

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D277/48

A61K 31/427



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99812426.5

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1211375C

[22] 申请日 1999.10.15 [21] 申请号 99812426.5

[30] 优先权

[32] 1998.10.22 [33] EP [31] 98119985.4

[86] 国际申请 PCT/EP1999/007824 1999.10.15

[87] 国际公布 WO2000/024724 英 2000.5.4

[85] 进入国家阶段日期 2001.4.20

[71] 专利权人 弗·哈夫曼 - 拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 L·阿里格 K·海勒皮尔特

T·维勒尔

审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

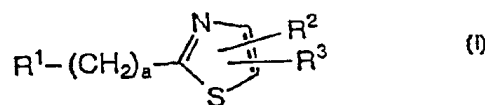
代理人 黄革生 刘金辉

权利要求书 5 页 说明书 38 页

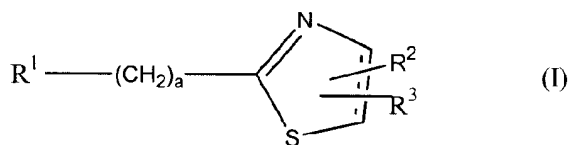
[54] 发明名称 噻唑衍生物

[57] 摘要

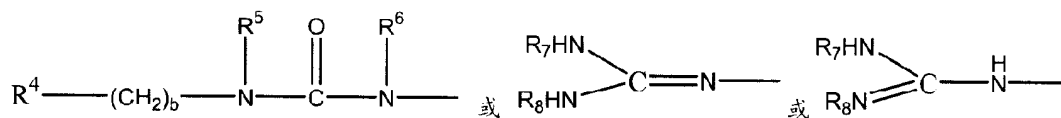
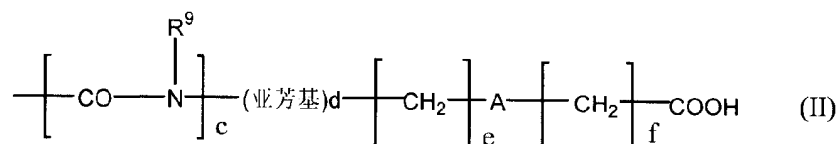
本发明公开了式 (I) 化合物及其可药用盐和酯, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 具有权利要求 1 所给出的含义, 该化合物可以抑制粘着蛋白与不同类型细胞表面的结合, 因此可以影响细胞 - 细胞和细胞 - 基质相互作用。该化合物可以以药物制剂的形式用于控制或预防肿瘤、肿瘤转移、肿瘤生长、骨质疏松、佩吉特氏病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、血管介入术后的再狭窄、牛皮癣、关节炎、纤维变性、肾衰竭以及由病毒、细菌或真菌引起的感染。



1. 式(I)化合物及其可药用盐和酯:



其中

 R^1 是 R^2 是

R^3 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、羧基、烷基-O-CO-或芳烷基-O-CO-;

R^4 是氢、烷基、环烷基、芳基或杂芳基;

R^5 和 R^6 彼此独立地是氢、烷基、环烷基或杂芳基;

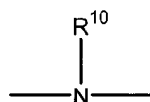
R^7 和 R^8 彼此独立地是氢、烷基、环烷基或杂芳基, 或者

R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子合在一起形成可以带有一个或多个烷基取代基的 5-8 元杂环;

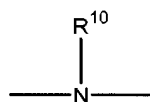
R^9 是氢、烷基或环烷基;

R^{10} 是氢、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基烷基、羧基烷基、烷基、环烷基、烷基-O-CO-、芳烷基-O-CO-、烷基-CO-、烷基磺酰基、芳基磺酰基或杂芳基磺酰基;

A 是氧、硫、-CH=CH-或

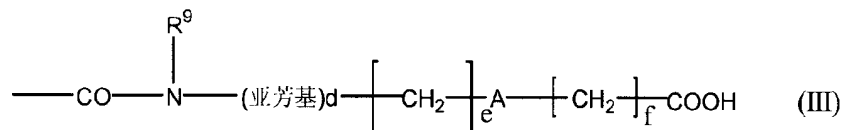


- a 至 f 是零或正整数, 其中 a 是 0 至 2; b 是 0 至 4; c 和 d 是 0 或 1, 条件是 c 和 d 不同时为 0; e 是 0 至 5, 条件是当 d 是 0 时, e 不为 0, 并且当 A 是 -CH=CH- 时, e 是 0 至 3; f 是 0 至 3, 条件是当 A 是氧、硫或



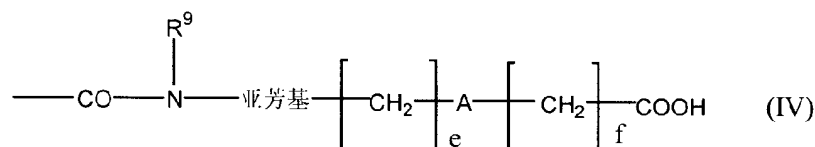
时, f 不是 0。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 是



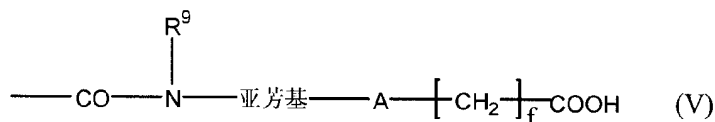
并且 R^9 、A、d 至 f 如权利要求 1 所定义。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^2 是



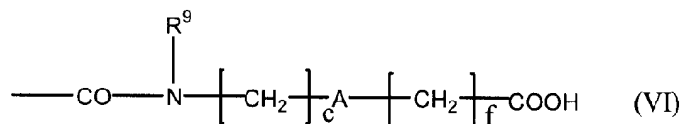
并且 R^9 、A、e 至 f 如权利要求 1 所定义。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^2 是



并且 R^9 、A 和 f 如权利要求 1 所定义。

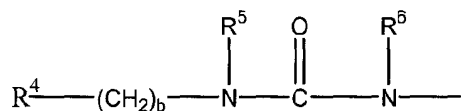
5. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^2 是



e 是 1 至 5, R^9 、A 和 f 如权利要求 1 所定义。

6. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 A 是氧或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

7. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^1 是



5

8. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中的亚芳基是亚苯基或取代的亚苯基, 所述取代的亚苯基带有一个或多个烷氧基、芳烷氧基、卤素、烷氧基-烷氧基、羧基或 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-$ 烷基取代基。

9. 权利要求 8 的化合物, 其中的亚芳基是间-或对-亚苯基或取代的间-或对-亚苯基, 其中, 由以上 R^2 所给出的亚苯基的取代基彼此处于间位或对位, 并且所述取代的亚苯基还可以在环上另外带有选自烷氧基、羧基或 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-$ 烷基的取代基。

10. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^3 是氢、烷基、环烷基或苯基。

11. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^4 是氢、烷基、环烷基或苯基。

12. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是氢, 或者 R^5 和 R^6 均是氢并且 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子合在一起形成 5 至 6 元环。

13. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^9 是氢或环烷基。

14. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^2 连接在噻唑环的 4 位并且 R^3 连接在噻唑环的 5 位。

15. 权利要求 1 或 2 的化合物, 选自:

(4-{[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羰基]-氨基}-苯氧基)-乙酸乙酯;

[4-{[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羰基]-氨基}-苯氧基]-乙酸;

(4-{[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-乙酸乙酯;

(4-{[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-乙酸;

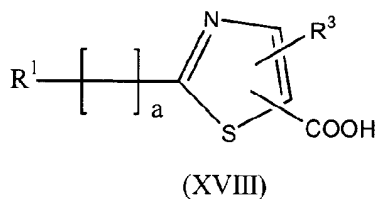
乙氧羰基甲基 5-{[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羰基]-氨基}-2-乙氧羰基甲氧基-苯甲酸酯;

5 5-{[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羰基]-氨基}-2-羧基甲氧基-苯甲酸;

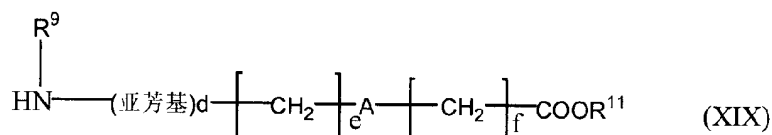
(E)-3-[4-[[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羰基]-氨基]-苯基]-丙烯酸乙酯;

10 (E)-3-[4-[[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羰基]-氨基]-苯基]-丙烯酸。

16. 权利要求 1 所述式 I 化合物的生产方法, 该方法包括, 将下式化合物



15 与下式的胺反应



20 其中 R^1 、 R^3 、 R^9 、 a 和 d 至 f 具有权利要求 1 中所给出的含义, 在式 I 中 c 等于 1, R^{11} 是烷基或芳烷基。

17. 权利要求 1-15 中任意一项所述的化合物用于生产预防和治疗基于粘着蛋白与玻连蛋白受体结合机能障碍的疾病的药物。

18. 含有权利要求 1-15 中任意一项所述的化合物以及治疗惰性载体的药物制剂。

25 19. 权利要求 18 的药物制剂, 该制剂还含有一种或多种选自

抗凝剂、纤溶剂、权利要求 1 的化合物以及用于预防和治疗基于粘着蛋白与玻连蛋白受体结合机能障碍之疾病的药物。

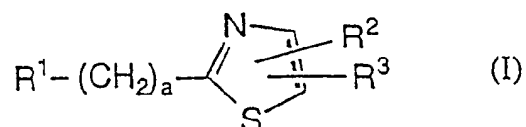
20. 权利要求 1-15 中任意一项所述的化合物用于生产药物的用途。

- 5 21. 权利要求 1-15 中任意一项所述的化合物在生产用于治疗
和预防肿瘤、肿瘤转移、肿瘤生长、骨质疏松、佩吉特氏病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、血管介入术后的再狭窄、牛皮癣、关节炎、纤维变性、肾衰竭以及由病毒、细菌或真菌引起的感染的药物中的用途。

噻唑衍生物

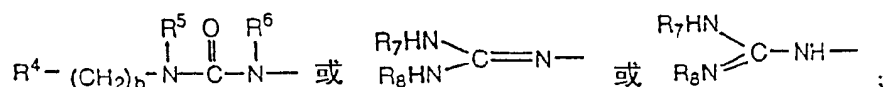
本发明涉及新的噻唑衍生物。该衍生物可以通过影响细胞-细胞和细胞-基质相互作用来抑制粘着蛋白与不同类型细胞表面的结合。

本发明尤其涉及式(I)的噻唑衍生物及其可药用盐和酯:

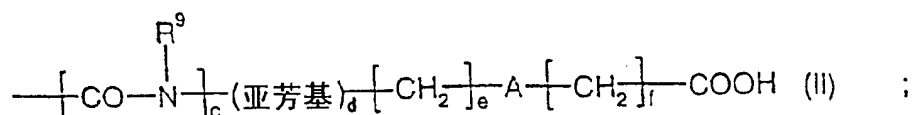


其中

R^1 是



R^2 是



R^3 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、羧基、烷基-O-CO-或芳烷基-O-CO-;

R^1 是氢、烷基、环烷基、芳基或杂芳基;

R^5 和 R^6 彼此独立地是氢、烷基、环烷基或杂芳基;

R^7 和 R^8 彼此独立地是氢、烷基、环烷基或杂芳基, 或者

R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子合在一起形成可以带有一个或多个烷基

取代基的 5-8 元杂环；

R^9 是氢、烷基或环烷基；

R^{10} 是氢、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基烷基、羧基烷基、烷基、环烷基、烷基-O-CO-、芳烷基-O-CO-、烷基-CO-、烷基磺酰基、芳基磺酰基或杂芳基磺酰基；

A 是氧、硫、-CH=CH-或 $\begin{array}{c} R^{10} \\ | \\ -N- \end{array}$ ；

a 至 f 是零或正整数，其中 a 是 0 至 2；b 是 0 至 4；c 和 d 是 0 或 1，条件是 c 和 d 不同时为 0；e 是 0 至 5，条件是当 d 是 0 时，e 不为 0，并且当 A 是 -CH=CH- 时，e 是 0 至 3；f 是 0 至 3，条件是当 A 是氧、硫

或 $\begin{array}{c} R^{10} \\ | \\ -N- \end{array}$ 时，f 不是 0。

式 I 化合物及其可药用盐和酯是新的，并且具有有用的药理学性质。具体地讲，它们可以抑制粘着蛋白例如纤维蛋白原、玻连蛋白、von Willebrand 因子、纤连蛋白、血小板反应蛋白和骨桥蛋白与不同类型的细胞表面上的玻连蛋白受体（例如 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 等）结合。因此，所述化合物可以影响细胞-细胞和细胞-基质相互作用，从而可用于治疗和预防基于粘着蛋白与玻连蛋白受体结合机能障碍的疾病。具体地讲，该化合物可在肿瘤、肿瘤转移、肿瘤生长、骨质疏松、佩吉特氏病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、血管介入术后的再狭窄、牛皮癣、关节炎、纤维变性、肾衰竭以及由病毒、细菌或真菌引起的感染的预防或治疗中用作玻连蛋白受体拮抗剂。

本发明的目的是式 I 化合物及其上述的盐和酯以及该化合物作为治疗活性物质的用途；所述化合物的生产方法；中间体；药物组合物；含有所述化合物、其盐或酯的药物；所述化合物、溶剂化物和盐用于预防和/或治疗疾病、特别是治疗或预防例如肿瘤、肿瘤转移、肿瘤生长、骨质疏松、佩吉特氏病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、血管介入术后的再狭窄、牛皮癣、关节炎、纤维变性、肾衰竭以及由病毒、细菌或真菌引起的感染的用途；以及所述化合物和盐在生产用于治疗或预防例如肿瘤、肿瘤转移、肿瘤生长、骨质疏松、佩吉特氏病、糖尿病性视网膜

病、黄斑变性、血管介入术后的再狭窄、牛皮癣、关节炎、纤维变性、肾衰竭以及由病毒、细菌或真菌引起的感染的药物中的用途。

在本说明书中，术语“烷基”在单独或组合使用时是指含有 1-8 个碳原子的直链或支链烷基，优选含有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基。直链和支链 C_1-C_8 烷基的例子是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基的异构形式、己基的异构形式、庚基的异构形式和辛基的异构形式，优选甲基、乙基、异丙基和叔丁基。

术语“环烷基”在单独或组合使用时是指含有 3 至 8 个碳原子的环烷基环，优选含有 3 至 6 个碳原子的环烷基环。 C_3-C_8 环烷基的例子是环丙基、甲基-环丙基、二甲基-环丙基、环丁基、甲基-环丁基、环戊基、甲基-环戊基、环己基、甲基-环己基、二甲基-环己基、环庚基和环辛基，特别优选环戊基。

术语“烷氧基”在单独或组合使用时是指其中的术语“烷基”具有上述含义的烷基醚基团，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基，优选甲氧基和乙氧基。

术语“芳基”在单独或组合使用时是指选择性地带有一个或多个彼此独立地选自烷基、烷氧基、卤素、羧基、烷氧羰基、氨基羰基、羟基、氨基、硝基等的取代基的苯基或萘基，例如苯基、对-甲苯基、4-甲氧基苯基、4-叔丁氧基苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、4-羟基苯基、1-萘基、2-萘基。优选烷氧基苯基和氯苯基，特别是苯基和邻-、间-和对-一氯苯基，尤其是对-和间-氯苯基以及对-和间-甲氧基-苯基。特别优选苯基。

术语“芳氧基”在单独或组合使用时是指式-O-芳基的基团，其中的术语“芳基”具有以上给出的含义。

术语“芳烷基”在单独或组合使用时是指有一个氢原子被以上所定义的芳基代替了的以上所定义的烷基或环烷基，例如苄基、2-苯基乙基等。优选苄基。

术语“芳烷氧基”在单独或组合使用时是指烷基部分的一个氢原子被带有游离价键的氧原子代替了的以上所定义的芳烷基。优选苄氧基。

术语“亚芳基”在单独或组合使用时是指选择性地带有一个或多个选自烷基、环烷基、卤素、羟基、氨基、硝基、芳氧基、芳烷氧基、烷氧基-烷氧基和优选的烷氧基、羧基和 $\text{-CO-O-CH}_2\text{-CO-O-}$ 烷基的取代基的亚苯基或亚萘基。例如邻-、间-或对-亚苯基、亚甲苯基、甲氧基亚苯基、叔丁氧基亚苯基、氟亚苯基、氯亚苯基、羟基亚苯基、亚萘基、苄氧基亚苯基等。优选间-和对-亚苯基，其中，由以上 R^2 的定义所给出的亚苯基的取代基彼此处于间位或对位，并且在亚芳基环上还可以另外存在一个或多个选自烷基、环烷基、卤素、羟基、氨基、芳氧基和烷氧基-烷氧基和优选的烷氧基、羧基和 $\text{-CO-O-CH}_2\text{-CO-O-}$ 烷基的取代基。特别优选在亚苯基环上带有一个上述取代基的间-和对-亚苯基，并且在该情况下特别优选在亚苯基环上带有甲氧基、羧基或 $\text{-CO-O-CH}_2\text{-CO-O-}$ 乙基的间-和对-亚苯基。特别优选间-和对-亚苯基。

术语“杂环基”在单独或组合使用时是指饱和的、部分不饱和的或芳香性的含有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 至 10 元杂环。如需要，其可在一个或多个碳原子上被卤素、烷基、烷氧基、氧代等所取代和/或在仲氮原子(即 -NH-)上被烷基、环烷基、芳烷氧基羧基、链烷酰基、苯基或苯基烷基所取代或在叔氮原子(即 =N-)上被氧、卤素、烷基、环烷基和烷氧基所取代。所述杂环基的例子是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基基、吡咯基、咪唑基(例如咪唑-4-基、1-苄氧羧基咪唑-4-基)、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、六氢嘧啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基(例如 2-吡啶基)、喹啉基(例如 2-喹啉基、3-喹啉基、1-氧-2-喹啉基)、异喹啉基(例如 1-异喹啉基、3-异喹啉基)、四氢喹啉基(例如 1, 2, 3, 4-四氢-2-喹啉基)、1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基(例如 1, 2, 3, 4-四氢-1-氧代-异喹啉基)和喹喔啉基。优选 5-或 6-元环，特别是哌啶基和吡啶基。

术语“杂芳基”在单独或组合使用时是指在“杂环基”定义范围内并且可以带有其中所描述的取代基的芳香族化合物。优选 5-和 6-元环，特别是吡啶基。

术语“氨基”在单独或组合使用时是指通过氮原子连接的伯、仲或

叔氨基，其中的仲氨基带有一个烷基或环烷基取代基，叔氨基带有两个相同或不同的烷基或环烷基取代基或两个氮取代基合在一起形成环，例如-NH₂、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、甲基乙基氨基、吡咯烷-1-基或哌啶子基等。优选氨基、二甲基氨基和二乙基氨基，特别是伯氨基。

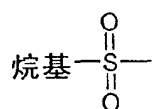
术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘，优选氯。

术语“烷基-O-CO-”是指其中的烷基如上所定义的烷基酯基团。在该情况下，优选甲酯、乙酯、异构形式的丙酯和异构形式的丁酯基团。特别优选甲酯和乙酯基团。

术语“芳烷基-O-CO-”是指其中的芳烷基如上所定义的芳烷基酯基团。在该情况下，优选苄酯基团。

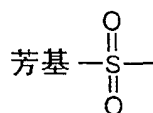
术语“杂环基烷基”是指其中的一个氢原子被杂环基团所代替了的以上所定义的烷基。所述杂环基烷基的例子是吡啶基甲基、1-吡啶基乙基和2-吡啶基乙基。

术语“烷基磺酰基”是指



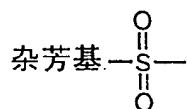
基团，其中的烷基如上所定义。优选的“烷基磺酰基”是甲磺酰基、乙磺酰基、异构形式的丙磺酰基和异构形式的丁基磺酰基。

术语“芳基磺酰基”是指



基团，其中的芳基如上所定义。优选的芳基磺酰基是苯磺酰基、1-萘基磺酰基、2-萘基磺酰基和2-三甲基苯磺酰基。

术语“杂芳基磺酰基”是指

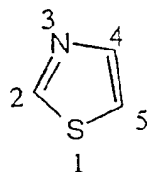


基团，其中的杂芳基如上所定义。优选的杂芳基磺酰基是 2-噻吩磺酰基和 3,5-二甲基异噻唑-4-磺酰基。

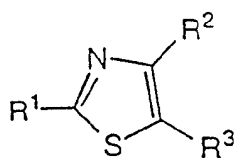
术语“烷基-CO-”是指其中的烷基如上所定义的烷基羰基。其优选的例子是甲基羰基和乙基羰基。

式 I 化合物的生理学可应用的盐的例子是与生理学相容性的无机酸例如硫酸、磷酸或优选的盐酸形成的盐；或与有机酸例如甲磺酸、乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸或水杨酸形成的盐。带有游离羧基的式 I 化合物还可以与生理学相容性的碱形成盐。所述盐的例子是碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和烷基铵盐，例如 Na、K、Ca 或四甲基铵盐。式 I 化合物还可以以两性离子的形式存在。

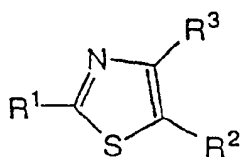
在本说明书中所采用的命名法中，噻唑环的环原子位次编排如下：



其中的取代基 R^1 结合在 2 位，取代基 R^2 结合在 4 位， R^3 结合在 5 位上：



或者 R^2 结合在 5 位而 R^3 结合在噻唑环的 4 位上：

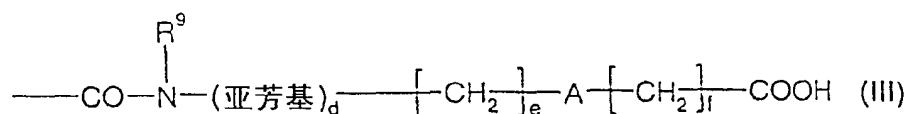


本发明还包括式 I 化合物的药学上适用的衍生物。例如 R^2 中的 COOH 基团可以被酯化。适宜的酯的例子是烷基酯和芳烷基酯。优选的酯是甲酯、乙酯、丙酯、丁酯、苄酯和 (R/S)-1-((异丙氧基-羰基)-氧基)-乙酯。特别优选乙酯和异构形式的丁酯。

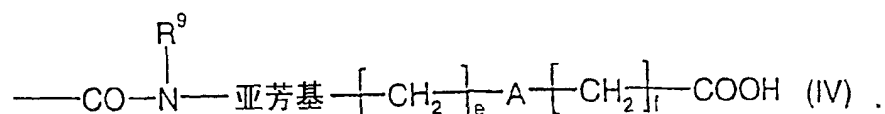
式 I 化合物还可以形成溶剂化物，例如水合物。水合作用可以在生产过程中完成，或者由于最初的无水形式的式 I 化合物的吸湿特性而发生(水合)。

式 I 化合物可以含有多个不对称中心，因此可以以光学纯的对映体、对映体混合物例如外消旋体、光学纯的非对映体、非对映体混合物、非对映体的外消旋体或非对映体的外消旋体混合物的形式存在。

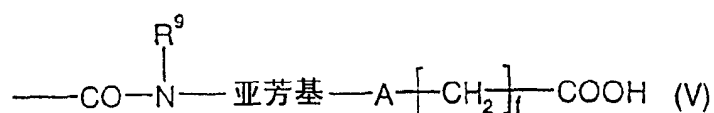
优选的式 (I) 化合物的例子是，其中 R^2 是



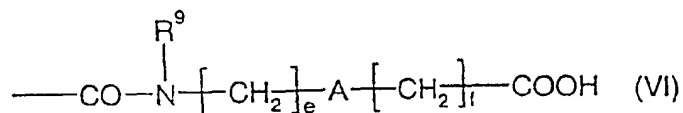
还优选上述的式 (I) 化合物，其中 R^2 是



同样优选的式 (I) 化合物是，其中 R^2 是

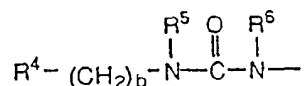


优选的化合物还包括如下化合物，其中 R^2 是



优选其中 A 是氧或 ---CH=CH--- 的式 (I) 化合物。特别优选氧。

上述优选的化合物还包括如下化合物，其中 R^1 是



此外，优选的式 (I) 化合物是其中的亚芳基是亚苯基或取代的亚苯基的化合物，所述取代的亚苯基带有一个或多个、优选一个芳烷氧基、卤素、烷氧基-烷氧基、特别是烷氧基、羧基或 $\text{---CO---O---CH}_2\text{---CO---O---}$ 烷基取代基。

特别优选的是如上的式 (I) 化合物，其中的亚芳基是间-或对-亚苯基或取代的间-或对-亚苯基，其中，由以上 R^2 的定义所给出的亚苯基的取代基彼此处于间位或对位，并且所述取代的亚苯基还可以在环上另外带有选自烷氧基、羧基或 $\text{---CO---O---CH}_2\text{---CO---O---}$ 烷基、特别是选自甲氧基、羧基和 $\text{---CO---O---CH}_2\text{---CO---O---}$ 乙基的取代基。特别优选的是如上的式 (I) 化合物，其中的亚芳基是未取代的亚苯基、特别是未取代的间-或对-亚苯基。

一组优选的式(I)化合物包括其中 R^3 是氢、烷基、环烷基或苯基的化合物。其中，特别优选的化合物是其中 R^3 是氢或烷基的化合物。

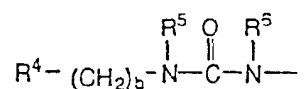
另一组优选的式(I)化合物包括其中 R^4 是氢、烷基、环烷基或苯基的化合物，特别优选其中 R^4 是氢或苯基的化合物。

还优选如上的式(I)化合物，其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是氢，或者 R^5 和 R^6 均是氢并且 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子合在一起形成 5 至 6 元环。其中，特别优选其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是氢的化合物。

另一组优选的式(I)化合物包括其中 R^9 是氢或环烷基的化合物。特别优选其中 R^9 是氢的化合物。

其中 A 是 $\begin{array}{c} R^{10} \\ | \\ -N- \end{array}$ 的优选的式(I)化合物是其中 R^{10} 是烷基或环烷基的化合物，特别是其中 R^{10} 是氢的化合物。特别优选其中 R^{10} 是苯基的化合物。

优选的化合物是其中 R^2 连接在噻唑环的 4 位并且 R^3 连接在噻唑环的 5 位的式(I)化合物。其中，特别优选 R^2 连接在噻唑环的 4 位， R^3 连接在噻唑环的 5 位并且 R^1 是



的化合物。

还优选其中 a 等于 1 的式(I)化合物。特别优选其中 a 是 0 的化合物。

还优选其中 b 是 0 至 2 的式(I)化合物，特别是其中的 b 等于 1 的化合物。

此外，还优选其中 e 是 0 至 4 的式(I)化合物。特别优选其中 e 等于 3 并且 d 等于 0 的化合物。

还特别优选其中 e 等于 0 并且 d 等于 1 的式(I)化合物。

另一组优选的式(I)化合物包括其中 f 等于 1 并且 A 等于氧、硫或 $\begin{array}{c} R^{10} \\ | \\ -N- \end{array}$ 的化合物，特别是其中 A 是氧的化合物。

还优选其中 f 等于 0 并且 A 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 的式 (I) 化合物。

此外, 还优选其中 A 是 $-\overset{\text{R}^{10}}{\underset{|}{\text{N}}}-$, R^{10} 是苯基, c 是 1 并且 e 是 0 的式 (I) 化合物。

优选的式 I 化合物的例子是:

{3-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)-氨基]-丙氧基}-乙酸丁酯;
[3-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)-氨基-丙氧基]-乙酸盐酸盐;
{4-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基}-乙酸乙酯;
[4-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基]-乙酸盐酸盐;

{3-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基}-乙酸丁酯;
[3-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基]-乙酸;
{4-[(2-胍基-噻唑-4-羧基)-氨基]-苯氧基}-乙酸乙酯;
[4-[(2-胍基-噻唑-4-羧基)-氨基]-苯氧基]-乙酸盐酸盐;
{4-[(2-胍基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基}-乙酸乙酯;
[4-[(2-胍基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基]-乙酸盐酸盐;
(4-{[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基]-氨基}-苯氧基)-乙酸乙酯;

[4-[[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基]-氨基]-苯氧基]-乙酸;
(4-{[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-乙酸乙酯;

(4-{[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-乙酸;

乙氧羧基甲基 5-{[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基]-氨基}-2-乙氧羧基甲氧基-苯甲酸酯;

5-{[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基]-氨基}-2-羧基甲氧基-苯甲酸;

(E)-3-[4-[[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基]-氨基]-苯基]-丙烯酸乙酯;

(E)-3-[4-[[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基]-氨基]-苯基]-丙

烯酸；和

[(4- { [2- (3- 苄基- 脲基)- 噻唑-4- 羧基]- 氨基}- 苄基)- 苄基氨基]- 乙酸甲酯。

其中，特别优选的化合物的例子是：

(4- { [2- (3- 苄基- 脲基)- 噻唑-4- 羧基]- 氨基}- 苄氧基)- 乙酸乙酯；

[4- [[2- (3- 苄基- 脲基)- 噻唑-4- 羧基]- 氨基]- 苄氧基]- 乙酸；

(4- { [2- (3- 苄基- 脲基)- 噻唑-4- 羧基]- 氨基]- 2- 甲氧基- 苄氧基)- 乙酸乙酯；

(4- { [2- (3- 苄基- 脲基)- 噻唑-4- 羧基]- 氨基}- 2- 甲氧基- 苄氧基)- 乙酸；

乙氧羧基甲基 5- { [2- (3- 苄基- 脲基)- 噻唑-4- 羧基]- 氨基}- 2- 乙氧羧基甲氧基- 苯甲酸酯；

5- { [2- (3- 苄基- 脲基)- 噻唑-4- 羧基]- 氨基}- 2- 羧基甲氧基- 苯甲酸；

(E)-3- [4- [[2- (3- 苄基- 脲基)- 噻唑-4- 羧基]- 氨基]- 苄基]- 丙烯酸乙酯；

(E)-3- [4- [[2- (3- 苄基- 脲基)- 噻唑-4- 羧基]- 氨基]- 苄基]- 丙烯酸。

本发明还涉及式 I 化合物的生产方法。该方法是基于噻唑衍生物(代表基本的噻唑结构)与活泼反应物(代表取代基 R^2)或活泼组分和/或其衍生物的反应。

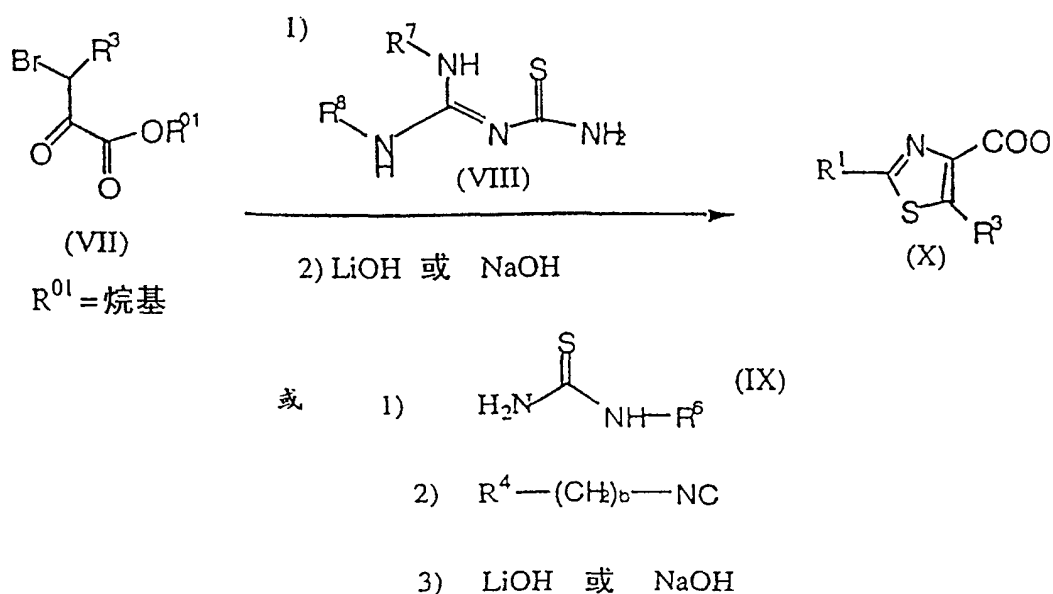
可以设计如下路线来制备相应的基本噻唑结构，若无另外说明，在以下反应方案中所用的取代基和指数具有以上给出的含义。

适宜的基本噻唑结构可以通过例如反应方案 1a 所示的方法制备。其中，将式 VII 的 α -溴-酮例如丙酮酸乙酯在溶剂例如乙醇中与式 VIII 的硫脲衍生物例如 2-亚氨基-4-硫缩二脲在升高的温度下反应(《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 1991, 34, 914)。随后将酯基用碱例如氢氧化钠或氢氧化钾水溶液皂化得到式 X 的噻唑-4-甲酸衍生物(反应

方案 1a)。

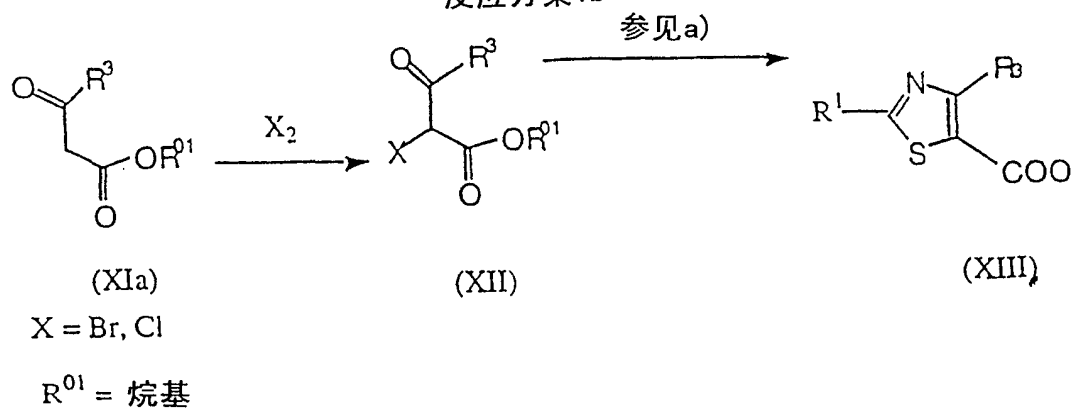
在该方法的另一种形式中, 使用式 IX 的选择性取代的硫脲, 在环化成噻唑后, 将其与异氰酸酯例如异氰酸苄酯在溶剂例如 DMF 中在室温下反应, 然后将酯按照以上描述皂化。

反应方案 1a



在与上述方法类似的另一种制备方法(反应方案 1b)中用 α -卤代酮制得式 XIII 的噻唑-5-甲酸衍生物(Farmaco 1989, 44, 1011)。式 XII 的 α -卤代酮从相应的 β -酮酯(式 XI)例如丁酰乙酸乙酯、新戊酰乙酸乙酯等通过用例如溴在溶剂例如水中、通常在 $0-5^\circ\text{C}$ 下卤化制得(J. Chem. Soc. Perkin I, 1982, 162)。

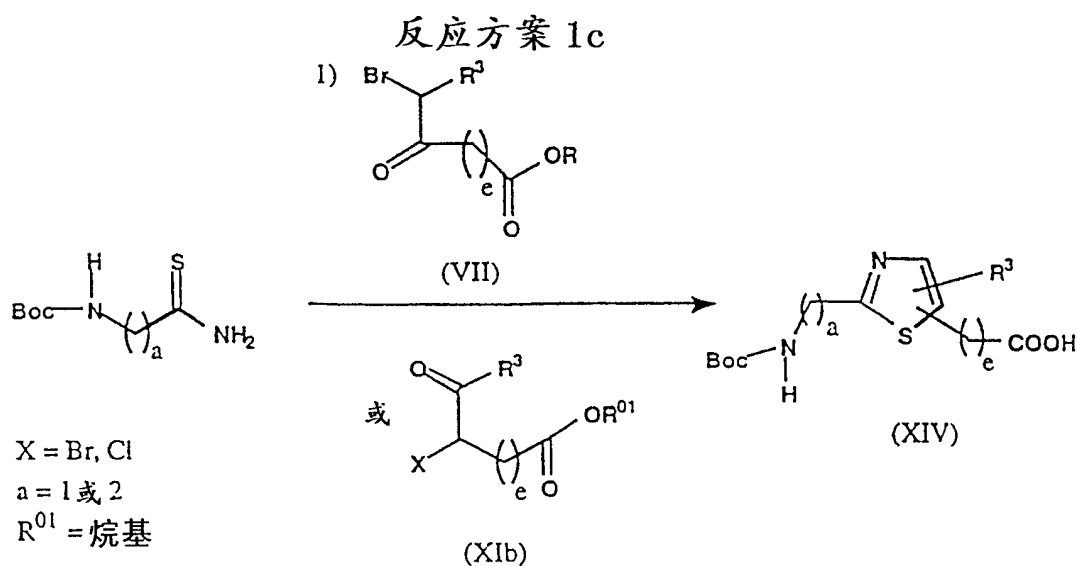
反应方案 1b



在另一种方式(反应方案 1c)中, 基本的噻唑结构通过将在氨基氮上选择性被取代的 N-保护的氨基酸硫代酰胺例如 N-Boc-甘氨酸硫代酰

胺与式 VII 或 XIb 的 α -卤代酮反应进行合成。随后按照反应方案 1a 中的描述将酯基用碱皂化得到式 XIV 的噻唑甲酸衍生物。在除去保护基后, 可将其按照例如反应方案 7 的描述进行进一步的修饰。

当用残基 $((\text{CH}_2)_e\text{-NH-}(\text{保护基}))$ 代替化合物 XIb 或 XII 中的 COOR^{01} 残基时, 则可以得到相当于 XIII 的氨基噻唑衍生物。这同样适用于反应方案 1a。

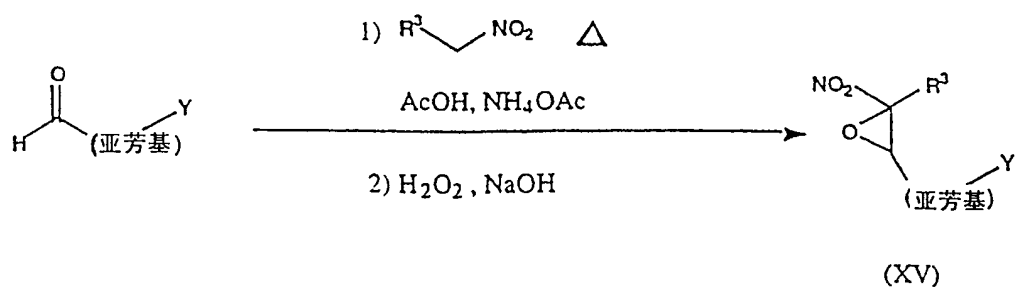


在另一种方式(反应方案 1d)中, 将取代的苯甲醛例如 3-硝基苯甲醛或 3-甲酰基苯甲酸甲酯用硝基烷烃例如硝基乙烷在适宜的溶剂例如乙酸中、加入乙酸铵的情况下、通常在升高的温度例如回流温度下转变成相应的硝基-烯烃(《有机合成》(Org. Synth). Coll. IV 573 或《合成》(Synthesis) 1994, 258)。将其用氧化剂例如过氧化氢在适宜的溶剂例如水中、在氢氧化钠水溶液的存在下环氧化生成式 XV 的硝基环氧化物(《合成》(Synthesis) 1976, 53)。所述硝基环氧化物与硫脲衍生物例如 2-亚氨基-4-硫代缩二脲在升高温度例如回流温度下的反应生成式 XVI 的芳基噻唑。

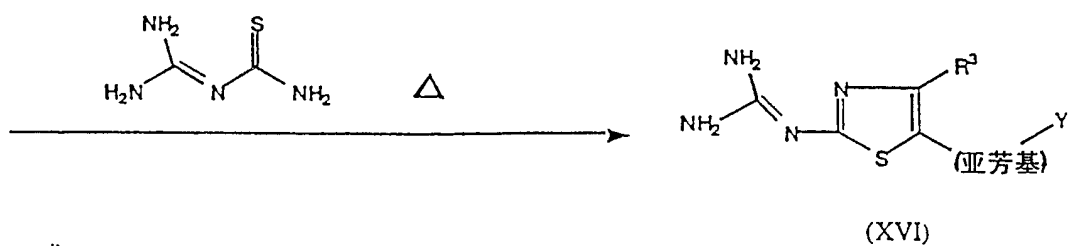
通过在上述反应中使用其它的硫脲衍生物并随后与异氰酸酯例如异氰酸苄酯在溶剂例如 DMF 中在室温下反应得到式 XVII 的芳基噻唑, 随后可以通过常规方法向其中引入另外的取代基 R⁵。

17

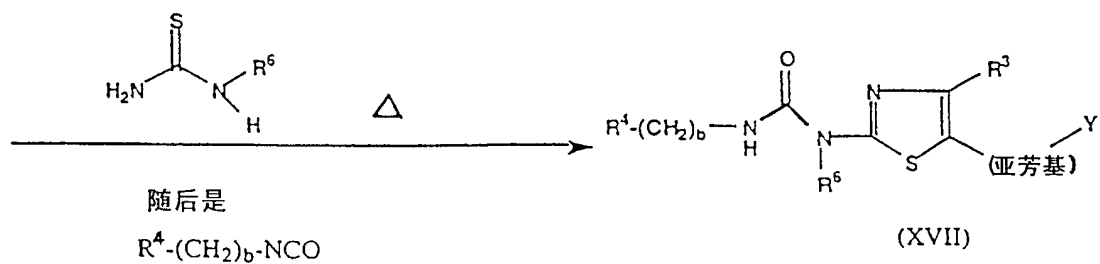
反应方案1d



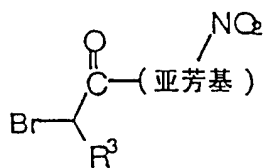
$\text{Y} = -\text{NO}_2$,
 $-\text{COOR}^{03}$
 $-(\text{CH}_2)_e-\text{NH}-$ 保护基, 例如Boc或 Cbz
 $\text{R}^{03} = \text{烷基}$



或



当使用



代替反应方案 1d 中式 XV 化合物时,得到相应于 XVI 和 XVII 的化合物,但亚芳基残基结合在噻唑环的 4 位而 R^3 结合在 5 位。

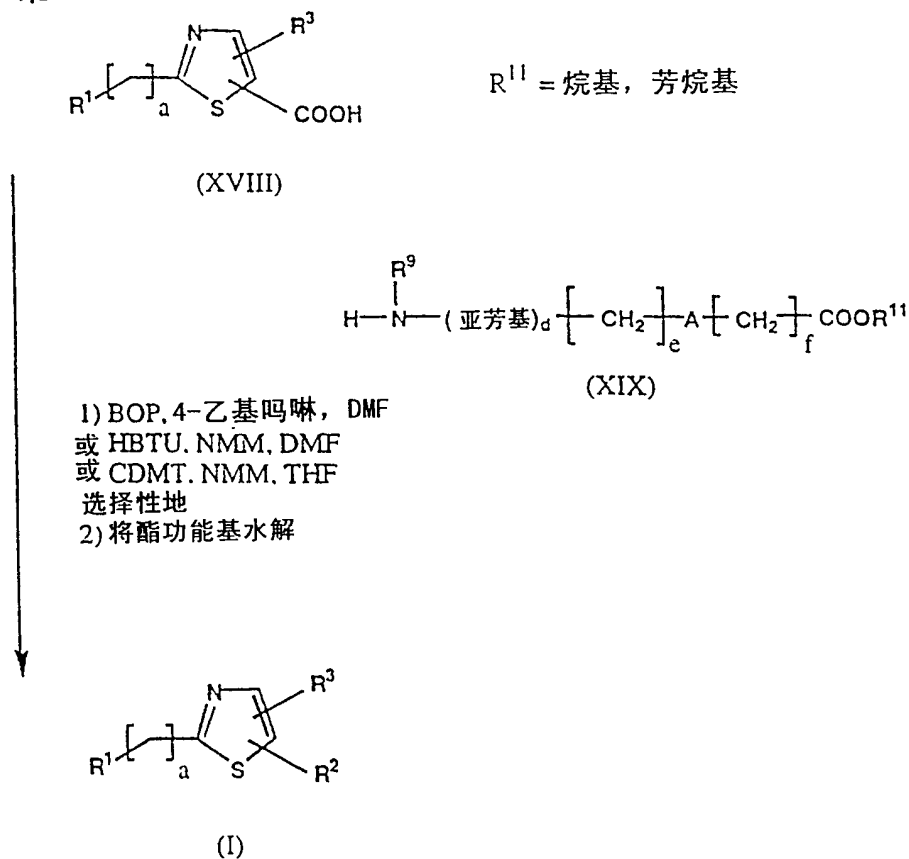
为了制备式(I)中 a 不是 0 的类似于 XVI 和 XVII 的化合物,可以用例如在反应方案 1c 中用作原料的硫代酰胺代替反应方案 1d 中所用的硫脲衍生物。

将按照上述方法制得的基本噻唑结构在随后与 R^2 取代基的活泼成分和/或活泼衍生物的反应中通过一步或多步反应步骤转化得到通式 I 的化合物。

当 c 等于 1、即在噻唑结构上存在酰胺键时,可将相应的噻唑甲酸按照已知的方法与相应的胺反应得到式 I 化合物。原则上可以采用如下路线:

在如下方法(反应方案 2)中,所需的噻唑 I 通过将式 XVIII 的噻唑甲酸与式 XIX 的胺用 BOP、HBTU 或 CDMT 偶联然后水解酯功能基进行制备。关于该方法可以参见 Z. J. Kaminski,《合成》(Synthesis), 1987, 917。

反应方案 2



当 A 等于 $-\text{NH}-$ 时, 则该胺功能基必需用常规的保护基例如 Boc 保护。

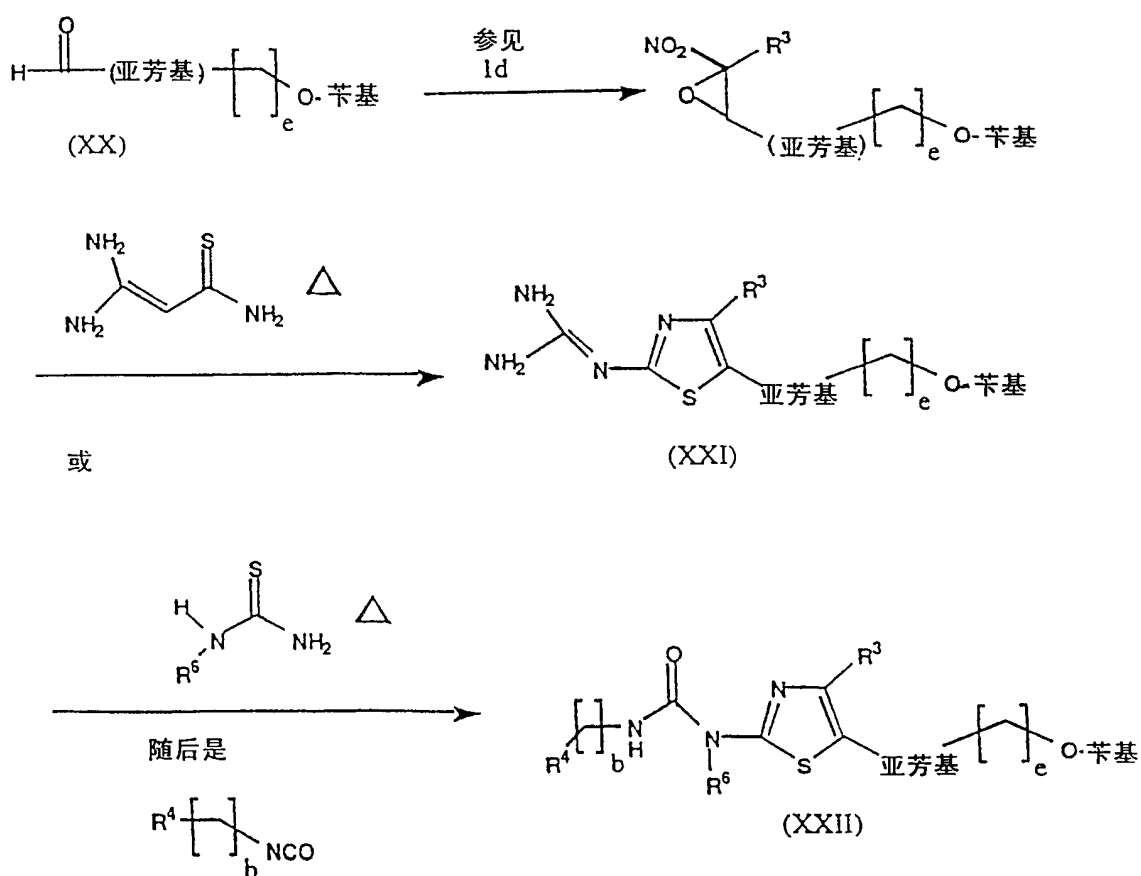
具体地讲, 将噻唑甲酸 XVIII 与式 XIX 的胺用常规的偶联剂例如 HBTU、CDMT 等在碱例如 N-甲基吗啉的存在下, 在溶剂例如 DMF 或 THF 中偶联。随后用强酸例如三氟乙酸的二氯甲烷溶液或盐酸水溶液或用强碱例如氢氧化钠进行酯裂解形成游离的式 I 化合物。

或者, 上述通式 I 的化合物还可以通过将胺 XIX 的活泼部分进行反应然后加成 R^2 中仍然缺少的取代基成分制得。

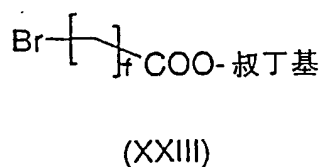
当 c 等于 0、即噻唑环上不带有酰胺键并且 d 是 1 时, 采用如下方法合成式 I 化合物:

当 e 也等于 0 时, 基本噻唑结构通过与反应方案 1d 类似的方法制备, 其中的 Y 是 $-\text{O}-$ 苄基 (参见反应方案 3)。

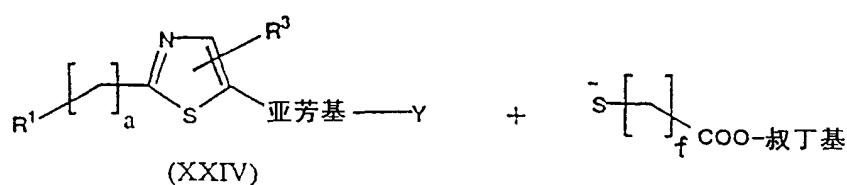
反应方案 3



将苄基进行氢解, 当 A 是氧时, 将形成的醇与式 XXIII 的卤化物反应。



当 c 等于 0, d 等于 1, e 等于 0 并且 A 是硫时, 采用如下方法: 将噻唑-亚芳基卤化物 XXIV 与相应的硫醇盐 XXV 在例如 Cu 或 Pd 催化剂的存在下在 DMF 或 DMSO 中反应。



卤代的亚芳基 XXIV 按照反应方案 1d 制备, 其中 Y 是溴、氯或碘。

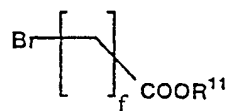
当 c 等于 0, d 等于 1, e 不是 0 并且 A 是硫时, 使用反应方案 3 制得的产物。在将苄基氢解(H_2 , Pd/C)后, 将得到的醇用例如甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯转变成相应的甲磺酸酯或对甲苯磺酸酯。随后, 与相应的硫醇或硫醇盐在非亲核性碱例如二异丙基乙基胺的存在下反应。

当 c 等于 0, d 等于 1, e 等于 0 并且 A 是 $-\text{NR}^{10}-$ 时, 相应的基本噻唑结构按照反应方案 1d 制备, 其中 Y 是 NO_2 。在用氢气和 Pd/C 催化剂或阮内镍催化剂在醇中还原后得到相应的胺。

当 R^{10} 是芳烷基、烷基、环烷基、杂环基烷基或羧基烷基时, 这些化合物通过用相应的醛在存在硼氢化物和催化氢化的条件下进行还原性胺化制得(参见例如 G. Verardo 等, 《合成》(Synthesis) 1993, 121)。

当 R^{10} 是芳基或杂芳基时, 采用反应方案 1d 制得的基本噻唑结构, 其中 Y 是 $-NH_2$ 。将其与相应的杂芳基卤化物或芳基卤化物反应(参见 J. P. Wolfe 等, 《四面体通讯》(Tetrahedron Letters), 1997, 38, 6367; S. L. Buchwald 等, 《四面体通讯》(Tetrahedron Letters), 1997, 38, 6359; S. L. Buchwald 等, 《有机化学杂志》(J. Org. Chem.), 1997, 62, 6066; D. Ma 等, Tetrahedron Asymm., 1998) 9, 1137)。

然后将所得到的胺与相应的式

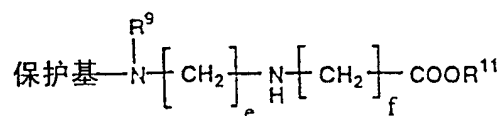


R^{11} = 烷基、芳烷基

的卤化物在亲核取代反应条件下反应。将所得到的酯在反应方案 1a 所述的碱性条件下裂解。

当 R^{10} 是酰基或磺酰基时, 采用如下方法:

当 d 是 0 时, 将下式的保护的胺

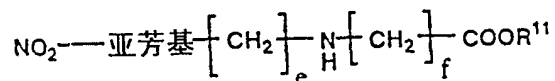


R^{11} = 烷基、芳烷基

保护基: 例如 Boc 或 Cbz

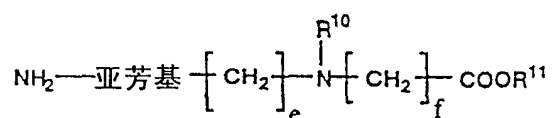
(参见例如 L. Christensen 等, 《核酸研究》(Nucleic Acids Res.), 1998, 26, 2735)在游离氮原子上用酰氯或酸酐酰化, 或用磺酰氯磺化(参见例如 I. S. Weitz 等, 《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 1997, 62, 2527 或 P. H. H. Hermkens 等, 《四面体》(Tetrahedron), 1988, 44, 1991)。将保护基裂解后, 可将形成的胺与式 X 或 XIII 的噻唑甲酸按照常规方法偶联, 在将酯功能基水解后转变成相应的式 I 衍生物。

当 d 是 1 时, 可将下式化合物



R^{11} = 烷基、芳烷基

(参见 J. Kihlberg 等, Acta Chem. Scand., Ser. B, 1983, B37, 911 和 A. G. Katopodis 等, 《生物化学》(Biochemistry), 1990, 29, 4541) 在游离的氮原子上按照上述方法酰化或磺酰化。随后将所得到的化合物还原成相应的下式的胺。



R^{10} = 酰基、磺酰基

R^{11} = 烷基、芳烷基

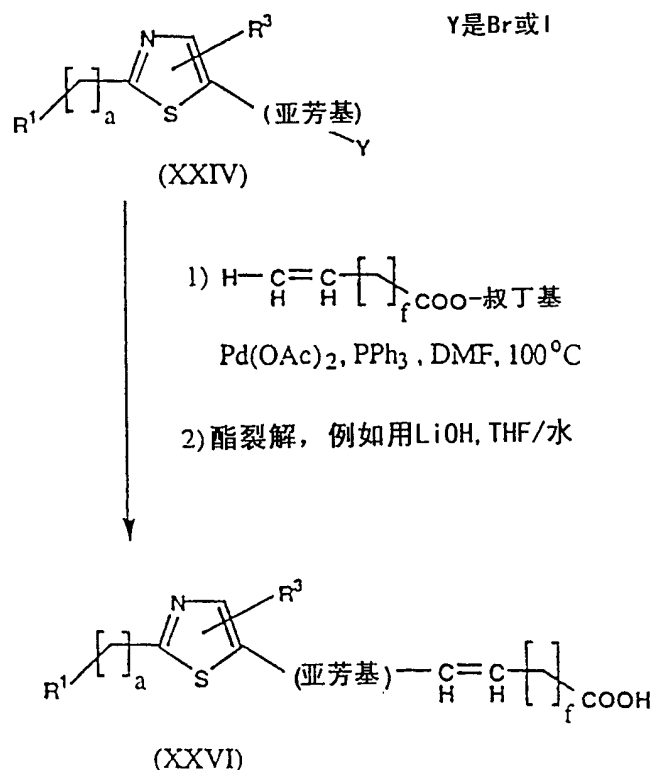
当 R^9 表示烷基或环烷基时, 将所制得的胺与相应的醛在还原胺化的条件下反应(还原胺化的方法参见, 例如当 c 等于 0, d 等于 1, e 等于 0 并且 A 是 $-\text{NR}^{10}-$ 的情况)。

相应的式 I 衍生物可以通过将这些胺与式 X 或 XIII 的噻唑甲酸衍生物偶联然后将酯功能基水解制得。

当 c 等于 0, d 等于 1, e 不是 0 并且 A 是 $-\text{NR}^{10}-$ 时, 将相当于反应方案 1d 中 Y 是 O -苄基的化合物通过氢化转变成相应的醇然后与例如甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯反应生成相应的甲磺酸酯或对甲苯磺酸酯。随后与相应的胺在亲核取代反应条件下反应。

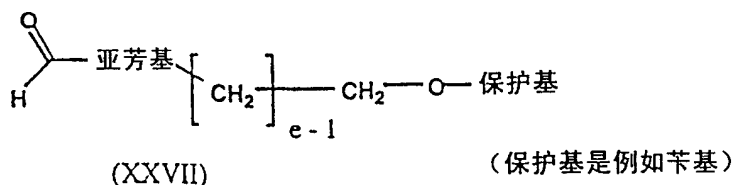
反应方案 4 中的方法用于制备式 I 的噻唑衍生物 XXVI, 其中 c 等于 0, d 等于 1, e 等于 0 并且 A 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$:

反应方案 4



将相应的噻唑-亚芳基溴化物或碘化物 XXIV 在 Heck 反应条件下、在 Pd/C 的存在下在例如 DMF 中于约 80°C 至 100°C 下与相应的烯烃反应 (参见例如 S. G. Davies 等, J. Chem. Soc. Perkin 1, 1987, 2597)。

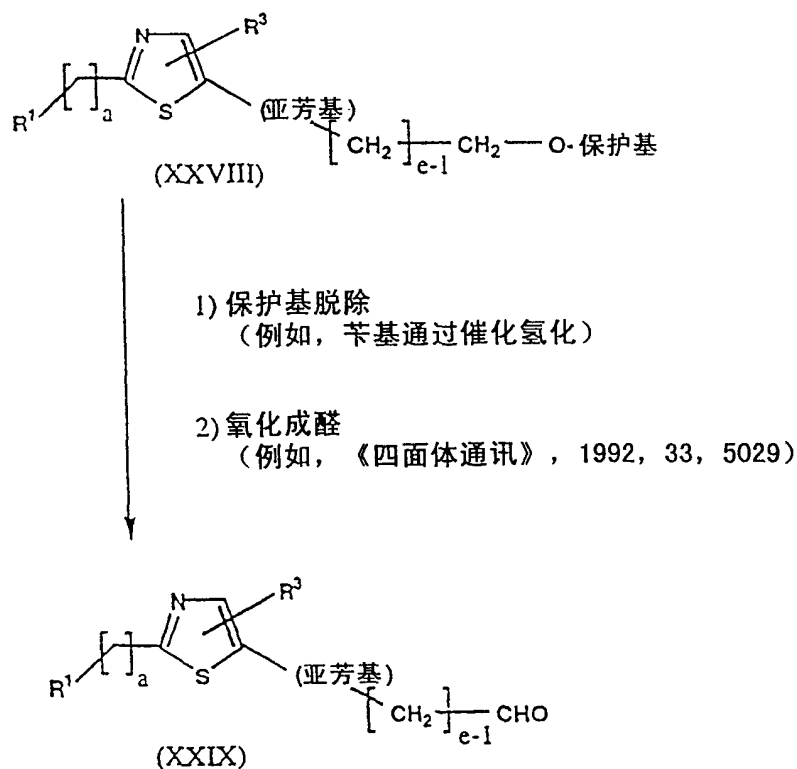
当 c 等于 0, d 等于 1, e 是 1 至 3 并且 A 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 时, 采用如下方法: 用醛 XXVII 进行反应方案 1d 的方法:



将所制得的噻唑衍生物 (XXVIII) 按照反应方案 5 进行进一步的反应。将苄基保护基通过催化氢化脱除。最后将还原得到的醇用常规条件

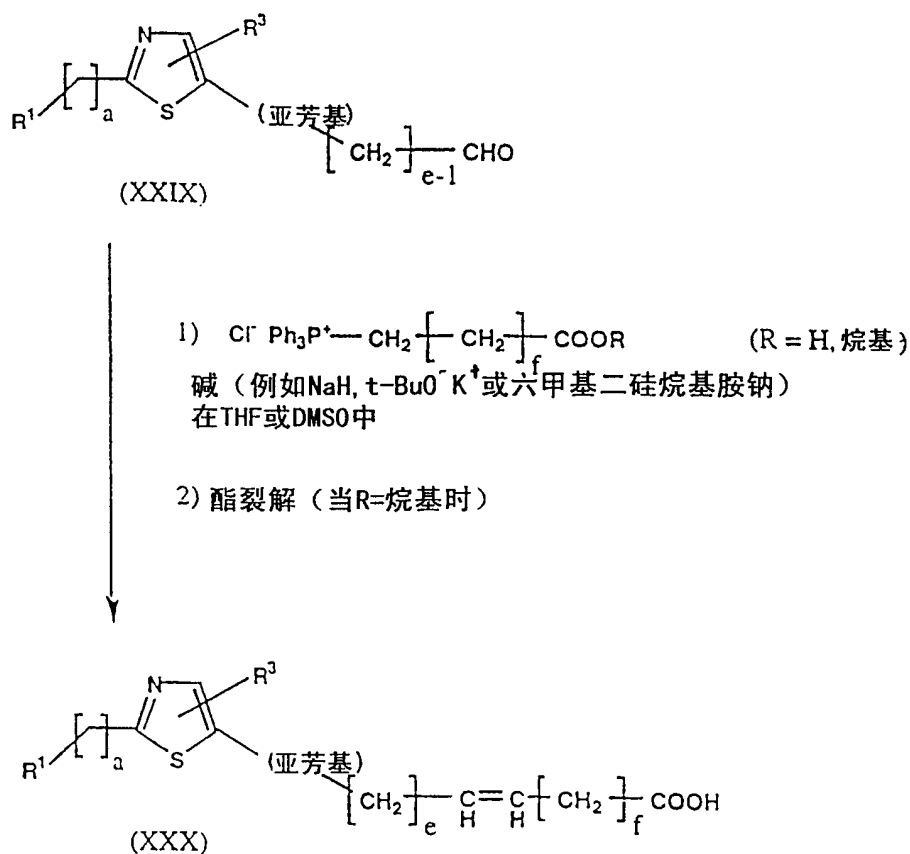
氧化成醛(例如《四面体通讯》(Tetrahedron Lett.) 1992, 33, 5029)。

反应方案 5

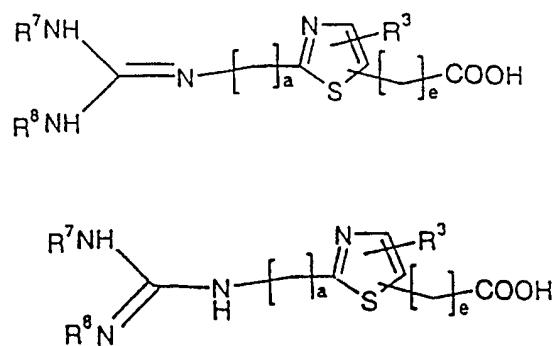


将所制得的醛 XXIX 按照反应方案 6 在 Wittig 条件下(或其改变的形式)与卤化磷反应形成双键。通过酯裂解例如 LiOH/THF/H₂O 制得所需化合物的游离酸。

反应方案 6



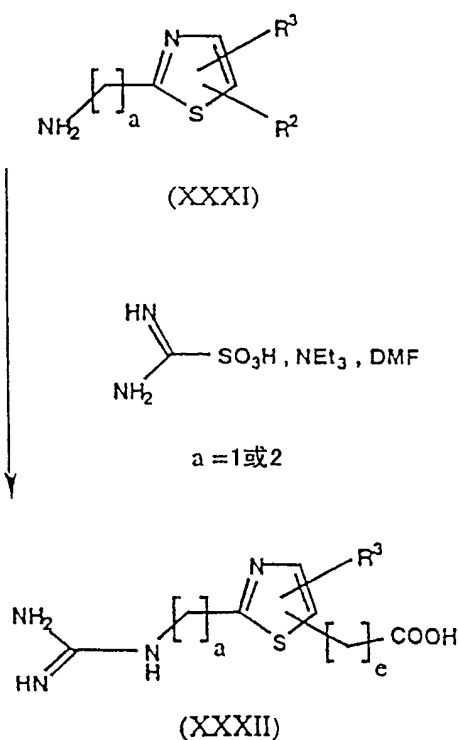
除上述方法外, 取代基 R^1 也可以在通式 I 的定义范围内变化。例如, 可以将化合物 (XIV) 的 Boc 保护基脱除以制备相应的如下结构式的化合物:



将得到的胺与相应的酰胺化试剂例如脒基磺酸反应得到相应的脒衍生物(R^7 和 R^8 是氢)。当 R^7 和 R^8 不是氢时,选择M. A. Poss等人的酰胺化方法,《四面体通讯》(Tetrahedron Letters), 1992, 33, 5933-36。

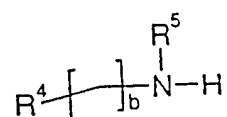
在另一种方法(反应方案7)中,可将式XXXI的噻唑衍生物脒基化(《四面体通讯》(Tet. Lett) 29, 3183-86, 1998),其中,对 R^2 和 R^3 中的酸功能基进行暂时性保护。

反应方案 7



将化合物 XXXI 与异氰酸酯反应制备相应的脒衍生物。

或者,还可以将胺 XXXI 用等摩尔量的光气在碱例如三乙胺的存在下处理,然后可以将其与下式的胺反应



当 R^6 不是氢时，在将 Boc 保护基从化合物 (XIV) 上裂解后，用相应的醛进行还原胺化从而烷基化。

XXXI 类型的化合物可以从例如化合物 XIV 通过在酸性条件例如三氟乙酸条件下除去 Boc 保护基制得。

或者，可以将所制得的胺通过用相应的醛在例如硼氢化物的存在下或通过 H_2/PdC 进行还原胺化逐步转变成相应的单烷基胺。

为了制得化合物 (XIV) 的杂芳基衍生物，在反应方案 1c 中使用在氮上被杂芳基取代的硫脲衍生物。将其与化合物 (VII) 或 (XIb) 反应。

当 a 等于 0 时，从相应的反应方案 1a、1b 和 1d 的基本噻唑化合物开始。

反应方案 2 中所用的胺 XIX 可以按照公知的方法制备。例如，当 A 是氧时可以采用如下方法。所存在的醚键可以通过将羟基功能基与相应的卤化物反应制得。与此同时，其它的活泼基团例如氨基功能基则必需用已知的保护基技术灭活。

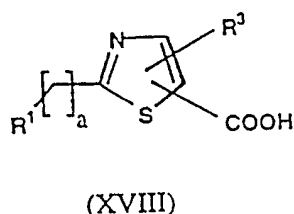
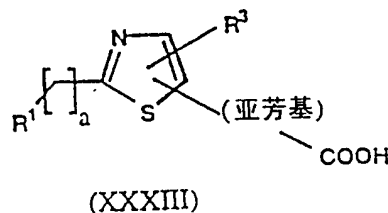
当 A 是硫时，硫醚基团可以通过例如将卤化物与相应的硫醇盐在 DMF 或 DMSO 中反应制得。所用的硫醇盐通过用碱夺取一个质子从相应的硫醇制得。在另一种方式中，所需的硫醚化合物可以通过将硫醇盐与相应的甲磺酸酯或甲苯磺酸酯反应制得。甲磺酸酯或甲苯磺酸酯可以从例如相应的醇通过与甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯反应制得。

当 A 是 $-NR^{10}-$ 时，所需的氮-碳键可以按照与前述相同的原理制得（参见 c 等于 0 并且 A 是 $-NR^{10}-$ 的情况）。

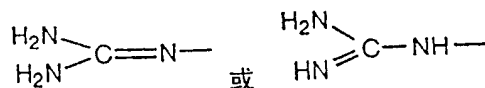
当 A 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 时，反应方案 2 中所用的胺可以按照与前述方法类似的方法制得（参见反应方案 4，反应方案 5 和反应方案 6）。例如，按照与反应方案 4 类似的方法，可将相应的氨基溴亚芳基或氨基碘亚芳基在钯催化下与相应的烯烃反应。在该情况下，氨基可以带有 BOC 保护基。或者，可以从相应的硝基溴亚芳基开始，在经过钯催化的偶联后，将其用二水合二氯化锡在乙醇中还原，还原时保留双键。同样，也可以按照与反应方案 5 类似的方法使用相应的硝基亚芳基。在氧化成醛并进行了 Wittig 反应后，可以按照以上描述用锡(II)将硝基还原成胺。

反应方案2中所需的其中d等于0的胺可以从相应的保护的氨基醇开始制备。在氧化成醛(参见反应方案5)后,通过 Wittig 反应得到所需的胺。

本发明还包括下式的中间体及其盐



其中 R^1 、 R^3 和 a 具有以上给出的含义, 当 R^1 是



时, 式 XVIII 中的 R^3 不是氢或甲基。

特别优选的中间体是:

(3-叔丁氧羰基氨基-丙氧基)-乙酸丁酯;

(3-氨基-丙氧基)-乙酸丁酯盐酸盐;

乙氧羰基甲基 5-苄氧羰基氨基-2-乙氧羰基甲氧基-苯甲酸酯;

乙氧羰基甲基 5-氨基-2-乙氧羰基甲氧基-苯甲酸酯。

本发明的另一个目的是以上描述的式(I)化合物用作治疗活性物质。

本发明还涉及以上描述的式(I)化合物用于生产预防和治疗基于粘着蛋白与玻连蛋白受体结合机能障碍的疾病用的药物。

本发明还涉及含有上述式(I)化合物以及治疗惰性载体的药物组合物。本发明还涉及上述的药物组合物,该组合物还含有一种或多种通式(I)的化合物或一种或多种选自抗凝剂、纤溶剂以及用于预防和治疗基于粘着蛋白与玻连蛋白受体结合机能障碍之疾病的药物的化合物。

本发明还涉及上述式(I)化合物在生产用于治疗或预防基于粘着蛋白与玻连蛋白受体结合机能障碍的疾病的药物中的用途。

本发明还涉及上述式(I)化合物之一在生产用于例如治疗或预防肿瘤、肿瘤转移、肿瘤生长、骨质疏松、佩吉特氏病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、血管介入术后的再狭窄、牛皮癣、关节炎、纤维变性、肾衰竭以及由病毒、细菌或真菌引起的感染的药物中的用途。

本发明还涉及可以根据上述方法之一生产的式(I)化合物。

本发明还涉及治疗和预防基于粘着蛋白与玻连蛋白受体结合机能障碍的疾病的方法,该方法包括施用有效量的式(I)化合物。

本发明还涉及治疗和预防肿瘤、肿瘤转移、肿瘤生长、骨质疏松、佩吉特氏病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、血管介入术后的再狭窄、牛皮癣、关节炎、纤维变性、肾衰竭以及由病毒、细菌或真菌引起的感染的方法,该方法包括施用有效量的上述式(I)化合物。

本发明还涉及上述的式(I)化合物用于治疗 and 预防肿瘤、肿瘤转移、肿瘤生长、骨质疏松、佩吉特氏病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、血管介入术后的再狭窄、牛皮癣、关节炎、纤维变性、肾衰竭以及由病毒、细菌或真菌引起的感染。

将式(I)化合物转变成可药用盐可以通过将所述化合物用无机酸例如氢卤酸例如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等或用有机酸例如乙酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、酒石酸、甲磺酸或对甲苯磺酸处理来完成。

也可以通过用生理学相容性的碱处理制得相应的式(I)化合物的羧酸盐。

将式(I)化合物转变成可药用酯可以通过将所述化合物通过常规方式处理或按照实施例中的描述处理来完成。

如前所述,式I化合物及其可药用盐和酯可以抑制各种粘着蛋白例

如纤维蛋白原、玻连蛋白、von Willebrand 因子、纤连蛋白、血小板反应蛋白和骨桥蛋白与各种类型的细胞表面上的玻连蛋白受体(例如 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 等)结合。因此,所述化合物可以影响细胞-细胞和细胞-基质相互作用。由于玻连蛋白受体在肿瘤细胞的扩散、血管组织的新生长、骨组织的降解、平滑肌细胞在血管壁内的移行以及病毒颗粒穿透到靶细胞内起重要作用,所述化合物可以在肿瘤、肿瘤转移、骨质疏松、佩吉特氏病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、血管介入术后的再狭窄、牛皮癣、关节炎、肾衰竭以及由病毒、细菌或真菌引起的感染的控制或预防中用作玻连蛋白受体拮抗剂。由于粘着蛋白与血小板表面上的纤维蛋白原受体($\alpha IIb\beta 3$)的结合几乎没有受到抑制,因此,用所述化合物进行治疗可以减少不利的副作用例如出血。

式(I)化合物对粘着蛋白例如纤维蛋白原与玻连蛋白受体(例如 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 等)或纤维蛋白原受体($\alpha IIb\beta 3$)结合的抑制作用可以按照 L. Alig 等描述的方法(《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 1992, 35, 4393-4407)进行测定。

具体地讲,将微量滴定板(Nunc-Immunoplate Maxisorp)的孔用玻连蛋白受体 $\alpha_v\beta_3$ (来自于人胎盘, 100 μ l/孔)在含有 150mmol/l NaCl, 1mmol/l $CaCl_2$, 1mmol/l $MgCl_2$, 0.0005% Triton X-100 和 20mmol/l Tris HCl, pH 7.4 的缓冲系统中于 4 $^{\circ}C$ 下涂覆过夜。通过与 3.5%牛血清白蛋白(BSA, 来自 Fluka)一起在 20 $^{\circ}C$ 保温至少 1 小时来阻断非特异性结合的位点。在试验开始前,将平板用 150mmol/l NaCl, 1mmol/l $CaCl_2$, 1mmol/l $MgCl_2$ 和 20mmol/l Tris HCl, pH 7.4(缓冲液 A)洗涤一次。所制得的涂覆的平板可以在 0.05% NaN_3 存在下(在缓冲液 A 中)在湿度室内于 4 $^{\circ}C$ 存放至少 2 个月而不会损失结合活性。将纤维蛋白原(IMCO, 不含纤连蛋白)在 1% BSA 的存在下在缓冲液 A 中稀释至 1.5 μ g/ml。将用受体涂覆的孔与纤维蛋白原(100 μ l/孔)一起在不含或含有浓度逐渐增加的 RGDS(作为参照物质)或待测定的化合物的条件下室温保温过夜。通过用冷的缓冲液 A 洗涤 3 次除去未结合的纤维蛋白原,用 ELISA 方法测定结合的纤维蛋白原。将兔抗人纤维蛋白原抗体

(Dakopatts, Denmark)在 0.1% BSA 的存在下在缓冲液 A 中稀释, 然后在室温下加入 1 小时, 然后与生物素化的抗兔免疫球蛋白抗体 (Amersham)一起保温 30 分钟。用冷的缓冲液 A 洗涤 3 次除去未结合的抗体。然后, 加入预先形成的链酶抗生物素蛋白-生物素化的过氧化物酶复合物 (Amersham) 30 分钟。再次用冷的缓冲液 A 洗涤 3 次。在加入过氧化物酶底物 ABTS (2, 2'-连氨基-二(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸), Boehringer Mannheim) 后, 用多通道光度计 (UVmax, Molecular Devices) 测定酶活性。将总结合活性 (不含试验物质) 与非特异性结合活性 (存在 100 μ M RGDS) 之间的差异作为特异性结合活性。将抑制特异性结合活性达 50% 时所需的试验物质浓度定义为 IC₅₀。

试验中所用的受体 $\alpha_v\beta_3$ 的分离可以按照如下描述进行: 将切除后的人胎盘立即在-80℃下保存。为了提取受体, 将胎盘轻度解冻并用解剖刀切成窄条。将切片用缓冲液 150mmol/l NaCl, 1mmol/l CaCl₂, 1mmol/l MgCl₂ 和 20mmol/l Tris HCl (pH 7.4) 洗涤两次。用缓冲液 1% Triton X-100, 150mmol/l NaCl, 1mmol/l CaCl₂, 1mmol/l MgCl₂, 20mmol/l Tris HCl, 0.02% NaN₃, 0.5mmol/l 苯基甲磺酰氟, 1mmol/l 亮抑蛋白酶肽和 2mmol/l N-乙基马来酰亚胺 (pH 7.4) 在室温下提取蛋白 1 小时然后用无菌纱布过滤。将滤液在 4℃ 下于 30000g 离心 30 分钟。用伴刀豆球蛋白 A-琼脂糖 4B 柱首先分离出糖蛋白。将结合在柱子上的蛋白洗脱然后加到 Aeg-RGDS 柱上。在反复洗涤后, 将结合的玻连蛋白受体用 3mmol/l RGDS 在缓冲液 0.1% Triton X-100, 150mmol/l NaCl, 20mmol/l Tris HCl, 1mmol/l CaCl₂, 1mmol/l MgCl₂, 0.05% NaN₃ (pH 7.0) 中的溶液洗脱。

使用代表性的式 I 化合物作为试验化合物在上述试验中得到的结果列于下表中。

表 1

物质	VNR IC ₅₀ [nM]
(4-{[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-乙酸	0.2

- 5- {[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基]-氨基}-2-羧基甲氧基-苯甲酸 1.3
- (4-((2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基)-氨基)-苯氧基)-乙酸 1.0

优选的化合物具有低于 100nM 的 IC_{50} 值；特别优选的化合物具有低于 10nM 的值。极为优选的化合物具有低于 2nM 的 IC_{50} 值。

式 I 化合物及其可药用盐和酯可用作药物(例如以药物制剂的形式)。药物制剂可以内部给药如口服给药(例如以片剂、包衣片、锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂的形式)、鼻给药(例如以鼻喷雾剂的形式)或直肠给药(例如以栓剂的形式)。但也可以进行胃肠外给药例如肌肉内或静脉内给药(例如以注射液的形式)。

式 I 化合物及其可药用盐和酯可以用生产片剂、包衣片、锭剂和硬明胶胶囊所用的药物惰性的无机或有机辅料进行加工。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等可用作例如片剂、锭剂和硬明胶胶囊的辅料。

用于软明胶胶囊的适宜辅料是，例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

用于生产溶液剂和糖浆的适宜辅料是，例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

用于注射液的适宜辅料是，例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

用于栓剂的适宜辅料是，例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

此外，药物制剂还可以含有防腐剂、增溶剂、增粘剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧剂。它们还可以含有其它有治疗价值的物质。

根据本发明，式 I 化合物及其盐和酯可用作玻连蛋白受体拮抗剂，特别是用于治疗或预防肿瘤、肿瘤转移、肿瘤生长、骨质疏松、佩吉特氏病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、血管介入术后的再狭窄、牛皮癣、关节炎、纤维变性、肾衰竭以及由病毒、细菌或真菌引起的感染。剂量

可以在宽的范围内变化,当然,在各个具体的病例中应与个体的需要相适应。对于口服给药,适宜的每日剂量通常为约 0.1mg 至 20mg/kg 体重,优选约 0.5mg 至约 4mg/kg 体重(例如约 300mg 每人),该剂量优选分成 1-3 个由例如相同的量组成的单独剂量。可以理解,当证实需要时,可以超出以上给出的上限。

通过实施例对本发明进行描述,但这些实施例并不限定本发明。

实施例 1

将 175mg 2-胍基-4-甲基-噻唑-5-甲酸、2.6ml DMF、0.29ml N-MM 和 332 mg HBTU 在室温下搅拌 1 小时,用 197mg (3-氨基-丙氧基)-乙酸丁酯盐酸盐处理然后继续在室温下搅拌 18 小时。为了进行处理,将混合物用乙酸乙酯稀释,用稀碳酸钠溶液、稀氯化钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤,干燥然后真空蒸发。用二氯甲烷-乙醇进行硅胶色谱得到 162mg {3-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)氨基]-丙氧基}-乙酸丁酯, MS: 372 (M+H)⁺。

(3-氨基-丙氧基)-乙酸丁酯盐酸盐的制备如下:

a) 将 2-氨基-乙氧基乙酸丁酯用 Pd/C 在乙酸中氢化然后在叔丁醇和三乙胺中与二碳酸二叔丁酯反应得到 (3-叔丁氧羰基氨基-丙氧基)-乙酸丁酯并通过色谱纯化;

MS: 290 (M+H)⁺。

b) 通过用 4N HCl 在乙酸乙酯中处理得到 (3-氨基-丙氧基)-乙酸丁酯盐酸盐, m. p. 36-36°C, MS: 190 (M+H)⁺。

实施例 2

将 151mg {3-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)-氨基]-丙氧基}-乙酸丁酯在 3ml 25%盐酸中搅拌 5 小时。将反应混合物真空蒸发至干并将残余物从乙酸中冷冻干燥。由此得到 144mg [3-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)-氨基]-丙氧基]-乙酸盐酸盐(1:1), m. p. 48-51°C, MS: 316 (M+H)⁺。

实施例 3

将 400mg 2-胍基-4-甲基-噻唑-5-甲酸、463mg 4-氨基-苯氧基乙酸乙酯盐酸盐、6ml DMF、0.67ml N-MM 和 759mg HBTU 室温搅拌 22 小时。按照实施例 1 的描述进行处理和纯化。用 MeCN 结晶得到 368mg {4-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基}-乙酸乙酯, m. p. 223°C, MS: 378 (M+H)⁺。

实施例 4

将 330mg {4-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基}-乙酸乙酯在 6ml 25%盐酸中室温搅拌 11 小时。将反应混合物真空蒸发至干并将残余物在乙腈中研制。由此得到 293mg [4-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基]-乙酸盐盐酸盐(1:1), m. p. 273°C, MS: 350 (M+H)⁺。

实施例 5

将 2-胍基-4-甲基-噻唑-5-甲酸按照与实施例 3 相同的方式与 (3-氨基-苯氧基)-乙酸叔丁酯反应。用二氯甲烷-乙酸乙酯和二氯甲烷-乙醇进行硅胶色谱得到 176mg {3-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基}-乙酸叔丁酯, m. p. 204°C, MS: 406 (M+H)⁺。

实施例 6

将 142mg {3-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基}-乙酸叔丁酯在 1.1ml 二氯甲烷和 1.1 ml TFA 中室温搅拌 2 小时。将反应混合物真空蒸发, 将残余物加入水中并将溶液蒸发至干。将固体悬浮在水中, 用 1N 氨水在搅拌下调至 pH 8, 抽滤, 用水洗涤然后干燥。得到 101mg [3-[(2-胍基-4-甲基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基]-乙酸, m. p. 284°C, MS: 350 (M+H)⁺。

实施例 7

按照与实施例 3 所述相同的方式, 从 2-胍基-噻唑-4-甲酸和 4-氨基-苯氧基乙酸乙酯盐酸盐制得 {4-[(2-胍基-噻唑-4-羧基)-氨基]-苯氧基}-乙酸乙酯, m. p. 206℃, MS: 364 (M+H)⁺.

实施例 8

将 227mg {4-[(2-胍基-噻唑-4-羧基)-氨基]-苯氧基}-乙酸乙酯在 25%盐酸中室温搅拌 3 天。抽滤出沉淀, 用水洗涤, 在甲醇中研制, 抽滤然后干燥。得到 165mg [4-[(2-胍基-噻唑-4-羧基)-氨基]-苯氧基]-乙酸盐酸盐(1:1); m. p. 278℃, MS: 336 (M+H)⁺.

实施例 9

按照与实施例 3 所述相同的方式并用甲醇结晶, 从 2-胍基-噻唑-5-甲酸和 4-氨基-苯氧基乙酸乙酯盐酸盐制得 {4-[(2-胍基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基}-乙酸乙酯, m. p. 218℃, MS: 364 (M+H)⁺.

实施例 10

将 239mg {4-[(2-胍基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基}-乙酸乙酯在 4.8ml 25%盐酸中搅拌 27 小时。抽滤出沉淀, 用水洗涤然后干燥。得到 222mg [4-[(2-胍基-噻唑-5-羧基)-氨基]-苯氧基]-乙酸盐酸盐(1:1), m. p. 336℃, MS: 364 (M+H)⁺.

实施例 11

将 419mg 2-(3-苄基-胍基)-噻唑-4-甲酸、265mg CDMT、4.5ml THF 和 0.18ml N-MM 室温搅拌 4.5 小时。加入 350mg 4-氨基-苯氧基乙酸乙酯盐酸盐和 0.18ml N-MM 后, 将混合物继续在室温下搅拌 20 小时。为了进行处理, 将混合物用乙酸乙酯稀释并依次用稀盐酸、水、稀碳酸钠溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥然后真空蒸发。用二氯甲烷-乙醇 99:1 进行硅胶色谱, 并用乙醚结晶得到 350mg

(4-{{2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基}-氨基}-苯氧基)-乙酸乙酯, m. p. 173°C, MS: 455 (M+H)⁺.

实施例 12

将 243mg (4-{{2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基}-氨基}-苯氧基)-乙酸乙酯在 4.3ml 乙醇和 0.8ml 1N NaOH 中室温搅拌 4.5 小时。为了进行处理, 将混合物在搅拌下加入乙酸乙酯/稀盐酸中, 分出有机相, 用水和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥然后真空蒸发。用乙醚结晶得到 208mg [4-{{2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基}-氨基}-苯氧基]-乙酸, m. p. 208°C, MS: 427 (M+H)⁺.

实施例 13

按照与实施例 11 类似的方法, 从 2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-甲酸和 (4-氨基-2-甲氧基-苯氧基)-乙酸乙酯制得 (4-{{2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基}-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-乙酸乙酯, m. p. 197-198°C, MS: 485 (M+H)⁺.

实施例 14

采用与实施例 12 所述类似的方式并用乙腈结晶, 从 (4-{{2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基}-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-乙酸乙酯制得 (4-{{2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基}-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-乙酸, m. p. 210°C, MS: 457 (M+H)⁺.

实施例 15

按照与实施例 11 类似的方法, 从 2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-甲酸和乙氧羰基甲基 5-氨基-2-乙氧羰基甲氧基-苯甲酸酯制得乙氧羰基甲基 5-{{2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基}-氨基}-2-乙氧羰基甲氧基-苯甲酸酯, m. p. 125-127°C (乙酸乙酯结晶), MS: 585 (M+H)⁺.

原料可以按照如下方法制备:

- a) 将 5-苄氧羰基氨基-2-羟基-苯甲酸在回流下在丙酮中与溴乙酸乙酯在碳酸钾的存在下反应得到乙氧羰基甲基 5-苄氧羰基氨基-2-乙氧羰基甲氧基-苯甲酸酯, m. p. 77-78°C, MS: 460 (M+H)⁺。
- b) 通过用 Pd/C 在乙醇中催化氢化由上述化合物制得乙氧羰基甲基 5-氨基-2-乙氧羰基甲氧基-苯甲酸酯, MS: 326 (M+H)⁺。

实施例 16

将 378mg 乙氧羰基甲基 5-[[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羰基]-氨基]-2-乙氧羰基甲氧基-苯甲酸酯、6.5ml 乙醇和 1.29ml 2N 氢氧化钠溶液室温搅拌 5 小时。加入 3ml 乙酸和 2 ml 水后, 将混合物升温直至得到均匀的溶液。冷却后, 抽滤出沉淀, 用乙酸-水 1:1 洗涤然后干燥。得到 290mg 5-[[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羰基]-氨基]-2-羧基甲氧基-苯甲酸, m. p. 219°C, MS: 471 (M+H)⁺。

实施例 17

将 2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-甲酸和 (E)-3-(4-氨基-苯基)-丙烯酸乙酯按照与实施例 11 类似的方法偶联。用二氯甲烷-乙醇 98:2 进行硅胶色谱并用乙醚结晶后得到 (E)-3-[4-[[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羰基]-氨基]-苯基]-丙烯酸乙酯, m. p. 207°C, MS: 451 (M+H)⁺。

实施例 18

将 235mg (E)-3-[4-[[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羰基]-氨基]-苯基]-丙烯酸乙酯、4.7ml 乙醇和 1ml 2N NaOH 室温搅拌 6 小时。将反应混合物用 4.7ml 水稀释并用 2ml 1N 盐酸调至 pH 2。抽滤出沉淀, 用水洗涤, 在乙醇中研制, 抽滤然后干燥。得到 164mg (E)-3-[4-[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羰基]-氨基]-苯基]-丙烯酸, m. p. 264°C, MS: 423 (M+H)⁺。

实施例 19

将 1.1g (4mmol) 2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-甲酸、1.05g (4mmol) [(4-氨基-苄基)-苄基-氨基]-乙酸甲酯、1.7g (4.4mmol) HTBU 和 0.6ml (6mmol) NMM 在 50ml DMF 中的溶液室温搅拌过夜。经常规的处理以及随后的色谱分离(硅胶, 二氯甲烷/甲醇 30:1)后, 得到 1.2g 无定形粉末状的 [4-{[2-(3-苄基-脲基)-噻唑-4-羧基]-氨基}-苄基)-苄基-氨基]-乙酸甲酯。MS: 516 (M+1)。

原料可以按照如下描述制备:

- a) 将 4-硝基-二苯基胺(Aldrich)与溴乙酸甲酯在碳酸钾的存在下在 DMF 中于 70℃ 下反应得到 [(4-硝基-苄基)-苄基-氨基]-乙酸甲酯(棕色油)。MS: 287 (M+1)。
- b) 将 [(4-硝基-苄基)-苄基-氨基]-乙酸甲酯在甲醇中在钨/碳(10%)的存在下催化氢化, 在过滤并除去溶剂后得到棕色油状的 [(4-氨基-苄基)-苄基-氨基]-乙酸甲酯。MS: 256 (M⁺)。

实施例 A

可将式 I 化合物以已知的方式用作活性成分来生产如下组成的片剂:

	<u>每片</u>
活性成分	200 mg
微晶纤维素	155mg
玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟丙甲基纤维素	<u>20 mg</u>
	425 mg

实施例 B

可将式 I 化合物以已知的方式用作活性成分来生产如下组成的胶囊:

每粒胶囊

活性成分	100.0mg
玉米淀粉	20.0mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5mg
硬脂酸镁	<u>0.5mg</u>
	220.0 mg

常用缩写列表

AcOEt	乙基乙酸
AcOH	乙酸
Aeg-RGDS	氨基乙基甘氨酸-Arg-Gly-Asp-Ser-OH
Boc	叔丁氧羰基
BOP	(苯并三唑-1-基氧基)-三-(二甲基氨基)-磷六氟磷酸盐
BSA	牛血清白蛋白
Cbz	苄氧羰基
CDMT	2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪
DMF	二甲基甲酰胺
EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基-碳二亚胺盐酸盐
EI	电子碰撞
ELISA	酶联免疫吸附测定
EtOH	乙醇
FAB	快原子轰击
HBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铍六氟磷酸盐
ISP	离子喷雾(正电荷离子)
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MS	质谱
NMM	N-甲基吗啉
RGDS	H-Arg-Gly-Asp-Ser-OH
RP	反相
RT	室温
m. p.	熔点
t-BuOH	叔丁醇

TFA

三氟乙酸

THF

四氢呋喃