(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109476632 A
(43)申请公布日 2019.03.15

(21)申请号 201780042122.9

(22)申请日 2017.07.05

(30)优先权数据
62/358,330 2016.07.05 US
62/374,234 2016.08.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.01.04

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/040657 2017.07.05

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/009501 EN 2018.01.11

(71)申请人 洛克菲勒大学
地址 美国纽约
申请人 西奈山伊坎医学院

(72)发明人 巴里·S·科勒 玛塔·菲利左拉 迈克尔·安德鲁·福利

(74)专利代理机构 上海晨皓知识产权代理事务所(普通合伙) 31260
代理人 成丽杰

(51)Int.Cl.
C07D 401/12(2006.01)
A61K 31/4375(2006.01)

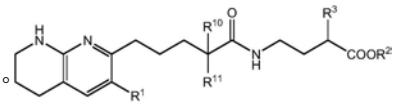
权利要求书4页 说明书41页

(54)发明名称

四氢萘啶戊酰胺整联蛋白拮抗剂

(57)摘要

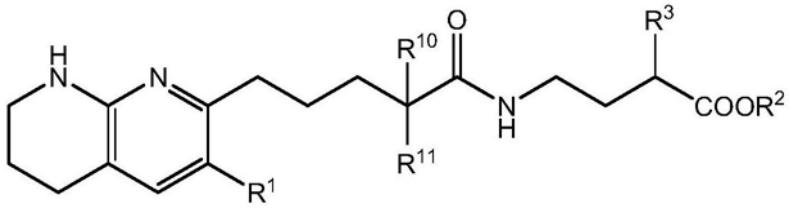
本发明公开了2-取代-4-(5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰胺基)丁酸。这些化合物选择性抑制αVβ3而不激活αVβ3受体。它们可用于治疗骨质疏松症,急性骨髓性白血病,镰状细胞病,局灶性节段性肾小球硬化,纤维化,主动脉瓣狭窄伴威廉姆斯综合征,表达αVβ3的肿瘤,肿瘤转移,骨吸收,T细胞淋巴瘤,视网膜疾病,年龄相关黄斑变性,糖尿病性视网膜炎和单纯疱疹病毒感染。它们也可用于抑制肿瘤血管生成。



I

CN 109476632 A

1.下式的化合物：



其中，

R^1是氢或(C_1-C_6)烃基；

R^2是氢或(C_1-C_6)烃基；

R^3选自$-NHC(=O)R^4$，$-NHC(=O)NHR^5$，$-NHC(=O)OR^5$，$-NHSO_2R^6$，$-NHR^7$，芳基和杂环基；所述芳基或杂环基任选地被1-3个取代基取代，所述取代基独立地选自(C_1-C_{10})烃基，卤素，(C_1-C_6)卤代烷基，(C_1-C_6)酰基，羟基(C_1-C_6)低级烷基，苯磺酰基，羟基，卤代(C_1-C_6)烷氧基，(C_1-C_6)氧杂烷基，羧基，(C_1-C_6)烷氧基羰基，甲酰胺基，氰基，乙酰氧基，硝基，氨基，(C_1-C_6)烷基氨基，二(C_1-C_6)烷基氨基，(C_1-C_6)烷基硫基，(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基，(C_1-C_6)烷基亚磺酰基，(C_1-C_6)烷基磺酰基，杂环基和(C_1-C_{10})烃氧基；

R^4选自

(a)任选被1-3个取代基取代的杂环基，所述取代基独立地选自(C_1-C_{10})烃基，卤素，(C_1-C_6)卤代烷基，(C_1-C_6)酰基，羟基(C_1-C_6)低级烷基，苯磺酰基，羟基，卤代(C_1-C_6)烷氧基，(C_1-C_6)氧杂烷基，羧基，(C_1-C_6)烷氧基羰基，甲酰胺基，氰基，乙酰氧基，硝基，氨基，(C_1-C_6)烷基氨基，二(C_1-C_6)烷基氨基，(C_1-C_6)烷基硫基，(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基，(C_1-C_6)烷基亚磺酰基，(C_1-C_6)烷基磺酰基，杂环基和(C_1-C_{10})烃氧基；

(b)(C_1-C_{10})烃基；

(c)被1-3个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自(C_1-C_{10})烃基，卤素，(C_1-C_6)卤代烷基，(C_1-C_6)酰基，羟基(C_1-C_6)低级烷基，苯磺酰基，羟基，卤代(C_1-C_6)烷氧基，(C_1-C_6)氧杂烷基，羧基，(C_1-C_6)烷氧基羰基，甲酰胺基，氰基，乙酰氧基，硝基，氨基，(C_1-C_6)烷基氨基，二(C_1-C_6)烷基氨基，(C_1-C_6)烷基硫基，(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基，(C_1-C_6)烷基亚磺酰基，(C_1-C_6)烷基磺酰基，杂环基和(C_1-C_{10})烃氧基；

(d)羟基(C_1-C_{10})烷基；

(e)(C_1-C_{10})氧杂烷基；

R^5选自(C_1-C_{10})烃基，(C_1-C_6)氧杂烷基，(C_1-C_{10})氟代烃基，芳基，杂芳基和苄基；所述芳基，杂芳基或苄基任选被1-3个取代基取代，所述取代基独立地选自(C_1-C_{10})烃基，卤素，(C_1-C_6)卤代烷基，(C_1-C_6)酰基，羟基(C_1-C_6)低级烷基，苯磺酰基，羟基，卤代(C_1-C_6)烷氧基，(C_1-C_6)氧杂烷基，羧基，(C_1-C_6)烷氧基羰基，甲酰胺基，氰基，乙酰氧基，硝基，氨基，(C_1-C_6)烷基氨基，二(C_1-C_6)烷基氨基，(C_1-C_6)烷基硫基，(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基，(C_1-C_6)烷基亚磺酰基，(C_1-C_6)烷基磺酰基，杂环基和(C_1-C_{10})烃氧基；

R^6选自(C_1-C_{10})烃基，氧杂(C_1-C_{10})烃基，(C_1-C_{10})氧杂烷基，杂芳基和芳基；所述芳基或杂芳基任选被1-3个取代基取代，所述取代基独立地选自(C_1-C_{10})烃基，卤素，(C_1-C_6)卤代烷基，(C_1-C_6)酰基，羟基(C_1-C_6)低级烷基，苯磺酰基，羟基，卤代(C_1-C_6)烷氧基，(C_1-C_6)氧杂烷基，羧基，(C_1-C_6)烷氧基羰基，甲酰胺基，氰基，乙酰氧基，硝基，氨基，(C_1-C_6)烷基氨基，二

(C_1-C_6)烷基氨基，(C_1-C_6)烷基硫基，(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基，(C_1-C_6)烷基亚磺酰基，(C_1-C_6)烷基磺酰基，杂环基和(C_1-C_{10})烃氧基；

R^7选自杂芳基和芳基；所述芳基或杂芳基任选被1-3个取代基取代，所述取代基独立地选自(C_1-C_{10})烃基，卤素，(C_1-C_6)卤代烷基，(C_1-C_6)酰基，羟基(C_1-C_6)低级烷基，苯磺酰基，羟基，卤代(C_1-C_6)烷氧基，(C_1-C_6)氧杂烷基，羧基，(C_1-C_6)烷氧基羰基，甲酰胺基，氰基，乙酰氧基，硝基，氨基，(C_1-C_6)烷基氨基，二(C_1-C_6)烷基氨基，(C_1-C_6)烷基硫基，(C_1-C_6)烷基磺酰氨基，(C_1-C_6)烷基亚磺酰基，(C_1-C_6)烷基磺酰基，杂环基和(C_1-C_{10})烃氧基，以及

R^{10}和R^{11}独立地选自氢和氟。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中

R^3选自$-NHC(=O)R^4$，$-NHC(=O)NHR^5$，$-NHC(=O)OR^5$，$-NHSO_2R^6$，$-NHR^7$，任选被(C_1-C_{10})烃基或(C_1-C_{10})烃氧基取代的苯基和杂环基；

R^4选自

(a)任选被(C_1-C_6)烃基或(C_1-C_6)烃氧基取代的杂环基；

(b)(C_1-C_{10})烃基；

(c)苯氧基苯基；

(d)羟基(C_1-C_6)烷基；和

(e)(C_1-C_6)氧杂烷基；

R^5选自(C_1-C_{10})烃基，(C_1-C_6)氧杂烷基，(C_1-C_{10})氟代烃基和甲氧基苄基；

R^6选自(C_1-C_{10})烃基，吡啶基，苯氧基苯基，(C_1-C_6)氧杂烷基和樟脑基；和

R^7是任选被(C_1-C_6)烃基或(C_1-C_6)烃氧基取代的杂环基。

3.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3是$-NHC(=O)R^4$，并且R^4选自2-甲氧基乙基，羟基(C_1-C_6)烷基，苯基，杂芳基和萘基，所述苯基，杂芳基或萘基任选地被一个或两个(C_1-C_4)烃基，甲氧基或苯基取代基取代。

4.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3是$-NHC(=O)NHR^5$，并且R^5选自(C_1-C_6)烃基；(C_1-C_6)氧杂烷基和芳基。

5.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3是$-NHC(=O)OR^5$，并且R^5选自苄基，(C_1-C_6)烃基，甲氧基苄基，苯乙基，氟代(C_1-C_{10})烃基和氟代苄基。

6.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3是$-NHSO_2R^6$，并且R^6选自苄基，(C_1-C_6)烃基，苯乙基，2-甲氧基乙基，杂芳基，萘基，樟脑基和被苯氧基或甲基取代的苯基。

7.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3是$-NHR^7$，并且R^7是任选被(C_1-C_6)烃基取代的杂芳基。

8.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3选自杂芳基或芳基，所述杂芳基或芳基任选地被(C_1-C_6)烃基或苯氧基取代。

9.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3是$-NHC(=O)R^4$，并且R^4选自苯基，4-吡啶基，3-吡啶基，2-吡啶基，1-萘基，2-萘基，2-甲氧基乙基，羟甲基，2,6-二甲基苯基，6-甲氧基吡啶-2-基，5-苯基噻唑-2-基，1-(环丙基甲基)苯并咪唑-2-基，苯并噁唑-2-基和苯并噻唑-2-基。

10.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3是$-NHC(=O)OR^5$，并且R^5选自乙基，2-甲氧基乙基和1-萘基。

11.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3是-NHC(=O)OR^5，并且R^5选自苄基，甲基，异丙基，异丁基，对甲氧基苄基，邻甲氧基苄基，苯乙基，五氟丙基，(4,4-二氟环己基)甲基，邻氟苄基，间氟苄基，对氟苄基和3,4-二氟苄基。

12.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3是-NHSO_2R^6，并且R^6选自对甲苯基，苄基，异丁基，苯乙基，2-甲氧基乙基，3-吡啶基，2-萘基，1-萘基，3-苯氧基苯基，2,4,6-三甲基苯基和樟脑基。

13.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3是-NHR^7，R^7选自苯并噁唑-2-基，苯并噻唑-2-基和5-苯基嘧啶-2-基。

14.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3选自苯基，4-苯基-1,2,3-三唑-1-基，4-异丁基-1,2,3-三唑-1-基，3-苯基-1,2,4-三唑-1-基，6-甲氧基吡啶-3-基，6-苯氧基吡啶-3-基和喹啉-3-基。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物，其中R^1是氢。

16.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物，其中R^1是环丙基。

17.根据权利要求15所述的化合物，其中R^2是氢。

18.根据权利要求15所述的化合物，其中R^2是甲基。

19.根据权利要求16所述的化合物，其中R^2是氢。

20.根据权利要求16所述的化合物，其中R^2是甲基。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物，其中R^{10}和R^{11}均为氢。

22.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物，其特征在于，R^{10}和R^{11}中的一个或两个是氟。

23.一种药物组合物，包括药学上可接受的载体和根据权利要求1至20中任一项所述的化合物。

24.一种抑制受试者中αVβ3的方法，包括给予所述受试者抑制量的权利要求1至20中任一项所述的化合物。

25.一种选择性抑制αVβ3而不激活αVβ3受体的方法，所述方法包括使抑制量的权利要求1至20中任一项所述的化合物与αVβ3接触。

26.根据权利要求21的体内方法。

27.根据权利要求21的体外方法。

28.一种治疗患者急性骨髓性白血病的方法，所述方法包括给予所述患者治疗有效量的权利要求1至20中任一项所述的化合物。

29.一种治疗患者镰状细胞病的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要求1至20中任一项所述的化合物。

30.一种治疗患者局灶性节段性肾小球硬化的方法，所述方法包括给予所述患者治疗有效量的权利要求1至20中任一项所述的化合物。

31.一种抑制患者肿瘤血管生成的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要求1至20中任一项所述的化合物。

32.一种治疗患者纤维化的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要求1至20中任一项所述的化合物。

33.一种治疗患者骨吸收的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要

求1至20中任一项所述的化合物。

34.一种治疗患者的主动脉瓣狭窄伴威廉姆斯综合征的方法，所述方法包括给予所述患者治疗有效量的权利要求1至20中任一项所述的化合物。

35.一种治疗患者中表达αVβ3的肿瘤的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要求1至20中任一项所述的化合物。

36.一种治疗患者肿瘤转移的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要求1至20中任一项所述的化合物。

37.一种治疗患者单纯疱疹病毒感染的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要求1至20中任一项所述的化合物。

38.一种治疗视网膜疾病的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要求1至20中任一项所述的化合物。

39.根据权利要求36所述的方法，其特征在于，所述视网膜疾病是年龄相关性黄斑变性或糖尿病性黄斑水肿。

40.一种治疗骨质疏松症的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要求1至20中任一项所述的化合物。

41.一种治疗糖尿病性视网膜炎的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要求1至20中任一项所述的化合物。

42.一种治疗T细胞淋巴瘤的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要求1至20中任一项所述的化合物。

四氢萘啶戊酰胺整联蛋白拮抗剂

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2017年7月5日提交的美国临时申请62/358,330和于2017年8月12日提交的美国临时申请62/374,234的优先权。两者均通过援引全部并入本文。

政府权利声明

[0002] 本发明是在政府的支持下,由国家心脏、肺和血液研究所,国立卫生研究院授予的资助HL-19278下完成的。政府拥有本发明的某些权利。

技术领域

[0003] 本发明涉及选择性拮抗整联蛋白αVβ3的5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰胺衍生物。这些化合物可用于治疗例如急性骨髓性白血病的疾病和病症。

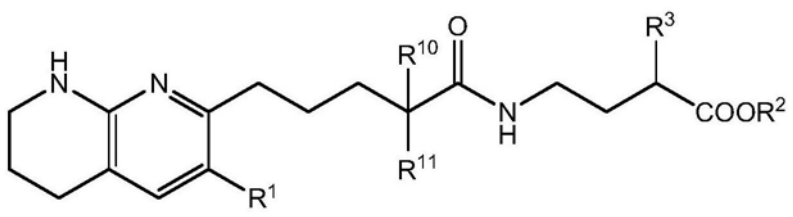
背景技术

[0004] 整联蛋白aVβ3在许多组织上广泛表达并且已经涉及包括肾病、血液病、肿瘤、骨和纤维化疾病的许多病症的发病机理。已经在多个配体中发现基于Arg-Gly-Asp(RGD)序列研发的aVβ3的小分子拮抗剂,但是没有一种被批准用于临床使用。对allbβ3受体的RGD类拮抗剂,其共享相同的β亚族和同源α亚族,通过将其诱导为高亲和力配体结合状态而适得其反激活受体。迄今为止临床使用的αVβ3和αIIbβ3的小分子拮抗剂模拟RGD细胞识别序列。αIIbβ3拮抗剂中的Asp羧基与β3金属离子依赖性结合位点(MIDAS)Mg^{2+}和附近的骨架氮的相互作用通过触发关键β3环的构象变化和稳定高亲和力配体结合状态而适得其反激活αIIbβ3。这种激活导致受体的主要构象变化(延伸(extension)和摆出(swing-out)),这可以通过生物物理研究(例如斯托克斯半径,动态光散射和电子显微镜)来检测。激活导致受体的功能性引发使得当通过固定和洗涤除去药剂时它自发地结合配体。在一些病理状态中,这种激活限制了药剂的潜在治疗功效,因为当血浆水平下降时它们可以作为部分激动剂起作用,从而使受体处于高亲和力配体结合状态。这种激活可能限制迄今报道的allbβ3和aVβ3试剂的功效。不激活受体的小分子aVβ3拮抗剂将是有利的。

发明内容

[0005] 现已发现5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰胺衍生物可拮抗整联蛋白αVβ3a而不激活受体。

[0006] 在一个方面,本发明涉及式I的化合物



I

其中，

R^1是氢或(C_1-C_6)烃基；

R^2是氢或(C_1-C_6)烃基；

R^3选自$-NHC(=O)R^4$，$-NHC(=O)NHR^5$，$-NHC(=O)OR^5$，$-NHSO_2R^6$，$-NHR^7$，芳基和杂环基；所述芳基或杂环基任选被1-3个取代基取代，所述取代基独立地选自(C_1-C_{10})烃基，卤素，(C_1-C_6)卤代烷基，(C_1-C_6)酰基，羟基(C_1-C_6)低级烷基，苯磺酰基，羟基，卤代(C_1-C_6)烷氧基，(C_1-C_6)氧杂烷基，羧基，(C_1-C_6)烷氧基羰基，甲酰胺基，氰基，乙酰氧基，硝基，氨基，(C_1-C_6)烷基氨基，二(C_1-C_6)烷基氨基，(C_1-C_6)烷基硫基，(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基，(C_1-C_6)烷基亚磺酰基，(C_1-C_6)烷基磺酰基，杂环基和(C_1-C_{10})烃氧基；

R^4选自

(a)任选被1-3个取代基取代的杂环基，所述取代基独立地选自(C_1-C_{10})烃基，卤素，(C_1-C_6)卤代烷基，(C_1-C_6)酰基，羟基(C_1-C_6)低级烷基，苯磺酰基，羟基，卤代(C_1-C_6)烷氧基，(C_1-C_6)氧杂烷基，羧基，(C_1-C_6)烷氧基羰基，甲酰胺基，氰基，乙酰氧基，硝基，氨基，(C_1-C_6)烷基氨基，二(C_1-C_6)烷基氨基，(C_1-C_6)烷基硫基，(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基，(C_1-C_6)烷基亚磺酰基，(C_1-C_6)烷基磺酰基，杂环基和(C_1-C_{10})烃氧基；

(b)(C_1-C_{10})烃基；

(c)被1-3个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自(C_1-C_{10})烃基，卤素，(C_1-C_6)卤代烷基，(C_1-C_6)酰基，羟基(C_1-C_6)低级烷基，苯磺酰基，羟基，卤代(C_1-C_6)烷氧基，(C_1-C_6)氧杂烷基，羧基，(C_1-C_6)烷氧基羰基，甲酰胺基，氰基，乙酰氧基，硝基，氨基，(C_1-C_6)烷基氨基，二(C_1-C_6)烷基氨基，(C_1-C_6)烷基硫基，(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基，(C_1-C_6)烷基亚磺酰基，(C_1-C_6)烷基磺酰基，杂环基和(C_1-C_{10})烃氧基；

(d)羟基(C_1-C_{10})烷基；

(e)(C_1-C_{10})氧杂烷基；

R^5选自(C_1-C_{10})烃基，(C_1-C_6)氧杂烷基，(C_1-C_{10})氟代烃基，芳基，杂芳基和苄基；所述芳基、杂芳基或苄基任选被1-3个取代基取代，所述取代基独立地选自(C_1-C_{10})烃基，卤素，(C_1-C_6)卤代烷基，(C_1-C_6)酰基，羟基(C_1-C_6)低级烷基，苯磺酰基，羟基，卤代(C_1-C_6)烷氧基，(C_1-C_6)氧杂烷基，羧基，(C_1-C_6)烷氧基羰基，甲酰胺基，氰基，乙酰氧基，硝基，氨基，(C_1-C_6)烷基氨基，二(C_1-C_6)烷基氨基，(C_1-C_6)烷基硫基，(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基，(C_1-C_6)烷基亚磺酰基，(C_1-C_6)烷基磺酰基，杂环基和(C_1-C_{10})烃氧基；

R^6选自(C_1-C_{10})烃基，氧杂(C_1-C_{10})烃基，(C_1-C_{10})氧杂烷基，杂芳基和芳基；所述芳基或杂芳基任选被1-3个取代基取代，所述取代基独立地选自(C_1-C_{10})烃基，卤素，(C_1-C_6)卤代烷基，(C_1-C_6)酰基，羟基(C_1-C_6)低级烷基，苯磺酰基，羟基，卤代(C_1-C_6)烷氧基，(C_1-C_6)氧杂烷基，羧基，(C_1-C_6)烷氧基羰基，甲酰胺基，氰基，乙酰氧基，硝基，氨基，(C_1-C_6)烷基氨基，二(C_1-C_6)烷基氨基，(C_1-C_6)烷基硫基，(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基，(C_1-C_6)烷基亚磺酰基，(C_1-C_6)烷基磺酰基，杂环基和(C_1-C_{10})烃氧基；和

R^7选自杂芳基和芳基；所述芳基或杂芳基任选被1-3个取代基取代，所述取代基独立地选自(C_1-C_{10})烃基，卤素，(C_1-C_6)卤代烷基，(C_1-C_6)酰基，羟基(C_1-C_6)低级烷基，苯磺酰基，羟基，卤代(C_1-C_6)烷氧基，(C_1-C_6)氧杂烷基，羧基，(C_1-C_6)烷氧基羰基，甲酰胺基，氰基，乙酰氧基，硝基，氨基，(C_1-C_6)烷基氨基，二(C_1-C_6)烷基氨基，(C_1-C_6)烷基硫基，(C_1-C_6)烷基磺

酰氨基，(C_1-C_6)烷基亚磺酰基，(C_1-C_6)烷基磺酰基，杂环基和(C_1-C_{10})烃氧基，和

R^{10}和R^{11}独立地选自氢和氟。

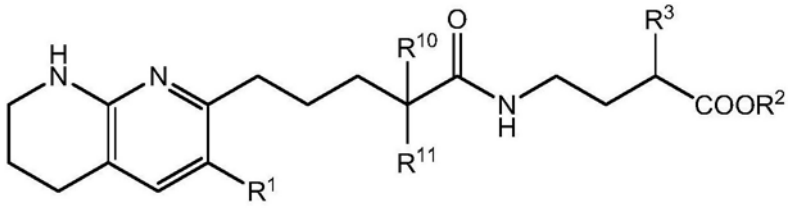
[0007] 另一方面，本发明涉及治疗骨质疏松症，急性骨髓性白血病，镰状细胞病，局灶性节段性肾小球硬化，单纯疱疹病毒感染，主动脉瓣狭窄伴威廉姆斯综合征，骨吸收，表达αVβ3的肿瘤，肿瘤转移，T细胞淋巴瘤，视网膜疾病，年龄相关性黄斑变性，糖尿病性视网膜炎和纤维化的方法，包括给予式I化合物。

[0008] 另一方面，本发明涉及抑制肿瘤血管生成的方法，包括给予式I化合物。

[0009] 另一方面，本发明涉及包含药学上可接受的载体和式I化合物的药物组合物。

具体实施方式

[0010] 一个方面，本发明涉及式I的化合物：



I

在这些化合物中，R^1和R^2可以是氢或(C_1-C_6)烃基。在一些实施方案中，R^1是氢；在一些实施方案中，R^1中是环丙基。在一些实施方案中，R^2是氢；在一些实施方案中，R^2中是甲基。

[0011] R^3可以选自NHC(=O)R^4，NHC(=O)NHR^5，-HC(=O)OR^5，-NHSO$_2$R^6，-NHR^7，芳基和杂环基。所述芳基或杂环基残基可任选地被1-3个取代基取代，所述取代基独立地选自(C_1-C_{10})烃基，卤素，(C_1-C_6)卤代烷基，(C_1-C_6)酰基，羟基(C_1-C_6)低级烷基，苯磺酰基，羟基，卤代(C_1-C_6)烷氧基，(C_1-C_6)氧杂烷基，羧基，(C_1-C_6)烷氧基羰基，甲酰胺基，氰基，乙酰氧基，硝基，氨基，(C_1-C_6)烷基氨基，二(C_1-C_6)烷基氨基，(C_1-C_6)烷基硫基，(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基，(C_1-C_6)烷基亚磺酰基，(C_1-C_6)烷基磺酰基，杂环基和(C_1-C_{10})烃氧基。

[0012] 在一个实施例中，R^3选自-NHC(=O)R^4，-NHC(=O)NHR^5，-NHC(=O)OR^5，-NHSO$_2$R6，-NHR$_7$，任选被(C_1-C_{10})烃基或(C_1-C_{10})烃氧基取代的苯基和杂环基；

R^4选自

(a)任选被(C_1-C_6)烃基或(C_1-C_6)烃氧基取代的杂环基，

(b)(C_1-C_{10})烃基，

(c)苯氧基苯基，

(d)羟基(C_1-C_6)烷基，和

(e)(C_1-C_6)氧杂烷基；

R^5选自(C_1-C_{10})烃基，(C_1-C_6)氧杂烷基，(C_1-C_{10})氟代烃基和甲氧基苄基；

R^6选自(C_1-C_{10})烃基，吡啶基，苯氧基苯基，(C_1-C_6)氧杂烷基和樟脑基；和

R^7是任选被(C_1-C_6)烃基或(C_1-C_6)烃氧基取代的杂环基。

[0013] 在一个实施方案中，其中R^3是-NHC(=O)R^4，R^4选自2-甲氧基乙基，羟基(C_1-C_6)烷基，苯基，杂芳基和萘基。所述苯基、杂芳基或萘基可任选地被一个或两个(C_1-C_4)烃基，甲氧基或苯基取代基取代。在另一个实施方案中，R^4选自苯基，4-吡啶基，3-吡啶基，2-吡啶基，

1-萘基,2-萘基,2-甲氧基乙基,羟甲基,2,6-二甲基苯基,6-甲氧基吡啶-2-基,5-苯基噻唑-2-基,1-(环丙基甲基)苯并咪唑-2-基,苯并噁唑-2-基和苯并噻唑-2-基。

[0014] 在一个实施方案中,其中R^3是-NHC(=O)NHR^5,R^5选自(C_1-C_6)烃基,(C_1-C_6)氧杂烷基和芳基。在另一个实施方案中,R^5选自乙基,2-甲氧基乙基和1-萘基。

[0015] 在一个实施方案中,其中R^3是-NHC(=O)OR^5,R^5选自苄基,(C_1-C_6)烃基,甲氧基苄基,苯乙基,氟代(C_1-C_{10})烃基和氟代苄基。在另一个实施方案中,R^5选自苄基,甲基,异丙基,异丁基,对甲氧基苄基,邻甲氧基苄基,苯乙基,五氟丙基,(4,4-二氟环己基)甲基,邻氟苄基,间氟苄基,对氟苄基和3,4-二氟苄基。

[0016] 在一个实施方案中,其中R^3是-NHSO$_2$R^6,R^6选自苄基,(C_1-C_6)烃基,苯乙基,2-甲氧基乙基,杂芳基,萘基,樟脑基和被苯氧基或甲基取代的苯基。在另一个实施方案中,R^6选自对甲苯基,苄基,异丁基,苯乙基,2-甲氧基乙基,3-吡啶基,2-萘基,1-萘基,3-苯氧基苯基,2,4,6-三甲基苯基和樟脑基。

[0017] 在一个实施方案中,其中R^3是-NHR^7,R^7是任选被(C_1-C_6)烃基取代的杂芳基。在另一个实施方案中,R^7选自苯并噁唑-2-基,苯并噻唑-2-基和5-苯基嘧啶-2-基。

[0018] 在一个实施方案中,其中R^3是杂芳基或芳基(任选被(C_1-C_6)烃基或苯氧基取代),R^3选自苯基,4-苯基-1,2,3-三唑-1-基,4-异丁基-1,2,3-三唑-1-基,3-苯基-1,2,4-三唑-1-基,6-甲氧基吡啶-3-基,6-苯氧基吡啶-3-基和喹啉-3-基。

[0019] 在一些实施方案中,R^{10}和R^{11}均为氢。在一些实施方案中,R^{10}和R^{11}中的一个或两个是氟。

[0020] 在整个说明书中,所述术语和取代基均保留其定义。

[0021] C_1-C_{10}烃包括烷基,环烷基,多环烷基,烯基,炔基,芳基以及它们的组合。实例包括苄基,苯乙基,环己基甲基,金刚烷基,樟脑基和萘基乙基。烃基是指由氢和碳作为唯一元素组分的任何取代基。脂肪族烃是非芳香族的烃;它们可以是饱和的或不饱和的,环状的,直链的或支链的。脂肪族烃的实例包括异丙基,2-丁烯基,2-丁炔基,环戊基,降冰片基等。芳香烃包括苯(苯基),萘(萘基),蒽等。

[0022] 除非另有说明,烷基(或亚烷基)旨在包括直链或支链饱和烃结构及其组合。烷基是指1至20个碳原子,优选1至10个碳原子,更优选1至6个碳原子的烷基。烷基的实例包括甲基,乙基,丙基,异丙基,正丁基,仲丁基,叔丁基等。

[0023] 环烷基是烃的子集和包括3-8个碳原子的环烃基。环烷基的实例包括环丙基,环丁基,环戊基,降冰片基等。

[0024] 除非另有说明,术语“碳环”旨在包括环系统,其中环原子全部是碳但可以具有任何氧化态。因此,(C_3-C_{10})碳环是指非芳香族和芳香族体系,包括例如环丙烷,苯和环己烯的体系;(C_8-C_{12})碳多环是指例如降冰片烷,十氢化萘,茚满和萘的体系。如果没有其他限制,碳环是指单环,双环和多环。

[0025] 杂环是指脂肪族或芳香族碳环基团,其中1-4个碳原子被选自N、O和S的杂原子取代。氮和硫杂原子可任选被氧化,并且氮杂原子可任选地季铵化。除非另有说明,杂环可以是非芳香族(杂脂族)或芳香族(杂芳基)。杂环的实例包括吡咯烷,吡唑,吡咯,吲哚,喹啉,异喹啉,四氢异喹啉,苯并呋喃,苯并二噁烷,苯并二氧杂环戊烯(作为取代基存在的时候通常被称为亚甲基二氧苯基),四唑,吗啉,噻唑,吡啶,哒嗪,嘧啶,噻吩,呋喃,噁唑,噁唑啉,

异噁唑，二噁烷，四氢呋喃等。杂环基的实例包括哌嗪基，哌啶基，吡唑烷基，咪唑基，咪唑啉基，咪唑烷基，吡嗪基，噁唑烷基，异噁唑烷基，噻唑烷基，异噻唑基，奎宁环基，异噻唑烷基，苯并咪唑基，噻二唑基，苯并吡喃基，苯并噻唑基，苯并噁唑基，四氢呋喃基，四氢吡喃基，噻吩基(曾经也称为苯硫基)，苯并噻吩基，硫代吗啉基，噁二唑基，三唑基和四氢喹啉基。

[0026] 烃氧基是指通过氧与母核结构连接的具有1至20个碳原子，优选1至10个碳原子，更优选1至6个碳原子的基团。烷氧基是烃氧基的子集并且包括直链或支链构型的基团。实例包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基等。低级烷氧基是指含有1至4个碳的基团。术语“卤素”表示氟，氯，溴或碘原子。

[0027] 除非另有说明，否则酰基是指甲酰基和通过羰基官能团连接到母核结构上的直链、支链、环状构型、饱和的、不饱和的和芳香族的具有1、2、3、4、5、6、7和8个碳原子的基团及其组合。实例包括乙酰基，苯甲酰基，丙酰基，异丁酰基等。低级酰基是指含有1至4个碳的基团。当被称为取代基本身时，双键氧被称为“氧代”。

[0028] 如本文所用，术语“任选取代的”可与“未取代的或取代的”互换使用。术语“取代的”是指用特定基团取代特定基团中的一个或多个氢原子。例如，取代的烷基，芳基，环烷基，杂环基等是指烷基，芳基，环烷基或杂环基其中的每个基团中的一个或多个H原子被卤素，卤代烷基，烷基，酰基，烷氧基烷基，羟基低级烷基，羰基，苯基，杂芳基，苯磺酰基，羟基，低级烷氧基，卤代烷氧基，氧杂烷基，羧基，烷氧羰基[-C(=O)O-烷基]，烷氧羰基氨基[HNC(=O)O-烷基]，氨基羰基(也被称为甲酰胺基)[-C(=O)NH_2]，烷基氨基羰基[-C(=O)NH-烷基]，氰基，乙酰氧基，硝基，氨基，烷基氨基，二烷基氨基，(烷基)(芳基)氨基烷基，烷基氨基烷基(包括环烷基氨基烷基)，二烷基氨基烷基，二烷基氨基烷氧基，杂环基烷氧基，巯基，烷硫基，亚砜，砜，磺酰基氨基，烷基亚磺酰基，烷基磺酰基，酰基氨基烷基，酰基氨基烷氧基，酰氨基，脒基，芳基，苄基，杂环基，杂环基烷基，苯氧基，苄氧基，杂芳氧基，羟基亚氨基，烷氧基亚氨基，氧杂烷基，氨基磺酰基，三苯甲基，脒基，胍基，脲基，苄氧基苯基和苄氧基取代。“氧代”也包括在“任选取代的”中提及的取代基；本领域技术人员将理解，因为氧代是二价基团，所以在某些情况下它不适合作为取代基(例如在苯基上)，而在其他情况下(例如在樟脑上)它是合适的。在一个实施方案中，1、2或3个氢原子被特定基团取代。在烷基和环烷基的情况下，可以用氟取代三个以上的氢原子；实际上，所有可用的氢原子都可以被氟取代。优选的取代基是卤素，(C_1-C_4)烷基，(C_1-C_4)烷氧基，(C_1-C_4)氟代烷基，(C_1-C_4)氟代烷氧基，羟基，氨基，(C_1-C_4)烷基氨基，二(C_1-C_4)烷基氨基，(C_1-C_4)酰氨基，(C_1-C_4)氟代烷基和(C_1-C_4)氟代烷氧基。

[0029] 取代基R^n通常在引入时定义，并在整个说明书和所有独立权利要求中保留该定义。

[0030] 化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和去保护。本领域技术人员可以容易地确定对保护和去保护的需要以及适当保护基团的选择。为此目的合适的基团在化学领域的标准教科书中进行了讨论，如由TWGreene和PGMWuts[John Wiley&Sons,New York,1999]所著的有机合成中的保护基，保护基化学，第1版，牛津大学出版社，2000年；和March的高级有机化学：反应，机理和结构，第5版，Wiley-Interscience出版，2001年。

[0031] 本文所述的化合物将在几乎所有情况下含有不对称中心并且因此可以产生对映体，非对映体，以及其它立体异构形式，其可以根据绝对立体化学被定义为(R)-或(S)-。本

发明旨在包括所有这些可能的异构体如外消旋体,光学纯形式和中间体混合物。光学活性(R)-和(S)-异构体可以使用同型手性合成子或同型手性试剂制备,或使用常规技术光学拆分。旨在包括所有互变异构形式。本文使用的外消旋,双非外消旋手性化合物(ambiscalemic)和非外消旋手性化合物(scalemic)或对映体纯化合物的图解表示取自Maehr,J.Chem.Ed.,62:114-120(1985):简单的单键线仅表示连接,没有立体化学意义;实楔形和虚楔形用来指示手性要素的绝对构型;波浪线表示否认该波浪线代表的键可能产生的任何立体化学含义;实粗线和虚粗线是几何描述符,表示所显示的相对构型,但不指明消旋性质;并且楔形轮廓线和点线或虚线指具有不确定绝对构型的对映体纯化合物。对映体纯度意指大于80ee,优选大于90ee。

[0032] 如本文所用,术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”或“缓解”或“改善”是指用于获得有益或所需结果的方法,包括但不限于治疗益处和/或预防益处。治疗益处是指根除或改善所治疗的潜在病症。此外,通过根除或改善与潜在病症相关的一种或多种生理系统来实现治疗益处,使得在患者中观察到改善,尽管患者仍然可能患有潜在病症。对于预防益处,可以将组合物给予具有发展特定疾病风险的患者,或者给予报告有疾病的一种或多种生理系统的患者,即使可能尚未对该疾病进行诊断。例如,治疗骨质疏松症可以包括将化合物施加给有患骨质疏松症风险的患者,以减少病症的可能性和/或严重性。

[0033] 如本文所用,并且如本领域技术人员所理解的,“化合物”的叙述(除非明确进一步限制)旨在包括该化合物的盐。在一个具体实施方案中,术语“式I的化合物”是指该化合物或其药学上可接受的盐。

[0034] 术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的包括无机酸和无机碱以及有机酸和有机碱的无毒酸或无毒碱制备的盐。当本发明的化合物是碱性时,盐可以由药学上可接受的包括无机酸和有机酸的无毒酸制备。用于本发明化合物的合适的药学上可接受的酸加成盐包括乙酸,己二酸,海藻酸,抗坏血酸,天冬氨酸,苯磺酸(苯磺酸盐),苯甲酸,硼酸,丁酸,樟脑酸,樟脑磺酸,碳酸,柠檬酸,乙二磺酸,乙磺酸,乙二胺四乙酸,甲酸,富马酸,葡庚糖酸,葡萄糖酸,谷氨酸,氢溴酸,盐酸,氢碘酸,羟基萘甲酸,羟乙基,乳酸,乳糖醛酸,月桂基磺酸,马来酸,苹果酸,扁桃酸,甲磺酸,粘液酸,萘磺酸,硝酸,油酸,扑酸,泛酸,磷酸,新戊酸,聚半乳糖醛酸,水杨酸,硬脂酸,琥珀酸,硫酸,单宁酸,酒石酸,特拉克酸(teoclatic),对甲苯磺酸等。当化合物含有酸性侧链时,适用于本发明化合物的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于由铝,钙,锂,镁,钾,钠和锌组成的金属盐,或由赖氨酸,精氨酸,N,N'-二苯甲基乙二胺,氯普鲁卡因,胆碱,二乙醇胺,乙二胺,葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因组成的有机盐。在适当时,其它药学上可接受的盐包括无毒的铵阳离子和与具有1-20个碳原子的烷基连接的羧酸根,磺酸根和膦酸根阴离子。

[0035] 本文还提供一种药物组合物,其包含上文公开的化合物或其药学上可接受的盐形式,和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0036] 尽管式I化合物可以作为原料化学品给药,但优选将它们作为药物组合物给药。根据另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种其药学载体和任选的一种或多种其他治疗成分。在与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害的意义上,载体必须是“可接受的”。

[0037] 制剂包括适合口服,肠胃外(包括皮下,皮内,肌肉内,静脉内和关节内),直肠和局

部(包括皮肤,口腔,舌下和眼内)给药的那些。最合适的途径可取决于接受者的条件和病症。制剂可以方便地以单位剂型存在,并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。所有方法包括使式I化合物或其药学上可接受的盐(“活性成分”)与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,通过将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合起来制备制剂,然后,如果需要,将产物成型为所需的制剂。

[0038] 适于口服给药的本发明制剂可以作为离散单元存在,例如作为每个含有预定量的活性成分的胶囊,扁囊剂或片剂;作为粉末或颗粒;作为水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;或作为水包油液体乳液或油包水液体乳液。活性成分也可以以大丸剂,药糖剂或糊剂的形式存在。

[0039] 片剂可以通过压缩或模塑制备,任选地含有一种或多种辅助成分。压缩片剂可以通过在合适的机器中将活性成分压制成自由流动形式如粉末或颗粒,任选地与粘合剂,润滑剂,惰性稀释剂,润滑剂,表面活性剂或分散剂混合来制备。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物来制备。片剂可任选地包衣或刻痕,并可配制成提供其中活性成分持续、延迟或控制地释放。

[0040] 用于肠胃外给药的制剂包括水性和非水性的无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂,缓冲剂,抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质。用于肠胃外给药的制剂还包括水性和非水性的无菌悬浮液,其可包括悬浮剂和增稠剂。制剂可以单位剂量的多剂量容器存在,例如密封的安瓿和小瓶,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,在即将使用前仅需要添加无菌液体载体,例如盐水,磷酸盐缓冲盐水(PBS)等。临时注射溶液和悬浮液可以由前述类型的无菌粉末,颗粒和片剂制备。

[0041] 通常,式I化合物可如下所述制备。

缩写

Ac=乙酰

aq.=水性

Bu=丁基

DIAD=偶氮二甲酸二异丙酯

DIPEA=二异丙基乙胺,Hünig碱

DMF=N,N-二甲基甲酰胺

DMSO=二甲基亚砜

EtOAc=乙酸乙酯

Et=乙基

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

HOBt=1-羟基苯并三唑

HPLC=高效液相色谱

Me=甲基

PE=石油醚

rt=室内温度

sat.=饱和的

t-或tert-＝叔

TEA＝三乙醇胺

TFA＝三氟乙酸

THF＝四氢呋喃

TLC＝薄层色谱法

TMS＝三甲基甲硅烷基

WSC＝水溶性碳二亚胺,1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0042] 溶剂和试剂均购自VWR或SigmaAldrich。涉及对空气或水分敏感的化合物的所有反应均在氮气氛下使用干燥的玻璃器皿进行。在配备有具有增强的^{1}H和^{13}C检测的TCI低温探针的BrukerAdvanceIIIHD500MHzNMR光谱仪上分别在500MHz和125Mz记录^{1}HNMR光谱。所有数据均在298K下收集,信号以百万分率(ppm)记录,以7.26ppm或77.0ppm的氯仿信号,2.50ppm或39.5ppm的DMSO信号,或0ppm的TMS信号作为^{1}H和^{13}C的内标。化学位移以ppm记录,偶合常数(J)以赫兹(Hz)表示。分裂模式说明如下:s,单线态;d,双重;t,三重;q,四重;m,多重;dd,双重双峰;ddd,双组双重峰;dt,双重三峰。在CombiFlashRf(TELEDYNEISCO)上进行快速色谱纯化作为固定相。通过高效液相色谱法测定所有测试化合物的纯度,并发现所有化合物纯度>95%。

[0043] 实施例A:

[0044] 3-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丙酸乙酯:

室温下向5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸(60.00mg,256.09μmol),1-羟基苯并三唑二水合物(56.98mg,332.92μmol)和3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(63.82mg,332.92μmol)的DMF(3.00mL)溶液中加入三乙胺(77.74mg,768.28μmol)。搅拌10分钟后,将3-氨基丙酸乙酯(47.21mg,307.31μmol)的DMF(1mL)溶液加入到反应混合物中。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水,饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水淬灭。$MgSO_4$干燥并真空浓缩。将残余物(用CH_2Cl_2稀释)通过NH-硅胶色谱分析(EtOAc:MeOH＝0-10%)纯化,得到3-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丙酸乙酯(54.00mg,161.96μmol,63.24%收率),为无色固体。^{1}H NMR(500MHz,Chloroform-d)δ7.04(dd,J＝6.9,1.4Hz,1H),6.33(d,J＝7.3Hz,1H),6.11(s,1H),4.78(s,1H),4.15(q,J＝7.1Hz,2H),3.50(q,J＝6.1Hz,2H),3.39(dt,J＝5.6,2.6Hz,2H),2.68(t,J＝6.3Hz,2H),2.57-2.45(m,4H),2.17(td,J＝5.9,4.9,3.3Hz,2H),1.94-1.84(m,2H),1.67(d,J＝3.8Hz,4H),1.26(t,J＝7.1Hz,3H)。MS m/z:334$[M+H]^+$。

[0045] 3-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丙酸:

将3-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丙酸乙酯(54.00mg,161.96μmol)和氢氧化钠(1M,323.92μL)在THF(2.00mL)/EtOH(2.00mL)中的混合物室温下搅拌过夜。将混合物中和至pH7并真空浓缩。通过反相色谱法(水:CH_3CN＝0-20%)纯化残余物(用CH_3CN:水＝1:1稀释),得到3-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8)-萘啶-2-基)戊酰氨基]丙酸实施例A(23.00mg,75.32μmol,46.50%收率),为白色无定形固体。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.83(t,J＝5.6Hz,1H),7.01(d,J＝7.2Hz,1H),6.28(s,1H),6.23(d,J＝7.2Hz,1H),3.17-3.25(m,4H),2.59(t,J＝6.2Hz,2H),2.40(t,J＝7.3Hz,2H),2.32(t,J＝6.9Hz,2H),2.04(t,J＝7.2Hz,2H),1.78-1.71(m,2H),1.56-1.41(m,4H),补偿(1COOH).MS m/z:306$[M+H]^+$.

[0046] 实施例1实施例1和实施例B的平行合成的一般流程：

[0047] 向化合物5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸(0.023g,100μmol)的CH_2Cl_2(1mL)溶液中加入4-氨基丁酸乙酯(200μmol)或5-氨基戊酸乙酯,1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.038g,200μmol)和HOBt水合物(0.031g,200μmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后倒入EtOAc(3mL)和水(1mL)中并搅拌5分钟。通过在60℃下吹扫空气蒸发有机层。通过制备型HPLC(YMC-TriartC18,用MeCN/10mMNH_4HCO_3水溶液洗脱)纯化残余物。通过在60℃下吹空气蒸发所需馏分。向残余物中加入THF(500μL)和1NNaOH(500μL)。将混合物在室温搅拌过夜,然后将1NHCl(500μL)加入到反应混合物中。通过制备型HPLC(YMC-TriartC18,用MeCN/10mMNH_4HCO_3水溶液洗脱)纯化残余物。通过在60℃下吹扫空气蒸发所需馏分,得到所需产物。

[0048] 实施例1:4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.15(brs,1H),7.81(s,1H),7.08(d,J＝6.9Hz,1H),6.36(s,1H),6.28(d,J＝6.9Hz 1H),3.31-3.22(m,2H),3.09-3.01(m,2H),2.63(t,J＝4.3Hz,2H),2.45(t,J＝6.6Hz,2H),2.23(t,J＝7.1Hz,2H),2.08(t,J＝7.1Hz,2H),1.82-1.74(m,2H),1.67-1.45(m,6H)。MS m/z:320$[M+H]^+$。

[0049] 实施例B：5-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]戊酸。MSm/z:334$[M+H]^+$。

[0050] 实施例2-7的制备：

[0051] (2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯实施例2

[0052] 室温下向5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸(750.00mg,3.20mmol),3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(1.19g,6.21mmol),1-羟基苯并三唑二水合物(1.06g,6.21mmol)和三乙胺(1.26g,12.43mmol,1.72mL)的DMF(5.00mL)溶液中加入(2S)-4-氨基-2-(苄氧基羰基氨基)丁酸甲酯盐酸盐(1.03g,3.42mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水淬灭,用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并真空浓缩。通过色谱法硅胶(己烷:EtOAc＝10-100％,EtOAc:MeOH＝0-20％)纯化残余物,得到(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯实施例2(1.07g,2.22mmol,71.46％收率),为白色固体。MS m/z:483$[M+H]^+$。

[0053] (2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例3

[0054] 室温下向实施例2(750.00mg,3.20mmol),5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸(750.00mg,3.20mmol),3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(1.19g,6.21mmol),1-羟基苯并三唑二水合物(1.06g,6.21mmol)和3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(1.19g,6.21mmol),三乙胺(1.26g,12.43mmol,1.72mL)的DMF(5.00mL)溶液中加入(2S)-4-氨基-2-(苄氧基羰基氨基)丁酸甲酯(1.03g,3.42mmol,CL)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水淬灭,用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并真空浓缩。通过色谱法硅胶(己烷:EtOAc＝10-100％,EtOAc:MeOH＝0-20％)纯化残余物,得到(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯实施例3(1.07g,2.22mmol,71.46％收率),为白色固体。MSm/z:469$[M+H]^+$。

[0055] (2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例4

[0056] 将实施例6(62.00mg,128.48μmol)和1MNaOH(3.00mL)在THF/MeOH(3.00mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用1MHCl中和并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(10-60%MeOH的EtOAc溶液)纯化残余物,得到(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例4(18.00mg,38.42μmol,29.90%收率),为白色固体。MSm/z:469[M+H]$^+$。

[0057] 2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯实施例5

[0058] 室温下向5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸(2.80g,11.95mmol),3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(4.58g,23.90mmol),1-羟基苯并三唑二水合物(4.09g,23.90mmol)和DIPEA(6.18g,47.80mmol,8.35mL)的DMF(50.00mL)溶液中加入4-氨基-2-(苄氧基羰基氨基)丁酸甲酯盐酸盐(3.62g,11.95mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水淬灭,用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物(已烷:EtOAc=10-100%,EtOAc:MeOH=0-20%),得到2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(4.14g,8.58mmol,71.79%收率),为白色固体。MS m/z:483[M+H]$^+$。

[0059] (2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯实施例6

[0060] 室温下向5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸(350.00mg,1.49mmol),3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(572.75mg,2.99mmol),1-羟基苯并三唑二水合物(511.35mg,2.99mmol)和DIPEA(772.27mg,5.98mmol,1.04mL)的DMF(5.00mL)溶液的中加入(2R)-4-氨基-2-(苄氧基羰基氨基)丁酸甲酯盐酸盐(452.27mg,1.49mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水淬灭,用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法(已烷:EtOAc=10-100%,EtOAc:MeOH=0-20%)纯化残余物,并用EtOAc/MeOH重结晶,得到(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰基氨基]丁酸甲酯实施例6(400.00mg,828.90μmol,55.63%收率),为白色固体。MSm/z:483[M+H]$^+$。

[0061] 2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例7

[0062] 室温下向实施例5(160.00mg,331.56μmol),H_2O(1.50mL)和THF(6.00mL)的混合物中加入氢氧化锂一水合物(69.56mg,1.66mmol)。搅拌5小时后,将1NHCl(1.0M,1.66mL)加入到反应混合物中。将混合物真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱法(60%-100%EtOAc的己烷溶液,然后0%-30%MeOH的EtOAc溶液)纯化残余物,得到白色固体。将得到的固体用EtOAc洗涤,得到2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例7(93.60mg),199.77μmol,60.25%收率),为白色固体。1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ7.84(t,J=5.5Hz,1H),7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.42-7.30(m,5H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.46(s,1H),6.27(d,J=7.2Hz,1H),5.09-5.00(m,2H),4.02-3.96(m,1H),3.28-3.22(m,2H),3.17-3.03(m,2H),2.62(t,J=6.3Hz,2H),2.43(t,J=7.3Hz,2H),2.07(t,J=7.0Hz,2H),

1.92-1.83(m,1H),1.79-1.66(m,3H),1.59-1.45(m,4H),1H未发现.MS m/z:469[M+H]$^+$.

[0063] 实施例8-13的制备：

[0064] 2-苯基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯实施例8

[0065] 将5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸盐酸盐(207.45mg,766.22μmol),4-氨基-2-苯基-丁酸甲酯盐酸盐(160.00mg,696.56μmol),HOBt(141.18mg,835.87μmol,80％纯度),三乙胺(281.94mg,2.79mmol,386.22μL)和3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺盐酸盐(160.24mg,835.87μmol)的DMF(5.00mL)混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。用$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤有机层,$MgSO_4$干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-20％MeOH的EtOAc溶液)纯化残余物,得到2-苯基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(238.00mg,581.17μmol,83.43％收率),为白色无定形固体。MS m/z:410[M+H]$^+$。

[0066] 2-苯基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例9

[0067] 将实施例8(238.00mg,581.17μmol)和1MNaOH(5.00mL)在THF/MeOH(5.00mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用1MHCl水溶液中和。并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-30％MeOH的EtOAc溶液)纯化残余物,得到2-苯基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸(170.00mg,429.85μmol,73.96％收率), 为白色固体。MSm/z:396[M+H]$^+$。

[0068] 2-甲基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯实施例10

[0069] 5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸盐酸盐(177.67mg,656.21μmol),4-氨基-2-甲基-丁酸甲酯盐酸盐(100.00mg,596.55μmol),HOBt(120.91mg,715.86μmol,80％纯度),三乙胺(241.46mg,2.39mmol,330.77μL)和3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺盐酸盐(137.23mg,715.86μmol)的DMF(5.00mL)的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。用$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤有机层,$MgSO_4$干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-20％MeOH的EtOAc溶液)纯化残余物,得到2-甲基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)甲酯]戊酰氨基]丁酸甲酯(100.00mg,287.81μmol,48.25％收率),为白色无定形固体。MSm/z:348[M+H]$^+$。

[0070] 2-苄基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯实施例11

[0071] 5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸盐酸盐(122.19mg,451.32μmol),4-氨基-2-苄基-丁酸甲酯盐酸盐(100.00mg,410.29μmol),HOBt(83.16mg,492.35μmol,80％纯度),三乙胺(166.07mg,1.64mmol,227.49μL)和3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(94.38mg,492.35μmol)的DMF(5.00mL)混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。用$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤有机层,$MgSO_4$干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-20％MeOH的EtOAc溶液)纯化残余物,得到2-苄基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(139.00mg,328.18μmol,79.99％收率),为白色无定形固体。MSm/z:424[M+H]$^+$。

[0072] 2-甲基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例12

[0073] 将实施例10(100.00mg,287.81μmol)和1MNaOH(5.00mL)在THF/MeOH(5.00mL)中的混合物在室温下搅拌5小时。将混合物用1MHCl水溶液中和。并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(10-30％MeOH的EtOAc溶液)纯化残余物,得到2-甲基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘

啶-2-基)戊酰氨基]丁酸(20.00mg,59.98μmol,20.84%收率),为白色固体。MSm/z:334[M+H]$^+$。

[0074] 2-苄基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例13

[0075] 将实施例11(100.00mg,236.10μmol)在3MHCl水溶液(236.10μmol,10.00mL)中的混合物在40℃下搅拌2天。将混合物用1MNaOH水溶液中和。并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-30%MeOH的EtOAc溶液)纯化残余物,得到2-苄基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸(55.00mg,134.30μmol,收率56.88%),为白色无定形固体。MSm/z:334[M+H]$^+$。

[0076] 2-(对甲苯磺酰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例14的制备:

[0077] 2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯

[0078] 将实施例5(2.43g,5.04mmol)和Pd/C(250.00mg,2.06mmol)在MeOH(25.00mL)中的混合物在H_2气氛(1atm)下在室温下搅拌过夜。将混合物过滤(硅藻土)并真空浓缩。向残余物中加入AcOEt和己烷,并过滤收集晶体,得到2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(1.90g)。MSm/z:449[M+H]$^+$。

[0079] 在冰浴中向2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(50.00mg,143.50μmol)在THF(2.00mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酰氯(30.09mg,157.85μmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。用饱和$NaHCO_3$淬灭反应和混合物并用AcOEt萃取。将有机层用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。向残余物中加入MeOH(2mL),THF(2mL)和1M NaOH水溶液(2mL),并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用1MHCl中和,并将混合物真空浓缩。向残余物中加入MeOH和CH_2Cl_2,并过滤混合物。滤液通过硅胶柱色谱纯化(0-40%MeOH的CH_2Cl_2溶液)。将残余物用MeOH/AcOEt/Hex洗涤,得到2-(对甲苯磺酰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸(14.00mg,28.65μmol,19.97%收率)。MSm/z:489[M+H]$^+$。

[0080] 向2-(对甲苯磺酰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸(9.50mg,19.44μmol)中加入1MHCl水溶液(19.44μmol,1.00mL)。将溶液过滤并真空浓缩,得到2-(对甲苯磺酰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸盐酸盐(9.50mg,18.09μmol,93.07%收率),为浅黄色固体。MSm/z:489[M+H]$^+$。

[0081] 实施例15-37和39-59的合成的一般程序:

[0082] 使2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯与适当的酰化剂(羧酸或用于酰胺的羧酸氯化物;用于氨基甲酸酯的氯甲酸酯;用于磺酰胺的磺酰氯;或用于脲的异氰酸酯)反应以产生相应的丁酸甲酯。在甲醇/THF中将丁酸甲酯用1M的氢氧化钠水溶液皂化,得到丁酸15-37和39-59,如下表I所示。

[0083] 实施例38和60-68的合成方法:

[0084] 2-(异丁氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸

实施例38

[0085] 室温下向2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(300.00mg,860.98μmol)和$NaHCO_3$(361.65mg,4.30mmol)的THF(8.00mL)和水(2.00mL)的混合物中加入氯代异丁酯(235.19mg,1.72mmol,223.35μL)。将混合物在室温下搅拌2天。用水

淬灭反应并用AcOEt萃取。将有机层用水和盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(NH，己烷中50-100％AcOEt)纯化残余物，得到2-(异丁氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(332.00mg，740.16μmol，85.97％收率)，为无色油状物。

[0086] 室温下向2-(异丁氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(332.00mg，740.16μmol)，H_2O(1.00mL)和THF(4.00mL)的混合物中加入氢氧化锂一水合物(93.17mg，2.22mmol)。在搅拌4小时后，将1NHCl(1.0M，2.22mL)加入到反应混合物中。将混合物真空浓缩。通过柱色谱(SI，0-50％MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化残余物。将残余物用AcOEt洗涤，得到2-(异丁氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例38(278.00mg，639.77μmol，86.44％收率)，为白色固体。MSm/z：435[M+H]$^+$。

[0087] 以类似的方式，使2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯与适当的酰化剂(羧酸或用于酰胺的羧酸酰氯；用于氨基甲酸酯的氯甲酸酯)反应以产生相应的丁酸甲酯。在甲醇/THF或THF中将丁酸甲酯用1M氢氧化锂水溶液皂化，得到丁酸60-68，如下表I所示。

[0088] 实施例69和70的合成方法：

室温下向2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(101.20mg，290.44μmol)和三乙胺(58.78mg，580.88μmol，80.52μL)在THF(6.00mL)中的溶液加入2-氯苯并噁唑(89.21mg，580.88μmol，66.32μL)。将混合物在室温下搅拌1小时，然后加热至60℃并搅拌过夜。然后将混合物在80℃下搅拌2天。过滤反应混合物并真空浓缩。通过NH硅胶(己烷：EtOAc＝80:20至0:100)纯化残余物，得到2-(1,3-苯并噁唑-2-基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(62.40mg，134.04μmol，46.15％收率)，为无色油状物。0℃下向2-(1,3-苯并噁唑-2-基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯的溶液(62.40mg，134.04μmol)在THF(4.00mL)和水(1.00mL)中加入LiOH(H_2O)(16.87mg，402.12μmol)。将混合物在室温下搅拌4天。将反应混合物在0℃下用1NHCl淬灭并真空浓缩。通过TLC板(EtOAc:MeOH＝1:1)纯化残余物。用MeOH萃取硅胶并真空浓缩，得到2-(1,3-苯并噁唑-2-基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例69(57.10mg，126.46μmol，94.35％收率)，为无定形固体。1H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ7.22-7.12(m,2H)，7.11-7.02(m,2H)，6.94(dd,J＝7.8,1.3Hz,1H)，6.29(d,J＝7.3Hz,1H)，4.18(dd,J＝7.8,4.7Hz,1H)，3.29(dd,J＝4.7,2.9Hz,2H)，3.24(m,7H)，2.61(t,J＝6.4Hz,2H)，2.46(d,J＝7.1Hz,2H)，2.18-2.06(m,3H)，1.95-1.88(m,1H)，1.80-1.73(m,2H)，1.56(dt,J＝7.1,3.6Hz,4H.

[0089] 使用2-氟苯并噻唑代替2-氯苯并噁唑以类似方式制备2-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例70。

[0090] 实施例71-73：使用2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯，HOBt，三甲胺，3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐和适当的羧酸按照上述方法制备2-[(6-甲氧基吡啶-2-羰基)氨基]-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例71；2-[(5-苯基噻唑-2-羰基)氨基]-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例72；和2-[[1-(环丙基甲基)苯并咪唑-2-羰基]氨基]-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例73。如实施例69和70所述，用

氢氧化锂皂化甲酯。

[0091] 通过室温下将1H-苯并咪唑-2-羧酸乙酯(1.00g,5.26mmol),碘甲基环丙烷(1.44g,7.89mmol,736.07μL)和K_2CO_3(3.63g,26.29mmol)的DMF(5.00mL)混合物搅拌过夜来制备实施例73的原料1-(环丙基甲基)苯并咪唑-2-羧酸乙酯。将反应用水淬灭并用AcOEt萃取,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(SI,20-50%AoOEt,己烷)纯化残余物,得到1-(环丙基甲基)苯并咪唑-2-羧酸乙酯(1.18g,4.83mmol,91.83%收率),为白色固体。在室温下向1-(环丙基甲基)苯并咪唑-2-羧酸乙酯(300.00mg,1.23mmol),H_2O(1.00mL)和THF(4.00mL)的混合物中加入氢氧化锂一水合物(154.59mg,3.68mmol)。在室温下搅拌3小时后,将1NHCl(1.0M,2.46mL)加入到反应混合物中,并将混合物真空浓缩,得到1-(环丙基甲基)苯并咪唑-2-羧酸混合物。该产物无需纯化即可使用。

[0092] 实施例74和75的合成方法:

室温下向2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]-丁酸甲酯(100.00mg,286.99μmol),H_2O(500.00μL)和THF(2.00mL)的混合物中加入氢氧化锂一水合物(36.13mg,860.98μmol)。在室温下搅拌过夜后,将1NHCl(1.0M,860.98μL)加入到反应混合物中。将混合物真空浓缩,得到2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸,为白色固体。该产物无需纯化即可用于下一步反应。冰浴中向1,3-苯并噁唑-2-羧酸(55.99mg,343.20μmol)的CH_2Cl_2(4.00mL)溶液中加入草酰氯(58.08mg,457.60μmol,38.72μL)和DMF(2.09mg,28.60μmol,2.22uL)。将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物真空浓缩,将残余物溶于二噁烷(2.00mL)中,得到酰氯溶液。将2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸(95.64mg,286.00μmol)和碳酸钠(151.57mg,1.43mmol)溶于水(2.00mL)中,并在冰浴中滴加酰氯溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓缩。通过柱色谱(SI,0-50%MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化残余物,并用MeOH/AcOEt洗涤产物,得到2-(1,3-苯并噁唑-2-羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例74(12.00mg,25.02μmol,8.75%收率),为白色固体。

[0093] 对于实施例75,通过以下方法制备酰氯溶液:在冰浴中向1,3-苯并噻唑-2-羧酸(394.24mg,2.20mmol)在CH_2Cl_2(10.00mL)中的悬浮液中加入$(COCl)_2$(418.87mg,3.30mmol,279.25μL)和一滴DMF。将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物真空浓缩。向残余物中加入5mLDMF,得到酰氯溶液。

[0094] 室温下向2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸(407.96mg)在DMF(10.00mL)中的混合物加入酰氯溶液和TEA(222.62mg,2.20mmol,304.96μL)。将混合物在室温下搅拌2小时。用水和饱和$NaHCO_3$淬灭反应,并将混合物真空浓缩。向残余物中加入MeOH和CH_2Cl_2并过滤。将滤液真空浓缩。通过柱色谱(SI,0-50%MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化残余物,并从MeOH/AcOEt结晶,得到2-(1,3-苯并噻唑-2-羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例75(74.60mg,150.53μmol,13.68%收率),为白色固体。NMR^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.16(d,J=7.7Hz,1H),8.26(d,J=8.0Hz,1H),8.19(d,J=8.0Hz,1H),7.88(t,J=5.5Hz,1H),7.70-7.58(m,2H),7.11(d,J=7.2Hz,1H),6.95(brs,1H),6.30(d,J=7.2Hz,1H),4.45-4.37(m,1H),3.27(t,J=5.6Hz,2H),3.24-3.08(m,2H),2.62(t,J=6.3Hz,2H),2.45(t,J=7.4Hz,2H),2.13-1.97(m,4H),1.81-1.72(m,2H),1.60-1.45(m,4H).

[0095] 实施例76和77的合成方法：

在冰浴中向4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-羟基-丁酸甲酯(1.00g,4.29mmol)的CH_2Cl_2(50.00mL)溶液中加入CBr_4(1.71g,5.15mmol)和PPh_3(1.35g,5.15mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。将反应用水淬灭并用AcOEt萃取,用水和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(SI,10-30％AcOEt的己烷溶液)纯化残余物,得到2-溴-4-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸甲酯(747.00mg,2.52mmol,58.79％收率),为无色油状物。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ6.94(t,J＝5.7Hz,1H),4.55(dd,J＝8.3,5.9Hz,1H),3.72(s,3H),3.15-2.96(m,2H),2.22-2.09(m,1H),2.05-1.90(m,1H),1.39(s,9H).

[0096] 室温下向2-溴-4-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸甲酯(747.00mg,2.52mmol)的DMF(5.00mL)溶液中加入NaN_3(327.95mg,5.04mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。用水淬灭反应并用AcOEt萃取。将有机层用水和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(SI,10-50％AcOEt的己烷溶液)纯化残余物,得到2-叠氮基-4-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸甲酯(612.00mg,2.37mmol,94.03％收率),为无色油状物。1HNMR(500MHz,DMSO-d6)δ6.94(t,J＝5.8Hz,1H),4.30(dd,J＝9.4,4.3Hz,1H),3.74(s,3H),3.12-2.95(m,2H),1.97-1.83(m,1H),1.77-1.63(m,1H),1.39(s,9H)。

[0097] 2-叠氮基-4-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸甲酯(300.00mg,1.16mmol),乙炔基苯(177.71mg,1.74mmol,191.08μL),CuI(110.46mg,580.00μmol)和TEA(234.76mg,2.32mmol,321.59μL)在DMF(5.00mL)中的混合物在室温搅拌过夜。用水淬灭反应,并用AcOEt萃取混合物。将有机层用水和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(SI,10-50％AcOEt在己烷中)纯化残余物,得到4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-苯基三唑-1-基)丁酸甲酯(280.00mg,675.90μmol,58.27％收率,87％纯度),为无色油状物。

[0098] 将4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-苯基三唑-1-基)丁酸酯(280.00mg,776.89μmol)和HCl(1M在AcOEt中)(776.89μmol)的混合物在室温下搅拌4天。过滤固体,得到4-氨基-2-(4-苯基三唑-1-基)丁酸甲酯(234.00mg,709.69μmol,91.35％收率,90％纯度,CL),为白色固体。MSm/z:261$[M+H]^+$。

[0099] 室温下向5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸(71.06mg,303.29μmol),4-氨基-2-(4-苯基三唑-1-基)丁酸甲酯(100.00mg,303.29μmol,CL))和DIPEA(97.99mg,758.22μmol,132.42μL)在DMF(2.00mL)中的混合物中加入HATU(137.31mg,363.95μmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。用水淬灭反应,并用AcOEt萃取混合物。将有机层用水和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(NH,50-100％AcOEt的己烷溶液;SI,0-50％MeOH的AcOEt溶液)纯化残余物,得到2-(4-苯基三唑-1-基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(41.00mg,86.03μmol,28.37％收率),为无色油状物。MSm/z:477$[M+H]^+$。

[0100] 室温下向2-(4-苯基三唑-1-基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(41.00mg,86.03μmol),H_2O(500.00μL)和THF(2.00mL)的混合物中加入氢氧化锂一水合物(10.83mg,258.09μmol)。在室温下搅拌过夜后,将1NHCl(1.0M,258.09μL)加入到反应混合物中。将混合物真空浓缩。将残余物用水和MeOH洗涤,得到2-(4-苯基三唑-1-基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例76(28.00mg,60.54μmol,70.37％收率),为白色固体。MSm/z:463$[M+H]^+$。

[0101] 实施例77:使用4-甲基-1-戊炔代替乙炔基苯,按照与实施例76类似的方法制备2-(4-异丁基三唑-1-基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸。

[0102] 实施例78的合成方法:

[0103] 在冰浴中向4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-羟基-丁酸甲酯(601.81mg,2.58mmol)的THF(5.00mL)溶液中加入PPh_3(676.71mg,2.58mmol)和偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD)(521.70mg,2.58mmol,507.98μL)。将混合物在室温下搅拌3小时。将反应用水淬灭并用AcOEt萃取,用水和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(SI,10-30%AcOEt的己烷溶液)纯化残余物,得到4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(3-苯基-1,2,4-三唑-1-基)丁酸甲酯(631.00mg,1.47mmol,85.50%收率,84%纯度),为无色油状物。MS m/z:361$[M+H]^+$。

[0104] 将4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(3-苯基-1,2,4-三唑-1-基)丁酸甲酯(540.62mg,1.50mmol)和HCl(1M在AcOEt中)(1M,8.71mL)的混合物在室温下搅拌过夜。将固体过滤并用AcOEt洗涤,得到4-氨基-2-(3-苯基-1,2,4-三唑-1-基)丁酸甲酯(445.00mg,1.50mmol,100.00%收率,CL),为白色固体。MSm/z:261$[M+H]^+$。

[0105] 室温下向5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸(157.90mg,673.97μmol),4-氨基-2-(3-苯基-1,2,4-三唑-1-基)丁酸甲酯(200.00mg,673.97μmol,CL)和DIPEA(261.31mg,2.02mmol,353.12μL)在DMF(5.00mL)中的混合物中加入HATU(305.12mg,808.76μmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。用水淬灭反应,并用AcOEt萃取混合物。有机层用水和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(NH,50-100%AcOEt的己烷溶液)纯化残余物,得到2-(3-苯基-1,2,4-三唑-1-基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(110.00mg,230.82μmol,34.25%收率),为无色油状物。MSm/z:477$[M+H]^+$。

[0106] 室温下向2-(3-苯基-1,2,4-三唑-1-基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(110.00mg,230.82μmol),H_2O(500.00μL)和THF(2.00mL)的混合物中加入氢氧化锂一水合物(29.06mg,692.45μmol)。在室温下搅拌5小时后,将1NHCl(1.0M,692.45μL)加入到反应混合物中。将混合物真空浓缩。通过柱色谱(SI,0-20%MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化残余物。将残余物用AcOEt洗涤,得到2-(3-苯基-1,2,4-三唑-1-基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例78(76.00mg,164.31μmol,71.19%收率),为白色固体。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.65(s,1H),8.05-7.98(m,3H),7.55-7.39(m,4H),7.19(d,J=7.2Hz,1H),6.35(d,J=7.2Hz,1H),5.16(dd,J=9.2,4.9Hz,1H),3.30-3.16(m,2H),3.15-2.94(m,2H),2.64(t,J=6.3Hz,2H),2.52-2.24(m,4H),2.10(t,J=6.8Hz,2H),1.81-1.71(m,2H),1.63-1.48(m,4H)。MS m/z:463$[M+H]^+$。

[0107] 实施例79的合成方法:

[0108] 室温下向5-溴-2-甲氧基-吡啶(8.00g,42.55mmol),4-二叔丁基磷烷基-N,N-二甲基-苯胺;二氯化钯(2^+)(3.01g,4.26mmol)和THF(150.00mL)的混合物中加入在Et_2O中的乙酸叔丁酯氯化锌(1^+)(0.5M,100.37mL)。然后,将反应混合物加热至60℃。在搅拌过夜后,将饱和NH_4Cl水溶液加入到反应混合物中。通过蒸发除去有机溶剂后,用EtOAc进行萃取。萃取物用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并真空浓缩。通过在NH二氧化硅上的柱色谱法(0-20%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到黄色油状物。所得油状物通过硅胶柱色谱纯化(0-20%EtOAc/己烷),得到2-(6-甲氧基-3-吡啶基)乙酸叔丁酯(5.86g,26.25mmol,61.68%收率),为苍白色黄油。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.03(dd,J=2.5,0.8Hz,1H),7.60(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),

6.80(dd,J＝8.5,0.7Hz,1H),3.84(s,3H),3.53(s,2H),1.41(s,9H).

[0109] 在-78℃下将2-(6-甲氧基-3-吡啶基)乙酸叔丁酯(5.07g,22.72mmol)的THF(50.00mL)溶液滴加入到双(三甲基甲硅烷基)叠氮化锂的THF溶液(1.0M,24.99mL)。在该温度下搅拌2小时后,将溴乙腈(5.45g,45.44mmol,3.16mL)的THF(10ml)溶液加入到反应混合物中。然后,将反应混合物缓慢升温至室温。搅拌过夜后,将饱和NH_4Cl水溶液加入到反应混合物中。用EtOAc进行萃取。萃取物用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并真空浓缩。在0℃下将残余物的THF(25ml)溶液加入到双(三甲基甲硅烷基)叠氮化锂的THF溶液(1.0M,24.99mL)中。搅拌1.5小时后,在该温度下将溴乙腈(5.45g,45.44mmol,3.16mL)的THF(5ml)溶液加入混合物中。搅拌过夜后,在0℃下将氢化钠(60％在油中)(1.36g,34.08mmol,60％纯度)加入到反应混合物中。在该温度下搅拌5小时后,将饱和NH_4Cl水溶液加入到反应混合物中。用EtOAc进行萃取。萃取物用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱法(0-30％EtOAc/己烷)纯化残余物,得到3-氰基-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)丙酸叔丁酯(980.00mg,3.74mmol,16.44％收率),为淡黄色油。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J＝2.5Hz,1H),7.66(dd,J＝8.6,2.6Hz,1H),6.85(d,J＝8.7Hz,1H),4.02(t,J＝7.4Hz,1H),3.85(s,3H),3.08(dd,J＝16.9,7.2Hz,1H),3.00(dd,J＝16.9,7.5Hz,1H),1.37(s,9H).

[0110] 在50℃、50巴下通过H-Cube(Rany Ni)氢化3-氰基-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)丙酸叔丁酯(980.00mg,3.74mmol)在MeOH(20.00mL)和AcOH(5.00mL)中的溶液。在流过柱(1.0ml/min)过夜后,将混合物真空浓缩。向残余物的MeOH(20ml)溶液中加入PtO_2(300.00mg,3.74mmol)。将混合物在H_2下在50℃下搅拌。搅拌3小时后,过滤除去PtO_2并用EtOAc洗涤。将滤液真空浓缩。通过NH硅胶柱色谱法(0％-100％EtOAc的己烷溶液)纯化残余物,得到4-氨基-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)丁酸叔丁酯(127.10mg,477.21μmol,12.77％收率),为白色固体。MSm/z:267$[M+H]^+$。

[0111] 室温下向5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸(134.17mg,572.65μmol),HATU(216.04mg,572.65μmol)和DMF(4.00mL)的混合物中加入DIPEA(215.86mg,1.67mmol,291.70μL)。搅拌2小时后,将4-氨基-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)丁酸叔丁酯(127.10mg,477.21μmol)的DMF(4mL)溶液加入到反应混合物中。搅拌过夜后,将水加入反应混合物中。用EtOAc进行萃取。萃取物用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并真空浓缩。通过在二氧化硅上的柱色谱法(20-100％EtOAc/己烷)纯化残余物,得到2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸叔丁酯,为无色油状物。MSm/z:483$[M+H]^+$。

[0112] 室温下向2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸叔丁酯(230.31mg,477.21μmol)在CH_2Cl_2(2.00mL)中的溶液中加入TFA(54.41mg,477.21μmol,1.00mL)。搅拌1小时后,将反应混合物真空浓缩。通过在NH二氧化硅上的柱色谱法(0-100％MeOH/EtOAc)纯化残余物,得到无色油状物。所得油状物通过硅胶柱色谱纯化(0-20％MeOH/EtOAc),得到白色固体。将获得的固体用50％的EtOAc/己烷洗涤,得到2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸

实施例79(47.60mg,111.60μmol,23.39％收率),为白色固体。MS m/z:427$[M+H]^+$。

[0113] 实施例80的合成方法:

[0114] 室温下向5-溴-2-苯氧基-吡啶(9.75g,38.99mmol),4-二叔丁基磷酰基-N,N-二甲基-苯胺钯(2+)二氯化物(2.76g,3.90mmol)和THF(250.00mL)的混合物中加入在Et_2O中的乙

酸叔丁酯氯化锌(1+)(0.5M,93.58mL)。然后,将反应混合物加热至60℃。搅拌过夜后,将饱和NH_4Cl水溶液加入到反应混合物中。用AcOEt萃取混合物,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(NH,0-20%AcOEt的己烷溶液;SI,0-20%AcOEt的己烷溶液)纯化残余物,得到2-(6-苯氧基-3-吡啶基)乙酸叔丁酯(7.57g,26.53mmol)。毫摩尔,收率68.04%),为苍白黄色油状物。MSm/z:286$[M+H]^+$。

[0115] 在冰浴中向2-(6-苯氧基-3-吡啶基)乙酸叔丁酯(7.00g,24.53mmol)的THF(100.00mL)溶液中加入双(三甲基甲硅烷基)叠氮化锂(1.0M,24.53mL)。将混合物在冰浴中搅拌10分钟。在冰浴中向该混合物中滴加溴乙腈(2.94g,24.53mmol,1.71mL)并将该混合物在冰浴中搅拌1小时。在冰浴中向该混合物中加入双(三甲基甲硅烷基)叠氮化锂(1.0M,24.53mL),并将该混合物在冰浴中搅拌10分钟。反应未完成,因此在冰浴中滴加另一部分溴乙腈(5.88g,49.06mmol,3.42mL)。将混合物在冰浴中搅拌1小时。用饱和NH_4Cl淬灭反应。用AcOEt萃取。将有机层用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(SI,0-50%AcOET的己烷溶液)纯化残余物,得到3-氰基-2-(6-苯氧基-3-吡啶基)丙酸叔丁酯(1.45g,4.47mmol,18.22%收率),为无色油状物。MSm/z:325$[M+H]^+$。

[0116] 向残余物的MeOH(20.00mL)溶液中加入PtO_2(300.00mg,4.47mmol)。将混合物在室温、H_2下搅拌过夜。过滤除去PtO_2并用EtOAc洗涤。将滤液真空浓缩。通过NH硅胶柱色谱法(0%-100%EtOAc的己烷溶液)纯化残余物,得到4-氨基-2-(6-苯氧基-3-吡啶基)丁酸叔丁酯(200.00mg,609.01μmol,13.62%收率),为无色油状物。MSm/z:329$[M+H]^+$。

[0117] 室温下向5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸(171.22mg,730.81μmol),4-氨基-2-(6-苯氧基-3-吡啶基)丁酸叔丁酯(200.00mg,609.01μmol)的DMF(3.00mL)的溶液中加入HATU(275.71mg,730.81μmol)和DIPEA(94.45mg,730.81μmol,127.64μL)。将混合物在室温下搅拌过夜。用水淬灭反应并用AcOEt萃取。将有机层用水和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(NH,50-100%AcOEt在已烷中)纯化残余物,得到2-(6-苯氧基-3-吡啶基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸叔丁酯(166.00mg,304.77μmol,50.04%收率),为无色油状物。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.06-7.98(m,1H),7.83-7.71(m,2H),7.51-7.39(m,2H),7.23(t,J=7.4Hz,1H),7.14(d,J=7.8Hz,2H),7.04-6.93(m,2H),6.27-6.15(m,2H),3.57(t,J=7.5Hz,1H),3.26-3.19(m,2H),3.04-2.87(m,2H),2.60(t,J=6.2Hz,2H),2.42(t,J=7.3Hz,2H),2.12-1.98(m,3H),1.82-1.72(m,3H),1.59-1.41(m,4H),1.37(s,9H)。

[0118] 室温下向2-(6-苯氧基-3-吡啶基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸叔丁酯(166.00mg,304.77μmol)在CH_2Cl_2(2.00mL)中的溶液中加入TFA(34.75mg,304.77μmol,1.00mL)。将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物真空浓缩。通过柱色谱法(SI,0-30%MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化残余物。向残余物中加入CH_2Cl_2和2MHCl的Et_2O(0.5ml)溶液,将混合物真空浓缩。将残余物用AcOEt洗涤,得到2-(6-苯氧基-3-吡啶基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例80(111.00mg,211.41μmol,69.37%收率,CL),为浅黄色固体。MSm/z:489$[M+H]^+$。

[0119] 实施例81的合成方法:

[0120] 将2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(300.00mg,860.98μmol),5-溴-2-氯嘧啶(199.85mg,1.03mmol),DIEA(222.55mg,1.72mmol,300.74μL)

和叔丁醇(6.00mL)的溶液加热至100℃。搅拌三天后,将反应混合物真空浓缩。通过在NH二氧化硅的柱色谱法(30-100%EtOAc/己烷,然后0-10%MeOH/EtOAc)纯化残余物,得到2-[(5-溴嘧啶-2-基)氨基]-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(199.70mg,395.12μmol,45.89%收率),为无色油状物。MS m/z:506,508$[M+H]^+$。

[0121] 将2-[(5-溴嘧啶-2-基)氨基]-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(199.70mg,395.12μmol),苯硼酸(72.27mg,592.68μmol),碳酸钠(125.64mg,1.19mmol),三苯基膦酸钯(45.66mg,39.51μmol)和DME(5.00mL)的混合物在微波辐射下加热至150℃。搅拌1小时后,过滤除去不溶物质并用EtOAc洗涤。将滤液真空浓缩。通过在NH二氧化硅上的柱色谱法(0-100%EtOAc/己烷,然后0-20%MeOH的EtOAc溶液)纯化残余物,得到2-[(5-苯基嘧啶-2-基)氨基]-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(74.50mg,148.23μmol,37.51%收率),为无色油状物。MS m/z:503$[M+H]^+$。

[0122] 向2-[(5-苯基嘧啶-2-基)氨基]-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(74.50mg,148.23μmol),THF(3.00mL),MeOH(3.00mL)和H_2O(1.00mL)的混合物中加入氢氧化锂一水合物(12.44mg,296.46μmol)。搅拌过夜后,将1NHCl(1.0M,296.46μL)加入到反应混合物中。然后,将反应混合物真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱法(0-50%MeOH的EtOAc溶液)纯化残余物,得到无色油状物。所得油状物从50%EtOAc/己烷中沉淀,得到2-[(5-苯基嘧啶-2-基)氨基]-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-烷基戊酰氨基]丁酸

实施例81(15.60mg,31.93μmol,21.54%收率),为灰白色固体。MS m/z:489$[M+H]^+$。

[0123] 实施例82和实施例83的合成方法:

[0124] 向5-(3-环丙基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸(488.36mg,1.78mmol),4-氨基-2-(苄氧基羰基氨基)丁酸甲酯(710.99mg,2.67mm)和HATU(1.01g,2.67g)的DMF(20.00mL)溶液中加入三乙胺(540.35mg,5.34mmol,740.21μL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用盐水(x2)洗涤有机层,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过NH硅胶(己烷:EtOAc=80:20至0:100)纯化残余物,得到白色固体混合物。通过NH硅胶(己烷:EtOAc=80:20至10:90)纯化该固体化合物,得到2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(3-环丙基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(928.00mg,1.78mmol,99.75%收率)的混合物。产物未进一步纯化。MS m/z:523$[M+H]^+$。

[0125] 在0℃下向2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(3-环丙基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(133.00mg,254.48μmol)在THF(4.00mL)和水(1.00mL)的溶液中加入LiOH(H_2O)(35.00mg,834.69μmol)。溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩。通过硅胶(CH_2Cl_2:MeOH=100:0至50:50)纯化残余物,得到混合物。通过硅胶(CH_2Cl_2:MeOH=100:0至80:20)纯化该混合物,得到白色固体。将固体从MeOH-己烷中重结晶,得到2-(苄氧基羰基-氨基)-4-[5-(3-环丙基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例82(20.90mg,41.09μmol,16.15%收率),为白色固体。MS m/z:509$[M+H]^+$。

[0126] 室温和N_2情况下向2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(3-环丙基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(790.00mg,1.51mmol)的MeOH(35.00mL)溶液中加入在活性炭上的钯(10%)(79.00mg)。将混合物在室温和H_2下搅拌过夜。过滤反应混合物并真空浓缩。通过NH-硅胶(EtOAc:MeOH=100:0至80:20)纯化残余物,得到2-氨基-4-[5-(3-环丙基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(384.90mg,990.73μmol,65.61%收率),

为白色固体。MSm/z:389[M+H]$^+$。

[0127] 室温下向2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(210.00mg,602.69μmol)和三乙胺(182.96mg,1.81mmol,250.63μL)在THF(6.00mL)的溶液中加入2-氯苯并噁唑(185.11mg,1.21mmol,137.63μL)。将混合物在80℃下搅拌过夜。在0℃下将反应混合物用饱和$NaHCO_3$淬灭并用EtOAc稀释。分离有机层,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过NH-硅胶(己烷:EtOAc=80:20至0:100)纯化残余物,得到2-(1,3-苯并噁唑-2-基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯,为浅黄色油状物。产物未进一步纯化。MSm/z:466[M+H]$^+$。

[0128] 0℃下向2-(1,3-苯并噁唑-2-基-氨基)-4-[5-(3-环丙基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(247.20mg,488.91μmol)在THF(5.00mL)和水(1.00mL)的溶液中加入LiOH(H_2O)(72.60mg,1.73mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在0℃下用1NHCl淬灭,用MeOH稀释并真空浓缩。通过硅胶(CH_2Cl_2:MeOH=100:0至50:50)纯化残余物,得到混合物产物。通过硅胶(CH_2Cl_2:MeOH=100:0至80:20)纯化该混合物,得到混合物产物。将残余物从MeOH-EtOAc中重结晶,得到白色固体。将固体从MeOH中重结晶,得到2-(1,3-苯并噁唑-2-基氨基)-4-[5-(3-环丙基-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例83(38.50mg,78.32μmol,16.02%收率),为白色固体。MSm/z:492[M+H]$^+$。

[0129] 实施例84的合成方法与实施例79的相同,用3-溴喹啉代替5-溴-2-甲氧基吡啶,得到2-(喹啉-3-基)-4-(5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊烷胺基)丁酸。

[0130] 实施例85的合成方法与下文实施例87相同,使用(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(实施例6)代替(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯,得到(R)-2-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)-4-(5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊烷胺基)丁酸。

[0131] 实施例86的合成方法与下述实施例88相同,使用(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(实施例6)代替(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯,得到(R)-2-(苯并[d]噻唑-2-甲酰胺基)-4-(5-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊烷胺基)丁酸。

[0132] 实施例87的合成方法

[0133] 将(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(实施例2)(500.00mg,1.04mmol)溶于MeOH(5.00mL)中。加入$Pd(OH)_2$(29.21mg,104.00μmol,50%纯度)并将混合物在H_2(15psi)下室温搅拌10小时。过滤反应混合物并真空浓缩,得到(2S)-2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(280.00m),为无色油状物。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0134] 在0℃下向(2S)-2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(280.00mg,803.58μmol)在DMF(3.00mL)中的溶液中加入DIPEA(415.42mg,3.21mmol,561.38μL,4.00当量),然后加入2-氯-1,3-苯并噁唑(148.09mg,964.30μmol,109.70μL,1.20当量)。将反应混合物加热至25℃并搅拌20小时。将反应混合物用水(15mL)淬灭并用EtOAc(15mL×3)萃取,并将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到(2S)-2-(1,3-苯并噁唑-2-基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(500.00mg),为黄色油状物。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS m/z:466[M

+H]$^+$。

[0135] 在25℃下向(2S)-2-(1,3-苯并噁唑-2-基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊醚氨基]丁酸甲酯(480.00mg,1.03mmol,1.00当量)的THF(5.00mL)溶液中加入LiOH·H_2O(216.09mg,5.15mmol,5.00当量),然后在25℃下搅拌混合物2小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭,然后用EtOAc(10mL)萃取三次。将水相用1NHCl酸化至pH=7,并用CH_2Cl_2/MeOH(10/1,10mL)萃取五次。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将粗产物在CH_2Cl_2(3mL)中研磨,得到(2S)-2-(1,3-苯并噁唑-2-基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例87(138.00mg,305.63μmol,29.67%收率),为白色固体。MS m/z:452[M+H]$^+$。

[0136] 实施例88的合成方法

[0137] 25℃下向(2S)-2-氨基-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(300.00mg,860.98μmol)和1,3-苯并噻唑-2-羧酸(185.15mg,1.03mmol)的DMF(4.00mL)溶液中加入HATU(654.74mg,1.72mmol)和DIPEA(333.82mg,2.58mmol,451.11μL),并将混合物搅拌5小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭,然后用EtOAc(10mL)萃取三次,并将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱(CH_2Cl_2:MeOH=100:1至25:1)纯化粗产物,得到(2S)-2-(1,3-苯并噻唑-2-羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(500.00mg),为黄色油状物。MS m/z:510[M+H]$^+$。

[0138] 向(2S)-2-(1,3-苯并噻唑-2-羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(500.00mg,981.12μmol,1.00当量)在THF(5.00mL)和H_2O(1.00mL)的溶液中加入LiOH·H_2O(205.84mg,4.91mmol,5.00当量)并将反应混合物在25℃下搅拌2小时,用水(10mL)淬灭,并用EtOAc(10mL×3)萃取。将水相用1NHCl酸化至pH=7,并用CH_2Cl_2/MeOH(10/1,10mL×5)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeOH=10:1)纯化粗物质,得到(2S)-2-(1,3-苯并噻唑-2-羰基氨基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例88(94.00mg,189.67μmol,19.33%收率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.39(1H,brs),8.60(1H,d,J=6.4Hz),8.13(1H,d,J=8.4Hz),8.05(1H,brs),7.97(1H,d,J=7.6Hz),7.55(1H,t,J=7.6Hz),7.48(1H,t,J=7.2Hz),7.28-7.29(1H,m),6.32(1H,d,J=7.2Hz),4.48-4.52(1H,m),3.78-3.80(1H,m),3.52-3.55(2H,m),3.39-3.42(1H,m),2.80-2.85(1H,m),2.74-2.75(2H,m),2.50-2.53(1H,m),2.33-2.35(2H,m),2.16-2.18(2H,m),1.96-1.94(m,4H),1.75-1.72(m,2H)。1H未发现。MS m/z:496[M+H]$^+$。

[0139] 实施例89-90的合成方法

[0140] 在0℃下将丙基膦酸酐T3P(1.67g,2.63mmol,1.56mL,50%纯度)加入到4-氨基-2-(3-喹啉基)丁酸叔丁酯(500.00mg,1.75mmol),5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸(492.01mg,2.10mmol),5-氨基-2-(喹啉-3-基)羧酸叔丁酯和DIPEA(452.34mg,3.50mmol,611.27μL)在EtOAc(10.00mL)的溶液中。将混合物在25℃下搅拌2小时。将残余物倒入水(20mL)中,并且水相用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL×3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法(制备型HPLC(柱:OD(250mm×30mm,10μm)))将残余物分离成两种光学异构体(S或R),得到(S或R)-2-叔丁基(3-喹啉基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸叔丁酯(150.00mg,298.42μmol)(峰1),为黄色

油状物(MS m/z:503[M+H]$^+$)和(S或R)-2-(3-喹啉基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸叔丁酯(150.00mg,298.42μmol)(峰2),为黄色油状物。

[0141] 在25℃下将TFA(68.05mg,596.84μmol,44.19μL)加入到(S或R)-2-(3-喹啉基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸叔丁酯(100.00mg,198.95μmol)(峰1)在CH_2Cl_2(3.00mL)中的溶液中。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物真空浓缩,将残余物倒入水(20mL)中。通过逐渐加入饱和$NaHCO_3$将pH调节至7。用CH_2Cl_2(15mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到2-(3-喹啉基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸(68.80mg,144.18μmol,72.47%收率),为黄色固体。MS m/z:447[M+H]$^+$。

[0142] 实施例90的合成方法与实施例89的相同。

[0143] 实施例91(R)-2-((5-苯基嘧啶-2-基)氨基)-4-(5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊烷胺基)丁酸的合成方法与实施例92相同,除了以(2R)-2-氨基-4-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸甲酯开始。

[0144] 实施例92的合成方法

[0145] 将(2S)-2-氨基-4-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸甲酯(590.00mg,2.20mmol,HCl),5-溴-2-氯-嘧啶(425.55mg,2.20mmol)和DIPEA(568.66mg,4.40mmol,768.46μL)在t-BuOH(3.60mL)的溶液在N_2下在120℃下搅拌48小时。将反应物真空浓缩,并将残余物通过柱色谱(SiO_2,PE/ETOAc=5/1至2:1)纯化,得到(2S)-2-[(5-溴嘧啶-2-基)氨基]-4-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸甲酯(800.00mg,2.06mmol,93.42%收率),为黄色油状物。MS m/z:388,390[M+H]$^+$。

[0146] 将Pd(dppf)Cl_2(75.37mg,103.00μmol)加入到(2S)-2-[(5-溴嘧啶-2-基)氨基]-4-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸甲酯(800.00mg,2.06mmol),苯硼酸(301mg,2.47mmol)和Na_2CO_3(655.02mg,6.18mmol)的二噁烷(40.00mL)和H_2O(8.00mL)的溶液中。然后将混合物用N_2脱气3次。在N_2下将混合物加热至90℃并保持12小时。过滤反应物并真空浓缩。通过柱色谱(SiO_2,PE/EtOAc=2/1至0/1)纯化残余物,得到(2S)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-[(5-苯基嘧啶-2-基)氨基]丁酸(1.00g,1.13mmol,54.80%收率),为黄色固体。MS m/z:373[M+H]$^+$。

[0147] 在0℃下向(2S)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-[(5-苯基嘧啶-2-基)氨基]丁酸(900.00mg,2.42mmol)的MeOH(15.00mL)溶液中加入TMSCHN_2(2M,3.63mL,3.00当量)并将反应在0℃下搅拌10分钟。将反应用HCl水溶液(1M)酸化至pH=5,并用EtOAc(40mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL×2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱(SiO_2,PE/ETOAc=10/1至2:1)纯化残余物,得到(2S)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-[(5-苯基嘧啶-2-基)氨基甲基]丁酸甲酯(540.00mg,1.15mmol,47.61%收率),为黄色油状物。MS m/z:387[M+H]$^+$。

[0148] 在25℃下向(2S)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-[(5-苯基嘧啶-2-基)氨基]丁酸甲酯(600.00mg,1.55mmol,1.00当量)的MeOH(2.00mL)溶液中加入HCl/MeOH(4M,10.00mL,25.81当量),并将反应在25℃下搅拌1小时。将反应物真空浓缩,得到(2S)-4-氨基-2-[(5-苯基嘧啶-2-基)氨基]丁酸甲酯(600.00mg,1.53mmol,98.71%收率,2HCl),为黄色油状物。

[0149] 在0℃下向5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸(200.00mg,853.64μmol)的DMF(10.00mL)溶液中加入HATU(486.87mg,1.28mmol),DIPEA(441.30mg,3.41mmol,596.35μL),

和(2S)-4-氨基-2-[(5-苯基嘧啶-2-基)氨基]丁酸甲酯(306.67mg,853.64μmol,1.00当量,2HCl),并将反应在0℃下搅拌1小时。将反应物用EtOAc(50mL)淬灭,用盐水(30mL×4)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱(SiO_2,CH_2Cl_2/MeOH=50:1至20:1)纯化残余物,得到(2S)-2-[(5-苯基嘧啶-2-基)氨基]-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰基氨基]丁酸甲酯(400.00mg,639.96μmol,74.97%收率),为黄色油状物。MS m/z:503$[M+H]^+$。

[0150] 在25℃下向(2S)-2-[(5-苯基嘧啶-2-基)氨基]-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸甲酯(350.00mg,696.36μmol)在THF(8.00mL)和H_2O(2.00mL)的溶液中加入LiOH·H_2O(87.66mg,2.09mmol),并将反应在25℃搅拌2小时。将反应用H_2O(5mL)淬灭并用EtOAc(10mL*2)萃取。将水相用HCl水溶液(1M)酸化至pH=6并用CH_2Cl_2(15mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL×2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩。通过MeCN(5mL*2)重结晶纯化残余物。然后通过制备型TLC(SiO_2,CH_2Cl_2:MeOH=10:1)纯化残余物,得到(2S)-2-[(5-苯基嘧啶-2-基)氨基]-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸实施例92(50.00mg,101.79μmol),为白色固体。MS m/z:489$[M+H]^+$。

[0151] 实施例93和94的合成方法

[0152] 将2-(3-苯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊烷胺基)丁酸(93mg)通过制备型HPLC(柱:AD(250mm×30mm,10um))分离成两种光学异构体(S或R)。通过逐渐加入0.5MHCl将通过HPLC获得的馏分的pH调节至5。通过逐渐加入饱和$NaHCO_3$将pH调节至7。用20mL*2(CH_2Cl_2:异丙醇=5:1)萃取混合物。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并冻干,得到(S或R)-2-(3-苯基-1,2,4-三唑-1-基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]-丁酸(50.10mg,107.63μmol),为白色固体。MS m/z:463$[M+H]^+$和(S或R)-2-(3-苯基-1,2,4-三唑-1-基)-4-[5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酰氨基]丁酸(39.60mg,84.82μmol),为白色固体。MS m/z:463$[M+H]^+$。

[0153] 其中R^{10}和R^{11}为氟的化合物可如上所述由相应的氟化5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)戊酸制备,其可通过本领域熟知的方法获得[参见例如Bunnelle等人,JOrg.Chem.,1990,55(2),:768-770;和Rozen等人,JOrg.Chem.,2001,66(22):7464-8.]。

[0154] HEK-293细胞表达αVβ3。使用lipofectamine2000(Invitrogen#11668030)转染HEK-293细胞,其中对αV使用pEF1/V5-HisA载体的cDNA,以及对β3使用载体pcDNA3.1的cDNA。表达αVβ3的细胞通过它们与鼠单克隆抗体(mAb)LM609和7E3的反应来鉴定,并且通过使用LM609的重复分选建立稳定的细胞系。通过与mAb10E5的阴性反应判断发现细胞不表达αIIbβ3。用于测定的HEK-293-αVβ3细胞在自动细胞计数器(ADVIA120)中计数并调节至适合于每个测定值。

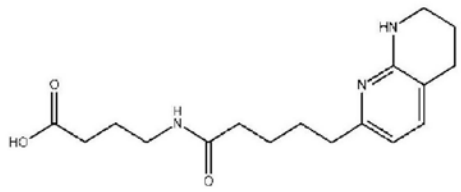
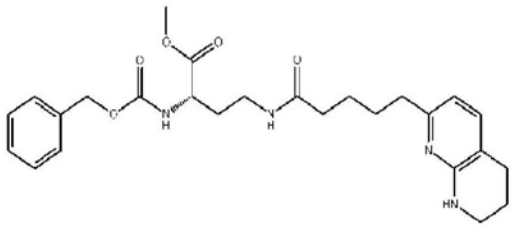
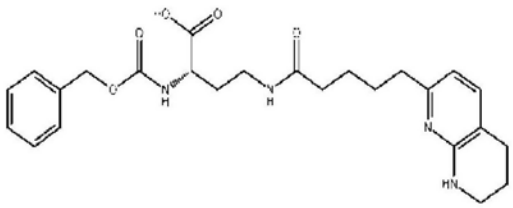
[0155] αVβ3细胞粘附于纤维蛋白原测定。将聚苯乙烯96-孔微量滴定板(Costar,3590)用在0.15M NaCl,0.01M Tris/HCl,pH 7.4中的3.5μg/mL纯化纤维蛋白原(酶研究实验室)37℃下预涂覆1小时。然后洗涤孔并用HEPES缓冲改性的Tyrode溶液(HBMT;0.128MNaCl,10mMHEPES,12mMNaHCO3,0.4mMNaH2PO4,2.7mMKCl,0.35%牛血清白蛋白(Fisher),0.1%葡萄糖,pH7.4)在室温下孵育1小时或在4℃下过夜。用含有1mMMg^{2+}和2mMCa^{2+}的HBMT洗涤孔,然后将50μL已经在室温下用待测化合物预处理20分钟的HEK-293-αVβ3细胞以3,000细胞/μL的浓度加入到每个孔中。30-32分钟后,用含有Ca^{2+}和Mg^{2+}的HBMT洗涤孔三次,然后裂解贴

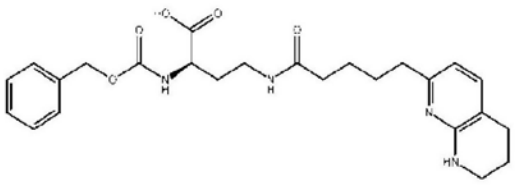
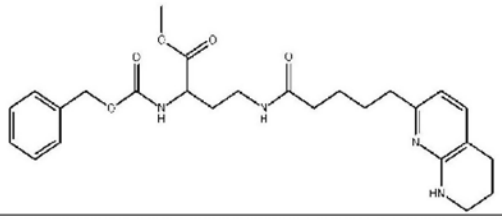
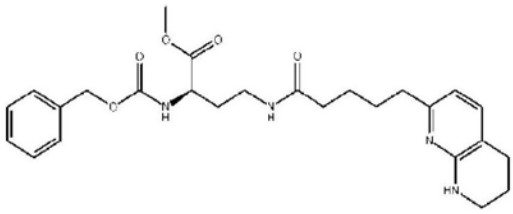
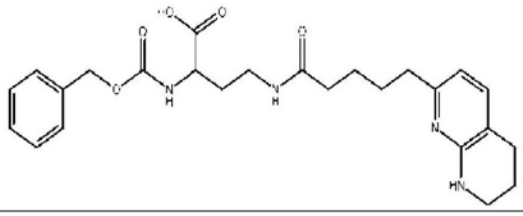
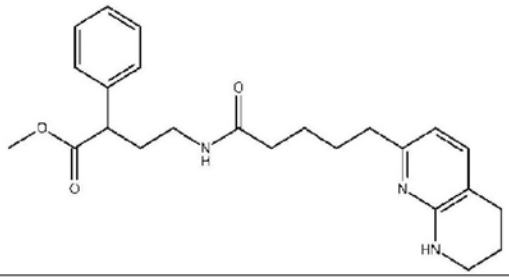
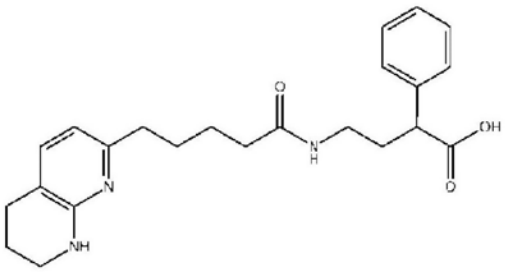
壁细胞并通过以下方法测量释放的酸性磷酸酶活性：1.在室温下将磷酸酶底物(SigmaEC224-246-5)按照2mg/mL加入0.1M柠檬酸钠，pH5.6，0.1％tritonX-100中处理1小时；2.通过加入50μL2MNaOH终止反应；和3.在405nm处用分光光度计分析样品。在每次测定中，10mMEDTA用作阳性对照，以及未处理细胞用作阴性对照。将未处理细胞的结果作为100％并且在EDTA存在下的结果为0％，IC_{50}是测试化合物使HEK-293-αVβ3细胞的粘附降低50％的剂量。在某些情况下，进行不止一次的IC_{50}测定，在这种情况下，记录单独测定的结果。表中的所有化合物均未确定IC_{50}；对于这些测试化合物中的一些，记录了在特定剂量下的抑制。在一些情况下，测试化合物产生比10mMEDTA更大的降低，并且这些显示为负数。

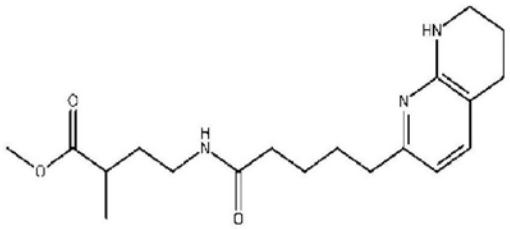
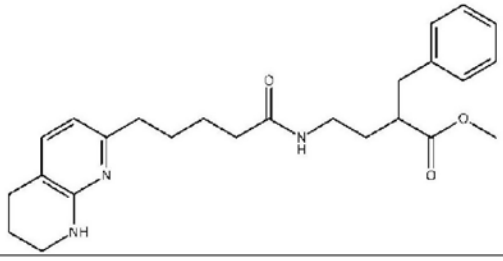
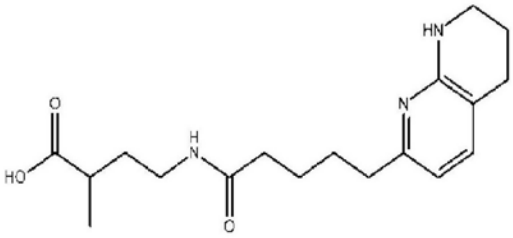
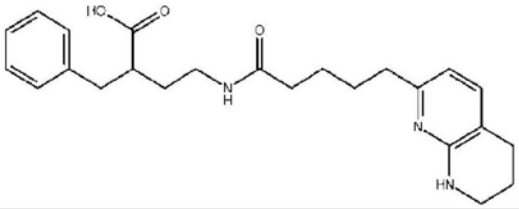
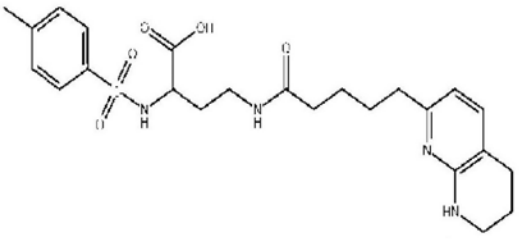
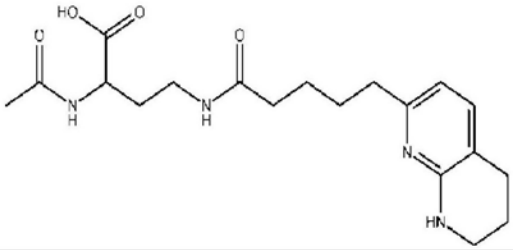
[0156] AP5结合测定。使用0.05％胰蛋白酶0.5mMEDTA收获HEK-293-αVβ3细胞，用HBMT洗涤一次，并重新悬于含有1mMMg^{2+}和2mMCa^{2+}的HBMT中。计数细胞并将其调整至0.5×10^{6}个细胞/样品。加入待测化合物和荧光标记的mAbAP5(Alexa488或Alexa674；10μg/mL)并在37℃培养30分钟。然后洗涤细胞并通过流式细胞术(BDFACSCalibur)在适当波长下分析以检测AP5荧光团。在每个测定中，包括西仑吉肽(1μM)和10mMEDTA作为阳性对照，且未处理细胞用作阴性对照。计算由西仑吉肽诱导的诱导50％AP5表达所需的试验化合物浓度，并定义为EC_{50}。基于EDTA诱导的表达确定西仑吉肽的EC_{50}。由1μM西仑吉肽诱导的AP5表达大约是10mMEDTA值的两倍(17次实验的平均值±SD；对照7.6±2.2，EDTA21.8±5.9，西仑吉肽42.5±8.0任意荧光单位)。在其中甚至最高浓度的测试化合物(10μM)未诱导50％暴露AP5表位的情况下，结果记录为>10μM并且将在最高浓度诱导的实际表达记录入括号中，例如(19％@10μM)。

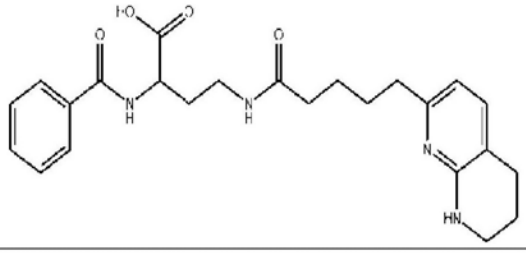
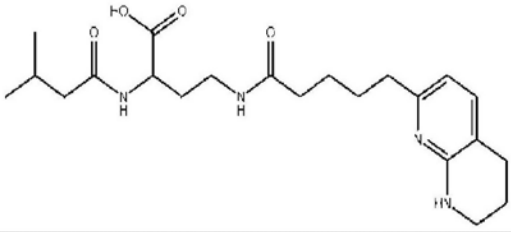
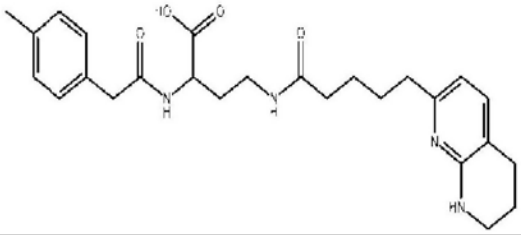
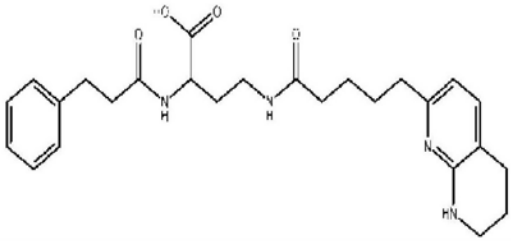
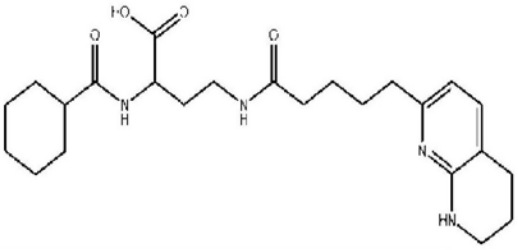
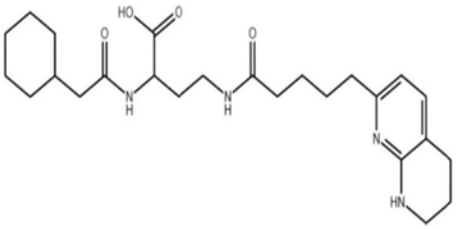
[0157] 表1中显示了前述筛选中的测试结果，其中IC_{50}以μM给出：

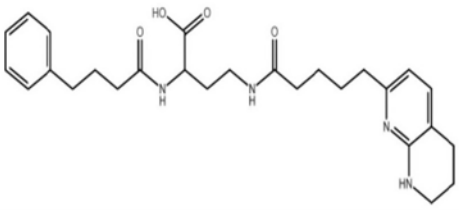
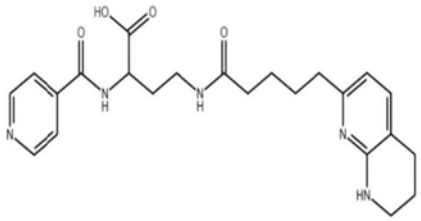
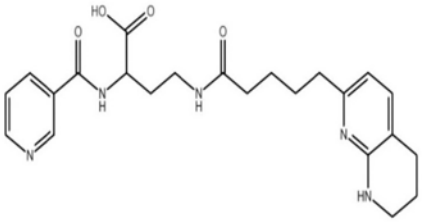
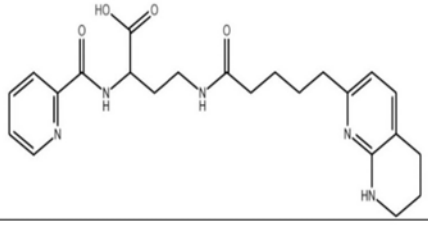
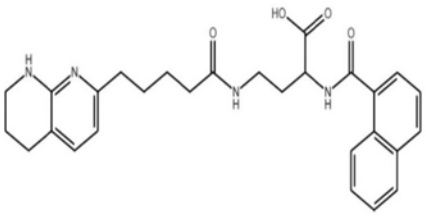
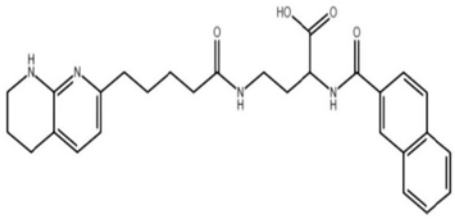
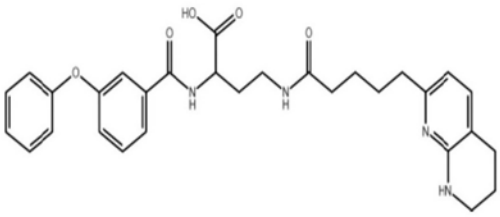
[0158] 表1

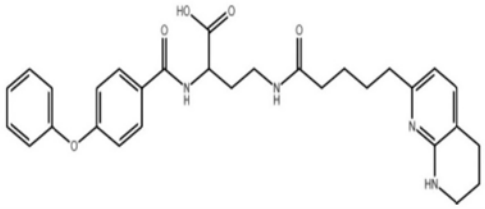
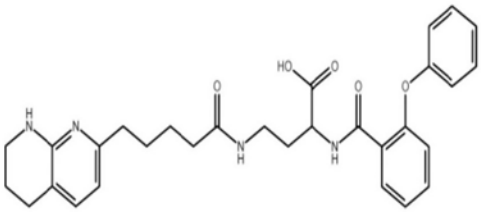
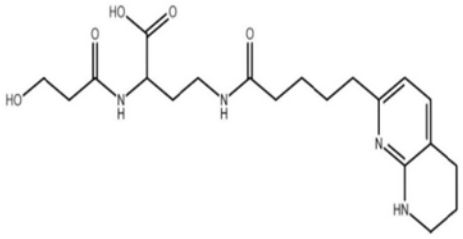
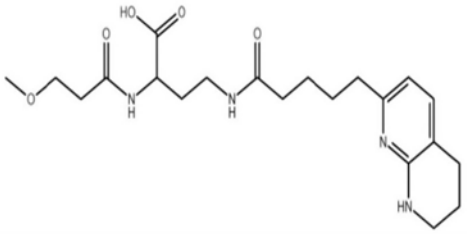
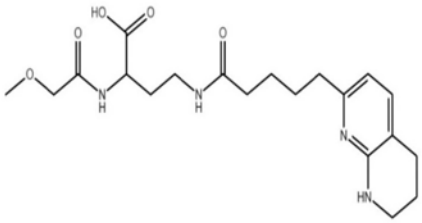
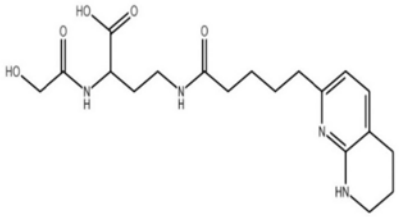
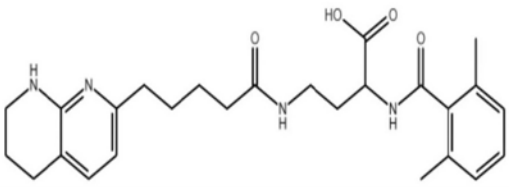
实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
1		1.35	>100
2		0.286, 1.68	>10 (19%@10μM)
3		0.146, 0.484, 0.699, 0.362, 0.324, 0.344	>10 (16%, 23%, 24%@10μM)

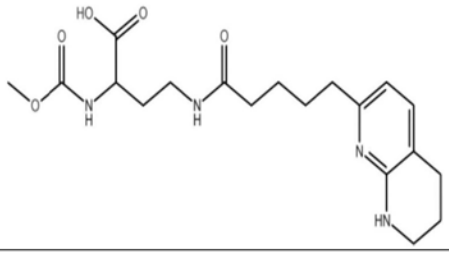
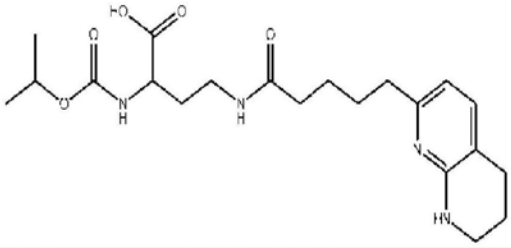
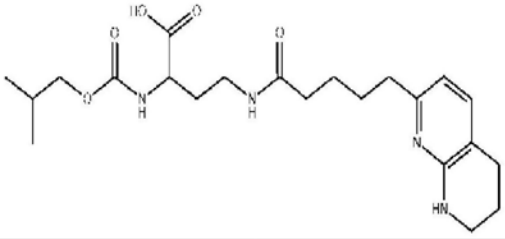
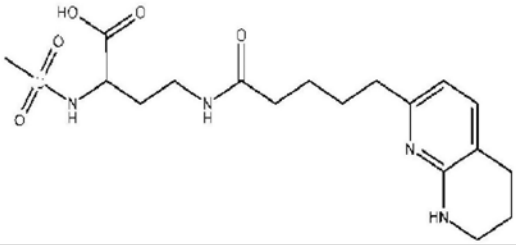
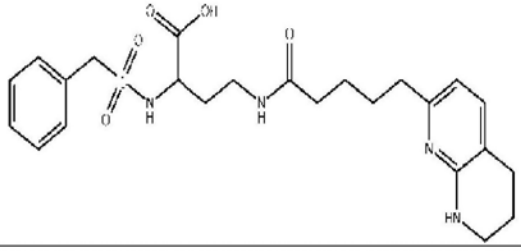
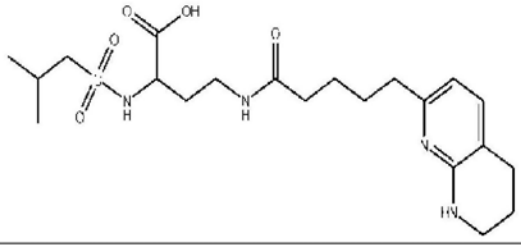
实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
4		0.225,0.773, 0.952,0.537, 0.612, 0.683	>10 (5%, 8%, 5%@10μM)
5		2.45	>10 (23%@10μM)
6		> 10.0	N.D.
7		0.407, 0.57, 0.337, 0.428	>10 (15%@10μM)
8		> 10.0	N.D.
9		3.72, 1.77	>10 (11%@10μM)

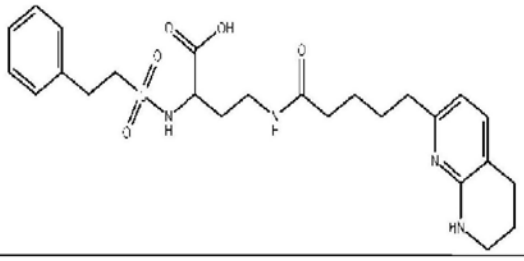
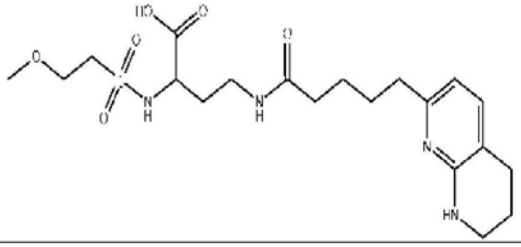
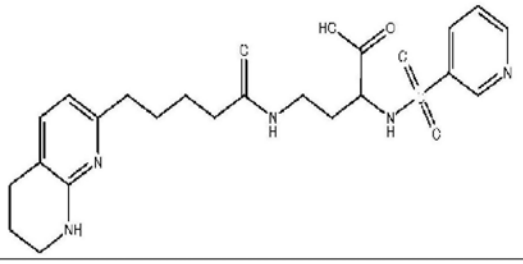
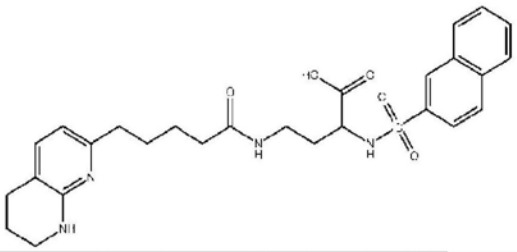
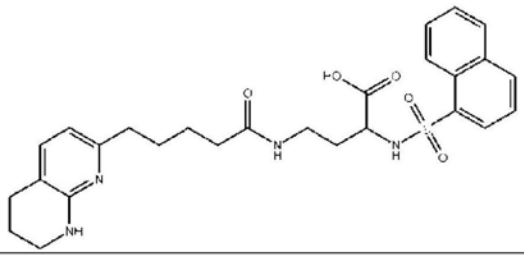
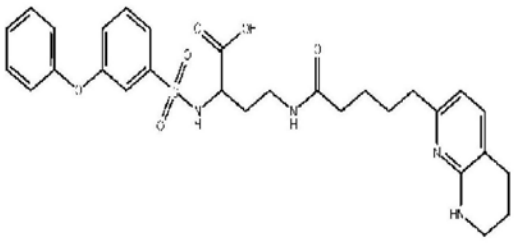
实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
10		> 10.0	N.D.
11		> 10.0	N.D.
12		> 10.0	N.D.
13		> 10.0	N.D.
14		6.3	>10 (7%@10μM)
15		1 (-45%) - 10 (92%)	

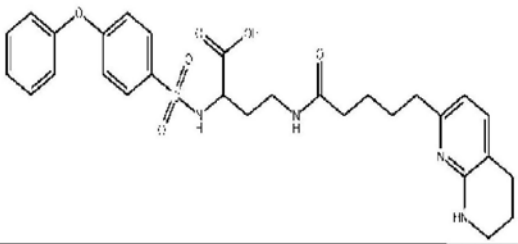
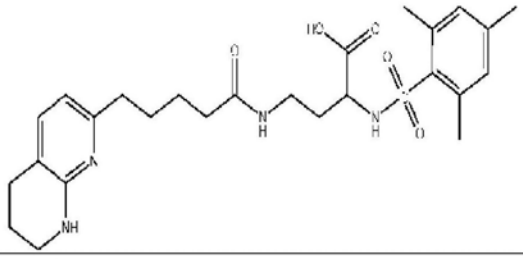
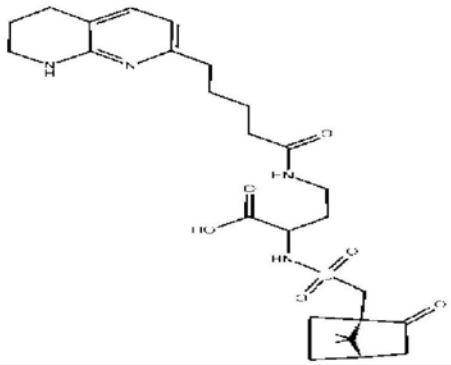
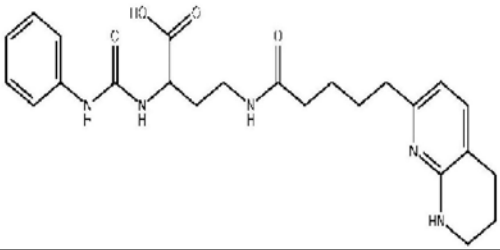
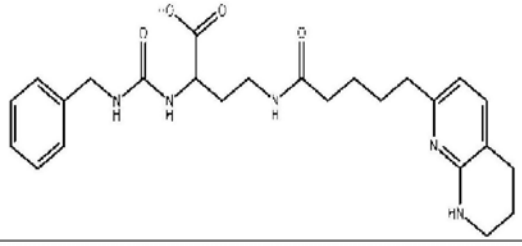
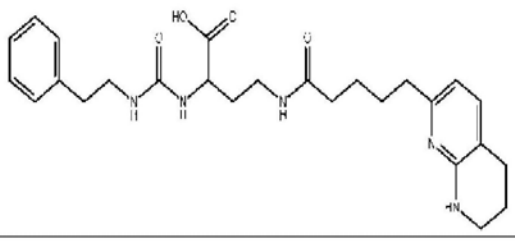
实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
16		1 (26%) - 10 (95%)	
17		1 (-22%) - 10 (90%)	
18		1 (-29%) - 10 (92%)	
19		1 (-15%) - 10 (96%)	
20		1 (-12%) - 10 (99%)	
21		1 (-37%) - 10 (96%)	

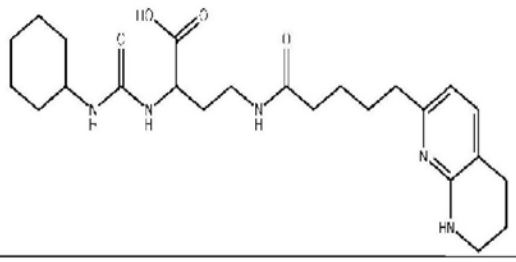
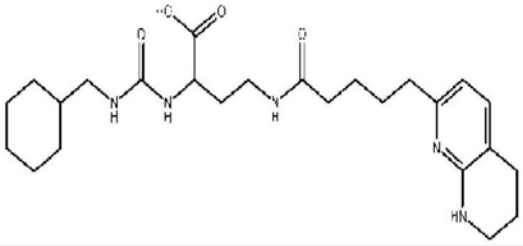
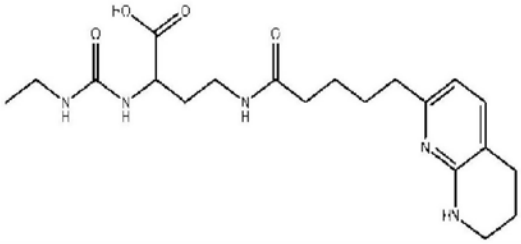
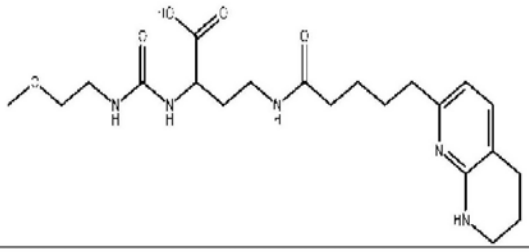
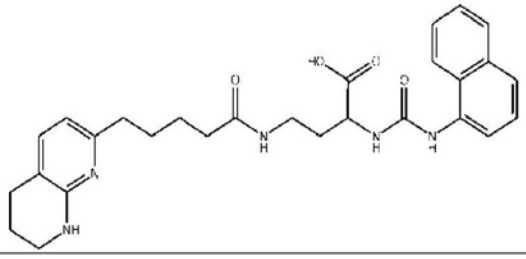
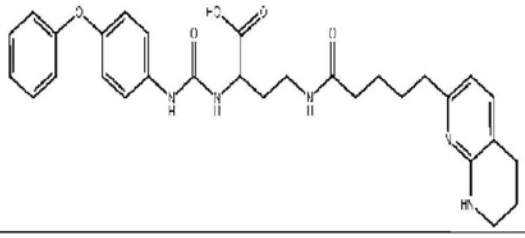
实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
22		1 (-25%) - 10 (98%)	
23		1 (29%) - 10 (99%)	
24		1 (22%) - 10 (97%)	
25		<0.10	>10 (16%@10μM)
26		1 (37%) - 10 (101%)	
27		1 (35%) - 10 (101%)	
28		1 (-6%) - 10 (98%)	

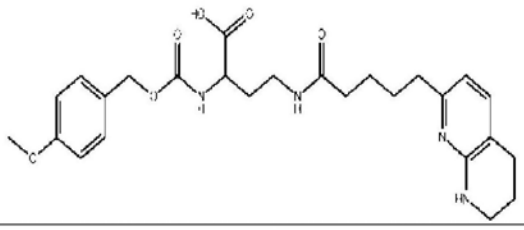
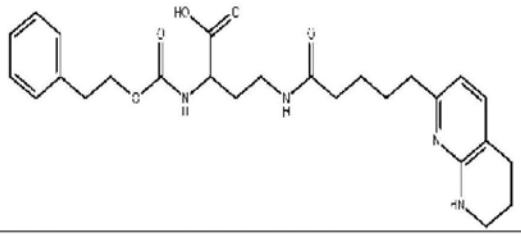
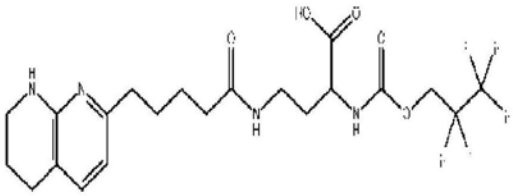
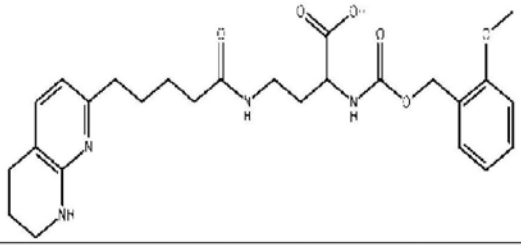
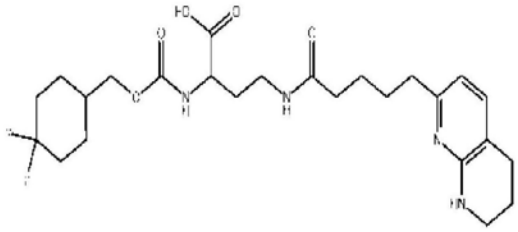
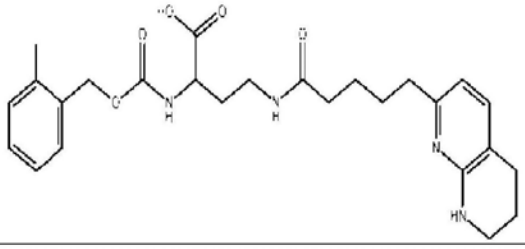
实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
29		1 (-63%) - 10 (96%)	
30		1 (-41%) - 10 (92%)	
31		1 (-17%) - 10 (68%)	
32		1 (14%) - 10 (88%)	
33		1 (18%) - 10 (100%)	
34		<0.10	>10 (32%@10μM)
35		1 (39%) - 10 (66%)	

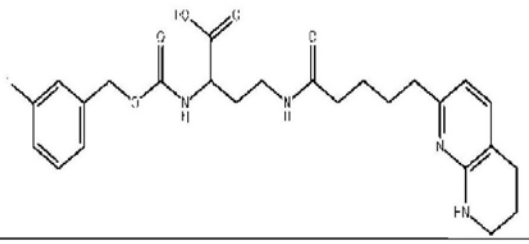
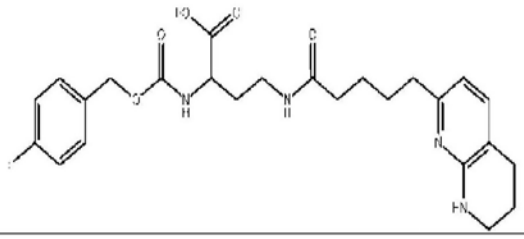
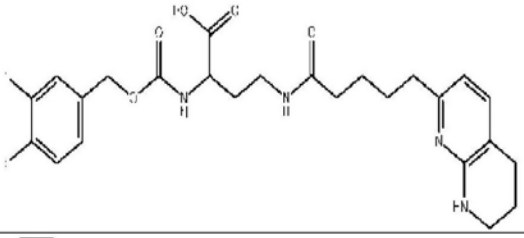
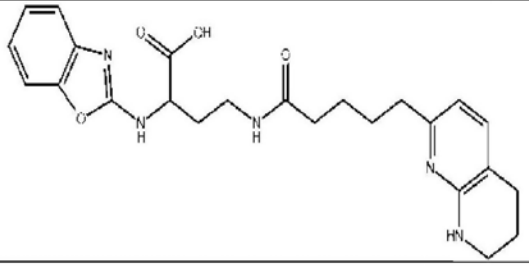
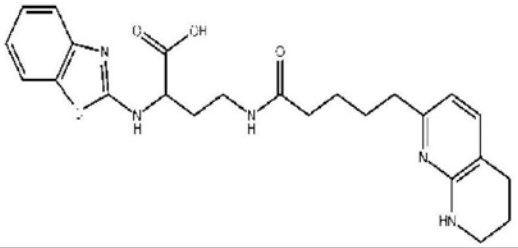
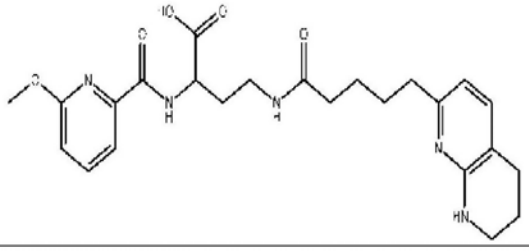
实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
36		<0.10	>10 (12%@10μM)
37		1 (48%) - 10 (99%)	
38		0.343 0.416	>10 (20%, 14%, 19%@10μM)
39		1 (-13%) - 10 (73%)	
40		1 (1%) - 10 (77%)	
41		1 (9%) - 10 (98%)	

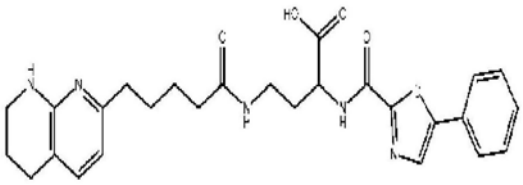
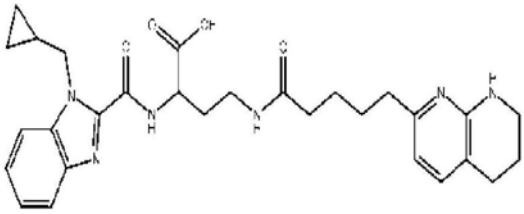
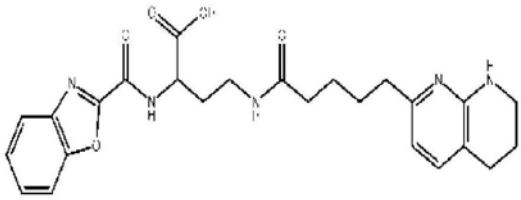
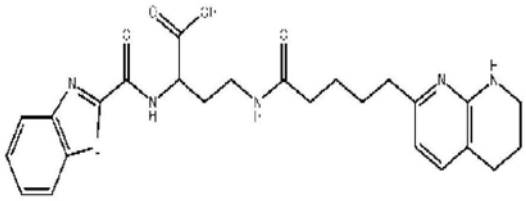
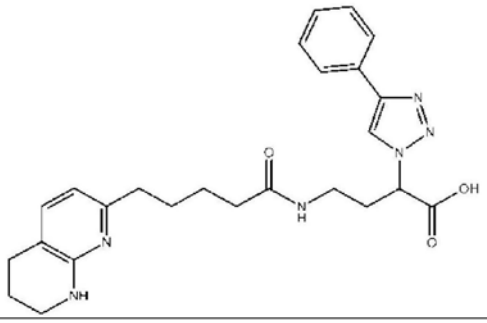
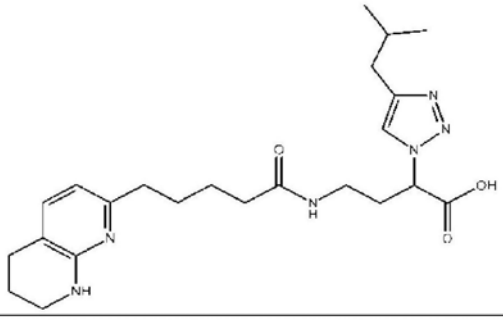
实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
42		1 (44%) - 10 (97%)	
43		1 (17%) - 10 (97%)	
44		0.1 (40%) - 1 (65%) 1.33	>10 (22%, 16%@10μM)
45		0.1 (40%) - 1 (65%)	
46		1 (42%) - 10 (99%)	
47		1 (-37%) - 10 (100%)	

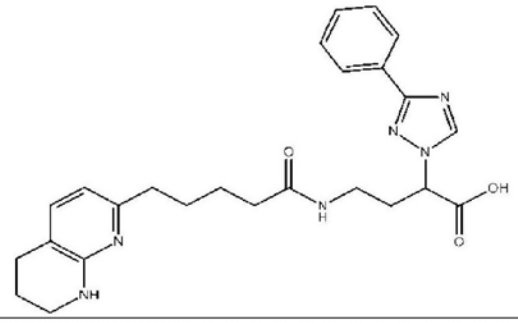
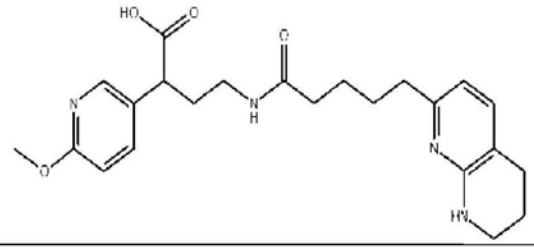
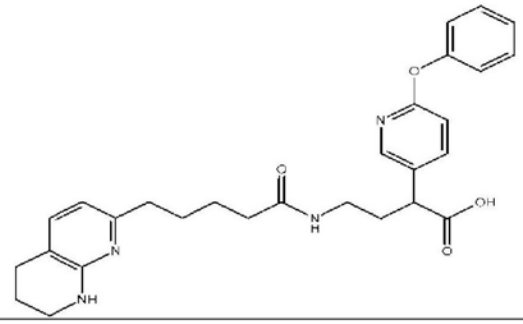
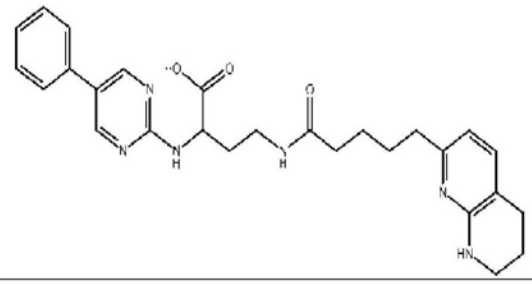
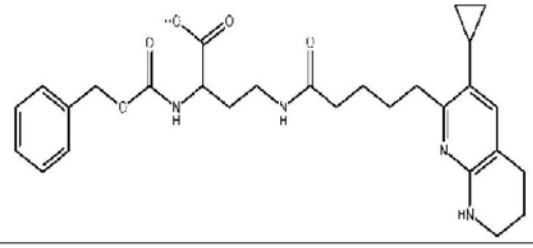
实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
48		> 10.0	
49		1 (19%) - 10 (95%)	
50		<0.10	>10 (16%@10μM)
51		1 (-16%) - 10 (98%)	
52		1 (-9%) - 10 (98%)	
53		1 (-14%) - 10 (96%)	

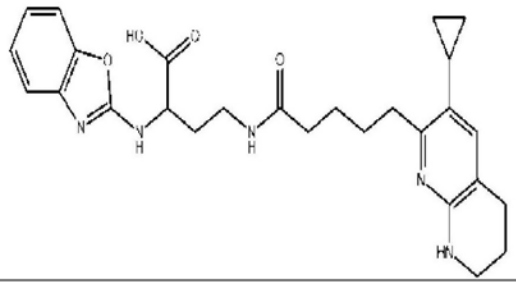
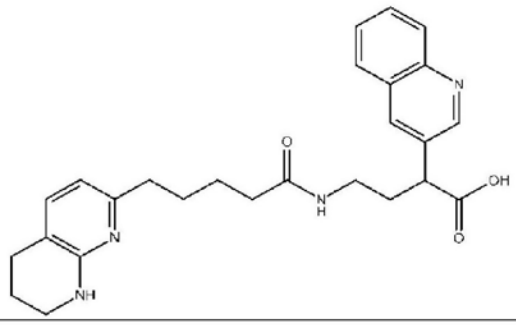
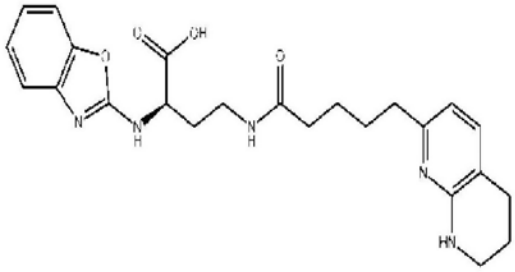
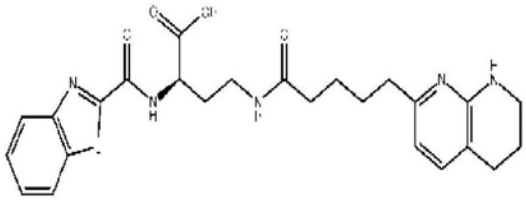
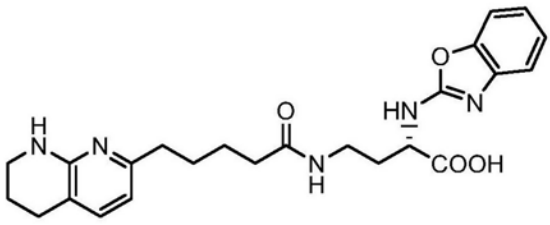
实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
54		1 (-16%) - 10 (98%)	
55		1 (-2%) - 10 (99%)	
56		1 (23%) - 10 (96%)	
57		1 (16%) - 10 (98%)	
58		1 (16%) - 10 (99%)	
59		> 10.0	

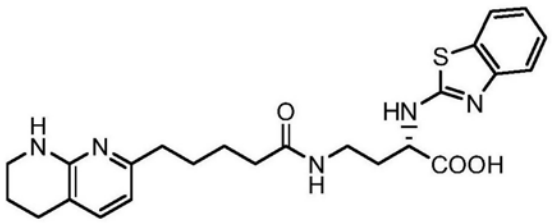
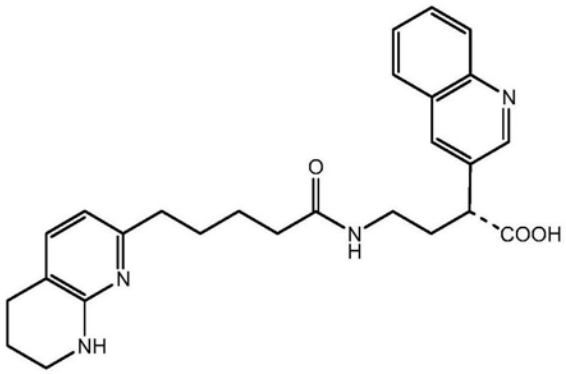
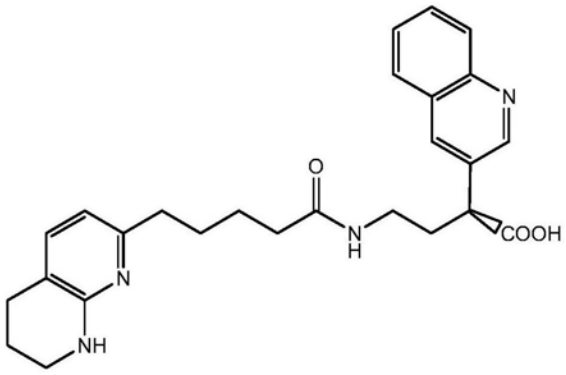
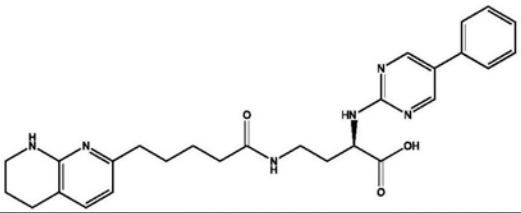
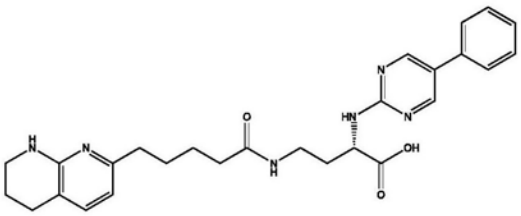
实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
60		0.579	>10 (10%@10μM)
61		0.586	>10 (14%@10μM)
62		0.628	>10 (12%@10μM)
63		0.491	>10 (16%@10μM)
64		0.248, 0.359	>10 (21%@10μM)
65		0.12	>10 (13%@10μM)

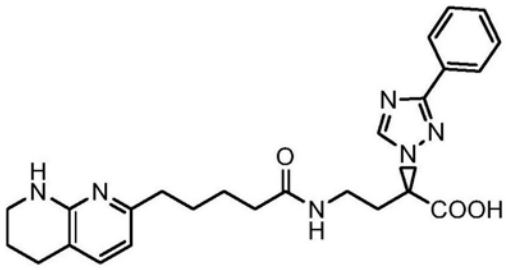
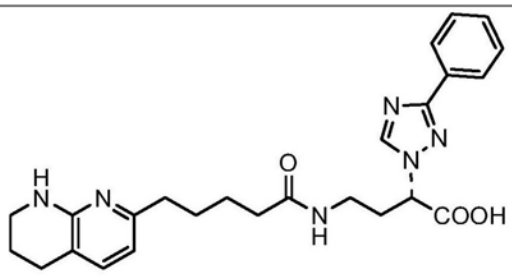
实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
66		0.533	>10 (12%@10μM)
67		0.32	>10 (13%@10μM)
68		0.32	>10 (9%@10μM)
69		0.211	>10 (7%@10μM)
70		0.525	>10 (6%@10μM)
71		1.14	>10 (9%@10μM)

实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
72		0.181, 0.0904, 0.185	>10 (6%@10μM)
73		0.502, 0.142	>10 (2.5%@10μM)
74		0.115	>10 (4%@10μM)
75		<0.100, 0.0546, 0.0651	>10 (9%@10μM)
76		0.939	>10 (9%@10μM)
77		2.02	>10 (8%@10μM)

实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
78		0.518	>10 (10%@10μM)
79		0.532	>10 (19%@10μM)
80		1.57, 0.429	>10 (7.5%@10μM)
81		<0.100, 0.101, 0.143	>10 (9%@10μM)
82		0.206	>10 (12%@10μM)

实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
83		0.128	>10 (5%@10μM)
84		0.121	>10 (31%@10μM)
85		0.151	>10 (5%@10μM)
86		0.129, 0.169	>10 (7%@10μM)
87		0.187	>10 (14%@10μM)

实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
88		0.0233, 0.0216	未计算 (7%@10μM)
89		0.106	>10 (27%@10μM)
90		0.228	>10 (11%@10μM)
91		0.534	>10
92		0.201	>10

实施例	结构	IC_{50}	EC_{50}
93		0.288	>10
94		0.373	>10

[0159] 本文提供的化合物可用于治疗骨质疏松症，急性骨髓性白血病，镰状细胞病，局灶性节段性肾小球硬化，纤维化，主动脉瓣狭窄伴威廉姆斯综合征，骨吸收，表达αVβ3的肿瘤，肿瘤转移，T细胞淋巴瘤，视网膜疾病，年龄相关性黄斑变性，糖尿病性视网膜炎和单纯疱疹病毒感染。它们也可用于抑制肿瘤血管生成。