(25mL)中,并用10%NaHCO<sub>3</sub>(水性,12mL)洗涤,然后用盐水(12mL)洗涤。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤,并在减压下浓缩。将残余物经由快速柱色谱(220g硅胶,0至20%己烷/乙酸乙酯)纯化,以提供呈黄色固体的中间体1A(4.5g,21.72mmol,99%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.28(d,J=2.5Hz,1H),7.77(dd,J=8.8,

2.5Hz, 1H) , 7.64 (d, J=16.2Hz, 1H) , 6.77 (d, J=8.8Hz, 1H) , 6.34 (d, J=16.0Hz, 1H) , 4.27 (q, J=7.2Hz, 2H) , 3.98 (s, 3H) , 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H) 。LCMS (ES) :m/z 208.1 [M+H]<sup>+</sup>。

方法2. 将5-溴-2-甲氧基吡啶(1.03mL, 7.98mmol)、丙烯酸乙酯(3.0mL, 27.9mmol)、Et<sub>3</sub>N(3.0mL, 21.54mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.202g, 0.899mmol)和三邻甲苯基膦(0.404g, 1.327mmol)在ACN(2.0mL)中的溶液用氩气脱气10min。将混合物在90℃下加热12h。在减压下去除溶剂。添加甲苯(1.5mL), 并将混合物再次在减压下浓缩。添加醚(10mL), 并将混合物通过硅胶垫过滤, 用醚洗脱。将溶剂去除并将残余物经由快速色谱(80g硅胶, 0至100%己烷/乙酸乙酯)纯化, 以提供呈黄色固体的中间体1A(1.59g, 7.67mmol, 96%产率)。

方法3. 向5-溴-2-甲氧基吡啶(2g, 10.64mmol)、(E)-乙基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)丙烯酸酯(2.405g, 10.64mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.41g, 31.9mmol)在1,4-二噁烷(30mL)和水(10mL)中的脱气溶液里添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.492g, 0.425mmol)。将反应混合物在密封小瓶中在100℃下搅拌过夜。在冷却至室温之后, 将混合物用水(15mL稀释)并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x 10mL)萃取, 将合并的有机物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。将残余物经由快速色谱(80g硅胶, 0至100%己烷/乙酸乙酯)纯化, 以提供呈黄色固体的中间体1A(662mg、3.19mmol, 30%产率)。

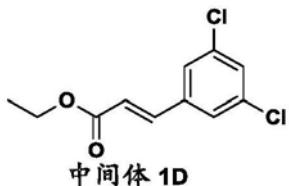
可以使用上述方法之一或本领域技术人员已知的文献中的程序合成以下中间体。



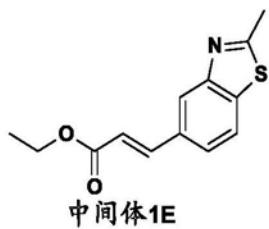
中间体1B:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.70 (dt, J=16.0, 0.5Hz, 1H) , 7.62-7.54 (m, 2H) , 7.50-7.38 (m, 2H) , 6.48 (d, J=16.0Hz, 1H) , 4.29 (q, J=7.1Hz, 2H) , 3.15 (s, 3H) , 3.01 (s, 3H) , 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H) 。LCMS (ES) :m/z 248.2 [M+H]<sup>+</sup>。



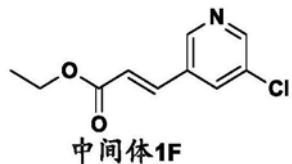
中间体1C:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 88.94 (s, 1H) , 8.08-7.99 (m, 2H) , 7.83 (d, J=15.9Hz, 1H) , 7.73 (td, J=6.3, 5.8, 3.3Hz, 2H) , 7.08 (d, J=15.9Hz, 1H) , 4.26 (q, J=7.1Hz, 2H) , 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H) 。LCMS (ES) :m/z 229.1 [M+H]<sup>+</sup>。



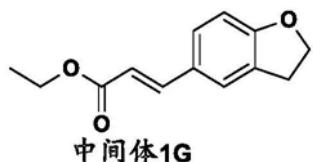
中间体1D:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.64-7.51 (d, J=16.0Hz, 1H) , 7.43-7.33 (m, 3H) , 6.46 (d, J=16.0Hz, 1H) , 4.29 (q, J=7.2Hz, 2H) , 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H) 。LCMS (ES) :m/z 245.1 [M+H]<sup>+</sup>。



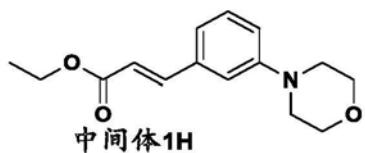
中间体1E:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.10 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.56 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 6.54 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.31 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 248.0 [M+H]<sup>+</sup>。



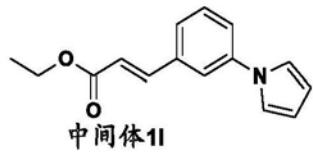
中间体1F:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (dd, J=19.0, 2.0Hz, 2H), 7.84 (t, J=2.1Hz, 1H), 7.64 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.54 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.31 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.37 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 211.9 [M+H]<sup>+</sup>。



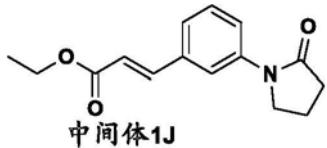
中间体1G:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.66 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.30 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.65 (t, J=8.7Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.25 (t, J=8.7Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 219.1 [M+H]<sup>+</sup>。



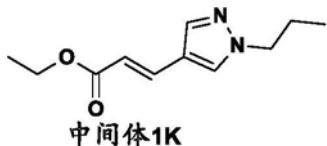
中间体1H:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.68 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.08 (dt, J=7.6, 1.1Hz, 1H), 7.06 (t, J=2.1Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.1, 2.5Hz, 1H), 6.44 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.93-3.82 (m, 4H), 3.25-3.13 (m, 4H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 262.0 [M+H]<sup>+</sup>。



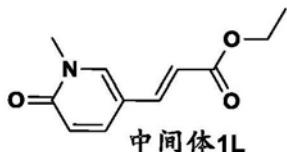
中间体1I:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.73 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.56 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.13 (t, J=2.2Hz, 2H), 6.51 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.40 (t, J=2.1Hz, 2H), 4.31 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.38 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 242.1 [M+H]<sup>+</sup>。



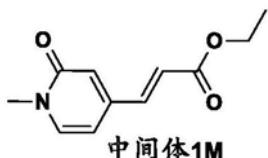
中间体1J:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.82 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.41 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.34 (dt, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 6.48 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.91 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.66 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.28-2.14 (m, 2H), 1.37 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 260.1 [M+H]<sup>+</sup>。



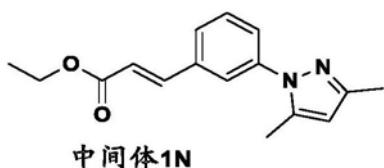
中间体1K:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.72 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 6.18 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.25 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.10 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.92 (h, J=7.3Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 209.2 [M+H]<sup>+</sup>。



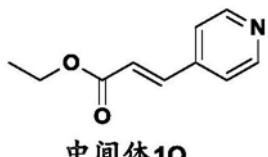
中间体1L:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.61 (dd, J=9.6, 2.5Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.42 (d, J=15.9Hz, 1H), 6.64 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.17 (d, J=15.8Hz, 1H), 4.27 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 208.1 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1M:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.44 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.66 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.45 (d, J=15.9Hz, 1H), 6.31 (dd, J=7.1, 2.0Hz, 1H), 4.30 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 208.1 [M+H]<sup>+</sup>。

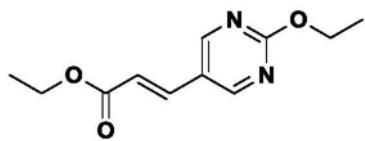


中间体1N:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.72 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 6.50 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.29 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 271.1 [M+H]<sup>+</sup>。



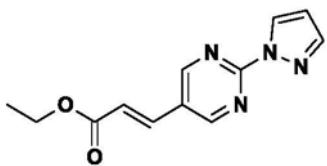
中间体1O:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.71-8.65 (m, 2H), 7.62 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.41-

7.35 (m, 2H) , 6.62 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H) , 4.32 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) , 1.38 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 。LCMS (ES) : $m/z$  178.2 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。



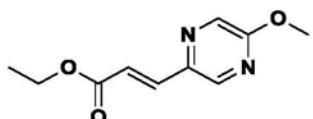
中间体1P

中间体1P: $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.68 (s, 2H) , 7.59 (d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H) , 6.46 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H) , 4.50 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) , 4.30 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) , 1.47 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H) , 1.36 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 。LCMS (ES) : $m/z$  223.2 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。



中间体1Q

中间体1Q: $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.90 (s, 2H) , 8.63 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.89 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H) , 7.66 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H) , 6.60 (d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H) , 6.56 (dd,  $J=2.7, 1.6\text{Hz}$ , 1H) , 4.33 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) , 1.38 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 。LCMS (ES) : $m/z$  245.1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。



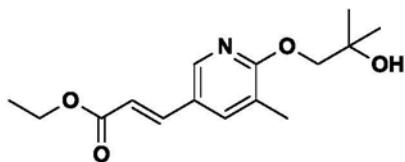
中间体1R

中间体1R: $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.26 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H) , 8.18 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H) , 7.67 (d,  $J=15.7\text{Hz}$ , 1H) , 6.86 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H) , 4.30 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) , 4.03 (s, 3H) , 1.36 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 。LCMS (ES) : $m/z$  209.1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。



中间体1S

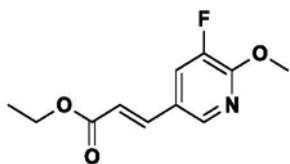
中间体1S: $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.90 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H) , 8.88 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H) , 8.23 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) , 8.14 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H) , 7.99 (dd,  $J=8.7, 2.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.91 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H) , 6.67 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H) , 4.34 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) , 1.40 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 。LCMS (ES) : $m/z$  229.2 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。



中间体1T

中间体1T: $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.53 (dd,  $J=2.6, 1.3\text{Hz}$ , 1H) , 7.47-7.37 (m, 2H) ,

6.19 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 4.27 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.07 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 2.22 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 3H), 1.35 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.30 (s, 6H)。LCMS (ES) :m/z 280.2 [M+H]<sup>+</sup>。



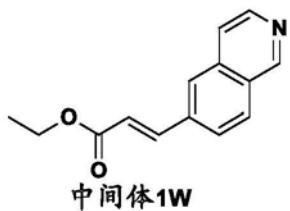
中间体1U

中间体1U:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.07 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (dd,  $J=16.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (dd,  $J=10.8, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 6.34 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.30 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.09 (s, 3H), 1.37 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) :m/z 226.2 [M+H]<sup>+</sup>。



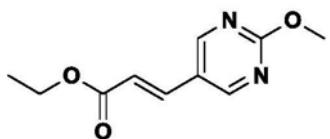
中间体1V

中间体1V:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ7.49 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 4.33-4.20 (m, 5H), 3.59 (td,  $J=4.5, 2.3\text{Hz}$ , 2H), 1.34 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) :m/z 235.2 [M+H]<sup>+</sup>。



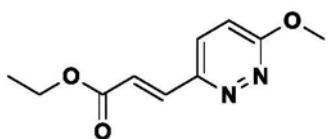
中间体1W

中间体1W:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ9.28 (s, 1H), 8.60 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (dd,  $J=8.6, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 6.64 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.33 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.39 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) :m/z 228.1 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1X

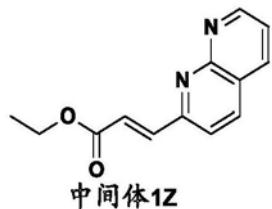
中间体1X:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.69 (s, 2H), 7.60 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 6.47 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 4.30 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.08 (s, 3H), 1.37 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) :m/z 209.2 [M+H]<sup>+</sup>。



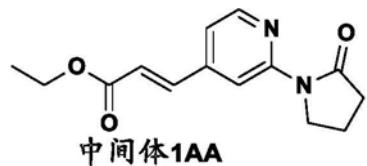
中间体1Y

中间体1Y:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ7.86 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H),

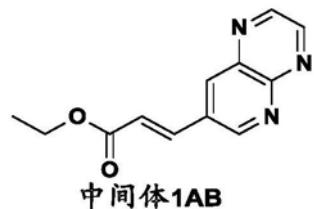
7.02 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 4.32 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.21 (s, 3H), 1.38 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) :m/z 209.3 [M+H]<sup>+</sup>。



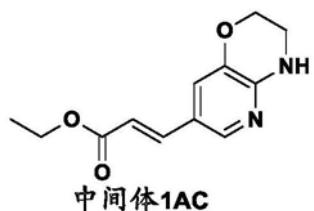
中间体1Z: <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 9.19 (dd,  $J=4.2, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.26 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.22 (dd,  $J=8.1, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J=15.8\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (dd,  $J=8.1, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 4.33 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.31 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) :m/z 229.2 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1AA: <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.60-8.56 (m, 1H), 8.39 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (dd,  $J=5.3, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.64 (d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 4.30 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.18-4.08 (m, 2H), 2.71 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 2.23-2.10 (m, 2H), 1.37 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) :m/z 261.2 [M+H]<sup>+</sup>。



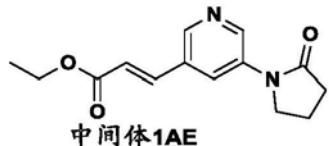
中间体1AB: <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 9.38 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 9.10 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 9.01 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.57 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 4.36 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.41 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) :m/z 230.2 [M+H]<sup>+</sup>。



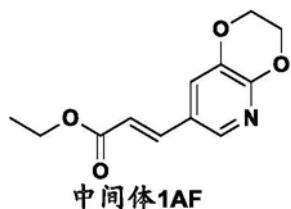
中间体1AC: <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.82 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 6.22 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 5.34 (s, 1H), 4.31-4.20 (m, 4H), 3.63 (td,  $J=4.6, 2.2\text{Hz}$ , 2H), 1.35 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) :m/z 235.2 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1AD:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.75 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.53 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.14 (dd, J=10.5, 2.6Hz, 1H), 4.31 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.85 (tt, J=11.5, 2.5Hz, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.37 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 302.1 [M+H]<sup>+</sup>。



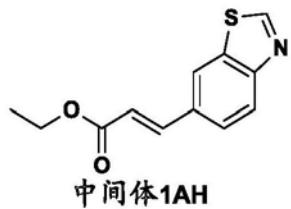
中间体1AE:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.72 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.54 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.48 (t, J=2.3Hz, 1H), 7.71 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.57 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.31 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.95 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.68 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.37 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 261.2 [M+H]<sup>+</sup>。



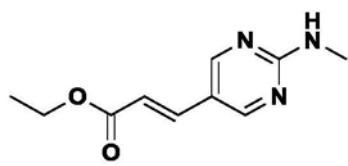
中间体1AF:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ7.98 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.61 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.35 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 2H), 4.34-4.23 (m, 4H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 236.0 [M+H]<sup>+</sup>。



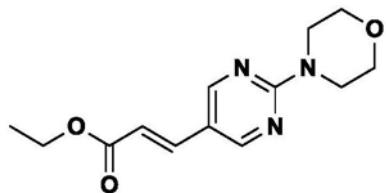
中间体1AG:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ9.13 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.97 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.53 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.23 (d, J=15.9Hz, 1H), 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 230.2 [M+H]<sup>+</sup>。



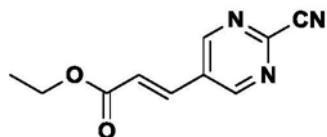
中间体1AH:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ9.07 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.13 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.83 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 6.55 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.32 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.38 (td, J=7.2, 1.4Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 234.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中间体1AI**

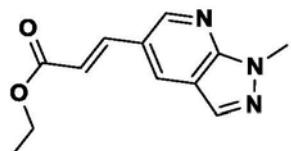
中间体1AI:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.49 (s, 2H), 7.52 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 6.33 (d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 5.40 (s, 1H), 4.28 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.08 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 3H), 1.36 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) :m/z 208.3 [M+H] $^+$ 。

**中间体1AJ**

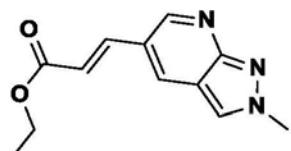
中间体1AJ:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.50 (s, 2H), 7.52 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.33 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.28 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (dd,  $J=5.7, 4.0\text{Hz}$ , 4H), 3.79 (dd,  $J=5.7, 4.1\text{Hz}$ , 4H), 1.36 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) :m/z 264.2 [M+H] $^+$ 。

**中间体1AK**

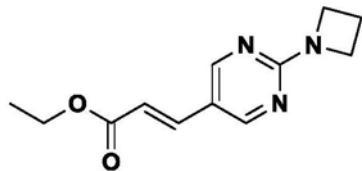
中间体1AK:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.98 (s, 2H), 7.64 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 4.34 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.39 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) :m/z 204.4 [M+H] $^+$ 。

**中间体1AL**

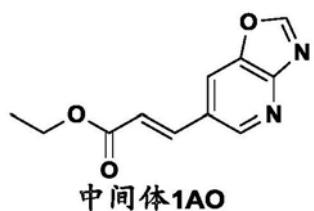
中间体1AL:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.75 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.22 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 6.54 (d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 4.32 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.20 (s, 3H), 1.39 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) :m/z 232.4 [M+H] $^+$ 。

**中间体1AM**

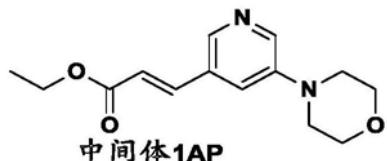
中间体1AM:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.93 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.35-4.30 (m, 2H), 4.30 (s, 3H), 1.38 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) :m/z 232.4 [M+H] $^+$ 。



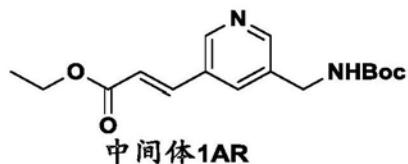
中间体1AN:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.48 (s, 2H), 7.51 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.31 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.27 (dt,  $J=15.1, 7.3\text{Hz}$ , 6H), 2.45 (p,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.35 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) : $m/z$  234.4 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。



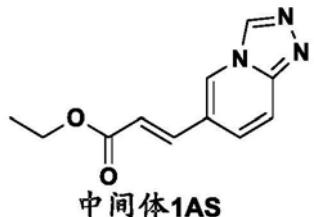
中间体1AO:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d) 88.81 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 6.59 (d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 4.33 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.39 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) : $m/z$  219.2 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。



中间体1AP:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d) 88.32 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 8.28 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.30 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.98-3.84 (m, 4H), 3.28-3.20 (m, 4H), 1.37 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) : $m/z$  263.2 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

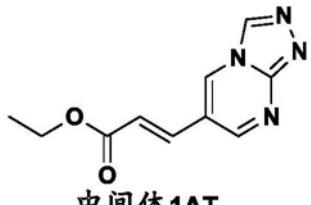


中间体1AR:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d) 88.67 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.55 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (t,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 6.53 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.96 (s, 1H), 4.39 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 4.31 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.49 (s, 9H), 1.37 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) : $m/z$  307.1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

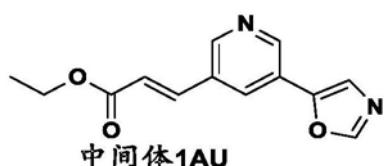


中间体1AS:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d) 88.87 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (dd,  $J=9.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 4.32

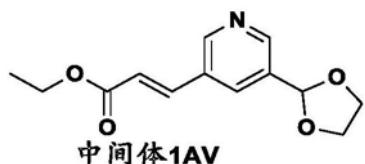
(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.38 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) : m/z 218.4 [M+H]<sup>+</sup>。



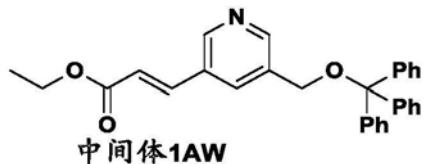
中间体1AT: LCMS (ES) : m/z 219.2 [M+H]<sup>+</sup>。



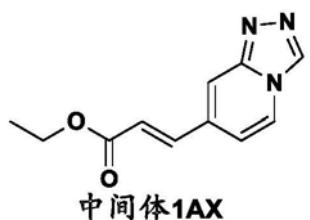
中间体1AU: <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.94 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.73 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (t,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (s, 1H), 6.62 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.33 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.39 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) : m/z 245.4 [M+H]<sup>+</sup>。



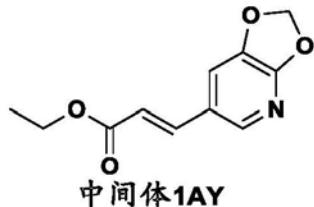
中间体1AV: <sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.74 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.62 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (d,  $J=16.4\text{Hz}$ , 1H), 5.87 (s, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 4.19-4.00 (m, 4H), 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) : m/z 250.2 [M+H]<sup>+</sup>。



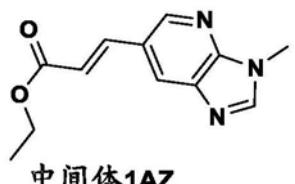
中间体1AW: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.64 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.56 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.67 (d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.45 (m, 6H), 7.36-7.30 (m, 6H), 7.28 (t,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (m, 2H), 6.49 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 4.29 (m, 4H), 1.35 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) : m/z 450.4 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1AX: <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 88.86 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (dd,  $J=7.2, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 6.54 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.33 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.39 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) : m/z 218.4 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1AY:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.76 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.61 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.45 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.23 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 222.2 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1AZ:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.57 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.24 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.53 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 232.2 [M+H]<sup>+</sup>。



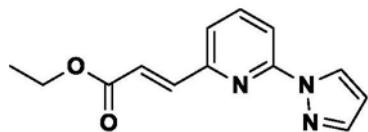
中间体1BA:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.06 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.63 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.88 (t, J=2.3Hz, 1H), 6.47 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.27 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.37-3.26 (m, 4H), 2.09-2.00 (m, 4H), 1.34 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 247.2 [M+H]<sup>+</sup>。



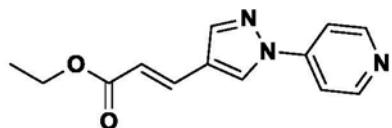
中间体1BB:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 9.12 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.98 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.34 (t, J=2.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.63 (d, J=16.2Hz, 1H), 4.30 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 256.1 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1BC:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.75 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.84 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.55 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 232.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**中间体1BD**

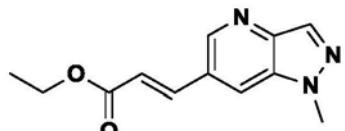
中间体1BD:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.65 (dd,  $J=2.6, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (dd,  $J=8.3, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (dd,  $J=8.3, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (dd,  $J=1.7, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (dd,  $J=7.6, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (dd,  $J=2.6, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 4.30 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.37 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) : $m/z$  244.1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**中间体1BE**

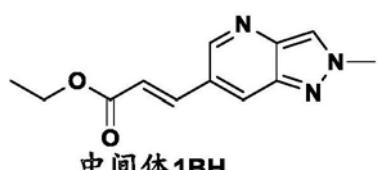
中间体1BE:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d) 88.74-8.67 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.59 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.32 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.27 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.34 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) : $m/z$  244.1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**中间体1BF**

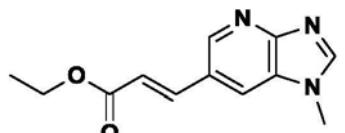
中间体1BF: LCMS (ES) : $m/z$  232.1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**中间体1BG**

中间体1BG:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d) 88.79 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 6.66 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 4.33 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.15 (s, 3H), 1.39 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) : $m/z$  232.1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**中间体1BH**

中间体1BH:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d) 88.79 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.62 (d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 4.33 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.31 (s, 3H), 1.39 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES) : $m/z$  232.1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**中间体1BI**

中间体1BI:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.80–8.74 (m, 1H), 8.19–8.14 (m, 1H), 7.93–7.82 (m, 2H), 6.61–6.52 (m, 1H), 4.32 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.0Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 232.2 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1BJ:LCMS (ES) :m/z 328.1 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1BK:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.16–8.11 (m, 1H), 8.00–7.92 (m, 1H), 7.60–7.50 (m, 1H), 7.00–6.87 (m, 1H), 4.28 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.89–3.80 (m, 4H), 3.70–3.59 (m, 4H), 1.35 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 264.1 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1BL:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.72 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.86 (t, J=2.2Hz, 1H), 7.81 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.69 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.55 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 258.1 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1BM:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.73–8.66 (m, 1H), 8.62–8.55 (m, 1H), 8.05–7.98 (m, 1H), 7.67 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.60–6.45 (m, 1H), 4.33–4.20 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 236.1 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1BN:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.25–8.17 (m, 2H), 7.67–7.60 (m, 1H), 7.04 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.37–4.27 (m, 2H), 4.07–3.98 (m, 3H), 1.38 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 209.0 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1BO:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.86–8.74 (m, 1H), 8.70–8.58 (m, 1H), 7.96–7.84 (m, 1H), 7.75–7.62 (m, 1H), 6.62–6.49 (m, 1H), 4.36–4.24 (m, 2H), 3.97–3.40 (m, 8H), 1.42–1.31 (m, 3H)。LCMS (ES) :m/z 291.1 [M+H]<sup>+</sup>。



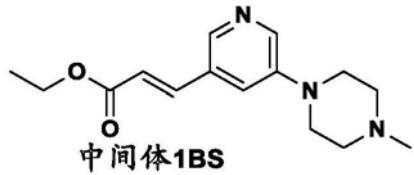
中间体1BP:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.79 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.67 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.93 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.69 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.56 (d, J=16.2Hz, 1H), 4.35–4.25 (m, 2H), 3.25–3.10 (m, 3H), 3.10–3.00 (m, 3H), 2.99–2.87 (m, 2H), 1.37 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 249.1 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1BQ:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.84–8.76 (m, 1H), 8.68–8.62 (m, 1H), 7.91 (t, J=2.1Hz, 1H), 7.75–7.65 (m, 1H), 6.61–6.51 (m, 1H), 4.35–4.27 (m, 2H), 3.95–3.78 (m, 2H), 3.55–3.38 (m, 2H), 2.61–2.38 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 304.1 [M+H]<sup>+</sup>。



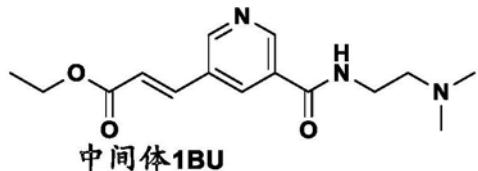
中间体1BR:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.59–8.47 (m, 1H), 8.47–8.37 (m, 1H), 7.70–7.61 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 6.57–6.43 (m, 1H), 4.30 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.01–1.89 (m, 1H), 1.42–1.32 (m, 3H), 1.13–1.07 (m, 2H), 0.81–0.75 (m, 2H)。LCMS (ES) :m/z 218.2 [M+H]<sup>+</sup>。



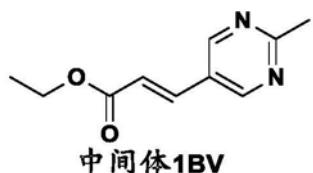
中间体1BS:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.39–8.30 (m, 1H), 8.30–8.21 (m, 1H), 7.72–7.61 (m, 1H), 7.35–7.24 (m, 1H), 6.49 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.30 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.35–3.23 (m, 4H), 2.70–2.55 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 276.1 [M+H]<sup>+</sup>。



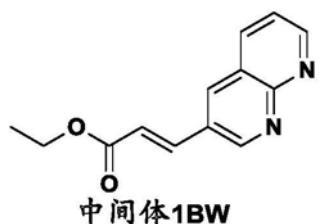
中间体1BT:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.88–8.74 (m, 2H), 8.23–8.10 (m, 1H), 7.77–7.61 (m, 1H), 6.73–6.49 (m, 1H), 4.50–4.21 (m, 6H), 2.41 (quin, J=7.8Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 261.1 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1BUP:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 9.04–8.95 (m, 1H), 8.90–8.82 (m, 1H), 8.36–8.25 (m, 1H), 7.78–7.67 (m, 1H), 7.09–6.97 (m, 1H), 6.69–6.54 (m, 1H), 4.32 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.57 (q, J=5.4Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.37–2.29 (m, 6H), 1.38 (t, J=7.0Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 292.1 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1BV:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.04 (s, 2H), 7.63 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.87 (d, J=16.3Hz, 1H), 4.21 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 193.1 [M+H]<sup>+</sup>。



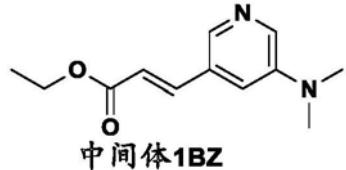
中间体1BW:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 9.40–9.31 (m, 1H), 9.24–9.15 (m, 1H), 8.32–8.28 (m, 1H), 8.28–8.23 (m, 1H), 7.88 (d, J=16.2Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.1, 4.3Hz, 1H), 6.73 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.34 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 229.2 [M+H]<sup>+</sup>。



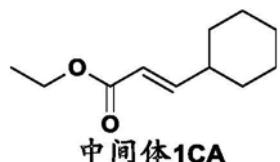
中间体1BX:LCMS (ES) :m/z 244.0 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1BY:LCMS (ES) :m/z 262.1 [M+H]<sup>+</sup>。



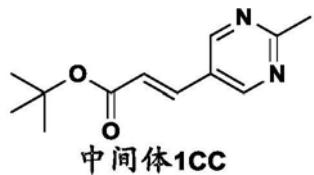
中间体1BZ:LCMS (ES) :m/z 249.1 [M+H]<sup>+</sup>。



中间体1CA:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) 86.96–6.72 (m, 1H), 5.84–5.71 (m, 1H), 4.19–3.99 (m, 2H), 2.24–2.05 (m, 1H), 1.82–1.54 (m, 5H), 1.35–1.00 (m, 8H)。

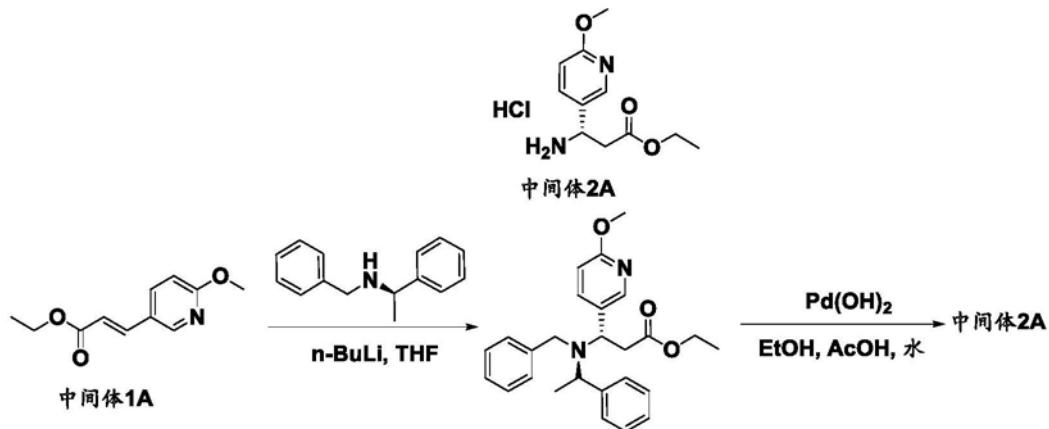


中间体1CB:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) 89.18–9.12 (m, 1H), 9.04–8.97 (m, 1H), 8.41–8.33 (m, 1H), 7.79–7.69 (m, 1H), 6.71–6.61 (m, 1H), 4.33 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (ES) :m/z 256.1 [M+H]<sup>+</sup>。



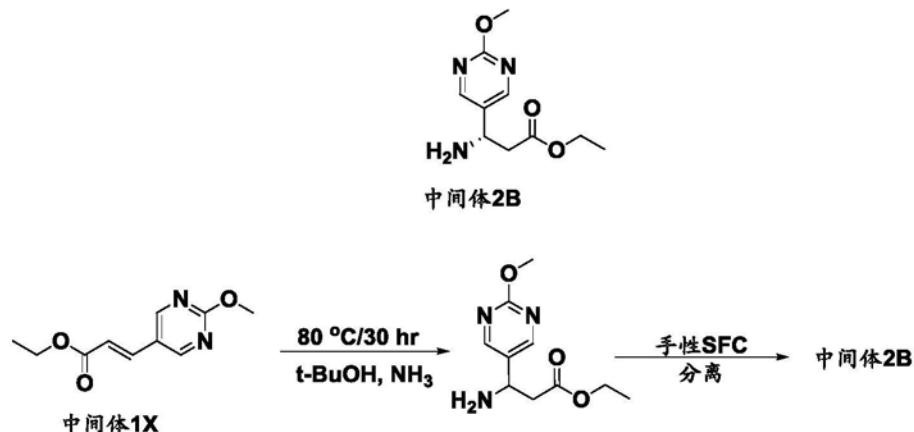
中间体1CC:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) 88.77 (s, 2H), 7.55–7.44 (m, 1H), 6.57–6.39 (m, 1H), 2.85–2.72 (m, 3H), 1.61–1.47 (m, 9H))。

中间体2A. (S)-3-氨基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯



根据在以下文献中描述的程序来制备中间体 2A : Hutchinson, J. H. 等人, J. Med. Chem. 2003, 46, 4790. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.16 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.47 (dd, J=8.8, 5.0Hz, 1H), 4.00–3.92 (m, 3H), 2.92–2.64 (m, 2H)。LCMS (ES) : m/z 225.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.64 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.34 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.27 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H)。

#### 中间体 2B. (S)-3-氨基-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)丙酸乙酯

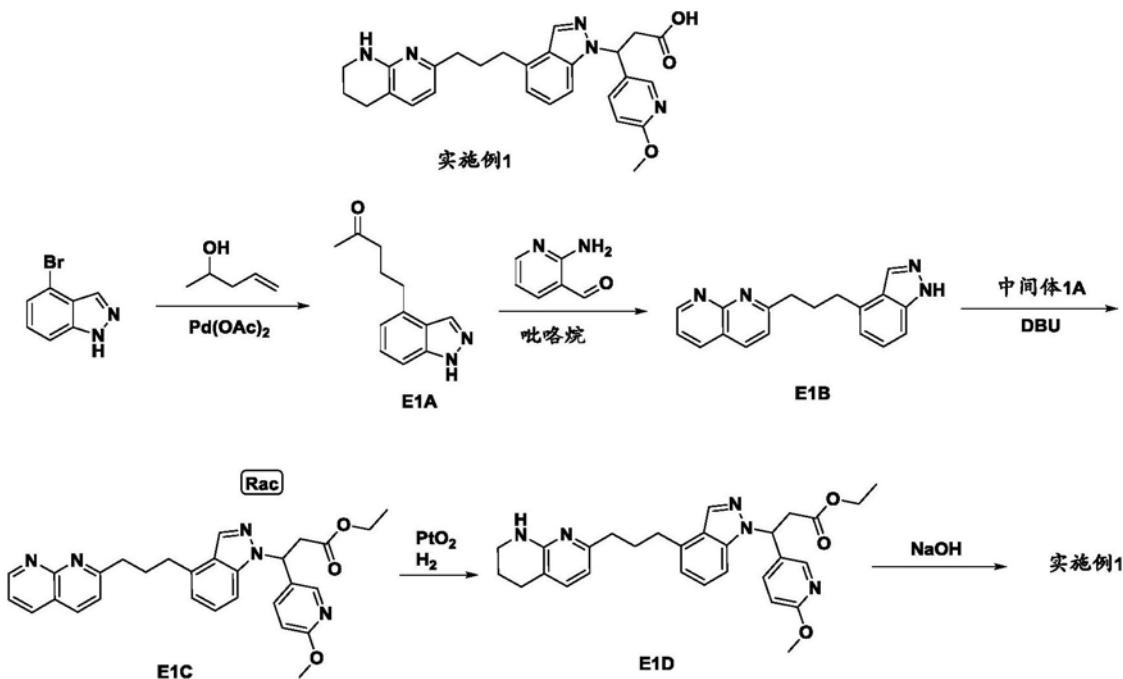


将NH<sub>3</sub>气体鼓入冷却的t-BuOH (300mL) 中持续1hr。然后将其连同(E)-乙基3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)丙烯酸酯 (20g, 96mmol) 添加到1L高压釜中。将混合物在80°C下加热30hr。将混合物在减压下浓缩。将残余物经由快速柱色谱 (5% 甲醇于氯仿中) 纯化, 以提供外消旋的乙基-3-氨基-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)丙酸酯。将其在手性SFC (Chiralpak IA, 0.4% DEA于EtOH中) 中进一步纯化, 以提供中间体2B (2.3g, 9.80mmol, 10.2%产率)。LCMS (ES) : m/z 226.8 [M+H]<sup>+</sup>。

使用上面针对中间体2A和2B所描述的程序类似地制备其他β-氨基酸。

#### 实施例1

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸



中间体E1A:向4-溴呡唑(0.35g,1.776mmol)在DMF(5.59mL)中的溶液里添加戊-4-烯-2-醇(0.28ml,2.66mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.199g,0.888mmol)、LiCl(75mg,1.776mmol)、四正丁基氯化铵(0.99g,3.55mmol)和LiOAc(0.294g,4.46mmol)。将混合物在100℃下加热72hr。将混合物用H<sub>2</sub>O(10mL)稀释并用EtOAc(3x 5mL)萃取。将合并的有机层用H<sub>2</sub>O(3mL)和盐水(5mL)洗涤。将其浓缩并经由快速色谱(SiO<sub>2</sub>)纯化,以给出中间体E1A(82mg,23%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 88.17(s,1H), 7.40–7.25(m,2H), 6.94(d,J=6.9Hz,1H), 2.96(t,J=7.6Hz,2H), 2.48(t,J=7.3Hz,2H), 2.12(s,3H), 2.11–2.01(m,2H)。

**中间体E1B:**向中间体E1A (82mg, 0.406mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (203μL) 和MeOH (610μL) 中的溶液里添加吡咯烷 (8.4μL, 0.102mmol), 随后添加2-氨基烟酰 (49.6mg, 0.406mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应在减压下蒸发。将残余物经由快速色谱 (SiO<sub>2</sub>) 纯化, 以给出中间体E1B (93mg, 80%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 89.09 (dd, J=4.3, 2.1Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H), 8.12–8.06 (m, 2H), 7.44 (dd, J=8.1, 4.2Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.3, 6.6Hz, 2H), 7.30–7.23 (m, 1H), 6.98 (d, J=6.9Hz, 1H), 3.18–3.11 (m, 2H), 3.08 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.48–2.33 (m, 2H)。

中间体E1C:将E1B(31mg,0.108mmol)、中间体1A(44.6mg,0.215mmol)和DBU(16.20μL,0.108mmol)在乙腈(717μL)中的混合物在100℃下加热过夜。在减压下去除溶剂。将残余物经由制备型HPLC(Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30x 100mm;从30%A:70%B至0%A:100%B的10min梯度(A=90%H<sub>2</sub>O/10%MeOH+0.1%TFA);(B=90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA);在220nm下检测)纯化,以产生中间体E1C(17mg,32%)。LCMS(ES):m/z 492.2[M+H]<sup>+</sup>。

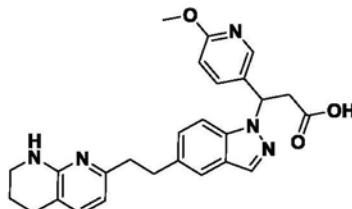
中间体E1D:向E1C(19mg,0.038mmol)在乙醇(1.0mL)中的溶液里添加PtO<sub>2</sub>(1.74mg,7.67μmol)。将其用N<sub>2</sub>吹扫，并且然后向其通入H<sub>2</sub>球囊。将混合物在室温下搅拌过夜。将其通过硅藻土垫过滤。将溶剂去除并将残余物不经进一步纯化而用于下一步骤中。LCMS (ES) :m/z 500.5 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例1:向中间体E1D(16mg,0.032mmol)在乙醇(582μL)中的溶液里添加NaOH(水性,

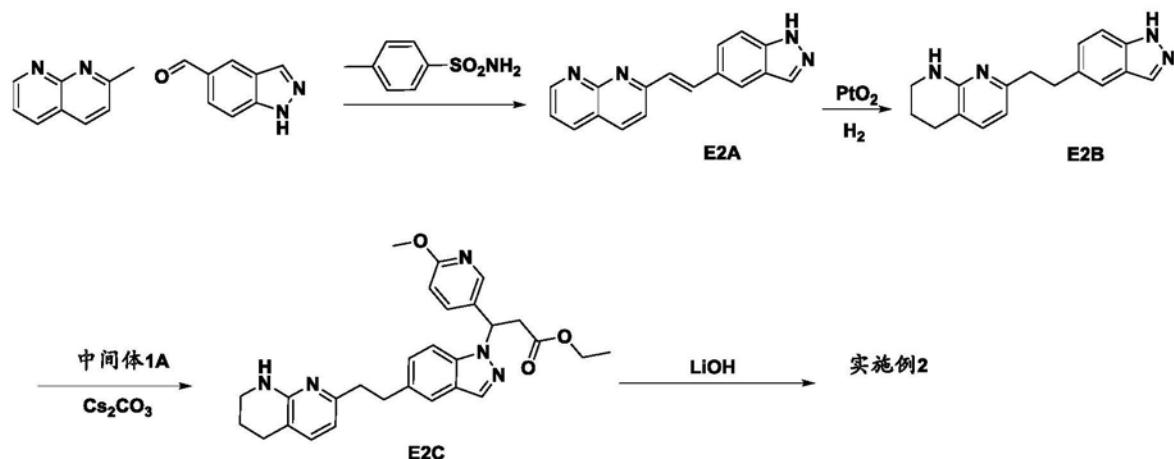
1N, 96 $\mu$ L, 0.096mmol) 并将混合物在室温下搅拌两小时。将其用AcOH (0.1mL) 中和。将溶剂在减压下去除并将残余物经由制备型LC/MS (柱: XBridge C18, 19x 200mm, 5- $\mu$ m颗粒; 流动相A:5:95乙腈:含有0.1%TFA的水; 流动相B:95:5乙腈:含有0.1%TFA的水; 梯度: 经20分钟10%-50% B, 然后在100% B保持5分钟; 流速: 20mL/min) 纯化, 以给出实施例1 (4.8mg, 30%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.20 (d,  $J$ =2.5Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 (dd,  $J$ =8.8, 2.5Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$ =8.6Hz, 1H), 7.25 (t,  $J$ =7.7Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$ =7.3Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$ =7.0Hz, 1H), 6.71 (d,  $J$ =8.6Hz, 1H), 6.26 (d,  $J$ =7.3Hz, 1H), 6.15 (dd,  $J$ =9.4, 5.3Hz, 1H), 3.74 (dt,  $J$ =14.7, 7.1Hz, 2H), 3.54 (dd,  $J$ =16.5, 9.4Hz, 1H), 3.27-3.07 (m, 3H), 2.84 (t,  $J$ =7.7Hz, 2H), 2.56 (q,  $J$ =7.8, 7.0Hz, 2H), 2.45 (t,  $J$ =7.7Hz, 2H), 1.91 (dd,  $J$ =14.3, 6.5Hz, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H)。LC/MS (m/z) = 472.0 (M+H)<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 1600。

## 实施例2

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸



实施例2



中间体E2A: 将2-甲基-1,8-萘啶 (250mg, 1.734mmol)、1H-吲唑-5-甲醛 (253mg, 1.734mmol) 和4-甲基苯磺酰胺 (297mg, 1.734mmol) 在甲苯 (4mL) 中的混合物在110℃下加热过夜。将反应冷却至室温并用EtOAc (15mL) 稀释。将固体经由过滤收集并用EtOAc (2x 2mL) 冲洗并在真空中干燥, 以提供中间体E2A (415mg, 1.524mmol, 88%产率)。将粗产物不经进一步纯化而用于下一反应中。LCMS (ES) : m/z 273.2 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体E2B: 向中间体E2A (200mg, 0.734mmol) 在EtOH (5mL) 中的脱气溶液里添加PtO<sub>2</sub> (33.4mg, 0.147mmol)。向混合物通入H<sub>2</sub>球囊并将其在室温下搅拌过夜。将反应过滤并浓缩以获得中间体E2B (203mg, 0.729mmol, 99%产率) 并将产物用于下一反应中。LCMS (ES) : m/z 279.2 [M+H]<sup>+</sup>。

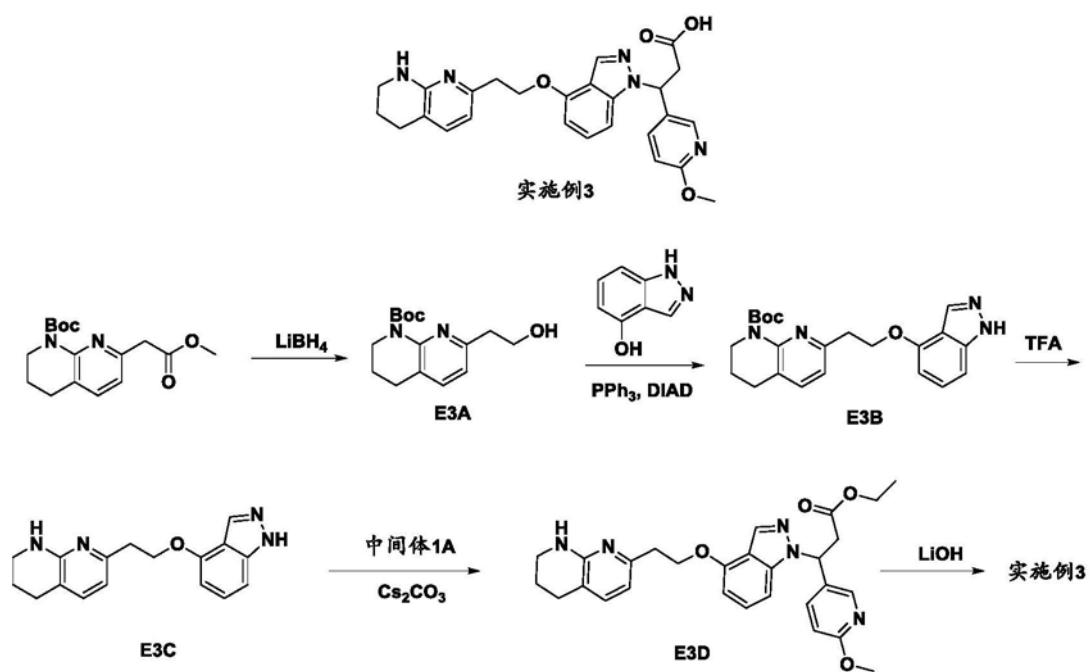
中间体E2C: 向中间体E2B (25mg, 0.09mmol) 在乙腈 (0.5mL) 中的溶液里添加碳酸铯

(29.3mg, 0.09mmol)。在室温下搅拌5min之后, 添加中间体1A(18.61mg, 0.09mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温, 过滤并浓缩。将残余物经由制备型HPLC (Phenomenex Luna Axia 5 $\mu$  C18 30x 100mm; 从75%A:25%B至0%A:100%B的10min梯度 (A=90%H<sub>2</sub>O/10%MeOH+0.1%TFA); (B=90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA); 在220nm下检测) 纯化, 以给出中间体E2C(19mg, 0.039mmol, 43.6%产率)。LCMS (ES) :m/z 486.4 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例2: 向中间体E2C(19mg, 0.039mmol)在THF(0.5mL)中的溶液里添加LiOH的溶液(水性, 1N, 0.12mL, 0.12mmol)。在室温下搅拌5hr之后, 将混合物用TFA(50 $\mu$ L)中和, 过滤并浓缩。将残余物经由制备型LC/MS用以下条件(柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5- $\mu$ m颗粒; 流动相A:5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 流动相B:95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 梯度: 经30分钟10%-50% B, 然后在100% B保持5分钟; 流速: 20mL/min)纯化, 以产生实施例2(5.5mg, 30%产率)。LCMS (ES) :m/z 458.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 88.23 (br.s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (t, J=8.5Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.28 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.17 (br.s., 1H), 3.76 (s, 3H), 3.23 (br.s., 2H), 3.16 (br.s., 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.72 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.8Hz, 2H), 1.73 (br.s., 2H)。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC<sub>50</sub> (nM)=110。

### 实施例3

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸



中间体E3A: 向7-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1g, 3.26mmol)在THF(20mL)中的溶液里添加硼氢化锂(2M, 2.12mL, 4.24mmol)在THF中的溶液。将反应在室温下搅拌过夜。向反应中缓慢添加水(15mL)。在室温下搅拌10min之后, 将混合物用EtOAc(12mL)稀释并用EtOAc(3x 8mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。将残余物经由快速色谱(SiO<sub>2</sub>)纯化, 以给出中间体E3A(782mg, 86%)。LCMS (ES) :m/z 279.1 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体E3B: 向中间体E3A(340mg, 1.221mmol)、1H-吲唑-4-醇(164mg, 1.22mmol)和Ph<sub>3</sub>P

(336mg, 1.283mmol) 在THF (10mL) 中的溶液缓慢添加DIAD (0.249mL, 1.283mmol)。将反应在室温下搅拌3hr。将混合物用NaHCO<sub>3</sub>溶液(水性, 饱和的, 10mL)洗涤, 将水层用EtOAc (3x 5mL)反萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 并且然后经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。将混合物过滤并在减压下浓缩。将残余物经由快速色谱纯化以给出中间体E3B (178mg, 37%)。LCMS (ES) :m/z 395.3 [M+H]<sup>+</sup>。

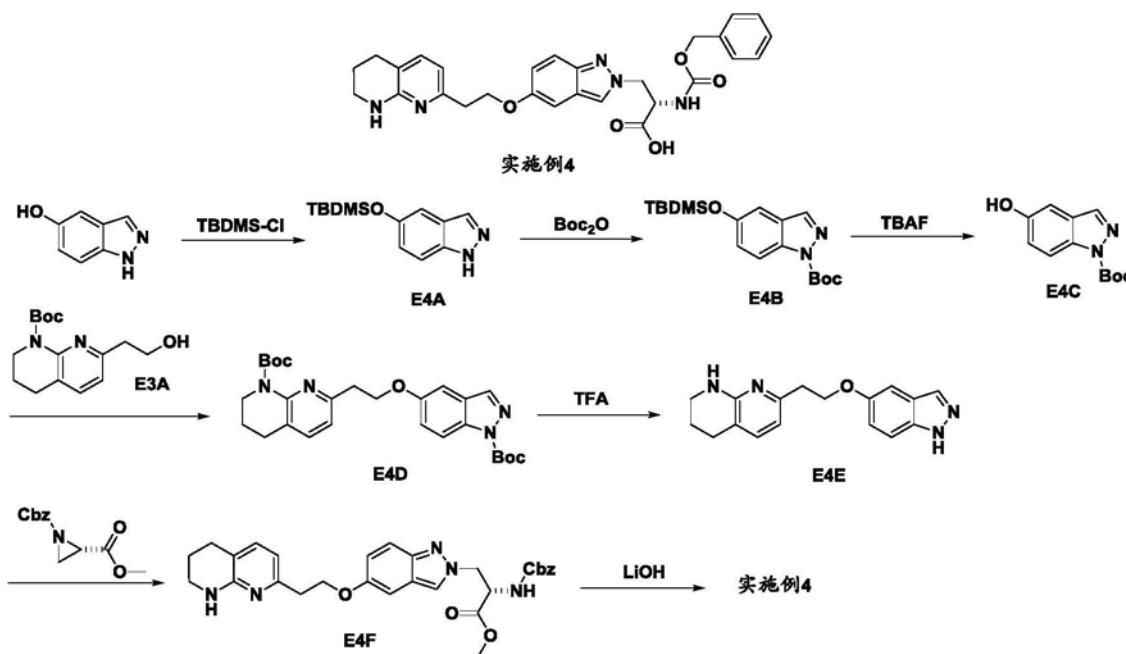
**中间体E3C:**向中间体E3B (178mg, 0.451mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液里添加TFA (0.174mL, 2.256mmol) 并将混合物在室温下搅拌5hr。将其浓缩并将粗产物不经进一步纯化用于下一步骤中。LCMS (ES) :m/z 295.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**中间体E3D:**向中间体E3C (20mg, 0.038mmol) 在乙腈 (0.5mL) 中的溶液里添加碳酸铯 (37.4mg, 0.115mmol)。在室温下搅拌5min之后, 添加中间体1A (7.93mg, 0.038mmol) 并将所得的混合物在80℃下搅拌4hr。将混合物冷却至室温, 过滤并浓缩。将残余物经由制备型HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30x 100mm; 从75%A:25%B至0%A:100%B的10min梯度 (A=90%H<sub>2</sub>O/10%MeOH+0.1%TFA); (B=90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA); 在220nm下检测) 纯化, 以给出中间体E3D (6mg, 0.012mmol, 31.2%产率)。LCMS (ES) :m/z 502.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**实施例3:**向中间体E3D (6mg, 0.012mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液里添加LiOH (水性, 1M, 0.036mL, 0.036mmol) 的溶液。将反应混合物在室温下搅拌6hr。将反应混合物用TFA (25μL) 中和, 过滤并在减压下浓缩。将残余物经由制备型LC/MS用以下条件 (柱: XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm颗粒; 流动相A:5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 流动相B:95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 梯度: 经30分钟10%-50% B, 然后在100% B保持5分钟; 流速: 20mL/min) 纯化, 以产生实施例3 (5.8mg, 102%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.22 (br. s., 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.74 (dd, J=13.7, 8.0Hz, 2H), 6.58 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.15 (dd, J=9.8, 5.1Hz, 1H), 4.42-4.32 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.39 (br. s., 1H), 3.16 (s, 5H), 2.71 (br. s., 2H), 1.80 (br. s., 2H)。LCMS (ES) :m/z 473.9 [M+H]<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM)=2300。

#### 实施例4

(S)-2-(((苄基氨基)羧基)氨基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-2H-吲唑-2-基)丙酸



中间体E4A: 将1H-吲唑-5-醇(5.1g, 38.0mmol)、叔丁基氯二甲基硅烷(16.8g, 111mmol)和咪唑(12.7g, 187mmol)在DCM(200mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用盐水(60mL)稀释并用DCM(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、然后用盐水(50mL)洗涤。将其干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤并浓缩。将残余物经由快速柱(SiO<sub>2</sub>)色谱纯化，以提供呈浅黄色固体的E4A(7.48g, 30.1mmol, 产率79%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.27(s, 1H), 7.99(d, J=1.1Hz, 1H), 7.38(dt, J=8.9, 0.9Hz, 1H), 7.17-7.14(m, 1H), 7.01(dd, J=8.9, 2.2Hz, 1H), 1.04(s, 9H), 0.24(s, 6H)。

中间体E4B: 向E4A(5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吲唑)(5.56g, 22.38mmol)在DCM(100mL)中的溶液里添加Boc<sub>2</sub>O(5.72mL, 24.62mmol)，随后添加DMAP(0.547g, 4.48mmol)和Et<sub>3</sub>N(3.43mL, 24.62mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩并将残余物经由快速柱色谱(硅胶, 己烷/EtOAc梯度0至25% EtOAc)纯化，以给出E4B(7.74g, 22.21mmol, 99%产率)作为如下异构体的混合物：5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吲唑-1-甲酸叔丁酯和5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2H-吲唑-2-甲酸叔丁酯。

中间体E4C: 向中间体E4B(5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吲唑-1-甲酸叔丁酯)(7.74g, 22.21mmol)在THF(100mL)中的溶液里添加TBAF的溶液(44.4mL, 44.4mmol)。将混合物在室温下搅拌2hr。将混合物用NH<sub>4</sub>Cl(水性, 饱和的, 30mL)稀释并用EtOAc(3x 25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤并干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤并浓缩。将残余物经由快速柱色谱纯化以提供中间体E4C(3.42g, 14.60mmol, 65.7%产率)作为两种位置异构体的混合物：5-羟基吲唑-1-甲酸叔丁酯和5-羟基-2H-吲唑-2-甲酸叔丁酯。

中间体E4D: 向在0℃下的E4C(3.53g, 12.68mmol)和Ph<sub>3</sub>P(3.78g, 14.41mmol)在THF(70mL)中的溶液里添加E3A(5-羟基吲唑-1-甲酸叔丁酯)(2.7g, 11.53mmol)，随后添加(E)-二氮烯-1,2-二基双(哌啶-1-基甲酮)(3.64g, 14.41mmol)。将反应搅拌并逐渐温热至室温过夜。添加NaHCO<sub>3</sub>的溶液(水性, 饱和的, 25mL)并将混合物用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、然后用盐水(20mL)洗涤。将其干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤并在减压下浓缩。将残余物经由快速柱色谱纯化以提供呈浅黄色固体的中间体E4D(3.94g, 7.97mmol, 69.1%产

率)。LCMS (ES) :m/z 495.1 [M+H]<sup>+</sup>。

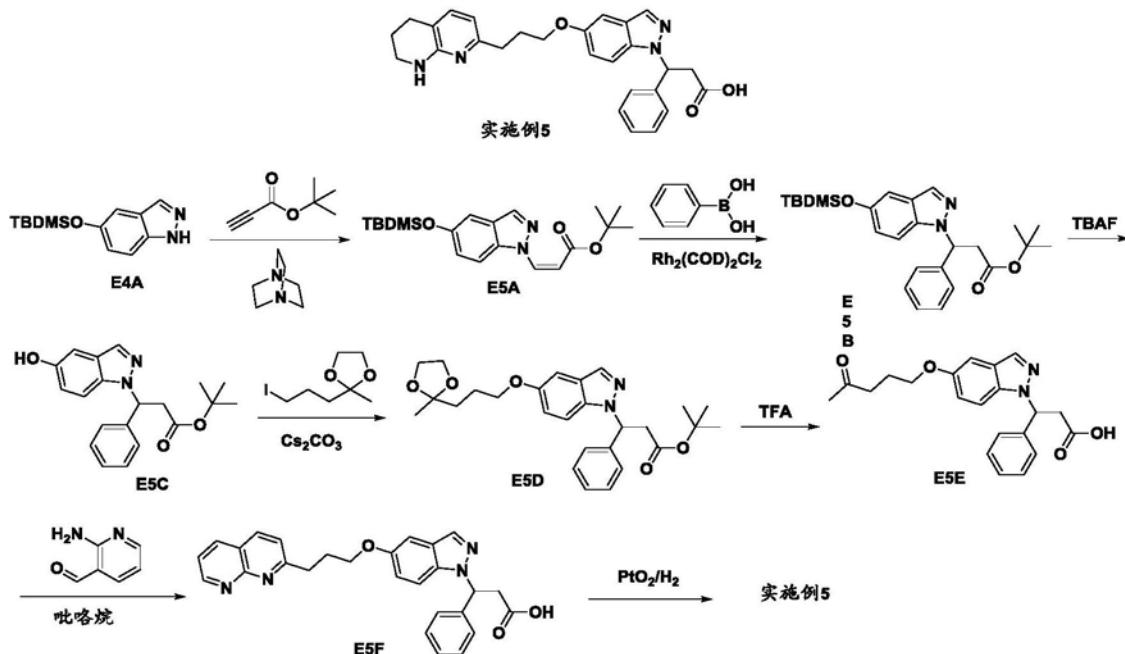
**中间体E4E:**向在0℃下的E4D (3.94g, 7.97mmol) 在DCM (40mL) 中的溶液里添加TFA (8mL, 104mmol)。将混合物逐渐温热至室温,并在室温下搅拌过夜。将反应通过LCMS监测。当必要时,添加另外的TFA。在完成之后,将混合物在减压下浓缩,并将残余物经由快速柱色谱 (C18 柱, 10% ACN于含有0.1% TFA的水中至80% ACN于水中, 12min梯度) 纯化,以给出呈浅黄色固体的E4E (7-(2-((1H-吲唑-5-基) 氧基) 乙基)-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶TFA盐) (2.63g, 6.44mmol, 81%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 15.60 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.11-6.99 (m, 1H), 6.53 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.34 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.51 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.22 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.77 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.94 (q, J=5.9Hz, 2H)。LCMS (ES) :m/z 295.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**中间体E4F:**将中间体E4E (37mg, 0.091mmol) 和(S)-1-苄基2-甲基氮杂环丙烷-1,2-二甲酸酯 (27.7mg, 0.118mmol) 在甲苯 (1mL) 中的混合物在110℃下加热过夜。将溶液浓缩并将粗产物经由制备型HPLC (柱: XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 梯度: 经25分钟12%-42% B, 然后在42% B保持2分钟; 流速: 20mL/min.) 纯化, 以给出中间体E4F (16mg, 0.030mmol, 33.3%产率)。LCMS (ES) :m/z 530.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**实施例4:**向中间体E4F (16mg, 0.030mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液里添加LiOH的溶液 (水性, 1M, 0.091mL, 0.091mmol)。将混合物在室温下搅拌2hr。将混合物用TFA (20μL) 中和并在减压下浓缩。将残余物经由制备型LC/MS用以下条件 (柱: XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm 颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 梯度: 经20分钟10%-60% B, 然后在100% B保持5分钟; 流速: 20mL/min) 纯化, 以给出实施例4 (11.3mg, 73%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.87 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.22 (d, J=9.2Hz, 5H), 6.85 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.58 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.07-4.89 (m, 2H), 4.88-4.65 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.16 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.41 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.02 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.73 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H)。LCMS (ES) :m/z 516.3 [M+H]<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 21。

#### 实施例5

3-苯基-3-(5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基) 丙氧基)-1H-吲唑-1-基) 丙酸



**中间体E5A:**向在0℃下在氩气下的E4A (0.745g, 3.00mmol) 在DCM (6mL) 中的溶液里添加DABCO (0.034g, 0.300mmol)、随后缓慢添加丙炔酸叔丁酯 (0.51mL, 3.6mmol)。将混合物在该温度下搅拌另外20min, 然后逐渐温热至室温过夜。将混合物用HOAc (34μL) 酸化。将溶剂在减压下去除并将残余物经由快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 己烷/EtOAc梯度0至40% EtOAc) 纯化, 以给出E5B (0.19g, 17%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.03 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (dd,  $J=8.9, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (d,  $J=9.5\text{Hz}$ , 1H), 1.47 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 0.23 (s, 6H)。

**中间体E5B:**向E5A (46.2mg, 0.123mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (103μL, 0.740mmol) 和苯基硼酸 (30.1mg, 0.247mmol) 在MeOH (617μL) 中的溶液里添加氯 (1,5-环辛二烯) 铑(I) 二聚体 (3.04mg, 6.17μmol)。将混合物脱气10min, 并在60℃下加热过夜。将溶剂去除并将残余物经由快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ ) 纯化以给出E5B (39mg, 70%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.93 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.40–7.22 (m, 6H), 7.08 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (dd,  $J=8.9, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.40 (d,  $J=13.7\text{Hz}$ , 0H), 6.03 (dd,  $J=9.6, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 3.65 (dd,  $J=15.9, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 3.18 (dd,  $J=15.9, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 1.26 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.20 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 6H)。

**中间体E5C:**向中间体E5B (80mg, 0.177mmol) 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (353μL) 中的溶液里添加TBAF (265μL, 0.265mmol)。将混合物在室温下搅拌3hr。将其用HOAc (150μL) 中和。将溶剂去除并将残余物经由快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ ) 纯化, 以给出中间体E5C (51mg, 92%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.88 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.36–7.18 (m, 7H), 7.10–6.94 (m, 1H), 6.89 (dd,  $J=9.0, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.02 (dd,  $J=9.7, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 3.65 (dd,  $J=15.9, 9.8\text{Hz}$ , 1H), 3.16 (dd,  $J=16.0, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 1.26 (s, 9H)。

**中间体E5D:**向中间体E5C (32mg, 0.095mmol) 和2-(3-碘丙基)-2-甲基-1,3-二氧戊环 (36.3mg, 0.142mmol) 在乙腈 (946μL) 中的溶液里添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (92mg, 0.284mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂去除并将残余物经由快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ ) 纯化以给出E5D (37mg, 84%产率)。LCMS (ES) :  $m/z$  467.3 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**中间体E5E:**向中间体E5D (37mg, 0.079mmol) 在DCM (227μL) 中的溶液里添加TFA (566μ

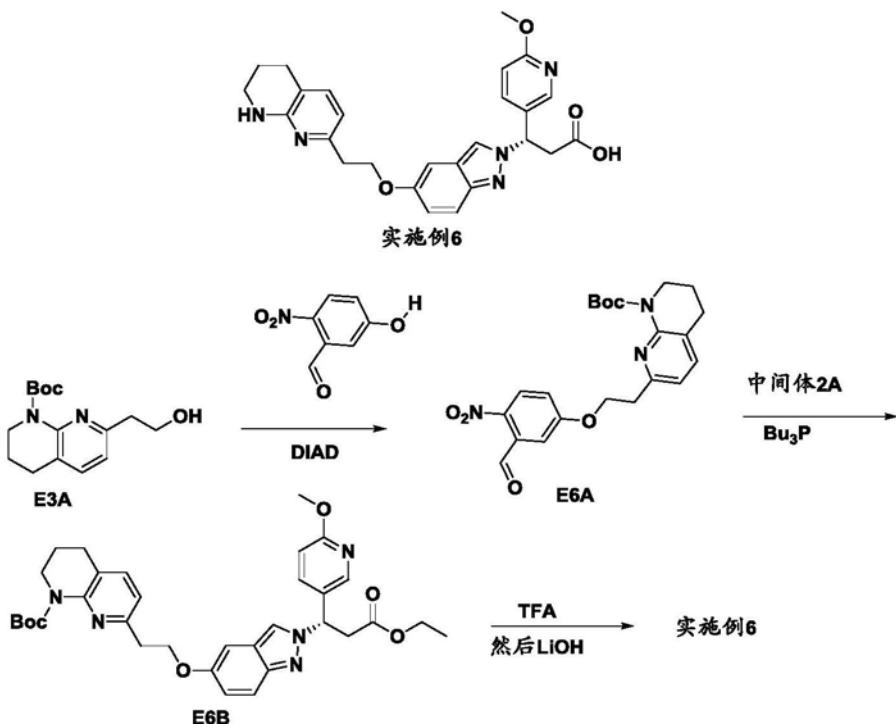
L)。将混合物在室温下搅拌4hr。将溶剂在减压下去除并将残余物不经进一步纯化而用于下一反应中。LCMS (ES) :m/z 367.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中间体E5F:**向中间体E5E (29mg, 0.079mmol) 在DCM (198μL) 和MeOH (594μL) 中的溶液里添加吡咯烷 (13.1μL, 0.158mmol)。将混合物在室温下搅拌15min。然后添加2-氨基烟酰 (11.60mg, 0.095mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂去除并将残余物经由制备型HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30x 100mm; 从85%A:15%B至0%A:100%B的10min梯度 (A=90%H<sub>2</sub>O/10%ACN+0.1%TFA); (B=90%ACN/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA); 在220nm下检测)纯化,以产生中间体E5F (11.3mg, 36%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9.11 (s, 1H), 8.90 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 8.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.2, 4.8Hz, 1H), 7.91 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.36–7.22 (m, 6H), 7.06 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.67 (dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 6.12 (dd, J=9.9, 5.1Hz, 1H), 4.18 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.71 (dd, J=16.7, 9.9Hz, 1H), 3.44 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.24 (dd, J=16.6, 5.1Hz, 1H), 2.54–2.43 (m, 2H)。

**实施例5:**向中间体E5F (11.3mg, 0.025mmol) 在MeOH (675μL) 中的溶液里添加碳酸氢钠 (4.20mg, 0.050mmol), 随后添加PtO<sub>2</sub> (1.134mg, 4.99μmol)。向混合物通入H<sub>2</sub>球囊。将其在室温下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液经由制备型LC/MS用以下条件(柱: XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm颗粒; 流动相A:5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 梯度: 经15分钟15%–55% B, 然后在100% B保持3分钟; 流速: 20mL/min) 纯化, 以给出实施例5 (3.9mg, 33%)。LCMS (ES) :m/z 457.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.95 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.30 (d, J=4.3Hz, 4H), 7.28–7.23 (m, 1H), 7.13 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.94 (dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 6.64 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.18 (dd, J=9.9, 5.1Hz, 1H), 4.07 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.72 (dd, J=16.6, 9.9Hz, 1H), 3.46 (td, J=5.3, 2.3Hz, 2H), 3.25 (dd, J=16.6, 5.0Hz, 1H), 2.92 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.80 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.20 (dq, J=13.2, 6.2Hz, 2H), 1.94 (p, J=6.1Hz, 2H)。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 440。

### 实施例6

(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-2H-吲唑-2-基)丙酸



**中间体E6A:** 向在0℃下的Ph<sub>3</sub>P (104mg, 0.396mmol) 和中间体E3A (97mg, 0.349mmol) 在THF (1.86mL) 中的溶液里添加5-羟基-2-硝基苯甲醛 (53mg, 0.317mmol) , 随后添加DIAD (77μL, 0.396mmol) 。将混合物在氩气下搅拌并逐渐温热至室温过夜。将反应用EtOAc (10mL) 稀释, 用NaHCO<sub>3</sub> (水性, 饱和的, 8mL) 洗涤。将水层用EtOAc (3x 6mL) 萃取。将合并的有机层用水 (8mL) 、然后用盐水 (8mL) 洗涤。将其干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) , 过滤并在减压下浓缩。将残余物经由快速柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 己烷/EtOAc梯度0至100%EtOAc) 纯化以给出中间体E6A (73.8mg, 0.173mmol, 54.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 10.49 (s, 1H) , 8.16 (d, J=9.1Hz, 1H) , 7.38–7.33 (m, 2H) , 7.19 (dd, J=9.1, 2.9Hz, 1H) , 6.92 (d, J=7.5Hz, 1H) , 4.55 (t, J=6.7Hz, 2H) , 3.84–3.73 (m, 2H) , 3.25 (t, J=6.7Hz, 2H) , 2.77 (t, J=6.7Hz, 2H) , 1.95 (p, J=6.5Hz, 2H) , 1.53 (s, 9H) 。

**中间体E6B:** 向中间体2A (24.82mg, 0.111mmol) 在2-丙醇 (234μL) 中的溶液里添加E6A (43mg, 0.101mmol) 。将混合物在80℃下加热4小时。将其冷却至室温。一次性添加PBu<sub>3</sub> (74.5μL, 0.302mmol) 。将混合物在80℃下加热16hr。将混合物冷却至室温, 用EtOAc (5mL) 稀释, 然后用氯化铵 (5mL) 、随后用盐水 (5ml) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>) , 过滤并在减压下浓缩。将残余物经由快速柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 0–100%EtOAc/庚烷) 纯化, 以提供中间体E6B (16mg, 27%) 。LCMS (ES) : m/z 602.8 [M+H]<sup>+</sup>。

**实施例6:** 向中间体E6B (16.3mg, 0.027mmol) 在CH<sub>2</sub>C<sub>1</sub><sub>2</sub> (342μL) 中的溶液里添加TFA (68.4μL) 。将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂在减压下去除。将上述残余物溶解于THF (342μL) 中, 添加LiOH (水性, 1N, 81μL, 0.081mmol) 。将混合物在室温下搅拌过夜。将其用HCl (水性, 1N, 100μL) 中和, 并经由制备型LC/MS用以下条件 (柱: XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm 颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 梯度: 经25分钟3%-40% B, 然后在100% B保持5分钟; 流速: 20mL/min) 纯化, 以给出实施例6 (5mg, 37%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.18 (d, J=0.9Hz, 1H) , 8.15 (d, J=2.6Hz, 1H) ,

7.71 (dd,  $J=8.7, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (dt,  $J=9.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (dt,  $J=7.4, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 6.89–6.85 (m, 2H), 6.73 (dd,  $J=8.7, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 6.53 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.10 (dd,  $J=9.1, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (td,  $J=6.5, 4.2\text{Hz}$ , 2H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (dd,  $J=16.0, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.38 (dd,  $J=6.5, 4.7\text{Hz}$ , 2H), 3.18 (dd,  $J=16.0, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 2.98 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.71 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 1.91–1.81 (m, 2H)。LCMS (ES) : $m/z$  474.0 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。人 $\alpha\text{V}\beta6$  IC<sub>50</sub> (nM) = 600。

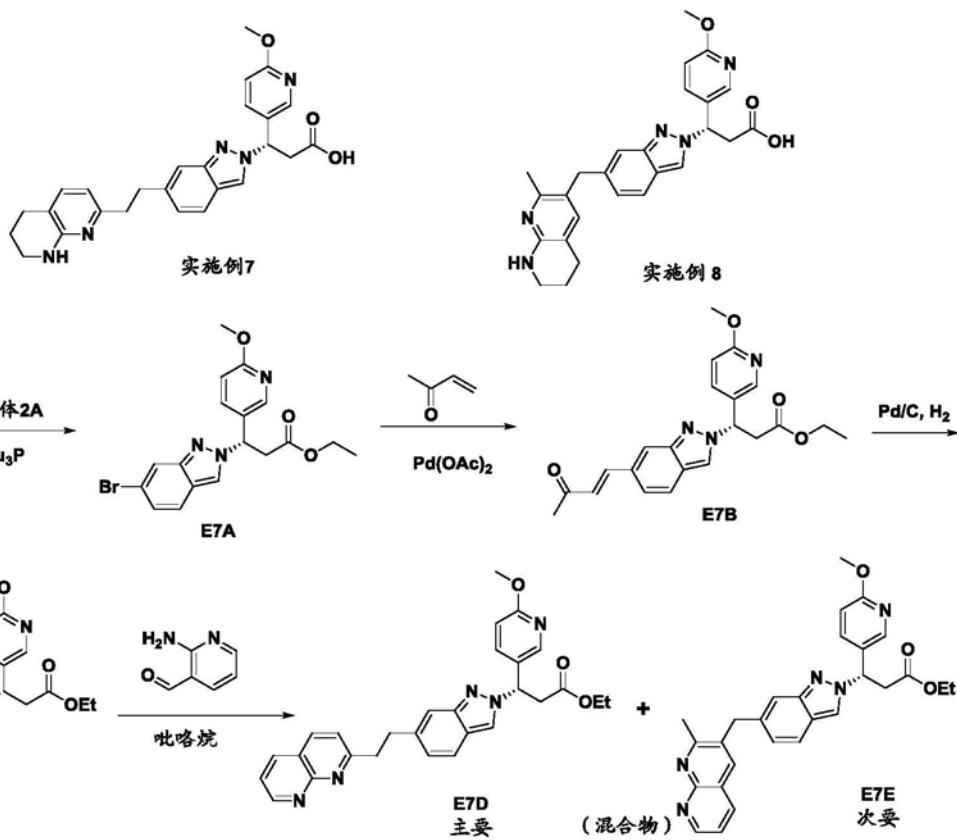
### 实施例7

(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-2H-𫫇唑-2-基)丙酸

以及

### 实施例8

(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-((2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基)甲基)-2H-𫫇唑-2-基)丙酸



### 实施例6中的方法

### 实施例7和实施例8

中间体E7A:向中间体2A (350mg, 1.559mmol) 在2-丙醇 (3.3mL) 中的溶液里添加4-溴-2-硝基苯甲醛 (326mg, 1.417mmol)。将混合物在氩气下在80°C下加热4hr。将其冷却至室温。添加PBu<sub>3</sub> (1.1mL, 4.25mmol)。将混合物在80°C下加热持续16hr。将混合物冷却至室温并用EtOAc (5mL) 稀释并用氯化铵 (5mL)、随后用盐水 (5mL) 洗涤。将有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，过滤并在减压下浓缩。将残余物经由快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 0–100% EtOAc/庚烷) 纯化，以提供中间体E7A (501mg, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.21 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (dt,  $J=1.7, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (dd,  $J=8.7, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (dd,  $J=9.0, 0.8\text{Hz}$ ,

1H) , 7.13 (dd,  $J=8.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H) , 6.71 (dd,  $J=8.6, 0.7\text{Hz}$ , 1H) , 6.01 (dd,  $J=8.8, 6.0\text{Hz}$ , 1H) , 4.07 (qd,  $J=7.2, 1.0\text{Hz}$ , 2H) , 3.91 (s, 3H) , 3.75 (dd,  $J=16.6, 8.8\text{Hz}$ , 1H) , 3.19 (dd,  $J=16.5, 6.0\text{Hz}$ , 1H) , 1.15 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 。

**中间体E7B:** 将中间体E7A (0.199g, 0.492mmol)、丁-3-烯-2-酮 (0.142mL, 1.723mmol)、Et<sub>3</sub>N (0.185mL, 1.329mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (12mg, 0.055mmol) 和三邻甲苯基膦 (0.025g, 0.082mmol) 在ACN (4mL) 中的溶液用氩气脱气10min。然后将混合物密封并在120℃下加热12hr。将溶剂在减压下去除，并将残余物经由快速柱色谱 (SiO<sub>2</sub>) 纯化，以提供中间体E7B (0.156g, 0.397mmol, 81%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.23 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) , 7.96 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.84 (s, 1H) , 7.68 (dd,  $J=8.7, 2.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.62 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H) , 7.59 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H) , 7.29 (dd,  $J=8.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H) , 6.79–6.70 (m, 2H) , 6.04 (dd,  $J=8.7, 6.1\text{Hz}$ , 1H) , 4.08 (qd,  $J=7.2, 0.8\text{Hz}$ , 2H) , 3.91 (s, 3H) , 3.77 (dd,  $J=16.6, 8.8\text{Hz}$ , 1H) , 3.22 (dd,  $J=16.5, 6.1\text{Hz}$ , 1H) , 2.40 (s, 3H) , 1.15 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 。

**中间体E7C:** 向中间体E7B (0.156g, 0.397mmol) 在EtOAc (3.97mL) 中的溶液里添加Pd/C (10%, 0.021g, 0.020mmol)。将混合物用H<sub>2</sub>气体吹扫，然后向其通入H<sub>2</sub>球囊。将其在室温下搅拌过夜。将其通过硅藻土垫过滤并用MeOH冲洗。将滤液在减压下浓缩以提供E7C，将其不经进一步纯化而用于下一反应中。LCMS (ES) : m/z 396.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中间体E7D和中间体E7E:** 向中间体E7C (38.7mg, 0.098mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (245μL) 和MeOH (734μL) 中的溶液里添加吡咯烷 (16.19μL, 0.196mmol)。在室温下搅拌15min之后，添加2-氨基烟酰 (14.34mg, 0.117mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂去除并将残余物经由色谱纯化，以提供作为混合物的中间体E7D和E7E。中间体E7D: LCMS (ES) : m/z 482.0 [M+H]<sup>+</sup>。中间体E7E: LCMS (ES) : m/z 482.0 [M+H]<sup>+</sup>。

根据在实施例6中描述的方法，由中间体E7D和E7E的混合物制备实施例7和实施例8。

**实施例7:** <sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.28 (s, 1H) , 8.15 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H) , 7.72 (dd,  $J=8.7, 2.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.53 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.30 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) , 7.17 (s, 1H) , 6.87 (dd,  $J=8.7, 1.4\text{Hz}$ , 1H) , 6.73 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H) , 6.37 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) , 6.13 (dd,  $J=9.4, 5.9\text{Hz}$ , 1H) , 3.86 (s, 3H) , 3.49 (dd,  $J=15.8, 9.4\text{Hz}$ , 1H) , 3.39 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H) , 3.18 (dd,  $J=15.8, 5.9\text{Hz}$ , 1H) , 2.88 (h,  $J=6.1, 5.0\text{Hz}$ , 4H) , 2.70 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H) , 1.86 (p,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H) 。LCMS (ES) : m/z 458.3 [M+H]<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 6.6。实施例8: <sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.32 (s, 1H) , 8.16 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H) , 7.73 (dd,  $J=8.7, 2.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.59 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.29 (s, 1H) , 7.22 (s, 1H) , 6.87 (dd,  $J=8.6, 1.4\text{Hz}$ , 1H) , 6.73 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H) , 6.12 (dd,  $J=8.9, 6.4\text{Hz}$ , 1H) , 3.90 (s, 2H) , 3.85 (s, 3H) , 3.48–3.35 (m, 3H) , 3.16 (dd,  $J=15.6, 6.4\text{Hz}$ , 1H) , 2.70 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H) , 2.28 (s, 3H) , 1.92–1.82 (m, 2H) 。LCMS (ES) : m/z 458.3 [M+H]<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 390。

### 实施例9

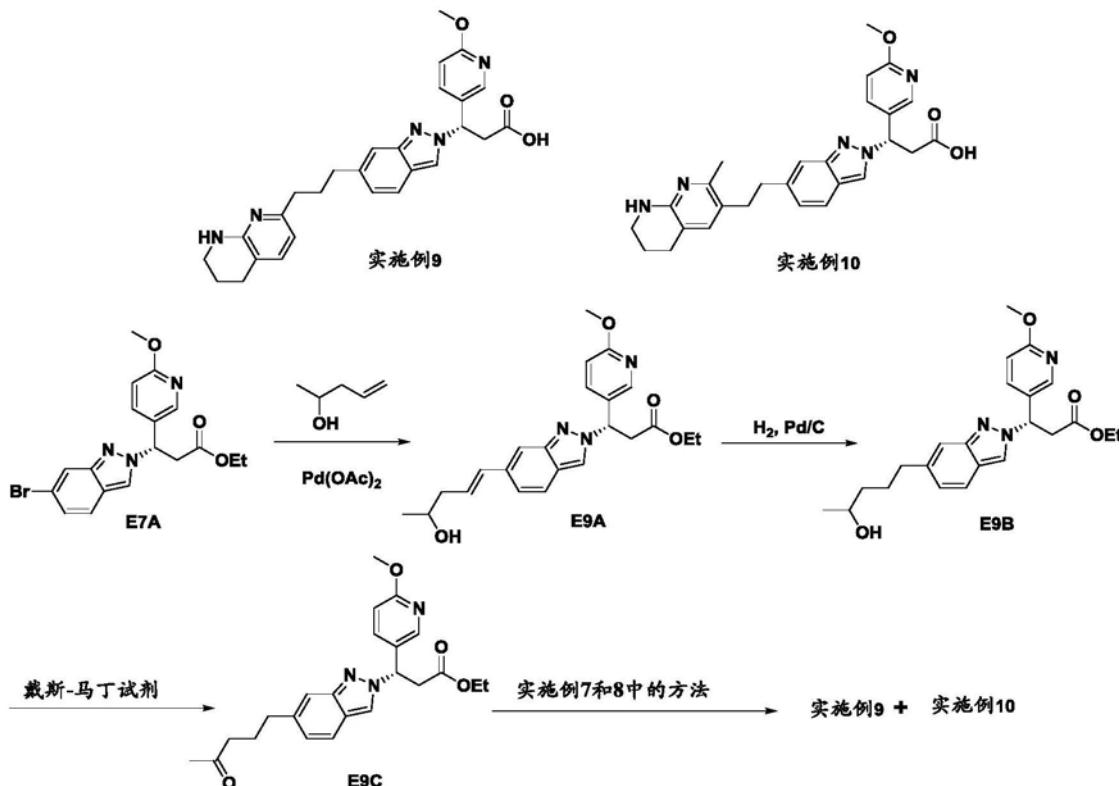
(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-2H-吲唑-2-基)丙酸

以及

### 实施例10

(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-(2-(2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基)乙

基)-2H-吲唑-2-基)丙酸



中间体E9A:将中间体E7A (0.1295g, 0.320mmol)、戊-4-烯-2-醇 (0.117mL, 1.121mmol)、Et<sub>3</sub>N (0.12mL, 0.865mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (8.11mg, 0.036mmol) 和三邻甲苯基膦 (0.016g, 0.053mmol) 在ACN (4mL) 中的溶液用氩气脱气10min。将混合物密封并在120℃下加热12hr。在冷却至室温之后, 将溶剂在减压下去除, 并将残余物经由色谱纯化以提供中间体E9A (85mg, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.21 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.89 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.59–7.48 (m, 2H), 7.21 (dd, J=8.8, 1.5Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.57 (d, J=15.8Hz, 1H), 6.25 (ddd, J=15.8, 7.8, 6.9Hz, 1H), 6.01 (dd, J=8.6, 6.3Hz, 1H), 4.18–4.01 (m, 3H), 3.99–3.92 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (dd, J=16.4, 8.6Hz, 1H), 3.21 (dd, J=16.5, 6.4Hz, 1H), 2.53–2.28 (m, 2H), 1.32–1.20 (m, 3H), 1.20–1.08 (m, 3H)。

**中间体E9B:**向中间体E9A (85.3mg, 0.208mmol) 在EtOAc (2.1mL) 中的溶液里添加Pd/C (10%, 11.08mg, 10.42μmol)。将混合物用H<sub>2</sub>气体吹扫并且然后向其通入H<sub>2</sub>球囊。将混合物在室温下搅拌过夜。将其通过硅藻土垫过滤并用MeOH冲洗。将滤液浓缩并将残余物不经进一步纯化而用于下一反应中。LCMS (ES) : m/z 412.1 [M+H]<sup>+</sup>。

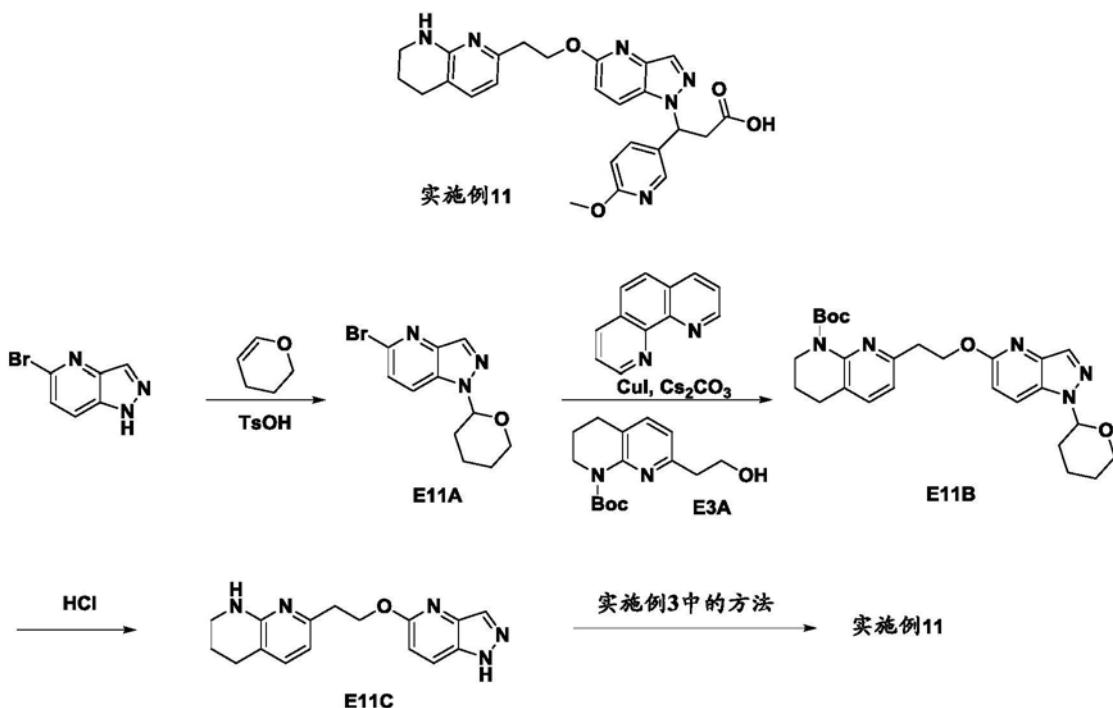
中间体E9C:向中间体E9B(83mg,0.202mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.1mL)中的溶液里添加戴斯-马丁氧化剂(103mg,0.242mmol)。在室温下搅拌1hr之后,将混合物用Et<sub>2</sub>O(10mL)稀释,将沉淀物过滤掉并用Et<sub>2</sub>O(10mL)冲洗。将滤液在减压下浓缩并将残余物经由快速柱色谱纯化,以给出中间体E9C(74mg,90%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 8.23(d,J=2.5Hz,1H), 7.93(s,1H), 7.70(dd,J=8.7,2.5Hz,1H), 7.58–7.50(m,1H), 7.47(s,1H), 6.93(dd,J=8.5,1.4Hz,1H), 6.72(d,J=8.6Hz,1H), 6.04(dd,J=8.5,6.3Hz,1H), 4.10(qd,J=7.1,1.5Hz,2H), 3.92(d,J=2.2Hz,3H), 3.76(dd,J=16.5,8.5Hz,1H), 3.25(dd,J=16.5,6.4Hz,1H), 2.72

(t, J=7.4Hz, 2H), 2.47 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.13 (d, J=1.9Hz, 3H), 1.97 (p, J=7.4Hz, 2H), 1.17 (td, J=7.2, 1.8Hz, 3H)。

根据在实施例7中描述的方法,由中间体E9C制备实施例9和实施例10。实施例9:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.45 (s, 1H) , 8.27 (s, 1H) , 7.94 (s, 1H) , 7.79 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H) , 7.56 (d, J=8.5Hz, 1H) , 7.33 (s, 1H) , 7.02 (d, J=7.3Hz, 1H) , 6.87 (d, J=8.6Hz, 1H) , 6.76 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.25 (d, J=7.3Hz, 1H) , 6.09 (s, 1H) , 3.79 (s, 2H) , 3.23 (d, J=23.7Hz, 3H) , 2.88 (m, 1H) , 2.72 (m, 1H) , 2.62 (t, J=7.4Hz, 2H) , 2.57 (d, J=6.3Hz, 1H) , 2.43 (t, J=7.7Hz, 2H) , 1.78-1.67 (m, 3H) , 1.22 (m, 2H) 。LC/MS (m/z) =472.0 (M+H)<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) =2.6。实施例10:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.45 (s, 1H) , 8.25 (d, J=2.5Hz, 1H) , 7.94 (s, 1H) , 7.77 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H) , 7.58 (d, J=8.5Hz, 1H) , 7.36 (s, 1H) , 6.99-6.88 (m, 1H) , 6.76 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.09 (t, J=7.8Hz, 1H) , 3.80 (s, 2H) , 3.60 (s, 3H) , 3.25-3.12 (m, 2H) , 2.89 (s, 1H) , 2.82-2.70 (m, 2H) , 2.65 (dd, J=10.2, 6.0Hz, 1H) , 2.55 (d, J=5.8Hz, 2H) , 1.90 (s, 3H) , 1.76 (s, 1H) , 1.73 (d, J=6.3Hz, 2H) 。LC/MS (m/z) =472.0 (M+H)<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) =160。

实施例11

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)丙酸



中间体E11A:向5-溴吡唑并[4,3-b]吡啶(0.4395g,2.22mmol)和3,4-二氢-2H-吡喃(0.25mL,2.66mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.1mL)中的溶液里添加4-甲基苯磺酸(38mg,0.222mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用DCM(20mL)稀释并用水(3x 8mL)洗涤。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤并在减压下浓缩。将残余物经由快速柱色谱纯化以给出E11A(527mg,84%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 8.19(d,J=1.0Hz,1H), 7.89(dd,J=8.8,0.9Hz,1H), 7.45(d,J=8.7Hz,1H), 5.75(dd,J=8.7,2.6Hz,1H), 3.99(dt,J=11.7,4.0,1.4Hz,1H), 3.81-3.71(m,1H), 2.56-2.42(m,1H), 2.20-2.10(m,2H), 1.87-1.67(m,3H)。

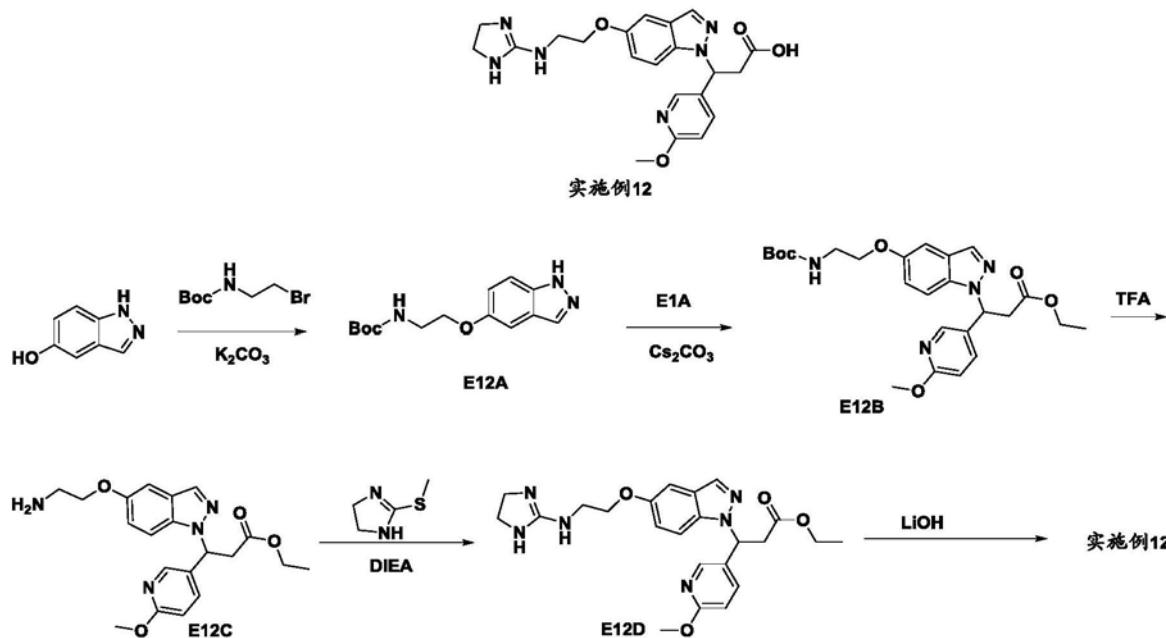
**中间体E11B:** 将中间体E11A (284mg, 1.021mmol)、1,10-邻二氮杂菲 (30.7mg, 0.170mmol)、碘化铜(I) (16.2mg, 0.085mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (416mg, 1.276mmol) 在甲苯 (1.1mL) 中的混合物用氩气脱气10min。然后将混合物密封并在120℃下加热过夜。将混合物在减压下浓缩，并将残余物经由快速柱色谱(使用10%EtOAc于己烷中)纯化以给出E11B (90mg, 22%)。LCMS (ES) : m/z 480.5 [M+H]<sup>+</sup>。

**中间体E11C:** 向E11B (90mg, 0.19mmol) 在MeOH (164μL) 中的溶液里添加在二噁烷中的HCl溶液 (4M, 1mL, 4mmol)。在室温下搅拌48hr之后，将混合物在减压下浓缩，并将残余物经由制备型HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30x 100mm; 从85%A:15%B至0%A:100%B的10min梯度 (A=90%H<sub>2</sub>O/10%ACN+0.1%TFA); (B=90%ACN/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA); 在220nm下检测) 纯化，以给出E11C (10mg, 18%)。LCMS (ES) : m/z 296.3 [M+H]<sup>+</sup>。

根据在实施例3中描述的方法，由中间体E11C制备实施例11。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.23-8.19 (m, 0H), 8.15 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.79 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.17 (dd, J=9.8, 5.1Hz, 1H), 4.65 (ddt, J=14.6, 11.5, 5.7Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (dd, J=16.5, 9.8Hz, 1H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.20 (dd, J=16.6, 5.1Hz, 1H), 3.13 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.67 (d, J=11.3Hz, 2H), 1.85 (p, J=6.0Hz, 2H)。LC/MS (m/z) = 475.2 (M+H)<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 120。

### 实施例12

3-(5-(2-((4,5-二氢咪唑-2-基)氨基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙酸



**中间体E12A:** 向1H-𫫇唑-5-醇 (1g, 7.46mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液里添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.06g, 14.91mmol)，随后添加(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯 (2.01g, 8.95mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1天。将混合物用水 (10mL) 稀释并用EtOAc (3x 5mL) 萃取。将合并的有机层用水 (10mL)、随后用盐水 (10mL) 洗涤。将其干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤并在减压下浓缩。将残余物经由制备型HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30x 100mm; 从85%A:15%B至0%A:100%B

的10min梯度(A=90%H<sub>2</sub>O/10%ACN+0.1%TFA)；(B=90%ACN/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA)；在220nm下检测)纯化,以给出E12A(526mg,1.897mmol,25.4%产率)。LCMS (ES) :m/z 278.2[M+H]<sup>+</sup>。

中间体E12B:向E12A(75mg,0.270mmol)在乙腈(1.5mL)中的溶液里添加碳酸铯(264mg,0.811mmol)并在室温下搅拌5min,然后添加中间体E1A(56.0mg,0.270mmol)并在80℃下搅拌5hr。将反应冷却至室温,过滤并浓缩。将粗产物用MeCN稀释,过滤并通过制备型HPLC(Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30x 100mm;从85%A:15%B至0%A:100%B的10min梯度(A=90%H<sub>2</sub>O/10%ACN+0.1%TFA)；(B=90%ACN/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA)；在220nm下检测)纯化,以给出E12B(53mg,0.089mmol,32.7%产率)。LCMS (ES) :m/z 485.1[M+H]<sup>+</sup>。

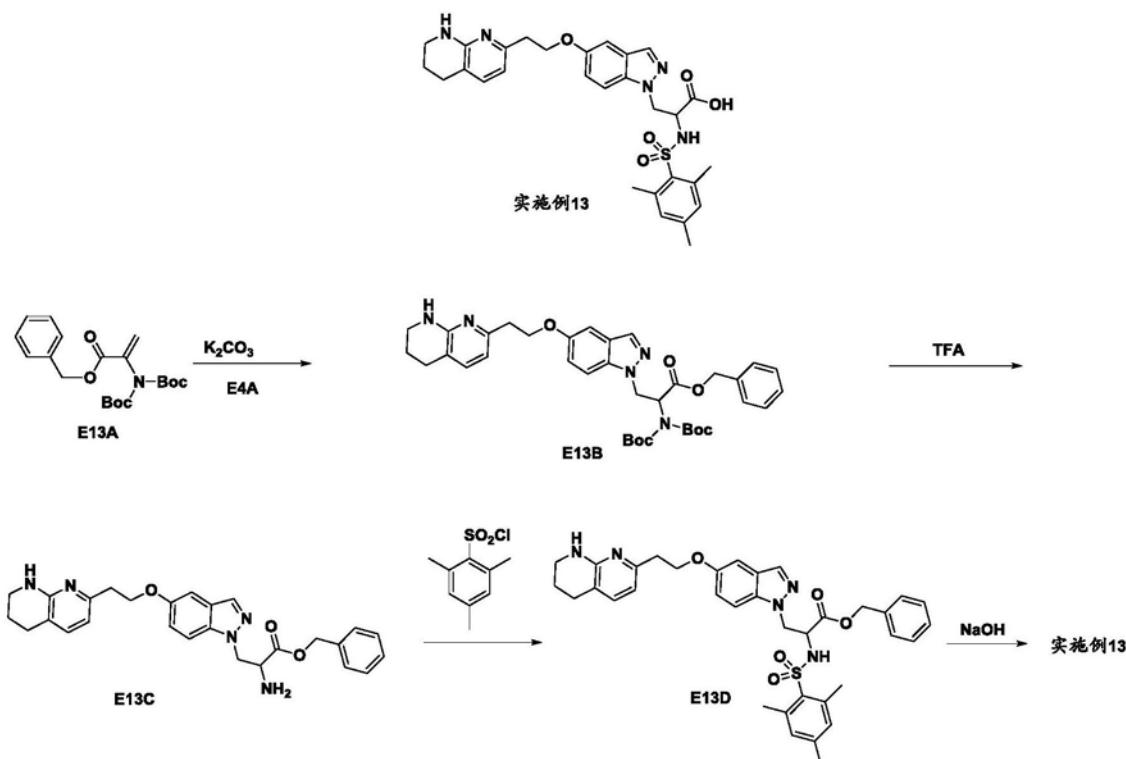
中间体E12C:向中间体E12B(53mg,0.089mmol)在DCM(0.7mL)中的溶液里添加TFA(0.05mL,0.649mmol),并在室温下搅拌5hr。将反应浓缩。将粗产物用MeCN稀释,过滤并通过制备型HPLC(Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30x 100mm;从85%A:15%B至0%A:100%B的10min梯度(A=90%H<sub>2</sub>O/10%ACN+0.1%TFA)；(B=90%ACN/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA)；在220nm下检测)纯化,以给出中间体E12C(57mg,0.093mmol,105%产率)。LCMS (ES) :m/z 385.1[M+H]<sup>+</sup>。

中间体E12D:将E12C(57mg,0.093mmol)、2-(甲硫基)-4,5-二氢咪唑HCl盐(21.31mg,0.140mmol)和DIPEA(0.081mL,0.465mmol)在EtOH(2mL)中的溶液在微波反应器中加热至150℃持续15min。将粗产物经由制备型HPLC(Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30x 100mm;从85%A:15%B至0%A:100%B的10min梯度(A=90%H<sub>2</sub>O/10%ACN+0.1%TFA)；(B=90%ACN/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA)；在220nm下检测)纯化至E12D(46mg,0.081mmol,87%产率)。LCMS (ES) :m/z 453.4[M+H]<sup>+</sup>。

实施例12:向中间体E12D(46mg,0.081mmol)在THF(1mL)中的溶液里添加LiOH的溶液(水性,1N,0.244mL,0.244mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩并通过制备型LC/MS用以下条件(柱:XBridge C18,19x 200mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水;梯度:经25分钟12%-52%B,然后在100%B保持3分钟;流速:20mL/min)纯化,以给出实施例12(2.5mg,7.4%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.94 (s, 1H), 7.66 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.99 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.50 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.21 (t, J=6.7Hz, 1H), 4.28 (t, J=5.6Hz, 2H), 4.19 (dt, J=8.5, 4.4Hz, 2H), 3.69-3.52 (m, 3H), 3.51-3.39 (m, 3H), 3.16 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.74 (t, J=6.1Hz, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H)。LC/MS (m/z)=501.4 (M+H)<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM)=2,000。

### 实施例13

3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-2-((2,4,6-三甲基苯基)磺酰胺基)丙酸



中间体E13B:向E4A (55.2mg, 0.135mmol) 和E13A (51.0mg, 0.135mmol) 在乙腈(1.35mL) 中的溶液里添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (112mg, 0.811mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并用乙腈冲洗。将滤液浓缩并将残余物经由快速柱色谱纯化,以提供E13B (55mg, 60%)。LCMS (ES) :m/z 672.8 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体E13C:向E13B (54.9mg, 0.082mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (545μL) 中的溶液里添加TFA (82μL, 1.062mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂去除并将残余物不经进一步纯化而用于下一反应中。LCMS (ES) :m/z 472.5 [M+H]<sup>+</sup>。

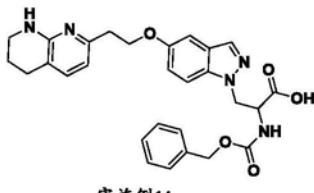
中间体E13D:向中间体E13C (19mg, 0.040mmol) 在THF (403μL) 中的溶液里添加Et<sub>3</sub>N (22.46μL, 0.161mmol), 随后添加2,4,6-三甲基苯-1-碘酰氯 (9.1mg, 0.04mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩并经由制备型HPLC (Sunfire 5μ C18 30x 100mm; 从95% A:5% B至0% A:100% B的10min梯度 (A=90% H<sub>2</sub>O/10% ACN+0.1% TFA); (B=90% ACN/10% H<sub>2</sub>O+0.1% TFA); 在220nm下检测) 纯化至E13D (4.4mg, 17%产率)。LCMS (ES) :m/z 654.6 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例13:向中间体E13D (4.4mg, 6.73μmol) 在MeOH (122μL) 中的溶液里添加NaOH (水性, 1N, 20.2μL, 0.020mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用1N HCl中和并浓缩。将粗品溶解于2mL MeOH中, 过滤并通过制备型LC/MS用以下条件 (柱: XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm颗粒; 流动相A:5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 流动相B:95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 梯度: 经19分钟10%-50% B, 然后在100% B保持5分钟; 流速: 20mL/min) 纯化, 以给出实施例13 (1.5mg, 32%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.61 (dd, J=14.3, 4.4Hz, 1H), 4.47 (dd, J=14.3, 8.1Hz, 1H), 4.27 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.49 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.15 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.81 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.36 (s, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.93 (t, J=6.0Hz, 2H)。LC/MS (m/

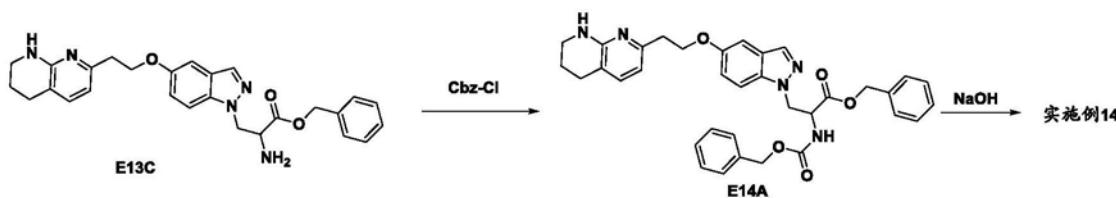
$z = 564.4 (M+H)^+$ 。人 $\alpha V\beta 6$  IC<sub>50</sub> (nM) = 320。

#### 实施例14

2-(((苄基氨基)羰基)氨基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸



实施例14

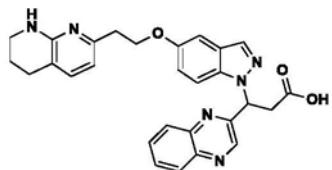


中间体E14A:向2-氨基-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸苄酯(19mg,0.04mmol)在THF(403μL)中的溶液里添加碳酸氢钠(水性,1N,201μL,0.201mmol),随后添加苄基氯甲酸酯(6.87μL,0.048mmol)。将混合物在室温下搅拌3hr。将溶剂在减压下去除。将粗品溶解于2mL MeOH中,过滤并通过制备型HPLC用以下条件(柱:Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2x 100mm;流动相A:10:90MeOH:含有0.1%TFA的水;流动相B:90:10MeOH:含有0.1%TFA的水;梯度:经10分钟20%-100%B,然后在100%B保持2分钟;流速:20mL/min)纯化,以给出中间体E14A(17.6mg,72%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>)δ 7.88(s,1H),7.59(dt,J=7.3,1.3Hz,1H),7.36(d,J=9.1Hz,1H),7.31-7.12(m,11H),6.98(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),6.74(d,J=7.3Hz,1H),5.16-5.00(m,2H),4.96(s,2H),4.81-4.66(m,3H),4.31(t,J=5.9Hz,2H),3.48(dd,J=6.5,4.8Hz,2H),3.19(t,J=5.9Hz,2H),2.80(t,J=6.3Hz,2H),1.98-1.87(m,2H)。LC/MS(m/z)=606.7(M+H)<sup>+</sup>。

实施例14:向E14A(2-(((苄基氨基)羰基)氨基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸苄酯)(17.6mg,0.029mmol)在MeOH(528μL)中的溶液里添加NaOH(水性,87μL,1N,0.087mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用HCl(水性,1N,87μL)中和并在减压下浓缩。将粗品经由制备型LC/MS用以下条件(柱:XBridge C18,19x200mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟10%-50%B,然后在100%B保持4分钟;流速:20mL/min)纯化,以给出实施例14(9.3mg,62%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ 7.91(s,1H),7.48(s,2H),7.28(d,J=7.0Hz,4H),7.17(d,J=6.7Hz,2H),7.07(d,J=7.2Hz,1H),6.95(d,J=9.0Hz,1H),6.38(d,J=7.3Hz,1H),6.30(s,1H),4.92(s,2H),4.68(s,3H),4.23(s,2H),3.24(s,2H),3.17(s,1H),2.90(s,2H),2.61(t,J=6.3Hz,2H),1.75(t,J=6.1Hz,2H)。LC/MS(m/z)=516.3(M+H)<sup>+</sup>。人 $\alpha V\beta 6$  IC<sub>50</sub> (nM) = 300。

#### 实施例15

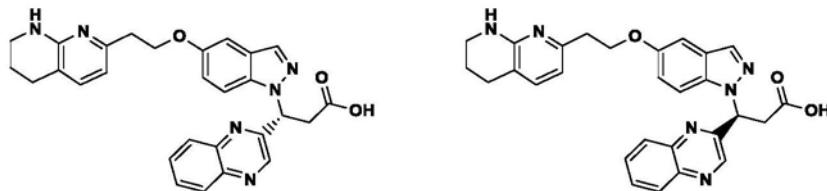
(±)-3-(喹喔啉-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸



根据在实施例3中描述的程序使用中间体E4A和(E)-3-(喹喔啉-2-基)丙烯酸乙酯合成(±)-3-(喹喔啉-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 88.39 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.02 (dd, J=9.5, 7.9Hz, 2H), 7.91-7.78 (m, 2H), 7.67 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.10 (dd, J=9.2, 2.1Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.62 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.33 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.85 (d, J=17.5Hz, 1H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.17 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H)。LC/MS (m/z) = 495.1 (M+H)<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 6.0; 人αVβ1 IC<sub>50</sub> (nM) = 270; 人αVβ3 IC<sub>50</sub> (nM) = 2.7; 人αVβ5 IC<sub>50</sub> (nM) = 0.31; 以及人αVβ8 IC<sub>50</sub> (nM) = 1,500。

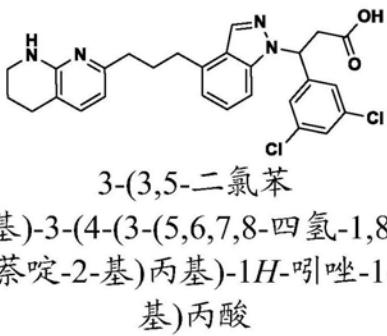
#### 实施例16和实施例17

(R)-3-(喹喔啉-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸和(S)-3-(喹喔啉-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸

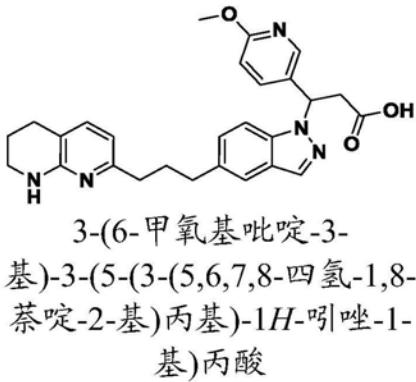
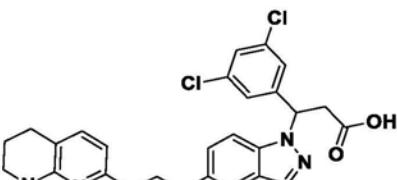


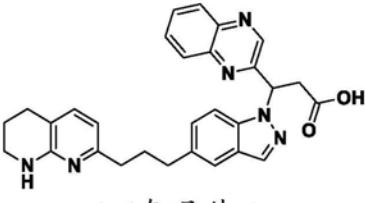
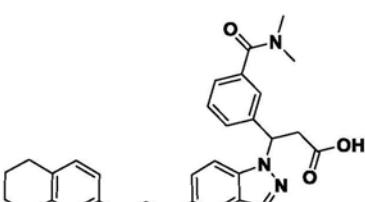
将实施例15 (60mg) 进行制备型手性SFC纯化 (柱: Chiralpak IA, 21x250mm, 5微米, BPR 压力: 120巴, 温度: 40°C, 流速: 45mL/min, 流动相: CO<sub>2</sub>/MeOH (60/40), 检测器波长: 220nm), 以提供呈黄色固体的实施例16 (15mg) 和实施例17 (19mg)。实施例16和实施例17两者的对映体过量为≥99.0%。实施例16: 人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 136.76。实施例17: 人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 4.2; 人αVβ1 IC<sub>50</sub> (nM) = 190; 人αVβ3 IC<sub>50</sub> (nM) = 2.1; 人αVβ5 IC<sub>50</sub> (nM) = 0.25; 以及人αVβ8 IC<sub>50</sub> (nM) = 1,900。

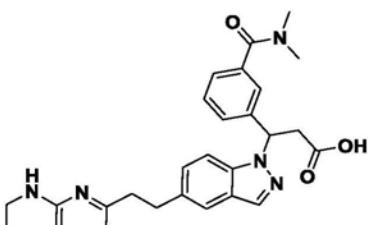
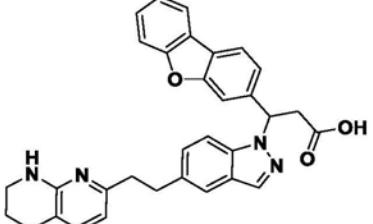
使用与在下表中所示的类似的方法制备以下实施例。

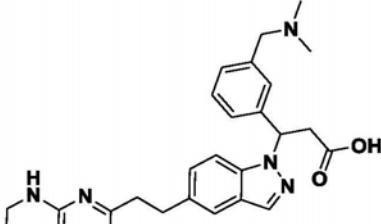
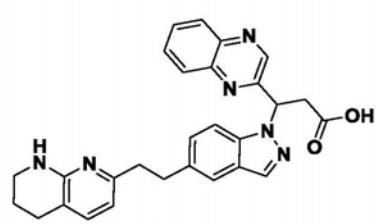
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
18	 <p>3-(3,5-二氯苯基)-3-(4-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.22 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 12.5, 4.6 Hz, 3H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 10.1, 4.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.23 (dd, <i>J</i> = 16.8, 4.8 Hz, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 2H), 2.64 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 509.1 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha V\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 2,700。	实施例1

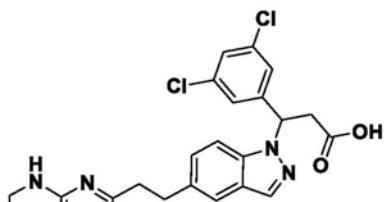
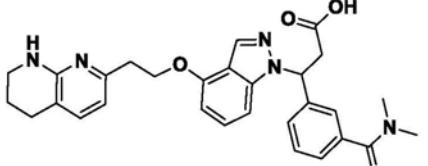
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
19	<p>3-(喹喔啉-2-基)-3-(4-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.66 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 16.5, 7.9 Hz, 2H), 7.86 (dt, <i>J</i> = 13.2, 6.9 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.62 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.88 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 2H)。 LC/MS ( <i>m/z</i> ) = 493.1 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 220。	实施例1

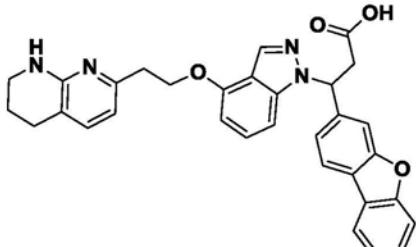
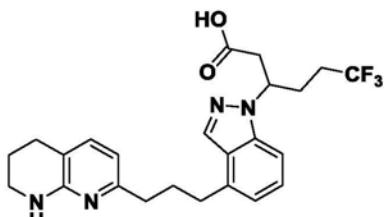
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
20	 <p>3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.17 - 6.08 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (br. s., 2H), 3.21 (br. s., 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.59 - 2.55 (m, 2H), 2.41 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 472.4 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 70。	实施例1
21	 <p>3-(3,5-二氯苯基)-3-(5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.07 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.23 - 6.17 (m, 1H), 3.59 (br. s., 2H), 3.21 (br. s., 2H), 2.64 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.57 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.42 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.71 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 509.4 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 44。	实施例1

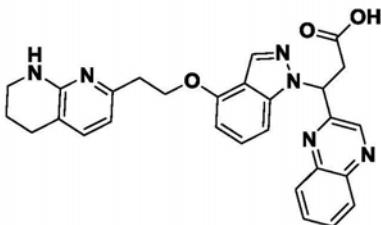
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
22	 <p>3-(3-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.73 (s, 1H), 8.04 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 6.56 (br. s., 1H), 6.29 - 6.15 (m, 2H), 3.21 (br. s., 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.58 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.43 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 4H), 1.73 (br. s., 2H)。 LC/MS (m/z) = 509.4 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha V\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 190。	实施例1
23	 <p>3-(3-(3-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-5-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-1H-吲唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.02 (br. s., 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.21 (br. s., 2H), 2.93 (br. s., 3H), 2.78 (br. s., 3H), 2.64 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.42 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 4H), 1.77 - 1.68 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 512.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha V\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 61。	实施例1

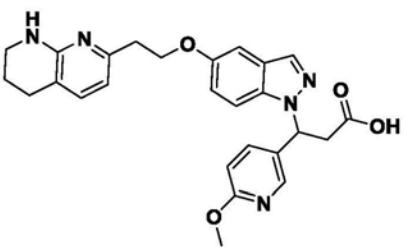
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
24	 <p>3-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.05 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.27 – 6.17 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.55 (s, 6H), 1.77 (s, 2H), 1.24 (s, 2H)。 LC/MS (m/z) = 458.2 (M+H) <sup>+</sup> 。入 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 130。	实施例2
25	 <p>3-(二苯并[b,d]呋喃-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.10 – 7.99 (m, 3H), 7.77 – 7.62 (m, 3H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 6.26 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.22 (br. s., 2H), 2.98 – 2.87 (m, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H)。LC/MS (m/z) = 517.2 (M+H) <sup>+</sup> 。入 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 530。	实施例2

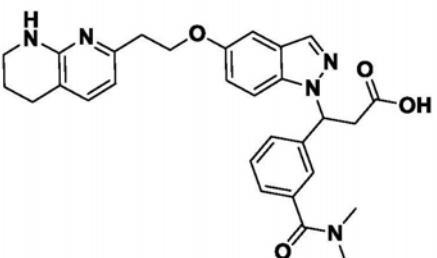
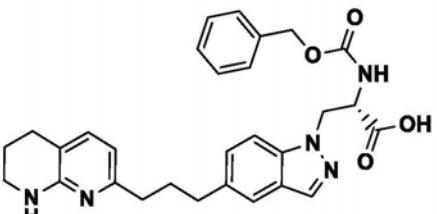
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
26	 <p>3-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 7.12 (br. s., 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.23 (br. s., 2H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.07 (s, 5H), 1.90 (s, 3H), 1.74 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H). LC/MS (m/z) = 484.3 (M+H) <sup>+</sup> 。人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 120。	实施例2
27	 <p>3-(喹喔啉-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.65 (s, 1H), 8.12 - 7.98 (m, 3H), 7.85 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.59 (br. s., 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.50 (br. s., 2H), 3.23 (br. s., 2H), 2.95 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.73 (br. s., 2H)。LC/MS (m/z) = 479.1 (M+H) <sup>+</sup> 。人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 240。	实施例2

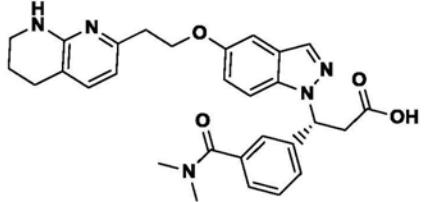
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
28	 <p>3-(3,5-二氯苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-蔡啶-2-基)乙基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.10 - 8.02 (m, 1H), 7.71 (br d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.26 (br d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.29 (br d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.24 (br dd, <i>J</i> = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.04 (br d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.86 (br d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.60 (br t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 1H)。 LC/MS (m/z) = 495.1 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha V\beta 6 IC_{50}$ (nM) = 210。	实施例2
29	 <p>3-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-3-(4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-蔡啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.06 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.23 (m, 6H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, <i>J</i> = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 6H), 2.93 (br. s., 3H), 2.79 (br. s., 3H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 1.80 (br. s., 2H)。 LC/MS (m/z) = 514.0 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha V\beta 6 IC_{50}$ (nM) = 1,500。	实施例2

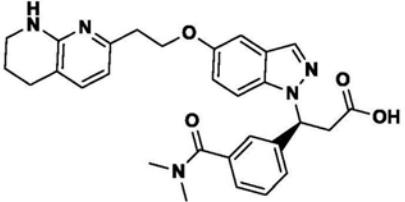
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
30	 <p>3-(二苯并[b,d]呋喃-3-基)-3-(4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.10 - 7.98 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, <i>J</i> = 9.8, 4.6 Hz, 1H), 4.35 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 16.5, 10.1 Hz, 1H), 3.22 (br. s., 2H), 2.95 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 532.9 (M+H) <sup>+</sup> 。人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 1,200。	实施例3
31	 <p>6,6,6-三氟-3-(4-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吡唑-1-基)己酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.20 (s, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (br. s., 1H), 3.02 - 2.86 (m, 5H), 2.78 - 2.66 (m, 4H), 2.30 - 1.96 (m, 6H), 1.80 (br. s., 2H). LC/MS (m/z) = 460.9 (M+H) <sup>+</sup> 。人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 3,300。	实施例1

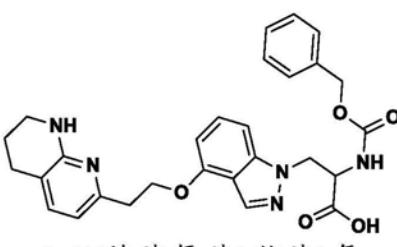
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
32	 <p>3-(3,5-二氯苯基)-3-(4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-咪唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.10 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (dd, <i>J</i> = 10.1, 4.6 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.1 Hz, 1H), 3.17 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H), 2.71 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 1.80 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 511.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 1,300。	实施例3
33	 <p>3-(喹喔啉-2-基)-3-(4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-咪唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.64 (s, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 3H), 7.87 (quin, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.43 (br d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (br d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.58 (m, 2H), 4.40 (br t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 16.8, 5.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.13 (br s, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 495.3 (M+H) <sup>+</sup> 。 人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 1,600。	实施例3

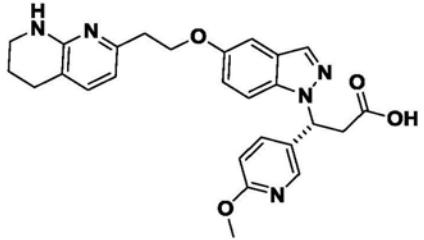
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
34	 <p>3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 8.26 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.06 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 16.6, 8.7 Hz, 1H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (dd, <i>J</i> = 16.6, 5.6 Hz, 1H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.92 (quin, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 474.1 (M+H) <sup>+</sup> 。人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 12; 人αVβ1 IC <sub>50</sub> (nM) = 95; 人αVβ3 IC <sub>50</sub> (nM) = 2.5; 人αVβ5 IC <sub>50</sub> (nM) = 0.38; 以及人αVβ8 IC <sub>50</sub> (nM) = 1,300。	实施例3

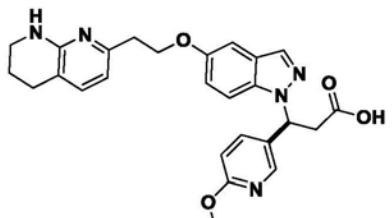
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
35	 <p>3-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.93 (s, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 15.9, 9.5 Hz, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.19 (dd, <i>J</i> = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.95 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.70 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 514.0 (M+H) <sup>+</sup> . 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 17.	实施例3
36	 <p>(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(5-(3-(5,6,7,8-四氢-1H,8H-cyclopenta[b]pyridin-3-yl)丙基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.12 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.14 (m, 7H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.28 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.60 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 2.45 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 1.89 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 5H). LC/MS (m/z) = 514.2 (M+H) <sup>+</sup> . 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 77.	实施例4

实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
37	 <p>(R)-3-(3-(二甲基氨基甲酰基) 苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢 -1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-呡 唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.95 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 4.11 (ddt, <i>J</i> = 25.1, 9.7, 6.4 Hz, 2H), 3.64 (dd, <i>J</i> = 16.0, 9.4 Hz, 1H), 3.43 – 3.38 (m, 2H), 3.21 (dd, <i>J</i> = 16.0, 5.5 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.96 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.72 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.88 (dq, <i>J</i> = 6.9, 5.7 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 514.0 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha V\beta 6 IC_{50}$ (nM) = 1,100。	实施例 16和17

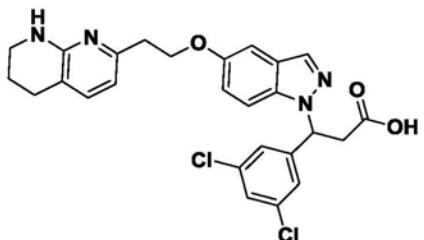
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
38	 <p>(S)-3-(3-(二甲基氨基甲酰基) 苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢 -1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-呡 唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.95 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 4.11 (ddt, <i>J</i> = 25.1, 9.7, 6.4 Hz, 2H), 3.64 (dd, <i>J</i> = 16.0, 9.4 Hz, 1H), 3.43 – 3.38 (m, 2H), 3.21 (dd, <i>J</i> = 16.0, 5.5 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.96 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.72 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.88 (dq, <i>J</i> = 6.9, 5.7 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 514.0 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha V\beta 6 IC_{50}$ (nM) = 4.2。	实施例 16和17

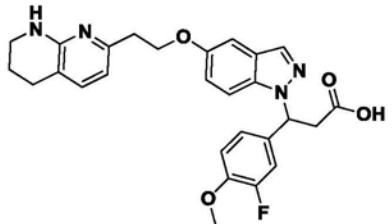
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
39	 <p>2-(((4-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1H-1,8-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-1H-azepin-2-yl)ethoxy)-4-phenyl-1H-1,2-dihydro-1H-azepin-2-yl)carbamoyl)acetic acid</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.22 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.05 (m, 6H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.41 – 6.33 (m, 1H), 5.12 – 4.94 (m, 2H), 4.85 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.36 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.69 (d, <i>J</i> = 18.0 Hz, 3H), 1.86 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 516.3 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 340。	实施例4

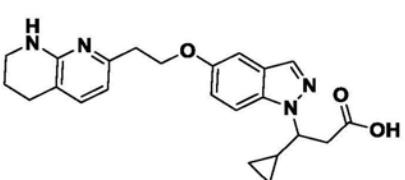
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
40	 <p>(R)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.18 (dd, <i>J</i> = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 15.7, 9.0 Hz, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 15.7, 5.6 Hz, 1H), 2.94 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.68 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 474.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha V\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 210。	实施例 16和17

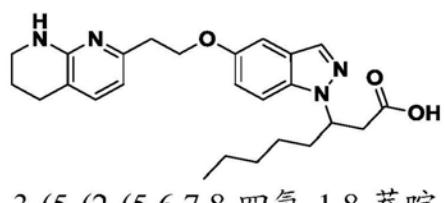
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
41	 <p>(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吗啉-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.18 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 15.8, 9.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 15.9, 5.8 Hz, 1H), 2.94 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.85 (dt, <i>J</i> = 11.7, 6.0 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 474.3 (M+H) <sup>+</sup> 。 人 αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 6.2; 人αVβ1 IC <sub>50</sub> (nM) = 83; 人αVβ3 IC <sub>50</sub> (nM) = 2.3; 人αVβ5 IC <sub>50</sub> (nM) = 0.22; 以及 人 αVβ8 IC <sub>50</sub> (nM) = 510。	实施例 16和17

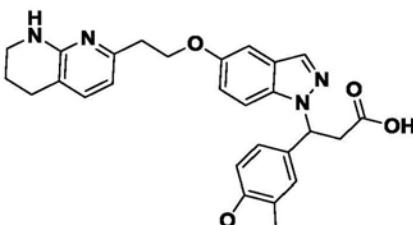
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
42	<p>3-(5-氯吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.46 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.29 (dd, <i>J</i> = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 4.30 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 16.7, 9.7 Hz, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 477.9 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha V \beta 6 IC_{50}$ (nM) = 4.4。	实施例3

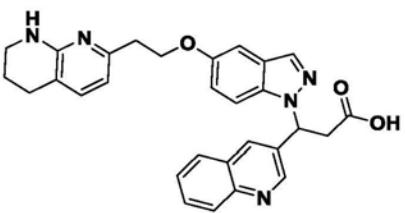
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
43	 <p>3-(3,5-二氯苯基)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1H,8H-蔡啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.02 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (br. s., 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 4.24 (td, <i>J</i> = 6.9, 1.3 Hz, 2H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 3H), 2.89 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 511.1 (M+H) <sup>+</sup> . 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 3.2.	实施例5

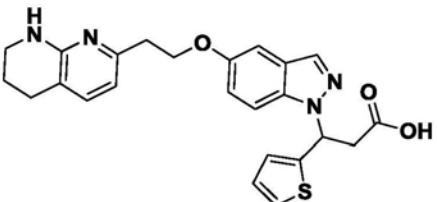
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
44	 <p>3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1H,8H-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.97 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 6.11 (dd, <i>J</i> = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 4.24 (td, <i>J</i> = 6.6, 1.8 Hz, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 3H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 16.6, 10.0 Hz, 1H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 16.6, 5.0 Hz, 1H), 2.96 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.64 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 490.9 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 8.71。	实施例3

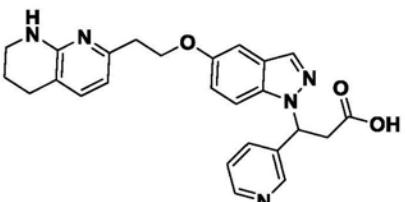
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
45	 <p>3-环丙基-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.34 (td, <i>J</i> = 9.6, 4.6 Hz, 1H), 4.28 (td, <i>J</i> = 6.0, 1.4 Hz, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.26 (dd, <i>J</i> = 16.2, 9.8 Hz, 1H), 3.14 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (dd, <i>J</i> = 16.0, 4.6 Hz, 1H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 0.72 - 0.60 (m, 1H), 0.47 - 0.34 (m, 2H), 0.28 (dq, <i>J</i> = 9.6, 4.7 Hz, 1H)。 LC/MS (m/z) = 406.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 2,300。	实施例3

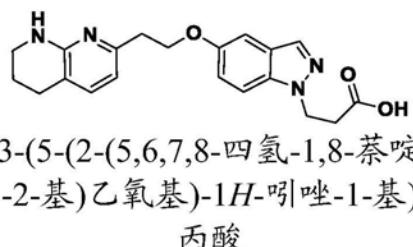
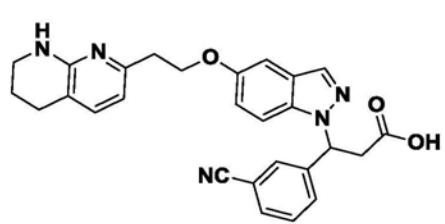
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
46	 <p>3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基) 辛酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.94 (s, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.15 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.03 (dd, <i>J</i> = 16.2, 9.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, <i>J</i> = 16.2, 4.9 Hz, 1H), 2.81 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.94 (dt, <i>J</i> = 11.7, 6.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.27 - 1.04 (m, 6H), 0.88 - 0.80 (m, 1H), 0.79 - 0.73 (m, 3H). LC/MS (m/z) = 437.2 (M+H) <sup>+</sup> 。人αVβ6 IC (nM) = 330。	实施例3

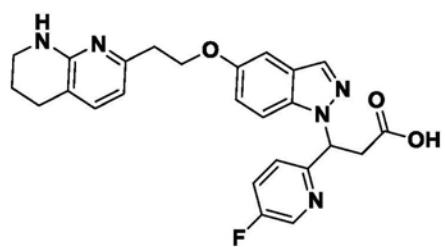
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
47	 <p>3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1H,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.90 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.67 - 6.57 (m, 2H), 6.08 (dd, <i>J</i> = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 4.47 (td, <i>J</i> = 8.7, 1.0 Hz, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 16.4, 9.7 Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 5H), 2.75 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.89 (dt, <i>J</i> = 11.7, 6.1 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 485.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 $\alpha\text{V}\beta 6 \text{ IC}_{50}$ (nM) = 7.0。	实施例3

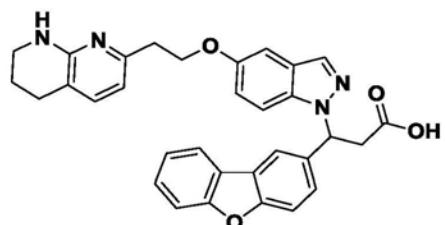
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
48	 <p>3-(喹啉-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 3H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 3H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.77 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.90 (dt, <i>J</i> = 11.7, 6.1 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 494.0 (M+H) <sup>+</sup> 。人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 5.5; 人αVβ1 IC <sub>50</sub> (nM) = 270; 人αVβ3 IC <sub>50</sub> (nM) = 3.8; 人αVβ5 IC <sub>50</sub> (nM) = 0.54; 以及人αVβ8 IC <sub>50</sub> (nM) = 4,400。	实施例3

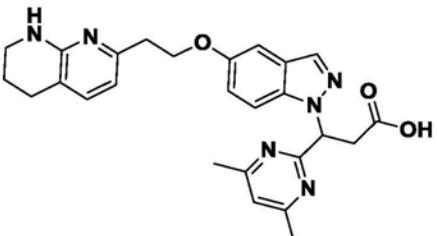
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
49	 <p>3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)-3-(噻吩-2-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 6.1, 2.9 Hz, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.46 (dd, <i>J</i> = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (br. s., 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.59 (dd, <i>J</i> = 16.3, 9.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 3H), 2.90 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.75 (quin, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 449.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 $\alpha\text{V}\beta 6 \text{ IC}_{50}$ (nM) = 33。	实施例3

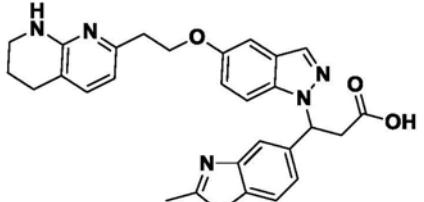
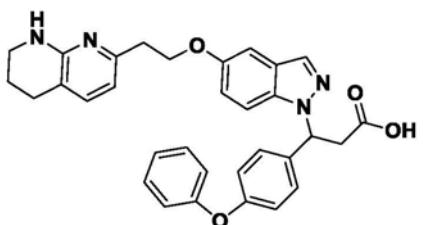
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
50	 <p>3-(吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.57 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 16.8, 9.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.17 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.93 (quin, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 444.1 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 80。	实施例3

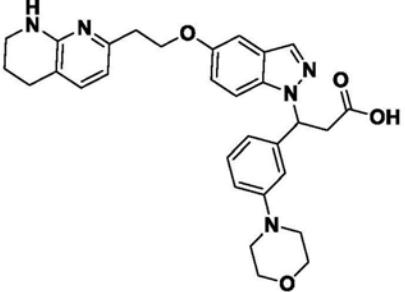
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
51	 <p>3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-咪唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.90 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.27 (br. s., 1H), 4.52 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.23 (br. s., 2H), 2.89 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 1.74 (br. s., 2H)。 LC/MS (m/z) = 367.1 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 2,500。	实施例3
52	 <p>3-(3-氰基苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-咪唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.70 - 7.55 (m, 4H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.20 (br. s., 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.93 (dt, <i>J</i> = 11.7, 6.1 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 468.0 (M+H) <sup>+</sup> 。	实施例3

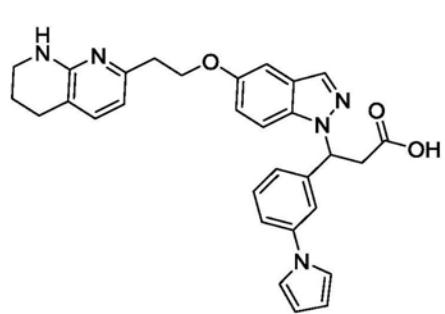
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
53	 <p>3-(5-氟吡啶-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1H,8H-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR ( $500 \text{ MHz}$ , MeOH- $d_4$ ) $\delta$ 8.38 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 - 7.37 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.13 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.05 (dd, $J = 8.9, 4.3 \text{ Hz}$ , 1H), 6.99 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.48 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 6.33 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1H), 4.24 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 2H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 2.98 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 2H), 2.70 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H). LC/MS ( $m/z$ ) = 462.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta\text{6}$ IC <sub>50</sub> (nM) = 150。	实施例3

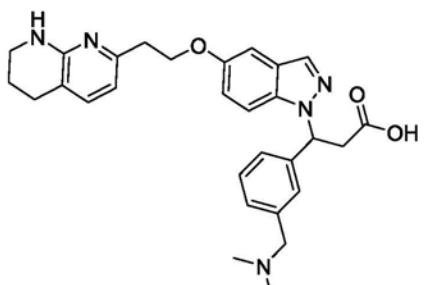
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
54	 <p>3-(二苯并[<i>b,d</i>]呋喃-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-吲哚-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.09 - 8.05 (m, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.38 - 6.32 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 3.70 (dd, <i>J</i> = 16.6, 10.0 Hz, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 2.88 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 533.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 $\alpha\text{V}\beta\text{6 IC}_{50}$ (nM) = 30。	实施例3

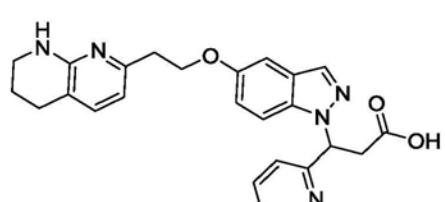
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
55	 <p>3-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.87 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 8.0, 6.8 Hz, 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 16.7, 6.5 Hz, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.81 - 1.69 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 473.0 (M+H) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 920。	实施例3

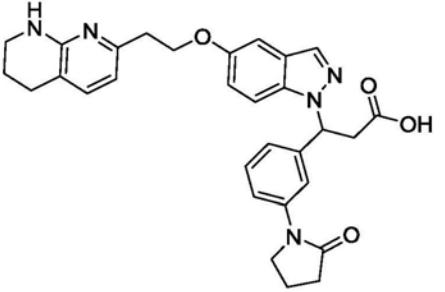
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
56	 <p>3-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.18 (br. s., 1H), 4.19 (br. s., 2H), 3.21 (br. s., 2H), 3.06 (dd, <i>J</i> = 15.9, 5.8 Hz, 1H), 2.86 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.58 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 1.72 (br. s., 2H)。 LC/MS (m/z) = 514.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 4.1。	实施例3
57	 <p>3-(4-苯氧基苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.90 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 3H), 6.89 - 6.79 (m, 4H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.78 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 535.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 11。	实施例3

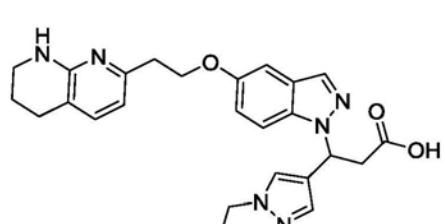
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
58	 <p style="text-align: center;">3-(3-吗啉代苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1H-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吗啉-1-基)丙酸, TFA</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) δ 8.01 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 18.3, 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.00 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 3.79 (dd, <i>J</i> = 16.4, 9.2 Hz, 1H), 3.50 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.31 (dd, <i>J</i> = 16.4, 4.3 Hz, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 3.11 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 4H), 2.76 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 528.2 (M+H) <sup>+</sup> 。人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 1.7。	实施例3

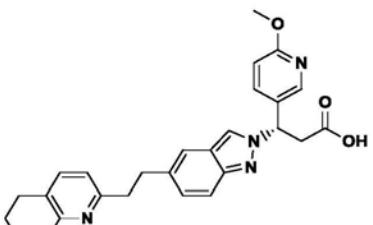
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
59	 <p>3-(3-(1H-吡咯-1-基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡咯-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.28 - 6.19 (m, 3H), 4.24 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.98 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 508.0 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha V \beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 1.2。	实施例3

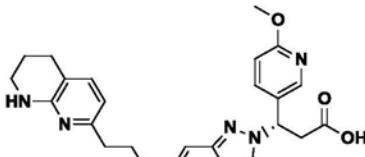
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
60	 <p>3-((3-((dimethylamino)methyl)benzyl)-3-(5-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-dihydroimidazo[1,2-b]pyridin-2-yl)ethoxy)-1H-imidazol-1-yl)propanoic acid, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.90 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.22 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 3H), 2.97 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.70 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 1.90 - 1.81 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 500.1 (M+H) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 5.1。	实施例3

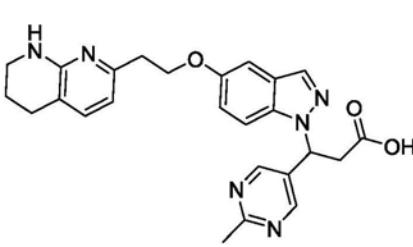
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
61	 <p>3-(吡啶-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲哚-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.51 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.23 - 6.14 (m, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.56 (br. s., 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.23 (br. s., 2H), 2.89 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 444.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha\text{V}\beta6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 80。	实施例3

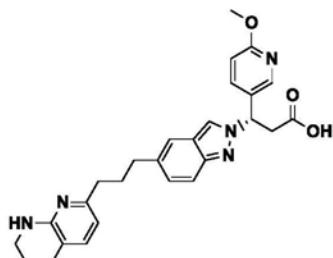
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
62	 <p>3-(3-(2-氧化吡咯烷-1-基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.94 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.16 (dd, <i>J</i> = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 16.6, 9.9 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.25 (dd, <i>J</i> = 16.6, 5.0 Hz, 1H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.79 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 526.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 37。	实施例3

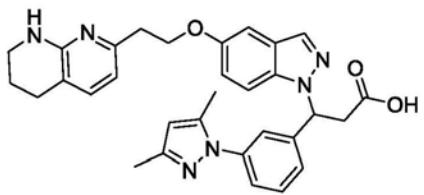
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
63	 <p>3-(1-丙基吡唑-4-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.89 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.21 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 4.19 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.97 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 0.83 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。 LC/MS (m/z) = 475.3 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 55。	实施例3

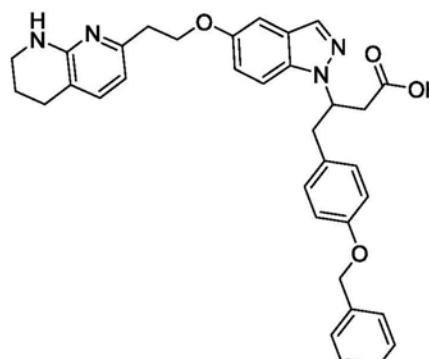
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
64	 <p>(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-2H-吡唑-2-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR ( $500 \text{ MHz}$ , MeOH- $d_4$ ) $\delta$ 8.24 (d, $J = 0.9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.16 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.71 (dd, $J = 8.7, 2.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.46 (dt, $J = 9.0, 0.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.06 (dd, $J = 8.9, 1.6 \text{ Hz}$ , 1H), 6.73 (dd, $J = 8.7, 0.7 \text{ Hz}$ , 1H), 6.32 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 6.14 (dd, $J = 9.3, 5.9 \text{ Hz}$ , 1H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (dd, $J = 15.8, 9.3 \text{ Hz}$ , 1H), 3.39 (dd, $J = 6.5, 4.7 \text{ Hz}$ , 2H), 3.17 (dd, $J = 15.8, 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 2.91 – 2.78 (m, 4H), 2.69 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 2H), 1.91 – 1.83 (m, 2H)。 LC/MS ( $m/z$ ) = 458.3 ( $\text{M}+\text{H})^+$ 。入 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 19。	实施例7

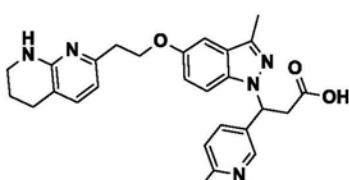
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
65	<p style="text-align: center;">    <i>(S)</i>-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)-3-[3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-2H-吡啶-2-基]丙酸         </p>	<p> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.08 (dd, <i>J</i> = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 4.16 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 16.0, 9.3 Hz, 1H), 3.40 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.18 (dd, <i>J</i> = 15.9, 5.9 Hz, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.72 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.87 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H). LC/MS (m/z) = 474.0 (M+H)<sup>+</sup>. 人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 1.2; 人αVβ1 IC<sub>50</sub> (nM) = 2,300; 人αVβ3 IC<sub>50</sub> (nM) = 2.4; 人αVβ5 IC<sub>50</sub> (nM) = 1.0; 以及人αVβ8 IC<sub>50</sub> (nM) = 2,300.         </p>	实施例6

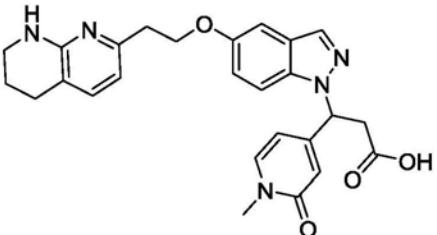
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
66	 <p style="text-align: center;">3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 9.63 (br. s., 1H), 8.83 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 16.8, 8.0 Hz, 1H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.38 (dd, <i>J</i> = 16.9, 6.5 Hz, 1H), 3.17 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 5H), 1.92 (quin, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H)。LC/MS (m/z) = 459.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。	实施例3

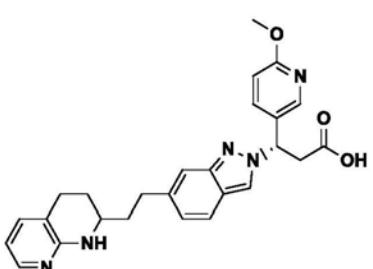
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
67	<p style="text-align: center;">    <i>(S)</i>-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-2H-吡唑-2-基)丙酸         </p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.27 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (dd, <i>J</i> = 16.7, 9.2 Hz, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.77 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.70 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (td, <i>J</i> = 6.1, 2.7 Hz, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.80 (p, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H)。 LC/MS ( <i>m/z</i> ) = 472.3 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha\text{V}\beta\text{6 IC}_{50}$ (nM) = 740。	实施例9

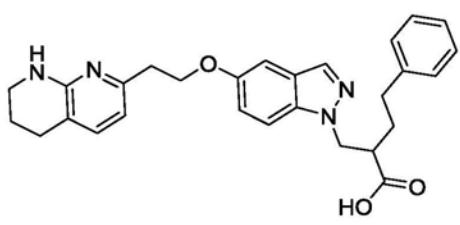
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
68	 <p>3-(3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.66 (dd, <i>J</i> = 15.9, 9.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.20 (dd, <i>J</i> = 15.9, 5.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.80 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 537.4 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 1.5。	实施例3

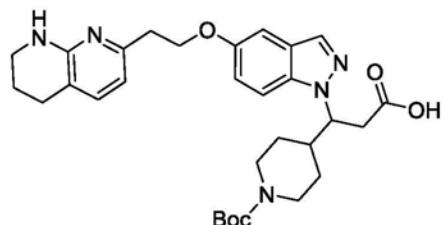
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
69	 <p>4-(4-(苄基氧基)苯基)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-𫫇唑-1-基)丁酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.91 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.39 - 6.30 (m, 2H), 5.11 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.20 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.22 (br. s., 2H), 3.11 - 2.95 (m, 3H), 2.92 - 2.79 (m, 3H), 2.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 563.2 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 400。	实施例3

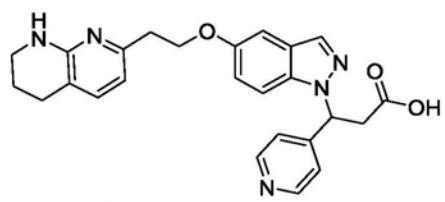
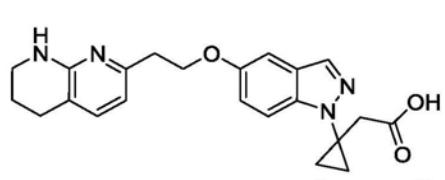
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
70	 <p>3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(3-甲基-5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR ( $500 \text{ MHz}$ , DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.22 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.06 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 6.96 (dd, $J = 9.0, 2.3 \text{ Hz}$ , 1H), 6.72 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H), 6.38 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1H), 6.34 (s, 1H), 6.08 (dd, $J = 9.7, 5.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.23 (td, $J = 7.1, 2.6 \text{ Hz}$ , 2H), 3.77 (s, 3H), 3.55 (dd, $J = 16.4, 9.9 \text{ Hz}$ , 1H), 3.23 (dq, $J = 6.1, 2.8 \text{ Hz}$ , 2H), 3.16 (dd, $J = 16.4, 5.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.90 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 2H), 2.61 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 2H), 2.44 (s, 3H), 1.75 (p, $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H). LC/MS ( $m/z$ ) = 488.0 ( $M+\text{H}$ ) <sup>+</sup> . $\alpha\text{V}\beta 6 \text{ IC}_{50} (\text{nM}) = 953$ .	实施例3

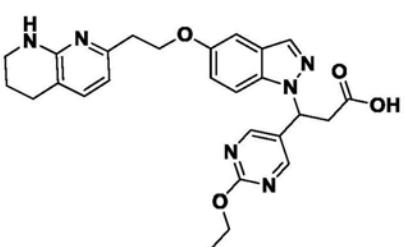
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
71	 <p>3-(1-甲基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.93 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.07 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.11 (dd, <i>J</i> = 15.9, 5.7 Hz, 1H), 2.98 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 474.3 (M+H) <sup>+</sup> . 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 64.	实施例3

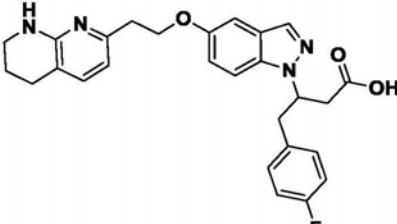
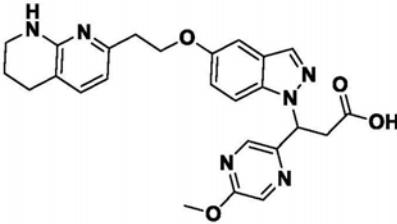
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
72	 <p>(3S)-3-(6-((E)-3-(6-methoxy-2-pyridyl)-2-((1R,2S)-2-methylpropylidene)amino)-2-((1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1(5H)-yl)methyl)-2H-pyrazin-2-yl)-2-hydroxypropanoic acid</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.28 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 9.4, 5.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 15.8, 9.4 Hz, 1H), 3.39 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.18 (dd, <i>J</i> = 15.8, 5.9 Hz, 1H), 2.88 (h, <i>J</i> = 6.1, 5.0 Hz, 4H), 2.70 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.86 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 457.9 (M+H) <sup>+</sup> 。 人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 8.2; 人αVβ1 IC <sub>50</sub> (nM) = 740; 人αVβ3 IC <sub>50</sub> (nM) = 4.4; 人αVβ5 IC <sub>50</sub> (nM) = 1.5; 以及人αVβ8 IC <sub>50</sub> (nM) = 3,200。	实施例7

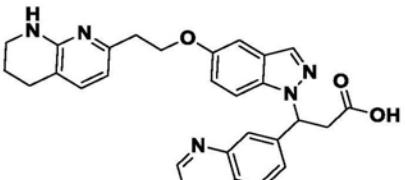
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
73	 <p>4-苯基-2-((5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)甲基)丁酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.90 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (br. s., 1H), 4.60 (dd, <i>J</i> = 14.1, 8.1 Hz, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 14.1, 6.0 Hz, 1H), 4.23 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.23 (br. s., 2H), 2.97 - 2.81 (m, 3H), 2.61 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 1.87 - 1.63 (m, 4H)。 LC/MS (m/z) = 471.3 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 1,800。	实施例3

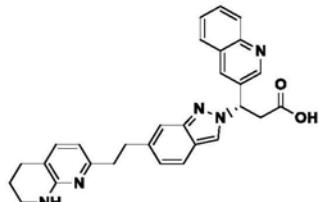
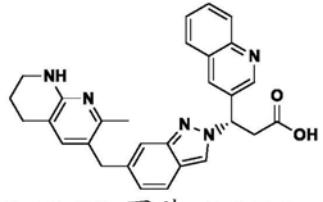
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
74	 <p>3-(1-(叔丁氧基羰基)氨基)-4-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲哚-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.34 (br. s., 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.93 (br. s., 1H), 3.76 (br. s., 1H), 3.23 (br. s., 1H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 1.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.13 - 0.87 (m, 2H), 0.78 (br. s., 1H)。 LC/MS (m/z) = 550.4 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 260。	实施例3

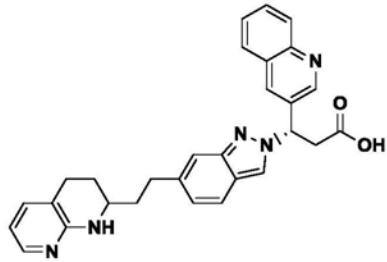
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
75	 <p>3-(吡啶-4-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 9.4, 5.2 Hz, 1H), 4.32 (td, <i>J</i> = 6.0, 2.6 Hz, 2H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 17.1, 9.4 Hz, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 3H), 3.19 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.82 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 444.1 (M+H) <sup>+</sup> . 人 αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 23.	实施例3
76	 <p>2-(1-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)环丙基)乙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 3.12 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 4H), 1.93 (quin, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 1.35 (s, 4H). LC/MS (m/z) = 393.3 (M+H) <sup>+</sup> . 人 αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 3,400.	实施例3

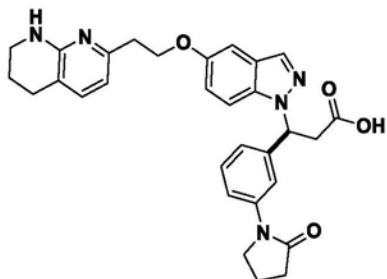
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
77	 <p>3-(2-乙氧基密啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1H,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 8.51 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.01 (dd, <i>J</i> = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 4.38 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.27 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 16.6, 8.7 Hz, 1H), 3.47 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.31 (dd, <i>J</i> = 16.5, 5.8 Hz, 1H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 3H)。 LC/MS (m/z) = 489.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 5.8; 人 $\alpha\text{V}\beta 1$ IC <sub>50</sub> (nM) = 170; 人 $\alpha\text{V}\beta 3$ IC <sub>50</sub> (nM) = 2.8; 人 $\alpha\text{V}\beta 5$ IC <sub>50</sub> (nM) = 0.39; 以及人 $\alpha\text{V}\beta 8$ IC <sub>50</sub> (nM) = 5,000。	实施例3

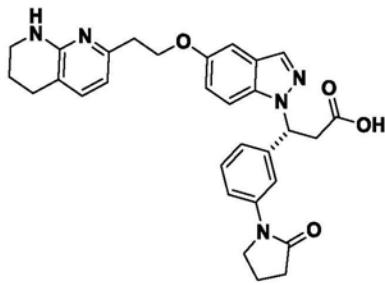
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
78	 <p>4-(4-氟苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丁酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 9.99 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 3H), 6.80 - 6.73 (m, 2H), 6.49 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.09 - 4.94 (m, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 3H), 3.03 (dd, <i>J</i> = 16.4, 4.3 Hz, 1H), 2.75 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H)。LC/MS (m/z) = 475.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 804.48。	实施例3
79	 <p>3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 8.17 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 - 3.56 (m, 2H), 3.49 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.19 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.92 (quin, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H)。LC/MS (m/z) = 475.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 33。	实施例3

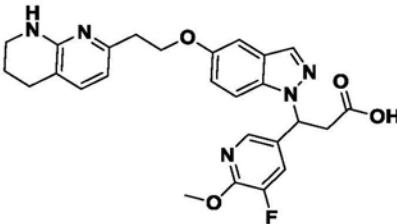
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
80	 <p>3-(7H-吡唑olo[4,3-f]喹啉-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 8.85 (s, 2H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, <i>J</i> = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.91 (dd, <i>J</i> = 16.5, 8.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 3H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 495.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 $\text{人}\alpha\text{V}\beta6 \text{ IC}_{50}$ (nM) = 13。	实施例3

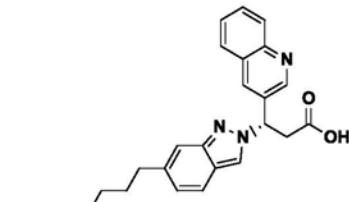
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
81	 <p>(S)-3-(3-(2-(3-(1-methyl-4-piperidinyl)propyl)-6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-2-yl)propyl)-2H-pyrazine-2-carboxylic acid</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.37 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.91 (dd, <i>J</i> = 17.9, 9.6 Hz, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.73 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H). LC/MS (m/z) = 478.4 (M+H) <sup>+</sup> . $\lambda\alpha V\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 3.2.	实施例7
82	 <p>(S)-3-(6-((2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基)甲基)-2H-pyrazine-2-基)-3-(喹啉-3-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.99 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.38 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.66 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.77 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 478.3 (M+H) <sup>+</sup> . $\lambda\alpha V\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 150.	实施例8

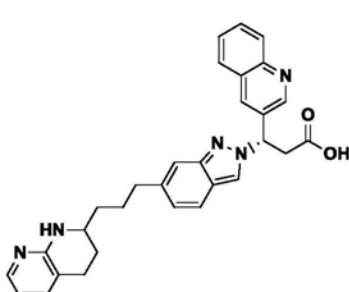
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
83	 <p>(3S)-3-(4-((2R,3S)-3-hydroxy-2-methylpropanyl)phenyl)-3-(4-(1H-pyrazole-4-yl)piperidin-1-yl)azetidine-2-carboxylic acid</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.97 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.97 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.81 – 7.69 (m, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 7.43 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 3.56 – 3.45 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.83 – 2.66 (m, 4H), 2.00 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H)。 LC/MS (m/z) = 478.4 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\lambda\alpha V\beta 6 IC_{50}$ (nM) = 4.7; $\lambda\alpha V\beta 1 IC_{50}$ (nM) = 360; $\lambda\alpha V\beta 3 IC_{50}$ (nM) = 4.1; $\lambda\alpha V\beta 5 IC_{50}$ (nM) = 2.2; 以及 $\lambda\alpha V\beta 8 IC_{50}$ (nM) = 5,000。	实施例7

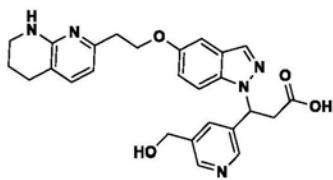
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
84	 <p>(S)-3-(3-(2-氧化吡咯烷-1-基) 苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢 -1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-呡 唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 7.98 (s, 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 2H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.07 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.88 - 3.71 (m, 3H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.32 (dd, <i>J</i> = 16.5, 4.7 Hz, 1H), 3.17 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.60 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 2.14 (quin, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H)。 LC/MS ( <i>m/z</i> ) = 526.5 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 120。	实施例 16和17

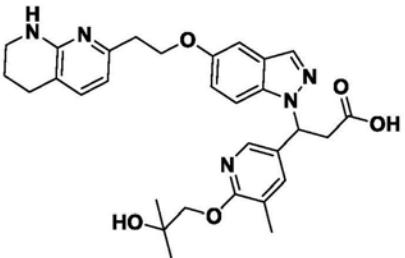
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
85	 <p>(R)-3-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基) 苯基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢 -1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇 唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 7.98 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 6.49 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.06 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.86 - 3.70 (m, 3H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.32 (dd, <i>J</i> = 16.4, 4.5 Hz, 1H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 526.5 (M+H) <sup>+</sup> . $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 2.5.	实施例 16和17

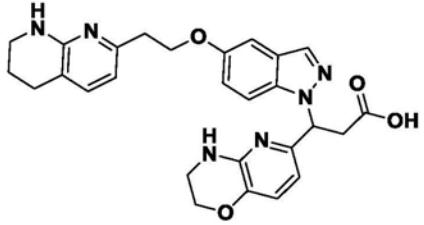
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
86	 <p>3-(5-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1H,8H-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.05 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.01 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 4.25 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 16.6, 8.9 Hz, 1H), 3.47 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.25 (dd, <i>J</i> = 16.5, 5.2 Hz, 1H), 3.15 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 492.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 $\alpha\text{V}\beta\text{6 IC}_{50}$ (nM) = 7.8。	实施例3

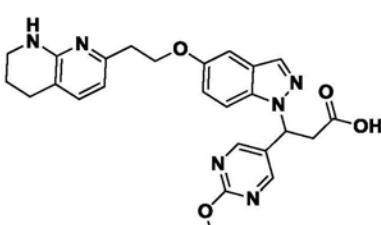
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
87	<p style="text-align: center;">    <chem>CC(Cc1ccccc1)c2ccccc2N(c3ccccc3)C(=O)CO</chem>   (S)-3-(喹啉-3-基)-3-(6-(3-(5,6,7,8-四氢-1H,8H-萘啶-2-基)丙基)-2H-吡唑-2-基)丙酸 </p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.02 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.98 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 17.0, 9.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.44 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 1.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 1.72 (s, 2H)。 LC/MS (m/z) = 1.30。 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。 人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 1.3; 人 $\alpha\text{V}\beta 1$ IC <sub>50</sub> (nM) = 10,000; 人 $\alpha\text{V}\beta 3$ IC <sub>50</sub> (nM) = 2.3; 人 $\alpha\text{V}\beta 5$ IC <sub>50</sub> (nM) = 3.2; 以及人 $\alpha\text{V}\beta 8$ IC <sub>50</sub> (nM) = 3,300。	实施例9

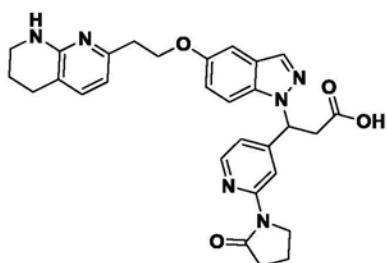
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
88	 <p>(3S)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)propyl)-3-(6-(3-(1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)propyl)-2H-pyrazine-2-yl)propanoic acid</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.86 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.7, 1.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 7.2, 5.3 Hz, 1H), 6.43 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 15.9, 8.3 Hz, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.70 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.79 (p, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.65 – 1.47 (m, 3H)。 LC/MS ( <i>m/z</i> ) = 492.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha V\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 20。	实施例9

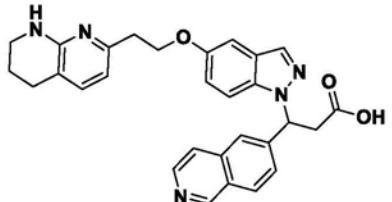
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
89	 <p>3-(5-(羟基甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.27 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.08 – 2.91 (m, 4H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 3H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)。 LC/MS (m/z) = 474.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 19; 人 $\alpha$ V $\beta$ 1 IC <sub>50</sub> (nM) = 370; 人 $\alpha$ V $\beta$ 3 IC <sub>50</sub> (nM) = 3.1; 人 $\alpha$ V $\beta$ 5 IC <sub>50</sub> (nM) = 0.42; 以及人 $\alpha$ V $\beta$ 8 IC <sub>50</sub> (nM) = 5,000。	实施例3

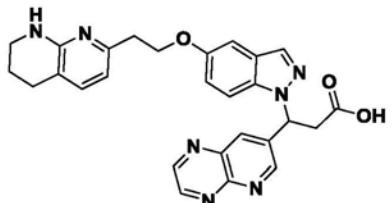
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
90	 <p>3-(6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吗啉-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.90 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.02 - 5.93 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 3.10 (dd, <i>J</i> = 15.5, 5.8 Hz, 1H), 2.97 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.14 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 6H)。LC/MS (m/z) = 546.5 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 9.5。	实施例3

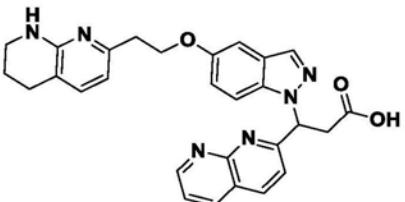
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
91	 <p>3-(3,4-二氢-2<i>H</i>-吡啶并[3,2-<i>b</i>][1,4]噁嗪-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-吡唑-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 7.94 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.21 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (dt, <i>J</i> = 8.5, 4.4 Hz, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 3H), 3.51 - 3.39 (m, 3H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 2H)。LC/MS (m/z) = 501.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 31。	实施例3

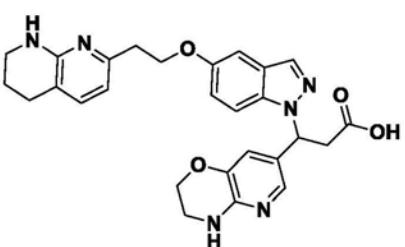
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
92	 <p>3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 8.51 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, <i>J</i> = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 16.8, 8.5 Hz, 1H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.33 (dd, <i>J</i> = 16.6, 5.9 Hz, 1H), 3.17 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 475.5 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 31; 人 $\alpha\text{V}\beta 1$ IC <sub>50</sub> (nM) = 210; 人 $\alpha\text{V}\beta 3$ IC <sub>50</sub> (nM) = 2.4; 人 $\alpha\text{V}\beta 5$ IC <sub>50</sub> (nM) = 0.39; 以及 人 $\alpha\text{V}\beta 8$ IC <sub>50</sub> (nM) = 5,000。	实施例3

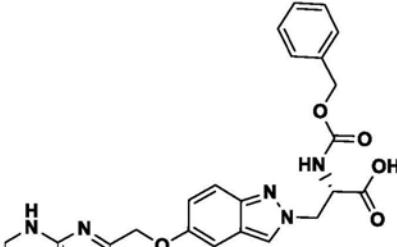
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
93	 <p>3-(2-(2-氧化吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 9.82 (br. s., 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.08 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (dd, <i>J</i> = 16.5, 8.8 Hz, 1H), 3.51 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.37 (dd, <i>J</i> = 16.5, 4.7 Hz, 1H), 3.19 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.77 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H). LC/MS ( <i>m/z</i> ) = 527.5 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta\text{6}$ IC <sub>50</sub> (nM) = 8.1。	实施例3

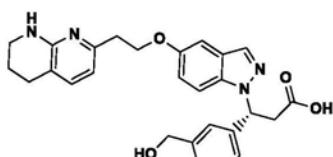
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
94	 <p>3-(异喹啉-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲哚-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.57 (br. s., 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (td, <i>J</i> = 5.9, 2.8 Hz, 2H), 3.81 (dd, <i>J</i> = 16.8, 9.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 3H), 3.17 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.93 (quin, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 494.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 13。	实施例3

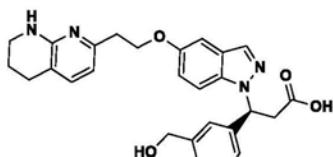
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
95	 <p>3-(吡啶并[2,3-<i>b</i>]吡嗪-7-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-吗啉-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 9.26 (br. s., 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.49 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 496.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 30; 人 $\alpha\text{V}\beta 1$ IC <sub>50</sub> (nM) = 210; 人 $\alpha\text{V}\beta 3$ IC <sub>50</sub> (nM) = 2.4; 以及人 $\alpha\text{V}\beta 8$ IC <sub>50</sub> (nM) = 7,600。	实施例3

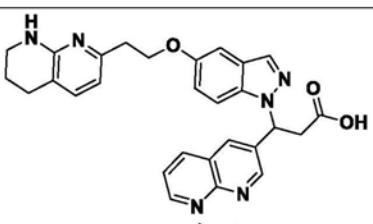
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
96	 <p>3-(1,8-萘啶-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 10.09 (br. s., 1H), 9.21 (br. s., 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (dd, <i>J</i> = 16.2, 6.9 Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 3H), 3.19 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.92 (quin, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H)。 LC/MS ( <i>m/z</i> ) = 495.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 $\text{人}\alpha\text{V}\beta 6 \text{ IC}_{50}$ (nM) = 7.2。	实施例3

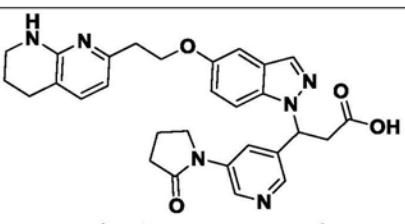
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
97	 <p>3-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-<i>b</i>][1,4]噁嗪-7-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-咪唑-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 10.61 (br. s., 1H), 10.12 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.95 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 2H), 3.67 - 3.53 (m, 3H), 3.51 - 3.36 (m, 3H), 3.17 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 501.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 10; 人 $\alpha\text{V}\beta 1$ IC <sub>50</sub> (nM) = 100; 人 $\alpha\text{V}\beta 3$ IC <sub>50</sub> (nM) = 2.6; 人 $\alpha\text{V}\beta 5$ IC <sub>50</sub> (nM) = 0.59; 以及 人 $\alpha\text{V}\beta 8$ IC <sub>50</sub> (nM) = 5,000。	实施例3

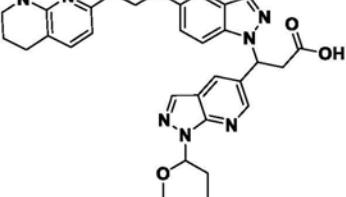
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
98	 <p>(S)-2-((4-(2-hydroxy-3-oxobutyl)amino)methyl)-3-((5,6,7,8-tetrahydro-1H,8H-cyclopenta[b]furan-2-yl)methoxy)cyclohexylmethanol</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.84 (s, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 12.5, 9.2 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 4H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.75 – 6.69 (m, 1H), 4.79 (dd, <i>J</i> = 14.5, 4.3 Hz, 1H), 4.68 (dd, <i>J</i> = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 4.61 – 4.46 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.43 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.77 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.90 (q, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 502.1 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 160。	实施例4

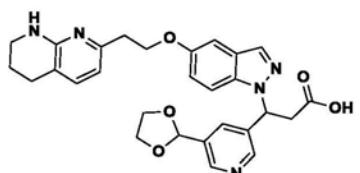
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
99	 <p>(R)-3-(5-(羟基甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吗啉-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.27 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.08 – 2.91 (m, 4H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 3H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)。LC/MS (m/z) = 474.2 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 340。	实施例 16和17

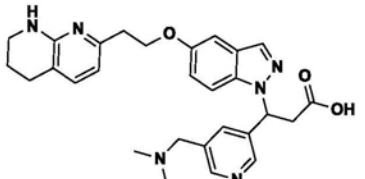
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
100	 <p>(S)-3-(5-(羟基甲基)吡啶-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吗啉-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.27 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.08 – 2.91 (m, 4H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 3H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)。LC/MS (m/z) = 474.2 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 14; 人 $\alpha\text{V}\beta 1$ IC <sub>50</sub> (nM) = 140; 人 $\alpha\text{V}\beta 3$ IC <sub>50</sub> (nM) = 2.9; 人 $\alpha\text{V}\beta 5$ IC <sub>50</sub> (nM) = 0.41; 以及 人 $\alpha\text{V}\beta 8$ IC <sub>50</sub> (nM) = 4,400。	实施例 16和17

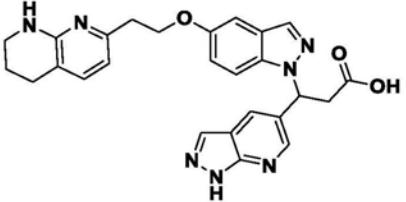
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
101	 <p>3-(1,8-quinolin-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-quinolin-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 10.03 (br s, 1H), 9.29 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 9.18 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.41 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 16.5, 7.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 16.8, 6.6 Hz, 1H), 3.48 (br t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.18 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.75 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 495.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> . 人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 5.7; 人 $\alpha\text{V}\beta 1$ IC <sub>50</sub> (nM) = 100; 人 $\alpha\text{V}\beta 3$ IC <sub>50</sub> (nM) = 1.6; 以及人 $\alpha\text{V}\beta 8$ IC <sub>50</sub> (nM) = 2,300。	实施例3

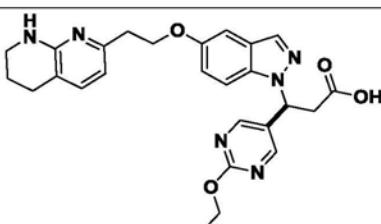
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
102	 <p>3-(5-(2-氧化吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 9.98 (br s, 1H), 9.16 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.41 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.22 (m, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.41 (br dd, <i>J</i> = 17.1, 6.3 Hz, 1H), 3.17 (br t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.76 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.23 (br t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 527.5 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> . 人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 4.3; 人 $\alpha\text{V}\beta 1$ IC <sub>50</sub> (nM) = 39; 人 $\alpha\text{V}\beta 3$ IC <sub>50</sub> (nM) = 2.2; 以及 人 $\alpha\text{V}\beta 8$ IC <sub>50</sub> (nM) = 1,300。	实施例3

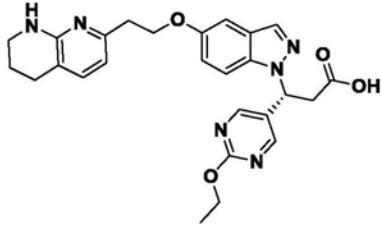
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
103	 <p>3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1H-quinolin-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)吡唑并[3,4-<i>b</i>]吡啶-5-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 9.84 (br s, 1H), 8.66 - 8.55 (m, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (br d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.24 (br dd, $J = 8.3, 5.8$ Hz, 1H), 6.05 (ddd, $J = 10.2, 5.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.28 (br t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.09 (br d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.48 (br t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.39 (dt, $J = 16.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 2.74 (br t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 3H), 1.78 (br t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 1.63 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H)。 LC/MS ( <i>m/z</i> ) = 568.6 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 $\text{人}\alpha\text{V}\beta6 \text{ IC}_{50}$ (nM) = 5.4。	实施例3

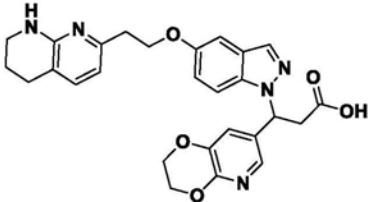
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
104	 <p>3-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.61 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.22 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.99 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.55 – 3.42 (m, 1H), 3.26 – 3.13 (m, 4H), 2.87 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 516.3 (M+H) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 12； 人 $\alpha$ V $\beta$ 1 IC <sub>50</sub> ( nM ) = 30； 人 $\alpha$ V $\beta$ 3 IC <sub>50</sub> ( nM ) = 2.61； 人 $\alpha$ V $\beta$ 5 IC <sub>50</sub> ( nM ) = 0.28； 以及 人 $\alpha$ V $\beta$ 8 IC <sub>50</sub> ( nM ) = 1,800。	实施例3

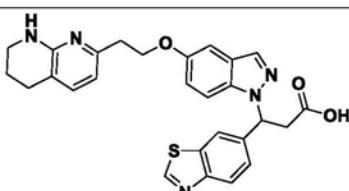
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
105	 <p>3-((5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeCN- <i>d</i> <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.51 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 3H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 16.8, 9.2 Hz, 1H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.34 (dd, <i>J</i> = 16.8, 5.6 Hz, 1H), 3.11 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.72 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.70 (s, 6H), 1.86 (dq, <i>J</i> = 7.0, 5.6 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 501.1 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 10。	实施例3

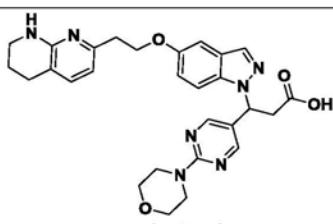
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
106	 <p>3-(1H-吡唑并[3,4-<i>b</i>]吡啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.59 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.41 (dd, <i>J</i> = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 4.33 (br t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 16.8, 9.4 Hz, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.18 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.80 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 484.5 (M+H) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 23；人 $\alpha$ V $\beta$ 1 IC <sub>50</sub> ( nM ) = 78; 人 $\alpha$ V $\beta$ 3 IC <sub>50</sub> ( nM ) = 1.3；人 $\alpha$ V $\beta$ 5 IC <sub>50</sub> ( nM ) = 2.6; 以及 人 $\alpha$ V $\beta$ 8 IC <sub>50</sub> ( nM ) = 3,000。	实施例3

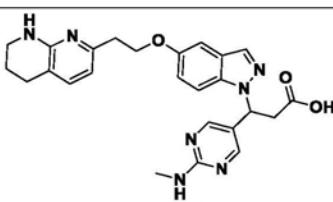
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
107	 <p>(S)-3-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.58 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 4.40 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.34 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.68 (dd, <i>J</i> = 16.6, 9.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.20 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.96 (br dd, <i>J</i> = 6.3, 5.2 Hz, 2H), 1.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。 LC/MS (m/z) = 489.5 (M+H) <sup>+</sup> 。 人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 15; 人αVβ1 IC <sub>50</sub> (nM) = 64; 人αVβ3 IC <sub>50</sub> (nM) = 2.4; 人αVβ5 IC <sub>50</sub> (nM) = 0.32; 以及人αVβ8 IC <sub>50</sub> (nM) = 300。	实施例 16和17

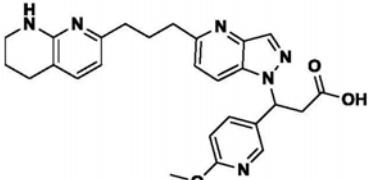
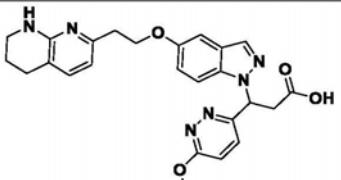
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
108	 <p>(R)-3-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.58 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 4.40 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.34 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.68 (dd, <i>J</i> = 16.6, 9.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.20 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.96 (br dd, <i>J</i> = 6.3, 5.2 Hz, 2H), 1.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。 LC/MS (m/z) = 489.5 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 390。	实施例 16和17

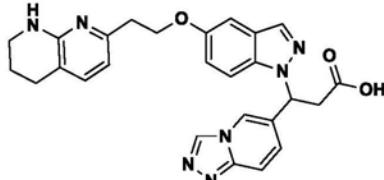
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
109	 <p>3-(2,3-二氢-[1,4]二噁并 [2,3-<i>b</i>]噁唑-7- 基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1H- 咪唑-2-基)乙氧基)-1H-咪唑-1- 基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.06 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 16.5, 8.5 Hz, 1H), 3.51 (br t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.31 (br dd, <i>J</i> = 16.5, 5.5 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.77 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 502.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 15; 人 $\alpha\text{V}\beta 1$ IC <sub>50</sub> (nM) = 62; 人 $\alpha\text{V}\beta 3$ IC <sub>50</sub> (nM) = 1.3; 以及人 $\alpha\text{V}\beta 8$ IC <sub>50</sub> (nM) = 9,300。	实施例3

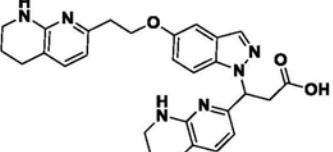
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
110	 <p>3-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-基)-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1H-咪唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 8.98 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 4.30 (br t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 16.4, 9.2 Hz, 1H), 3.48 (br t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.40 (dd, <i>J</i> = 16.2, 4.7 Hz, 1H), 3.18 (br t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (br t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 500.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha\text{V}\beta\text{6}$ IC <sub>50</sub> (nM) = 19。	实施例3

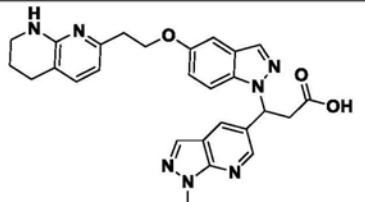
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
111	 <p>3-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 8.60 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.05 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.31 (br t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 4H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.66 (br d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.52 (br t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.39 (br dd, <i>J</i> = 16.6, 7.0 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.78 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H)。 LC/MS ( <i>m/z</i> ) = 530.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 $\alpha\text{V}\beta 6 \text{ IC}_{50}$ (nM) = 24。	实施例3

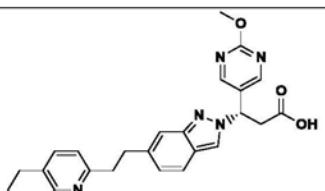
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
112	 <p>3-(2-(甲基氨基)嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吗啉-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.43 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.20 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J$ = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.75 (d, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, $J$ = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 4.34 (t, $J$ = 5.9 Hz, 2H), 3.62 (dd, $J$ = 16.6, 8.9 Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.20 (t, $J$ = 5.9 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.82 (br t, $J$ = 6.2 Hz, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 474.2 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 21; 人 $\alpha$ V $\beta$ 1 IC <sub>50</sub> (nM) = 93; 人 $\alpha$ V $\beta$ 3 IC <sub>50</sub> (nM) = 2.9; 以及 人 $\alpha$ V $\beta$ 8 IC <sub>50</sub> (nM) = 5,000。	实施例3

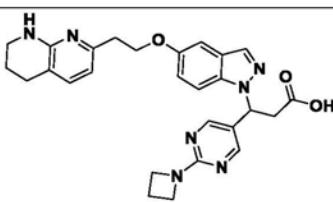
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
113	 <p>3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-1H-吡唑并[4,3-<i>b</i>]吡啶-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.30 – 6.19 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.19 (d, <i>J</i> = 23.9 Hz, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.98 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 2H)。 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 890。	实施例1
114	 <p>3-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸, TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) δ 7.98 (s, 1H), 7.44 (br d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 6.60 – 6.47 (m, 2H), 4.28 (br t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.75 – 3.57 (m, 2H), 3.51 (br t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.17 (br t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.77 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 475.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 2.6。	实施例3

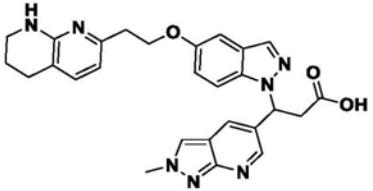
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
115	 <p>3-([1,2,4]三唑并[4,3-<i>a</i>]吡啶-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-吗啉-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.23 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 10.1, 4.7 Hz, 1H), 4.26 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.26 (dd, <i>J</i> = 16.7, 4.7 Hz, 1H), 3.11 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.70 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.79 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H)。LC/MS (m/z) = 484.4 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 60。	实施例3

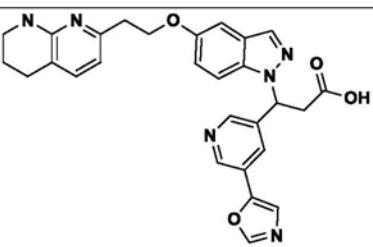
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
116	 <p>3-(5,6,7,8-四氢-1H,8H-萘啶-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1H,8H-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.04 (s, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 4.34 (br t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 17.1, 9.1 Hz, 1H), 3.55 – 3.46 (m, 4H), 3.41 (br dd, <i>J</i> = 16.9, 5.6 Hz, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 2H), 2.84 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.80 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 4H). LC/MS (m/z) = 499.2 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 5.9。	实施例3

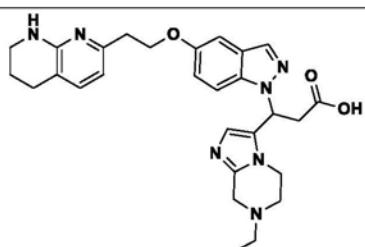
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
117	 <p>3-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑并[3,4-<i>b</i>]吡啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-吡唑-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.41 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 16.8, 9.4 Hz, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.21 – 3.16 (m, 2H), 2.81 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.97 – 1.91 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 498.2 (M+H) <sup>+</sup> . 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 19; 人 $\alpha$ V $\beta$ 1 IC <sub>50</sub> (nM) = 63; 人 $\alpha$ V $\beta$ 3 IC <sub>50</sub> (nM) = 1.6; 人 $\alpha$ V $\beta$ 5 IC <sub>50</sub> (nM) = 0.46; 以 及 人 $\alpha$ V $\beta$ 8 IC <sub>50</sub> (nM) = 2,200.	实施例3

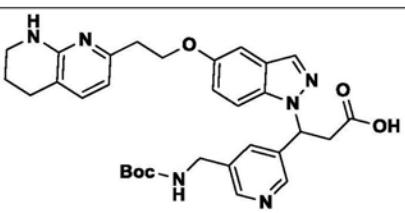
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
118	 <p>(S)-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-(6-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-2H-吡唑-2-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.74 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.18 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (dd, <i>J</i> = 16.9, 9.4 Hz, 1H), 3.40 – 3.31 (m, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.67 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 459.0 (M+H) <sup>+</sup> 。 人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 12; 人αVβ1 IC <sub>50</sub> (nM) = 4,300; 人αVβ3 IC <sub>50</sub> (nM) = 2.0; 人αVβ5 IC <sub>50</sub> (nM) = 1.1; 以及人αVβ8 IC <sub>50</sub> (nM) = 3,100。	实施例7

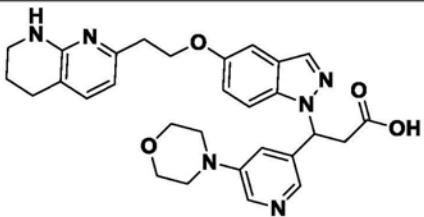
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
119	 <p>3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吗啉-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) δ 10.05 (br s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.11 (br t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 6H), 3.81 - 3.59 (m, 1H), 3.47 (br t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.26 (br dd, <i>J</i> = 16.5, 6.3 Hz, 1H), 3.16 (br t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.74 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.42 (br t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 500.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 10.55; 人αVβ1 IC <sub>50</sub> (nM) = 98; 人αVβ3 IC <sub>50</sub> (nM) = 1.4; 人αVβ5 IC <sub>50</sub> (nM) = 0.60; 以及人αVβ8 IC <sub>50</sub> (nM) = 4,400。	实施例3

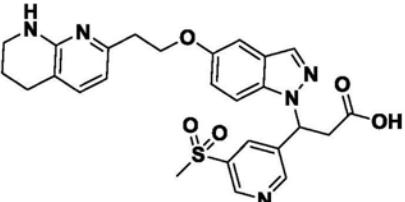
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
120	 <p>3-(2-甲基-2<i>H</i>-吡唑并[3,4-<i>b</i>]吡啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-吡唑-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.63 (br s, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 4.33 (br t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.77 (dd, <i>J</i> = 16.6, 9.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.41 (br dd, <i>J</i> = 16.6, 5.6 Hz, 1H), 3.18 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.81 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 498.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 16; 人 $\alpha$ V $\beta$ 1 IC <sub>50</sub> (nM) = 200; 人 $\alpha$ V $\beta$ 3 IC <sub>50</sub> (nM) = 1.5; 人 $\alpha$ V $\beta$ 5 IC <sub>50</sub> (nM) = 0.20; 以及 人 $\alpha$ V $\beta$ 8 IC <sub>50</sub> (nM) = 7,500。	实施例3

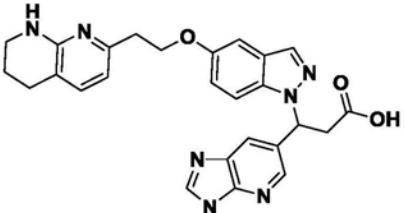
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
121	 <p>3-(5-(噁唑-5-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1H-1,2-二氢咪唑-2-基)乙氧基)-1H-噁唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.86 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.08 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.33 (dd, <i>J</i> = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 2H), 3.66 (dd, <i>J</i> = 16.6, 9.9 Hz, 1H), 3.33 (dd, <i>J</i> = 16.7, 5.1 Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 511.1 (M+H) <sup>+</sup> 。 人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 8.8; 人αVβ1 IC <sub>50</sub> (nM) = 71; 人αVβ3 IC <sub>50</sub> (nM) = 3.1; 人αVβ5 IC <sub>50</sub> (nM) = 0.46; 以及人αVβ8 IC <sub>50</sub> (nM) = 2,600。	实施例3

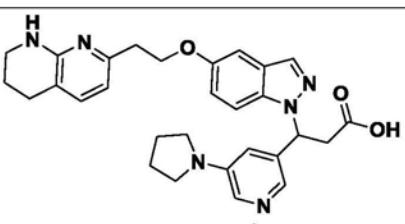
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
122	 <p>3-(7-乙基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡嗪-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1H-咪唑并[4,5-<i>f</i>]喹啉-2-基)乙氧基)-1H-咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡嗪-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR ( $500$ MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.96 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.26 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.33 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.02 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.96 – 2.61 (m, 4H), 1.94 (d, <i>J</i> = 23.9 Hz, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 4H)。LC/MS (m/z) = 516.5 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 14。	实施例3

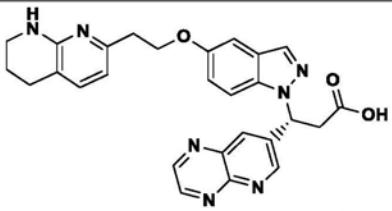
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
123	 <p>3-((5-((Boc-2-methoxyethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)-3-(5-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1H-1,8-dihydroimidazo[1,2-b]pyridine-2-yl)ethoxy)-1H-1,8-dihydroimidazo[1,2-b]pyridine-1-yl)propanoic acid</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.83 - 8.65 (m, 1H), 8.65 - 8.52 (m, 1H), 8.42 - 8.16 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (br d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.08 (br d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.76 (br dd, <i>J</i> = 6.9, 2.8 Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 4.33 (br d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 4H), 3.72 (br dd, <i>J</i> = 16.9, 9.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 2.83 (br t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 1.96 (quin, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 1.43 (br s, 9H). LC/MS (m/z) = 573.3 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 5.5。	实施例3

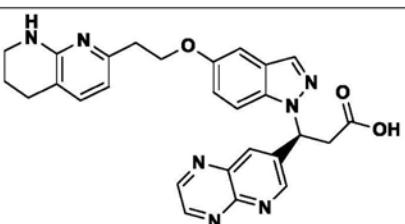
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
124	 <p>3-(5-吗啉代吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吗啉-1-基)丙酸, 3 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.27 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.38 (br s, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 3.85 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 3.72 (br dd, <i>J</i> = 16.9, 9.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 4H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 2.83 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.96 (quin, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 529.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 1.9。	实施例3

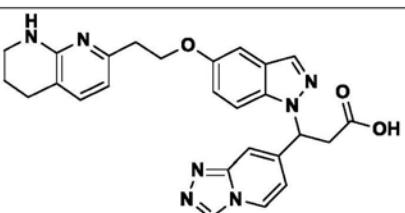
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
125	 <p>3-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-吗啉-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.00 (br d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.92 - 8.82 (m, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.08 (br dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 6.43 (br dd, <i>J</i> = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 3.74 (br dd, <i>J</i> = 16.6, 9.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.42 (br dd, <i>J</i> = 16.8, 5.5 Hz, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 5H), 2.81 (br d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 2H)。 LC/MS ( <i>m/z</i> ) = 522.2 (M+H) <sup>+</sup> 。人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 4.7。	实施例3

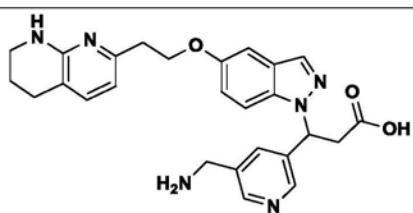
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
126	 <p>3-(3-甲基-3<i>H</i>-咪唑并[4,5-<i>b</i>]吡啶-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-吡唑-1-基)丙酸, 2 TFA</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 9.07 - 8.78 (m, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 6.47 (br dd, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 4.04 - 3.96 (m, 3H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 16.6, 9.2 Hz, 1H), 3.49 (br t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.43 (br dd, <i>J</i> = 16.5, 5.8 Hz, 1H), 3.18 (br t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.80 (br s, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 498.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 21。	实施例3

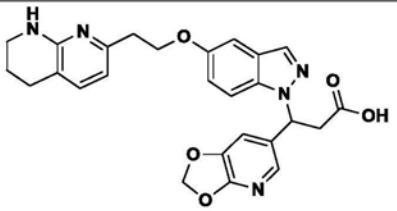
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
127	 <p>3-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸, 3 TFA</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 3H), 7.23 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 16.9, 9.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 4H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 2.84 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.10 (br t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 4H), 1.96 (dt, <i>J</i> = 11.7, 6.0 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 513.2 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 6.2。	实施例3

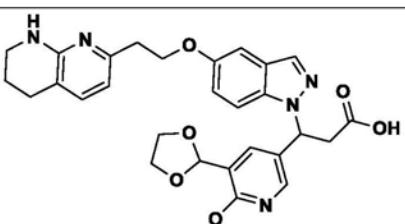
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
128	 <p>(R)-3-(吡啶并[2,3-<i>b</i>]吡嗪-7-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-吗啉-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 9.26 (br. s., 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.49 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 496.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 $\text{IC}_{50}$ (nM) = 25。	实施例 16和17

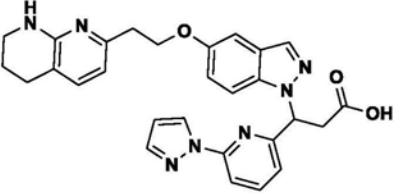
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
129	 <p>(S)-3-(吡啶并[2,3-<i>b</i>]吡嗪-7-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-吗啉-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 9.26 (br. s., 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.49 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 496.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 $\text{IC}_{50}$ (nM) = 480。	实施例 16和17

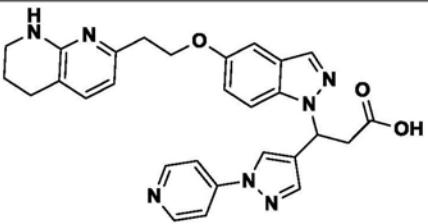
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
130	 <p>3-([1,2,4]三唑并[4,3-<i>a</i>]吡啶-7-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-吗啉-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.17 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.26 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.63 (dd, <i>J</i> = 17.1, 9.8 Hz, 1H), 3.40 – 3.24 (m, 2H), 3.05 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.68 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.78 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H)。 LC/MS (m/z) = 484.1 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha\text{V}\beta\text{6 IC}_{50}$ (nM) = 57。	实施例3

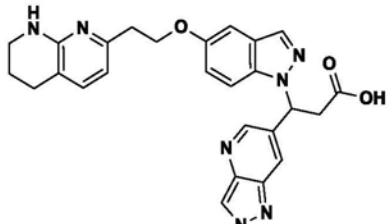
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
131	 <p>3-(5-(氨基甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.18 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J$ = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (d, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, $J$ = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 4.30 (tt, $J$ = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.70 (dd, $J$ = 16.7, 9.3 Hz, 1H), 3.49 (t, $J$ = 5.7 Hz, 2H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 3.17 (t, $J$ = 5.9 Hz, 2H), 2.81 (t, $J$ = 6.3 Hz, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 473.1 ( $M+H$ ) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha V\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 30。	用 TFA 将在实施例 126 中的 Boc-脱保护

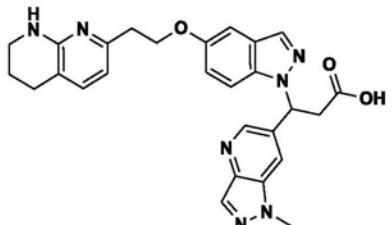
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
132	 <p>3-([1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-<i>b</i>]吡啶-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-吲唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR ( $500$ MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.01 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.13 (m, 3H), 7.09 – 6.96 (m, 2H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 6.23 – 6.11 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 3H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.0 Hz, 1H), 3.22 – 3.09 (m, 3H), 2.73 (s, 2H), 1.82 (s, 3H)。 LC/MS (m/z) = 487.9 (M+H) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 22。	实施例3

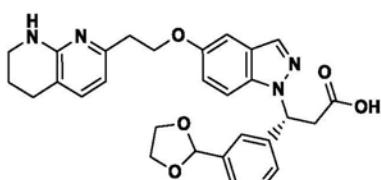
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
133	 <p>3-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)-6-甲 氧基吡啶-3- 基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8- 萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1- 基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J =$ 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.76 (d, $J =$ 7.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 10.9, 3.6$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.33 (q, $J$ = 5.0, 4.0 Hz, 3H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (dd, $J = 16.8, 10.8$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.27 – 3.14 (m, 3H), 2.81 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.94 (p, $J =$ 5.8 Hz, 2H)。LC/MS (m/z) = 546.1 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 $IC_{50}$ (nM) = 400。	实施例3

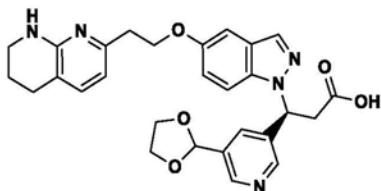
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
134	 <p>3-(6-(1<i>H</i>-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1<i>H</i>-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.59 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 3H), 7.66 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.33 – 6.24 (m, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 17.3, 8.8 Hz, 1H), 3.37 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.09 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.70 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.22 (s, 2H)。 LC/MS (m/z) = 510.3 (M+H) <sup>+</sup> 。入αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 17。	实施例3

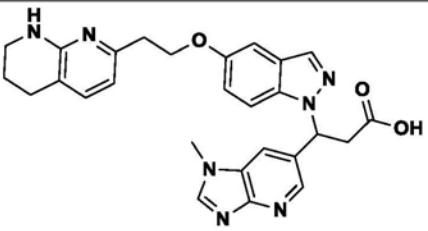
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
135	 <p>3-(1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.76 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 7.12 – 7.00 (m, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.28 – 6.16 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.28 (dd, <i>J</i> = 16.9, 5.0 Hz, 1H), 3.12 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.72 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.22 (s, 2H)。 LC/MS (m/z) = 510.4 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 3.8。	实施例3

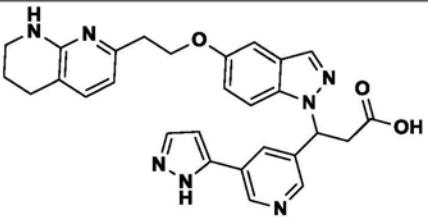
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
136	 <p>3-(2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 - 8.48 (m, 2H), 8.00 (br d, J=17.9 Hz, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.45 - 6.38 (m, 1H), 6.38 - 6.31 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 3H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.29 (br t, J=7.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 0.87 (s, 1H) LC/MS (m/z) = 497.9 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha\text{V}\beta 6 \text{ IC}_{50}$ (nM) = 41。	实施例3

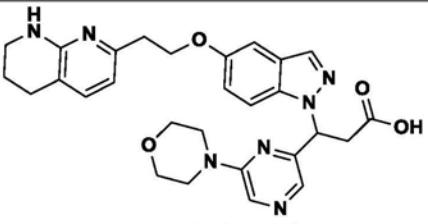
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
137	 <p>3-(1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.60 - 8.48 (m, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 6.44 - 6.35 (m, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 3H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 497.9 (M+H) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 7.0。	实施例3

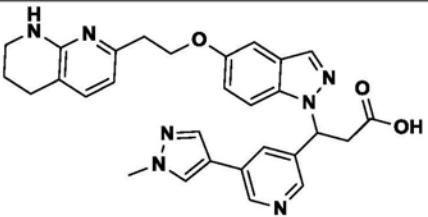
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
138	 <p>(R)-3-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.31 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.10 – 3.95 (m, 4H), 3.77 – 3.62 (m, 1H), 3.48 (dd, $J = 6.5, 4.8$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.97 – 1.87 (m, 3H)。LC/MS ( $m/z$ ) = 516.2 ( $M+\text{H}^+$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 43。	实施例 104、16 和17。

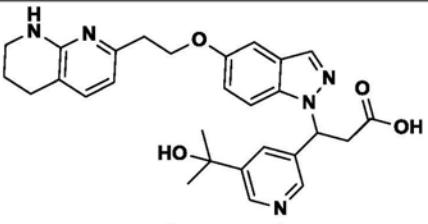
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
139	 <p>(S)-3-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡啶-1-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.55 (s, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 4.12 – 3.94 (m, 4H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 16.8, 9.4 Hz, 1H), 3.48 (td, <i>J</i> = 4.9, 3.2 Hz, 3H), 3.17 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.13 (p, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.97 – 1.88 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 516.1 (M+H) <sup>+</sup> . 人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 4.7.	实施例 104、16 和17.

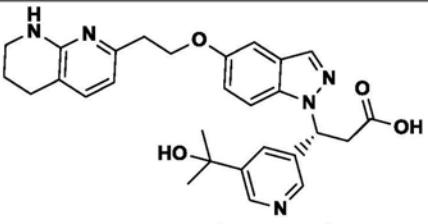
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
140	 <p>3-(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-咪唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.58 - 8.48 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.20 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=9.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J=9.4, 5.5$ Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (dd, $J=16.5, 9.4$ Hz, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.43 (br dd, $J=16.9, 5.6$ Hz, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 2.81 (br t, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 2H)。LC/MS ( $m/z$ ) = 498.3 ( $M+\text{H}^+$ )。人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 5.7。	实施例3

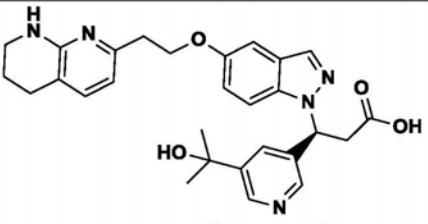
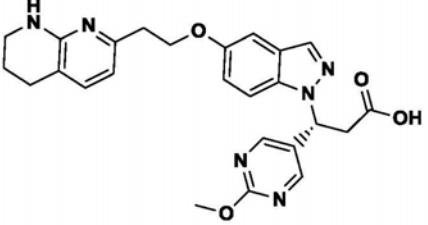
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
141	 <p>3-(5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)-3-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.91 - 8.82 (m, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 1H), 6.68 - 6.59 (m, 1H), 6.35 - 6.26 (m, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 2H), 3.76 - 3.51 (m, 2H), 3.40 - 3.29 (m, 2H), 3.06 (br t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 510.3 (M+H) <sup>+</sup> 。 人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 8.2。	实施例3

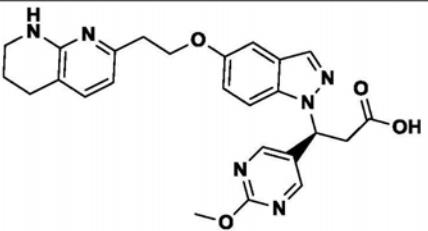
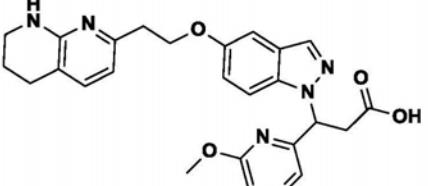
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
142	 <p>3-(6-吗啉代吡嗪-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吗啉-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.19 - 8.11 (m, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.48 - 6.40 (m, 1H), 6.17 - 6.10 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 2.50 (br s, 5H), 1.82 - 1.70 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 530.3 (M+H) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 36。	实施例3

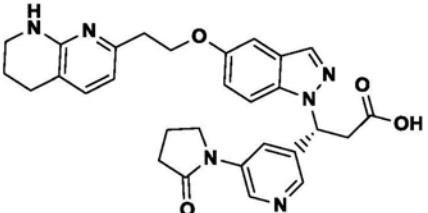
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
143	 <p>3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.76 - 8.62 (m, 1H), 8.39 - 8.29 (m, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 6.29 - 6.17 (m, 1H), 4.26 (br d, <i>J</i> =3.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 - 3.52 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 524.3 (M+H) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 9.8。	实施例3

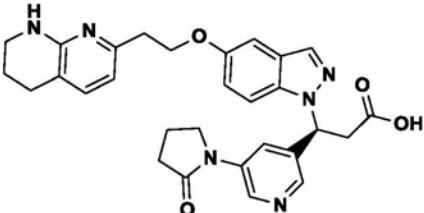
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
144	 <p>3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.61 - 8.49 (m, 1H), 8.48 - 8.37 (m, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.75 - 6.65 (m, 1H), 6.31 - 6.19 (m, 1H), 4.25 (br d, <i>J</i> =2.4 Hz, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.43 - 1.31 (m, 6H)。 LC/MS (m/z) = 502.1 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha\text{V}\beta\text{6 IC}_{50}$ (nM) = 5.0。	实施例3

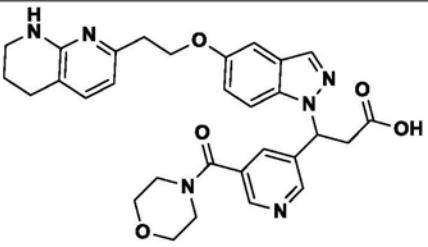
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
145	 <p>(R)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-呡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.56 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J=9.5$ , 5.5 Hz, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 2H), 3.63 (dd, $J=15.9$ , 9.5 Hz, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.94 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 6H). LC/MS ( $m/z$ ) = 502.3 ( $M+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 1,900。	实施例 144、16 和17

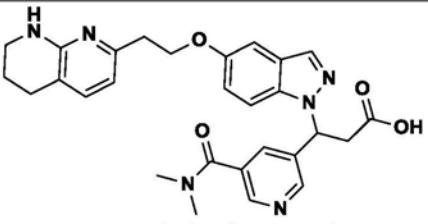
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
146	 <p>(S)-3-(5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.61 - 8.51 (m, 1H), 8.43 - 8.33 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.58 - 6.51 (m, 1H), 6.34 - 6.24 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.62 (dd, $J=15.9, 9.5$ Hz, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.96 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 6H)。 LC/MS (m/z) = 502.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 $\alpha\text{V}\beta 6 \text{ IC}_{50}$ (nM) = 5.2。	实施例 144、16 和17
147	 <p>(R)-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.71 - 8.47 (m, 2H), 8.09 - 7.90 (m, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.80 - 6.60 (m, 1H), 6.36 - 6.16 (m, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 3.30 (dd, $J=16.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.19 (s, 1H)。 LC/MS (m/z) = 475.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 $\alpha\text{V}\beta 6 \text{ IC}_{50}$ (nM) = 620。	实施例 92、16和 17

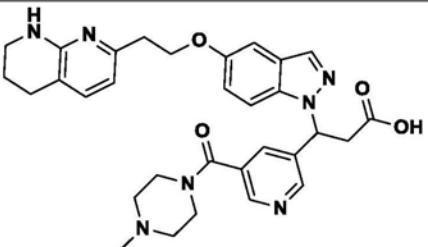
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
148	 <p>(S)-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.70 - 8.54 (m, 2H), 8.08 - 7.92 (m, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 6.93 (m, 1H), 6.79 - 6.62 (m, 1H), 6.30 - 6.17 (m, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.30 - 1.14 (m, 1H)。 LC/MS (m/z) = 475.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 18。	实施例 92、16和 17
149	 <p>3-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (dd, J=9.1, 1.4 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.34 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.36 (br t, J=5.8 Hz, 2H), 4.02 - 3.95 (m, 3H), 3.63 (d, J=6.1 Hz, 1H), 3.57 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.21 (br t, J=5.8 Hz, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 475.1 (M+H) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 2,300。	实施例3

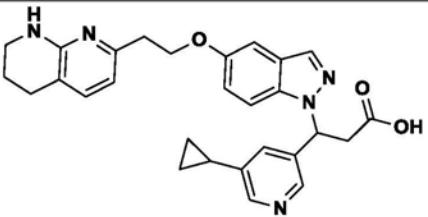
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
150	 <p>(R)-3-(5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.94 - 8.83 (m, 1H), 8.39 - 8.33 (m, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.36 - 6.26 (m, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.66 - 2.50 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 2H), 1.93 (dt, $J=11.7, 6.0$ Hz, 2H)。LC/MS (m/z) = 527.2 ( $M+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 110。	实施例 102、16 和17

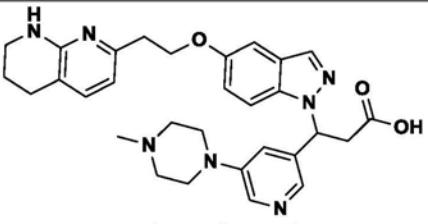
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
151	 <p>(S)-3-(5-(2-氧化吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.94 - 8.83 (m, 1H), 8.39 - 8.33 (m, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.36 - 6.26 (m, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.66 - 2.50 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 2H), 1.93 (dt, $J=11.7, 6.0$ Hz, 2H)。LC/MS (m/z) = 527.2 ( $M+\text{H}^+$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta\text{6}$ IC <sub>50</sub> (nM) = 1。	实施例 102、16 和17

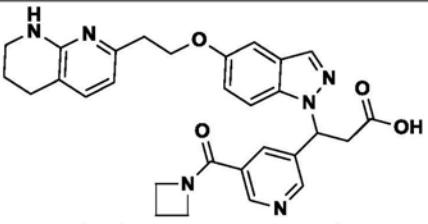
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
152	 <p>3-(5-(吗啉-4-羧基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吗啉-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.76 - 8.64 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.21 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=9.1$ , 2.2 Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J=9.1$ , 5.8 Hz, 1H), 4.34 (td, $J=5.8$ , 2.1 Hz, 2H), 3.73 (br dd, $J=16.8$ , 9.1 Hz, 5H), 3.55 (br s, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.20 (br t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.83 (br t, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.95 (dt, $J=11.6$ , 6.1 Hz, 2H)。LC/MS ( $m/z$ ) = 557.1 ( $M+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 22。	实施例3

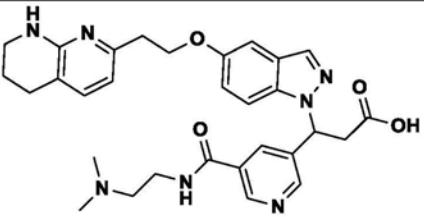
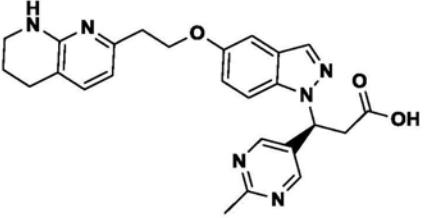
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
153	 <p>3-(5-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=9.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J=9.1, 5.8$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.73 (dd, $J=16.6, 9.2$ Hz, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.19 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.81 (br t, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 515.1 ( $\text{M}+\text{H})^+$ 。 $\alpha\text{V}\beta 6 \text{ IC}_{50}$ (nM) = 17。	实施例3

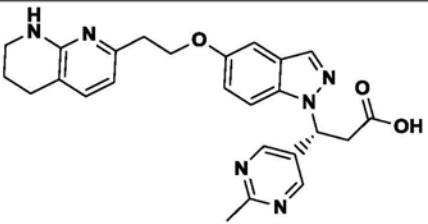
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
154	 <p>3-(5-(4-甲基哌嗪-1-羧基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.20 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=9.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J=8.9, 5.9$ Hz, 1H), 4.33 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.72 (br dd, $J=16.6, 9.2$ Hz, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 570.2 ( $\text{M}+\text{H})^+$ 。 $\text{人}\alpha\text{V}\beta6 \text{ IC}_{50}$ (nM) = 29。	实施例3

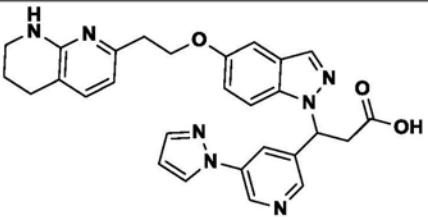
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
155	 <p>3-(5-环丙基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.52 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.02 (br d, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (dd, $J=9.1$ , 1.9 Hz, 1H), 6.72 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.36 (br dd, $J=8.9$ , 5.6 Hz, 1H), 4.31 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.68 (br dd, $J=16.8$ , 9.1 Hz, 1H), 3.48 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.39 (br dd, $J=16.8$ , 5.5 Hz, 1H), 3.18 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.80 (br t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.93 (quin, $J=5.8$ Hz, 2H), 1.25 - 1.12 (m, 2H), 0.95 - 0.77 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 484.1 ( $\text{M}+\text{H})^+$ 。 $\alpha\text{V}\beta 6 \text{ IC}_{50}$ (nM) = 5.3。	实施例3

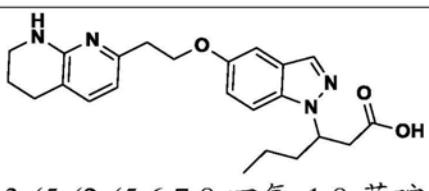
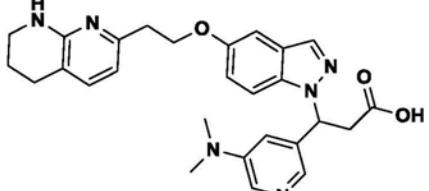
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
156	 <p>3-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.42 - 8.33 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.21 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=9.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J=9.2, 5.6$ Hz, 1H), 4.33 (br t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.73 (br dd, $J=16.8, 9.4$ Hz, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 3H), 3.42 (br dd, $J=16.9, 5.6$ Hz, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.82 (br t, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H). LC/MS ( $m/z$ ) = 542.2 ( $M+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 8.8。	实施例3

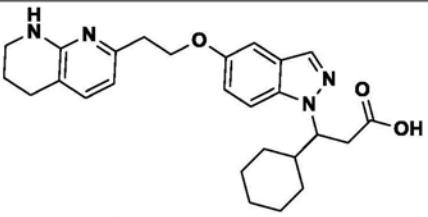
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
157	 <p>3-(5-(氮杂环丁烷-1-羧基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.82 - 8.72 (m, 2H), 8.18 - 8.06 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.20 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=9.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J=8.8, 5.8$ Hz, 1H), 4.39 - 4.23 (m, 4H), 4.19 (br t, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.72 (dd, $J=16.8, 9.1$ Hz, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.19 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.81 (br t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H)。 LC/MS ( $m/z$ ) = 527.0 ( $M+\text{H}^+$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 32。	实施例3

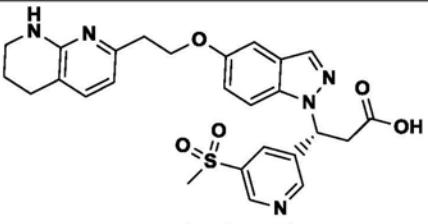
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
158	 <p>3-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.93 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.74 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.37 (br dd, $J=8.3, 5.8$ Hz, 1H), 4.33 (br s, 2H), 3.85 - 3.69 (m, 3H), 3.50 (br s, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.81 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H)。 LC/MS ( $m/z$ ) = 558.2 ( $M+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 13。	实施例3
159	 <p>(S)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1H,8H-cyclopenta[b]pyridin-2-yl)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.70 (s, 2H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.81 - 6.69 (m, 1H), 6.34 - 6.25 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 2H)。LC/MS ( $m/z$ ) = 459.2 ( $M+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 47。	实施例 66、16和 17

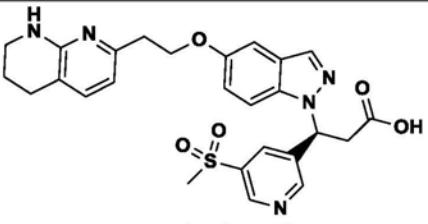
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
160	 <p>(R)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.70 (s, 2H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.81 - 6.69 (m, 1H), 6.34 - 6.25 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 2H)。 LC/MS ( $m/z$ ) = 459.2 ( $M+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 2,600。	实施例3

实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
161	 <p>3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 9.58 - 9.40 (m, 1H), 9.08 - 9.01 (m, 1H), 8.83 - 8.75 (m, 1H), 8.51 - 8.42 (m, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.07 (br d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 6.57 - 6.54 (m, 1H), 6.52 - 6.49 (m, 1H), 6.37 - 6.29 (m, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.01 - 3.99 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 510.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha\text{V}\beta6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 5.5。	实施例3

实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
162	 <p>3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-苯并吡啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)己酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.25 - 8.09 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.42 - 6.36 (m, 1H), 4.80 (dt, <i>J</i> =9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.03 - 2.84 (m, 4H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 3H), 1.14 - 1.01 (m, 1H), 0.94 - 0.81 (m, 1H), 0.82 - 0.74 (m, 3H)。 LC/MS (m/z) = 409.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha V\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 730。	实施例3
163	 <p>3-(5-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-苯并吡啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.39 - 6.31 (m, 2H), 6.17 - 6.10 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 8H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 487.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 $\alpha V\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 3.8。	实施例3

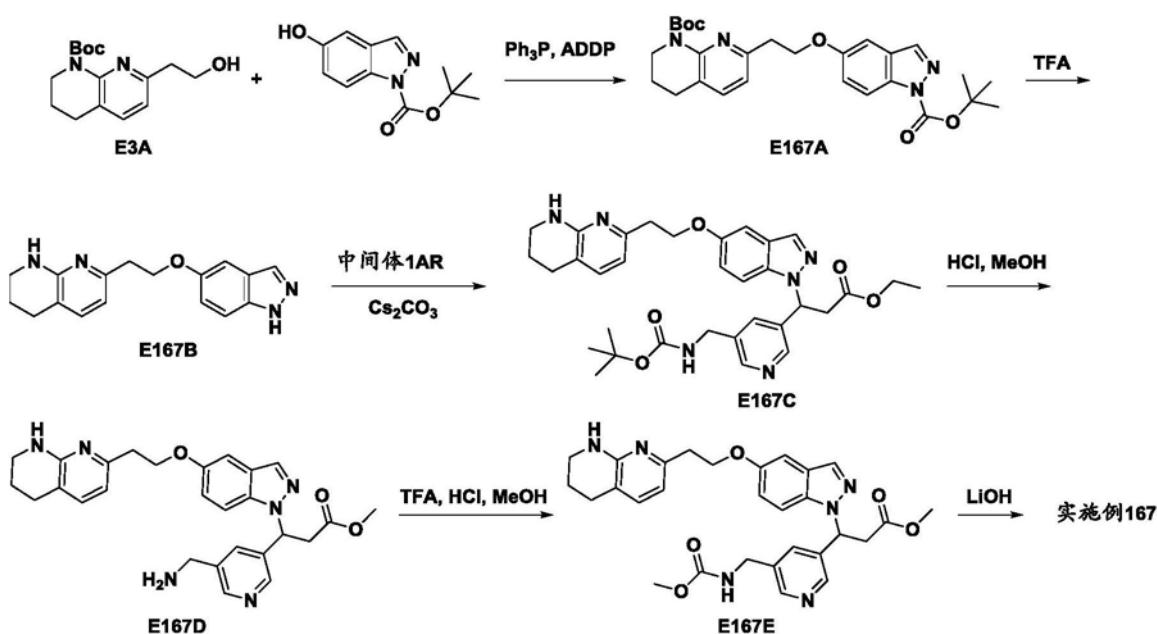
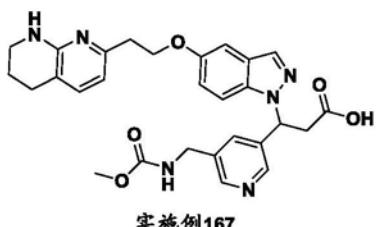
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
164	 <p>3-环己基-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 6.12 - 6.06 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 3H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 1.67 - 1.42 (m, 5H), 1.37 - 1.23 (m, 2H), 1.05 - 0.89 (m, 2H), 0.86 - 0.52 (m, 5H)。 LC/MS (m/z) = 449.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha\text{V}\beta\text{6}$ IC <sub>50</sub> (nM) = 3,200。	实施例3

实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
165	 <p>(R)-3-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吗啉-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.00 - 8.91 (m, 2H), 8.30 - 8.23 (m, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 1H), 6.49 - 6.40 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 1H)。 LC/MS (m/z) = 522.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 540。	实施例 125、16 和17

实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
166	 <p>(S)-3-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.00 - 8.91 (m, 2H), 8.30 - 8.23 (m, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 1H), 6.49 - 6.40 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 1H)。 LC/MS (m/z) = 522.2 (M+H) <sup>+</sup> 。 人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 5.2。	实施例 125、16 和17

## 实施例167

3-((5-(((甲氨基羰基)氨基)甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)丙酸, 2 TFA



**中间体E167A:**经5min向保持在冰水浴中的中间体E3A (3.53g, 12.7mmol)、5-羟基-1H-吲唑-1-甲酸叔丁酯 [ (WO 2016/21043) , 2.7g, 11.5mmol] 和Ph<sub>3</sub>P (3.78g, 14.4mmol) 在THF (70mL) 中的溶液逐滴添加 (E)-二氮烯-1,2-二基双(哌啶-1-基甲酮) (3.64g, 14.41mmol)。允许反应混合物温热至室温并搅拌16h。将反应用NaHCO<sub>3</sub>溶液(水性,饱和的,30mL)稀释,将所得的水性混合物用EtOAc (3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,并且然后经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。将混合物过滤并在减压下浓缩。将残余物经由快速色谱(己烷/乙酸乙酯,0-100%梯度)纯化以给出中间体E167A (3.94g, 69%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.09-8.01 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 4.44 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.76-1.75 (m, 1H), 1.75-1.73 (m, 9H), 1.53 (s, 9H)。LCMS (ES) :m/z 495.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中间体E167B:**向中间体E167A (3.94g, 7.97mmol) 在DCM (40mL) 中的溶液里添加TFA (8mL, 104mmol) 并将混合物在室温下搅拌16hr。将其浓缩并将粗产物使用中等压力反相色谱(10%-90%水0.1%TFA/乙腈梯度)纯化,以提供中间体E167B, TFA盐 (2.63g, 6.44mmol, 81%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ10.39-10.23 (m, 1H), 8.17-7.88 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.11-6.96 (m, 1H), 6.59-6.48 (m, 1H), 4.48-4.23 (m, 2H), 3.63-3.41 (m, 2H), 3.31-3.09 (m, 2H), 2.84-2.61 (m, 2H), 2.04-1.83 (m, 2H)。LCMS (ES) :m/z 295.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**中间体E167C:**向中间体E167B, TFA盐 (100mg, 0.245mmol) 在乙腈 (2mL) 中的溶液里添加碳酸铯 (239mg, 0.735mmol)。在室温下搅拌5min之后,添加中间体1AR (75mg, 0.245mmol) 并将所得的混合物在80℃下搅拌8hr。将混合物冷却至室温,过滤并浓缩。将残余物经由制备

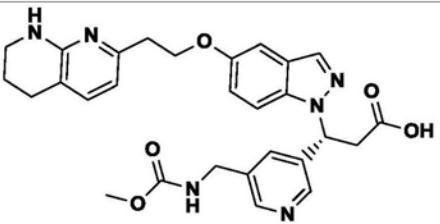
型HPLC (Phenomenex Luna Axia 5 $\mu$  C18 30x 100mm; 从75%A:25%B至0%A:100%B的10min梯度 (A=90%H<sub>2</sub>O/10%MeOH+0.1%TFA); (B=90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA); 在220nm下检测) 纯化, 以给出中间体E167C, 双TFA盐 (95mg, 0.115mmol, 47%产率)。LCMS (ES) :m/z 601.3[M+H]<sup>+</sup>。

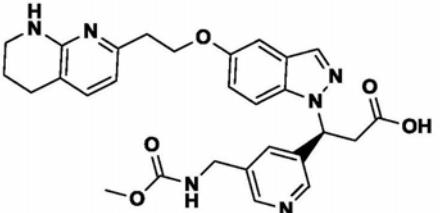
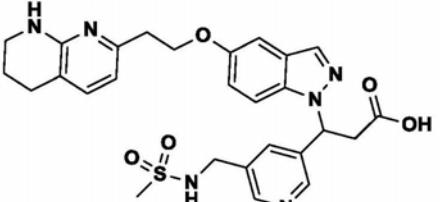
中间体E167D: 向中间体E167C, 双TFA盐 (95mg, 0.115mmol) 在甲醇 (1mL) 中的溶液里添加在二噁烷中的4M HCl溶液 (0.115mL, 0.459mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3天。将混合物用乙腈稀释并使用反相制备型HPLC (Phenomenex Luna Axia 5 $\mu$  C18 30x 100mm; 从75%A:25%B至0%A:100%B的10min梯度 (A=90%H<sub>2</sub>O/10%MeOH+0.1%TFA); (B=90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA); 在220nm下检测) 纯化, 以给出中间体E167D, 3 TFA盐 (50mg, 0.060mmol, 53%产率)。LCMS (ES) :m/z 487.1[M+H]<sup>+</sup>。

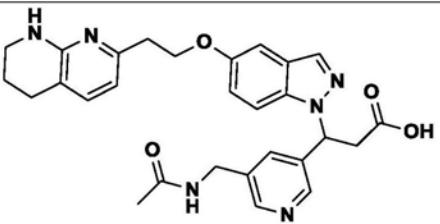
中间体E167E: 向E167D, 3 TFA (16mg, 0.019mmol) 在DCM (0.5mL) 中的溶液里添加三乙胺 (0.013mL, 0.097mmol)。将混合物在室温下搅拌10min, 并且然后添加甲基氯甲酸酯 (2.74mg, 0.029mmol) 并在室温下搅拌4hr。在4hr之后, 将反应混合物用饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释并且然后用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将混合物用乙腈稀释并使用反相制备型HPLC (Phenomenex Luna Axia 5 $\mu$  C18 30x 100mm; 从20%A:80%B至0%A:100%B的10min梯度 (A=90%H<sub>2</sub>O/10%MeOH+0.1%TFA); (B=90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA); 在220nm下检测) 纯化, 以给出中间体E167E, 双TFA盐 (13mg, 0.017mmol, 87%产率)。LCMS (ES) :m/z 545.1[M+H]<sup>+</sup>。

实施例167: 向中间体E167E, 双TFA盐 (13mg, 0.017mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液里添加水性1M LiOH溶液 (0.067mL, 0.067mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3hr。将反应混合物用TFA中和, 过滤, 并在减压下浓缩。将残余物稀释, 使用反相制备型HPLC (Phenomenex Luna Axia 5 $\mu$  C18 30x 100mm; 从20%A:80%B至0%A:100%B的10min梯度 (A=90%H<sub>2</sub>O/10%MeOH+0.1%TFA); (B=90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA); 在220nm下检测) 纯化, 以给出中间体E167, 双TFA盐 (12mg, 0.016mmol, 94%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.55 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.10–7.91 (m, 2H), 7.59 (br t, J=9.4Hz, 2H), 7.20 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.07 (dd, J=9.1, 2.2Hz, 1H), 6.77–6.72 (m, 1H), 6.34 (br dd, J=9.2, 5.4Hz, 1H), 4.37–4.28 (m, 4H), 3.72 (br dd, J=16.8, 9.4Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.54–3.46 (m, 2H), 3.43–3.35 (m, 1H), 3.19 (br t, J=5.9Hz, 2H), 2.82 (br t, J=6.1Hz, 2H), 1.99–1.91 (m, 2H)。LC/MS (m/z) = 531.1 (M+H)<sup>+</sup>。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC<sub>50</sub> (nM) = 15。

使用与在下表中所示的类似的方法制备以下实施例。

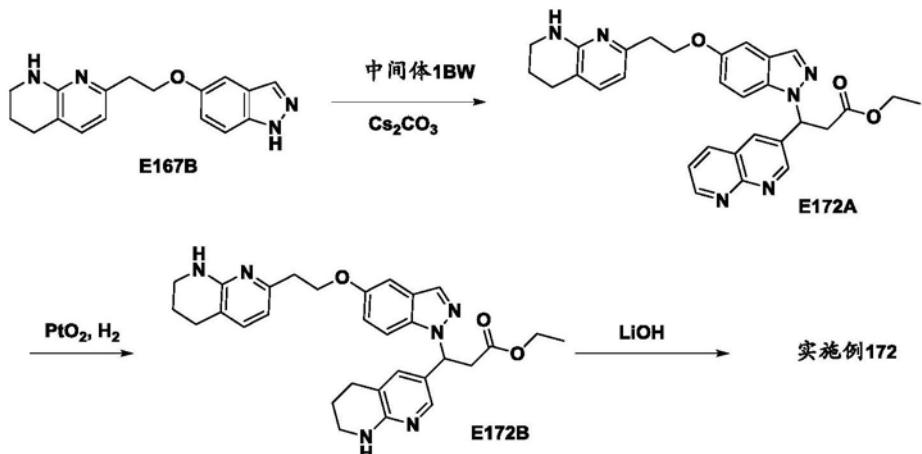
实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
168	 <p>(R)-3-((5-((2-(5,6,7,8-四氢-1H-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)氨基)甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1H-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.48 - 8.41 (m, 1H), 8.39 - 8.33 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.55 - 6.50 (m, 1H), 6.33 - 6.27 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 4H), 3.40 - 3.36 (m, 5H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.97 - 2.93 (m, 2H), 2.73 - 2.68 (m, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H)。 LC/MS (m/z) = 531.4 $(M+H)^+$ 。人 $\alpha V\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) = 740。	实施例 167、16 和17

实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
169	 <p>(S)-3-((5-((甲氧基羰基)氨基) 甲基)吡啶-3- 基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8- 萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吗啉-1- 基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.52 - 8.30 (m, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.55 - 6.50 (m, 1H), 6.33 - 6.26 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 4H), 3.41 - 3.36 (m, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.73 - 2.68 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 515.1 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 3.7。	实施例 167、16 和17
170	 <p>3-(5-(甲基磺酰胺基甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吗啉-1-基)丙酸</p>	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.59 - 8.45 (m, 2H), 8.07 - 7.93 (m, 2H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.20 (d, $J$ =1.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J$ =9.4, 2.2 Hz, 1H), 6.77 (br d, $J$ =7.4 Hz, 1H), 6.40 - 6.25 (m, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 4H), 3.74 (br dd, $J$ =16.8, 9.4 Hz, 1H), 3.51 (br t, $J$ =5.6 Hz, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 4H), 2.00 - 1.88 (m, 2H)。LC/MS (m/z) = 552.1 (M+H) <sup>+</sup> 。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC <sub>50</sub> (nM) = 18。	实施例 167

实施例 编号	结构和名称	分析数据	方法
171	 <p>3-(5-(乙酰胺基甲基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 8.63 - 8.49 (m, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.07 - 7.84 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.21 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 6.38 - 6.30 (m, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 4.33 (br t, J=5.1 Hz, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.72 (dd, J=16.8, 9.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.83 (br t, J=6.2 Hz, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 5H)。 LC/MS (m/z) = 515.1 (M+H) <sup>+</sup> 。人αVβ6 IC <sub>50</sub> (nM) = 46。	实施例 167

## 实施例172

3-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基)丙酸, 2 TFA



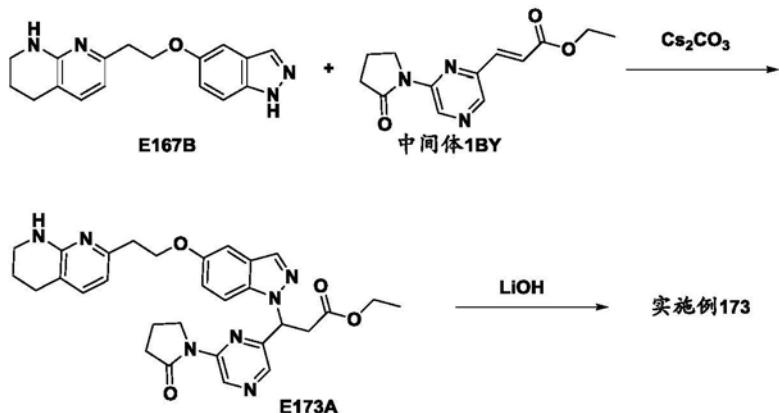
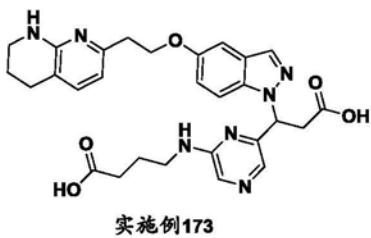
**中间体E172A:** 向中间体E167B, TFA盐(55mg, 0.135mmol)在乙腈(1.2mL)中的溶液里添加碳酸铯(132mg, 0.404mmol)。在室温下搅拌5min之后, 添加中间体1BW(30.7mg, 0.135mmol)并将所得的混合物在80℃下搅拌6hr。将混合物冷却至室温, 过滤并浓缩。将残余物经由制备型HPLC(Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30x 100mm; 从20%A:80%B至0%A:100%B的10min梯度(A=90%H<sub>2</sub>O/10%MeOH+0.1%TFA); (B=90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA); 在220nm下检测)纯化, 以给出中间体E172A, 双TFA盐(62mg, 0.083mmol, 61.3%产率)。LCMS (ES) : m/z 523.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中间体E172B:** 向E172A在EtOH(0.7mL)中的脱气溶液里添加氧化铂(IV)(3mg, 0.013mmol)。在氢气(球囊)的气氛下将反应物在室温下搅拌4hr。将反应用氮气吹扫, 过滤, 并在真空中浓缩。将粗产物用MeCN稀释, 过滤并使用反相制备型HPLC(Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30x 100mm; 从75%A:25%B至0%A:100%B的10min梯度(A=90%H<sub>2</sub>O/10%MeOH+0.1%TFA); (B=90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA); 在220nm下检测)纯化, 以给出中间体E172B, 双TFA盐(22mg, 0.029mmol, 35.3%产率)。LCMS (ES) : m/z 527.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**实施例172:** 向中间体E172B, 双TFA盐(22mg, 0.029mmol)在THF(0.5mL)中的溶液里添加水性1M LiOH溶液(0.117mL, 0.117mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用TFA中和, 过滤, 并在减压下浓缩。将残余物稀释, 使用反相制备型HPLC(Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30x 100mm; 从20%A:80%B至0%A:100%B的10min梯度(A=90%H<sub>2</sub>O/10%MeOH+0.1%TFA); (B=90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA); 在220nm下检测)纯化, 以给出中间体E172, 双TFA盐(11mg, 0.014mmol, 46.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 87.96 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.65–7.52 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (br d, J=9.1Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.10 (br dd, J=8.8, 6.1Hz, 1H), 4.31 (br t, J=5.6Hz, 2H), 3.59 (br dd, J=16.5, 9.1Hz, 1H), 3.53–3.39 (m, 4H), 3.30–3.22 (m, 1H), 3.18 (br t, J=5.5Hz, 2H), 2.87–2.72 (m, 4H), 2.01–1.85 (m, 4H)。LC/MS (m/z) = 499.1 (M+H)<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 12。

## 实施例173

4-((6-(2-羧基-1-(5-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)乙基)吡嗪-2-基)氨基)丁酸, TFA

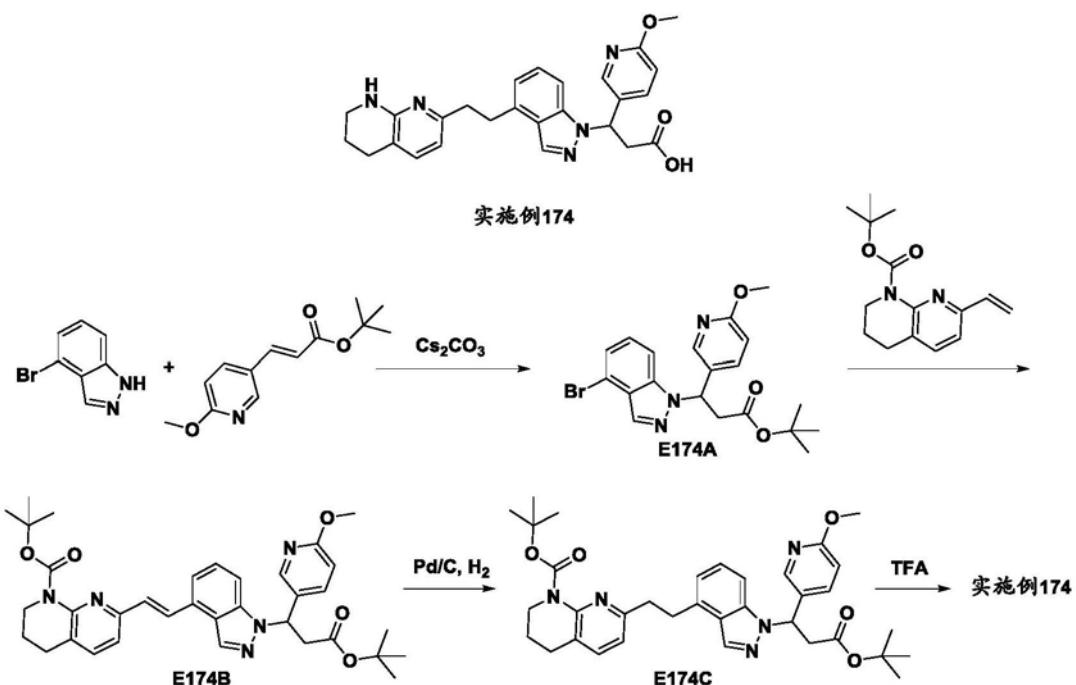


中间体E173A:向中间体E167B, TFA盐(136mg, 0.463mmol)在乙腈(2.5mL)中的溶液里添加碳酸铯(453mg, 1.389mmol)。在室温下搅拌5min之后, 添加中间体1BY(121mg, 0.463mmol)并将所得的混合物在80℃下搅拌16hr。将混合物冷却至室温, 过滤并浓缩。将残余物经由制备型HPLC(Phenomenex Luna Axia 5 $\mu$  C18 30x 100mm; 从20%A:80%B至0%A:100%B的10min梯度(A=90%H<sub>2</sub>O/10%MeOH+0.1%TFA); (B=90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA); 在220nm下检测)纯化, 以给出中间体E173A, 双TFA盐(19.6mg, 0.035mmol, 7%产率)。LCMS (ES) : m/z 556.3 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例173:向中间体E173A, 双TFA盐(19.6mg, 0.035mmol)在THF(1mL)中的溶液里添加水性1M LiOH溶液(0.106mL, 0.106mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 用乙腈稀释并过滤。将产物使用反相制备型HPLC(Phenomenex Luna Axia 5 $\mu$  C18 30x 100mm; 从20%A:80%B至0%A:100%B的10min梯度(A=90%H<sub>2</sub>O/10%MeOH+0.1%TFA); (B=90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O+0.1%TFA); 在220nm下检测)纯化, 以给出实施例173, TFA盐(8.1mg, 0.011mmol, 32%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.00–7.97 (m, 1H), 7.64–7.61 (m, 2H), 7.59–7.55 (m, 1H), 7.24–7.21 (m, 1H), 7.10–7.09 (m, 1H), 7.09–7.07 (m, 1H), 6.80–6.77 (m, 1H), 6.21–6.16 (m, 1H), 4.37–4.31 (m, 3H), 3.54–3.50 (m, 4H), 3.42–3.39 (m, 2H), 3.23–3.19 (m, 3H), 2.85–2.81 (m, 3H), 2.36 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.98–1.94 (m, 3H), 1.86 (t, J=7.2Hz, 2H)。LC/MS (m/z) = 546.3 (M+H)<sup>+</sup>。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC<sub>50</sub> (nM) = 370。

## 实施例174

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吲唑-1-基)丙酸, TFA



**中间体E174A:** 向在室温下的(E)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙烯酸叔丁酯[J.Org.Chem.2004,69,1959]0.746g,3.17mmol]和4-溴-1H-吲唑(0.500g,2.54mmol)在乙腈(20mL)中的混合物里添加DBU(0.383mL,2.54mmol)。将反应混合物在50℃下加热48h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗制的残余物使用硅胶柱色谱(2%MeOH/二氯甲烷)纯化以提供E174A(447mg,1.034mmol,41%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.18(d,J=2.3Hz,1H),8.04(s,1H),7.58(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.41(d,J=8.5Hz,1H),7.31-7.27(m,1H),7.25-7.16(m,1H),6.67(d,J=8.5Hz,1H),6.00(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),3.89(s,3H),3.64(dd,J=16.1,9.3Hz,1H),3.16(dd,J=16.1,6.0Hz,1H),1.28(s,9H)。LCMS(ES):m/z 432.2,434.2[M+H]<sup>+</sup>。

**中间体E174B:** 将乙酸钯(II)(8.62mg,0.038mmol)添加至装有7-乙烯基-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯[Eur.J.Med.Chem.2007,42,334],0.100g,0.384mmol]、中间体E174A(0.166g,0.384mmol)、三邻甲苯基膦(0.023g,0.077mmol)和三乙胺(0.107mL,0.768mmol)在DMF(3mL)中的脱气混合物的小瓶中。用氮气吹扫容器的顶部空间并将小瓶密封。将混合物在100℃下加热20h。在冷却至室温之后,将容器打开盖子并将其内容物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物使用硅胶柱色谱(5%甲醇/二氯甲烷)纯化,以提供E174B(238mg,0.389mmol,101%产率)。该产物是顺式/反式异构体的混合物,并被少量杂质污染。将该材料不经进一步纯化而用于后续化学过程。LC/MS(m/z)=612.43(M+H)<sup>+</sup>。

**中间体E174C:** 向装有在氮气气氛下的E174B(238mg,0.389mmol)在甲醇中的溶液的烧瓶中添加10%钯碳(41.4mg,0.389mmol)。将容器部分抽空并用氢气气体反复冲洗。在氢气气氛(双球囊)下将反应留下搅拌。在24h之后,将反应混合物用氮气吹扫并通过硅藻土过滤。将浓缩的滤液使用硅胶柱色谱(5%-10%MeOH/二氯甲烷)纯化,以提供E174C(25mg,0.040mmol,10%产率)。LC/MS(m/z)=614.4(M+H)<sup>+</sup>。

**实施例174.** 将三氟乙酸(0.5mL)添加至在二氯甲烷(2.5mL)中含有E174C(41.8mg,

0.068mmol)的溶液里。将所得的混合物在40℃下加热2h。将混合物在干燥氮气流下浓缩。将残余物溶解于甲醇中并经由制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5- $\mu$ m颗粒,流动相A:5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟0-40% B,然后在100% B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并,并经由离心蒸发干燥,以提供实施例172(29.4mg,0.062mmol,91%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 88.30-8.22 (m, 1H), 8.22-8.15 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 6.38-6.27 (m, 2H), 6.25-6.13 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 3H), 3.63 (br s, 1H), 3.31-3.12 (m, 5H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H)。LC/MS (m/z) = 458.2 (M+H)<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 540。

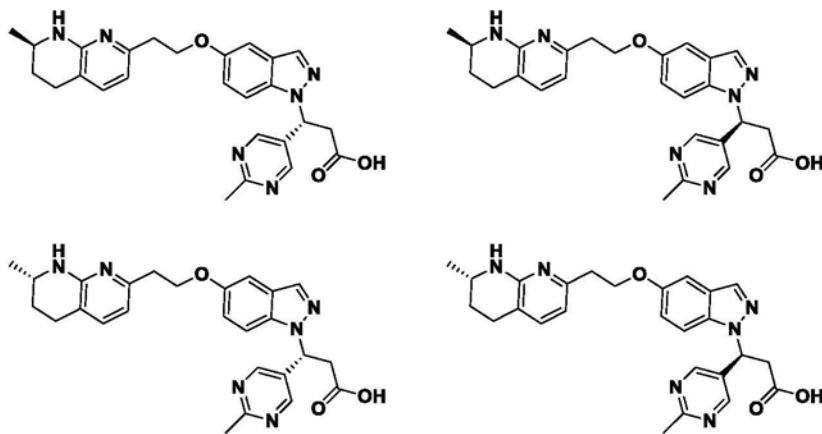
### 实施例175-178

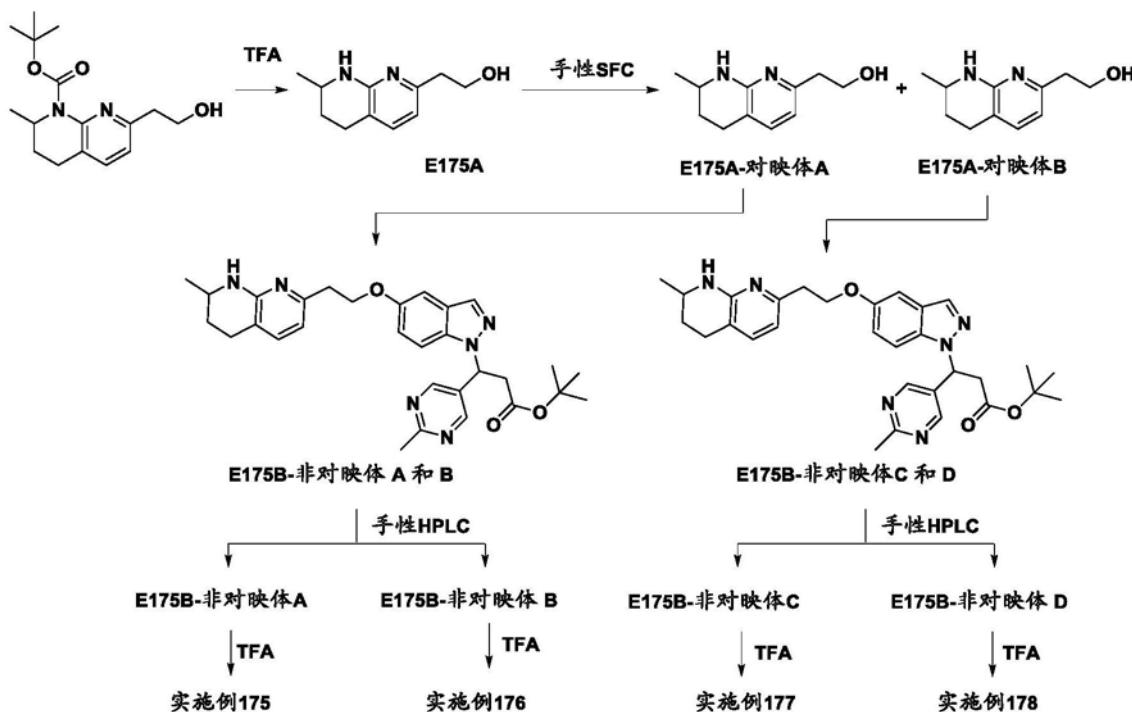
(R)-3-(5-(2-((R)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丙酸;

(S)-3-(5-(2-((R)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丙酸;

(R)-3-(5-(2-((S)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丙酸;

(S)-3-(5-(2-((S)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丙酸





**中间体E175A:** 向7-(2-羟基乙基)-2-甲基-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 [WO 2007/141473], 2.509g, 8.58mmol] 在DCM(20mL)中的溶液里添加三氟乙酸(5mL)。允许所得的混合物在室温下搅拌24h。将反应物在真空中浓缩，并用水性饱和的碳酸氢钠溶液稀释。将水性混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并在真空中浓缩。将粗产物使用硅胶柱色谱 (ISCO系统，预装有ISCO二氧化硅筒，90:10二氯甲烷/甲醇) 纯化，以提供E175A (2.509g, 8.58mmol)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.38–7.31 (m, 1H), 6.45–6.37 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.74–3.61 (m, 1H), 2.93 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.84–2.69 (m, 2H), 2.06–1.97 (m, 1H), 1.65–1.55 (m, 1H), 1.37 (d, J=6.6Hz, 3H)。LCMS (ES) : m/z 193.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中间体E175B-对映体A和B。** 将E175A的样品 (1.3g) 进行制备型手性SFC (柱: Chiralpak AD-H, 30x 250mm, 5微米, BPR压力: 120巴, 温度35℃, 流速: 70.0mL/min, 流动相: 50% MeCN w/ 0.1% DEA于CO<sub>2</sub>中, 检测器波长: 314nm, 堆栈注射: 0.5mL的110mg/mL溶液) 纯化, 以提供E175A-对映体A (374mg) 和E175A-对映体B (391mg)。每种对映体的LCMS数据与外消旋体相同。未确定分离的对映体的绝对构型。

**中间体E175B-非对映体A和B。** 使用在实施例152中概述的方法, 将E175A-对映体A的样品进行Mitsunobu偶联 (与5-羟基-1H-吲唑-1-甲酸叔丁酯, WO 2016/21043)、BOC脱保护和Michael加成 (与中间体CC), 以提供E175B-非对映体A和B的混合物 (经3个步骤, 106mg, 11%产率)。LCMS (ES) : m/z 529.4 [M+H]<sup>+</sup>。将E175B-非对映体A和B的样品 (106mg) 进行制备型手性HPLC (柱: Chiralpak OD, 21x 250mm, 10微米, 流速: 15mL/min, 流动相: 20%乙醇/80%庚烷, 检测器波长: 220nm, A和B: 1mL的40mg/mL溶液) 纯化, 以提供E175B-非对映体A (44.6mg) 和E175B-非对映体B (47.5mg)。分离的非对映体的LCMS数据与非对映体混合物相同。未确定各种非对映体的相对和绝对立体化学。

**中间体E175B-非对映体C和D。** 使用在实施例152中概述的方法, 将E175A-对映体B的样品进行Mitsunobu偶联 (与5-羟基-1H-吲唑-1-甲酸叔丁酯, WO 2016/21043)、BOC脱保护和

Michael加成(与中间体CC),以提供E175B-非对映体C和D的混合物(经3个步骤,121mg,12%产率)。LCMS (ES) :m/z 529.4 [M+H]<sup>+</sup>。将E175B-非对映体C和D的样品(121mg)进行制备型手性HPLC(柱:Chiralpak OD,21x 250mm,10微米,流速:15mL/min,流动相:20%乙醇/80%庚烷,检测器波长:220nm,A和B:1mL的40mg/mL溶液)纯化,以提供E175B-非对映体C(49mg)和E175B-非对映体D(47mg)。分离的非对映体的LCMS数据与非对映体混合物相同。未确定各种非对映体的相对和绝对立体化学。

实施例175.将三氟乙酸(0.5mL)添加至装有E175B-非对映体A(34.6mg,0.065mmol)在二氯甲烷(2.0mL)中的搅拌溶液的烧瓶中。将反应容器置于50℃油浴中持续2h。将反应内容物在干燥氮气流下浓缩。将残余物溶解于1mL的28%-30%水性氢氧化铵溶液/1mL DMSO/1mL 95:5水(含有0.5%的30%水性氢氧化铵溶液):乙腈的混合物中。将澄清溶液加载到Waters Sep-Pak C18 Plus短筒(每筒360mg吸附剂,55-105μM粒径(WAT020515))上,其已经用10mL的在甲醇中的2M氨进行预处理,然后用20mL的95:5水(含有0.5%的30%水性氢氧化铵溶液):乙腈平衡。在加载之后,用40mL的95:5水(含有0.5%的30%水性氢氧化铵溶液):乙腈以相当于快速滴加的流速冲洗筒。接下来,用5mL的在甲醇中的2M氨以相同的速率洗脱筒。无盐产物在第一个2.5mL的甲醇氨中洗脱。将所希望的级分在真空中浓缩,以提供实施例175(30.9mg,92%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.76-8.65 (m, 2H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.53-6.47 (m, 1H), 6.32-6.23 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.63-3.48 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 3H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 1H), 1.26-1.19 (m, 1H)。LC/MS (m/z) = 473.2 (M+H)<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 6,000。

实施例176.将E175B-非对映体B的样品(37.5mg,0.071mmol)进行针对实施例175所概述的脱保护和脱盐方法,以提供实施例176(33.5mg,92%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.80-8.63 (m, 2H), 8.04-7.95 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.57-6.47 (m, 1H), 6.34-6.23 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 3H)。LC/MS (m/z) = 473.2 (M+H)<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 33。

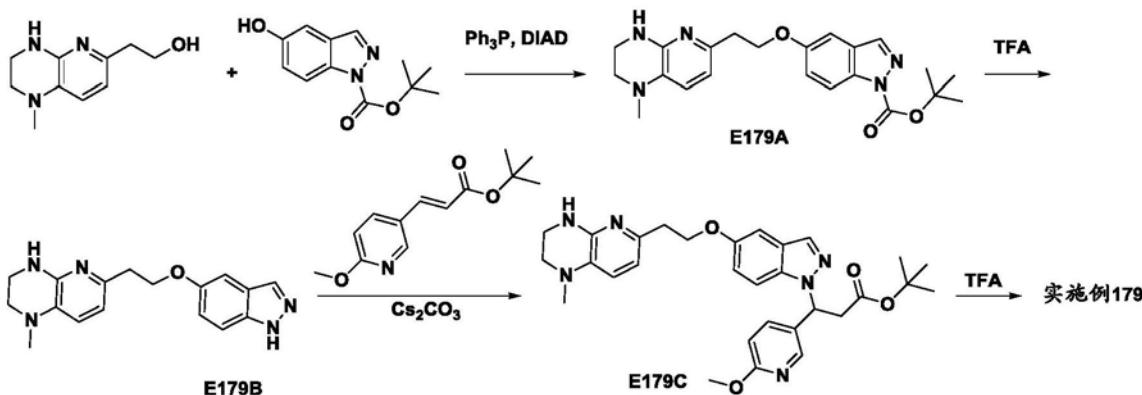
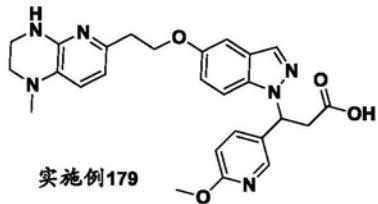
实施例177.将E175B-非对映体C的样品(39mg,0.074mmol)进行针对实施例175所概述的脱保护和脱盐方法,以提供实施例177(32.9mg,93%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.75-8.64 (m, 2H), 8.02-7.92 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.54-6.47 (m, 1H), 6.32-6.22 (m, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.45 (dtd, J=13.1, 9.4, 6.0Hz, 1H), 1.27-1.21 (m, 3H)。LC/MS (m/z) = 473.2 (M+H)<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 5,000。

实施例178.将E175B-非对映体D的样品(37mg,0.070mmol)进行针对实施例175所概述的脱保护和脱盐方法,以提供实施例178(31.9mg,95%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.77-8.66 (m, 2H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.54-6.48 (m, 1H), 6.31-6.23 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.51-

1.38 (m, 1H) , 1.27–1.20 (m, 3H) 。LC/MS (m/z) = 473.2 (M+H)<sup>+</sup>。人αVβ6IC<sub>50</sub> (nM) = 110。

### 实施例179

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-(2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-6-基)乙氧基)-1H-吲唑-1-基)丙酸



中间体E179A:向2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-6-基)乙-1-醇[(US 2004/0092538) 50mg, 0.259mmol]、5-羟基-1H-吲唑-1-甲酸叔丁酯[(WO 2016/21043)、60.6mg, 0.259mmol]和Ph<sub>3</sub>P (71.3mg, 0.272mmol)在THF (2270μl)中的溶液里添加DIAD (52.8 μl, 0.272mmol);将反应在室温下搅拌过夜。将反应用水性饱和的NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释。将所得的混合物用EtOAc萃取3次。将合并的有机层用水、然后用盐水洗涤，并经硫酸钠干燥。将混合物过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱使用20%–100% EtOAc/己烷的梯度纯化。将含有希望的产物的级分收集并将溶剂在真空中去除，以提供E179A (52mg, 49%产率)，其被少量的三苯基氧化膦污染。该材料无需进一步纯化而继续。LCMS (ES) : m/z 410.0 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体E179B:向中间体E179A (52mg, 0.127mmol)在DCM (2mL)中的溶液里添加TFA (0.5mL, 6.5mmol)，并将混合物在室温下搅拌4hr。将反应混合物在真空中浓缩，以提供E179B, TFA盐 (30mg, 52%产率)。LCMS (ES) : m/z 310.0 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体E179C:向中间体E179B, TFA盐 (30mg, 0.071mmol)在乙腈 (0.6mL)中的溶液里添加碳酸铯 (69.3mg, 0.213mmol)。在室温下搅拌5min之后，添加(E)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙烯酸叔丁酯[(J.Org.Chem.2004, 69, 1959), 25.1mg, 0.106mmol]，并将所得的混合物在80 °C下搅拌16hr。将混合物冷却至室温，过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱 (ISCO柱, 40g, 30%–100% EtOAc/己烷)纯化。将纯的级分在真空中浓缩，以提供E179C (30mg, 0.055mmol, 78%产率)。LCMS (ES) : m/z 545.2 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例179. 将三氟乙酸(1mL)添加至在二氯甲烷(2mL)中含有E179C (40mg, 0.073mmol)的溶液里。将所得的混合物在室温下搅拌4h。将混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于甲醇中并经由制备型LC/MS用以下条件纯化：柱：XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm颗粒，流动相A：

5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水;梯度:经17分钟10-100% B,然后在100% B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并,并经由离心蒸发干燥,以提供实施例179 (29.4mg, 0.062mmol, 91%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.28-8.22 (m, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.58-6.52 (m, 1H), 6.40-6.31 (m, 2H), 6.22-6.12 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 3H), 3.66-3.53 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 3H), 3.23-3.13 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 3H)。LC/MS (m/z) = 489.1 (M+H)<sup>+</sup>。人αVβ6 IC<sub>50</sub> (nM) = 47。

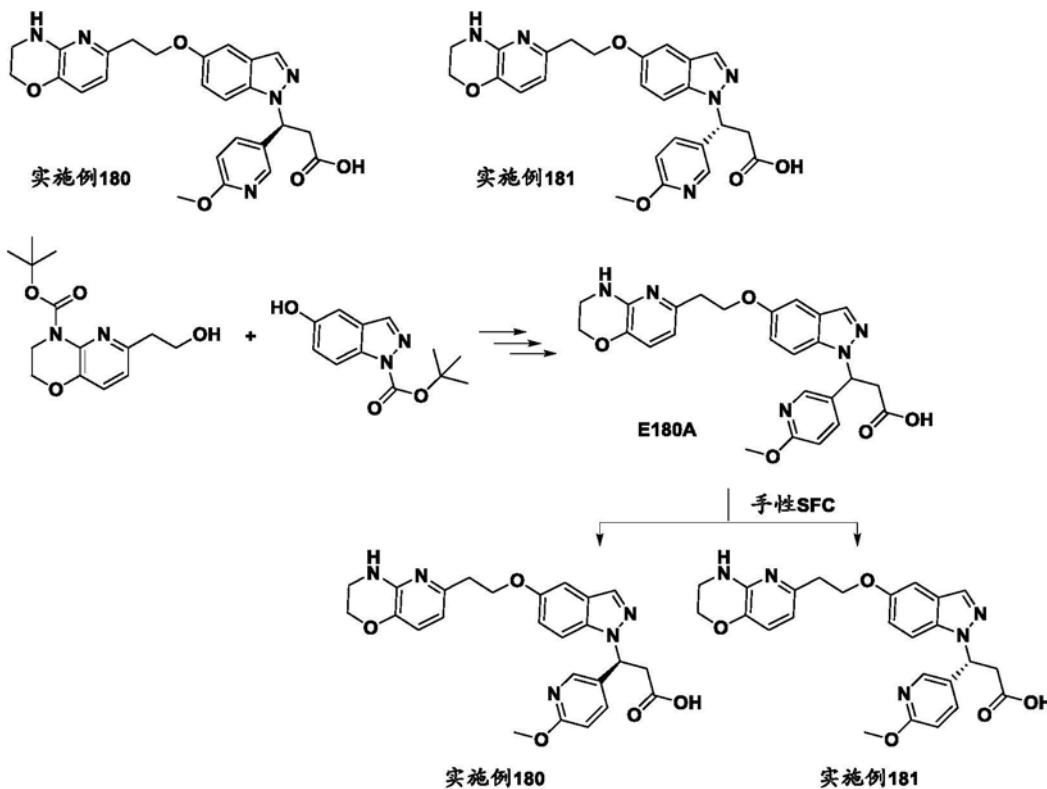
### 实施例180

(S)-3-(5-(2-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙酸;

以及

### 实施例181

(R)-3-(5-(2-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)乙氧基)-1H-𫫇唑-1-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙酸



中间体E180A:将6-(2-羟基乙基)-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯的样品 (Bioorg.Med.Chem.Lett.2005, 15, 2679) 使用在实施例3中概述的方法在4个步骤中转化成E173A。LCMS (ES) :m/z 476.0 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例180和实施例181. 将E180A的样品 (143mg) 进行手性SFC (柱:Chiraldpak OJ-H, 30x 250mm, 5微米, BPR压力:150巴, 温度35℃, 流速:70.0mL/min, 流动相:20% MeOH w/ 0.1% NH<sub>4</sub>OH于CO<sub>2</sub>中, 检测器波长:254nm, 堆栈注射:0.5mL的24mg/mL溶液) 纯化, 以提供实施例180 (29mg) 和E181 (32mg)。

实施例180的数据： $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 88.23 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72–7.67 (m, 1H), 7.67–7.62 (m, 1H), 7.17–7.15 (m, 1H), 7.00–6.95 (m, 1H), 6.84 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.67–6.60 (m, 1H), 6.41 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.16 (dd, J=9.7, 5.4Hz, 1H), 4.21 (br t, J=6.7Hz, 2H), 4.13–3.95 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (br dd, J=16.2, 9.7Hz, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.16 (br dd, J=16.6, 5.3Hz, 1H), 2.90 (t, J=6.8Hz, 2H)。LC/MS (m/z) = 476.1 (M+H)<sup>+</sup>。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC<sub>50</sub> (nM) = 15。

实施例181的数据： $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 88.24 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.98 (dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.67–6.61 (m, 1H), 6.41 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.16 (dd, J=9.5, 5.3Hz, 1H), 4.21 (br t, J=6.8Hz, 2H), 4.09–4.02 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (br dd, J=16.6, 9.8Hz, 1H), 3.35 (br d, J=2.8Hz, 2H), 3.18 (br dd, J=16.4, 5.1Hz, 1H), 2.90 (br t, J=6.9Hz, 2H)。LC/MS (m/z) = 476.1 (M+H)<sup>+</sup>。人 $\alpha$ V $\beta$ 6 IC<sub>50</sub> (nM) = 5,000。

### 生物学评价

所有结合测定均使用来自Cisbio International的HTRF(均相时间分辨荧光)技术,因此所有测定均描述为HTRF结合测定。以上列出了实施例的测定结果连同表征数据。针对以下整联蛋白建立了HTRF结合测定:人 $\alpha$ V $\beta$ 6、人 $\alpha$ V $\beta$ 1、人 $\alpha$ V $\beta$ 3、人 $\alpha$ V $\beta$ 5和人 $\alpha$ V $\beta$ 8。所有测定均使用以下测定缓冲液:20mM Tris (pH 7.4)、1mM MgCl<sub>2</sub>、1mM MnCl<sub>2</sub>、0.01% Tween 20和0.01% BSA。可替代地,将基于SPA的测定用于评价受体结合。

以下描述了人 $\alpha$ V $\beta$ 6HTRF结合测定的组分和代表性程序:将重组人 $\alpha$ V $\beta$ 6整联蛋白 (R&D systems, 3817-AV) 生物素化。将经生物素化的人 $\alpha$ V $\beta$ 6整联蛋白以1.25nM的终浓度添加至测定容器中。然后以5nM的终浓度添加FITC缀合的纤连蛋白 (Cytoskeleton, FNR02)。使用 Thermo Fisher Heraeus Multifuge X3离心机将混合物以600rpm离心3分钟,并且然后在室温下孵育1小时。然后以0.625nM的终浓度添加链霉亲和素铽 (Cisbio international 610STLB)。使用Thermo Fisher Heraeus Multifuge X3离心机将所得的混合物以600rpm离心3分钟,并且然后在读取HTRF信号之前在室温下在黑暗中孵育过夜。

基于SPA的测定根据与在以下参考文献中描述的方案和程序类似的方案和程序进行,其中对试剂和配体进行适当修改,这是本领域技术人员容易理解的:Pachter JA, Zhang R, Mayer-Ezell R., “Scintillation proximity assay to measure binding of soluble fibronectin to antibody-captured  $\alpha$ V $\beta$ 1 integrin” Anal Biochem. 1995年9月1日;230 (1):101–7。

在以上对示例性实施方案的描述的过程中,本发明的其他特征应变得清楚,所述示例性实施方案是为了说明本发明而给出的,并不旨在限制本发明。本发明在不偏离其精神或本质属性的情况下能以其他特定形式实施。本发明包括本文所述的本发明的优选方面的所有组合。应当理解,本发明的任何和所有实施方案可以与任何一个或多个其他实施方案结合起来描述另外的实施方案。还应当理解,实施方案的每个单独的要素都是其自身独立的实施方案。此外,实施方案的任何要素都意在与来自任何实施方案的任何和所有其他要素组合来描述另外的实施方案。