



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1494425 B

(45) 授权公告日 2011. 12. 07

(21) 申请号 02805994. 8

(22) 申请日 2002. 03. 05

(30) 优先权数据

60/273, 403 2001. 03. 05 US

60/273, 445 2001. 03. 05 US

60/273, 454 2001. 03. 05 US

60/273, 455 2001. 03. 05 US

60/273, 446 2001. 03. 05 US

60/273, 404 2001. 03. 05 US

60/273, 429 2001. 03. 05 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2003. 09. 05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2002/006707 2002. 03. 05

(87) PCT申请的公布数据

W002/070473 EN 2002. 09. 12

(73) 专利权人 特兰斯泰克制药公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 阿德南·M·M·米亚丽

罗布·安德鲁斯 克里斯托弗·怀桑

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 樊卫民 杨青

(51) Int. Cl.

C07D 211/20 (2006. 01)

C07D 217/12 (2006. 01)

C07D 233/90 (2006. 01)

(续)

(56) 对比文件

作者 :Dobrev, A.

(54) 发明名称

用作治疗剂的羧酰胺衍生物

(57) 摘要

本发明提供特定的化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物、以及其在治疗人类和动物疾病中的应用。本发明的化合物可用作高级糖基化终产物受体 (RAGE) 与其配体如高级糖基化终产物 (AGEs)、S100/calgranulin/EN-RAGE、

Khristova, M.

et al

. 标题 :Addition of N,N disubstituted amides toN-benzoyldiphenylketimine in the presence of lithium amide inliquid ammonia.God. Sofii. Univ., Khim. Fak. 卷号 :volume date 1975-7976, 70 期号 :. 1978, (1975797670), Pt. 1, 201-207, abstract.

作者 :Digenis, George A.

et al

. 标题 :Peptidyl carbamates incorporating amino acid isosteres as novel elastase inhibitors.J. Med. Chem. 卷号 :29 期号 :8. 1986, 29(8), 1468-1476, abstract.

作者 :Vidugiriene, V.

et al

. 标题 :Synthesis and study of derivatives of 3-(alkylamino)-2-(methylthio) carboxylic acids.Chemija 卷号 : 期号 : 2. 1992, (2), 101-106, abstract.

作者 :Frappier et al

. 标题 :Peptidic alkaloids. X. Approach for the synthesis of peptidicalkaloids. 1. Reactivity of N-tolylsulfonylaziridines towards reactive nucleophiles '. Tetrahedron 卷号 :34 期号 : 19. 1978, 34(19), 2911-2916, abstract.

审查员 戴年珍

权利要求书 5 页 说明书 53 页

β -淀粉样蛋白和两性素的相互作用的调制剂, 用于处理、治疗、控制由 RAGE 引起的人类疾病或作为其辅助治疗。这样的疾病或疾病状态包括急性和慢性炎症, 糖尿病晚期并发症发作如血管通透性增加、肾病、动脉硬化症、和视网膜病, 阿尔茨海默氏病的发展、勃起功能障碍、和肿瘤侵袭和 / 或肿瘤转移。

[转续页]

[接上页]

(51) Int. Cl.

C07C 235/56 (2006. 01)

C07D 207/16 (2006. 01)

A61K 31/47 (2006. 01)

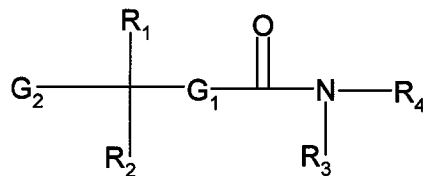
C07D 309/14 (2006. 01)

A61K 31/44 (2006. 01)

C07C 271/36 (2006. 01)

A61K 31/415 (2006. 01)

1. 式 (I) 的化合物：



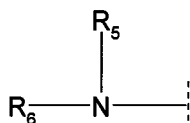
(I)

其中

G_1 为 C_1 - C_6 亚烷基或直接键；

G_2 为

a)



其中 R_5 和 R_6 独立地选自由

i) -H；

ii) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

iii) $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基；和

iv) $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基；

组成的组；

R_1 为

a) 氢；

b) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；或

c) - 芳基；

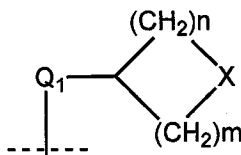
R_2 为

a) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

b) - 芳基；

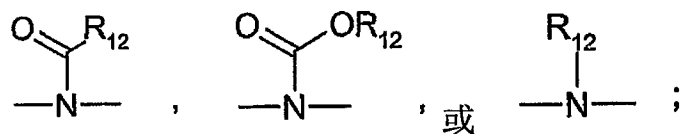
c) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基；或

d) 下式表示的基团：



其中 m 和 n 独立地选自 1、2、3 或 4；

X 为直接键、 CH_2 -、 $-\text{O}-$ 、



其中 $-\text{Q}_1-$ 为 C_{1-6} 亚烷基；

R_3 为

a) 氢；

b) $-C_{1-6}$ 烷基；或

c) $-C_{1-6}$ 烷基芳基；

R_4 为

- 芳基, 其为选择性取代的苯环体系；

R_{12} 选自由氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基芳基和芳基组成的组；

以及其中

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_{12} 中的芳基和 / 或烷基选择性地被取代基取代 1-4 次, 其中所述的取代基或取代的术语所指的基团为：

a) $-H$ ；

b) $-Y-C_{1-6}$ 烷基；

$-Y$ - 芳基；

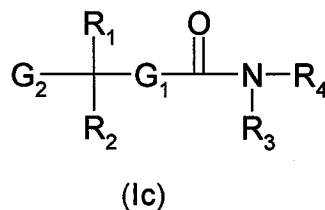
$-Y-C_{1-6}$ 烷基芳基；

$-Y-C_{1-6}$ 烷基 $-NR_{14}R_{15}$ ；

其中 Y 选自由 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 和 $-C(O)-O-$ 组成的组，

R_{14} 和 R_{15} 独立地选自由 C_1-C_6 烷基组成的组。

2. 权利要求 1 的化合物, 由式 (Ic) 表示：



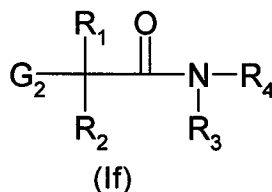
其中，

R_1 为氢；

R_2 为 C_{1-3} 烷基芳基, 其中芳基被 $-Y-C_{1-6}$ 烷基芳基取代；

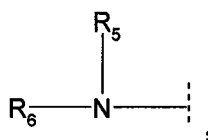
其中 Y 选自由 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 和 $-C(O)-O-$ 组成的组。

3. 权利要求 1 的化合物, 由式 (If) 表示：



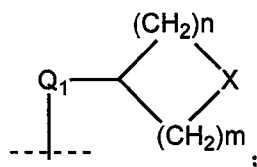
其中，

G_2 为

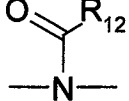
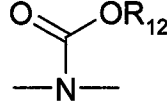
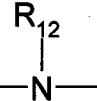


R_1 为 H；

R_2 为下式的基团：



其中 m 和 n 独立地选自 1、2、3 或 4；

X 为直接键、 CH_2 -、 $-\text{O}-$ 、
,  或  ;

$-\text{Q}_1-$ 为 C_{1-6} 亚烷基；

R_{12} 选自由氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基芳基和芳基组成的组；

R_3 为

a) 氢；

b) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；或

c) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基；

R_4 为

a) 芳基，其为选择性取代的苯环体系；

R_5 和 R_6 独立地选自：

a) $-\text{H}$ ；和

b) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_{12} 中的芳基和 / 或烷基选择性地被取代基取代 1-4 次，其中所述的取代基或取代的术语所指的基团为：

a) $-\text{H}$ ；

b) $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

$-\text{Y}-$ 芳基；

$-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基；

$-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ ；

其中 Y 选自由 $-\text{CH}_2$ -、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 组成的组；以及

R_{14} 和 R_{15} 独立地选自由 C_1 - C_6 烷基组成的组。

4. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物为 3-(3-叔丁氧基苯基)-3-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸 2,4-二(3-二乙氨基丙氧基)苯胺酰胺。

5. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物为 3-(3-叔丁氧基苯基)-3-氨基丙酸 2,4-二(3-二乙氨基丙氧基)苯胺酰胺。

6. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物为 3-(4-四氢吡喃基)-2-氨基丙酸 4-二乙氨基乙氧羰基-2-丁氧基苯胺酰胺二盐酸盐。

7. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物为 (2S,4R)-4-叔丁氧基吡咯烷-2-羧酸 2,4-二(3-二乙氨基-1-丙氧基)苯胺酰胺。

8. 权利要求 2 的化合物，其中该化合物为 (3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸 4-二乙氨基乙氧羰基-2-丁氧基苯胺酰胺二盐酸盐。

9. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物为 3-(4-叔丁氧基苯基)-3-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸 2,4-二(3-二乙氨基丙氧基)苯胺酰胺。

10. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 3-氨基-3-(4-叔丁氧基苯基)丙酸 2,4-二(3-二乙氨基丙氧基)苯胺酰胺。

11. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 3-(9-苄基甲氧羰基氨基)-3-(2-叔丁氧基苯基)丙酸 2,4-二(3-二乙氨基丙氧基)苯胺酰胺。

12. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 3-氨基-3-(2-叔丁氧基苯基)丙酸 2,4-二(3-二乙氨基丙氧基)苯胺酰胺。

13. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 3-异丙基氨基-3-(3-叔丁氧基苯基)丙酸 2,4-二(3-二乙氨基丙氧基)苯胺酰胺。

14. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 (2R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸 4-(3-二乙氨基丙氧基)-N-苄基苯胺酰胺。

15. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 (2R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸 4-(3-二乙氨基丙氧基)-N-异丙基苯胺酰胺。

16. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 (2R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸 4-(3-二乙氨基丙氧基)-N-丁基苯胺酰胺。

17. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 (2R)-2-氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸 4-(3-二乙氨基丙氧基)-N-丁基苯胺酰胺。

18. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 (2R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸 3-(3-二乙氨基丙氧基)-N-丁基苯胺酰胺。

19. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 (2R)-2-氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸 3-(3-二乙氨基丙氧基)-N-丁基苯胺酰胺。

20. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸 4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺。

21. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 3-(哌啶-4-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸 4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺。

22. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 3-(1-苄基哌啶-4-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸 4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺。

23. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 3-(1-苄基哌啶-4-基)-2-氨基丙酸 4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺。

24. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 3-(1-苄氧羰基哌啶-4-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸 4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺。

25. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 3-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸 4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺。

26. 权利要求 1 的化合物,其中该化合物为 3-(哌啶-3-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸 4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺。

27. 药物组合物,含有如权利要求 1、2 和 3 中任一项所述的化合物,以及一种或多种可药用赋形剂。

28. 权利要求 27 的药物组合物,其是以口服剂量或肠胃外剂量单位的形式。

29. 权利要求 27 的药物组合物,其进一步含有一种或多种治疗剂,所述的治疗剂选自:烷基化剂、抗代谢物、植物碱、抗生素、激素、生物应答调节剂、止痛剂、NSAIDs、DMARDs、磺酰

脲类、双胍类、胰岛素、胆碱酯酶抑制剂、抗精神病药、抗抑郁药、和抗惊厥药。

30. 如权利要求 1、2 和 3 中任一项所述的化合物在制备用于抑制 RAGE 与其生理配体相互作用的药物中的应用。

31. 权利要求 30 的应用，其中的配体选自高级糖基化终产物、S100/ 钙粒蛋白 / EN-RAGE、 β -淀粉状蛋白和两性素。

32. 如权利要求 1、2 和 3 中任一项所述的化合物在制备用于治疗疾病状态的药物中的应用，所述的疾病状态选自急性和慢性炎症，糖尿病症状，血管通透性、肾病、动脉硬化症、视网膜病，阿尔茨海默氏病、勃起功能障碍、和肿瘤侵袭和肿瘤转移。

33. 治疗有效量的如权利要求 1、2 和 3 中任一项所述的化合物在制备用于预防和 / 或治疗 RAGE 介导的人类疾病的药物中的应用，其中治疗有效量包括足够用来至少部分抑制配体与 RAGE 受体结合的化合物。

34. 权利要求 33 的应用，其中药物进一步包括至少一种辅药和 / 或另外的治疗剂。

35. 权利要求 34 的应用，其中治疗剂选自烷基化剂、抗代谢物、植物碱、抗生素、激素、生物应答调节剂、止痛剂、NSAIDs、DMARDs、磺酰脲类、双胍类、胰岛素、胆碱酯酶抑制剂、抗精神病药、抗抑郁药、和抗惊厥药。

36. 权利要求 33 的应用，其中 RAGE 介导的人类疾病包括急性和 / 或慢性炎症。

37. 权利要求 33 的应用，其中 RAGE 介导的人类疾病包括血管通透性。

38. 权利要求 33 的应用，其中 RAGE 介导的人类疾病包括肾病。

39. 权利要求 33 的应用，其中 RAGE 介导的人类疾病包括动脉硬化症。

40. 权利要求 33 的应用，其中 RAGE 介导的人类疾病包括视网膜病。

41. 权利要求 33 的应用，其中 RAGE 介导的人类疾病包括阿尔茨海默氏病。

42. 权利要求 33 的应用，其中 RAGE 介导的人类疾病包括勃起功能障碍。

43. 权利要求 33 的应用，其中 RAGE 介导的人类疾病包括肿瘤侵袭和 / 或肿瘤转移。

用作治疗剂的羧酰胺衍生物

[0001] 相关申请声明

[0002] 本申请根据 35USC119 要求以下美国临时申请的优先权：序列号 60/273,454, 2001 年 3 月 5 日提交, 题为“用作治疗剂的 α -氨基酸的 α -取代的酰胺衍生物”；序列号 60/273,445, 2001 年 3 月 5 日提交, 题为“用作治疗剂的取代的杂环基羧酰胺衍生物”；序列号 60/273,429, 2001 年 3 月 5 日提交, 题为“用作治疗剂的氨基链烷酰胺”；序列号 60/273,455, 2001 年 3 月 5 日提交, 题为“用作治疗剂的取代的氮杂环烷基羧酰胺衍生物”；序列号 60/273,446, 2001 年 3 月 5 日提交, 题为“用作治疗剂的稠合芳基杂环基羧酰胺”；序列号 60/273,404, 2001 年 3 月 5 日提交, 题为“用作治疗剂的芳基链烷酸衍生物”；和序列号 60/273,403, 2001 年 3 月 5 日提交, 题为“用作治疗剂的烷基咪唑羧酰胺衍生物”，这些文献在此引入本文。

[0003] 发明领域

[0004] 本发明涉及作为高级糖基化终产物受体 (RAGE) 的调制剂, 及该受体与其配体如高级糖基化终产物 (AGEs)、S100/钙粒蛋白/EN-RAGE、 β -淀粉状蛋白和两性素 (amphoterin) 的相互作用的调制剂, 用以处理、治疗、控制由 RAGE 引起的疾病或作为该疾病的辅助治疗的化合物。

[0005] 发明背景

[0006] 用醛糖培育蛋白质或类脂导致蛋白质氨基的非酶促糖基化和氧化, 形成 Amadori 加合物。随时间推移, 该加合物发生另外的重排、脱水和与其它蛋白质交联, 形成称为高级糖基化终产物 (AGEs) 的复合物。促进 AGEs 形成的因素包括蛋白质转换延迟 (例如, 淀粉样变性中那样), 赖氨酸含量高的大分子的累积, 以及高血糖值 (例如, 糖尿病中那样) (Hori 等, J. Biol. Chem. 270 :25752-761, (1995))。AGEs 牵涉到多种病症, 包括与糖尿病和自然老化关联的并发症。

[0007] AGEs 与微脉管系统的内皮细胞、单核细胞和巨噬细胞、平滑肌细胞、膜细胞 (mesengial cell)、和神经元的细胞表面受体具有特异和可饱和的结合。高级糖基化终产物受体 (RAGE) 是细胞表面分子的免疫球蛋白总科的一个成员。RAGE 的细胞外 (N-末端) 区包括三个免疫球蛋白型区域, 一个 V (可变) 型区, 后面是两个 C 型 (恒定) 区 (Neeper 等, J. Biol. Chem. 267 :14998-15004(1992))。跟随细胞外区的是一个单一的跨膜的跨越区 (spanning domain), 和一个短的强大电荷细胞溶质尾巴。N-末端、细胞外区可以通过 RAGE 的蛋白质水解生成由 V 和 C 区构成的可溶 RAGE (sRAGE) 来加以分离。

[0008] RAGE 在大多数组织中表达, 特别是在胚胎形成时的皮层神经元中发现 (Hori 等, J. Biol. Chem. 270 :25752-761(1995))。在老化的组织 (Schleicher 等, J. Clin. Invest. 99(3) :457-468(1997))、糖尿病患者的视网膜、脉管系统和肾 (Schmidt 等, Nature Med. 1 :1002-1004(1995)) 中还发现了增长量的 RAGE。活化不同的组织和器官中的 RAGE 会导致大量病理生理结果。RAGE 牵涉到多种病症, 包括：急性和慢性炎症 (Hofmann 等, Cell 97 :889-901(1999))、糖尿病晚期并发症如血管通透性增加的发作 (Wautier 等, J. Clin. Invest. 97 :238-243(1995))、肾病 (Teillet 等, J. Am. Soc. Nephrol. 11 :

1488-1497(2000))、动脉硬化症 (Vlassara 等, The Finnish Medical Society DUODECIM, Ann. Med. 28 :419-426 (1996))、和视网膜病 (Hammes 等, Diabetologia 42 :603-607 (1999))。RAGE 还牵涉到阿尔茨海默氏病 (Yan 等, Nature 382 :685-691, (1996))、勃起功能障碍、和肿瘤侵袭和肿瘤转移 (Taguchi 等, Nature 405 :354-357, (2000))。

[0009] 除 AGEs 外, 其它化合物也可以与 RAGE 结合并对其调节。在正常发展中, RAGE 与两性素相互作用, 这是一种介导培养的胚胎 神经元中长出神经突的多肽 (Hori 等, 1995)。RAGE 还发现与 EN-RAGE 相互作用, 这是一种与钙粒蛋白基本类似的蛋白质 (Hofmann 等, Cell 197 :889-901 (1999))。RAGE 还发现与 β -淀粉状蛋白相互作用 (Yan 等, Nature 389 :589-595, (1997); Yan 等, Nature 382 :685-691 (1996); Yan 等, Proc. Natl. Acad. Sci., 94 :5296-5301 (1997))。

[0010] 象 AGEs、S100/ 钙粒蛋白 /EN-RAGE、 β -淀粉状蛋白、CML(N ϵ -羧甲基赖氨酸) 和两性素这样的配体与 RAGE 结合已证明会改变多种基因的表达。例如, 在多种细胞类型中, RAGE 与其配体的相互作用产生氧化应力, 从而导致自由基敏感的转录因子 NF- κ B 的活化, 以及 NF- κ B 调节的基因如细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 等的活化。此外, 若干其它的调节路径, 如涉及 p21ras、MAP 激酶、ERK1 和 ERK2 的那些业已证明通过 AGEs 和其它配体与 RAGE 的结合活化。事实上, RAGE 自身的转录至少部分由 NF- κ B 调节。因此, 通过由配体结合引发的正反馈回路为上升的且经常是有害的螺旋提供了能源。因此, 拮抗生理配体与 RAGE 的结合是我们的下调病理生理变化的目标, 这些病理生理变化由对 RAGE 来说过多的 AGEs 和其它配体浓度引起。

[0011] 因此, 需要开发能够拮抗生理配体与 RAGE 受体结合的化合物。

[0012] 发明概述

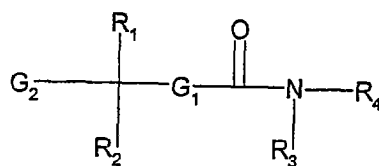
[0013] 本发明提供特定的取代的羧酰胺化合物, 其中酰胺部分由至少一个亲油基构成。本发明的实施方案提供下述的式 (I) 的化合物; 其制备方法; 含有该化合物的药物组合物; 以及其在治疗人类或动物疾病中的使用方法。本发明的化合物可用作高级糖基化终产物受体 (RAGE) 与其配体如高级糖基化终产物 (AGEs)、S100/ 钙粒蛋白 /EN-RAGE、 β -淀粉状蛋白和两性素的相互作用的调制剂。该化合物可用于多种应用, 包括处理、治疗、控制和 / 或作为由 RAGE 引起的人类疾病的辅药。这样的疾病或疾病状态包括急性和慢性炎症, 糖尿病晚期并发症如血管通透性增加的发展、肾病、动脉硬化症、和视网膜病, 阿尔茨海默氏病的发展、勃起功能障碍、和肿瘤侵袭和肿瘤转移。

[0014] 本发明的详细描述

[0015] 本发明的第一方面提供特定的取代的羧酰胺衍生物。这样的化合物可用于调制, 优选抑制 RAGE 与其生理配体的相互作用, 这将在下面详细描述。

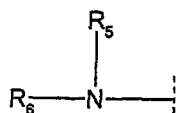
[0016] 本发明的第二方面提供式 (I) 的化合物:

[0017]

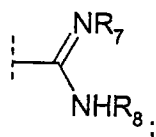


(I)

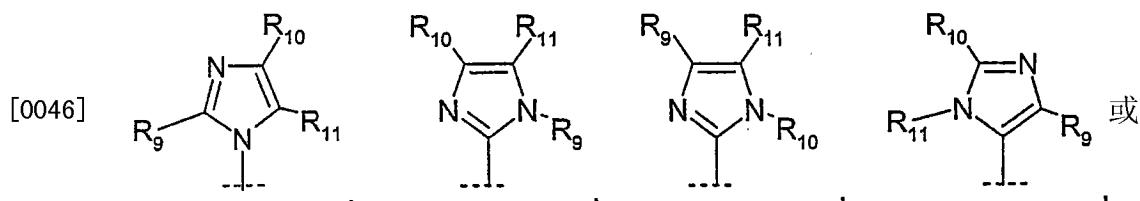
- [0018] 其中
 [0019] G_1 包括 C_1-C_6 亚烷基或 $(CH_2)_k$, 其中 k 为 0-3 ;
 [0020] G_2 包括 a) 氢
 [0021] b) $-C_{1-6}$ 烷基 ;
 [0022] c) - 芳基 ;
 [0023] d) $-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;
 [0024] e)
 [0025]



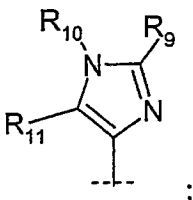
- [0026] 其中 R_5 和 R_6 独立地包括
 [0027] i) -H ;
 [0028] ii) $-C_{1-6}$ 烷基 ;
 [0029] iii) - 芳基 ;
 [0030] iv) $-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;
 [0031] v) $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基 ;
 [0032] vi) $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;
 [0033] vii) $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基环烷基芳基 ;
 [0034] viii) $-C(=O)-NH-C_{1-6}$ 烷基 ;
 [0035] ix) $-C(=O)-NH-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;
 [0036] x) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基 ;
 [0037] xi) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;
 [0038] xii) $-SO_2-$ 芳基 ;
 [0039] xiii) $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 烷基 ;
 [0040] xiv) $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;
 [0041] xv)
 [0042]



- [0043] xvi) $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基 ;或
 [0044] xvii) $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;或
 [0045] f) 下列式表示的基团 :



[0047]



[0048] 其中

[0049] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 可以包括氢 ;或

[0050] R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地包括

[0051] i) $-C_{1-6}$ 烷基 ;

[0052] ii) - 芳基 ;

[0053] iii) $-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;

[0054] iv) $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基 ;

[0055] v) $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;

[0056] vi) $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 烷基 ;

[0057] vii) $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;

[0058] viii) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基 ;

[0059] ix) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;

[0060] x) $-SO_2-$ 芳基 ;

[0061] xi) $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 烷基 ;

[0062] xii) $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;

[0063] xiii) $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基 ;或

[0064] xiv) $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;

[0065] 或 R_{10} 和 R_{11} 可以一起构成含有与 R_{10} 和 R_{11} 键合的原子的稠合环烷基、稠合杂环基或稠合芳环 ;

[0066] R_1 包括

[0067] a) 氢 ;

[0068] b) $-C_{1-6}$ 烷基 ;

[0069] c) - 芳基 ;或

[0070] d) $-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;

[0071] R_2 包括

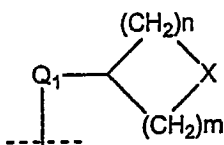
[0072] a) $-C_{1-6}$ 烷基 ;

[0073] b) - 芳基 ;

[0074] c) $-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;或

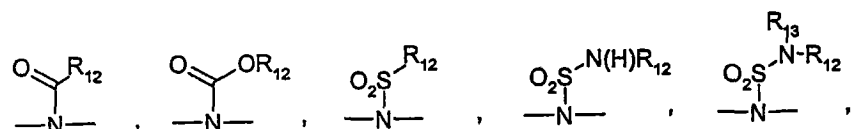
[0075] d) 下式表示的基团 :

[0076]

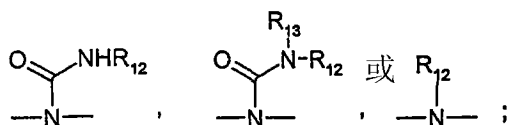


[0077] 其中 m 和 n 独立地选自 1、2、3 或 4 ; X 包括直接键、 CH_2- 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCON(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、

[0078]



[0079]

[0080] $\text{---Q}_1\text{---}$ 包括 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；[0081] R_3 包括

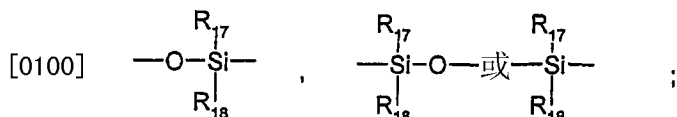
[0082] a) 氢；

[0083] b) ---C_{1-6} 烷基；[0084] c) ---C_{1-6} 烷基芳基；或[0085] d) ---C_{1-6} 烷氧基芳基；[0086] R_4 包括[0087] a) ---C_{1-6} 烷基芳基；[0088] b) ---C_{1-6} 烷氧基芳基；或

[0089] c) 芳基；

[0090] R_7 、 R_8 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地包括氢、 $\text{C}_1\text{---C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{---C}_6$ 烷基芳基、或芳基；

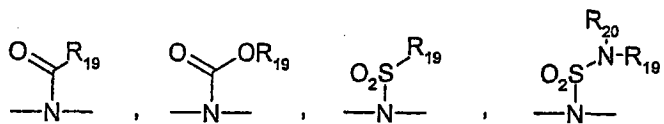
[0091] 以及其中

[0092] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 中的芳基和 / 或烷基可以选择性地被取代基取代 1-4 次，其中所述的取代基或取代的术语所指的基团包括：[0093] a) ---H ；[0094] b) ---Y---C_{1-6} 烷基；[0095] ---Y--- 芳基；[0096] ---Y---C_{1-6} 烷基芳基；[0097] ---Y---C_{1-6} 烷基 $\text{---NR}_{14}\text{R}_{15}$ ；[0098] ---Y---C_{1-6} 烷基 ---W---R_{16} ；[0099] 其中 Y 和 W 独立地包括 $\text{---CH}_2\text{---}$ 、 ---O--- 、 ---N(H)--- 、 ---S--- 、 $\text{---SO}_2\text{---}$ 、 ---CON(H)--- 、 ---NHC(O)--- 、 ---NHCO N(H)--- 、 $\text{---NHSO}_2\text{---}$ 、 $\text{---SO}_2\text{N(H)---}$ 、 ---C(O)---O--- 、 $\text{---NHSO}_2\text{NH---}$ 、 ---O---CO--- 、[0101] R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 包括氢、芳基、 $\text{C}_1\text{---C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{---C}_6$ 烷基芳基、 $\text{C}_1\text{---C}_6$ 烷氧基、或 $\text{C}_1\text{---C}_6$ 烷氧基芳基；或

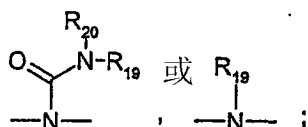
[0102] c) 卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、或羧基；以及

[0103] R_{14} 和 R_{15} 独立地包括氢、芳基、 $\text{C}_1\text{---C}_6$ 烷基、或 $\text{C}_1\text{---C}_6$ 烷基芳基；以及其中[0104] R_{14} 和 R_{15} 可以一起形成具有与连接了 R_{14} 和 R_{15} 的氮原子键合的式 $\text{---(CH}_2\text{)}_o\text{---Z---(CH}_2\text{)}_p\text{---}$ 的环，和 / 或 R_7 和 R_8 可以独立地一起形成具有与连接了 R_7 和 R_8 的原子键合的式 $\text{---(CH}_2\text{)}_o\text{---Z---(CH}_2\text{)}_p\text{---}$ 的环，其中 o 和 p 独立地为 1、2、3 或 4；Z 包括直接键、 $\text{---CH}_2\text{---}$ 、 ---O--- 、 ---S--- 、 $\text{---S(O}_2\text{)---}$ 、 ---C(O)--- 、 ---CON(H)--- 、 ---NHC(O)--- 、 ---NHCON(H)--- 、 $\text{---NHSO}_2\text{---}$ 、 $\text{---SO}_2\text{N(H)---}$ 、 ---C(O)---O--- 、 ---O---CO--- 、 $\text{---NHSO}_2\text{NH---}$ 、

[0105]

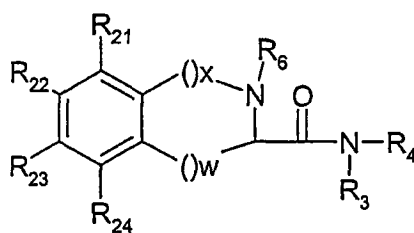


[0106]

[0107] R_{19} 和 R_{20} 独立地包括氢、芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基芳基。

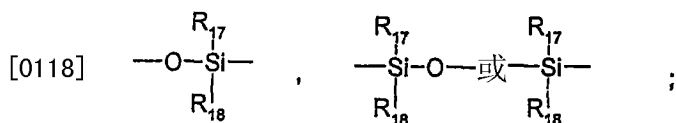
[0108] 根据本发明的第三方面,本发明提供式 (Ia) 的化合物、或其可药用盐、溶剂化物或前药:

[0109]



(Ia)

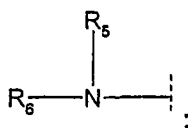
[0110] 其中,

[0111] x 和 w 独立地等于 0、1 或 2;条件是 x 和 w 不同时为 0;其中值 0、1 和 2 包括直接键、 $-\text{CH}_2-$ 、和 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$,可以选择性被取代基取代 1-4 次,其中所述的取代基或取代的术语所指的基团包括:[0112] a) $-\text{H}$;[0113] b) $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基;[0114] $-\text{Y}-$ 芳基;[0115] $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基;[0116] $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{W}-\text{R}_{16}$;[0117] 其中 Y 和 W 独立地包括 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCO}$ $\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、[0119] R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 包括氢、芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基芳基;或

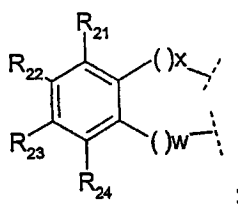
[0120] c) 卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、或羧基;

[0121] G_1 包括直接键;[0122] G_2 包括

[0123]

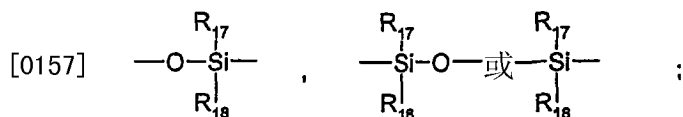


- [0124] R_1 包括 H ;
 [0125] R_3 包括
 [0126] b) 氢 ;
 [0127] c) $-C_{1-6}$ 烷基 ;
 [0128] d) $-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;或
 [0129] e) $-C_{1-6}$ 烷氧基芳基 ;
 [0130] R_4 包括
 [0131] a) $-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;
 [0132] b) $-C_{1-6}$ 烷氧基芳基 ;或
 [0133] c) - 芳基 ;
 [0134] R_5 和 R_2 一起形成下面结构的环 :
 [0135]



- [0136] R_6 包括
 [0137] a) -H ;
 [0138] b) $-C_{1-6}$ 烷基 ;
 [0139] c) - 芳基 ;
 [0140] d) $-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;或
 [0141] e) 基团,选自 $-C(O)R_{25}$ 、 $-C(O)OR_{25}$ 、 $-C(O)NR_{26}R_{25}$ 、 $-S(O)_2R_{25}$ 、和 $-S(O)_2NR_{26}R_{25}$;其中 R_{25} 和 R_{26} 独立地包括 $-C_{1-6}$ 烷基、芳基或 $-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;
 [0142] 其中 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 和 R_{24} 独立地包括
 [0143] i) -H ;
 [0144] ii) $-C_{1-6}$ 烷基 ;
 [0145] iii) - 芳基 ;
 [0146] iv) $-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;或
 [0147] v) 式 $-UR_{27}$ 的基团,其中 U 选自 $-C(O)$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR_{28}$,
 [0148] 其中 R_{27} 和 R_{28} 独立地包括 -H、- 芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;
 [0149] R_3 、 R_4 和 R_6 中的芳基和 / 或烷基可以选择性地被取代基取代 1-4 次,其中所述的取代基或取代的术语所指的基团包括 :
 [0150] a) -H ;
 [0151] b) $-Y-C_{1-6}$ 烷基 ;
 [0152] -Y- 芳基 ;
 [0153] $-Y-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;
 [0154] $-Y-C_{1-6}$ 烷基 $-NR_{14}R_{15}$;
 [0155] $-Y-C_{1-6}$ 烷基 $-W-R_{16}$;

[0156] 其中 Y 和 W 独立地包括 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCO}$
 $\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、



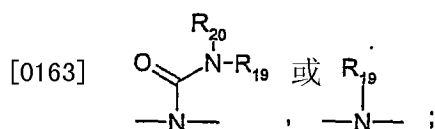
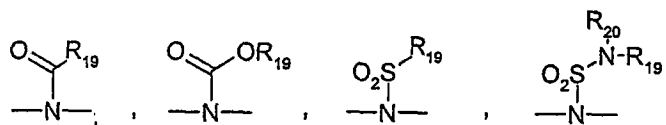
[0158] R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 独立地包括氢、芳基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、或 C_1 - C_6 烷氧基芳基；或

[0159] c) 卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、或羧基；以及

[0160] R_{14} 和 R_{15} 独立地包括氢、芳基、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷基芳基；以及其中

[0161] R_{14} 和 R_{15} 可以一起形成具有与连接了 R_{14} 和 R_{15} 的氮原子键合的式 $-(\text{CH}_2)_o-\text{Z}-(\text{CH}_2)_p-$ 的环，其中 o 和 p 独立地为 1、2、3 或 4；Z 包括直接键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、

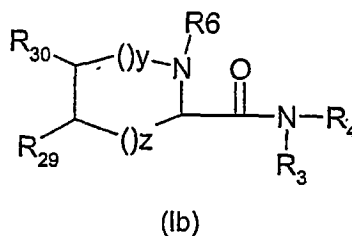
[0162]



[0164] R_{19} 和 R_{20} 独立地包括氢、芳基、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷基芳基。

[0165] 根据本发明的第四方面，本发明提供式 (Ib) 的化合物、或其可药用盐、溶剂化物或前药：

[0166]



[0167] 其中，

[0168] y 和 z 独立地为 0-3 的整数；其中值 0、1 和 2 分别包括直接键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，可以选择性被取代基取代 1-4 次，其中所述的取代基或取代的术语所指的基团包括：

[0169] a) $-\text{H}$ ；

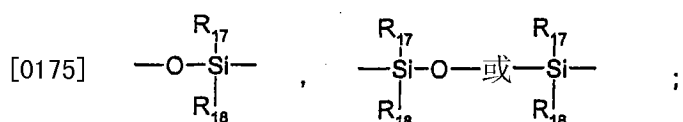
[0170] b) $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

[0171] $-\text{Y}-$ 芳基；

[0172] $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基；

[0173] $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{W}-\text{R}_{16}$ ；

[0174] 其中 Y 和 W 独立地包括 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCO}$
 $\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、



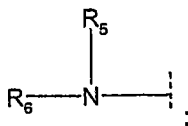
[0176] R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 包括氢、芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基芳基；或

[0177] c) 卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、或羧基；

[0178] G_1 包括直接键；

[0179] G_2 包括

[0180]



[0181] R_3 包括

[0182] a) 氢；

[0183] b) -C_{1-6} 烷基；

[0184] c) -C_{1-6} 烷基芳基；或

[0185] d) -C_{1-6} 烷氧基芳基；

[0186] R_4 包括

[0187] a) -C_{1-6} 烷基芳基；

[0188] b) -C_{1-6} 烷氧基芳基；或

[0189] c) - 芳基；

[0190] R_6 包括

[0191] a) -H；

[0192] b) -C_{1-6} 烷基；

[0193] c) - 芳基；

[0194] d) -C_{1-6} 烷基芳基；或

[0195] e) 基团，选自 -C(O)R_{25} 、 -C(O)OR_{25} 、 $\text{-C(O)NR}_{26}\text{R}_{25}$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{R}_{25}$ 、和 $\text{-S(O)}_2\text{NR}_{26}\text{R}_{25}$ ；其中 R_{25} 和 R_{26} 独立地包括 -C_{1-6} 烷基、芳基或 -C_{1-6} 烷基芳基；

[0196] R_3 、 R_4 和 R_6 中的芳基和 / 或烷基可以选择性地被取代基取代 1-4 次，其中所述的取代基或取代的术语所指的基团包括：

[0197] a) -H；

[0198] b) -Y-C_{1-6} 烷基；

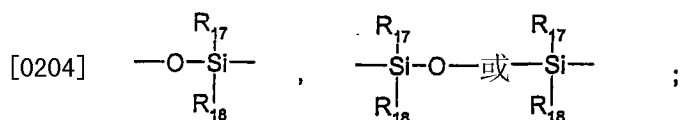
[0199] -Y- 芳基；

[0200] -Y-C_{1-6} 烷基芳基；

[0201] -Y-C_{1-6} 烷基 $\text{-NR}_{14}\text{R}_{15}$ ；

[0202] -Y-C_{1-6} 烷基 -W-R_{16} ；

[0203] 其中 Y 和 W 独立地包括 $\text{-CH}_2\text{-}$ 、 -O- 、 -N(H)- 、 -S- 、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 、 -CON(H)- 、 -NHC(O)- 、 -NHCO N(H)- 、 $\text{-NHSO}_2\text{-}$ 、 $\text{-SO}_2\text{N(H)-}$ 、 -C(O)-O- 、 $\text{-NHSO}_2\text{NH-}$ 、 -O-CO- 、



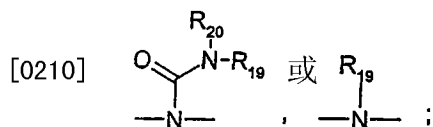
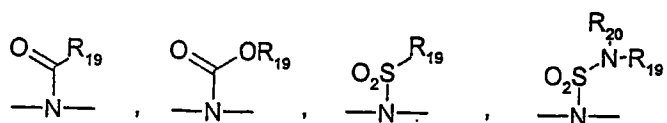
[0205] R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 独立地包括氢、芳基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、或 C_1 - C_6 烷氧基芳基 ; 或

[0206] c) 卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、或羧基 ; 以及

[0207] R_{14} 和 R_{15} 独立地包括氢、芳基、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷基芳基 ; 以及其中

[0208] R_{14} 和 R_{15} 可以一起形成具有与连接了 R_{14} 和 R_{15} 的氮原子键合的式 $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p-$ 的环, 其中 o 和 p 独立地为 1、2、3 或 4 ; Z 包括直接键、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCON(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、

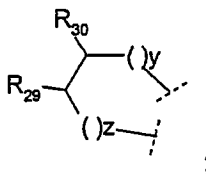
[0209]



[0211] R_{19} 和 R_{20} 独立地包括氢、芳基、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷基芳基 ;

[0212] R_5 和 R_2 一起形成下面结构的环 :

[0213]



[0214] 其中 R_{29} 和 R_{30} 独立地包括

[0215] a) $-H$;

[0216] b) $-C_{1-6}$ 烷基 ;

[0217] c) 芳基 ;

[0218] d) $-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;

[0219] e) $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基 ;

[0220] f) $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;

[0221] g) $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 烷基 ;

[0222] h) $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;

[0223] i) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基 ;

[0224] j) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;

[0225] k) $-SO_2-$ 芳基 ;

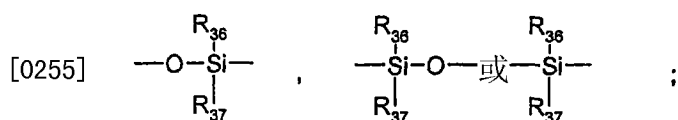
[0226] l) $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 烷基 ;

[0227] m) $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;

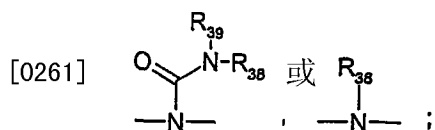
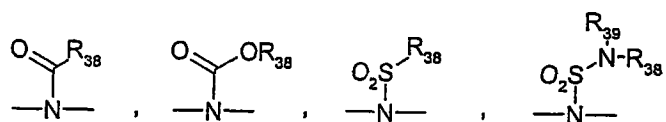
[0228] n) $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基 ;

[0229] o) $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基芳基 ; 或

- [0230] p) 式 $-V-R_{31}$ 的基团,
- [0231] 其中 V 包括式 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-NH-$ 和 $-N(R_{32})-$;
- [0232] 其中 R_{31} 和 R_{32} 独立地包括
- [0233] a) $-H$;
- [0234] b) $-C_{1-6}$ 烷基;
- [0235] c) 芳基;
- [0236] d) $-C_{1-6}$ 烷基芳基;
- [0237] e) $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基;
- [0238] f) $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基芳基;
- [0239] g) $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 烷基; $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 烷基芳基;
- [0240] h) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基;
- [0241] i) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基芳基;
- [0242] j) $-SO_2-$ 芳基;
- [0243] k) $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 烷基;
- [0244] l) $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 烷基芳基;
- [0245] m) $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基;或
- [0246] n) $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基芳基;
- [0247] 其中 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 和 R_{32} 可以选择性被取代基取代 1-4 次,其中所述的取代基或取代的术语所指的基团包括:
- [0248] b) $-H$;
- [0249] c) $-L-C_{1-6}$ 烷基;
- [0250] $-L-$ 芳基;
- [0251] $-L-C_{1-6}$ 烷基芳基;
- [0252] $-L-C_{1-6}$ 烷基 $-NR_{33}R_{34}$;
- [0253] $-L-C_{1-6}$ 烷基 $-Q_2-R_{35}$;
- [0254] 其中 L 和 Q_2 独立地包括 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCON(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-O-CO-$ 、



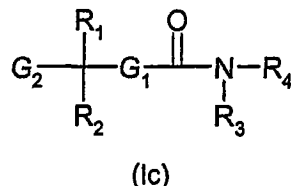
- [0256] R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 独立地包括氢、芳基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基芳基、 C_1-C_6 烷氧基、或 C_1-C_6 烷氧基芳基;和
- [0257] d) 卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、或羧基;以及
- [0258] R_{33} 和 R_{34} 独立地包括氢、芳基、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 烷基芳基;以及其中
- [0259] R_{33} 和 R_{34} 可以一起形成具有与连接了 R_{33} 和 R_{34} 的氮原子键合的式 $-(CH_2)_e-J-(CH_2)_k-$ 的环,其中 e 和 k 独立地为 1、2、3 或 4;J 包括直接键、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCON(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、
- [0260]



[0262] R_{38} 和 R_{39} 独立地包括氢、芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基芳基。

[0263] 根据本发明的第五方面,本发明提供式 (Ic) 的化合物:

[0264]

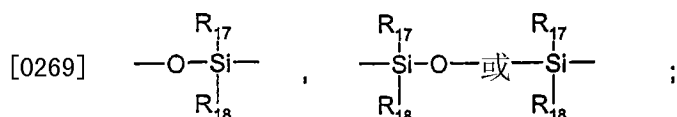


[0265] 其中,

[0266] R_1 包括氢或 C_{1-3} 烷基芳基,其中芳基被 $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基取代;

[0267] R_2 包括 C_{1-3} 烷基芳基,其中芳基被 $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基取代;

[0268] 其中 Y 包括 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、



[0270] R_{17} 和 R_{18} 独立地包括氢、芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基芳基;

[0271] R_3 的定义同式 (I);

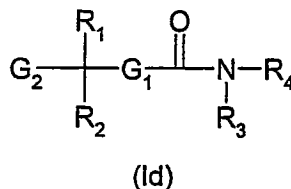
[0272] R_4 的定义同式 (I);

[0273] G_1 的定义同式 (I);以及

[0274] G_2 的定义同式 (I)。

[0275] 根据本发明的第六方面,本发明提供式 (Id) 的化合物:

[0276]

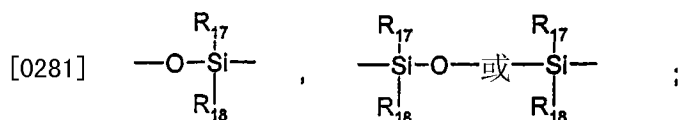


[0277] 其中,

[0278] R_1 包括氢或 C_{1-3} 烷基芳基,其中芳基被 $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基取代;

[0279] R_2 包括 C_{1-3} 烷基芳基,其中芳基被 $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基取代;

[0280] 其中 Y 包括 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、

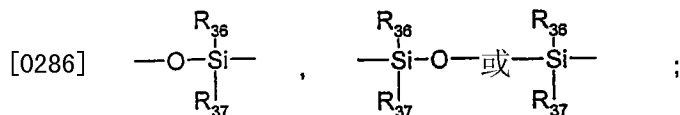


[0282] R_{17} 和 R_{18} 独立地包括氢、芳基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、或 C_1 - C_6 烷氧基芳基 ; 以及

[0283] R_3 包括氢或 $-L-C_{1-6}$ 烷基 $-N(烷基)_2$;

[0284] R_4 包括 $-L-C_{1-6}$ 烷基 $-N(烷基)_2$;

[0285] 其中 L 包括 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCON(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-O-CO-$ 、



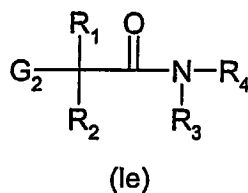
[0287] R_{35} 、 R_{36} 和 R_{37} 独立地包括氢、芳基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、或 C_1 - C_6 烷氧基芳基 ; 以及

[0288] G_1 的定义同式 (I) ; 以及

[0289] G_2 的定义同式 (I) 。

[0290] 根据本发明的第七方面, 本发明提供式 (Ie) 的化合物 :

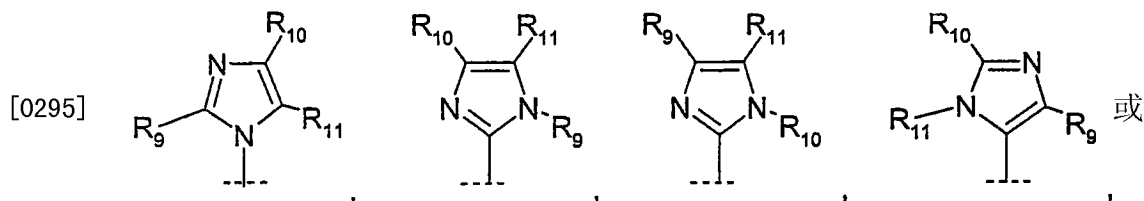
[0291]



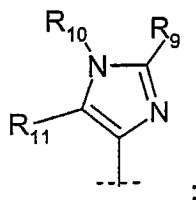
[0292] 其中,

[0293] G_1 包括直接键 ;

[0294] G_2 包括下面式的基团 :



[0296]



[0297] 其中 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 可以为氢 ; 或

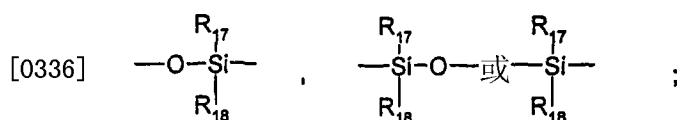
[0298] R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地包括

[0299] i) $-C_{1-6}$ 烷基 ;

[0300] ii) 芳基 ;

[0301] iii) $-C_{1-6}$ 烷基芳基 ;

- [0302] iv) $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基；
- [0303] v) $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基芳基；
- [0304] vi) $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 烷基；
- [0305] vii) $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 烷基芳基；
- [0306] viii) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基；
- [0307] ix) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基芳基；
- [0308] x) $-SO_2-$ 芳基；
- [0309] xi) $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 烷基；
- [0310] xii) $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 烷基芳基；
- [0311] xiii) $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基；或
- [0312] xiv) $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基芳基；或
- [0313] R_{10} 和 R_{11} 可以一起形成含有与 R_{10} 和 R_{11} 键合的原子的稠合环烷基、稠合杂环基、或稠合芳环；
- [0314] R_1 包括 H；
- [0315] R_2 包括
- [0316] a) $-C_{1-6}$ 烷基；
- [0317] b) 芳基；或
- [0318] c) $-C_{1-6}$ 烷基芳基；
- [0319] R_3 包括
- [0320] a) 氢；
- [0321] b) $-C_{1-6}$ 烷基；
- [0322] c) $-C_{1-6}$ 烷基芳基；或
- [0323] d) $-C_{1-6}$ 烷氧基芳基；
- [0324] R_4 包括
- [0325] a) $-C_{1-6}$ 烷基芳基；
- [0326] b) $-C_{1-6}$ 烷氧基芳基；或
- [0327] c) 芳基；
- [0328] R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 中的芳基和 / 或烷基可以选择性地被取代基取代 1-4 次，其中所述的取代基或取代的术语所指的基团包括：
- [0329] a) $-H$ ；
- [0330] b) $-Y-C_{1-6}$ 烷基；
- [0331] $-Y-$ 芳基；
- [0332] $-Y-C_{1-6}$ 烷基芳基；
- [0333] $-Y-C_{1-6}$ 烷基 $-NR_{14}R_{15}$ ；
- [0334] $-Y-C_{1-6}$ 烷基 $-W-R_{16}$ ；
- [0335] 其中 Y 和 W 独立地包括 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCO$
 $N(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-O-CO-$ 、



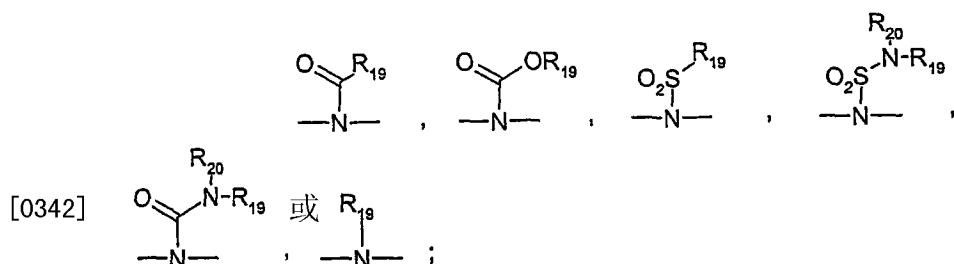
[0337] R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 独立地包括氢、芳基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、或 C_1 - C_6 烷氧基芳基 ; 或

[0338] c) 卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、或羧基 ; 以及

[0339] R_{14} 和 R_{15} 独立地包括氢、芳基、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷基芳基 ; 以及其中

[0340] R_{14} 和 R_{15} 可以一起形成具有与连接了 R_{14} 和 R_{15} 的氮原子键合的式 $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p-$ 的环, 其中 o 和 p 独立地为 1、2、3 或 4 ; Z 包括直接键、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCON(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、

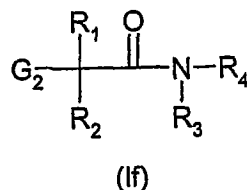
[0341]



[0343] R_{19} 和 R_{20} 独立地包括氢、芳基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷基芳基 ;

[0344] 根据本发明的第八方面, 本发明提供式 (If) 的化合物 :

[0345]

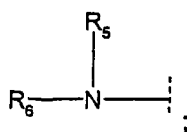


[0346] 其中,

[0347] G_1 包括直接键 ;

[0348] G_2 包括

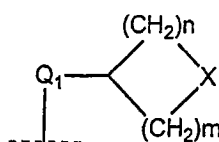
[0349]



[0350] R_1 包括 H ;

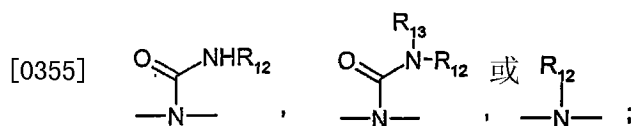
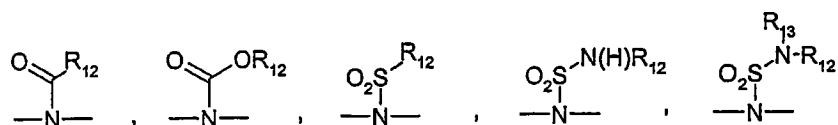
[0351] R_2 包括下式的基团 :

[0352]



[0353] 其中 m 和 n 独立地选自 1、2、3 或 4 ; X 包括直接键 CH_2- 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCON(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、

[0354]



[0356] $-\text{Q}_1-$ 包括 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基； R_{12} 和 R_{13} 独立地包括氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基芳基、或芳基；

[0357] R_3 包括

[0358] a) 氢；

[0359] b) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

[0360] c) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基；或

[0361] d) $-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基芳基；

[0362] R_4 包括

[0363] a) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基；

[0364] b) $-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基芳基；或

[0365] c) - 芳基；

[0366] R_5 和 R_6 独立地包括

[0367] a) -H；

[0368] b) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

[0369] c) - 芳基；

[0370] d) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基；或

[0371] e) 基团，选自 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{26}\text{R}_{25}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{25}$ 、和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{26}\text{R}_{25}$ ；其中 R_{25} 和 R_{26} 独立地包括 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、芳基或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基；

[0372] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{12} 和 R_{13} 中的芳基和 / 或烷基可以选择性地被取代基取代 1-4 次，其中所述的取代基或取代的术语所指的基团包括：

[0373] a) -H；

[0374] b) $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

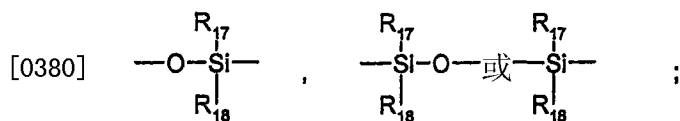
[0375] $-\text{Y}-$ 芳基；

[0376] $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基；

[0377] $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ ；

[0378] $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{W}-\text{R}_{16}$ ；

[0379] 其中 Y 和 W 独立地包括 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCO}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、



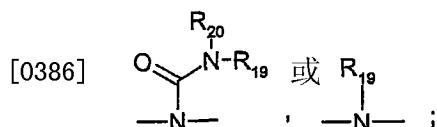
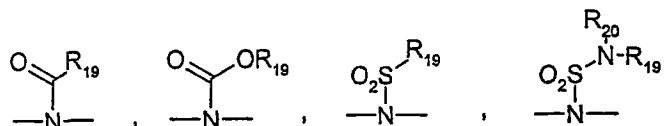
[0381] R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 独立地包括氢、芳基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基芳基、 C_1-C_6 烷氧基、或 C_1-C_6 烷氧基芳基；或

[0382] c) 卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、或羧基；以及

[0383] R_{14} 和 R_{15} 独立地包括氢、芳基、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷基芳基；以及其中

[0384] R_{14} 和 R_{15} 可以一起形成具有与连接了 R_{14} 和 R_{15} 的氮原子键合的式 $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p-$ 的环，其中 o 和 p 独立地为 1、2、3 或 4； Z 包括直接键、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCON(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、

[0385]



[0387] R_{19} 和 R_{20} 独立地包括氢、芳基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷基芳基。

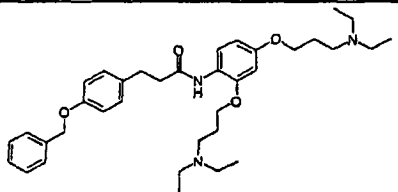
[0388] 在上述的化合物中，表示的各种官能团应理解为在有连字号的官能团上具有连接点。换句话说，对于 $-C_{1-6}$ 烷基芳基，应理解该连接点为烷基；其一例为苄基。对于象 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 烷基芳基这样的基团，连接点为羰基碳。

[0389] 在上式的化合物中，带有下标 m 、 n 、 w 、 x 、 y 、 z 的基团“()”表示最多达 2 或 3 个亚甲基键的存在；换句话说，如果 m 为 3，表示 $-CH_2CH_2CH_2-$ 键。如果 m 为 0，表示任何一侧的基团之间为直接键，即通过共价键连接。

[0390] 上式 (I) 表示的化合物的各单独对映异构体及其任何全部或部分外消旋化合物也包括在本发明的范围内。本发明也包括由上式表示的化合物的各单独对映异构体与它的其中一个或多个立构中心反向的非对映异构体的混合物。

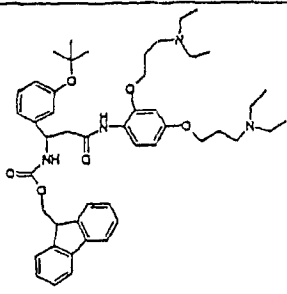
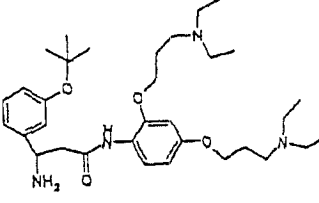
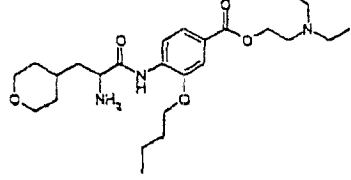
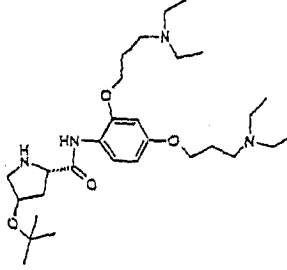
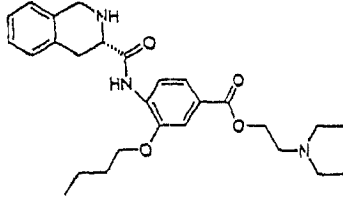
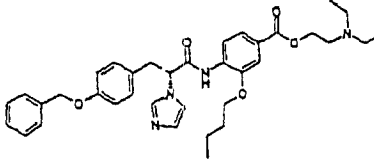
[0391] 因高生物活性而优选的本发明的化合物按名称列在下表 1 中。

[0392]

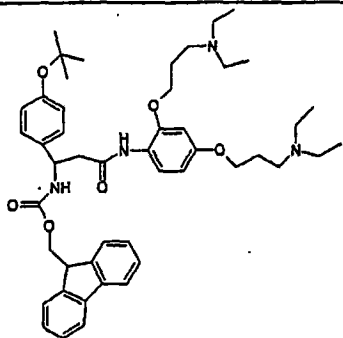
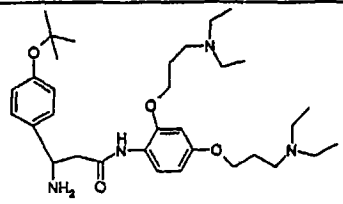
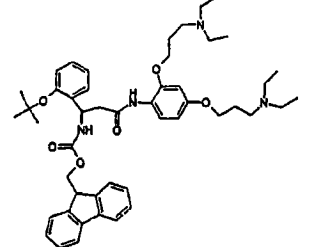
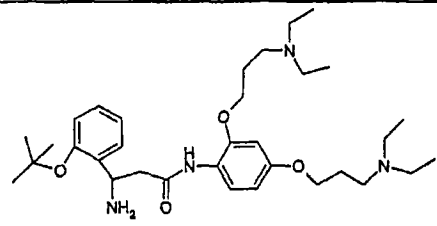
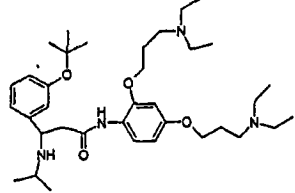
实施例		化学名
1		3-(4-苄氧基苯基)丙酸 2,4-二(3-二乙胺基-1-丙氧基)苯胺酰胺

[0393] 表 1

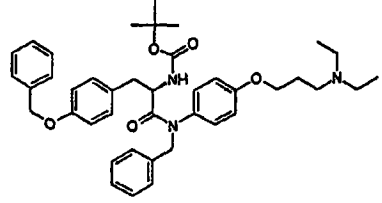
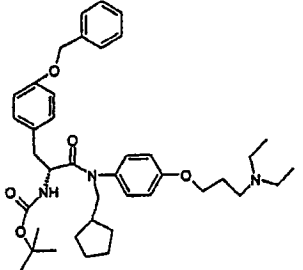
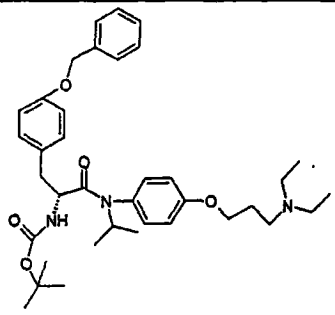
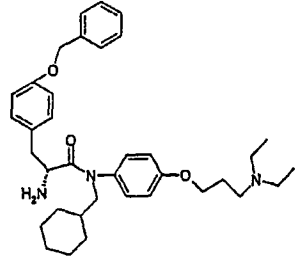
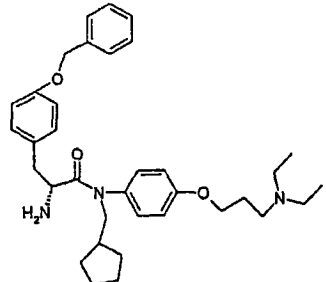
[0394]

实施例		化学名
2		3-(3-叔丁氧基苯基)-3-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸2,4-二(3-二乙胺基丙氧基)苯胺酰胺
3		3-(3-叔丁氧基苯基)-3-氨基丙酸2,4-二(3-二乙胺基丙氧基)苯胺酰胺
4		3-(4-四氢吡喃基)-2-氨基丙酸4-二乙胺基乙氧羰基-2-丁氧基苯胺酰胺二盐酸盐
5		(2S,4R)-4-叔丁氧基吡咯烷-2-羧酸2,4-二(3-二乙胺基-1-丙氧基)苯胺酰胺
6		(3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸4-二乙胺基乙氧羰基-2-丁氧基苯胺酰胺二盐酸盐
7		(R)-3-(4-苄氧基苯基)-2-(1-咪唑基)丙酸4-二乙胺基乙氧羰基-2-丁氧基苯胺酰胺

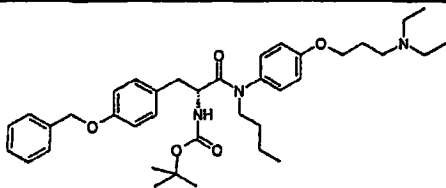
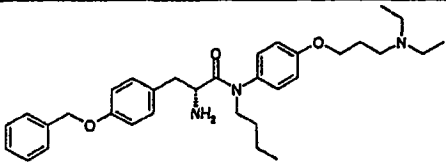
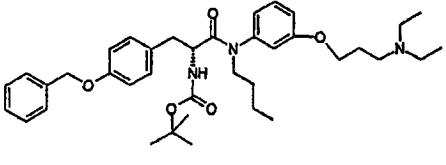
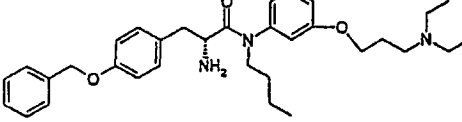
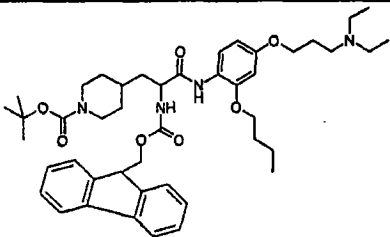
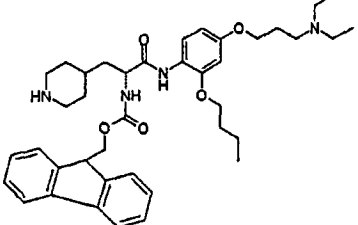
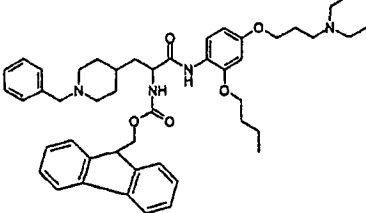
[0395]

实施例		化学名
8		3-(4-叔丁氧基苯基)-3-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸2,4-二(3-二乙胺基丙氧基)苯胺酰胺
9		3-氨基-3-(4-叔丁氧基苯基)丙酸2,4-二(3-二乙胺基丙氧基)苯胺酰胺
10		3-(9-苄基甲氧羰基氨基)-3-(2-叔丁氧基苯基)丙酸2,4-二(3-二乙胺基丙氧基)苯胺酰胺
11		3-氨基-3-(2-叔丁氧基苯基)丙酸2,4-二(3-二乙胺基丙氧基)苯胺酰胺
12		3-异丙基氨基-3-(3-叔丁氧基苯基)丙酸2,4-二(3-二乙胺基丙氧基)苯胺酰胺

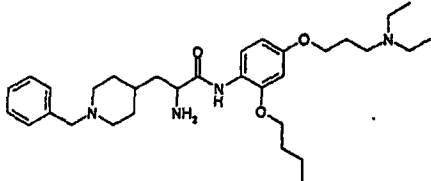
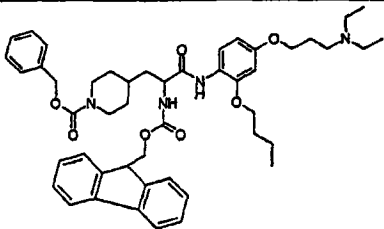
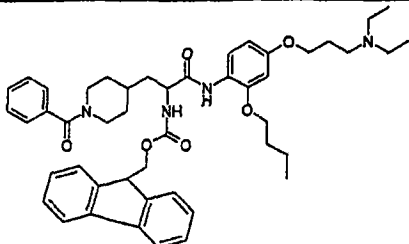
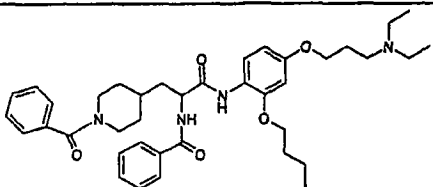
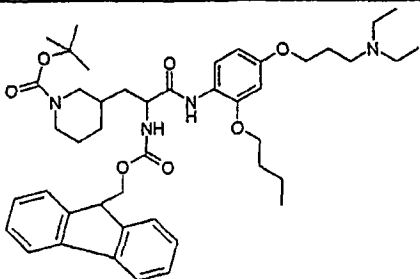
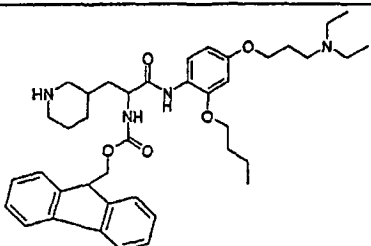
[0396]

实施例		化学名
13		(2R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸4-(3-二乙胺基丙氧基)-N-苄基苯胺酰胺
14		(2R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸4-(3-二乙胺基丙氧基)-N-环戊基甲基苯胺酰胺
15		(2R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸4-(3-二乙胺基丙氧基)-N-异丙基苯胺酰胺
16		(2R)-2-氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸4-(3-二乙胺基丙氧基)-N-环己基甲基苯胺酰胺
17		(2R)-2-氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸4-(3-二乙胺基丙氧基)-N-环戊基甲基苯胺酰胺

[0397]

实施例		化学名
18		(2R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸4-(3-二乙胺基丙氧基)-N-丁基苯胺酰胺
19		(2R)-2-氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸4-(3-二乙胺基丙氧基)-N-丁基苯胺酰胺
20		(2R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸3-(3-二乙胺基丙氧基)-N-丁基苯胺酰胺
21		(2R)-2-氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸3-(3-二乙胺基丙氧基)-N-丁基苯胺酰胺
22		3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸4-二乙胺基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰
23		3-(哌啶-4-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸4-二乙胺基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺
24		3-(1-苄基哌啶-4-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸4-二乙胺基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰

[0398]

实施例		化学名
25		3-(1-苄基哌啶-4-基)-2-氨基丙酸4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺
26		3-(1-苄氧羰基哌啶-4-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺
27		3-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺
28		3-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-2-苯甲酰基氨基丙酸4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺
29		3-(叔丁氧羰基哌啶-3-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺
30		3-(哌啶-3-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺

[0399] 在另一方面,本发明包括含有本发明的化合物以及一种或多种可药用载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0400] 在一个实施方案中,该药物组合物是以口服剂量或肠胃外剂量单位的形式。优选以每天约 0.01-500mg/kg 体重的剂量给用本发明的化合物。更优选以每天约 0.1-200mg/kg 体重的剂量给用该化合物。甚至更优选以每天约 0.1-100mg/kg 体重的剂量给用该化合

物。

[0401] 在一个实施方案中,该药物组合物进一步含有一种或多种治疗剂,所述治疗剂选自烷基化剂、抗代谢物、植物碱、抗生素、激素、生物应答调节剂、止痛剂、NSAIDs、DMARDs、糖皮质激素、磺酰脲类、双胍类、胰岛素、胆碱酯酶抑制剂、抗精神病药、抗抑郁药、和抗惊厥药。

[0402] 根据另一方面,本发明包括抑制 RAGE 与其生理配体的相互作用的方法,该方法包括对需要的患者给用至少一种本发明的化合物。

[0403] 在一个实施方案中,配体选自高级糖基化终产物 (AGEs)、S100/ 钙粒蛋白 / EN-RAGE、 β -淀粉状蛋白、和两性素。

[0404] 根据再一方面,本发明包括治疗疾病状态的方法,所述的疾病状态选自急性和慢性炎症,糖尿病症状、血管通透性、肾病、动脉硬化症、视网膜病,阿尔茨海默氏病、勃起功能障碍、和肿瘤侵袭和 / 或肿瘤转移,所述的方法包括对需要的患者给用治疗有效量的至少一种本发明的化合物。

[0405] 根据再一个方面,本发明包括预防和 / 或治疗 RAGE 介导的人类疾病的方法,所述的方法包括对需要的人给用治疗有效量的权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物,其中治疗有效量包括足够用来至少部分抑制配体与 RAGE 受体结合的化合物。

[0406] 在一个实施方案中,该方法包括对需要的患者给用至少一种辅药和 / 或另外的治疗剂。优选治疗剂选自烷基化剂、抗代谢物、植物碱、抗生素、激素、生物应答调节剂、止痛剂、NSAIDs、DMARDs、糖皮质激素、磺酰脲类、双胍类、胰岛素、胆碱酯酶抑制剂、抗精神病药、抗抑郁药、和抗惊厥药。

[0407] 也优选 RAGE 介导的人类疾病包括急性和慢性炎症,血管通透性异常、肾病、动脉硬化症、视网膜病、阿尔茨海默氏病、勃起功能障碍、肿瘤侵袭和 / 或肿瘤转移。

[0408] 在本发明的化合物中,表示的各种官能团应理解为在有连字号的官能团上具有连接点。换句话说,对于 $-C_{1-6}$ 烷基芳基,应理解该连接点为烷基;其一例为苄基。对于象 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 烷基芳基这样的基团,连接点为羰基碳。

[0409] 本文使用的术语“烷基”指含有指定数目的碳原子的直链或支链烃基。本文使用的“烷基”的例子包括但不限于甲基、正丁基、正戊基、异丁基、和异丙基等。

[0410] 本文使用的术语“亚烷基”指含有指定数目的碳原子的直链或支链二价烃基。本文使用的“烷基”的例子包括但不限于亚甲基、亚乙基等。

[0411] 本文使用的术语“亚烯基”指含有指定数目的碳原子和一个或多个碳碳双键的直链或支链二价烃基。本文使用的“亚烯基”的例子包括但不限于乙烯-1,2-二基、丙烯-1,3-二基、亚甲基-1,1-二基等。

[0412] 本文使用的术语“亚炔基”指具有指定数目的碳原子和一个或多个碳碳叁键的直链或支链二价烃基。本文使用的“亚炔基”的例子包括但不限于乙炔-1,2-二基、丙炔-1,3-二基等。

[0413] 本文使用的术语“芳基”指选择性地含有一个或多个氮、氧或硫杂原子的 5-7 员芳环,或选择性取代的苯环体系,其中 N-氧化物和一氧化硫和二氧化硫是允许的取代基。这样的环可以稠合成一个或多个选择性地含有一个或多个氮、氧或硫杂原子的 5-7 员芳香环。优选的芳基包括苯基、联苯基、2-萘基、1-萘基、菲基、1-蒽基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、

噻吩基、吡啶基、异噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡啶基、吡唑基、异吡啶基、嘌呤基、咪唑基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基等。在这点上,特别优选的芳基包括选择性地被叔丁氧基、苄氧基、正丁氧基、异丙氧基和苯氧基取代的苯基、2- 萘基、1- 萘基、联苯基等环体系。

[0414] 本文使用的术语“选择性地”指随后描述的事件可以发生或不发生,并且包括发生的事件和不发生的事件。

[0415] 本文使用的术语“取代的”指用指定的取代基进行的取代,如果没有特别指明,多程度的取代也允许。

[0416] 本文使用的化学结构术语“含有 (contain)”或“含有 (containing)”指在沿在 O、S、SO、SO₂、N 或 N- 烷基的一个或多个上的上述定义的取代基的任何位置的在线取代,包括例如, -CH₂-O-CH₂-、-CH₂-SO₂-CH₂-、-CH₂-NH-CH₃ 等。

[0417] 本文使用的术语“溶剂化物”是由溶质(本发明中,为式(I)的化合物)与溶剂形成的化学计量可变的复合物。满足本发明该目的溶剂可以不影响溶质的生物活性。举例来说,溶剂可以是水、乙醇、或乙酸。

[0418] 本文使用的术语“可生物水解的酯”是药物物质(在本发明中,是上述的化合物)的酯,其 a) 不影响母体物质的生物活性,但在体内赋予该物质有利性质,如作用持续时间、作用的开始等,或 b) 为生物学惰性,但可以由患者容易地在体内转变成生物学有效成分。利点有例如,可生物水解的酯口服从肠管吸收,并在血浆中转变为(I)。这样的许多例子在本领域是已知的,例如包括低级烷基酯(例如, C₁-C₄)、低级酰氧基烷基酯、低级烷氧基酰氧基烷基酯、烷氧基酰氧基酯、烷基酰胺基烷基酯、和胆碱酯。

[0419] 本文使用的术语“可生物水解的酰胺”是药物物质(在本发明中,是式(I)的化合物)的酰胺,其 a) 不影响母体物质的生物活性,但在体内赋予该物质有利性质,如作用持续时间、作用的开始等,或 b) 为生物学惰性,但可以由患者容易地在体内转变成生物学有效成分。利点有例如,可生物水解的酰胺口服从肠管吸收,并在血浆中转变为(I)。这样的许多例子在本领域是已知的,例如包括低级烷基酰胺、α- 氨基酸酰胺、烷氧基酰基酰胺、和烷基氨基烷基羰基酰胺。

[0420] 本文使用的术语“前药”包括可生物水解的酰胺和可生物水解的酯,也包括 a) 化合物,其中这样的前药中的可生物水解的官能团包括在式(I)的化合物中:例如,由 R₂ 中的羧基和 R₄ 中的胺形成的内酰胺,和 b) 化合物,可在指定的官能团上被生物氧化或还原,产生式(I)的前药物物质。这些官能团的例子包括但不限于 1,4- 二氢吡啶、N- 烷基羰基-1,4- 二氢吡啶、1,4- 环己二烯、叔丁基等。

[0421] 术语“药理有效量”应指研究者或临床医生所探寻的将引起组织、动物或人类的生物或医学应答的药物或药剂的量。该量可以是治疗有效量。

[0422] 无论何时术语“烷基”或“芳基”或它们的任何前缀词根(prefix roots)出现在取代基(例如,芳基烷氧基芳氧基)的名称中,它们应解释为包括上述对于“烷基”和“芳基”的那些限定。应该承认烷基取代基与具有一个或多个不饱和度的那些在官能上等价。指定数目的碳原子(例如 C₁₋₆)应独立地指烷基部分的碳原子数目或指更大取代基(其中术语“烷基”以其前缀根出现)的烷基部分。同样地,术语“C₂-C₈ 亚烯基”和“C₂-C₈ 亚炔基”指具

有 2-8 个碳原子以及分别具有至少一个碳碳双键或碳碳叁键的基团。

[0423] 本文使用的术语“氧代”应指取代基 = O。

[0424] 本文使用的术语“卤素 (halogen)”或“卤素 (halo)”应包括碘、溴、氯和氟。

[0425] 本文使用的术语“巯基”应指取代基 -SH。

[0426] 本文使用的术语“羧基”应指取代基 -COOH。

[0427] 本文使用的术语“氰基”应指取代基 -CN。

[0428] 本文使用的术语“氨基磺酰基”应指取代基 -SO₂NH₂。

[0429] 本文使用的术语“氨基甲酰基”应指取代基 -C(O)NH₂。

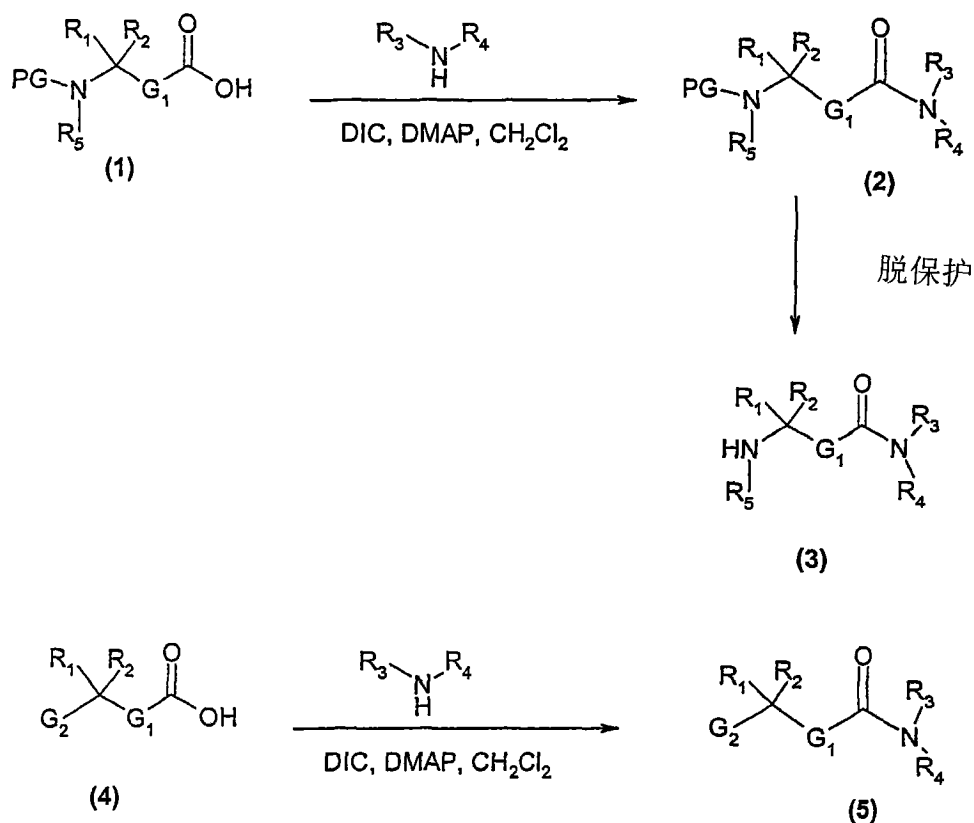
[0430] 本发明还提供可用作制备式 (I) 化合物的中间体的化合物的合成方法, 以及制备式 (I) 化合物的方法。

[0431] 适当保护的 α-氨基酸 (1) (其中 PG 为胺保护基, 如叔丁氧羰基) 在偶联剂例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下用胺处理, 形成酰胺 (2)。

[0432] 然后, 使用强酸, 例如在 PG 为叔丁氧羰基时使用盐酸, 对 (2) 中的 α-氨基脱保护, 得到游离碱或盐形式的自由 NH 化合物 (3) (路线 1)。没有氨基保护基时, 酸 (4) 的处理得到酰胺 (5)。

[0433] 路线 1

[0434]

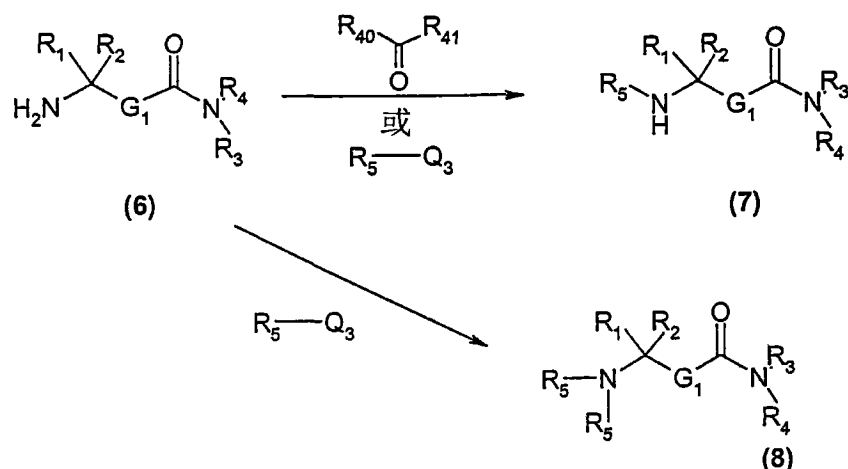


[0435] 为进一步衍生化合物 (6) 的氨基, 可以在还原剂如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠的存在下, 用醛或酮 R₄₀C(O)R₄₁ 处理游离氨基化合物或其适当的盐, 得到化合物 (7), 其中 R₄₀ 和 R₄₁ 的定义是使 (7) 中的 R₅ 与式 (I) 的规定相符。或者, 可以用叔胺碱如 DIEA 和一摩尔当量 (或稍过量) 的一般结构为 R₅-Q₃ (其中, Q₃ 为离核基团, 如溴) 的烷基化剂处理胺化合物 (6), 形成仲胺化合物 (7) (路线 2)。可以用叔胺碱如三乙胺和 2 摩尔当量 (或

稍过量)的一般结构为 R_5-Q_3 (其中, Q_3 为离核基团,如溴)的烷基化剂处理胺化合物 (6), 形成仲胺化合物 (8)。

[0436] 路线 2

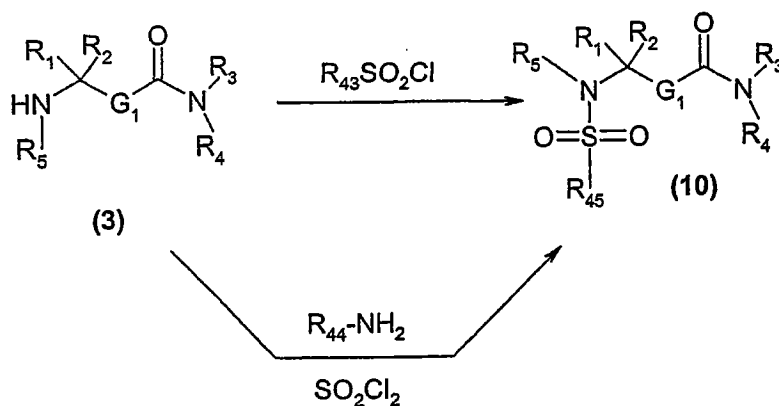
[0437]



[0438] 为进一步衍生化合物 (3) 的氨基, 可以用磺酰氨基如苯磺酰氯处理游离氨基化合物或其适当盐, 形成磺酰胺 (10) (路线 3), 其中 R_{43} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基芳基、或芳基。或者, 可以用硫酰氯处理胺 $R_{44}-NH_2$, 然后用 (3) 处理中间体, 得到磺酰脲 (8), 其中 R_{45} 为 $-NH-C_{1-6}$ 烷基或 $-NH-C_{1-6}$ 烷基芳基。

[0439] 路线 3

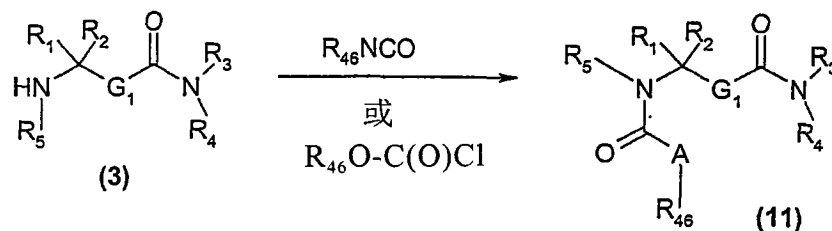
[0440]



[0441] 为进一步衍生化合物 (3) 的氨基, 可以在叔胺碱如 TEA 或不存在叔胺碱的条件下, 用异氰酸酯 $R_{46}NCO$ 处理游离氨基化合物或其适当盐, 形成脲 (11) (路线 4), 其中 R_{46} 为 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基芳基, A 为 NH。或者, 可以用 $R_{46}O-C(O)Cl$ 和叔胺碱如 TEA 处理化合物 (3), 得到脲 (11), 其中 R_{46} 为 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基芳基, A 为 O。

[0442] 路线 4

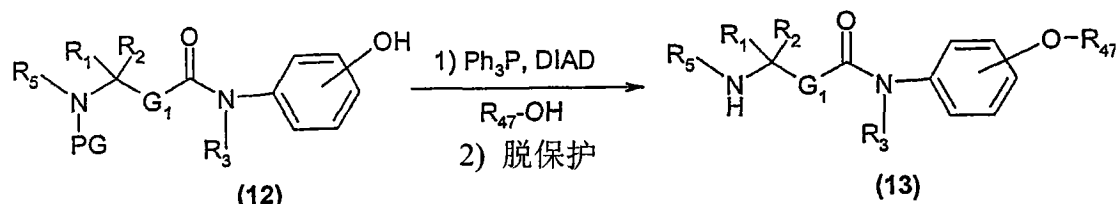
[0443]



[0444] 在除去保护基 PG 后,可以用三苯膦、偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD) 和偶氮二甲酸二乙酸 (DEAD) 的任一种、和醇 $R_{47}-OH$ 处理化合物 (12),形成化合物 (13) (路线 5)。 R_{47} 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-OSi(C_{1-6} \text{ 烷基})_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-OSi(C_{1-6} \text{ 烷基芳基})_3$ 、或 $-C_{1-6}$ 烷基 $-NR_{14}R_{15}$ (条件是 R_{14} 和 R_{15} 均不为氢)。PG 可以是例如叔丁氧羰基、苄氧羰基等。

[0445] 路线 5

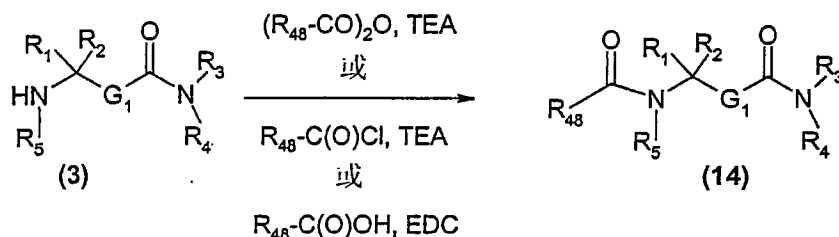
[0446]



[0447] 可以在存在或不存在吡啶或 DMAP 的条件下,用酸酐 $(R_{48}-CO)_2O$ 和碱如 TEA 处理化合物 (3) 或其适当的盐,得到化合物 (14) (路线 6)。取代基 R_{48} 可以这样选择:基团 $R_{48}-CO-$ 按式 (I) 的 R_6 限定。或者,可以在存在或不存在吡啶或 DMAP 的条件下,用酰氯 $R_{48}-COCl$ 和叔胺碱如 TEA 处理化合物 (3),得到化合物 (14)。或者,可以在存在或不存在 HOBt 的条件下,用羧酸 $R_{48}-CO_2H$ 和碳二亚胺试剂如 EDC、DIC 或 DCC 处理化合物 (3),得到化合物 (14)。

[0448] 路线 6

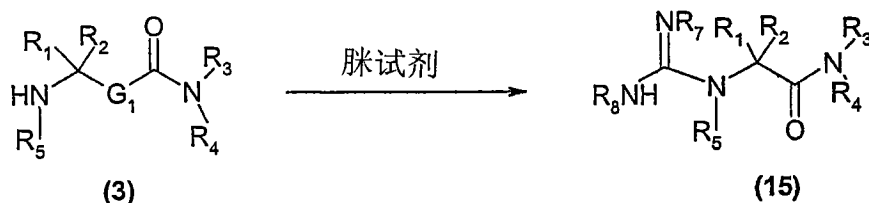
[0449]



[0450] 可以在叔胺碱如 TEA 的存在下,用活性脒试剂如 N,N' -二-BOC-1-脒基吡唑或 3,5-二甲基吡唑-1-甲脒 (carboxamidine) 硝酸盐处理化合物 (3) 或其适当的盐,得到脒化合物 (15) (路线 7)。脒取代基保护基可以除去。例如,当使用 N,N' -二-BOC-1-脒基吡唑时,加合物的 BOC 基团可以用强酸如盐酸除去,得到游离脒化合物 (15),其中 R_7 和 R_8 的定义如式 (I) 中的定义。

[0451] 路线 7

[0452]



[0453] 在上面的路线中,“PG”是指氨基保护基。本文使用的术语“氨基保护基”是指通常在化合物上的其它官能团发生反应时,用于阻断或保护氨基官能团的氨基取代基。这样的氨基保护基的例子包括甲酰基、三苯甲基、邻苯二甲酰亚氨基、三氯乙酰基、氯乙酰基、溴乙酰基和碘乙酰基、尿烷型保护基 (本文使用的 PG) 如苄氧羰基、4-苯基苄氧羰基、2-甲基

苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、4-氟苄氧羰基、4-氯苄氧羰基、3-氯苄氧羰基、2-氯苄氧羰基、2,4-二氯苄氧羰基、4-溴苄氧羰基、3-溴苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、4-氰基苄氧羰基、2-(4-联苯基)异丙氧羰基、1,1-二苯基乙烷-1-基氧羰基、1,1-二苯基丙烷-1-基氧羰基、2-苯基丙烷-2-基氧羰基、2-(对甲苯甲酰基)丙烷-2-基氧羰基、环戊烷基氧羰基、1-甲基环戊烷基氧羰基、环己烷基氧羰基、1-甲基环己烷基氧羰基、2-甲基环己烷基氧羰基、2-(4-甲苯甲酰基磺酰基)乙氧羰基、2-(甲磺酰基)乙氧羰基、2-(三苯膦基)乙氧羰基、9-苄基甲氧羰基(“Fmoc”)、叔丁氧羰基(“Boc”)、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基、烯丙氧羰基、1-(三甲基甲硅烷基甲基)丙烯-1-基氧羰基、5-苯并异噁唑基(benzisoxalyl)甲氧羰基、4-乙酰氧基苄氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-乙炔基-2-丙氧羰基、环丙基甲氧羰基、4-(癸氧基)苄氧羰基、异冰片基氧羰基、1-哌啶基氧羰基等;苯甲酰甲磺酰基、2-(硝基)苯亚磺酰基、二苯基氧化膦基团等氨基保护基。只要衍生化的氨基在随后对于式(I)化合物的其它位置上的反应条件下是稳定的并且可以在希望的点上除去,同时不使分子的剩余部分断裂,则使用的氨基保护基的种类不重要。优选的氨基保护基为烯丙氧羰基、叔丁氧羰基、9-苄基甲氧羰基、和三苯甲基。用于头孢菌素、青霉素和肽领域的类似的氨基保护基也包括在上述术语中。由上述术语所指的其它基团的例子见J. W. Barton,“有机化学中的保护基”(“Protective Groups In Organic Chemistry”), J. G. W. McOmie, 著, Plenum Press, New York, N. Y., 1973, 第二章;和T. W. Greene,“有机合成中的保护基”(“Protective Groups In Organic Synthesis”), John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1981, 第7章的描述。相关的术语“保护的氨基”定义一个氨基,它由上述的氨基保护基所取代。

[0454] 一般实验

[0455] LC-MS数据是在装备有2487双波长检测器和Leap Technologies HTS PAL自动取样器的Waters 600上,采用YMC Combiscreen ODS-A50×4.6mm柱,使用梯度洗脱得到的。三分钟梯度是从25% B(97.5%乙腈,2.5%水,0.05% TFA)和75% A(97.5%水,2.5%乙腈,0.05% TFA)到100% B进行的。MS为Micromass ZMD设备。如果没有特别说明,所有数据均是以正模式(positive mode)得到的。¹H NMR数据是在Varian 300MHz光谱仪上得到的。

[0456] 实施例中使用的缩写如下所述:

[0457] APCI = 大气压化学电离

[0458] Boc = 叔丁氧羰基

[0459] BOP = 六氟磷酸(1-苯并三唑基氧基)三(二甲胺基)磷

[0460] d = 天

[0461] DIAD = 偶氮二甲酸二异丙酯

[0462] DCC = 二环己基碳二亚胺

[0463] DCM = 二氯甲烷

[0464] DIEA = 二异丙基乙胺

[0465] DMF = N,N-二甲基甲酰胺

[0466] DMPU = 1,3-二甲基亚丙基脲

[0467] DMSO = 二甲亚砜

[0468] EDC = 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳二亚胺盐酸盐

[0469] EDTA = 乙二胺四乙酸

[0470]	ELISA	=	酶联免疫吸附分析
[0471]	ESI	=	电喷雾电离
[0472]	ether	=	乙醚
[0473]	EtOAc	=	乙酸乙酯
[0474]	FBS	=	胎牛血清
[0475]	g	=	克
[0476]	h	=	小时
[0477]	HBTU	=	O- 苄并三唑 -1- 基 -N, N, N', N' - 四甲基脒六氟磷酸盐
[0478]	HMPA	=	六甲基磷酰三胺
[0479]	HOBt	=	1- 羟基苯并三唑
[0480]	Hz	=	赫兹
[0481]	i. v.	=	静脉内的
[0482]	kD	=	千道尔顿
[0483]	L	=	升
[0484]	LAH	=	氢化铝锂
[0485]	LDA	=	二异丙基氨基化锂
[0486]	LPS	=	脂多糖
[0487]	M	=	摩尔的
[0488]	m/z	=	质荷比
[0489]	mbar	=	毫巴
[0490]	MeOH	=	甲醇
[0491]	mg	=	毫克
[0492]	min	=	分钟
[0493]	mL	=	毫升
[0494]	mM	=	毫摩尔的
[0495]	mmol	=	毫摩尔
[0496]	mol	=	摩尔
[0497]	mp	=	熔点
[0498]	MS	=	质谱
[0499]	N	=	正常
[0500]	NMM	=	N- 甲基吗啉, 4- 甲基吗啉
[0501]	NMR	=	核磁共振光谱法
[0502]	p. o.	=	口服
[0503]	PBS	=	磷酸盐缓冲的盐水溶液
[0504]	PMA	=	乙酸肉豆蔻佛波醇
[0505]	ppm	=	百万分率
[0506]	psi	=	磅每平方英寸
[0507]	R _f	=	相对 TLC 迁移率
[0508]	rt	=	室温

- [0509] s. c. = 皮下的
[0510] SPA = 闪烁亲近测定法
[0511] TEA = 三乙胺
[0512] TFA = 三氟乙酸
[0513] THF = 四氢呋喃
[0514] THP = 四氢吡喃基
[0515] TLC = 薄层色谱法
[0516] T_f = 保留时间

[0517] 根据路线图合成下列化合物。

[0518] 通用过程 A : 合成 2,4-二烷氧基苯胺

[0519] 步骤 1: 在 2,4-二氟硝基芳香族化合物 (1 当量) 的 THF 溶液 (0.1–0.5M) 中, 加入醇 (2.2 当量), 并将反应混合物冷却到 0°C。0°C 下分批加入碱 (NaH, 叔丁醇钾) (>2.2 当量)。加热反应混合物并使其回流 24 小时。然后将反应混合物冷却到室温, 用固体氯化铵处理, 并搅拌 10 分钟。过滤溶液, 真空浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化, 得到 2,4-二烷氧基硝基芳香族化合物。或者, 可以将反应混合物冷却到室温, 用冷水骤冷, 并用 EtOAc 萃取。干燥、浓缩, 得到粗硝基芳香族化合物, 它可以不经进一步纯化或使用硅胶柱色谱法纯化后用于下一步骤。

[0520] 步骤 2: 将 2,4-二烷氧基硝基芳香族化合物溶于乙醇中 (0.05–0.5M), 并用 4M HCl/二氧六环 (1–1.5 当量) 处理, 然后用 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5–10 当量) 处理, 然后在氮气氛下使所得的反应混合物回流过夜。反应结束后, 加入固体碳酸氢钠, 直到反应混合物的 pH 呈碱性。过滤混合物, 真空浓缩、干燥, 得到 2,4-二烷氧基苯胺。

[0521] 通用过程 B : 合成 2,4-二烷氧基苯胺

[0522] 步骤 1: 在室温下搅拌 3-氟-4-硝基苯酚 (1 当量, 4mmol) 的 DMF (60.1–0.5M) 溶液, 并加入固体 K_2CO_3 (2 当量, 8mmol)。在反应混合物中加入卤代烷或甲磺酸酯 (从相应的醇和甲磺酰氯制备) (1.1 当量, 4.4mmol), 并加热到 80°C, 直到由 TLC 或 HPLC 表明反应结束。冷却到室温后, 将反应混合物倒入乙酸乙酯 (40ml) 中, 并用水 (2×20ml) 和盐水 (30ml) 洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 并除去干燥剂, 然后真空除去溶剂, 得到希望的产物。该粗产物可以不经进一步纯化或使用硅胶柱色谱法纯化后用于进一步转化。

[0523] 步骤 2: 搅拌上面得到的 2-氟-4-烷氧基硝基苯 (1 当量, 2mmol) 的溶液, 并加入醇 (1.2 当量), 然后将反应混合物冷却到 0°C。在 0°C 下分批加入碱 (NaH, 叔丁醇钾)。加热反应混合物, 并使其回流过夜或直到由 TLC 或 HPLC 判定反应结束。然后将反应混合物冷却到室温, 用固体氯化铵处理, 并搅拌 10 分钟。过滤溶液, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化, 得到 2,4-二烷氧基硝基芳香族化合物。或者, 可以将反应混合物冷却到室温, 用冷水骤冷, 并用 EtOAc 萃取。干燥、浓缩, 得到粗硝基芳香族化合物, 它可以不经进一步纯化或通过硅胶柱色谱法纯化后用于下一步骤。

[0524] 步骤 3: 将 2,4-二烷氧基硝基化合物溶于乙醇中 (0.05–0.5M), 并用 4M HCl/二氧六环 (1–1.5 当量) 处理, 然后用 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5–10 当量) 处理, 然后在氮气氛下使所得的反应混合物回流过夜。反应结束后, 加入固体碳酸氢钠, 直到反应混合物的 pH 呈碱性。过滤混合物, 真空浓缩、干燥, 得到 2,4-二烷氧基苯胺。

[0525] 通用过程 C:胺或苯胺的还原性胺化

[0526] 将胺和醛或酮 (1.5 当量) 在 15ml 1,2-二氯乙烷 (胺中 0.2-0.5M) 混合,并用三乙酰氧基硼氢化钠 (1.5 当量) 处理。将混合物在氮气氛下搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠淬灭反应混合物,并用乙醚或 EtOAc 萃取。用硫酸钠干燥有机萃取液,并真空浓缩,得到粗产物,如果需要,通过快速色谱法,用 EtOAc/己烷洗脱,对该产物进行纯化,得到产物。

[0527] 通用过程 D:羧酸与胺的偶联

[0528] 在羧酸 (1.25 当量) 的二氯乙烷溶液 (0.1-0.5M) 中加入 DCC (1.25 当量),然后加入适当保护的苯胺 (1 当量)。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物,用 DCM 稀释滤液,并用饱和 Na_2CO_3 和盐水洗涤。然后用 Na_2SO_4 干燥有机相,过滤,浓缩滤液,并通过硅胶柱色谱法纯化,得到酰胺衍生物。

[0529] 通用过程 E:甲硅烷基保护

[0530] 将醇或酚溶于 DMF 中 (0.1-0.5M),并加入咪唑 (1.3 当量),然后加入 TBDMS-Cl (1.3 当量)。将反应物搅拌过夜,用水稀释,并用 EtOAc 萃取。将有机层合并,并用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并真空除去溶剂,得到甲硅烷基醚。

[0531] 通用过程 F:甲硅烷基脱保护

[0532] 将甲硅烷基醚在 THF 中 (0.05-0.5M) 搅拌,并在溶液中加入 1N 四丁基氟化铵的 THF (3 当量) 溶液。将混合物搅拌过夜并真空除去溶剂,得到粗产物。或者,可以用水处理粗产物并用 EtOAc 萃取。干燥有机相并真空浓缩,得到游离醇或酚。

[0533] 通用过程 G:三苯膦/偶氮二甲酸酯偶联

[0534] 将底物酚或羧酸溶于 THF 中 (0.05-0.5M),并冷却到 0°C 。依次加入三苯膦 (1-4 当量)、醇 (1-4 当量) 和偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD) 或偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) (1-4 当量)。缓慢升到室温的同时搅拌反应物过夜。用 EtOAc/水稀释反应混合物,分层。进一步用 EtOAc 萃取水层。将有机层合并,并用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。真空浓缩混合物,得到粗产物,可以通过硅胶快速色谱法将其纯化,得到偶联产物。

[0535] 通用过程 H:除去氨基甲酸苄酯基团

[0536] 将保护的化合物在二乙胺在 DCM 中的 20% 溶液中搅拌。搅拌反应液 5 小时,除去溶剂,并几次用己烷将产物弄碎,得到希望的产物。

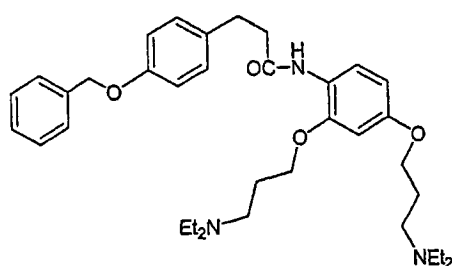
通用过程 I:除去氨基甲酸叔丁酯基团

[0537] 将保护的化合物在 4N HCl/二氧六环中搅拌 1 小时。除去溶剂,并几次用乙醚将产物弄碎,得到希望的产物。

[0538] 实施例 1

[0539] 根据下面的过程制备 3-(4-苄氧基苯基)丙酸 2,4-二(3-二乙氨基-1-丙氧基)苯胺酰胺

[0540]



[0541] 将 4-羟基苯基丙酸 (1.66g) 溶于 DMF (10mL) 中。在反应混合物中加入溴化苄

(3.76g), 并冷却到 0℃。0℃下分批加入固体 NaH(油中的 60% 分散液; 1g)。将反应混合物缓慢加热到 60℃, 并在该温度下搅拌过夜。然后将反应混合物冷却到室温, 并加入 1N HCl 直到反应混合物的 pH 呈中性。然后用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取反应混合物, 并将萃取液合并, 然后用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机萃取液, 过滤并浓缩, 得到产物醚中间体 1a, 白色固体 (2.6g)。

[0542] 将 1g 上面得到的产物中间体溶于 1 : 1 的甲醇 / 水 (10mL) 中, 并加入固体 NaOH (200mg), 室温下搅拌过夜。然后用 10% HCl 酸化反应混合物, 将 pH 变为 2-3。然后用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取反应混合物, 并将萃取液合并, 然后用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机萃取液, 过滤并浓缩, 得到 4- 苄氧基苯基丙酸中间体 1b, 白色固体 (350mg)。

[0543] 将 300mg 上面得到的羧酸中间体 1b 溶于 CH₂Cl₂ (5mL) 中, 并加入亚硫酸酐 (250 μL)。然后使所得的混合物回流 1 小时, 并冷却到室温。真空除去溶剂, 静置, 得到浅褐色固体中间体 1c (290mg)。

[0544] 在 2, 4- 二氟硝基苯 (800mg) 的 THF (20mL) 溶液中, 加入 N, N- 二乙基丙醇 (2.2mL), 并将反应混合物冷却到 0℃。0℃下分批加入固体 NaH(油中的 60% 分散液; 用己烷洗过; 600mg)。缓慢加热反应混合物, 使其回流 24 小时。然后将反应混合物冷却到室温, 加入固体氯化铵并搅拌 10 分钟。过滤溶液, 真空浓缩并通过硅胶柱色谱法使用 2 : 10 : 90 的三乙胺 / 甲醇 / 氯仿为洗脱剂纯化, 得到 1.4g 硝基产物中间体 1d。

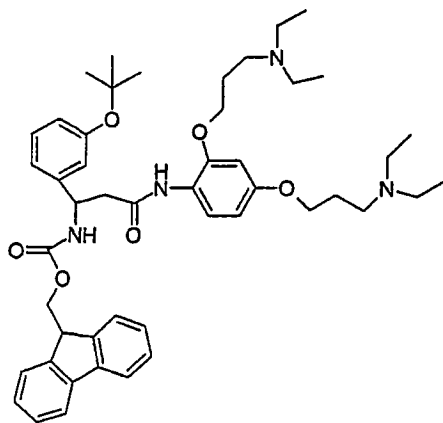
[0545] 将上面得到的硝基产物中间体溶于乙醇中 (0.05-0.5M), 并用 4M HCl / 二氧六环 (1-1.5 当量) 处理, 然后用 SnCl₂ · 2H₂O (5g) 处理。然后在氮气氛下使所得的反应混合物回流过夜。反应结束后, 加入固体碳酸氢钠, 直到反应混合物的 pH 呈碱性。过滤溶液, 真空浓缩、干燥, 得到 2, 4- (N, N- 二乙基氨基) 丙基苯胺中间体 1e, 褐色树脂状物 (950mg)。

[0546] 在如上在 CH₂Cl₂ (5mL) 中制备的中间体 1c 酞酐 (70mg) 的冷却 (0℃) 溶液中, 加入中间体 1e 2, 4- (N, N- 二乙基氨基) 丙基苯胺 (80mg)。然后将反应混合物缓慢加热到室温, 并搅拌 1 小时。在反应混合物中加入甲醇 (0.5mL), 以淬灭过量的酞酐。用 CH₂Cl₂ (10mL) 稀释所得的溶液, 加入饱和碳酸氢钠 (5mL) 并搅拌 5 分钟。将反应混合物放入分液漏斗中, 分层。用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤有机层。用 Na₂SO₄ 干燥有机萃取液, 过滤、浓缩, 并通过硅胶柱色谱法使用 5% 甲醇 / 氯仿进行纯化, 得到 3- (4- 苄氧基苯基) 丙酸 2, 4- 二 (3- 二乙胺基 -1- 丙氧基) 苯胺酰胺, 浅黄色固体 (120mg)。MS : m/z 590.4 (M+H)

[0547] 实施例 2

[0548] 根据下面的过程制备 3- (3- 叔丁氧基苯基) -3- (9- 苄基甲氧羰基氨基) 丙酸 2, 4- 二 (3- 二乙胺基丙氧基) 苯胺酰胺

[0549]

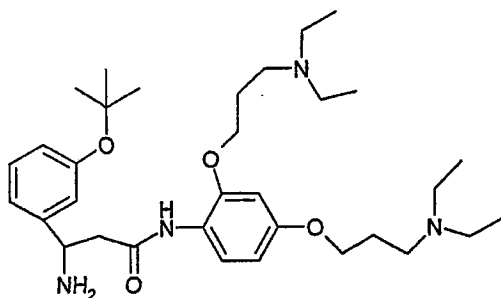


[0550] 在 3-(3-叔丁氧基苯基)-3-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸 (192mg) 的乙腈 (5mL) 溶液中, 室温下加入 HBTU (200mg) 和 DIEA (106mg), 然后加入 2,4-二(3-二乙氨基丙氧基)苯胺 (137mg)。然后在室温下将反应混合物搅拌过夜。浓缩滤液并在硅胶柱上纯上, 得到 210mg 3-(3-叔丁氧基苯基)-3-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸 2,4-二(3-二乙氨基丙氧基)苯胺酰胺。LC: T_r 2.17min; MS: m/z 793 (M+H)⁺。

[0551] 实施例 3

[0552] 根据下面的过程制备 3-(3-叔丁氧基苯基)-3-氨基丙酸 2,4-二(3-二乙氨基丙氧基)苯胺酰胺

[0553]

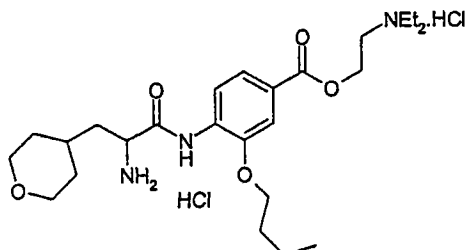


[0554] 如通用过程 H 所述处理实施例 2 的化合物 (20mg)。收集固体产物并真空干燥, 得到实施例 3 的胺, 浅褐色固体 (10.5mg)。

[0555] 实施例 4

[0556] 根据下面的过程制备 3-(4-四氢吡喃基)-2-氨基丙酸 4-二乙氨基乙氧羰基-2-丁氧基苯胺酰胺二盐酸盐

[0557]



[0558] 室温下, 在 BOC-(4-四氢吡喃基)丙氨酸 (97mg) 和 4-二乙氨基乙氧羰基-2-丁氧基苯胺盐酸盐 (120mg) 的乙腈 (2mL) 溶液中依次加入 HBTU (160mg) 和 DIEA (175 μ L)。将反应混合物搅拌过夜。用 EtOAc/水 (5mL/3mL) 稀释深红色反应混合物, 分层。另外用 EtOAc (5mL) 萃取水层。合并有机层, 并用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。过滤溶液并真空

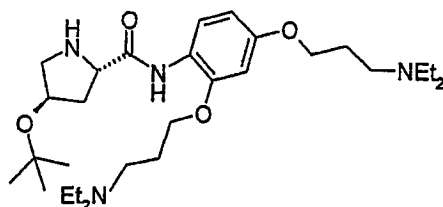
除去溶剂。通过硅胶柱色谱法,使用甲醇/CHCl₃/己烷(1:20:20)作为洗脱剂,纯化所得的粗产物,得到 55mg 酰胺产物中间体 4A。LC:T_r1.90min;MS:m/z564(M+H)⁺。

[0559] 如通用过程 I 所述处理酰胺中间体 4A。收集固体产物并干燥,得到实施例 4 的胺盐,浅黄色固体(30mg)。

[0560] 实施例 5

[0561] 根据下面的过程制备 (2S,4R)-4-叔丁氧基吡咯烷-2-羧酸 2,4-二(3-二乙氨基-1-丙氧基)苯胺酰胺

[0562]



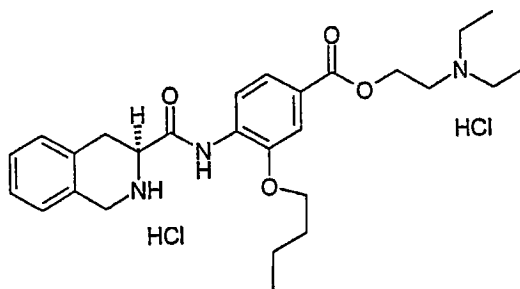
[0563] 室温下用 HBTU(116mg,0.30mmol) 和 DIEA(0.10mL,0.6mmol) 处理 (2S,4R)-4-叔丁氧基-1-(9-苄基甲氧羰基)吡咯烷-2-羧酸(111mg,0.27mmol) 的乙腈(5mL) 溶液。5 分钟后,加入 2,4-二(3-二乙氨基-1-丙氧基)苯胺(90mg,0.26mmol),并搅拌所得的溶液过夜。用 10mL 盐水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取(3×10mL)。用水(2×10mL)、饱和 Na₂CO₃(1×10mL)、盐水(1×10mL)洗涤有机层。用 Na₂SO₄ 干燥有机层,并真空除去溶剂。用己烷弄碎油状残余物,并在硅胶柱上纯化,得到 118mg 酰胺中间体 5a,为固体。T_r1.88min;m/z743(M+H)⁺。

[0564] 如通用过程 H 所述处理 20mg 中间体 5a,得到 9mg 实施例 5 的胺,为固体。

[0565] 实施例 6

[0566] 根据下面的过程制备 (3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸 4-二乙氨基乙氧羰基-2-丁氧基苯胺酰胺二盐酸盐

[0567]



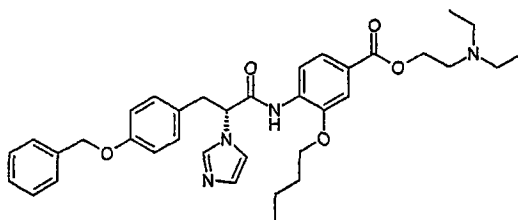
[0568] 室温下用 DCC(412mg) 处理 BOC-L-四氢异喹啉-3-羧酸(1.1g) 的 DMF 溶液,并搅拌 1 小时。然后过滤反应混合物,并用 2-丁氧基-4-二乙氨基乙氧羰基苯胺盐酸盐(345mg) 和三乙胺(139 μL) 处理滤液。在室温下搅拌所得的溶液过夜。然后用乙酸乙酯和 5%碳酸钠溶液稀释反应混合物。将内容物在分液漏斗中振摇,分层。用水和盐水洗涤有机层。然后用 MgSO₄ 干燥萃取液,过滤并真空除去溶剂。通过硅胶柱色谱法纯化得到的残余物,得到希望的产物中间体 6a。LC:T_r4.72min;MS:m/z568.6(M+H)。

[0569] 如通用过程 I 所述处理上面得到的产物。然后收集固体产物并真空干燥,得到实施例 6 的产物,为浅黄色固体(30mg)。LC:Tr3.83min;MS:m/z468.6(M+H)。

[0570] 实施例 7

[0571] 根据下面的过程制备 (R)-3-(4-苄氧基苯基)-2-(1-咪唑基)丙酸 4-二乙胺基乙氧羰基-2-丁氧基苯胺酰胺

[0572]



[0573] 在 BOC-D-Tyr(Bzl)-OH(1.11g) 的 CH_2Cl_2 (15mL) 溶液中, 室温下在氮气氛下加入 HOBT (406mg) 和 DCC (681mg)。2 小时后, 加入三乙胺 (840 μL) 和 4-二乙胺基乙氧羰基-2-丁氧基苯胺盐酸盐 (1.04g), 然后加入 DMAP (36mg)。然后在室温下将反应混合物搅拌 3 天并过滤除去二环己基脲。浓缩滤液并通过硅胶柱色谱法纯化, 得到 1.2g 产物酰胺中间体 7a。LC: Tr 2.18min; MS: m/z 662 (M+H)。

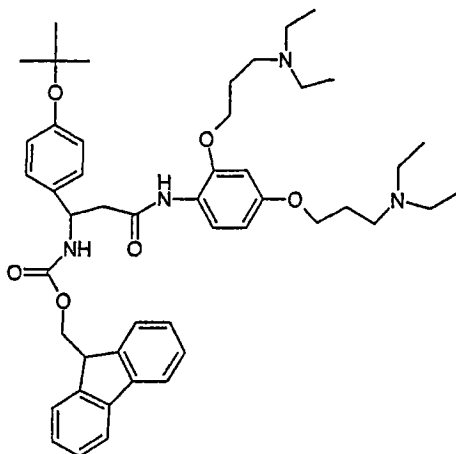
[0574] 如通用过程 I 所述处理 165mg 中间体 7a。然后真空干燥产物, 得到浅黄色固体中间体 7b。(105mg)。LC: Tr 1.75min; MS: m/z 562 (M+H)。

[0575] 用 100 μL 含水乙二醛、100 μL 含水甲醛和 38mg 乙酸铵处理上面得到的 32mg 盐酸盐中间体 7b, 并将反应混合物加热到 100°C 过夜。然后使反应混合物冷却到室温, 并加入饱和碳酸氢钠溶液, 直到反应混合物的 pH 为 7-8。然后用乙酸乙酯萃取 (2×5mL) 反应混合物, 合并萃取液并用水 (5mL) 和盐水 (5mL) 洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机萃取液, 过滤、浓缩并通过硅胶快速色谱法, 用 5% 甲醇 / 氯仿洗脱予以纯化, 得到 15mg 希望的实施例 7 产物, 为黄色固体。LC: Tr 1.80min; MS: m/z 613 (M+H)。

[0576] 实施例 8

[0577] 根据下面的过程制备 3-(4-叔丁氧基苯基)-3-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸 2,4-二(3-二乙胺基丙氧基)苯胺酰胺

[0578]

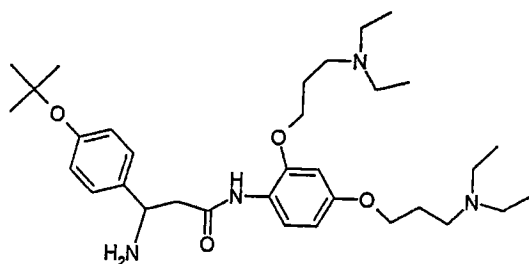


[0579] 在 3-(9-苄基甲氧羰基氨基)-3-(4-叔丁氧基)苯基丙酸 (384mg) 的乙腈 (10mL) 溶液中, 室温下加入 HBTU (400mg) 和 DIEA (212mg), 然后加入 2,4-二(3-二乙胺基丙氧基)苯胺 (274mg)。然后在室温下搅拌反应混合物过夜。浓缩滤液并在硅胶柱上纯化, 得到 325mg 实施例 8 的产物酰胺。LC: Tr 2.19min; MS: m/z 793 (M+H)⁺。

[0580] 实施例 9

[0581] 根据下面的过程制备 3-氨基-3-(4-叔丁氧基苯基)丙酸 2,4-二(3-二乙胺基丙氧基)苯胺酰胺

[0582]

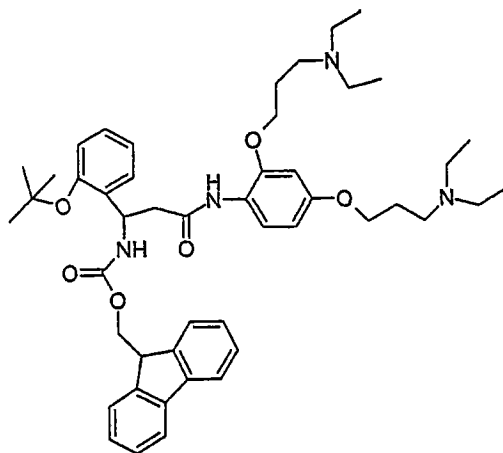


[0583] 如通用过程 H 所述处理实施例 8 的化合物 (200mg)。收集固体产物并真空干燥,得到实施例 9 的胺,为浅褐色固体 (105mg)。MS :m/z571 (M+H)⁺。

[0584] 实施例 10

[0585] 根据下面的过程制备 3-(9-苄基甲氧羰基氨基)-3-(2-叔丁氧基苯基)丙酸 2,4-二(3-二乙胺基丙氧基)苯胺酰胺

[0586]

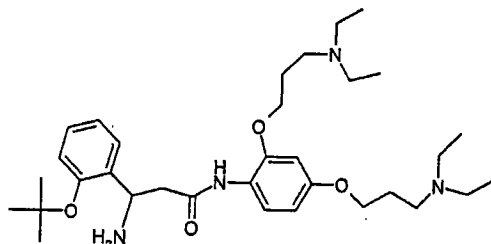


[0587] 在 3-(9-苄基甲氧羰基氨基)-3-(2-叔丁氧基)苯基丙酸 (370mg) 的乙腈 (10mL) 溶液中,室温下加入 HBTU (390mg) 和 DIEA (212mg), 然后加入 2,4-二(3-二乙胺基丙氧基)苯胺 (265mg)。然后在室温下将反应混合物搅拌过夜。浓缩滤液,并在硅胶柱上纯化,得到 305mg 实施例 8 的产物酰胺。LC :T_r2.23min ;MS :m/z793 (M+H)⁺。

[0588] 实施例 11

[0589] 根据下面的过程制备 3-氨基-3-(2-叔丁氧基苯基)丙酸 2,4-二(3-二乙胺基丙氧基)苯胺酰胺

[0590]

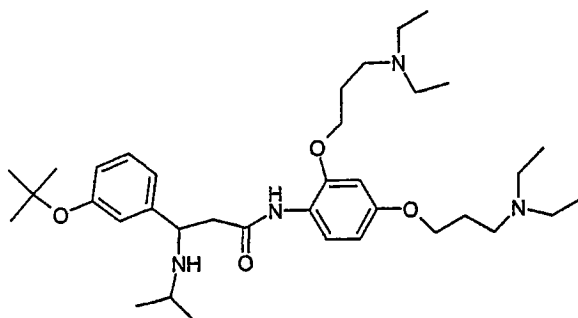


[0591] 如通用过程 H 所述处理实施例 10 的化合物 (75mg)。收集固体产物并真空干燥,得到实施例 11 的胺,为褐色固体 (30mg)。MS :m/z571 (M+H)⁺。

[0592] 实施例 12

[0593] 根据下面的过程制备 3- 异丙基氨基 -3-(3- 叔丁氧基苯基) 丙酸 2,4- 二 (3- 二乙氨基丙氧基) 苯胺酰胺

[0594]



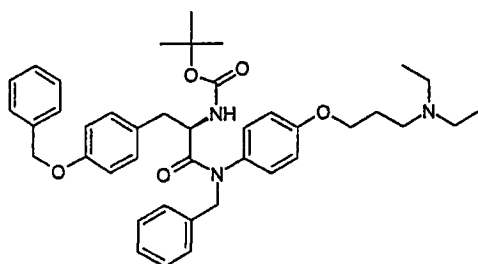
[0595] 在实施例 3 的化合物 (650mg) 的甲醇 (5mL) 溶液中, 加入丙酮 (0.06mL)。40 分钟后, 加入 1.2mL 氰基硼氢化钠的 1M THF 溶液。搅拌反应混合物过夜, 真空除去溶剂, 并通过硅胶快速色谱法 (4:1 己烷:EtOAc, 10% TEA) 纯化粗产物, 得到 637mg 实施例 12 的化合物。

[0596] LC: T_r 1.84min; MS: m/z 613 (M+H)⁺。

[0597] 实施例 13

[0598] 根据下面的过程制备 (2R)-2- 叔丁氧羰基氨基 -3-[4-(苄氧基) 苯基] 丙酸 4-(3- 二乙氨基丙氧基)-N- 苄基苯胺酰胺

[0599]

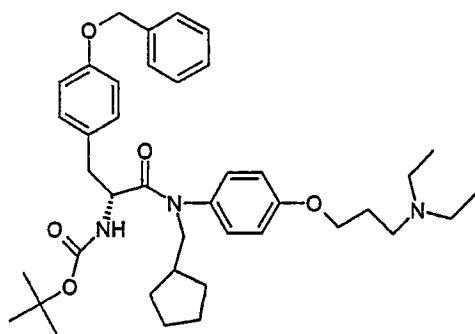


[0600] 根据通用过程 C 用苯甲醛将对氨基苯酚还原性胺化。根据通用过程 E 用叔丁基二甲基甲硅烷基保护酚。产物 4-O- 叔丁基二甲基甲硅烷基 -N- 苄基苯胺 (274mg) 用于根据通用过程 D 与 N-Boc-O- 苄基酪氨酸偶联。根据通用过程 F 将产物脱甲硅烷基, 得到 109mg 实施例 13 的化合物。LC: T_r 2.32min; MS: m/z 667 (M+H)⁺。

[0601] 实施例 14

[0602] 根据下面的过程制备 (2R)-2- 叔丁氧羰基氨基 -3-[4-(苄氧基) 苯基] 丙酸 4-(3- 二乙氨基丙氧基)-N- 环戊基甲基苯胺酰胺

[0603]

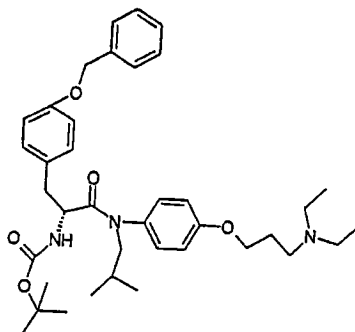


[0604] 根据通用过程 C 用环戊醛 (cyclopentylcarboxaldehyde) 将对氨基苯酚还原性胺化。根据通用过程 E 用叔丁基二甲基甲硅烷基保护酚。产物 4-O-叔丁基二甲基甲硅烷基-N-苄基苯胺 (274mg) 用于根据通用过程 D 与 N-Boc-O-苄基酪氨酸偶联。根据通用过程 F 将产物脱甲硅烷基, 得到 96mg 实施例 14 的化合物。LC: T_r 2.21min; MS: m/z 659 (M+H)⁺。

[0605] 实施例 15

[0606] 根据下面的过程制备 (2R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸 4-(3-二乙氨基丙氧基)-N-异丙基苯胺酰胺

[0607]

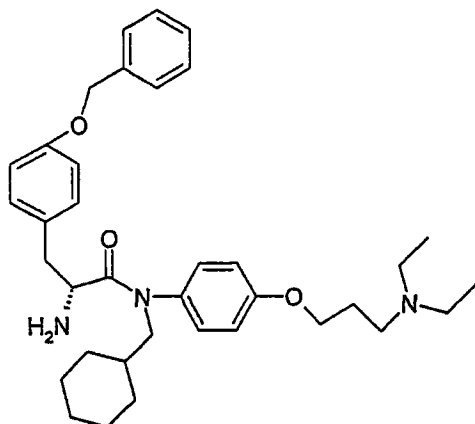


[0608] 根据通用过程 C 用异丁醛将对氨基苯酚还原性胺化。根据通用过程 E 用叔丁基二甲基甲硅烷基保护酚。产物 4-O-叔丁基二甲基甲硅烷基-N-苄基苯胺 (274mg) 用于根据通用过程 D 与 N-Boc-O-苄基-D-酪氨酸偶联。根据通用过程 F 将产物脱甲硅烷基, 得到 114mg 实施例 15 的化合物。LC: T_r 2.19min; MS: m/z 619 (M+H)⁺。

[0609] 实施例 16

[0610] 根据下面的过程制备 (2R)-2-氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸 4-(3-二乙氨基丙氧基)-N-环己基甲基苯胺酰胺

[0611]

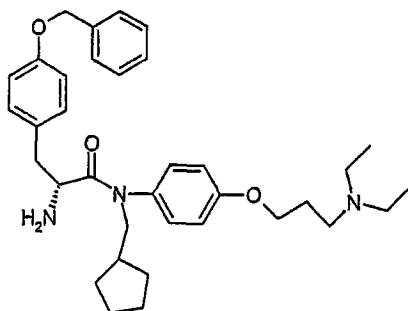


[0612] 根据通用过程 C 用环己醛 (cyclohexanecarboxaldehyde) 将对氨基苯酚还原性胺化。根据通用过程 E 用叔丁基二甲基甲硅烷基保护酚。产物 4-O-叔丁基二甲基甲硅烷基-N-苄基苯胺 (274mg) 用于根据通用过程 D 与 N-Boc-O-苄基-D-酪氨酸偶联。根据通用过程 F 将产物脱甲硅烷基, 得到 78mg 实施例 16 的化合物。LC : T_r 2.02min ; MS : m/z 573 (M+H)⁺。

[0613] 实施例 17

[0614] 根据下面的过程制备 (2R)-2-氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸 4-(3-二乙氨基丙氧基)-N-环戊基甲基苯胺酰胺

[0615]

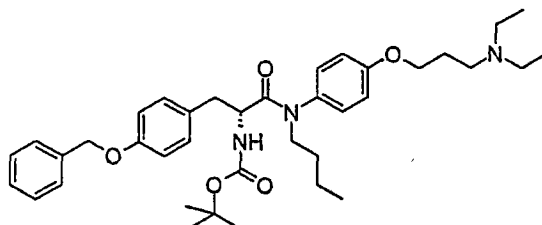


[0616] 根据通用过程 C 用环戊醛 (cyclopentanecarboxaldehyde) 将对氨基苯酚还原性胺化。根据通用过程 E 用叔丁基二甲基甲硅烷基保护酚。产物 4-O-叔丁基二甲基甲硅烷基-N-苄基苯胺 (274mg) 用于根据通用过程 D 与 N-Boc-O-苄基-D-酪氨酸偶联。根据通用过程 F 将产物脱甲硅烷基, 得到 56mg 实施例 16 的化合物。LC : T_r 2.26min ; MS : m/z 559 (M+H)⁺。

[0617] 实施例 18

[0618] 根据下面的过程制备 (2R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸 4-(3-二乙氨基丙氧基)-N-丁基苯胺酰胺

[0619]



[0620] 室温下在丁酸 (1.4mL ; 15mmol) 的 DCM (20mL) 溶液中加入 4-氨基苯酚 (550mg ; 5mmol) 并剧烈搅拌。在该溶液中加入 DCC (2.48g ; 12mmol), 然后加入 DMAP (24mg), 并在室温下将内容物搅拌过夜。然后过滤反应混合物并用 DCM 洗涤。浓缩滤液并再溶于甲醇中, 加入 10% 碳酸氢钠水溶液并剧烈搅拌直到二酰化的副产物消失 (通过 LC-MS 检测), 产生 4-丁酰胺基苯酚作为唯一的产物。该产物不纯化直接用于进一步转化。

[0621] 搅拌 N, N-二乙基氨基丙醇 (6.0mmol)、TEA (6.0mmol) 的无水 DCM (6mL) 溶液, 并且在 0°C 下, 在其中滴加入甲磺酰氯 (6.0mmol), 在相同温度下搅拌混合物 10 分钟, 并在室温搅拌 1 小时。真空除去溶剂后, 将固体残余物与无水 DMF (10mL) 中的 4-丁酰胺基苯酚 (5.0mmol)、和 K₂CO₃ (10mmol) 混合, 按照通用过程 B。使用硅胶柱色谱法, 以 5% MeOH/DCM 作为洗脱剂纯化粗产物, 得到 4-(N, N-二乙基氨基丙氧基)丁酰苯胺 (1.4g)。

[0622] 将上面得到的酰基苯胺 (2.5mmol) 溶于 THF (5mL) 并冷却到 0°C。在反应混合物中加入 LAH 的 THF 溶液 (1M ; 4mL), 并加热到室温。使内容物回流 6 小时, 冷却到室温, 并加入

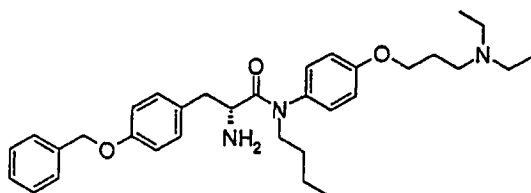
甲醇直到氢的逸出停止。然后浓缩反应混合物,用 CHCl_3 萃取,用 10% NH_4OH 洗涤,然后用水、再用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂后,将粗产物 4-(3-二乙氨基丙氧基)苯胺(400mg)不纯化直接用于进一步转化。

[0623] 在上面得到的苯胺(0.65mmol)的乙腈(2mL)溶液中加入 Boc-Tyr(Bzl)-OH(0.65mmol) 和 HBTU(0.72mmol)。然后在室温下搅拌反应混合物过夜。浓缩滤液,并在硅胶柱上纯化,得到 100mg 希望的产物。LC: T_r 2.21min; MS m/z 632.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0624] 实施例 19

[0625] 根据下面的过程制备 (2R)-2-氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸 4-(3-二乙氨基丙氧基)-N-丁基苯胺酰胺

[0626]

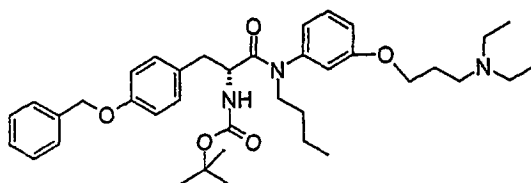


[0627] 如通用过程 I 所述处理实施例 18 的化合物(100mg),产生 60mg 终产物。LC: T_r 1.90min; MS m/z 532.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0628] 实施例 20

[0629] 根据下面的过程制备 (2R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸 3-(3-二乙氨基丙氧基)-N-丁基苯胺酰胺

[0630]



[0631] 室温下在丁酸(1.4mL; 15mmol)的 DCM(20mL)溶液中加入 3-氨基苯酚(550mg; 5mmol)并剧烈搅拌。在该溶液中加入 DCC(2.48g; 12mmol),然后加入 DMAP(24mg),并在室温下将内容物搅拌过夜。然后过滤反应混合物并用 DCM 洗涤。浓缩滤液并再溶于甲醇中,加入 10%碳酸氢钠水溶液并剧烈搅拌直到二酰化的副产物消失(通过 LC-MS 检测),产生 3-丁酰胺基苯酚作为唯一的产物。该产物不纯化直接用于进一步转化。

[0632] 将如实施例 18 所述制备的 N,N-二乙基氨基丙醇(6mmol)的甲磺酸酯与无水 DMF(10mL)中的 3-丁酰胺基苯酚(5.0mmol)、和 K_2CO_3 (10mmol)混合,按照通用过程 B 进行反应。使用硅胶柱色谱法,以 5% MeOH/DCM 作为洗脱剂纯化粗产物,得到 3-(N,N-二乙基氨基丙氧基)丁酰苯胺(1.3g)。

[0633] 将上面得到的酰基苯胺(2.5mmol)溶于 THF(5mL)并冷却到 0℃。在反应混合物中加入 LAH 的 THF 溶液(1M; 4mL),并加热到室温。使内容物回流 6 小时,冷却到室温,并加入甲醇直到氢的逸出停止。然后浓缩反应混合物,用 CHCl_3 萃取,用 10% NH_4OH 洗涤,然后用水、再用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂后,将粗产物 3-(3-二乙氨基丙氧基)苯胺(500mg)不纯化直接用于进一步转化。

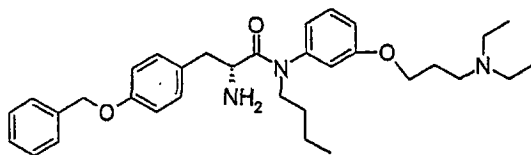
[0634] 在上面得到的苯胺(0.65mmol)的乙腈(2mL)溶液中加入

Boc-Tyr(Bzl)-OH(0.65mmol) 和 HBTU(0.72mmol)。然后在室温下搅拌反应混合物过夜。浓缩滤液,并在硅胶柱上纯化,得到 100mg 希望的产物。LC : T_r 2.14min ;MS m/z 632.7 (M+H)⁺。

[0635] 实施例 21

[0636] 根据下面的过程制备 (2R)-2-氨基-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸 3-(3-二乙氨基丙氧基)-N-丁基苯胺酰胺

[0637]

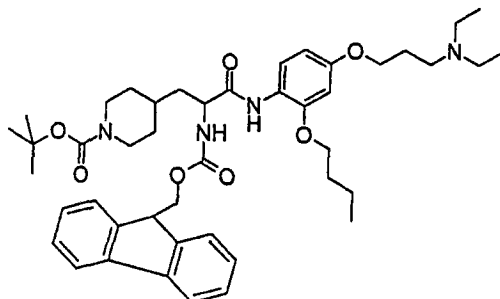


[0638] 如通用过程 I 所述处理实施例 20 的化合物 (100mg), 产生 60mg 终产物。LC : T_r 1.78min ;MS m/z 532.7 (M+H)⁺。

[0639] 实施例 22

[0640] 根据下面的过程制备 3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸 4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺

[0641]



[0642] 搅拌 3-氟-4-硝基苯酚 (5mmol) 的 DMF 溶液,并在其中加入 N,N-二乙基氨基丙醇的甲磺酸酯 (6mmol) 和 K₂CO₃ (10mmol),并根据下面的酚烷基化过程进行反应。粗产物 2-氟-4-(N,N-二乙基氨基丙氧基)硝基苯不纯化直接用于进一步转化。

[0643] 在 0 °C 下将上面的产物溶于干 THF (10mL) 中,并加入正丁醇 (6mmol) 和 KOtBu (5.5mmol),根据通用过程。粗产物 2-丁氧基-4-(N,N-二乙基氨基丙氧基)硝基苯不纯化直接用于进一步转化。

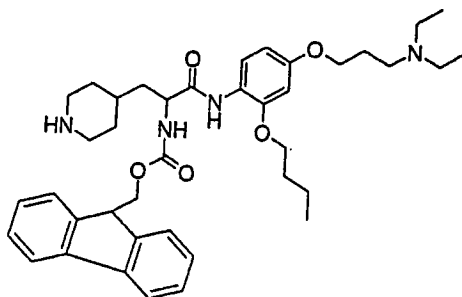
[0644] 根据上面的通用过程 B 的步骤 3 所述将上面的硝基产物 (5mmol) 氢化。这样得到的产物 2-丁氧基-4-(N,N-二乙基氨基丙氧基)苯胺不纯化直接用于进一步转化。

[0645] 在上面得到的苯胺 (0.5mmol) 的 DCM (2mL) 溶液中加入 Fmoc-Ala (4-N-Boc-哌啶基)-OH (0.65mmol) 和 HBTU (0.72mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。浓缩滤液,并在硅胶柱上纯化,得到 300mg 希望的产物。LC : T_r 2.45min ;MS m/z 772.0 (M+H)⁺。

[0646] 实施例 23

[0647] 根据下面的过程制备 3-(哌啶-4-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸 4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺

[0648]

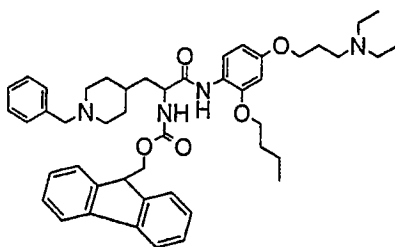


[0649] 根据通用过程 I 所述处理实施例 22 的化合物 (100mg), 产生 52mg 终产物。LC : T_r 2.02min ; MS m/z 672.0 (M+H)⁺。

[0650] 实施例 24

[0651] 根据下面的过程制备 3-(1-苄基哌啶-4-基)-2-(9-芴基甲氧羰基氨基)丙酸 4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺

[0652]

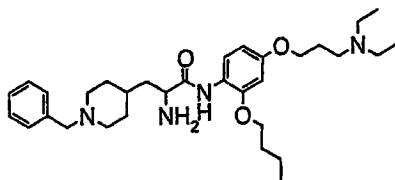


[0653] 根据通用过程 C 用苯甲醛处理实施例 23 的化合物 (100mg), 产生 110mg 终产物。LC : T_r 2.20min ; MS m/z 762.0 (M+H)⁺。

[0654] 实施例 25

[0655] 根据下面的过程制备 3-(1-苄基哌啶-4-基)-2-氨基丙酸 4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺

[0656]

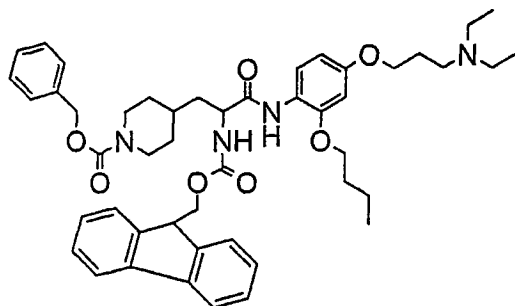


[0657] 根据通用过程 H 所述处理实施例 24 的化合物 (75mg), 产生 48mg 终产物。LC : T_r 2.20min ; MS m/z 762.0 (M+H)⁺。

[0658] 实施例 26

[0659] 根据下面的过程制备 3-(1-苄氧羰基哌啶-4-基)-2-(9-芴基甲氧羰基氨基)丙酸 4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺

[0660]

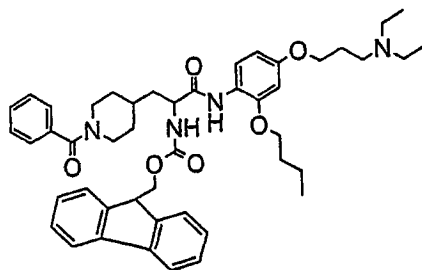


[0661] 用二氧六环 (1.5mL) 和 1M 碳酸氢钠水溶液 (0.5mL) 的混合溶液中的 N-(苄氧羰基氧基) 丁二酰亚胺 (60mg) 处理实施例 23 的化合物 (60mg)。将反应混合物搅拌 4 小时, 用 EtOAc 萃取, 并用 Na₂SO₄ 干燥有机层。除去溶剂并通过柱色谱法纯化产物。产生 55mg 终产物。LC:T_r2.60min;MS m/z806.0 (M+H)⁺。

[0662] 实施例 27

[0663] 根据下面的过程制备 3-(1- 苯甲酰基哌啶-4-基)-2-(9- 苄基甲氧羰基氨基) 丙酸 4- 二乙氨基丙氧基-2- 丁氧基苯胺酰胺

[0664]

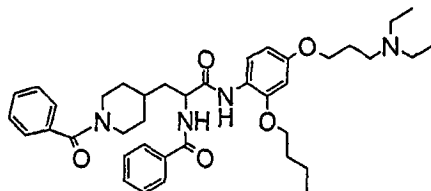


[0665] 在 0°C 下用 DCM(1mL) 中的苄基氯 (55mg) 处理实施例 23 的化合物 (45mg)。将反应混合物加热到室温, 并将其搅拌 2 小时。用 DCM 稀释反应混合物, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥有机层。除去溶剂并通过柱色谱法纯化产物。产生 27mg 终产物。LC:T_r2.34min;MS m/z776.0 (M+H)⁺。

[0666] 实施例 28

[0667] 根据下面的过程制备 3-(1- 苯甲酰基哌啶-4-基)-2- 苯甲酰基氨基丙酸 4- 二乙氨基丙氧基-2- 丁氧基苯胺酰胺

[0668]

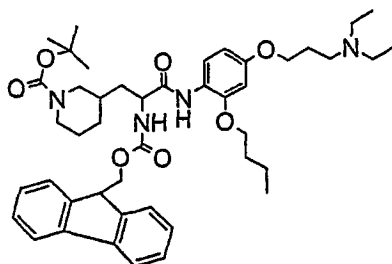


[0669] 根据通用过程 H 将实施例 27 的化合物 (45mg) 脱保护。然后在 0°C 下用 DCM(1mL) 中的苄基氯 (55mg) 处理产物。将反应混合物加热到室温, 并将其搅拌 2 小时。用 DCM 稀释反应混合物, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥有机层。除去溶剂并通过柱色谱法纯化产物。产生 27mg 终产物。LC:T_r2.34min;MS m/z776.0 (M+H)⁺。

[0670] 实施例 29

[0671] 根据下面的过程制备 3-(叔丁氧羰基哌啶-3-基)-2-(9- 苄基甲氧羰基氨基) 丙酸 4- 二乙氨基丙氧基-2- 丁氧基苯胺酰胺

[0672]



[0673] 搅拌 3-氟-4-硝基苯酚 (5mmol) 的 DMF 溶液,并在其中加入 N,N-二乙基氨基丙醇的甲磺酸酯 (6mmol) 和 K_2CO_3 (10mmol),并根据下面的酚烷基化过程进行反应。粗产物 2-氟-4-(N,N-二乙基氨基丙氧基)硝基苯不纯化直接用于进一步转化。

[0674] 在 0℃ 下将上面的产物溶于干 THF (10mL) 中,并加入正丁醇 (6mmol) 和 KOtBu (5.5mmol),根据通用过程 A。粗产物 2-丁氧基-4-(N,N-二乙基氨基丙氧基)硝基苯不纯化直接用于进一步转化。

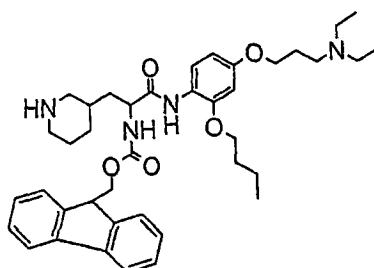
[0675] 根据上面的通用过程 B 的步骤 3 所述将上面的硝基产物 (5mmol) 氢化。这样得到的产物 2-丁氧基-4-(N,N-二乙基氨基丙氧基)苯胺不纯化直接用于进一步转化。

[0676] 在上面得到的苯胺 (0.5mmol) 的 DCM (2mL) 溶液中加入 Fmoc-Ala (3-N-Boc-哌啶基)-OH (0.65mmol) 和 HBTU (0.72mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。浓缩滤液,并在硅胶柱上纯化,得到 300mg 希望的产物。LC: T_r 2.56min; MS m/z 772.0 (M+H)⁺。

[0677] 实施例 30

[0678] 根据下面的过程制备 3-(哌啶-3-基)-2-(9-苄基甲氧羰基氨基)丙酸 4-二乙氨基丙氧基-2-丁氧基苯胺酰胺

[0679]



[0680] 根据通用过程 I 所述处理实施例 29 的化合物 (100mg),产生 52mg 终产物。LC: T_r 1.96min; MS m/z 672.0 (M+H)⁺。

[0681] 生物测定

[0682] 使用以下的测定法,鉴定式 (I) 中有效与 RAGE 结合,并因此可用作 RAGE 的调制剂,优选拮抗剂的化合物。该方法也在该日提交的共同待审美国专利申请 09/799,152 (Attorney Docket TTP2000-02) 中描述和要求保护。

[0683] 通用测定过程

[0684] 将 100mM 碳酸氢钠 / 碳酸钠缓冲液 (pH9.8) 中的 S100b、 β -淀粉状蛋白和 CML (500ng/100 μ L/孔) 加载到 NUNC Maxisorp 平底 96 孔微滴定板的孔中。将板在 4℃ 保温过夜。从孔中抽气并用含有 1% 牛血清白蛋白 (BSA) 的 50mM 咪唑缓冲盐水 (pH7.2) (含有 1mM $CaCl_2$ /Mg Cl_2) (300 μ L/孔) 在 37℃ 处理 2 小时。从孔中抽气并用 155mM NaCl pH7.2 缓冲盐水洗涤三次 (400 μ L/孔),并在各次洗涤之间浸泡 10 秒。

[0685] 将试验化合物溶于纳米纯 (nanopure) 水中 (浓度:10-100 μ M)。可以使用 DMSO 作为助溶剂。在各孔中加入试验化合物在 2% DMSO 中的溶液 25 μ L, 以及 75 μ L sRAGE (4.0×10^{-4} mg/mL FAC), 并在 37°C 温育试样 1 小时。用 155mM NaCl pH7.2 缓冲盐水将孔洗涤三次, 并在各次洗涤之间浸泡 10 秒。

[0686] 非放射性结合通过在含有 0.2% 牛血清白蛋白和 1mM CaCl_2 的 50mM 咪唑缓冲盐水 (pH7.2) 5mL 中加入:

[0687] 10 μ L 生物素化山羊 F(ab')₂ 抗小鼠 IgG. (8.0×10^{-4} mg/mL, FAC)

[0688] 10 μ L 碱性磷酸酯酶 Sterptavidin (3×10^{-3} mg/mL FAC)

[0689] 10 μ L 抗 sRAGE 的多克隆抗体 (FAC 6.0×10^{-3} mg/mL)

[0690] 来进行。将混合物在 37°C 温育 30 分钟。在各孔中加入 100 μ L 复合物并在室温下进行温育 1 小时。用洗涤缓冲液将孔洗涤 3 次, 并在各次洗涤之间浸泡 10 秒。加入 1M 二乙醇胺中的 1mg/mL (pNPP) (pH 用 HCl 调至 9.8) 100 μ L。室温下在黑暗中显色 1-2 小时。用 10 μ L 终止液 (50% 乙醇中 0.5N NaOH) 结束反应, 并使用微板读数器, 用分光光度法测定了 405nm 的吸光率。

[0691] ELISA 测定的 IC_{50} (μ M) 表示 50% 信号被抑制时的化合物浓度。

[0692]

实施例号	ELISA 测定的 IC ₅₀ (μ M)		
	S-100b	淀粉状蛋白- β	羧甲基赖氨酸(CML)
1	+++	NA	NA
2	+++++	+++	++++
3	+++	+++	+++
4	+	NA	NA
5	+++	NA	NA
6	+	+	++
7	++++	+++	+++
8	++++	++++	++++
9	+++	+++	+++
10	++++	+++	+++
11	+++	+++	+++
12	+++	+++	++++
13	++	++	++
14	+++	+++	+++
15	+++	+++	++
16	+++	+++	+++
17	++	+	+
18	+++	+++	+++
19	+++	+++	+++
20	+++	+++	+++
21	+++	+++	+++
22	+++	++++	++++
23	++++	++++	+++
24	++++	++++	+++++
25	++	+	+
26	+++	+++	++++
27	+++	+++	+++
28	++	++	+++
29	+++	+++	+++
30	++++	++++	++++

[0693] NA = ELISA 测定数据不能提供

[0694] 解释

[0695]

+++++	<0.5 μ M
++++	0.5 μ M 与 1 μ M 之间
+++	1 μ M 与 5 μ M 之间
++	5 μ M 与 10 μ M 之间
+	10 μ M 与 20 μ M 之间

[0696] [0696] 本发明进一步提供含有本发明的 RAGE 调节化合物的药物组合物。本文使用的术语“药物组合物”指一种组合物，它以含有常规无毒载体、稀释剂、助剂、载体等的单位剂量制剂形式，例如口服、局部、肠胃外、通过吸入喷雾或经直肠等方式给用到哺乳动物个体体内。本文使用的术语“肠胃外”包括皮下注射、静脉内、肌肉内、脑池内注射、或通过注入技术。

[0697] 含有本发明的化合物的药物组合物可以以适合口服的形式，例如，以片剂、锭剂 (troches)、糖锭 (lozenges)、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊、或糖浆或酞剂的形式。打算口服使用的组合物可以通过任何公知的方法调制，并且这样的组合物可以含有选自甜味剂、调味剂、着色剂、和防腐剂的一种或多种药剂，以提供制药上雅致和美味的制剂。片剂可以含有与适合片剂制造的无毒可药用赋形剂混合的有效成分。这些赋形剂可以是，例如，惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；成粒和崩解剂如玉米淀粉或藻酸；粘合剂如淀粉、明胶或阿拉伯树胶；和润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的或它们也可以通过公知的技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，从而提供长期的持续作用。例如，可以使用延时物质如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。它们也可以通过美国专利 4,356,108、4,166,452 和 4,265,874 中描述的技术进行包衣，以形成控释渗透性治疗片剂，这些专利文献在此并入本文作参考。

[0698] 口服使用的制剂也可以是以硬明胶胶囊的形式，其中有效成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或者是以软明胶胶囊的形式，其中有效成分与水或油介质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0699] 水性悬浮液可以含有与适合制造水性悬浮液的赋形剂混合的有效化合物。这样的赋形剂为悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶；分散或湿润剂可以是天然存在的磷脂如卵磷脂、或环氧烷与脂肪酸的缩合产物如聚氧乙烯硬脂酸酯、或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物如十七环氧乙烷鲸蜡醇 (heptadecaethyl-eneoxycetanol)、或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯、或环氧乙烷与由脂肪酸与己糖醇脱水物衍生的偏酯的缩合产物如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯。水性悬浮液可以含有一种或多种着色剂、一种或多种调味剂、以及一种或多种甜味剂如蔗糖或糖精。

[0700] 油性悬浮液可以通过将有效成分悬浮在植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中，或者悬浮在矿物油如液体石蜡中进行配制。油性悬浮液可以含有增稠剂如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂如上述的那些以及调味剂，以提供美味的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

[0701] 适于通过加水调制水性悬浮液的可分散粉末和颗粒提供与分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的有效成分。合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂为上述已经列举的那些。也可以存在另外的赋形剂，例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0702] 本发明的药物组合物也可以是以水包油乳剂的形式。油相可以是植物油如橄榄油或花生油，或者矿物油如液体石蜡，或者它们的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶如阿拉伯树胶或黄蓍胶，天然存在的磷脂类如大豆、卵磷脂，衍生自脂肪酸和己醇糖脱水物的酯或偏酯如失水山梨糖醇单油酸酯，以及所述的偏酯与环氧乙烷的缩合产物如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂和调味剂。

[0703] 糖浆和酞剂可以用甜味剂如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖进行配制。这样的制剂也可以含有缓和剂、防腐剂和调味及着色剂。药物组合物可以是无菌可注射水性或油性悬浮液的形式。该悬浮液可以根据公知的方法,使用上述的合适的分散或湿润剂和悬浮剂进行配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒肠胃外用容许的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如 1,3-丁二醇溶液。在容许的可使用的载体和溶剂中,有水、林格液、和等渗氯化钠溶液。另外,无菌非挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。为此,可使用任何品牌的非挥发油,使用合成甘油单酯和甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸可以用于可注射液的调制。

[0704] 该组合物也可以是以本发明的化合物的用于直肠给药的栓剂形式。这些组合物可以通过将药物与合适的常温为固体但在直肠温度下为液体的并且将在直肠中融化而释放药物的无刺激赋形剂混合进行调制。这样的物质例如包括可可脂和聚乙二醇。

[0705] 对于局部应用,期待有含有本发明化合物的霜剂、油膏、冻胶、溶液或悬浮液等。为此应用目的,局部应用应包括洗口药和含漱剂。本发明的化合物也可以以脂质体输送体系的形式给用,如小的单层囊泡或大的单层囊泡以及多层囊泡。脂质体可以由多种磷脂如胆固醇、十八烷胺或磷脂酰胆碱制成。

[0706] 本发明也提供本发明的前药。

[0707] 本发明的化合物的可药用盐(结构中存在碱性或酸性基团)也包括在本发明的范围内。术语“可药用盐”指本发明化合物的无毒盐,一般可以通过将游离碱与合适的有机或无机酸反应或将酸与合适的有机或无机碱反应来制备。有代表性的盐包括下列盐:乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙(Calcium Edetate)、樟脑磺酸盐(Camsylate)、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐(Clavulanate)、柠檬酸盐、二盐酸化物、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐(Edisylate)、丙酸酯十二烷基硫酸盐(Estolate)、乙磺酸盐(Esylate)、富马酸盐、葡萄糖庚糖酸盐(Gluceptate)、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基对氨基苯砷酸盐(Glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐、哈胺(Hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐(Hydroxynaphthoate)、碘化物、羟乙磺酸盐(isethionate)、乳酸盐、乳糖酸盐(Lactobionate)、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、马来酸一钾、粘液酸盐(Mucate)、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺盐、草酸盐、双羟萘酸盐(embonate)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐、多聚半乳糖醛酸盐、钾盐、水杨酸盐、钠盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐(Teoclolate)、甲苯磺酸盐、三乙碘化物(Triethiodide)、三甲基铵盐和戊酸盐、当存在酸性取代基时,如-COOH,可以形成铵盐、吗啉鎓盐、钠盐、钾盐、钡盐、钙盐等用作剂型。当存在碱性基团时,如氨基或碱性杂芳基如吡啶基,可以形成酸盐如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、丙酮酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苦味酸盐等,并且包括 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977) 1-19 页所列的与可药用盐相关的酸。

[0708] 其它非药用盐可以用于制备本发明的化合物,这构成本发明的进一步的一方面。

[0709] 另外,本发明的某些化合物可以与水或常用的有机溶剂形成溶剂化物。这样的溶剂化物也包括在本发明的范围内。

[0710] 因此,在一个进一步的实施方案中,提供含有本发明的化合物、或其可药用盐、溶剂化物或前药,以及一种或多种可药用载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0711] 本发明的化合物选择性地充当 RAGE 与单一内源配体结合的调制剂,即 β -淀粉状蛋白-RAGE 相互作用的选择性调制剂,因此在治疗阿尔茨海默氏病和相关的痴呆方面特别有利。

[0712] 另外,本发明的化合物充当 RAGE 与两种或多种内源配体而先于其它配体相互作用的调制剂。这样的化合物在治疗由 RAGE 介导的相关或不相关病状,即阿尔茨海默氏病和癌症方面是有利的。

[0713] 另外,本发明的化合物充当 RAGE 相互及与其各配体结合的调制剂,因此防止了氧化应力的产生以及 NF- κ B 调节的基因如细胞因子 IL-1 和 TNF- α 的活化。因此,对于生理配体与 RAGE 结合的拮抗防止了目标病理生理结果,并可用于处理或治疗疾病,即导致糖尿病并发症的 AGE-RAGE 相互作用、导致炎症的 S100/EN-RAGE/ 钙粒蛋白-RAGE 相互作用、导致阿尔茨海默氏病的 β -淀粉状蛋白-RAGE 相互作用、以及导致癌症的两性素-RAGE 相互作用。

[0714] I. RAGE 与糖尿病并发症

[0715] 如上所述,本发明的化合物可用于治疗糖尿病的并发症。已经证明最终导致高级糖基化终产物 (AGEs) 形成的大分子的非酶促糖基化在发炎部位、肾衰竭、存在高血糖症时以及与全身或局部氧化应力有关的其它病状时被增强 (Dyer, D., 等, J. Clin. Invest., 91 :2463-2469 (1993) ;Reddy, S., 等, Biochem., 34 :10872-10878 (1995) ;Dyer, D., 等, J. Biol. Chem., 266 :11654-11660 (1991) ;Degenhardt, T., 等, Cell Mol. Biol., 44 :1139-1145 (1998))。正如在患有与透析有关的淀粉样变性的病人中发现的由 AGE- β_2 - 球蛋白构成的关节淀粉状蛋白中那样 (Miyata, T., 等, J. Clin. Invest., 92 :1243-1252 (1993) ;Miyata, T., 等, J. Clin. Invest., 98 :1088-1094 (1996)), 或一般如糖尿病患者的脉管系统和组织所说明的 (Schmidt, A-M., 等, Nature Med., 1 :1002-1004 (1995)), AGEs 在脉管系统中的积累可能集中发生。AGEs 随时间推移在糖尿病患者体内的逐渐积累暗示内源清除机理在 AGE 沉积部位不能有效起作用。这样的积累的 AGEs 能够通过许多机理改变细胞性质。尽管 RAGE 在正常组织和脉管系统中表面为低水平,但在受体的配体积累的环境中,已经证明 RAGE 变为向上调节 (Li., J., 等, J. Biol. Chem., 272 :16498-16506 (1997) ;Li., J., 等, J. Biol. Chem., 273 :30870-30878 (1998) ;Tanaka, N., 等, J. Biol. Chem., 275 :25781-25790 (2000))。RAGE 的表达在糖尿病患者的脉管系统中的内皮细胞、平滑肌细胞和刺激性单核巨噬细胞中增加。另外,细胞培养研究证明 AGE-RAGE 相互作用引起在脉管动态平衡中起重要作用的细胞性质的变化。

[0716] II. RAGE 和淀粉样变性病中的细胞机能障碍

[0717] 也如前所述,本发明的化合物可用于治疗淀粉样变性病和阿尔茨海默氏病。RAGE 看来是一种与 β -片纤维状材料结合的细胞表面受体,与亚基 (淀粉状蛋白- β 肽、A β 、糊精、血清淀粉样蛋白 A、朊病毒由来的肽) 的组成无关 (Yan, S.-D., 等, Nature, 382 :685-691 (1996) ;Yan, S.-D., 等, Nat. Med., 6 :643-651 (2000))。淀粉样蛋白的沉积已证明导致 RAGE 的表达增强。例如,在阿尔茨海默氏病 (AD) 患者的脑中, RAGE 的表达在神经元和神经胶质中增加 (Yan, S.-D., 等, Nature, 382 :685-691 (1996))。A β 与 RAGE 的相互作用

的结果看起来在对于神经元和小神经胶质极为不同。尽管小神经胶质由于 A β -RAGE 相互作用被活化,这由细胞因子的游动性和表达的增强反映出来,但早期 RAGE 介导的神经元活化在随后的时间里被细胞毒性代替。另外关于 RAGE 在 A β 的细胞相互作用中的角色的证据涉及到当受体被阻碍时,A β -诱导的大脑血管收缩的抑制及肽传递通过血脑屏障到达脑实质 (Kumar, S., 等, Neurosci. Program, 141-#275. 19 (2000))。RAGE-淀粉样蛋白相互作用的抑制被证明减少细胞 RAGE 的表达和细胞应力标志 (以及 NF- κ B 活化),并且减少淀粉样蛋白沉积 (Yan, S-D, 等, Nat. Med., 6 :643-651 (2000)),这暗示着 RAGE-淀粉样蛋白相互作用在淀粉样蛋白富集的环境 (即使在初期阶段) 中以及在淀粉样蛋白积累时的细胞性质的混乱中的作用。

[0718] III. RAGE 与免疫 / 炎症反应的传播

[0719] 如上所述,本发明的化合物可用于治疗炎症。例如,S100/钙粒蛋白已证明包括一系列密切相关的钙结合多肽,特征是由一个连接肽连接的两个 EF 手区域 (Schafer, B., 等, TIBS, 21 :134-140 (1996) ;Zimmer, D., 等, Brain Res. Bull., 37 :417-429 (1995) ;Rammes, A., 等, J. Biol. Chem., 272 :9496-9502 (1997) ;Lugering, N., 等, Eur. J. Clin. Invest., 25 :659-664 (1995))。尽管 S100/钙粒蛋白缺少信号肽,但人们长期以来知道它们可以使用细胞外空间,特别是在慢性免疫 / 炎症反应的部位,与在囊性纤维化和风湿性关节炎中一样。RAGE 是 S100/钙粒蛋白家族的多个成员的受体,介导它们对细胞如淋巴细胞和单核巨噬细胞的促炎效果。另外,对于延迟型超敏感反应、IL-10 裸小鼠的结肠炎、胶原蛋白诱导的关节炎、以及实验自动免疫脑炎模型的研究暗示 RAGE-配体相互作用 (假定与 S100/钙粒蛋白) 在炎症级联中具有近源作用。

[0720] IV. RAGE 与两性素

[0721] 如上所述,本发明的化合物可用于治疗肿瘤和肿瘤转移。例如,两性素是高活动性群 I 非组蛋白染色体 DNA 结合蛋白 (Rauvala, H., 等, J. Biol. Chem., 262 :16625-16635 (1987) ;Parkikinen, J., 等, J. Biol. Chem., 268 :19726-19738 (1993)), 已证明可与 RAGE 相互作用。已证明两性素促进神经突长出,以及用作蛋白酶复合物在纤维蛋白溶解系统中组装的表面 (也已知是对细胞运动性有贡献)。另外,阻碍 RAGE 产生的局部肿瘤生长抑制效果已经在原发性肿瘤模型 (C6 神经胶质瘤)、路易斯肺癌转移模型 (Taguchi, A., 等, Nature 405 :354-360 (2000))、以及在表达 v-Ha-ras 转基因的小鼠中的自发出现的刺瘤 (Leder, A., 等, Proc. Natl. Acad. Sci., 87 :9178-9182 (1990)) 中观察到。

[0722] 两性素是高活动性群 I 非组蛋白染色体 DNA 结合蛋白 (Rauvala, H. 和 R. Pihlaskari. 1987. Isolation and some characteristics of an adhesive factor of brain that enhances neurite outgrowth in central neurons. J. Biol. Chem. 262 :16625-16635 ;Parkikinen, J., E. Raulo, J. Merenmies, R. Nolo, E. Kajander, M. Baumann 和 H. Rauvala. 1993. 两性素, the 30 kDa protein in a family of HIMG1-type polypeptides. J. Biol. Chem. 268 :19726-19738)。

[0723] V. RAGE 与勃起功能障碍

[0724] 海绵体小动脉和窦中的平滑肌细胞的松弛导致进入阴茎的血流增加,使海绵体的压力在阴茎勃起时升高到顶点。氧化氮被认为是海绵体平滑肌松弛的主要刺激物 (参见 Wingard CJ, Clinton W, Branam H, Stopper VS, Lewis RW, Mills TM, Chitale

K. Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. *Nature Medicine* 2001 Jan;7(1):119-122)。RAGE 活化通过 NADH 氧化酶类酶产生氧化物 (参见, Yan, S-D., Schmidt A-M., Anderson, G., Zhang, J., Brett, J., Zou, Y-S., Pinsky, D., 和 Stern, D. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation endproducts with their receptors/binding proteins. *J. Biol. Chem.* 269:9889-9887, 1994), 从而抑制氧化氮的循环。可能通过由减少细胞内产生 AGEs 来抑制 RAGE 信号途径的活化, 氧化物的产生将削弱。RAGE 阻碍物通过阻碍配体与 RAGE 的接触, 可以促进和助长阴茎勃起。

[0725] 钙敏化的 ρ -激酶路径可能在海绵体的血管收缩中起协同作用, 以维持阴茎软弱。 ρ -激酶的拮抗导致海绵体压力增加, 引起不依赖氧化氮的勃起反应 (Wingard 等)。由 RAGE 活化的一种信号机理涉及 ρ -激酶家族如 cdc42 和 rac (参见 Huttunen HJ, Fages C, Rauvala H. Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated neurite outgrowth and activation of NF-kappaB require the cytoplasmic domain of the receptor but different downstream signaling pathways. *J Biol Chem* 1999 Jul 9; 274(28):19919-24)。因此, 通过抑制 RAGE 信号途径抑制 ρ -激酶的活化将增强并刺激不依赖氧化氮的阴茎勃起。

[0726] 因此, 根据另一个方面, 本发明提供抑制 RAGE 与生理配体相互作用的方法。在该方面的一个优选实施方案中, 本发明提供治疗选自下列的疾病状态的方法: 急性和慢性炎症、血管通透性、肾病、动脉硬化症、视网膜病、阿尔茨海默氏病、勃起功能障碍和肿瘤侵袭和 / 或转移, 该方法包括向需要的患者给用本发明的化合物, 用量优选为药理有效量, 更优选治疗有效量。在优选的实施方案中, 使用了至少一种式 (I) 的化合物, 或者单独使用或者与一种或多种已知的治疗剂结合使用。在另一个优选实施方案中, 本发明提供预防和 / 或治疗 RAGE 介导的人类疾病的方法, 治疗包括将一种或多种由该疾病引起的症状缓解到完全治愈该特殊疾病或预防该疾病的发作, 该方法包括向需要的人给用治疗有效量的本发明的化合物, 优选式 (I) 的化合物。

[0727] 在该方法中, 影响多少量构成有效量的因素取决于患者的身材和体重、治疗剂的生物降解性、治疗剂的活性、以及其生物利用度。本文使用的表述“需要的患者”包括患有一种或多种上述的疾病或疾病状态或有患病风险的哺乳动物患者, 优选人。因此, 在本发明的治疗方法的范围中, 该方法也由预防性地治疗哺乳动物患者或在开始诊断这样的疾病或疾病状态之前治疗哺乳动物患者的方法构成。

[0728] 根据本发明的另一方面, 本发明的 RAGE 调制剂用于辅助治疗或与其它已知的治疗剂组合治疗处置。

[0729] 本文使用的术语“治疗”是指对患者所患特定疾病的宽范围治疗, 包括将大多数由该疾病引起的症状的一种缓解到完全治愈该特定疾病或预防该疾病的发作。

[0730] 下面列出的是辅药和额外的治疗剂的非完全名单, 它们可以与本发明的 RAGE 调制剂结合使用:

[0731] 抗癌剂的药理分类:

[0732] 1. 烷基化剂: 环磷酰胺、亚硝基脲、卡铂 (carboplatin)、顺铂、甲基苄肼

[0733] 2. 抗生素: 博来霉素、柔毛霉素、阿霉素

- [0734] 3. 抗代谢物：甲氨蝶呤、阿糖胞苷、氟尿嘧啶
- [0735] 4. 植物碱：长春碱、长春新碱、依托泊苷 (Etoposide)、紫杉醇
- [0736] 5. 激素：它莫西芬、乙酸奥曲肽 (Octreotide acetate)、非那雄胺 (Finasteride)、氟他胺 (Flutamide)
- [0737] 6. 生物应答调节剂：干扰素、白介素，
- [0738] 治疗风湿性关节炎（炎症）的药理分类：
- [0739] 1. 止痛剂：阿斯匹林
- [0740] 2. NSAIDs（非甾族抗炎症药）：布洛芬、萘普生、环氟拉嗪
- [0741] 3. DMARDs（病情缓解抗风湿药）：甲氨蝶呤、金制剂、羟基氯喹、柳氮磺胺吡啶
- [0742] 4. 生物应答调节剂，DMARDs：依那西普 (Etanercept)、因福利美 (Infliximab)、糖皮质激素
- [0743] 治疗糖尿病的药理分类：
- [0744] 1. 磺酰脲类：甲苯磺丁脲、甲磺吡啶脲、优降糖、格列甲嗪
- [0745] 2. 双胍类：二甲双胍
- [0746] 3. 杂项口服剂：阿卡波糖 (Acarbose)、曲格列酮 (Troglitazone)
- [0747] 4. 胰岛素
- [0748] 治疗阿尔茨海默氏病的药理分类：
- [0749] 1. 胆碱酯酶：四氢氨基吡啶、多奈哌齐 (Donepezil)
- [0750] 2. 抗精神病药：氟哌啶醇、硫醚嗪
- [0751] 3. 抗抑郁药：去郁敏、氟西汀 (Fluoxetine)、曲唑酮 (Trazodone)、帕罗西汀 (Paroxetine)
- [0752] 4. 抗惊厥药：卡巴咪嗪、丙戊酸
- [0753] 在另一个优选的实施方案中，本发明提供治疗 RAGE 介导的疾病的方法，该方法包括向需要的患者给用治疗有效量的式 (I) 化合物，并与选自下列的治疗剂结合使用：烷基化剂、抗代谢物、植物碱、抗生素、激素、生物应答调节剂、止痛剂、NSAIDs、DMARDs、糖皮质激素、磺酰脲类、双胍类、胰岛素、胆碱酯酶抑制剂、抗精神病药、抗抑郁药和抗惊厥药。在另一个优选的实施方案中，本发明提供如上所述的本发明的药物组合物，进一步含有选自下列的一种或多种治疗剂：烷基化剂、抗代谢物、植物碱、抗生素、激素、生物应答调节剂、止痛剂、NSAIDs、DMARDs、糖皮质激素、磺酰脲、双胍类、胰岛素、胆碱酯酶抑制剂、抗精神病药、抗抑郁药和抗惊厥药。
- [0754] 一般来说，本发明的化合物，优选式 (I) 的化合物，是以约 0.01-500mg/kg 被治疗患者的体重的日剂量来给用的，优选的日剂量范围是 0.01-200mg/kg，最优选 0.1-100mg/kg 体重。可以与载体物质结合来制备单一剂量的有效成分的量随被治疗患者和具体的给药方式而变化。例如，用于人口服的制剂可以含有 1mg-2g 式 (I) 的化合物，并含有合适且方便量的载体物质，其量可以在占组合物总量的约 5-95% 的范围内变化。剂量单位形式一般含有约 5mg 至约 500mg 有效成分。该剂量必须由临床医生根据被治疗患者的特定临床条件分别决定。因此，将理解任何具体病人的特定剂量水平将取决于多种因素，包括使用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给用途径、排泄速度、药物组合及进行治疗的具体疾病的严重程度。

[0755] 尽管参照特定的优选实施方案描述、说明了本发明，但本领域的技术人员将理解在不偏离本发明的精神和范围的情况下可以进行多种变化、改进和替代。例如，由于在患有 RAGE 介导的疾病的哺乳动物的响应性的变化，上述优选剂量以外的有效剂量可能是合适的。同样地，观察到的特定的药理反应可以根据并取决于选择的特定有效化合物或是否存在药用载体、以及剂量和采用的给药方式来变化，并且结果的这样的预期变化或差别也符合本发明的目的和实践。