[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680051150.9

[43] 公开日 2009 年 2 月 4 日

[11] 公开号 CN 101360736A

[22] 申请日 2006.11.22
[21] 申请号 200680051150.9
[30] 优先权
[32] 2005.11.23 [33] US [31] 60/739,486
[86] 国际申请 PCT/GB2006/004338 2006.11.22
[87] 国际公布 WO2007/060409 英 2007.5.31
[85] 进入国家阶段日期 2008.7.15
[71] 申请人 阿斯利康（瑞典）有限公司
地址 瑞典南泰利耶
[72] 发明人 J·G·克特尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘 冬 韦欣华

权利要求书 12 页 说明书 99 页

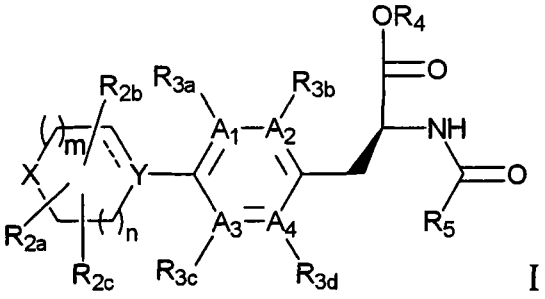
[54] 发明名称

L－丙氨酸衍生物

[57] 摘要

本发明涉及抑制 a5b1 功能的化合物，其制备方法，包含作为活性成分的这些化合物的药物组合物，涉及其作为药物的用途以及其在制备用于治疗温血动物如人所患疾病(例如用于治疗实体瘤)的药物中的用途，所述疾病具有显著的血管生成或血管成分。 本发明还涉及抑制 a5b1 并还表现出适当相对于其他整联蛋白具有选择性的化合物。

1.一种式I化合物，或其药学上可接受的盐、前药或水合物：



I

其中：

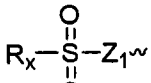
X 为 O、N-R_1 或 $S(O)_x$，其中 x 为 0、1 或 2；

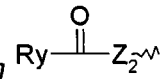
m 和 **n** 各自独立为 0、1 或 2；

"----"为键或不存在；

Y 为 C 或 N，前提条件是当"----"为键时，Y 为 C；

R_1 为 H 或为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)烷基、杂环烷基(C_1-C_6)烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基；或

R_1 为  ，其中"~~~"表示连接点，Z_1 为任选取代的(C_1-C_6)亚烷基、(C_1-C_6)亚烯基、(C_1-C_6)亚炔基或不存在，R_x 为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；或

R_1 为  ，其中"~~~"表示连接点，Z_2 为任选取代的(C_1-C_6)亚烷基、(C_1-C_6)亚烯基、(C_1-C_6)亚炔基、NR(C_1-C_6)亚烷基，其中 R 为 H 或(C_1-C_6)烷基或不存在，R_y 为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基

或 NR'R''，其中 R'和 R''各自独立为 H 或(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，或 R'和 R''与其连接的氮原子一起形成任选取代的 3、4、5、6 或 7 元环;

或 R_1 为 $R_{1a}O$-(C_1-C_6)亚烷基，其中 R_{1a} 为 H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、芳基、杂芳基、(C_1-C_6)烷基 C(O)-、$R_{1b}R_{1c}NC(O)$-，其中 R_{1b} 和 R_{1c} 各自独立为 H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基，或 R_{1b} 和 R_{1c} 与其连接的氮原子一起形成任选取代的 3、4、5、6 或 7 元环;

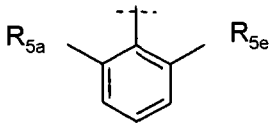
R_{2a}、**R_{2b}** 和 **R_{2c}** 各自独立为 H、卤素、羟基、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基，或如果 R_{2a}、R_{2b} 和 R_{2c} 中的两个连接在同一碳上，则其可形成氧代基;

A_1、**A_2**、**A_3** 和 **A_4** 中至少一个为 N，其他为 C;

当 A_1-A_4 中的任一个为 N 时，**R_{3a}**、**R_{3b}**、R_{3c} 和 **R_{3d}** 各自独立为 H、卤素、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基或不存在;

R_4 为 H、(C_1-C_6)烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基；和

R_5 为芳基，所述芳基在邻位上被至少一个选自(C_1-C_3)烷基或卤素的基团取代并且任选还被 1 个或 2 个选自(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基或卤素的基团取代，前提条件是当 X 为 N-$S(O)_2Me$ 时，R_5 为



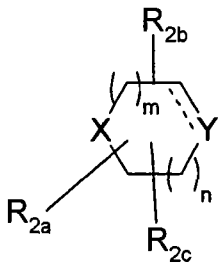
，其中 R_{5a} 和 R_{5e} 各自独立为卤素或(C_1-C_3)烷基。

2.权利要求 1 的化合物，其中 Y 为 N 且"----"不存在。

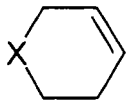
3.权利要求 1 的化合物，其中 Y 为 C。

4.权利要求 1 的化合物，其中 Y 为 C 且"----"为键。

5.权利要求 1 的化合物，其中在式 I 中下式基团:

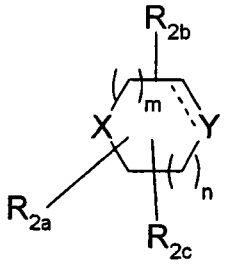


为

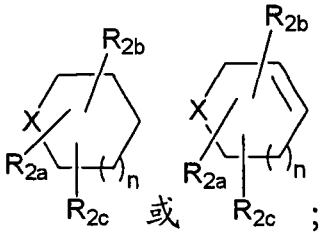


其中 X 如权利要求 1 定义。

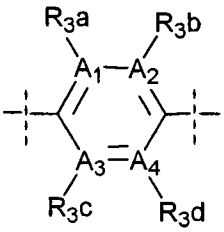
6.权利要求 1 的化合物，其中在式 I 中下式基团:



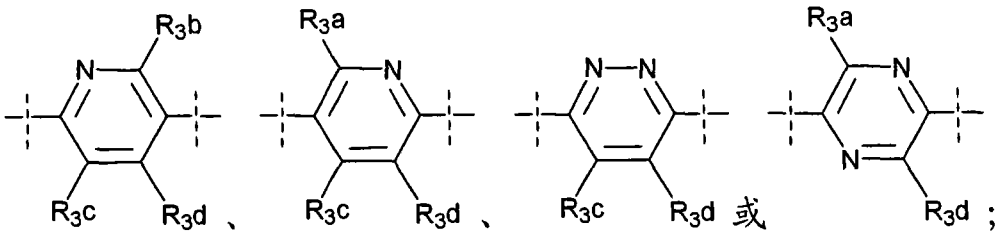
为:



其中 n 为 1 或 2; R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、X 和 R_1 如权利要求 1 定义; 且在式 I 中下式基团:

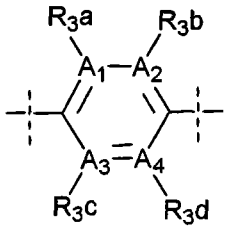


为:

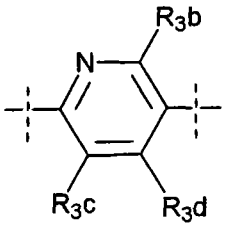


其中 R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}和 R_{3d}各自独立为 H、卤素、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基。

7.前述权利要求中任一项的化合物，其中在式 I 中下式基团:

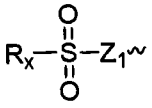


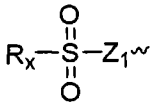
为:



其中 R_{3b}、R_{3c}和 R_{3d}各自独立为 H、卤素、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基。

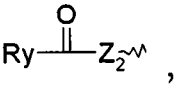
8.前述权利要求中任一项的化合物，其中 X 为 O。

9.权利要求 1-7 中任一项的化合物，其中 X 为 $N\text{-}R_1$，其中 R_1为选自芳烷基或杂芳烷基的任选取代的基团或为  或 ；其中 R_x、R_y、Z_1和 Z_2如权利要求 1 定义且“〰”表示连接点。

10.权利要求 1-7 中任一项的化合物，其中 X 为 $N\text{-}R_1$且 R_1为 ，其中 R_x和 Z_1如权利要求 1 定义且“〰”表示连接点。

11.权利要求 10 的化合物，其中 Z_1不存在且 R_x为选自以下的任选取代的基团: $(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基$(C_1\text{-}C_4)$亚烷基、芳基或杂芳基。

12.权利要求 1-7 中任一项的化合物，其中 X 为 N-R_1 且 R_1 为



，其中 R_y 和 Z_2 如权利要求 1 定义且“～”表示连接点。

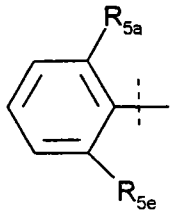
13..权利要求 12 的化合物，其中 Z_2 不存在且 R_y 为选自以下的任选取代的基团：$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基$(C_1\text{-}C_6)$亚烷基、芳基或杂芳基。

14.权利要求 1-7 中任一项的化合物，其中 X 为 N-R_1 且 R_1 为选自以下的任选取代的基团：$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基$(C_1\text{-}C_6)$亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基。

15.权利要求 14 的化合物，其中 R_1 为任选取代的芳烷基。

16.前述权利要求中任一项的化合物，其中 R_{2a} 和 R_{2b} 各自独立为 H、卤素、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基。

17.前述权利要求中任一项的化合物，其中 R_5 为下式基团：



其中 R_{5a} 为氯或$(C_1\text{-}C_3)$烷基；

且 R_{5e} 为 H、氯或$(C_1\text{-}C_3)$烷基；和

“”表示连接点。

18.权利要求 18 的化合物，其中 R_{5a} 和 R_{5e} 均为氯。

19.前述权利要求中任一项的化合物，其中 R_4 为 H。

20.前述权利要求中任一项的化合物，但所述化合物不为：

3-[1'-(N-乙酰基甘氨酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸；和

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{5-[4-(苯基磺酰基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}-L-丙氨酸。

21.一种化合物，所述化合物选自：

1. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(甲基磺酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;
2. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(丙基磺酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;
3. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(2-噻吩基磺酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;
4. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{1'-[(1-羟基环丙基)羰基]-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基}-L-丙氨酸;
5. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(3-氟苯甲酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;
6. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(4-氟苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;
7. 3-(1'-苄基-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
8. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(4-甲基苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;
9. 3-[1'-(4-氰基苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
10. 3-[1'-(4-氯苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
11. 3-(5-{4-[(苄氧基)羰基]哌嗪-1-基}吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
12. 3-[1'-(3-氯-4-氟苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
13. 3-[1'-(2,1-苯并异噁唑-3-基羰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
14. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(喹啉-4-基羰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;

15. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{1'-[(2,5-二甲基-3-噻吩基)羰基]-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基}-L-丙氨酸;

16. 3-[1'-(4-氰基-2-甲氧基苯甲酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;

17. 3-[1'-(1H-苯并咪唑-2-基羰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;

18. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{1'-[(2-甲氧基吡啶-3-基)羰基]-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基}-L-丙氨酸;

19. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(2,5-二氟苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;

20. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{5-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}-L-丙氨酸;

21. 3-[5-(4-环戊基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;

22. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{1'-[4-(甲基磺酰基)苄基]-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基}-L-丙氨酸;

23. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(4-甲氧基苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;

24. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-(1'-{4-[(二甲基氨基)羰基]苄基}-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基)-L-丙氨酸;

25. 3-{1'-[4-(氨基羰基)苄基]-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基}-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸; 和

26. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(4-氟-3-甲基苯甲酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;

或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

22.一种药物组合物，所述药物组合物包含权利要求 1-21 中任一项的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

23.一种药品，所述药品包含权利要求 1-21 中任一项的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物以及其他用于联合治疗癌症的抗癌药。

24.用作药物的权利要求 1-21 中任一项的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

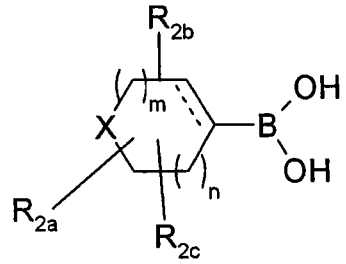
25.权利要求 1-21 中任一项的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物，所述化合物为用于治疗病理性血管生成疾病、血栓形成、冠心病、动脉硬化、动脉粥样硬化、肿瘤、骨质疏松症、炎症、自身免疫性疾病或感染的整联蛋白抑制剂。

26.一种治疗由 a5b1 介导的疾病或病症的方法，所述方法包括给予需要此等治疗的患者如权利要求 1-21 中任一项定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

27.一种治疗需要此等治疗的温血动物所患癌症的方法，所述方法包括给予所述动物有效量的如权利要求 1-21 中任一项定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

28.一种制备权利要求 1 的式(I)化合物的方法，所述方法包括:

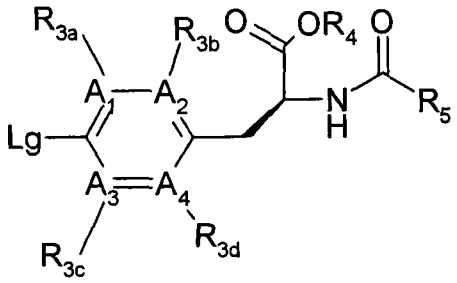
方法(a)对于制备其中 Y 为 C 且"----"为键的式 I 化合物，在合适的催化剂存在下将式 VI 化合物或其酯:



VI

其中 X、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、m 和 n 如权利要求 1 定义，但如需要可对任何官能团进行保护，

与式 VII 化合物偶合:

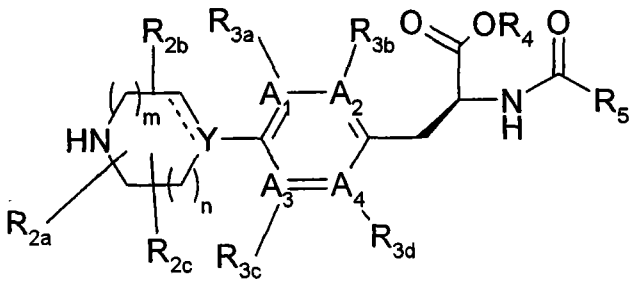


VII

其中 A_1、A_2、A_3、A_4、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_4和 R_5如权利要求 1 定义，但如需要可对任何官能团进行保护，

且 Lg 为离去基团；或者

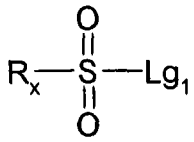
方法(b)对于制备其中 X 为 NR_1且 R_1为式 $R_xS(O)_2$-基团的式 I 化合物，在碱存在下，使式 Ia 的式 I 化合物：



Ia

其中 A_1、A_2、A_3、A_4、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_4、R_5、X、Y、m 和 n 如权利要求 1 定义，但如需要可对任何官能团进行保护，

与式 VIII 化合物反应：



VIII

其中 R_x如权利要求 1 定义，但如需要可对任何官能团进行保护，

且 Lg_1为离去基团；或者

方法(c)对于制备其中 X 为 NR_1且 R_1为式 $R_yC(O)$-基团的式 I 化合物，在碱存在下将如方法(b)中定义的式 Ia 的式 I 化合物与式 IX 化合物或其活性衍生物偶合：

R_yCOOH

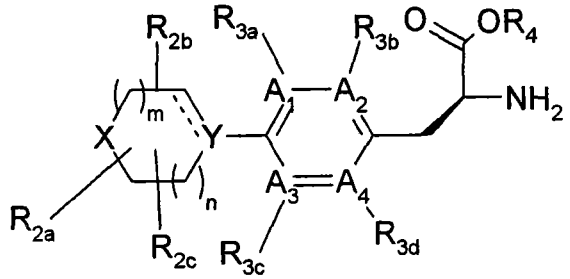
IX

其中 R_y 如权利要求 1 定义，但如需要可对任何官能团进行保护，

或者

方法(d)对于制备其中式 I 化合物中"-----"不存在的式 I 化合物，将其中"----"为键的式 I 化合物还原；或者

方法(e)将式 X 化合物：



X

其中 A_1、A_2、A_3、A_4、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_4、X、Y、m 和 n 如权利要求 1 定义，但如需要可对任何官能团进行保护，

与式 XI 化合物或其活性衍生物偶合：

R_5COOH

XI

其中 R_5 如权利要求 1 定义，但如需要可对任何官能团进行保护；或者

方法(f)对于制备其中 X 为 NR_1 且 R_1 为任选取代的$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、杂环烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、杂环烷基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳烷基或杂芳烷基的式 I 化合物，在碱存在下将如方法(b)中定义的式 Ia 的式 I 化合物与式 XII 化合物反应：

$R_1\text{-}Lg_2$

XII

其中 R_1 为任选取代的$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、杂环烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、杂环烷基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳烷基或杂芳烷基

且

Lg_2 为离去基团；或者

方法(g)对于制备其中 X 为 NR_1 且 R_1 为式 R'HNC(O)-基团的式 I 化合物，将如方法(b)中定义的式 Ia 的式 I 化合物与式 XIII 的异氰酸酯反应：

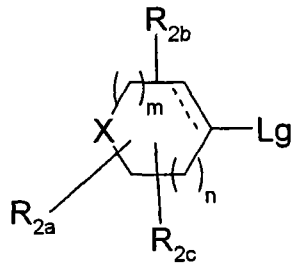
R'N=C(O)

XIII

其中 R'如权利要求 1 定义，但如需要可对任何官能团进行保护；或者

方法(h)对于制备其中 X 为 NR_1 且 R_1 为芳基或杂芳基的式 I 化合物，在合适的催化剂存在下将如方法(b)中定义的式 Ia 的式 I 化合物与芳基或杂芳基硼酸或其酯偶合；或者

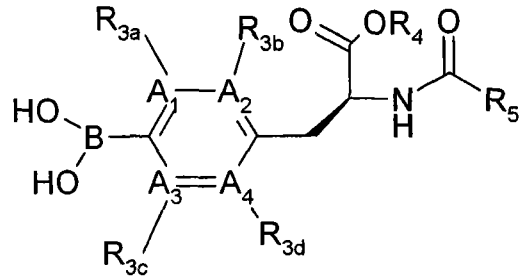
方法(i)对于制备其中 Y 为 C 且"----"为键的式 I 化合物，在合适的催化剂存在下将式 XIV 化合物：



XIV

其中 X、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、m 和 n 如前定义，但如需要可对任何官能团进行保护，Lg 为离去基团，

与式 XV 化合物或其酯偶合：

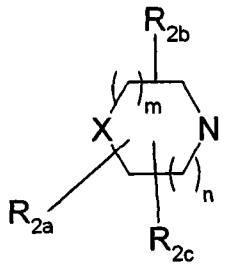


XV

其中 A_1、A_2、A_3、A_4、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_4和R_5如前定义，但如需要可对任何官能团进行保护，

且 Lg 为离去基团；或者

方法(j)对于制备其中 Y 为 N 的式 I 化合物，在合适的过渡金属催化剂和碱存在下，将如方法(a)中定义的式 VII 化合物与式 XVI 化合物反应：



XVI

其中 X、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、m 和 n 如前定义，但如需要可对任何官能团进行保护；

且此后，如需要(以任何顺序)：

(i)将式 I 化合物转化为其他的式 I 化合物；

(ii)除去任何保护基；和

(iii)形成式 I 化合物的药学上可接受的盐。

29.一种化合物，所述化合物选自如权利要求 28 定义的式 VII、X 和 XV 化合物或其盐。

L-丙氨酸衍生物

发明背景

许多生理学和疾病过程需要细胞与其他细胞和/或细胞外基质接触。这些粘着事件可为不同的功能如增殖、移动、分化或存活所需要。通过数种不同的蛋白家族包括选择素、钙粘素、免疫球蛋白和整联蛋白介导细胞相互粘着作用。由于这些粘着事件经常在疾病中起不可缺少的作用，细胞粘分子的药理学干扰可提供有效的治疗策略。粘着分子的整联蛋白超家族被认为在不同的急性和慢性疾病状态(如癌症、炎症、中风和神经变性疾病)中起重要作用。

整联蛋白超家族由结构上和功能上相关的表面糖蛋白构成，所述表面糖蛋白由α和β亚单位构成的非共价连接的异源二聚体构成。迄今为止，在哺乳动物中鉴定出18种不同的α和β亚单位，已知这些亚单位形成至少24种不同的受体。各种不同的整联蛋白分子能特异性地与多种细胞外配体相互作用并存在大量的这些配体(如胶原、纤连蛋白、纤维蛋白原、玻连蛋白和其他)。因此，整联蛋白代表了一个非常复杂生物学领域。

整联蛋白α5β1(下文称为a5b1)由α5(下文称为a5)和β1(下文称为b1)亚单位组成。仅b1亚单位可与a5形成二聚体。虽然a5b1整联蛋白对于介导细胞与含短精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)基序的特定的基质蛋白的粘着至关重要，但是其在多数组织中广泛表达。该基序在各种的过渡性细胞外基质组分如纤连蛋白、纤维蛋白和玻连蛋白中发现。但是通常a5b1更倾向于选择纤连蛋白。

令人注目的是a5b1与纤连蛋白的相互作用在生理病理学血管生成和血管完整性中起重要作用。内皮细胞表达各种整联蛋白，虽然a5b1对于内皮细胞与过渡性基质纤连蛋白(fibroncetin)的粘着尤为重

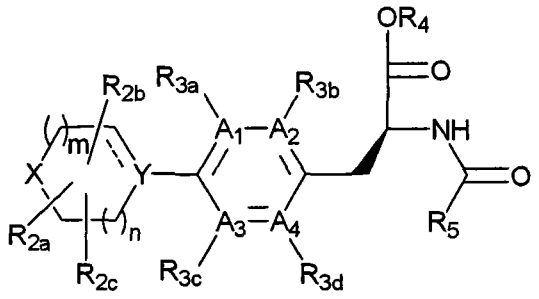
要。纤连蛋白在肿瘤组织和创伤愈合中上调并且纤连蛋白的 ED-B 剪接变体优先在肿瘤组织血管上表达。此外，免疫组织化学分析(immunhistochemical analysis)表明 a5b1 表达在肿瘤脉管系统中上调。转基因研究表明 a5 和 b1 裸鼠为胚胎致死并表现出早期血管系统发育缺损，这揭示其扮演重要功能性角色。此外，使用试剂如阻断 RGD 多肽或中和抗体的功能性研究表明干扰 a5b1 与其同源配体的相互作用具有抗血管生成作用。

除 a5b1 外，其他整联蛋白家族成员如 avb3 和 aiibb3 也可与含 RGD 的配体相互作用。其他整联蛋白可通过非-RGD 结合域与配体结合。特别重要和相关的实例为通过亮氨酸-天冬氨酸-缬氨酸(LDV)基序与配体结合的 a4b1，所述配体包括纤连蛋白的连接片断-1 区域。由于存在与 a5b1 共享相同配体或结合域的各种整联蛋白，因此这对于研发与 a5b1 具有选择活性的药物非常重要，并由此降低因抑制其他整联蛋白类型而引起的任何潜在不利的药理学作用。但是，由于其他内皮整联蛋白如 avb3、avb5 和 a4b1 也涉及可能的病理事件，因此除 a5b1 外还靶向这些整联蛋白的物质可能具有其他的治疗活性。

总之，表达和功能数据表明 a5b1 功能的选择性抑制提供了吸引人的治疗策略来战胜具有显著的血管生成或血管成分(vascular component)的疾病，如用于治疗实体瘤。因此，显而易见需要研发抑制 a5b1 的化合物，该化合物具有适当的药物代谢动力学和药效学药物性质并还表现出对其他整联蛋白具有适当选择性的特点。

发明概述

这些和其他要求通过涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物的本发明得到满足:



I

其中:

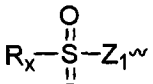
X 为 O、N-R_1 或 $S(O)_x$，其中 x 为 0、1 或 2;

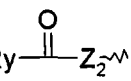
m 和 n 各自独立为 0、1 或 2;

"----"为键或不存在;

Y 为 C 或 N，前提条件是当"----"为键时，Y 为 C;

R_1 为 H 或为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)烷基、杂环烷基(C_1-C_6)烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基；或

R_1 为 ，其中"~~~"表示连接点，Z_1 为任选取代的(C_1-C_6)亚烷基、(C_1-C_6)亚烯基、(C_1-C_6)亚炔基或不存在，R_x 为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；或

R_1 为 ，其中"~~~"表示连接点，Z_2 为任选取代的(C_1-C_6)亚烷基、(C_1-C_6)亚烯基、(C_1-C_6)亚炔基、NR(C_1-C_6)亚烷基，其中 R 为 H 或(C_1-C_6)烷基或不存在，R_y 为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基或 NR'R''，其中 R'和 R''各自独立为 H 或(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，或 R'和 R''与其连接的氮原子一

起形成任选取代的 3、4、5、6 或 7 元环;

或 R_1 为 $R_{1a}O$-(C_1-C_6)亚烷基，其中 R_{1a} 为 H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、芳基、杂芳基、(C_1-C_6)烷基 C(O)-、$R_{1b}R_{1c}NC(O)$-，其中 R_{1b} 和 R_{1c} 各自独立为 H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基，或 R_{1b} 和 R_{1c} 与其连接的氮原子一起形成任选取代的 3、4、5、6 或 7 元环;

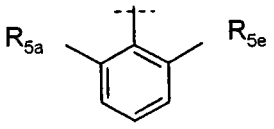
R_{2a}、R_{2b} 和 R_{2c} 各自独立为 H、卤素、羟基、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基，或如果 R_{2a}、R_{2b} 和 R_{2c} 中的两个连接在同一碳上，则其可形成氧代基;

A_1、A_2、A_3 和 A_4 中至少一个为 N，其他为 C;

当 A_1-A_4 中的任一个为 N 时，R_{3a}、R_{3b}、R_{3c} 和 R_{3d} 各自独立为 H、卤素、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基或不存在;

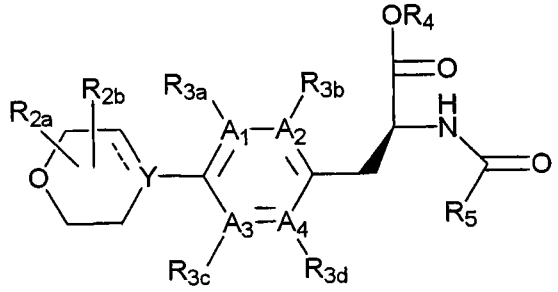
R_4 为 H、(C_1-C_6)烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基; 和

R_5 为芳基，所述芳基在邻位上被至少一个选自(C_1-C_3)烷基或卤素的基团取代并且任选还被 1 个或 2 个选自(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基或卤素的基团取代，前提条件是当 X 为 N-$S(O)_2Me$ 时，R_5 为



，其中 R_{5a} 和 R_{5e} 各自独立为卤素或(C_1-C_3)烷基。

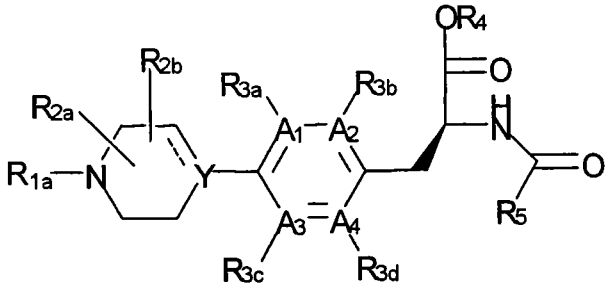
本发明还提供了式 I 化合物，所述化合物为式 IA 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物:



IA

其中 Y、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}-R_{3d}、A_1-A_4、R_4 和 R_5 如式 I 化合物中定义。

本发明还提供了式 I 化合物，所述化合物为式 IB 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物：

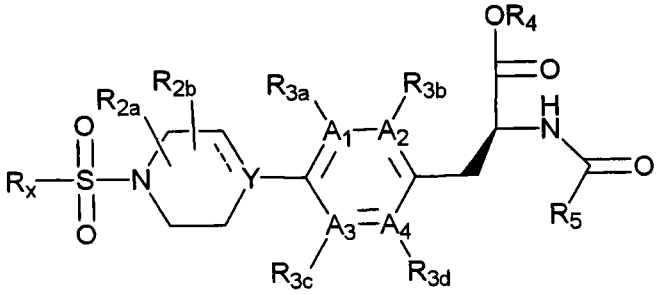


IB

其中 Y、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}-R_{3d}、A_1-A_4、R_4 和 R_5 如式 I 化合物中定义；且

R_{1a} 选自 $(C_3$-$C_6)$环烷基、$(C_3$-$C_6)$环烷基$(C_1$-$C_6)$亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基，所述基团各自被任选取代。

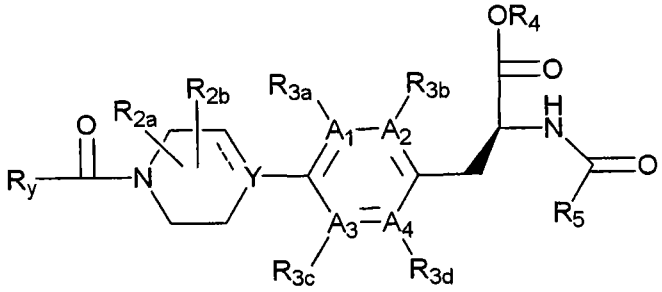
本发明还提供了式 I 化合物，所述化合物为式 IC 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物：



IC

其中 Y、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}-R_{3d}、A_1-A_4、R_4 和 R_5 如式 I 化合物中定义，且其中 R_x 为选自以下的任选取代的基团：$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_3$-$C_6)$环烷基、杂环烷基、$(C_3$-$C_6)$环烷基$(C_1$-$C_6)$亚烷基、杂环烷基$(C_1$-$C_6)$亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基。

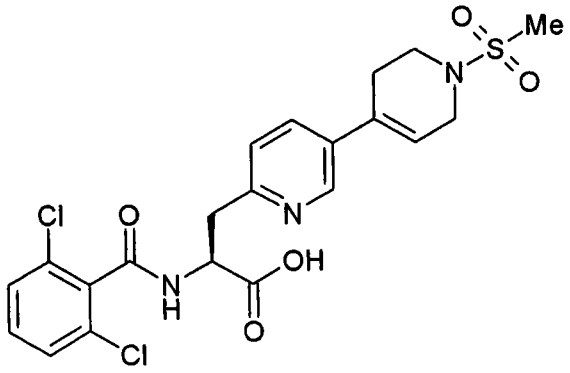
本发明还提供了式 I 化合物，所述化合物为式 ID 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物：



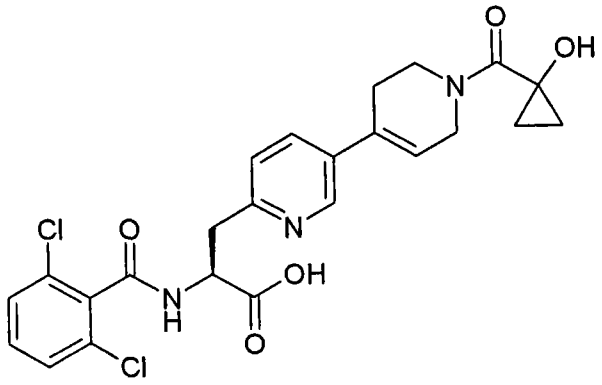
ID

Y、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}-R_{3d}、A_1-A_4、R_4和R_5如式I化合物中定义，且其中R_y为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基或NR'R''，其中R'和R''各自独立为H或(C_1-C_6)烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基或与其连接的氮原子一起形成任选取代的3、4、5、6或7元环。

本发明还提供了式I化合物，所述化合物选自：



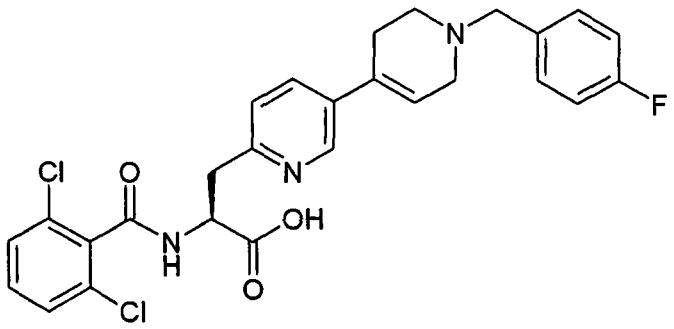
1. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(甲基磺酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸；
2. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(丙基磺酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸；
3. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(2-噻吩基磺酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸；



1. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{1'-[(1-羟基环丙基)羰基]-1',2',3',6'-

四氢-3,4'-联吡啶-6-基}-L-丙氨酸;

2. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(3-氟苯甲酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;



1. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(4-氟苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;
2. 3-(1'-苄基-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
3. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(4-甲基苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;
4. 3-[1'-(4-氰基苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
5. 3-[1'-(4-氯苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
6. 3-(5-{4-[(苄氧基)羰基]哌嗪-1-基}吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
7. 3-{5-[4-(4-氯苄基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
8. 3-[1'-(3-氯-4-氟苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
9. 3-[1'-(2,1-苯并异噁唑-3-基羰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
10. 3-[1'-(N-乙酰基甘氨酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;

11. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(喹啉-4-基羰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;
12. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{1'-[(2,5-二甲基-3-噻吩基)羰基]-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基}-L-丙氨酸;
13. 3-[1'-(4-氰基-2-甲氧基苯甲酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
14. 3-[1'-(1H-苯并咪唑-2-基羰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
15. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{1'-[(2-甲氧基吡啶-3-基)羰基]-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基}-L-丙氨酸;
16. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(2,5-二氟苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;
17. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{5-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}-L-丙氨酸;
18. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{5-[4-(苯基磺酰基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}-L-丙氨酸;
19. 3-[5-(4-环戊基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸;
20. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{1'-[4-(甲基磺酰基)苄基]-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基}-L-丙氨酸;
21. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(4-甲氧基苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;
22. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-(1'-{4-[(二甲基氨基)羰基]苄基}-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基)-L-丙氨酸;
23. 3-{1'-[4-(氨基羰基)苄基]-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基}-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸; 和
24. N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(4-氟-3-甲基苯甲酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸;

或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

本发明还提供了式 I、IA、IB、IC 或 ID 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物(例如水合物)与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明还提供了式 I、IA、IB、IC 或 ID 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物(例如水合物)，所述化合物为用于控制病理性血管生成疾病、血栓形成、心肌梗塞、冠心病、动脉硬化、肿瘤、骨质疏松症、炎症或感染的整联蛋白抑制剂(特别是 a5b1 整联蛋白抑制剂)。

本发明还提供了治疗由 a5b1 介导的疾病或病症的方法，所述方法包括给予需要此等治疗的患者式 I、IA、IB、IC 或 ID 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物(例如水合物)。

本发明还提供了如下文概括的用于制备式 I 化合物的方法。

发明详述

除非另有说明，否则在说明书和权利要求中使用的以下术语具有以下含义。

定义

“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“(C_1-C_6)烷基”是指含 1-6 个碳原子的直链饱和一价烃基或含 3-6 个碳原子的支链饱和一价烃基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、叔丁基、仲丁基、正戊基、正己基等。在(C_1-C_6)烷基上可存在的任选取代基的实例包括一个或多个选自以下的取代基: (C_1-C_3)烷基、芳基(例如苯基)、杂芳基(例如如下文定义的单环杂芳基)、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_1-C_3)烷氧基、(C_1-C_3)烷硫基、$-O(CH_2)_{1-5}CF_3$、卤素、硝基、氰基、=O、=S、-OH、-SH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C(O)OR_6$(例如-C(O)OH 和 $-C(O)O(C_1$-$C_6)$烷基)、$-OC(O)R_6$、$-NR_6R_7$(例如$-NH_2$、$-NH(C_1$-$C_6)$烷基或$-N((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$)、$-C(O)NR^6R^7$、$-NHC(O)R^6$、$-N[(C_1$-$C_6)$烷基]$C(O)R_6$、$-C(O)R_6$、$-SR_6$、$-SOR_6$、$-SO_2R_6$、$-SO_2NR_6R_7$、羟基-(C_1-C_3)

烷基、(C_1-C_3)烷氧基-(C_1-C_3)烷基和 NR_6R_7-(C_1-C_3)烷基-；其中 R_6 和 R_7 独立地为氢、烷基(例如(C_1-C_6)烷基、特别是(C_1-C_4)烷基、杂芳基(例如如下文定义的单环杂芳基)或芳基(例如苯基)或 R_6 和 R_7 与其连接的氮原子一起形成 4 至 7 元环(例如如文中定义的 4 至 7 元含氮杂环烷基，如单环含氮杂环烷基，例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基)。特别是，R^6 和 R^7 独立地选自氢、(C_1-C_4)烷基、苯基或 R^6 和 R^7 与其连接的氮原子一起形成 4 至 7 元杂环烷基，例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

“亚烷基”、“亚烯基”或“亚炔基”为位于两不同化学基团之间并用于连接两不同化学基团的烷基、烯基或炔基。因此，“(C_1-C_6)亚烷基”是指含 1-6 个碳原子的直链饱和二价烃基或含 3-6 个碳原子的支链饱和二价烃基，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基等。(C_1-C_6)亚烷基可被一个或多个选自那些用于(C_1-C_6)烷基的取代基取代。

“(C_2-C_6)亚烯基”是指含 2-6 个碳原子的直链二价烃基或含 3-6 个碳原子的支链二价烃基，所述基团含至少一个双键，例如亚乙烯基、2,4-亚戊二烯基等。(C_1-C_6)亚烯基可被一个或多个选自那些用于(C_1-C_6)烷基的取代基取代。

“(C_2-C_6)亚炔基”是指含 2-6 个碳原子的直链二价烃基或含 3-6 个碳原子的支链二价烃基，所述基团含至少一个三键，例如亚乙炔基、亚丙炔基等。(C_1-C_6)亚炔基可被一个或多个选自那些用于(C_1-C_6)烷基的取代基取代。

“(C_3-C_6)环烷基”是指含 3-6 个碳原子的烃环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。如可能，所述环烷基可含双键，例如 3-环己烯-1-基。所述环烷基环可为未取代或被 1-3 个选自的那些用于(C_1-C_6)烷基的取代基取代，或在(C_3-C_6)环烷基上的两相邻取代基与其连接的碳原子一起形成与(C_3-C_6)环烷基稠合的苯环，例如环戊基环上的两相邻取代基与其连接的碳原子一起形成苯环得到 2,3-二氢-1H-茚-2 基。

例如(C_3-C_6)环烷基可为未取代或被 1 个或多个选自以下的取代基取代：(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_1-C_3)烷氧基、羟基、巯基、硝基、卤素、氨基、(C_1-C_3)烷基氨基和二-[(C_1-C_3)烷基]氨基、甲酰基、羧基、氰基、-NHC(O)R^6、-C(O)NHR^6、-C(O)OR^6、-C(O)R^6、芳基或杂芳基，其中 R^6、烷基、芳基和杂芳基如文中定义。取代的(C_3-C_6)环烷基的实例包括氟代环丙基、2-碘代环丁基、2,3-二甲基环戊基、2,2-二甲氧基环己基和 3-苯基环戊基。

“(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基”是指与(C_1-C_6)亚烷基共价连接的(C_3-C_6)环烷基，两基团均如文中定义。(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基可被那些用于(C_1-C_6)烷基的取代基任选取代。

“(C_1-C_6)烷氧基”包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基。(C_1-C_6)烷氧基可被那些用于(C_1-C_6)烷基的取代基任选取代。

术语“杂环烷基”是指非芳族、单环、稠合、桥接或螺合二环饱和或部分饱和杂环体系，其可任选地被至多 4 个选自那些上述用于烷基的取代基取代。单环杂环含约 3-12 个环原子并含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子；且优选含 3-7 个环成员原子。二环杂环包含 7-17 个环成员原子，优选 7-12 个环成员原子。二环杂环包含约 7-约 17 个环成员原子，优选 7-12 个环成员原子。二环杂环可为稠合、螺合或桥接的环系。部分饱和的杂环为不完全饱和并包括部分芳环体系的杂环环系，即稠合环系中的一个环可为芳族环而另一个环为非芳族环例如二氢吲哚。杂环基的实例包括环醚(环氧烷 oxirane)如环氧乙烷、四氢呋喃、四氢吡喃、二噁烷和取代的环醚，其中取代基为上述用于烷基和环烷基的取代基。典型的取代环醚包括环氧丙烷、苯基环氧乙烷(氧化苯乙烯)、顺式-2-氧化丁烯(2,3-二甲基环氧乙烷)、3-氯四氢呋喃、2,6-二甲基-1,4-二噁烷等。含氮杂环为如吡咯烷、哌啶、哌嗪、四氢三嗪、四氢吡唑和取代的这类杂环如 3-氨基吡咯烷、4-甲基哌嗪-1-基等。典型的含硫杂环包括四氢噻吩、二氢-1,3-二硫杂环戊烯-2-基和六氢硫杂环庚烯-4-基。其他常用杂环包括二氢-氧杂硫杂环戊烯-4-基、

四氢-噁唑基、四氢-氧杂二氮杂环戊烯基、四氢-二氧杂氮杂环戊烯基、四氢-氧杂二硫杂环戊烯基、六氢三嗪基、四氢-噁嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢嘧啶基、二氧杂二氢环戊烯基(dioxolinyl)、八氢苯并呋喃基、八氢苯并咪唑基和八氢苯并噻唑基。对于含硫杂环，还包括含 SO 或 SO_2 基团的氧化含硫杂环。实例包括四氢噻吩的亚砜和砜的形式。“$(C_1$-$C_6)$环烷基”

“杂环烷基$(C_1$-$C_6)$亚烷基”是指与$(C_1$-$C_6)$亚烷基共价连接的杂环烷基，两基团均为文中定义。$(C_3$-$C_6)$杂环烷基$(C_1$-$C_6)$亚烷基可被那些用于$(C_1$-$C_6)$烷基的取代基取代。

术语“芳基”是指含 5-12 个碳原子的单环或多环芳环。芳基可为未取代或被至多 4 个选自上述用于$(C_1$-$C_6)$烷基的那些取代基取代或芳基环上两取代基形成$(C_1$-$C_6)$亚烷基二氧基，例如两相邻取代基形成亚甲二氧基或亚乙二氧基。术语芳基包括一价类型和二价类型。芳基的实例包括但不限于苯基、联苯基、萘基，其各自可任选被 1 个或多个(例如 1-4 个)如上定义的用作$(C_1$-$C_6)$烷基取代基的取代基取代，取代的芳基的实例包括 2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-羟基苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-氨基苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、4-甲基磺酰基苯基、4-乙酰基氨基苯基、3-吡咯烷基苯基、4-羟甲基苯基、2-氯-3-甲基苯基、2-氯-4-甲基苯基、2-氯-5-甲基苯基、3-氯-2-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氯-2-甲基苯基、4-氯-3-甲基苯基、5-氯-2-甲基苯基、2,3-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,3-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基等。

“芳烷基”是指与$(C_1$-$C_6)$亚烷基共价连接的芳基，两基团均如文中定义。芳烷基可任选被那些用于$(C_1$-$C_6)$烷基的取代基取代。芳烷基的实例包括苄基、苯基乙基、3-(3-氯苯基)-2-甲基戊基、2-氯苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、2-甲基苄基、3-

甲基苄基、4-甲基苄基、2-羟基苄基、3-羟基苄基、4-羟基苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-氨基苄基、2-氰基苄基、3-氰基苄基、4-氰基苄基、4-甲基磺酰基苄基、4-乙酰基氨基苄基、2-氯-3-甲基苄基、2-氯-4-甲基苄基、2-氯-5-甲基苄基、3-氯-2-甲基苄基、3-氯-4-甲基苄基、4-氯-2-甲基苄基、4-氯-3-甲基苄基、5-氯-2-甲基苄基、2,3-二氯苄基、2,5-二氯苄基、3,4-二氯苄基、2,3-二甲基苄基、3,4-二甲基苄基等。

术语"杂芳基"是指含一个或多个(例如 1-4 个)选自 N、O 和 S 的杂原子的芳族单环、二环或多环。杂芳基可为未取代或被至多 4 个选自那些上述用于(C_1-C_6)烷基的取代基取代。术语杂芳基包括一价类型和二价类型。单环杂芳基的实例包括但不限于取代的或未取代的噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。单环二杂芳基(diheteroaryl)(含两个杂原子的单环杂芳基)包括但不限于 1-、2-、4-或 5-咪唑基；1-、3-、4-或 5-吡唑基；3-、4-或 5-异噻唑基；3-、4-或 5-异噁唑基；2-吡嗪基；2-、4-或 5-嘧啶基。含 3 个或更多个杂原子的单环杂芳基的实例包括但不限于 1-、3-或 5-三唑基；1-、2-或 3-四唑基；1,2,5-噻二唑(thiadazol-)-3-基或 1,2,3-噻二唑-5-基)。二环和多环杂芳基的实例包括但不限于 1-、2-、3-、5-、6-、7-或 8-吲嗪基；1-、3-、4-、5-、6-或 7-异吲哚基；2-、3-、4-、5-、6-或 7-吲哚基；2-、3-、4-、5-、6-或 7-吲唑基；2-、4-、5-、6-、7-或 8-嘌呤基；1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或 9-喹嗪基；2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉基；1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-异喹啉基；1-、4-、5-、6-、7-或 8-酞嗪基；2-、3-、4-、5-或 6-萘啶基；2-、3-、5-、6-、7-或 8-喹唑啉基；3-、4-、5-、6-、7-或 8-噌啉基；2-、4-、6-或 7-蝶啶基；1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-4aH 咔唑基；1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-咔唑基；1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或 9-咔啉基；1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或 10-菲啶基；1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、

8-或 9-吖啶基；1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或 9-萘嵌二氮杂苯基；2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-或 10-菲咯啉基；1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或 9-吩嗪基；1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或 10-吩噻嗪基；1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或 10-吩噁嗪基；2-、3-、4-、5-、6-或 1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-或 10-苯并异喹啉基；2-、3-、4 或噻吩并[2,3-b]呋喃基；2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或 11-7H-吡嗪并[2,3-c]咔唑基；2-、3-、5-、6-或 7-2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基；2-、3-、4-、5-、7-或 8-5H-吡啶并[2,3-d]-o-噁嗪基；1-、3-或 5-1H-吡唑并[4,3-d]-噁唑基；2-、4-或 5-4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基；3-、5-或 8-吡嗪并[2,3-d]哒嗪基；2-、3-、5-或 6-咪唑并[2,1-b]噻唑基；1-、3-、6-、7-、8-或 9-呋喃并[3,4-c]噌啉基；1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或 11-4H-吡啶并[2,3-c]咔唑基；2-、3-、6-或 7-咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基；7-苯并[b]噻吩基；2-、4-、5-、6-或 7-苯并噁唑基；3-、4-、5-、6-或 7-苯并异噁唑基；4-或 5-(2,1,3-苯并异噁二唑基)；2-、4-、5-、6-或 7-苯并咪唑基；2-、4-、5-、6-或 7-苯并噻唑基；2-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并[b]呋喃基；1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或 9-苯并氧杂环庚烯基；2-、4-、5-、6-、7-或 8-苯并噁嗪基；1-、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或 11-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂环庚烯基。典型的稠合杂芳基包括但不限于 2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉基；1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-异喹啉基；2-、3-、4-、5-、6-或 7-吲哚基；2-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并[b]噻吩基；2-、4-、5-、6-或 7-苯并噁唑基；2-、4-、5-、6-或 7-苯并咪唑基；2-、4-、5-、6-或 7-苯并噻唑基。

“杂芳烷基”是指与(C_1-C_6)亚烷基共价连接的杂芳基，两基团均如文中定义。杂芳烷基可任选被那些用于(C_1-C_6)烷基的取代基取代。杂芳烷基的实例包括吡啶-3-基甲基、3-(苯并呋喃-2-基)丙基、1,3-噻唑基甲基、异噁唑基甲基、1,2,4-三唑基甲基、吡啶基甲基、嘧啶基甲基或吡嗪基甲基等。

“卤代烷基”是指被一个或多个相同或不同的卤原子取代的烷基，

例如-CH_2Cl、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CCl_3等。

“任选取代的”是指所讨论的基团如本文所述任选被取代。

具有相同分子式但其原子成键的性质或顺序或其原子的空间排布不同的化合物称为“异构体”。原子空间排布不同的异构体称为“立体异构体”。相互不为镜像的立体异构体称为“非对映异构体”，互为不可重叠的镜像的立体异构体称为“对映异构体”。当化合物具有手性中心时，例如其连接四个不同的基团，则可能有一对对映异构体。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型来表征并用 Cahn 和 Prelog 的 R-和 S-排序规则描述或通过分子旋转偏振光面的方式来确定且指定为左旋或右旋(即分别是(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以单个的对映异构体或其混合物存在。含等比例对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

本发明化合物可具有一个或多个不对称中心；从而这些化合物可得到单一的(R)-或(S)-立体异构体或其混合物。例如如果式 I 化合物中R_{2a}和R_{2c}取代基连接在同一碳原子并不同，则其连接的碳原子为不对称中心，并且式 I 化合物可以相对该碳的(R)-或(S)-立体异构体存在。除非另有说明，否则本说明书和权利要求中具体化合物的描述或命名意欲包括单一的对映异构体和其混合物、消旋体或其他。立体化学的确定方法和立体异构体的分离方法为本领域众所周知(见“高级有机化学(Advanced Organic ChemistR_y)”第四章，第 4 版，J. March, John Wiley&Sons, New York, 2001)。

“药学上可接受的赋形剂”是指在制备药物组合物中使用的赋形剂，这些赋形剂通常是安全、无毒且无生物学作用也无不需要的作用，并且包括兽用以及人用的可接受的赋形剂。在说明书和权利要求中使用的“药学上可接受的赋形剂”包括一种或多于一种此类赋形剂。

“药学上可接受的反荷离子”是指具有与物质所带电荷相反的离子且所述反荷离子为药学上可接受的。代表性的实例包括但不限于氯离子、溴离子、碘离子、甲磺酸根离子、对甲苯磺酸根离子、三氟乙

酸离根子、乙酸根离子等。

化合物的"药学上可接受的盐"是指药学上可接受的且具有母体化合物所需药理学活性的盐。这些盐包括:

1.与无机酸形成的酸加成盐，无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或与有机酸形成的酸加成盐，有机酸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯(ene)-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、乙酸叔丁酯、硫酸月桂酯、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸(napthoic acid)、水杨酸、硬脂酸、已二烯二酸等；或

2.当在母体化合物中存在酸性质子时用金属离子置换形成的盐，所述金属离子为如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子；或与有机碱配位形成的盐，所述有机碱为如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等。

"离去基团"具有合成有机化学中的常规含义即能被亲核基团置换的原子或基团且包括卤素(如氯、溴、碘)、烷磺酰基氧基(如甲磺酰基氧基或三氟磺酰基氧基)或芳烃磺酰基氧基(如甲苯磺酰基氧基)等。离去基团为本领域众所周知的并编录在"有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis), 第 3 版", Theodora Green 和 Peter Wets 编辑(John Wiley, 1999)中。

式 I 化合物可以前药的形式给予，该前药在人或动物体内降解得到式 I 化合物。"前药"为当给予哺乳动物受试者这些前药时在体内释放式 I 的活性母体药物的任何化合物。通过修饰式 I 化合物中存在的官能团制备式 I 化合物的前药，这样此种修饰在体内可裂解释放母体化合物。前药的实例包括但不限于式 I 化合物中羟基官能团的酯(例如

乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物)、氨基甲酸酯(例如 N,N-二甲基氨基羰基); 或式 I 化合物中羧基官能团的酯等。

前药的各种形式为本领域已知的。对于这些前药衍生物的实例,参见:

1.前药设计(Design of prodrugs), H. Bundgaard 编辑, (Elsevier, 1985)和酶学中的方法(Methods in Enzymology), 第 42 卷, 第 309-396 页, K. Widder 等编辑 (AcademicPress, 1985);

2.药物设计和发展的教科书(A Textbook of Drug Design and Development), Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编辑, "前药设计和应用(Design and Application of prodrugs)"第 5 章, H. Bundgaard 编辑, 第 113-191 页(1991);

3.H. Bundgaard, Advanced Drug DeliveR$_y$ Reviews, 8, 1-38 (1992);

4.H. Bundgaard 等, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

5.N. Kakeya 等, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984);

6.K. Beaumont 等, Current Drug Metabolism, 4, 461 (2003)。

含羧基或羟基的式 I 化合物的体内可水解酯为例如药学可接受的酯,其在人或动物体内水解产生母体酸或醇。羧酸的合适的药学上可接受的酯包括(C_1-C_6)烷基酯,例如乙基酯或异丙基酯; (C_1-C_6)烷氧基甲基酯例如甲氧基甲基酯; (C_1-C_6)烷酰基氧基甲基酯例如特戊酰基氧基甲基酯、酞基酯; (C_3-C_8)环烷氧基羰基氧基(C_1-C_6)烷基酯例如 1-环己基羰基氧基乙基酯; 1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基(1,3-dioxolen-2-only)甲基酯,例如 5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯; 和 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基乙基酯。

含羟基的体内可水解的式 I 化合物的酯包括无机酯如磷酸酯(包括氨基磷酸(phosphoramidic)环状酯)和α-酰氧基烷基醚和相关化合物,所述化合物作为酯在体内水解降解产生母体的一个或多个羟基。α-酰氧基烷基醚实例包括乙酰氧基甲氧基和 2,2-二甲基丙酰氧基-甲

氧基。用于形成羟基的体内可水解酯的选择包括烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧基羰基(碳酸烷基酯)、二烷基氨基甲酰基和 N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基(得到氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。

疾病的"治疗"(treating or treatment)包括:

1.预防疾病，即使哺乳动物的疾病临床症状不发展，所述哺乳动物暴露于疾病或对疾病易感但仍没经历或表现出疾病的症状;

2.抑制疾病，即阻止或减缓疾病或其临床症状发展; 或

3.缓解疾病，即使疾病或其临床症状消退。

"治疗有效量"是指为了治疗疾病给予哺乳动物足以有效治疗疾病的化合物的量。"治疗有效量"将根据化合物、疾病和疾病的严重程度以及所治哺乳动物的年龄、体重等而变化。

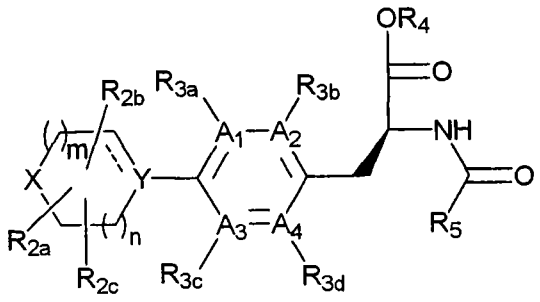
应当理解的是某些式 I 化合物可以溶剂化和非溶剂化形式例如水合形式存在。应当理解的是本发明包括对 a5b1 表现出抑制作用的所有的溶剂化形式，例如抗血管生成效果。

还应当理解的是某些式 I 化合物可表现为多晶型物，而本发明包括对 a5b1 表现出抑制作用的所有的多晶型物，例如抗血管生成作用。

还应当理解的是本发明涉及式 I 化合物的所有对 a5b1 表现出抑制作用的互变异构形式，例如抗血管生成作用。

发明化合物

我们来看式 I 化合物。



I

在本发明式 I 化合物的一个实施方案中，X 为 O 或 N-R_1。

在另一个实施方案中，Y为C。

在另一个实施方案中，Y为N和“-----”不存在。

在另一个实施方案中，Y为C和“-----”为键。

在另一个实施方案中，Y为C，“-----”为键，X为N-R_1，其中R_1具有文中定义的任何值。

在另一个实施方案中，Y为C，“-----”不存在，X为N-R_1，其中R_1具有文中定义的任何值。

在另一个实施方案中，Y为N，“-----”不存在，X为N-R_1，其中R_1具有文中定义的任何值。

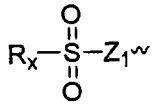
在另一个实施方案中，Y为C，“-----”为键，X为O。

在另一个实施方案中，Y为C，“-----”不存在，X为O。

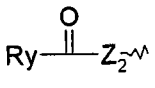
在另一个实施方案中，Y为N，“-----”不存在，X为O。

在另一个实施方案中，X为NH。

在另一个实施方案中，X为NR_1，R^1为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)烷基、杂环烷基(C_1-C_6)烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基；或



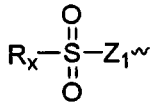
，其中“〰”表示连接点，Z_1为任选取代的(C_1-C_6)亚烷基、(C_1-C_6)亚烯基、(C_1-C_6)亚炔基或不存在，R_x为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；或



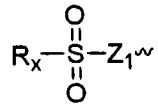
，其中“〰”表示连接点，Z_2为任选取代的(C_1-C_6)亚烷基、(C_1-C_6)亚烯基、(C_1-C_6)亚炔基、NR(C_1-C_6)亚烷基，其中R为H或(C_1-C_6)烷基或不存在，R_y为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基或NR’R’’，其中R’和R’’各自独立为H或(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷

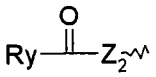
基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，或R'和R''与其连接的氮原子一起形成任选取代的3、4、5、6或7元环；或

R_1为$R_{1a}O$-(C_1-C_6)亚烷基，其中R_{1a}为H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、芳基、杂芳基、(C_1-C_6)烷基-C(O)-、$R_{1b}R_{1c}N$-C(O)-，其中R_{1b}和R_{1c}各自独立为H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基，或R_{1b}和R_{1c}与其连接的氮原子一起形成任选取代的3、4、5、6或7元环。

在本发明另一个实施方案中，X为NR_1，R_1选自任选取代的芳烷基、和，其中"～"表示连接点；R_x、R_y、Z_1和Z_2如上文定义。

在本发明另一个实施方案中，X为NR_1，R_1选自任选取代的芳烷基(例如苄基)；或

，其中"～"表示连接点，Z_1不存在，R_x为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基和杂芳基；或

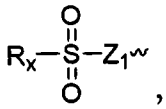
，其中"～"表示连接点，Z_2不存在，R_y为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基和杂芳基；

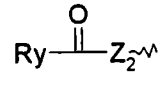
且其中在R_1上可存在的任选的取代基独立地选自(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、苯基、卤素、氰基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NR^6R^7$(例如$-NH_2$、$-NHC_1-C_6$烷基或$-N[(C_1-C_6)烷基)]_2$)、$-NHCOR^6$、$-N[(C_1-C_6)$烷基$]C(O)R^6$、$-C(O)NR^6R^7$、$-C(O)(C_1-C_4)$烷基、$-SO_2(C_1-C_4)$烷基和$-SO_2NR^6R^7$；其中R^6和R^7独立地选自氢和(C_1-C_4)烷基，或R_6和R_7与其连接的氮原子一起形成4-至6-元杂环烷基，例如氮杂环丁烷基、

吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基环；

或者 R_1 中芳基上的两相邻取代基形成(C_1-C_4)亚烷基二氧基如亚甲基二氧基。

在本发明另一个实施方案中，X 为 NR_1，R_1 选自任选取代的苄基；或

，其中"～"表示连接点，Z_1 不存在，R_x 为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_4)亚烷基、苯基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、苯并咪唑基和苯并异噁唑基；或者

，其中"～"表示连接点，Z_2 不存在，R_y 为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_4)亚烷基、苯基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、苯并咪唑基和苯并异噁唑基；

且其中在 R_1 上可存在的任选的取代基选自 1 个或多个(例如 1、2 或 3)选自以下的取代基：(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、卤素、氰基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-NR^6R^7(例如-NH_2、-NHC_1-C_6 烷基或-N[(C_1-C_6)烷基)]$_2$)、-$CONR^6R^7$、-CO(C_1-C_4)烷基、-NHCO(C_1-C_4)烷基、-N[(C_1-C_6)烷基]C(O)(C_1-C_4)烷基、-SO_2(C_1-C_4)烷基和-$SO_2NR^6R^7$；其中 R^6 和 R^7 独立地选自氢和(C_1-C_4)烷基；

或 R_1 中苯基或杂芳基上两相邻取代基形成(C_1-C_4)亚烷基二氧基如亚甲基二氧基。

在本发明一个实施方案中，X 为 NR_1，R_1 为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)烷基、杂环烷基(C_1-C_6)烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基。

在本发明另一个实施方案中，X 为 NR_1，R_1 选自芳烷基，所述基团任选带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)选自以下的取代基：(C_1-C_3)烷基(C_1-C_3)烷氧基、(C_1-C_3)烷硫基、卤素、硝基、氰基、-OH、-SH、

-CF_3、-OCF_3、-$COOR^6$(例如-CO_2H和-CO_2(C_1-C_6)烷基)、-NR^6R^7(例如-NH_2、-NHC_1-C_6烷基或-N[(C_1-C_6)烷基)]$_2$)、-$CONR^6R^7$、-$NHCOR^6$、-N(C_1-C_6烷基)COR^6、-COR^6、-SOR^6、-SO_2R^6和-$SO_2NR^6R^7$；其中R^6和R^7如上文定义；或R_1中芳烷基上的两相邻取代基形成(C_1-C_4)亚烷基二氧基如亚甲基二氧基。

在本发明另一个实施方案中，X为NR_1，R_1为芳烷基(特别是苄基)，所述芳烷基任选带有一个或多个(例如1、2或3个)选自以下的取代基：(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、卤素、氰基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-NR^6R^7(例如-NH_2、-NHC_1-C_6烷基或-N[(C_1-C_6)烷基)]$_2$)、-$CONR^6R^7$、-CO(C_1-C_4)烷基、-SO_2(C_1-C_4)烷基和-$SO_2NR^6R^7$；其中R^6和R^7独立地选自氢和(C_1-C_4)烷基。

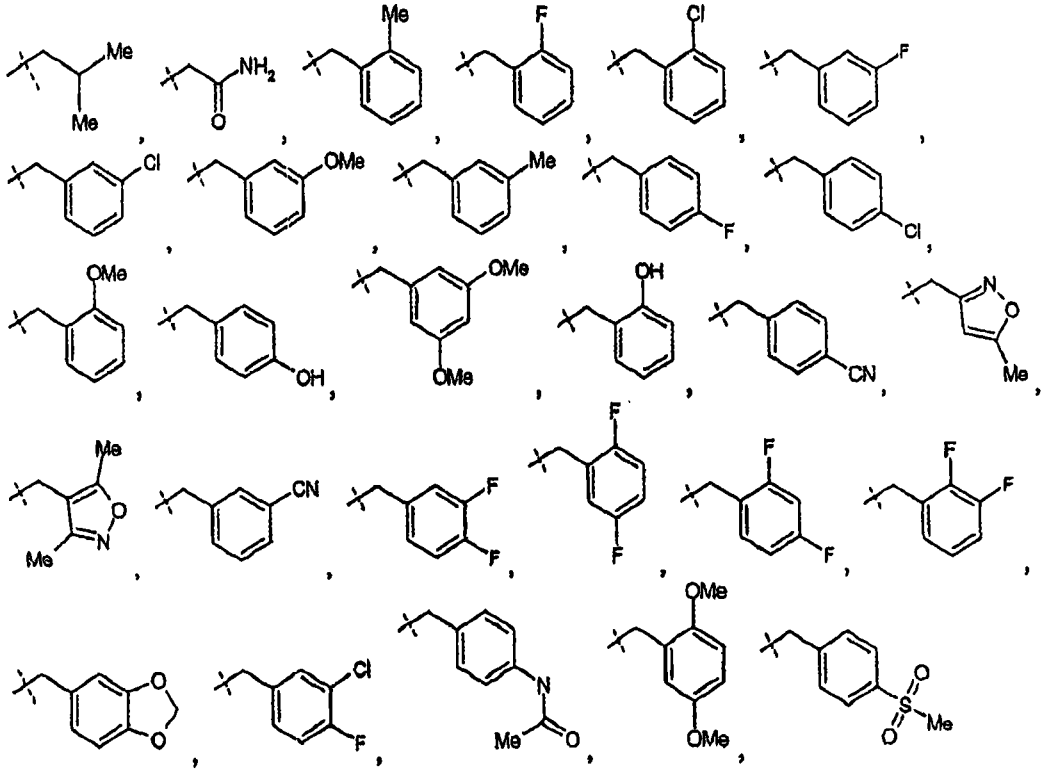
在本发明另一个实施方案中，X为NR_1，R_1选自苄基，所述苄基任选带有一个或多个(例如1、2或3个)选自以下的取代基：(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、卤素(例如氟、氯或溴)、氰基、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4)烷基、-N[(C_1-C_4)烷基]$_2$、氨基甲酰基、(C_1-C_4)烷基氨基甲酰基、二-[(C_1-C_4)烷基]氨基甲酰基和-SO_2(C_1-C_4)烷基。

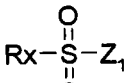
在另一个实施方案中，R_1为苄基。

在本发明一个实施方案中，R_1为苯基。

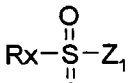
在另一个实施方案中，R_1为(C_3-C_6)环烷基或(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_4)亚烷基，例如环丙基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环戊基甲基或环己基甲基。

当R_1为任选取代的烷基或任选取代的芳烷基时，R_1的具体值包括例如：



在本发明另一个实施方案中，X 为 NR_1，R_1 为 ，

其中 Z_1 为任选取代的$(C_1\text{-}C_6)$亚烷基、$(C_1\text{-}C_6)$亚烯基、$(C_1\text{-}C_6)$亚炔基或不存在，R_x 为选自以下的任选取代的基团：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、杂环烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基$(C_1\text{-}C_6)$亚烷基、杂环烷基$(C_1\text{-}C_6)$亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基。

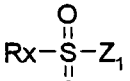
在本发明另一个实施方案中，X 为 NR_1，R_1 为 ，

其中 Z_1 不存在，R_x 为选自以下的任选取代的基团：$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基$(C_1\text{-}C_4)$亚烷基、芳基或杂芳基；且

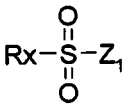
其中在 R_x 上可存在的任选的取代基独立地选自 1 个或多个(例如 1、2 或 3 个)选自以下的基团：$(C_1\text{-}C_3)$烷基、$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基、卤素、氰基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NR^6R^7$(例如$-NH_2$、$-NHC_1\text{-}C_6$烷基或$-N[(C_1\text{-}C_6)$烷基$)]_2$)、$-NHCOR^6$、$-N[(C_1\text{-}C_6)$烷基$]C(O)R^6$、$-C(O)NR^6R^7$、$-C(O)(C_1\text{-}C_4)$烷基、$-SO_2(C_1\text{-}C_4)$烷基和$-SO_2NR^6R^7$；其中 R^6 和 R^7 独立地选自氢和

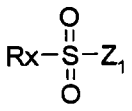
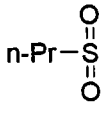
$(C_1\text{-}C_4)$烷基；

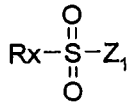
或 R_1 基团中芳烷基上的两相邻取代基形成$(C_1\text{-}C_4)$亚烷基二氧基如亚甲基二氧基。

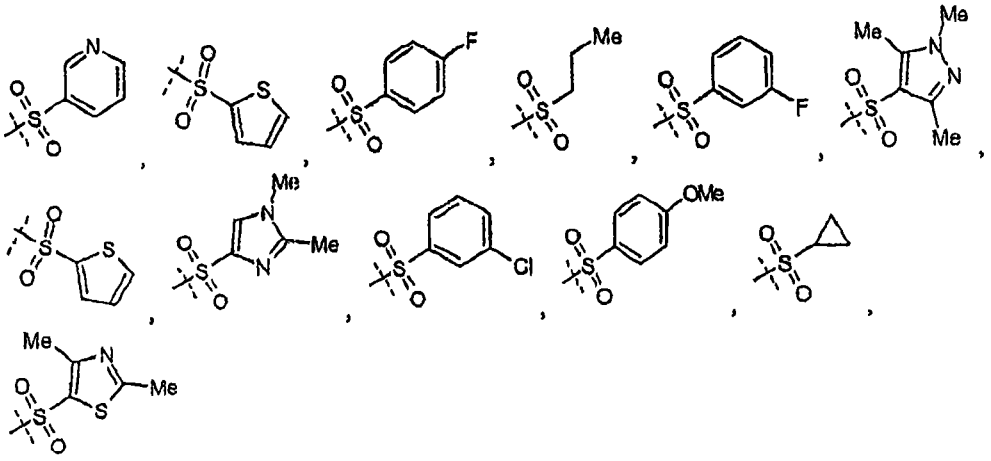
在本发明另一个实施方案中，X 为 NR_1，R_1 为 ，

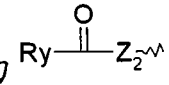
其中 Z_1 不存在，R_x 为选自以下的任选取代的基团：$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基$(C_1\text{-}C_4)$亚烷基、苯基或 5-或 6-元单环杂芳基(例如噻吩基、噻唑基、吡咯基、呋喃基、咪唑基或吡啶基)；且其中在 R_x 上可存在的任选的取代基独立地选自 1 个或多个(例如 1、2 或 3 个)选自以下的基团：$(C_1\text{-}C_3)$烷基、$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基、卤素、氰基、-OH、$-NH_2$、$-NH(C_1\text{-}C_4)$烷基、$-N[(C_1\text{-}C_4)$烷基$]_2$、$-CONR^6R^7$、$-CO(C_1\text{-}C_4)$烷基和$-SO_2(C_1\text{-}C_4)$烷基；其中 R^6 和 R^7 独立地选自氢和$(C_1\text{-}C_4)$烷基；

 的具体值为甲基磺酰基。

 的另一个具体值为 。

 的其他具体值包括例如以下基团：



在本发明另一个实施方案中，X 为 NR_1，R_1 为 ，其中

Z_2为任选取代的(C_1-C_6)亚烷基、(C_1-C_6)亚烯基、(C_1-C_6)亚炔基、NR(C_1-C_6)亚烷基，其中R为H或(C_1-C_6)烷基或不存在。R_y为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基或NR'R''，其中R'和R''各自独立为H或(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，或R'和R''与其连接的氮原子一起形成任选取代的3、4、5、6或7元环。

在本发明另一个实施方案中，X为NR_1，R_1为，其中Z_2不存在；

R_y为选自以下任选的取代的基团：(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基或杂芳基；且

其中可在R_y上存在的任选的取代基独立地选自1个或多个(例如1、2或3个)选自以下的基团：(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、苯基、卤素、氰基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-NR^6R^7(例如-NH_2、-NHC_1-C_6烷基或-N[(C_1-C_6)烷基)]$_2$)、-$NHCOR^6$、-N[(C_1-C_6)烷基]C(O)R^6、-C(O)NR^6R^7、-C(O)(C_1-C_4)烷基、-SO_2(C_1-C_4)烷基和-$SO_2NR^6R^7$；其中R^6和R^7独立地选自氢和(C_1-C_4)烷基；

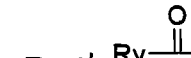
或R_1基团中芳基上的两相邻取代基形成(C_1-C_4)亚烷基二氧基如亚甲基二氧基。

在本发明另一个实施方案中，X为NR_1，R_1为，其中Z_2不存在；

R_y为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、苯基、5-或6-元单环杂芳基(例如噻吩基、噻唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,4-三唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基)或二环杂芳基(例如喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、噌

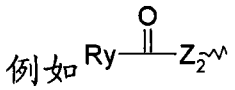
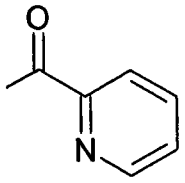
啉基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并呋喃基或2,1,3-苯并噁二唑基;

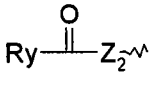
其中可在R_y上存在的任选的取代基独立地选自1个或多个(例如1、2或3个)选自以下的基团:(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、苯基、卤素、氰基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NR^6R^7$(例如$-NH_2$、$-NHC_1-C_6$烷基或$-N[(C_1-C_6)烷基)]_2$)、$-NHCOR^6$、$-N[(C_1-C_6)烷基]C(O)R^6$、$-C(O)NR^6R^7$、$-C(O)(C_1-C_4)$烷基、$-SO_2(C_1-C_4)$烷基和$-SO_2NR^6R^7$;其中R^6和R^7独立地选自氢和(C_1-C_4)烷基。

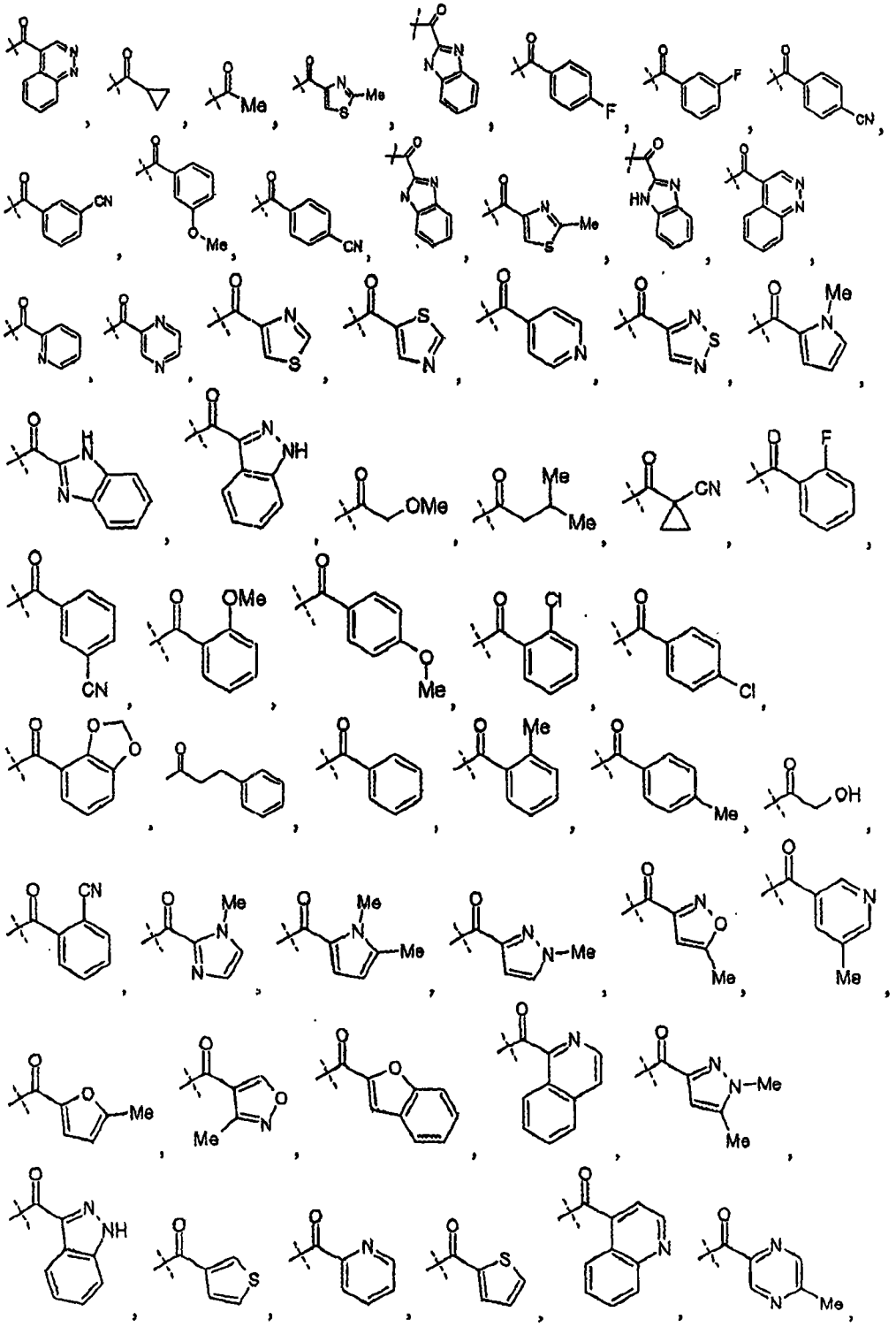
在本发明另一个实施方案中,X为NR_1,R_1为,其中Z_2不存在;

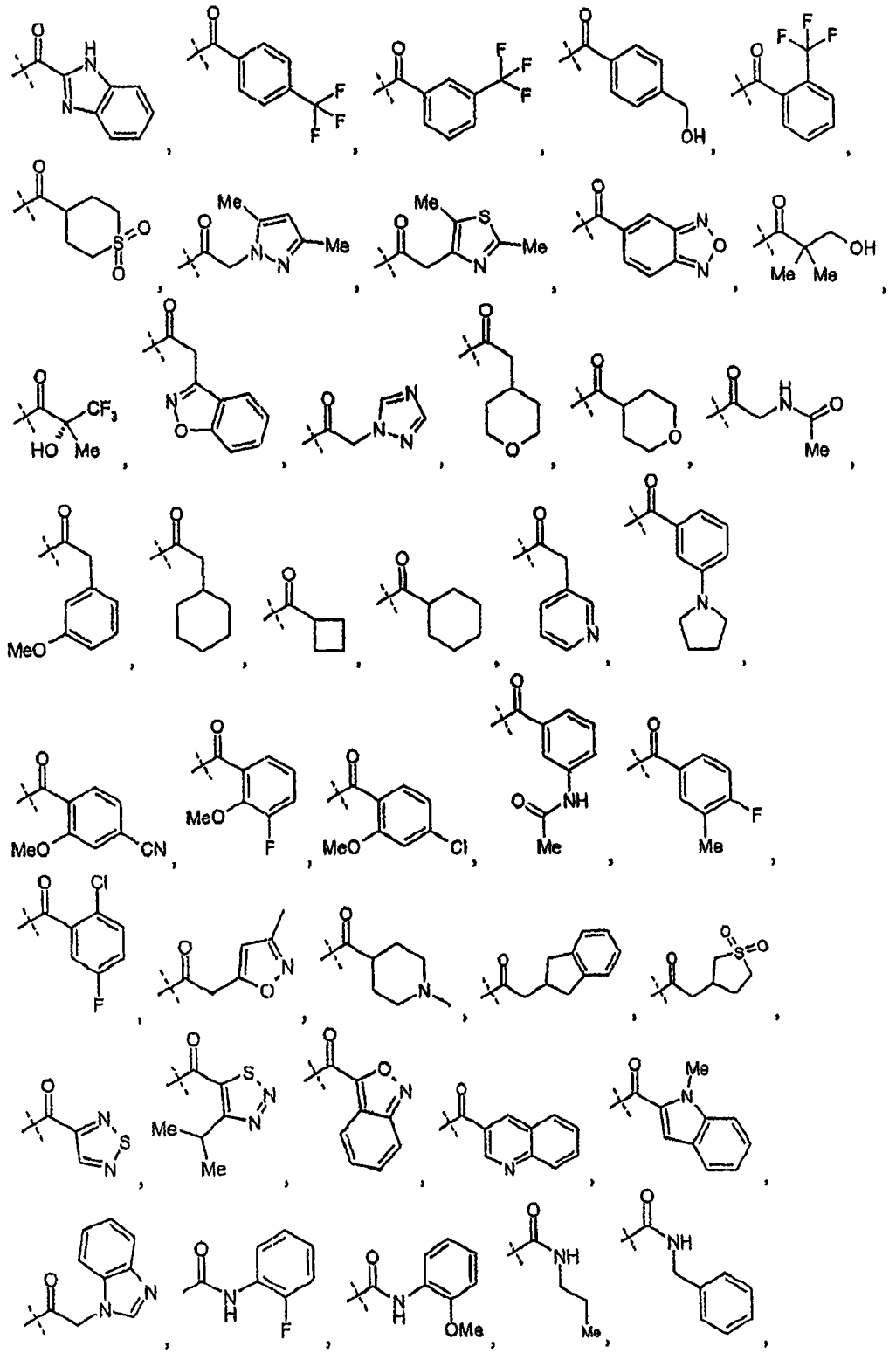
R_y为选自以下的任选取代的基团:(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、苯基、选自噻吩基和吡啶基的5-或6-元单环杂芳基或选自喹啉基、苯并咪唑基和苯并异噁唑基的二环杂芳基;

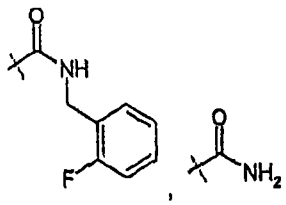
其中可在R_y上存在的任选的取代基独立地选自1个或多个(例如1、2或3个)选自以下的基团:(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、苯基、卤素、氰基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NR^6R^7$(例如$-NH_2$、$-NHC_1-C_6$烷基或$-N[(C_1-C_6)烷基]_2$)、$-NHCOR^6$、$-N[(C_1-C_6)烷基]C(O)R^6$、$-C(O)NR^6R^7$、$-C(O)(C_1-C_4)$烷基、$-SO_2(C_1-C_4)$烷基和$-SO_2NR^6R^7$;其中R^6和R^7独立地选自氢和(C_1-C_4)烷基。例如R_y任选带有1、2或3个选自以下的取代基:氟、氯、溴、-CN、-OH、甲基、乙基、苯基、异丙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、乙酰基氨基和甲基磺酰基。更特别地,在该实施方案中R_y任选带有1、2或3个选自以下的取代基:氟、氯、溴、-CN、-OH、甲基、乙基、异丙基、甲氧基和乙氧基。

例如  的具体值为 。

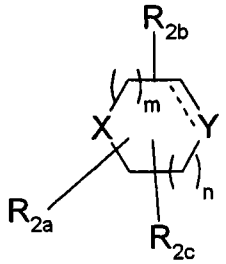
 的其他具体值包括例如以下基团:

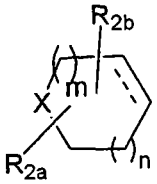






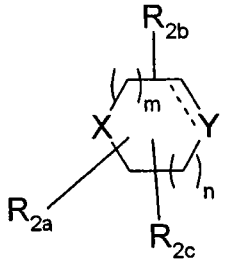
在本发明另一个实施方案中，R_1 为 $R_{1a}O$-(C_1-C_6)亚烷基，其中 R_{1a} 为 H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、芳基、杂芳基、(C_1-C_6)烷基 C(O)-、$R_{1b}R_{1c}NC(O)$-，其中 R_{1b} 和 R_{1c} 各自独立为 H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基，或 R_{1b} 和 R_{1c} 与其连接的氮原子一起形成任选取代的 3、4、5、6 或 7 元环。例如 R_{1a} 为 H 或(C_1-C_3)烷氧基。在该实施方案中，R_1 的具体值为 2-羟基乙基。R_1 的其他具体值为 2-甲氧基乙基。

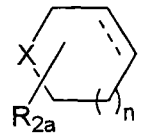
在本发明一个实施方案中， 的具体值为：



其中 m 和 n 各自独立为 0、1 或 2;

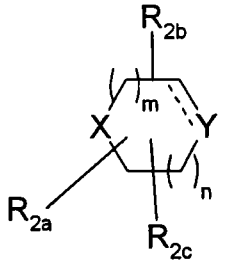
且 X、R_{2a}、R_{2b} 和 R_{2c} 如上文定义。

在另一个实施方案中，基团  为：

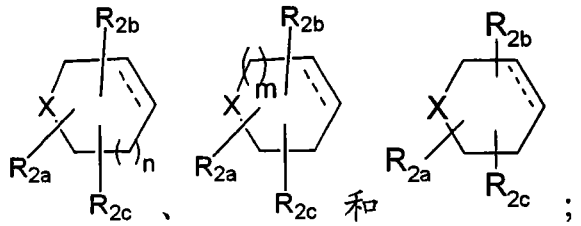


其中 n 为 0、1 或 2；和

X、R_{2a}、R_{2b}和 R_{2c}如上文定义。

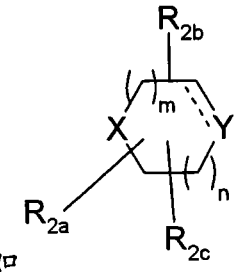


在另一个实施方案中，选自：

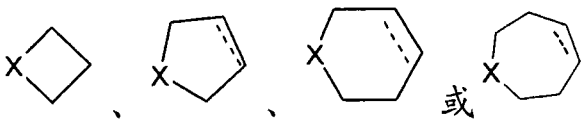


其中 m 和 n 各自独立为 0、1 或 2；

且 X、R_{2a}、R_{2b}和 R_{2c}如上文定义。



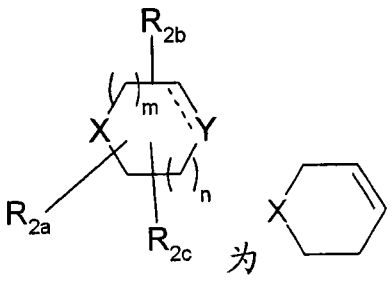
例如



，所述任一基团可被 1、2 或 3 个上文定义的 R_{2a}、R_{2b}或 R_{2c}取代基取代；且其中 X 如上文定义。

在这些实施方案中，“----”在适合的情况下为键。

在一个特别的实施方案中，式 I 中的基团：



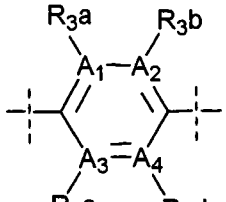
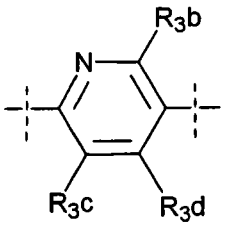
为

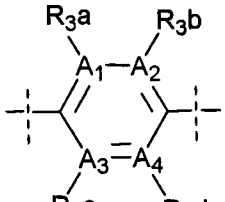
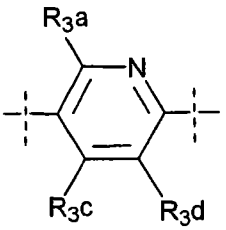
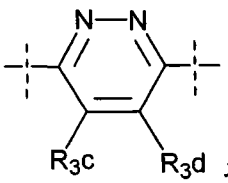
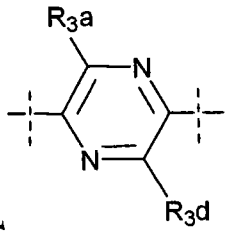
其中 X 如前文定义，例如 X 为 NR_1，其中 R_1如前文定义。

在一个实施方案中，R_{2a}、R_{2b}和R_{2c}独立地选自H、卤素、羟基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基。

在另一个实施方案中，R_{2a}、R_{2b}和R_{2c}独立地选自H和$(C_1\text{-}C_3)$烷基。

在另一个实施方案中，R_{2a}、R_{2b}和R_{2c}均为H。

在本发明一个实施方案中，的具体值为。

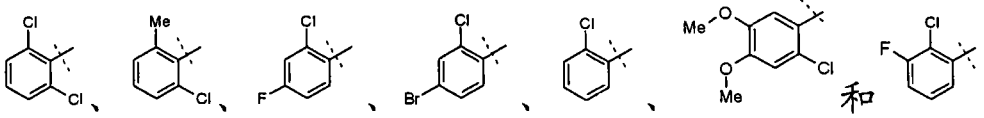
在本发明另一个实施方案中，的具体值包括例如、或。

在这些具体值中，R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}和R_{3d}各自独立为H、卤素、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基。特别地，R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}和R_{3d}各自独立为H、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯或溴。更特别地R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}和R_{3d}均为H。

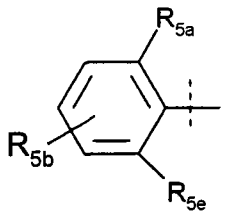
在本发明一个实施方案中，R_4为H或$(C_1\text{-}C_4)$烷基。

在另一个实施方案中，R_4的具体值为H。R_4的其他具体值为Me。

式I化合物中的R_5的具体值包括例如:



在本发明另一个实施方案中，R_5为下式基团:



其中R_{5a}为氯或(C_1-C_3)烷基;

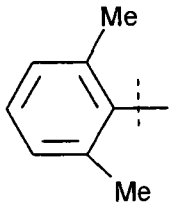
R_{5e}为H、氯或(C_1-C_3)烷基;

R_{5b}为H、卤素(例如氟、氯或溴)、氰基、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基;

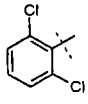
和

""表示连接点。在该实施方案中，R_{5a}的具体值为氯且R_{5e}选自氯和甲基。在该实施方案中，R_{5e}的具体值为氯或(C_1-C_3)烷基。在该实施方案中，R_{5b}的具体值为H或(C_1-C_3)烷氧基，特别是R_{5b}为H或甲氧基。更特别地R_{5b}为H。例如R_{5a}为氯，R_{5b}为H且R_{5e}为氯或甲基。在另一个实例中，R_{5b}为H，R_{5a}和R_{5e}均为氯。

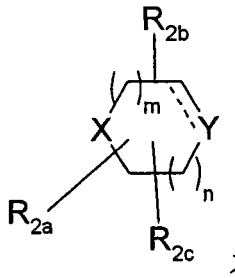
在另一个实施方案中，R_5的具体值为:

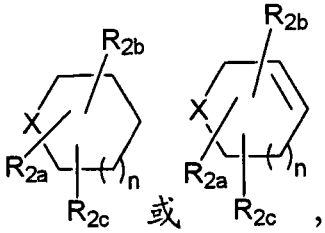


，其中""表示连接点。

在式I化合物中，R_5的其他具体值为。

在一个实施方案中，提供了式I化合物，其中R_4和R_5如任何前述段落所提供，下式基团:

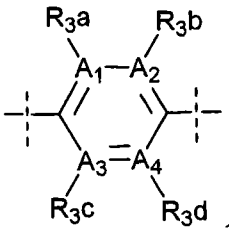

为

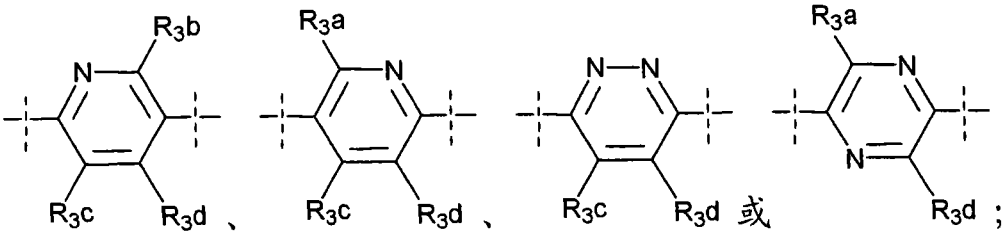

或 ，

其中 X 为 O、N-R_1、S(O)或 $S(O)_2$；(特别是 X 为 NR_1)；

n 为 1 或 2；且 R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}和 R_1 如上文定义；且

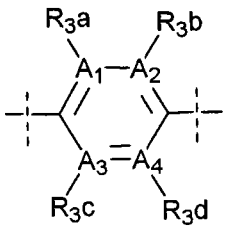
下式基团：

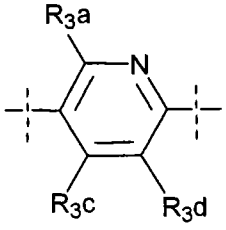

为：


；

其中 R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}和 R_{3d}各自独立为 H、卤素、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基(特别地 R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}和 R_{3d}独立地为 H 或甲基，更特别地为 H)。

在本发明该实施方案中，下式基团：


的具体值为

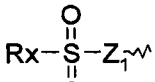
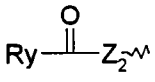


其中 R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}和 R_{3d}独立地为 H 或甲基，更特别地为 H。

在另一个实施方案中，式I化合物为化合物，其中X、R_4和R_5如任何前述段落所提供且R_{2a}、R_{2b}和R_{2c}各自独立为H、卤素、羟基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基，或如果R_{2a}和R_{2b}两者连接在同一碳上，其可形成氧代基。特别地，R_{2a}、R_{2b}和R_{2c}各自独立为H、卤素、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基。更特别地，R_{2a}、R_{2b}和R_{2c}均为H。

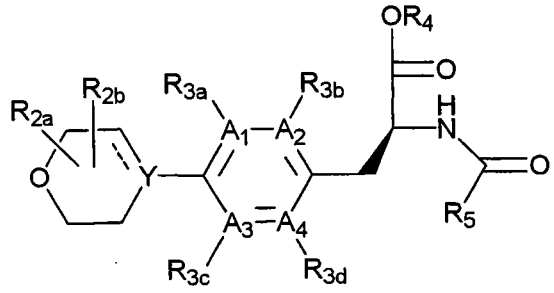
在另一个实施方案中，式I化合物为其中X为O的化合物。

在另一个实施方案中，式I化合物为其中X为$N\text{-}R_1$的化合物，

其中R_1为选自芳烷基或杂芳烷基的任选取代的基团或为  或 。

其中R_x、R_y、Z_1和Z_2具有任何文中定义的含义。

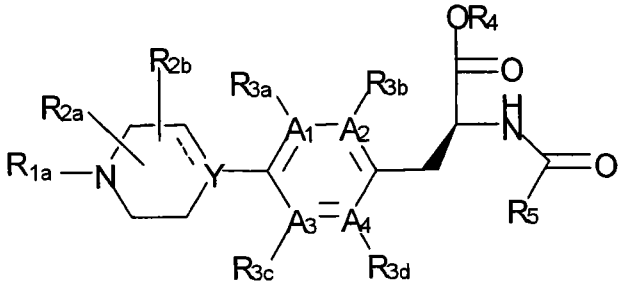
在另一个实施方案中，式I化合物为式IA化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物：



IA

其中Y、R_{2a}、R_{2b}、A_1、A_2、A_3、A_4、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_4和R_5如上定义。

在另一个实施方案中，式I化合物为式IB化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物：



IB

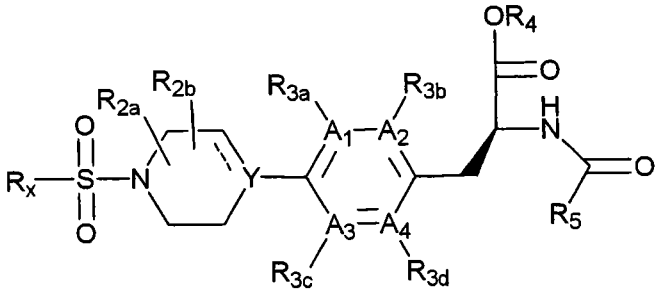
其中Y、R_{2a}、R_{2b}、$R_{3a}\text{-}R_{3d}$、$A_1\text{-}A_4$、R_4和R_5如对于式I化合物

所定义，R_{1a}为选自以下的任选取代的基团：(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基，其中任选的取代基如前文定义。

在式IB化合物中，R_{1a}的一个具体值为芳基或杂芳基。

在式IB化合物中，R_{1a}的另一具体值为任选取代的芳烷基，例如任选取代的苄基。例如R_{1a}为芳烷基、特别是苄基，所述基团任选带有1、2或3个选自以下的取代基：(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、卤素、氰基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NR^6R^7$(例如$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6)$烷基或$-N[(C_1-C_6)$烷基$)]_2$)、$-CONR^6R^7$、$-CO(C_1-C_4)$烷基、$-SO_2(C_1-C_4)$烷基和$-SO_2NR^6R^7$；其中R^6和R^7独立地选自氢和(C_1-C_4)烷基。例如R_{1a}为苄基，所述基团任选被1、2或3个选自以下的取代基取代：氟、氯、溴、-CN、-OH、甲基、乙基、异丙基、甲氧基和乙氧基。

在一个实施方案中，式I化合物为式IC化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物：



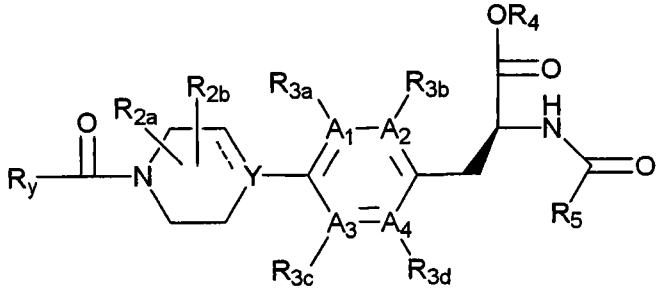
IC

其中Y、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}-R_{3d}、A_1-A_4、R_4和R_5如式I化合物中定义，R_x为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；

在该实施方案中，在式IC化合物中R_x的具体值为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_4)亚烷基、苯基或5-或6-元单环杂芳基(例如噻吩基、噻唑基、吡咯基、呋喃基、咪唑基或吡啶基)；且其中可在R_x上存在的任选的取代基为选自1个或多个(例如1、2或3个)以下的取代基：(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)

烷氧基、卤素、氰基、-OH、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4)$烷基、$-N[(C_1-C_4)烷基]_2$、$-CONR^6R^7$、$-CO(C_1-C_4)$烷基和$-SO_2(C_1-C_4)$烷基；其中R^6和R^7独立地选自氢和(C_1-C_4)烷基。例如R_x任选带有1、2或3个选自以下的取代基：氟、氯、溴、-CN、-OH、甲基、乙基、异丙基、甲氧基和乙氧基。

在另一个实施方案中，式I化合物为式ID化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物：



ID

其中Y、R_{2a}、R_{2b}、$R_{3a}-R_{3d}$、A_1-A_4、R_4和R_5如式I化合物中定义，R_y为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基或NR'R''，其中R'和R''各自独立为H或(C_1-C_6)烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，或R'和R''与其连接的氮原子一起形成任选取代的3、4、5、6或7元环。

在该实施方案中，在式ID化合物中R_y的具体值为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、苯基、选自噻吩基和吡啶基的5-或6-元单环杂芳基，或选自喹啉基、苯并咪唑基和苯并异噁唑基的二环杂芳基；

其中可在R_y上存在的任选的基团独立地选自1个或多个(例如1、2或3个)选自以下的取代基：(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、苯基、卤素、氰基、-OH、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NR^6R^7$(例如$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6)$烷基或$-N[(C_1-C_6)烷基)]_2$)、$-NHCOR^6$、$-N[(C_1-C_6)烷基]C(O)R^6$、$-C(O)NR^6R^7$、

-C(O)(C_1-C_4)烷基、-SO_2(C_1-C_4)烷基和-$SO_2NR^6R^7$；其中 R^6 和 R^7 独立地选自氢和(C_1-C_4)烷基。例如 R_y 任选带有 1、2 或 3 个选自以下的取代基：氟、氯、溴、-CN、-OH、甲基、乙基、异丙基、甲氧基和乙氧基。

在本发明又一实施方案中，在式 IA、IB、IC 和 ID 化合物中：

Y 为 C;

R_{2a} 和 R_{2b} 独立地为 H 或甲基(特别是 H);

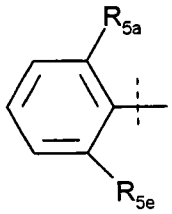
A_1、A_2、A_3 和 A_4 中一个为 N，其他为 C;

当 A_1-A_4 中的任一个为 N 时，R_{3a}、R_{3b}、R_{3c} 和 R_{3d} 各自独立为 H 或(C_1-C_3)烷基(特别是 H)或不存在;

R_4 为 H 或(C_1-C_6)烷基(特别是 H);

“-----”为键或不存在(特别是“-----”为键)；和

R_5 为下式基团:



其中 R_{5a} 和 R_{5e} 独立地为氯或(C_1-C_3)烷基(特别是 R_{5a} 和 R_{5e} 均为氯)；和

“ ┼ ”表示连接点。

在本发明又一实施方案中，在式 IA、IB、IC 和 ID 化合物中：

Y 为 N;

R_{2a} 和 R_{2b} 独立为 H 或甲基(特别是 H);

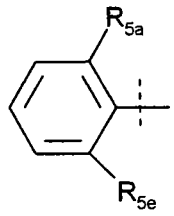
A_1、A_2、A_3 和 A_4 中一个为 N，其他为 C;

当 A_1-A_4 中的任一个为 N 时，R_{3a}、R_{3b}、R_{3c} 和 R_{3d} 各自独立为 H 或(C_1-C_3)烷基(特别是 H)或不存在;

R_4 为 H 或(C_1-C_6)烷基(特别是 H);

“-----”不存在；和

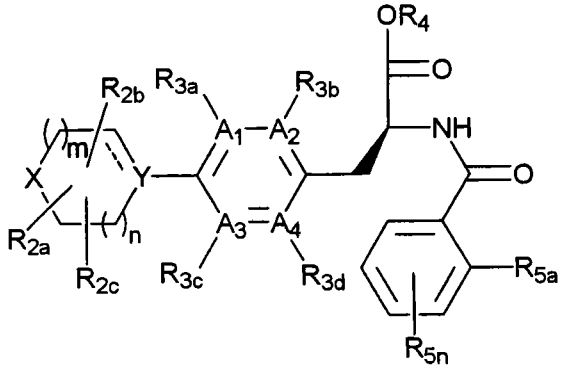
R_5为下式基团:



其中R_{5a}和R_{5e}独立地为氯或$(C_1\text{-}C_3)$烷基(特别是R_{5a}和R_{5e}均为氯); 和

"┼"表示连接点。

在另一个实施方案中,本发明的化合物为式II化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物:



II

其中:

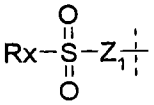
X为O、N-R_1或$S(O)_x$,其中x为0、1或2;

m和n各自独立为0、1或2;

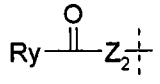
"----"为键或不存在;

Y为C或N,前提条件是当"----"为键时,Y为C;

R_1为(a) H或选自以下的任选取代的基团:$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、杂环烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、杂环烷基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基; 或R_1为

(b) ,其中"┼"表示连接点,Z_1为任选取代的$(C_1\text{-}C_6)$亚烷基、$(C_1\text{-}C_6)$亚烯基、$(C_1\text{-}C_6)$亚炔基或不存在,R_x为选自以下的任选取代的基团:$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷基、杂环烷基、$(C_3\text{-}C_6)$环烷

基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；或 R_1 为

(c) ，其中“  ”表示连接点，Z_2 为任选取代的(C_1-C_6)亚烷基、(C_1-C_6)亚烯基、(C_1-C_6)亚炔基、NR(C_1-C_6)亚烷基，其中 R 为 H 或(C_1-C_6)烷基或不存在，R_y 为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基或 NR'R''，其中 R'和 R''各自独立为 H 或为(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，或 R'和 R''与其连接的氮原子一起形成任选取代的 3、4、5、6 或 7 元环；或 R_1 为

(d)R_{1a}O-(C_1-C_6)亚烷基，其中 R_{1a} 为 H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、芳基、杂芳基、(C_1-C_6)烷基-C(=O)-、$R_{1b}R_{1c}$N-C(=O)-，其中 R_{1b} 和 R_{1c} 各自独立为 H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基，或 R_{1b} 和 R_{1c} 与其连接的氮原子一起形成任选取代的 3、4、5、6 或 7 元环；

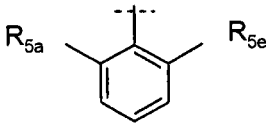
R_{2a}、R_{2b} 和 R_{2c} 各自独立为 H、卤素、羟基、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基，或如果 R_{2a}、R_{2b} 和 R_{2c} 中两者连接在同一碳上，其可形成氧代基；

A_1、A_2、A_3 和 A_4 中至少一个为 N，其他为 C；

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c} 和 R_{3d} 各自独立为 H、卤素、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基或当 A_1-A_4 为 N 时不存在；

R_4 为 H、(C_1-C_6)烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；和

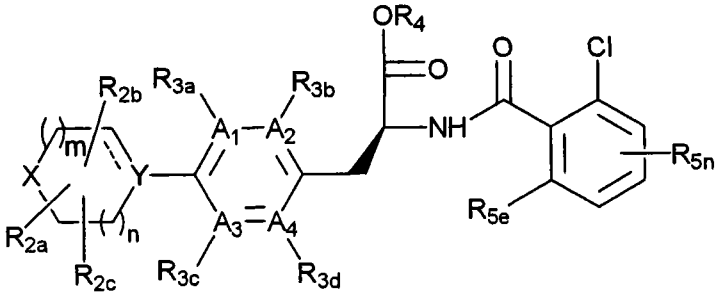
R_{5a} 为卤素或(C_1-C_6)烷基，R_{5n} 为一个或两个选自卤素、(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)烷氧基的基团，前提条件是当 X 为 N-$S(O)_2$Me 时，R_5 为



，

其中 R_{5a} 和 R_{5e} 各自独立为卤素或(C_1-C_3)烷基。

在另一个实施方案中，本发明的化合物为式 III 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物：



III

其中：

X 为 O、N-R_1 或 $S(O)_x$，其中 x 为 0、1 或 2；

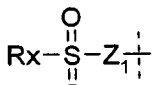
m 和 n 各自独立为 0、1 或 2；

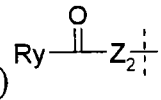
"----"为键或不存在；

Y 为 C 或 N，前提条件是当"----"为键时，Y 为 C；

R_1 为

(a)H 或选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)烷基、杂环烷基(C_1-C_6)烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；或 R_1 为

(b) ，其中"┼"表示连接点，Z_1 为任选取代的(C_1-C_6)亚烷基、(C_1-C_6)亚烯基、(C_1-C_6)亚炔基或不存在，R_x 为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；或 R_1 为

(c) ，其中"┼"表示连接点，Z_2 为任选取代的(C_1-C_6)亚烷基、(C_1-C_6)亚烯基、(C_1-C_6)亚炔基、NR(C_1-C_6)亚烷基，其中 R

为H或(C_1-C_6)烷基或不存在，R_y为选自以下的任选取代的基团：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基或NR'R''，其中R'和R''各自独立为H或(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，或R和R''与其连接的氮原子一起形成任选取代的3、4、5、6或7元环；或R_1为

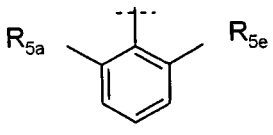
(d)$R_{1a}O$-(C_1-C_6)亚烷基，其中R_{1a}为H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、芳基、杂芳基、(C_1-C_6)烷基-C(=O)-、$R_{1b}R_{1c}$N-C(=O)-，其中R_{1b}和R_{1c}各自独立为H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基，或R_{1b}和R_{1c}与其连接的氮原子一起形成任选取代的3、4、5、6或7元环；

R_{2a}、R_{2b}和R_{2c}各自独立为H、卤素、羟基、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基，或如果R_{2a}、R_{2b}和R_{2c}中两者连接在同一碳上，其可形成氧代基；

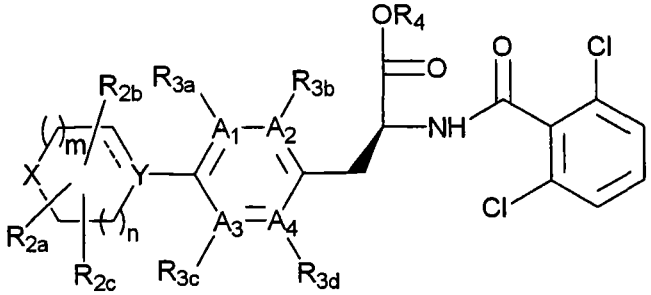
A_1、A_2、A_3和A_4中至少一个为N，其他为C；

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}和R_{3d}各自独立为H、卤素、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基或当A_1-A_4为N时不存在；

R_4为H、(C_1-C_6)烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基；和

R_{5e}为H、卤素或(C_1-C_6)烷基，R_{5n}为一个或两个选自卤素、(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)烷氧基的基团，前提条件是当X为N-$S(O)_2$Me时，R_5为，其中R_{5a}和R_{5e}各自独立为卤素或(C_1-C_3)烷基。

在另一个实施方案中，本发明的化合物为式IV化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物：



IV

其中:

X 为 O、N-R_1 或 $S(O)_x$，其中 x 为 0、1 或 2;

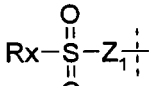
m 和 n 各自独立为 0、1 或 2;

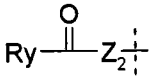
"----"为键或不存在;

Y 为 C 或 N，前提条件是当"----"为键时，Y 为 C;

R_1 为

(a)H 或选自以下的任选取代的基团: (C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)烷基、杂环烷基(C_1-C_6)烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基; 或 R_1 为

(b) ，其中"┼"表示连接点，Z_1 为任选取代的(C_1-C_6)亚烷基、(C_1-C_6)亚烯基、(C_1-C_6)亚炔基或不存在，R_x 为选自以下的任选取代的基团: (C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基; 或 R_1 为

(c) ，其中"┼"表示连接点，Z_2 为任选取代的(C_1-C_6)亚烷基、(C_1-C_6)亚烯基、(C_1-C_6)亚炔基、$NR(C_1-C_6)$亚烷基，其中 R 为 H 或(C_1-C_6)烷基或不存在，R_y 为选自以下的任选取代的基团: (C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基或 NR'R''，其中 R'和 R''各自独立为 H 或(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、

芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，或 R 和 R''与其连接的氮原子一起形成任选取代的 3、4、5、6 或 7 元环；或 R_1 为

(d)$R_{1a}O$-(C_1-C_6)亚烷基，其中 R_{1a} 为 H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、芳基、杂芳基、(C_1-C_6)烷基-C(=O)-、$R_{1b}R_{1c}$N-C(=O)-，其中 R_{1b} 和 R_{1c} 各自独立为 H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)亚烷基、杂环烷基(C_1-C_6)亚烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基，或 R_{1b} 和 R_{1c} 与其连接的氮原子一起形成任选取代的 3、4、5、6 或 7 元环；

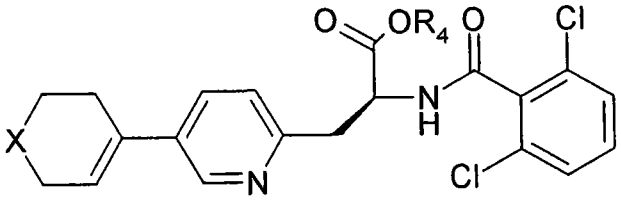
R_{2a}、R_{2b} 和 R_{2c} 各自独立为 H、卤素、羟基、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基或如果 R_{2a}、R_{2b} 和 R_{2c} 中两者连接在同一碳上，其可形成氧代基；

A_1、A_2、A_3 和 A_4 中至少一个为 N，其他为 C；

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c} 和 R_{3d} 各自独立为 H、卤素、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基或当 A_1-A_4 为 N 时不存在，和

R_4 为 H、(C_1-C_6)烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基。

在另一个实施方案中，本发明的化合物为式 V 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物：

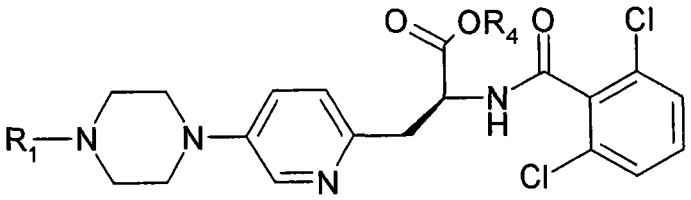


V

其中 R_4 为 H 或(C_1-C_6)烷基(特别是 R_4 为 H)；

X 为 O、N-R_1 或 $S(O)_x$，其中 x 为 0、1 或 2，R_1 具有前文定义的任何值。特别是 X 为 N-R_1，其中 R_1 具有前文定义的任何值。

在另一个实施方案中，本发明的化合物为式 Va 化合物，或其药学上可接受的盐、前药或水合物：



Va

其中 R_4 为 H 或(C_1-C_6)烷基(特别是 R_4 为 H)；和

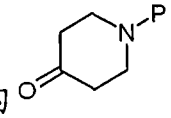
R_1 具有前文定义的任何值。

具体的式 Va 化合物包括其中 R_1 为选自以下的任选取代的基团的化合物：(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)烷基、芳基、芳烷基(特别是苄基)或R_y-C(=O)-Z_2，其中 R_y 和 Z_2 具有前文定义的任何值。

在另一个实施方案中，在式 Va 化合物中，R_1 为苄基，所述基团任选带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)选自以下的取代基：(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、卤素、氰基、-OH、-CF_3、-OCF_3、-NR^6R^7(例如-NH_2、-NH(C_1-C_6)烷基或-N[(C_1-C_6)烷基]$_2$)、-$CONR^6R^7$、-CO(C_1-C_4)烷基、-SO_2(C_1-C_4)烷基和-$SO_2NR^6R^7$；其中 R^6 和 R^7 独立地选自氢和(C_1-C_4)烷基。

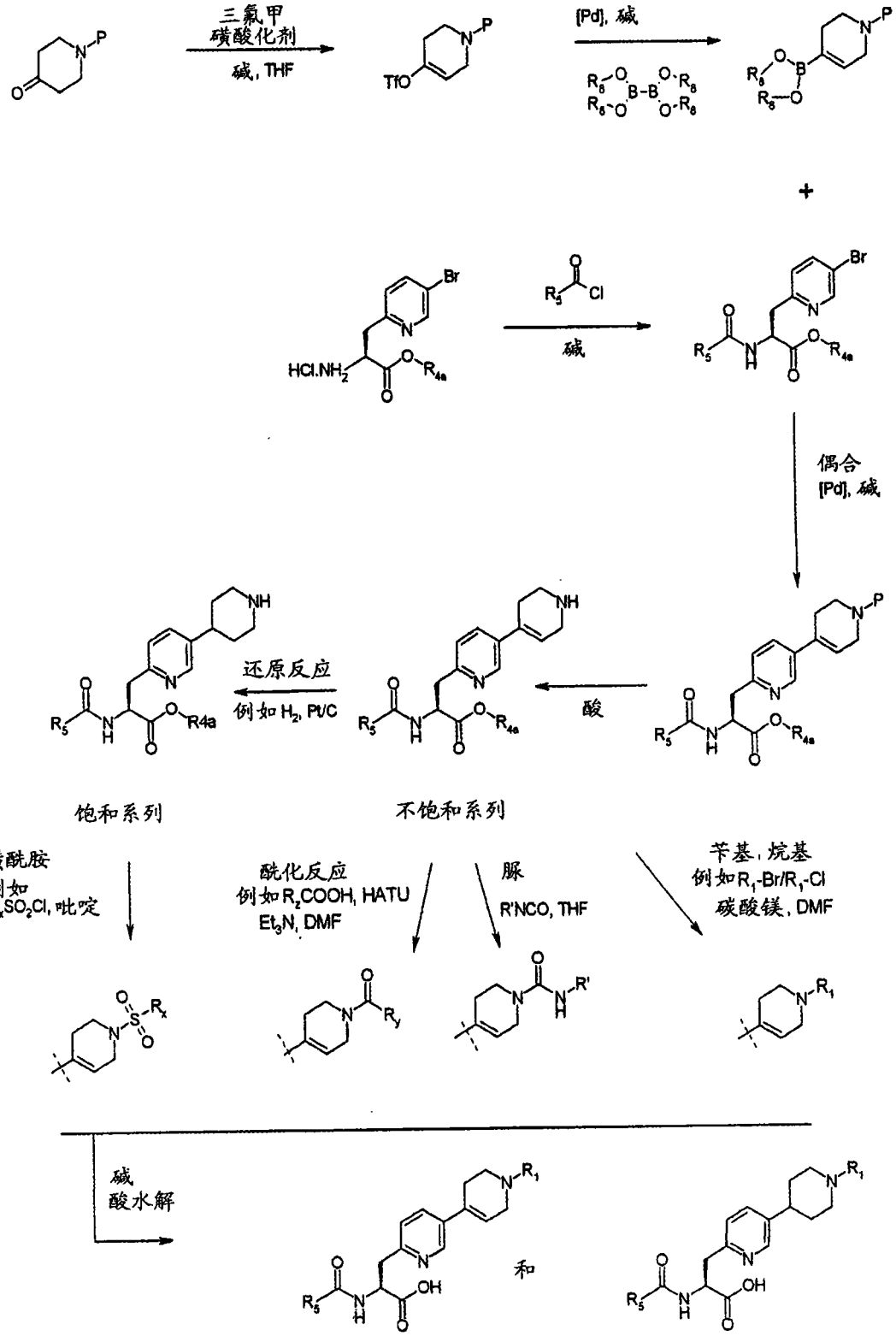
在又一实施方案中，在式 Va 化合物中，R_1 选自(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_4)烷基、芳基、芳烷基(特别是苄基)或R_y-C(=O)-Z_2，其中 Z_2 不存在，R_y 选自(C_1-C_4)烷基或苄氧基，其中 R_1 任选带有 1、2 或 3 个卤素取代基。

本发明化合物的制备

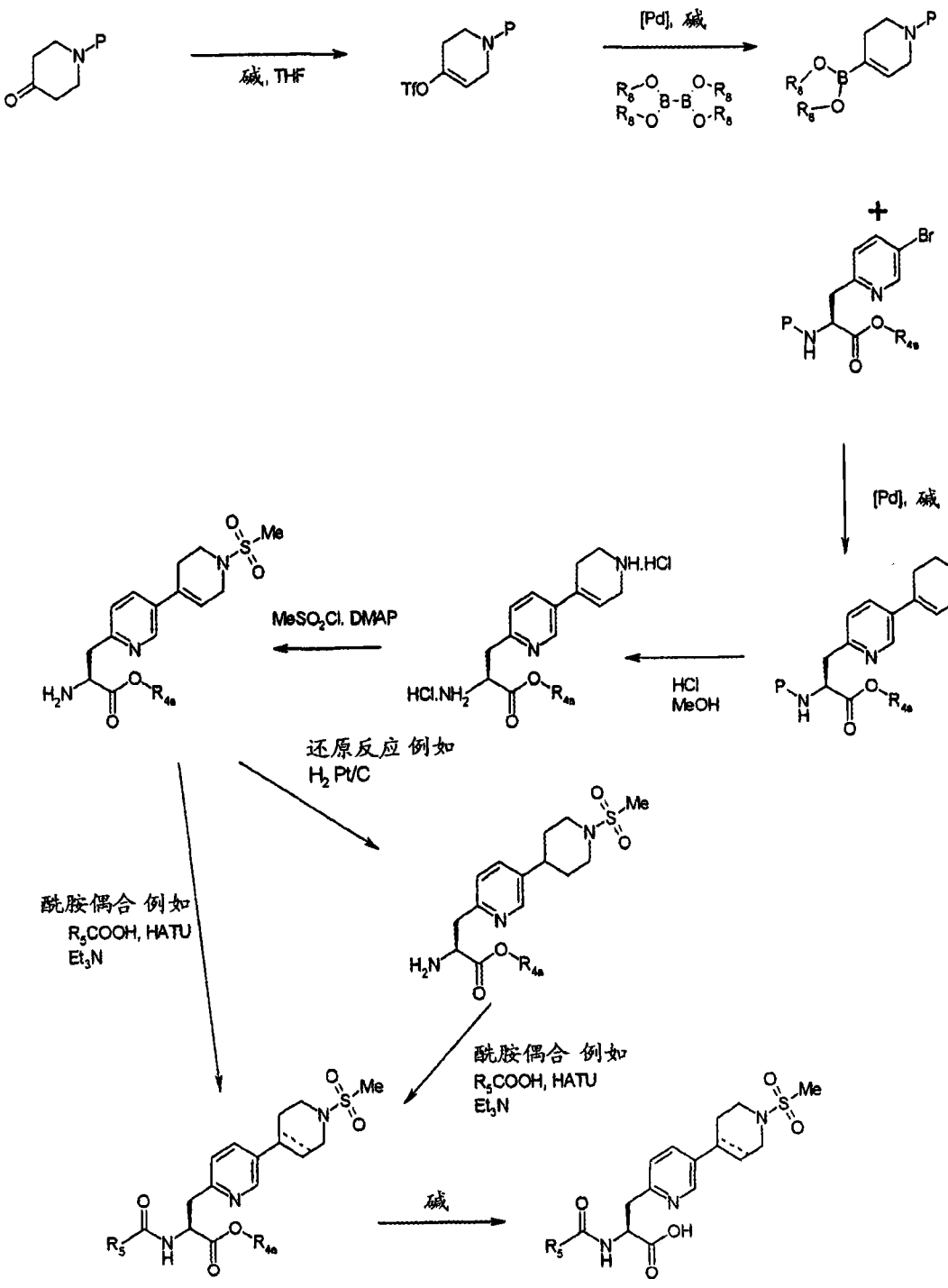
本发明化合物可如流程 1-4 所示制备。在流程中，所用“P”，例如在结构中，表示在 Green 的上述文献中可找到的合适的保护基。“R_{4a}”表示烷基如甲基、乙基等或其他羧基保护基。R_8 如下文方法(a)中定义。各流程描述了通过使用作为起始原料的合适的环状

胺合成含哌啶环的本发明化合物，但可容易地适用于合成本发明化合物的类似物如那些含哌嗪、吗啉、吡咯烷或吖庚因环等的化合物。

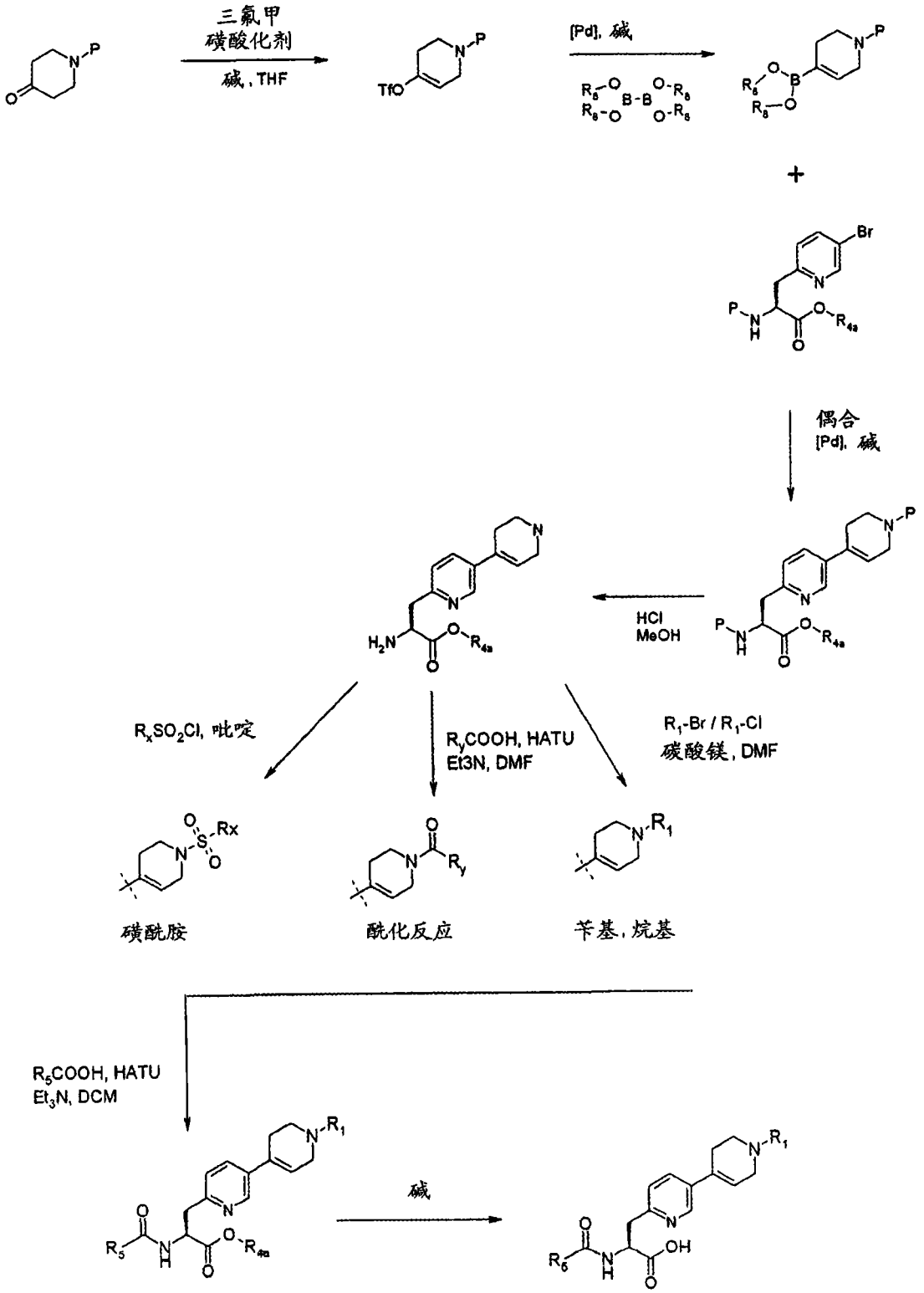
流程 1



流程 2

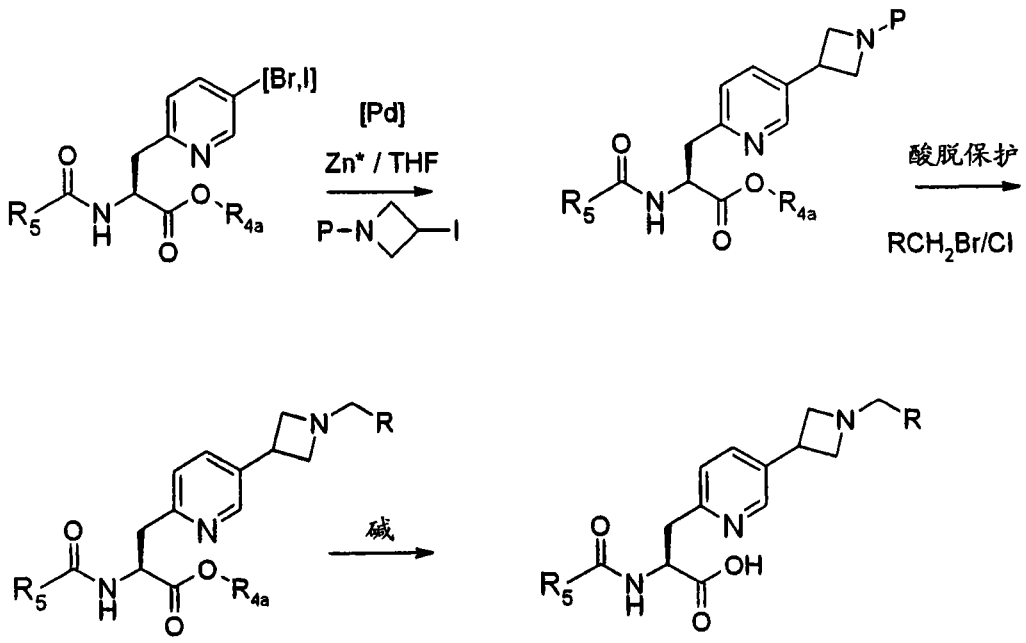

碱, THF
[Pd], 碱
[Pd], 碱
HCl
MeOH
MeSO2Cl, DMAP
还原反应 例如
H2 Pt/C
酰胺偶合 例如
R5COOH, HATU
Et3N
酰胺偶合 例如
R5COOH, HATU
Et3N
碱

流程 3



流程 4 描述了含氮杂环丁烷的本发明化合物的可能合成。

流程 4



流程 4 表明被任选取代的烷基取代的氮杂环丁烷化合物的制备。但应意识到带有其他“R_1”基团的化合物可使用与文中所述的那些类似方法制备，并在以上流程 1-3 中举例说明。

本发明化合物可以多种与熟知的有机合成方法类似的方法制备。更具体地讲，本发明的新化合物可使用文中所述反应和技术制备。在下述合成方法的描述中，应理解的是选择的所有提出的反应条件，包括溶剂、反应气氛、反应温度、试验持续时间和后处理方法的选择为用于该反应的标准条件。有机合成领域技术人员应理解的是，在分子不同部分存在的官能团必须与所提出的试剂和反应兼容。与反应条件不兼容的取代基的限制对于本领域技术人员显而易见的，则必须使用替代方法。

应当理解的是，在某些下列方法中某些取代基可能需要保护以防止其不需要的反应。技术熟练的化学家将了解当需要这种保护时，如何在适当的位置引入这些保护基，以及如何随后除去这些保护基。

有关保护基的实例可参见许多有关该内容的普通教材，例如 Theodora Green 所著的‘有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)’(John Wiley & Sons 出版)。保护基的脱去可通过文

献所述的常规方法或技术熟练化学家所知的适合除去所讨论的保护基的方法进行，所选方法应有效脱去保护基，同时对分子的其他基团的干扰减至最小。

因此，如果反应物包括，例如基团如氨基、羧基或羟基，在以上提及的某些反应中可能需要保护所述基团。

氨基或烷基氨基的合适保护基团是例如酰基，例如烷酰基(如乙酰基)、烷氧羰基(如甲氧羰基、乙氧羰基或叔丁氧基羰基)、芳基甲氧羰基(如苄氧羰基)或芳酰基(如苯甲酰基)。脱除上述保护基团的条件必须根据选择的保护基团改变。因此，例如通过用合适的碱如碱金属氢氧化物(如氢氧化锂或氢氧化钠)水解可脱除酰基如烷酰基或烷氧羰基或芳酰基。或者，例如可通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理脱除酰基如叔丁氧基羰基，例如可用催化剂如钯/碳氢化或者通过用路易士酸如三(三氟乙酸)硼处理，脱除芳基甲氧羰基如苄氧羰基。伯氨基的合适备选保护基团是例如邻苯二甲酰基，该基团可用烷基胺如二甲氨基丙胺处理或用肼处理脱除。

羟基的合适保护基团是例如酰基如烷酰基(如乙酰基)、芳酰基(如苯甲酰基)或芳基甲基(如苄基)。上述保护基团的脱保护条件必须根据选择的保护基团改变。因此，例如通过用合适的碱如碱金属氢氧化物(如氢氧化锂或氢氧化钠)或氨水水解可脱除酰基如烷酰基或芳酰基。或者，可用催化剂如钯/碳通过氢化脱除芳基甲基如苄基。

羧基的合适保护基团是例如酯化基团，如甲基或乙基(例如可用碱如氢氧化钠水解脱除)或如叔丁基(例如可用酸如有机酸如三氟乙酸处理脱除)或者例如苄基(例如可用催化剂如钯/碳氢化脱除)。还可使用树脂作为保护基。

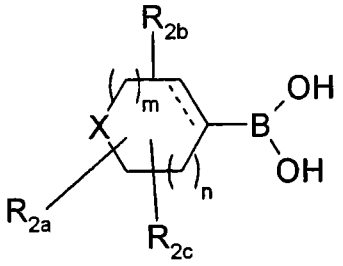
可使用化学领域熟知的常规技术，在所述合成的任何方便的步骤中脱除保护基。

可通过任何已知适用于制备化学相关化合物的方法制备式I化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。这些用于制备式I化合物

或其药学上可接受的盐、前药或水合物的方法提供了本发明的另一特征，这些方法通过以下代表性实施例予以说明。必需的原料可通过有机化学标准方法得到(参见，例如高级有机化学(Advanced Organic ChemistR$_y$)(Wiley-Interscience), JerR$_y$ March)。在随附的非限制性实施例中介绍了这些原料的制备。或者，通过与有机化学工作者的普通技能范围内提到的方法类似的方法来得到必需的原料。

本发明还提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐或前药，可通过如下方法**(a)**至**(j)**(其中除非另有说明，否则变量如上定义):

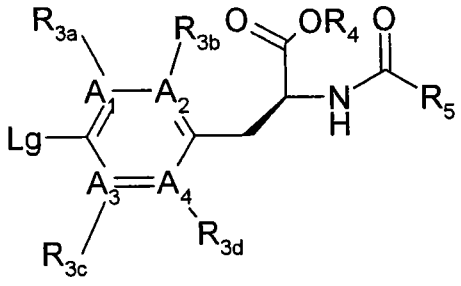
方法**(a)**对于制备其中 Y 为 C 且"----"为键的式 I 化合物，在合适的催化剂存在下将式 VI 化合物或其酯:



VI

其中 X、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、m 和 n 如上文定义，但如需要可对任何官能团进行保护，

与式 VII 化合物偶合:



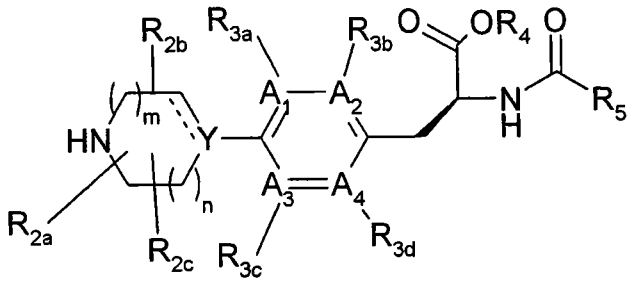
VII

其中 A_1、A_2、A_3、A_4、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_4 和 R_5 如上文定义，但如需要可对任何官能团进行保护，

且 Lg 为离去基团；或者

方法**(b)**对于制备其中 X 为 NR_1 且 R_1 为式 $R_xS(O)_2$-基团的式 I 化

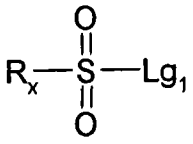
合物，在碱存在下，使式 Ia 的式 I 化合物：



Ia

其中 A_1、A_2、A_3、A_4、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_4、R_5、X、Y、m 和 n 如上文定义，但如需要可对任何官能团进行保护，

与式 VIII 化合物反应：



VIII

其中 R_x 如上文定义，但如需要可对任何官能团进行保护，

且和 Lg_1 为离去基团；或者

方法**(c)**对于制备其中 X 为 NR_1 且 R_1 为式 $R_yC(O)$-基团的式 I 化合物，在适合的碱存在下便利地将如方法(b)中定义的式 Ia 的式 I 化合物与式 IX 化合物或其活性衍生物偶合：

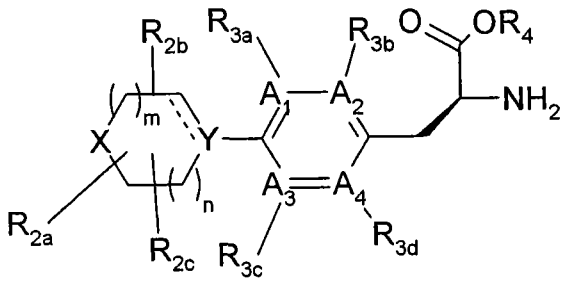
R_yCOOH

IX

或者

方法**(d)**对于制备其中式 I 化合物中“-----”不存在的式 I 化合物，将其中“----”为键的式 I 化合物还原；或者

方法**(e)**将式 X 化合物：



X

其中 A_1、A_2、A_3、A_4、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_4、X、Y、m 和 n 如上文定义，但如需要可对任何官能团进行保护，

与式 XI 化合物或其活性衍生物偶合：

R_5COOH

XI

其中 R_5 如上文定义，但如需要可对任何官能团进行保护；或者

方法**(f)**对于制备其中 X 为 NR_1 且 R_1 为任选取代的(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)烷基、杂环烷基(C_1-C_6)烷基、芳烷基或杂芳烷基的式 I 化合物，在适当的碱存在下便利地将如方法(b)中定义的式 Ia 的式 I 化合物与式 XII 反应：

R_1-Lg_2

XII

其中 R_1 为任选取代的(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、杂环烷基、(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)烷基、杂环烷基(C_1-C_6)烷基、芳烷基或杂芳烷基且

Lg_2 为离去基团；或者

方法**(g)**对于制备其中 X 为 NR_1 且 R_1 为式 R'HNC(O)-基团的式 I 化合物，将如方法(b)中定义的式 Ia 的式 I 化合物与式 XIII 的异氰酸酯反应：

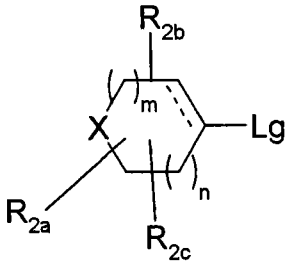
R'N=C(O)

XIII

其中 R'如上文定义，但如需要可对任何官能团进行保护；或者

方法**(h)**对于制备其中 X 为 NR_1 且 R_1 为芳基或杂芳基的式 I 化合物，在合适的催化剂存在下将如方法(b)中定义的式 Ia 的式 I 化合物与芳基或杂芳基硼酸或其酯偶合；或者

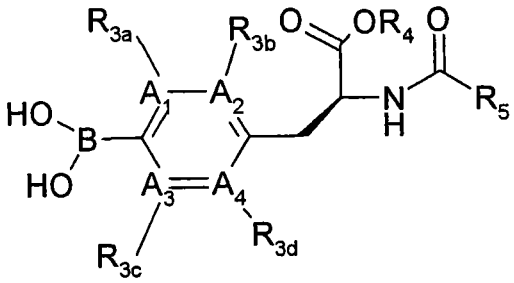
方法**(i)**对于制备其中 Y 为 C 且"----"为键的式 I 化合物，在合适的催化剂存在下将式 XIV 化合物：



XIV

其中 X、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、m 和 n 如前定义，但如需要可对任何官能团进行保护，Lg 为离去基团，

与式 XV 化合物或其酯偶合:

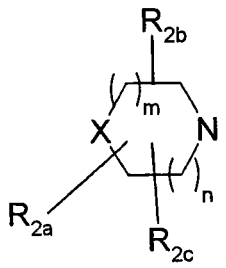


XV

其中 A_1、A_2、A_3、A_4、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_4 和 R_5 如前定义，但如需要可对任何官能团进行保护，

且 Lg 为离去基团；或者

方法(j)对于制备其中 Y 为 N 的那些式 I 化合物，在合适的过渡金属催化剂和碱存在下，将如方法(a)中定义的式 VII 化合物与式 XVI 化合物反应:



XVI

其中 X、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、m 和 n 如前定义，但如需要可对任何官能团进行保护;

且此后，如需要(以任何顺序):

(i)将式 I 化合物转化为其他的式 I 化合物;

(ii)除去任何保护基; 和

(iii)形成式 I 化合物的药学上可接受的盐。

上述反应的具体条件如下。

方法(a)的反应条件

Lg 为合适的离去基团如卤素(例如溴)或烷磺酰基氧基(例如三氟甲磺酰基氧基)。

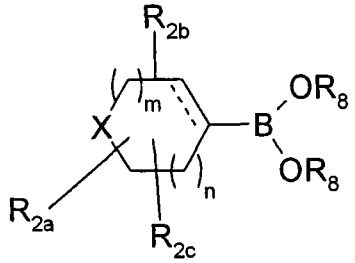
偶合为本领域众所周知，如 Suzuki 偶合(参见 A. Suzuki, 用于有机合成的有机钯化学手册(Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis), (2002), 1, 249-262, 出版者 John Wiley)。

该反应在过渡金属催化剂存在下适合地进行。多种过渡金属催化剂为本领域已知并通常用在 Suzuki 偶合中，例如钯催化剂如二氯化 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁合钯(II)·二氯甲烷络合物。

适当地，该反应在合适的碱(例如碳酸盐例如碳酸钾或碳酸铯)存在下方便地进行。

适当地，该反应在合适的惰性溶剂存在下进行，惰性溶剂为例如偶极非质子溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砜。该反应在高温如 50 至 120℃温度范围下方便地进行。

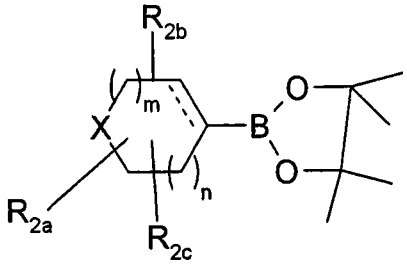
式 VI 化合物的合适的酯为式 VI 化合物的硼酸酯。合适的硼酸酯包括式 VIa 化合物:



VIa

其中 X、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、m 和 n 如上文定义，但如需要可对任何官能团进行保护，且

R_8各自独立为(C_1-C_6)烷基或两个 OR_8基团与其连接的硼原子一起形成环。式 VI 化合物的具体的酯衍生物为式 VIb 化合物:



VIb

其中 X、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、m 和 n 如上文定义，但如需要可对任何官能团进行保护。

式 VI 化合物市售可得或为文献已知或其可通过如反应流程 1 所示的那些本领域已知的标准方法制备。例如通过上文方法(i)中定义的式 XIV 化合物，其中 Lg 为例如三氟甲磺酸基团(或其他合适的离去基团)与硼酸或硼酸衍生物如二硼酸二频哪醇酯反应。适当地，该反应在合适的过渡金属催化剂存在下进行，所述过渡金属催化剂如为钯催化剂例如二氯化 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁合钯(II)·二氯甲烷络合物和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁。该反应在碱存在下适当地进行。

式 VII 化合物可采用有机化学领域技术人员所熟知的方法制备。在下文所述的实施例中举例说明了代表性的方法。

方法(b)的反应条件

Lg_1为例如卤素如氯。

该反应最好在碱存在下进行。合适的碱例如为有机胺如吡啶、2,6-二甲基吡啶、可力丁、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉或二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯或例如碱金属或碱土金属的碳酸盐或氢氧化物，例如例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾。或者这类碱为，例如碱金属的氢化物，例如氢化钠；碱金属或碱土金属的氨化物，例如氨化钠或双(三甲基甲硅烷基)氨化钠；或足够碱性的碱金属卤化物，例如氟化铯或碘化钠。

该反应在惰性溶剂如吡啶中适当地进行。

该反应在环境温度下适当地进行。

式 VIII 化合物为市售或其为文献已知或其可通过本领域已知的标准方法制备。

方法(c)的反应条件

可使用酸与胺偶合的标准方法进行偶合反应。该偶合反应在合适的偶合剂存在下方便地进行。本领域已知的标准肽偶合试剂可用作合适的偶合剂例如四氟硼酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(TBTU)或六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(HATU)或例如羰基二咪唑、二环己基碳二亚胺和 N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺，任选在催化剂如二甲基氨基吡啶、4-(吡咯烷-1-基)吡啶或 2-羟基-吡啶-N-氧化物存在下，任选在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、吡啶或 2,6-二烷基-吡啶(如 2,6-二甲基吡啶或 2,6-二-叔丁基吡啶)存在下。该反应在合适的惰性溶剂存在下方便地进行。合适的溶剂包括 N,N-二甲基乙酰胺、二氯甲烷、苯、四氢呋喃和 N,N-二甲基甲酰胺。该偶合反应在温度范围-40 至 40℃下方便地进行。

式 IX 的酸的"活性衍生物"为羧酸衍生物，其将与式 Ia 的胺反应得到相应的酰胺。合适的式 IX 羧酸的活性衍生物例如为酰氯，如通过酸与无机酸的氯化物反应形成的酰氯(例如亚硫酰氯)；混合酸酐，例如通过酸与氯甲酸酯如氯甲酸异丁酯反应形成的酸酐；活性酯，例如通过酸与苯酚如五氟苯酚反应形成的酯；酯如三氟乙酸五氟苯酯或醇如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇或 N-羟基苯并三唑；或酰基叠氮化物，例如通过酸与叠氮化物如二苯基磷酰基叠氮化物反应形成的叠氮化物；酰基氰化物，例如通过酸与氰化物如二乙基磷酰基氰化物反应形成的氰化物。这些羧酸的活性衍生物与胺的反应为本领域众所周知的，例如其可在那些如上所述的碱存在下反应和在那些如上所述的合适的溶剂中反应。该反应可在上述温度下方便地进行。

式 IX 化合物市售可得或其为文献已知的或其可通过本领域已知

的标准方法制备。

方法(d)的反应条件

通过例如合适催化剂(例如铂碳或钯碳催化剂)催化的氢化反应可完成该还原反应。

方法(e)的反应条件

偶合可在与上述方法(c)中酸与胺偶合的类似条件下进行。合适的式XI化合物的活性衍生物为羧酸衍生物如前文所述式IX化合物的活性衍生物。

可使用有机化学领域技术人员所熟知的方法制备式X化合物。例如如文中反应流程2所示。

式XI化合物市售可得或其为文献已知的或其可通过本领域已知的标准方法制备。

方法(f)的反应条件

Lg_2为离去基团(例如卤素如氯或溴)。

该反应在碱(例如方法(b)中所述的碱中的一种)存在下适当地进行。

该反应在惰性溶剂(如乙腈)中适当地进行。

该反应在环境温度下适当地进行。

方法(g)的反应条件

该反应在惰性溶剂(例如醚如四氢呋喃)存在下适当地进行。该反应在环境温度下适当地进行。

方法(h)的反应条件

在该反应中使用的合适的芳基或杂芳基硼酸为式$R_1B(OH)_2$化合物，其中R_1为文中定义的任选取代的芳基或杂芳基。还可使用硼酸的酯，例如式$R_1B(OR_9)_2$化合物，其中R_9各自独立为(C_1-C_6)烷基或两个OR_9基团与其连接的硼原子一起形成环如4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基。

偶合反应在过渡金属（例如铜催化剂如乙酸铜）存在下适当地进

行。

该反应在碱（例如 2,6-二甲基吡啶）存在下适当地进行。

该反应在合适的惰性溶剂（例如氯化溶剂如二氯甲烷）存在下方便地进行。该反应可在环境温度下进行。

方法(i)的反应条件

Lg 为合适的离去基团如卤素(例如溴)或烷磺酰基氧基(例如三氟甲磺酰基氧基)。

偶合反应可在与以上方法(a)中所述的类似条件下进行。

式 XV 化合物的合适的酯为式 XV 化合物中硼酸的酯，例如方法(a)中式 VIa 化合物所述的式 OR_8 酯基，其中硼酸的 OH 基团为 OR_8。

式 XIV 化合物市售可得或其为文献已知的或其可通过本领域已知的标准方法制备。

可使用有机化学领域技术人员所熟知的方法制备式 XV 化合物。例如通过式 VII 化合物与硼酸或其衍生物反应，使用与方法(a)中制备式 VI 化合物所述类似的方法制备式 XV 化合物。

方法(j)的反应条件

使用众所周知的 Buchwald 条件(Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism Angewandte Chemie International Edition 1998, 37, 2046)进行该反应。

用于该反应的合适的过渡金属催化剂例如为钯催化剂包括钯催化剂和含磷催化剂，例如由双(二亚苄基丙酮)合钯(0)与 9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)呫吨(xantene)反应形成的催化剂。

用于该反应的合适的碱包括碳酸盐(例如碳酸铯)。

该反应在惰性溶剂(如烃类溶剂如甲苯)中适当地进行。该反应适当地在高温(例如 40-140℃，如约 120℃)下进行。

式 XVI 化合物市售可得或其为文献已知的或其可通过本领域已知的标准方法制备。

式I化合物还可通过修饰取代基或将取代基引入其他式I化合物或其药学上可接受的盐或前药而获得。合适的化学转化为有机化学领域技术人员所熟知的。例如，当式I化合物中R^4为(C1-6)烷基，所述烷基可通过水解式I化合物被氢置换，得到其中R^4为氢的其他式I化合物。该水解反应在合适的碱（如氢氧化锂）存在下适当地进行。其他代表性的转化包括从其中X为NR_1且R_1为烷氧基羰基的式I化合物中脱除烷氧基羰基（如叔丁氧基羰基）。通过用合适的酸如盐酸处理式I化合物可脱除烷氧基羰基。

应理解在上文描述的方法之前或紧随其后，可通过标准芳族取代反应引入或者通过常规官能团修饰产生本发明化合物中多种环取代基的某些取代基，这包括在本发明的方法方面中。此类反应和修饰包括例如通过芳族取代反应引入取代基、还原取代基、烷化取代基和氧化取代基。此类操作的试剂和反应条件为化学领域熟知。芳族取代反应的具体实例包括用浓硝酸引入硝基、在Friedel Crafts条件下用例如酰基卤和路易士酸(如三氯化铝)引入酰基；在Friedel Crafts条件下用烷基卤和路易士酸(如三氯化铝)引入烷基；引入卤代基团。修饰的具体实例包括例如用镍催化剂催化氢化或者在盐酸的存在下用铁加热处理将硝基还原为氨基；将烷硫基氧化为烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

当需要式I化合物的药学上可接受的盐(例如酸或碱加成盐)时，其可使用常规的方法，例如通过式I化合物与合适的酸或碱反应制备。制备药学上可接受的盐的方法为本领域所熟知的。例如在溶剂或介质中通过产物的游离碱或游离酸与一个或多个当量的适当的酸或碱反应可形成盐，其中所述盐为不溶性的或溶于溶剂如水中，溶剂通过真空除去或冻干除去，或在合适的离子交换树脂上将存在的盐的阴离子交换成另一种阴离子。

为了在制备期间便于分离式I化合物，可将该化合物制备成非药学上可接受盐的盐形式。随后通过常规技术将所得到的盐修饰为所述

化合物的药学上可接受的盐。这些盐修饰技术为众所周知的并包括，例如离子交换技术或在上述药学上可接受的反荷离子的存在下从溶剂中再沉淀出所述化合物，例如通过在合适的药学上可接受的酸的存在下再沉淀得到式 I 化合物所需药学上可接受的酸加成盐。

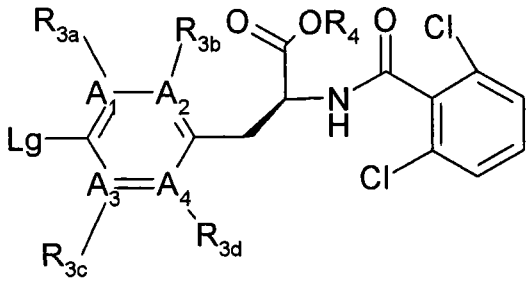
式 I 化合物的立体异构体可使用常规技术(如层析或分级结晶)分离。通过分离外消旋体(例如分级结晶、拆分或 HPLC)可分离对映异构体。非对映异构体可通过利用所述非对映异构体的不同物理性质进行分离(例如通过分级结晶、HPLC 或快速层析)分离。或者，各具体立体异构体可在不引起外消旋化或差向异构化的条件下通过手性起始原料进行手性合成制备，或者通过用手性试剂衍生化来制备。当分离具体的立体异构体时，适当地,将其分离使其基本不含其他立体异构体，例如含少于 20%，特别是少于 10%且更特别是少于 5%重量的其他立体异构体。

在以上合成部分中，表述“惰性溶剂”是指不会以不利地影响所需要产物的收率的方式与起始原料、试剂、中间体或产物反应的溶剂。

本领域的技术人员应理解的是，其他为了采用备选方式(在某些情况下为更便捷的方式)得到本发明化合物，可以不同的顺序进行以上所述的各方法步骤，和/或各反应可在整条路线中分不同阶段进行(即采用不同于上述具体反应有关的中间体进行各化学转化)。

在上述方法中使用的某些中间体形成本发明的其他特征。因此，提供了选自式 VII、X 和 XV 的化合物或其如上文定义的盐或其盐。

特别的式 VII 化合物为式 VIIa 化合物或其盐:



VIIa

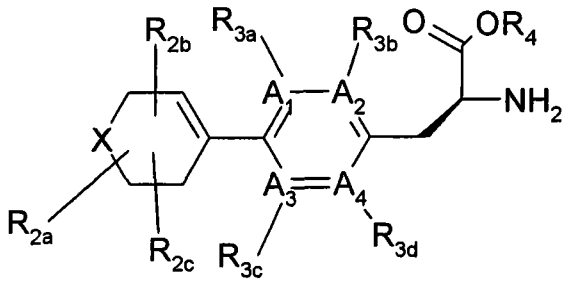
其中 A_1、A_2、A_3、A_4、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}和 R_4如上文定义，但

是需要时应对任何官能团进行保护，

且 Lg 为卤素(例如 Lg 为溴)。

例如式 VIIa 化合物选自 3-(5-溴吡啶-2-基)-L-丙氨酸甲酯和 3-(5-溴吡啶-2-基)-L-丙氨酸或其盐。

特别的式 X 化合物为式 Xa 化合物或其盐:



Xa

其中 A_1、A_2、A_3、A_4、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_4 和 X 如上文定义，但是需要时应对任何官能团进行保护。

特别的式 Xa 化合物为这样的化合物，其中 X 为 NR_1，其中 R_1 如前文定义，A_4 为 N，R_{3d} 不存在。

药物剂型

本发明化合物可口服、胃肠道外、颊内、阴道、直肠、吸入、吹入、舌下、肌内、皮下、局部、鼻内、腹膜内、胸腔内、静脉内、硬膜外、鞘内、脑室内和关节注射给予。

当为具体患者确定个性化给药方案和最适当的剂量水平时，剂量将取决于给予途径、疾病严重程度、患者年龄和体重以及主治医师通常考虑的其他因素。

用于感染治疗的本发明化合物的有效量为足以在症状上缓解温血动物特别是人的疾病症状来延缓疾病进程或减少患者疾病症状恶化的风险的量。

例如口服给予人的剂型通常包含，例如与适合和方便量的赋形剂混合的 0.5mg-0.5g 活性物质(更适当地为 0.5-100mg，例如 1-30mg)，赋形剂的量可为总组合物重量的约 5%-约 98%。

式I化合物用于治疗或预防目的的剂量大小当然将根据病症的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及给药途径、根据熟知的医学原则而变化。

在将式I化合物用于治疗或预防目的中，通常给予的日剂量范围为例如0.1mg/kg至75mg/kg体重，在需要的情形下以分剂量的形式给予。一般而言当使用胃肠道外途径时将给予低剂量。因此，例如对于静脉给药，通常使用的剂量范围为例如0.1mg/kg至30mg/kg体重。类似地，对于吸入给药，将使用的剂量范围为例如0.05mg/kg至25mg/kg体重。但是，优选具体以片剂形式的口服给予。通常，单位剂量形式将包含约0.5mg至0.5g的本发明化合物。

对于由本发明化合物制备药物组合物，药学上可接受的惰性载体可为固体或液体。固体形式的制剂包括散剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。

固体载体可为一种或多种物质，其还可作为稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂或片剂崩解剂；其还可为包囊材料。

在散剂中，载体为细小分散的固体，其与细小分散的活性组分混合。在片剂中，活性组分与具有必需粘合性质的载体以合适的比例混合并压制成所需的形状和大小。

对于制备栓剂组合物，首先将低熔点蜡如脂肪酸甘油酯和可可脂的混合物熔化，随后将活性组分分散在其中，例如通过搅拌。随后将熔化的均质混合物倾入合宜大小的模具中，让其冷却并固化。

合适的载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、乳糖、糖、果胶、糊精、淀粉、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。

一些本发明化合物能与不同的无机酸和有机酸和碱形成盐且这些盐也包括在本发明范围内。这些酸加成盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、胆碱、柠檬酸盐、环己基氨基磺酸盐、

二乙二胺、乙磺酸盐、富马酸盐、谷氨酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐、2-羟乙基磺酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、葡甲胺、2-萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、过硫酸盐、苯基乙酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、奎尼酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、氨基磺酸盐、对氨基苯磺酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐(对甲苯磺酸盐)、三氟乙酸盐和和十一酸盐。碱加成盐包括铵盐、碱金属盐(如钠盐、锂盐和钾盐)、碱土金属盐(如铝盐、钙盐和镁盐); 与有机碱(如二环己基胺盐、N-甲基-D-葡萄糖胺)形成的盐和与氨基酸(如精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸)形成的盐等。并且,碱性含氮基团可用试剂季铵化, 所用试剂为如低级烷基卤化物(如甲基、乙基、丙基和丁基卤化物); 硫酸二烷基酯(如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯、硫酸二戊酯); 长链卤化物(如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基卤化物); 芳烷基卤化物(如苄基溴)和其他。虽然还可用其他盐, 但优选无毒生理学上可接受的盐, 如以分离或纯化产物的形式。

为了将式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于哺乳动物包括人的治疗性治疗(包括预防性治疗), 一般根据标准药学实践将其制成药物组合物。

除本发明化合物外, 本发明药物组合物还可包含一种或多种对治疗文中涉及的一种或多种疾病有价值的药物或与一种或多种对治疗文中涉及的一种或多种疾病有价值的药物共同(同时或序贯)给予。

术语"组合物"意在包括活性组分或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体的制剂。例如通过本领域已知的方法可将本发明化合物制成以下形式: 例如片剂、胶囊剂、水性或油性溶液剂、混悬剂、乳剂、乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、喷鼻剂、栓剂、用于吸入的细小分散的粉剂或气雾剂或喷雾剂和用于胃肠道外(包括静脉内、肌内或输注)的无菌水性或油性溶液或混悬剂或无菌乳剂。

液体形式的组合物包括溶液剂、混悬剂和乳剂。活性化合物的无菌水或水-丙二醇溶液可被提及作为适合于胃肠道外给药的液体制剂的实例。还可将液体组合物配制在聚乙二醇水溶液中。用于口服给予的水性溶液可通过将活性组分溶解在水中并按需要加入合适的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂来制备。口服使用的水性混悬剂可通过将细小分散的活性组分与粘性物质一道分散在水中，所述粘性物质如为天然合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素和其他药剂领域已知的悬浮剂。

药物组合物可为单位剂量形式。在这些形式中，将所述组合物分成含适量活性组分的单位剂量。该单位剂量形式可为包装制剂，包装中包括分隔量的制剂，例如盒装片剂、胶囊剂和在管形瓶或安瓿中的粉剂。单位剂量形式还可为胶囊剂、扁囊剂或片剂或其可为适当数量的任何这些包装形式。

组合物

可单独使用文中定义的抗癌治疗或除本发明化合物外可包括常规手术或放射治疗或化学治疗。这些化学治疗可包括一种或多种以下范围的抗肿瘤药:

(i)用于医学肿瘤学的抗增殖/抗肿瘤药及其组合，如烷化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和硝基脲)；抗代谢物(例如吉西他滨和抗叶酸剂如氟嘧啶类如5-氟脲嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷和羟基脲)；抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素如多柔比星、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素和普卡霉素)；抗有丝分裂剂(例如长春碱类如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨和紫杉烷如紫杉醇和多西紫杉醇和polokinase抑制剂)；和拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼脂素如依托泊苷和替尼泊苷、安吖啶、托泊替康和喜树碱)；

(ii)细胞生长抑制剂，如抗雌激素类(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和 iodoxyfene)、抗雄激素类(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素类(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)和依西美坦)和 5α-还原酶抑制剂(如非那雄胺);

(iii)抗入侵药物(例如 c-Src 激酶家族抑制剂如 4-(6-氯-2,3-亚甲二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530; 国际专利申请 WO 01/94341)和 N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)和金属蛋白酶抑制剂如马立马司他、尿激酶纤溶酶原激活受体功能抑制剂或 Heparanase 抗体);

(iv)生长因子功能抑制剂：例如这些抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗 erbB2 抗体曲妥单抗[Herceptin™]、抗 EGFR 抗体 panitumumab、抗 erbB1 抗体西妥昔单抗[Erbitux,C225]和 Stern 等(Critical reviews in oncology/haematology, 2005, 第 54 卷, 第 11-29 页)描述的任何生长因子或生长因子受体抗体; 这些抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂，例如表皮生长因子家族抑制剂(例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib)，ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基))喹唑啉-4-胺(erlotinib，OSI-774)和 6-丙烯基酰氨基(acrylamido)-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)、erbB2 酪氨酸激酶抑制剂如 lapatinib、肝细胞生长因子家族抑制剂、血小板衍生生长因子家族抑制剂如 imatinib、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如 Ras/Raf 信号抑制剂如法尼基转移酶抑制剂，例如 sorafenib(BAY43-9006))、通过 MEK 和/或 AKT 激酶的细胞信号抑制剂、肝细胞生长因子家族抑制剂、c-kit 抑制剂、abl 激酶抑制剂、IGF

受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂；aurora 激酶抑制剂(例如 AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528 和 AX39459)和周期蛋白依赖性激酶抑制剂如 CDK2 和/或 CDK4 抑制剂；

(v)抗血管生成剂，如那些抑制血管内皮生长因子作用的抗血管生成剂，[例如抗血管内皮生长因子抗体贝伐单抗(Avastin™)和 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂如 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉(ZD6474；WO 01/32651 中实施例 2)、4-(4-氟-2-甲基吲哚-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171；WO 00/47212 中实施例 240)、vatalanib(PTK787；WO 98/35985)和 SU11248(sunitinib；WO 01/60814)，如国际专利申请 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 和 WO 98/13354 中公开的化合物和通过其他机制作用的化合物(例如利诺胺、整联蛋白αvβ3 功能抑制剂和血管生长素]；

(vi)血管损伤剂如考布他汀 A4 和国际专利申请 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 和 WO 02/08213 中公开的化合物；

(vii)反义疗法，如针对上述目标的疗法，如 ISIS 2503(抗 ras 反义)；

(viii)基因疗法，包括如替代畸变基因如畸变 p53 或畸变 BRCA1 或 BRCA2 的方法、GDEPT(基因导向性酶前药疗法)法如用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的方法以及提高患者对化疗或放疗耐受性的方法如多药耐药基因疗法；和

(ix)免疫疗法，包括如增加患者肿瘤细胞免疫原性的先体外后体内疗法和体内疗法，如用细胞因子如白介素 2、白介素 4 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子转染，降低 T-细胞无反应性的方法，用转染免疫细胞如细胞因子转染的树突状细胞的方法，用细胞因子转染肿瘤细胞系的方法和用抗独特型抗体的方法；

通过同时、序贯或单独给予各种治疗成分可实现这种联合治疗。

此类组合产品应用上述剂量范围内的本发明化合物和准许剂量范围内的其他药学活性剂。

生物活性

以下分析可用于测定本发明化合物作为 a5b1 整联蛋白抑制剂的作用。

(a)体外结合测定

本分析测定化合物抑制 α5β1 整联蛋白与同源性配体(人纤连蛋白片段)结合的能力。该测定使用 Origen 技术(IGEN International)测定化合物活性。简而言之，将 α5β1 整联蛋白涂覆在环氧树脂-顺磁微珠(Dynal Biotech UK, Bromborough, Wirral, CH62 3QL, UK, 目录编号 143.02)上并将生物素化的纤连蛋白配体偶合在链霉亲和素标记的 BV-Tag-NHS-Ester(BioVeris Corporation, Witney, Oxfordshire, OX28 4GE, UK, 目录编号 JSF396)上。钌标记的 BV-标签在激发下放射出电化发光信号，该信号用 Origen 读数器检测。因此，整联蛋白和配体的相互作用引起微珠和标签结合并且得到的电化发光信号反映出整联蛋白与纤连蛋白相互作用的水平。

在 4℃下，按照厂商说明书在 PBS 和 1M 硫酸铵中将由胎盘纯化的 12μg 人 α5β1(Chemicon, Chandlers Ford, Hampshire, SO53 4NF, UK, 目录编号 CC1055-K)涂覆在表面活化的 3mg 环氧树脂-顺磁微珠上，历时 24 小时。随后将涂覆的微珠洗入测定缓冲液(25mM Hepes、150mM NaCl、1mM MgCl、1 mM MnCl、0.1% Tween、pH7.4)中得到最终浓度为 20μg/ml 的 α5β1。在即将测定前，用测定缓冲液将微珠进一步稀释 40 倍得到浓度为 0.5μg/ml 的 α5β1。

使用标准分子生物技术和 PCR 克隆技术将人纤连蛋白(Swiss-Prot Acession 编号 P02751)的 DNA 片断编码的域 9-10(氨基酸 1325-1509)从 cDNA 库中分离。将 cDNA 片断亚克隆至含 GST-表位标签的 pT73.3 表达载体(AstraZeneca 研制; Bagnall 等, 蛋白的表达和

纯化(Protein Expression and Purification), 2003, 27: 1-11)中。在大肠杆菌(*E. coli*)中表达之后，通过标准纯化技术使用 GST-标签将表达的表达蛋白(称为 Fn9-10)纯化。随后使用 EZ-link Sulfo-NHS-LC-生物素化药盒(Perbio Science UK Ltd., Cramlington, Northumberland, NE23 1WA, UK,编号目录 21335)将重组 Fn9-10 生物素化并使最终浓度为约 1mg/ml。按照厂商说明书，在室温下通过培养用链霉亲和素标记 BV-Tag-NHS-Ester 并缓冲交换至 PBS 中，得到的浓度为 0.5mg/ml。在即将测定前，生物素化-Fn9-10 和链霉亲和素-标记的 BV-标签用测定缓冲液稀释至最终浓度分别为 0.6ug/ml 和 1.5ug/ml。随后将 Fn9-10 和 BV-标签溶液等体积混合并在测定前于冰上培养至少 30 分钟。

将试验化合物制备成在 DMSO(Sigma-Aldrich Company Ltd, Gillingham, Dorset SP8 4XT 目录编号 154938)中的 10mM 储备液并用 4%DMSO 进行 x4 所需最终浓度的系列稀释得到各种测试浓度。将等份的各化合物稀释液(20μl)置于 384 孔园底聚丙烯板(Matrix Technologies, Wilmslow, Cheshire, SK9 3LP,目录编号 4340384)的各孔中。各板还包括对照孔: 含 20μl 4%DMSO 的孔产生最大信号和含 20μl 80mM EDTA(Sigma 目录编号 E7889)的孔产生对应无结合的最小信号。

为了测定，往含 20μl 化合物或对照溶液的各孔中加入 20μl a5b1-微珠悬浮液和 40μl Fn9-10/BV-标签预培养溶液。将测定板在室温下培养至少 6 小时，随后置于 Origen 板读数器上分析。从所有值中减去最小值并将信号与化合物浓度作图得到 IC_{50} 数据。

在该测定中，本发明化合物的 IC_{50} 值范围为 0.01-300μM，例如 0.01-100μM。

(b)体外细胞粘着测定

本分析测定化合物抑制 α5β1 整联蛋白介导的 K562 细胞与配体(人纤连蛋白片断)粘着的能力。人 K562 红白血病细胞系(LGC

Promochem, Teddington, Middlesex, UK,目录编号CCL-243)常规地以1 x 10^5和1x 10^6个细胞/ml的密度保存在37℃下、5%CO_2、含10%热灭活胎牛血清(PAA lab GmbH、Pasching, Austria 目录编号PAA-A15-043)和1% glutamax-1(Invitrogen Ltd. Paisley, UK 目录编号35050-038)的RPMI 1640介质(Sigma-Aldrich Company Ltd, Gillingham, Dorset SP8 4XT, 目录编号R0883)中。

使用标准分子生物技术和PCR克隆技术将人纤连蛋白(Swiss-Prot Acession Acession No. P02751)的DNA片断编码域9-10(氨基酸1325-1509)从cDNA库中分离。将cDNA片断亚克隆至含GST-表位标签的pT7 # 3.3表达载体(AstraZeneca研制; Bagnall等, Protein Expression and Purification, 2003, 27: 1-11)中。在大肠杆菌(*E. coli*)中表达之后，通过标准纯化技术使用GST-标签将表达蛋白(称为Fn9-10)纯化。

对于粘着测定，在4℃下用100μl 在Dulbecco's PBS (Gibco#14190-94)中的20μg/ml Fn9-10配体涂覆96孔平底板(Greiner Bio one ltd., Gloucester GL10 3SX 目录编号655101)上过夜。随后该板用200μl PBS洗涤两次并用在PBS中的100μl 3% BSA(SigmaA7888)于37℃下阻断1小时。随后该板用200μl PBS再洗涤三次并倾空。

将试验化合物制备成在DMSO(Sigma-Aldrich Company Ltd, Gillingham, Dorset SP8 4XT 目录编号154938)中的10mM储备液并用HBSS(Hanks缓冲盐溶液(Gibco 目录编号14170-088)/2%DMSO进行x2所需最终浓度的系列稀释得到各种测试浓度。将等份的各化合物稀释液(50μl)置于各Fn9-10涂覆板中。各板还包括对照孔: 含50μl HBSS/2%DMSO的孔产生最大粘着信号和含50μl HBSS/2%DMSO/20mM EDTA(Sigma 目录编号E7889)的孔产生对应无粘着的最小信号。

将K562细胞培养成约1 x 10^6个细胞/ml并收集各培养悬浮液。在1200rpm下将细胞离心2分钟，碎片用HBSS洗涤，随后用

HBSS/50mM HEPES(Sigma 目录编号 H0887)洗涤。收集细胞碎片并重新悬浮在 HBSS/0.4mM 氯化锰/50mM HEPES(MnCl; Sigma 目录编号 M1787)中得到最终浓度 4 x 10^6 个细胞/ml。

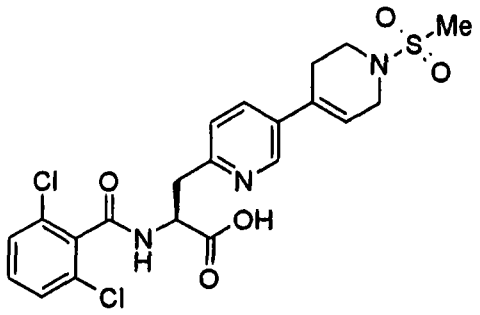
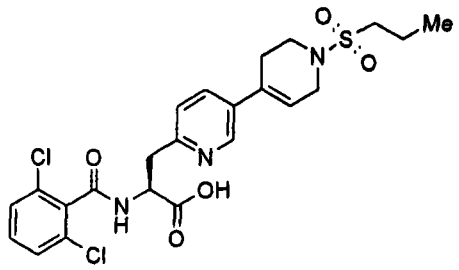
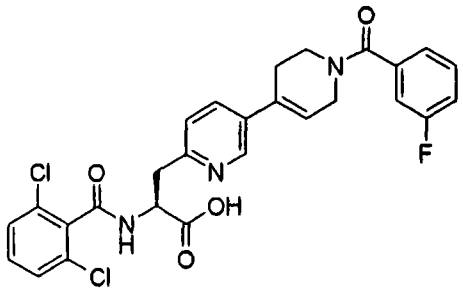
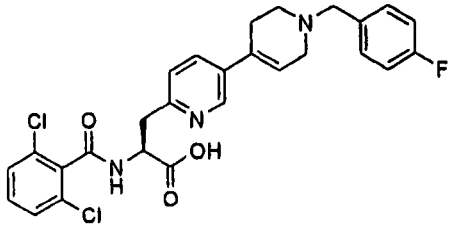
该测定通过往各涂覆孔(200,000 个细胞/孔)中加入 50μl 细胞悬浮液开始，因此得到的最终所需化合物浓度和最终 MnCl 浓度为 0.2mM。在 37℃下、5% CO_2 中将该板培养 45 分钟。在此之后，溶液作为废液轻弹除去，剩余细胞层用 200μl PBS 小心洗涤 2 次，随后用 200μl 100%乙醇固定 30 分钟。

在固化后，将乙醇作为废液轻弹除去(flick off)，并往各孔中加入 100μl 0.1%结晶紫染料并在环境温度下培养 15 分钟。通过用冷的缓流水冲洗 3 次除去过量的染料。将各板吸印转移到薄织物上，随后加入 50μl 1% Triton X100 (Sigma 目录编号 T9284)溶解并在板振摇器上以 500rpm 振摇 30 分钟。最终，往各孔中加入 100μl 去离子水并在分光光度计上测定 590nM 处吸光度。从所有值中减去最小值并将信号与化合物浓度作图得到 IC_{50} 数据。

在该测定中，本发明化合物通常表现 IC_{50} 值范围为 1μM 至 100μM。

虽然式 I 化合物的药理学性质如所预测的一样随结构变化而变化，但是一般而言式 I 化合物具有的活性可在一个或多个以上试验(a)和(b)中证实。

通过实例方式说明以下本发明化合物的活性数据。

化合物	a)结合测定	b)细胞粘着测定
	24.7μM	70.5μM
	13.9μM	7.0μM
	7.2μM	48.0μM
	6.0μM	13.2μM

结合试验结果的范围(range binding): 6-25μM

细胞粘着试验结果的范围(range cell): 7-70μM

以下化合物在体外细胞粘着测定中不能获得小于100μM的IC_{50}，因此所述化合物不为本发明优选化合物:

3-[1'-(N-乙酰基甘氨酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸; 和

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{5-[4-(苯基磺酰基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}-L-丙氨酸。

期望本发明化合物具有抗血管生成性质(如抗肿瘤性质)，该性质被认为是由增加其 a5b1 抑制性质引起的。尽管受理论约束是不明智的，本发明化合物还是被认为通过用作 a5b1 与纤连蛋白结合拮抗剂而产生 a5b1 抑制作用。本发明化合物可用于有效治疗例如 a5b1 引发的肿瘤。

因此，本发明被期望用于治疗仅由或部分由a5b1整联蛋白介导的疾病或病症，即所述化合物可用于在需要此等治疗的温血动物中产生a5b1抑制效果。因此本发明化合物提供了一种治疗恶性细胞的方法，所述方法的特征在于抑制a5b1。特别是本发明化合物可用于产生仅由或部分由抑制a5b1介导的抗血管生成和/或抗增殖和/或抗侵入作用。特别是，本发明化合物被期望用于预防或治疗那些对a5b1抑制敏感的肿瘤，这些肿瘤涉及例如血管生成、引发这些肿瘤细胞增殖、侵入、特别是血管生成的信号转导步骤增殖。因此，本发明化合物可通过提供抗增殖作用用于治疗增殖性疾病（包括牛皮癣、良性前列腺增生(BPH)、动脉粥样硬化和再狭窄和/或癌症），特别是用于治疗a5b1敏感癌症。这些良性或恶性肿瘤可影响任何组织并包括非实体瘤（如白血病、多发性骨髓瘤或淋巴瘤），特别是实体瘤（例如胆管癌、骨癌、膀胱癌、脑/CNS瘤、乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈癌、肝癌、肺癌、神经元癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺、肾癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌和外阴癌）。本发明化合物被期望用于治疗或预防病原性血管生成，例如治疗前文所述癌症和其他不适当的或病原性血管生成，例如与年龄相关的黄斑变性(AMD)，特别是湿AMD(wet AMD)。本发明化合物还可用于治疗或预防与a5b1有关的其他病症，例如血栓形成、冠心病（包括心肌梗塞）、动脉硬化或动脉粥样硬化、肿瘤、骨质疏松症、炎症（包括肠易激综合征）、自身免疫性疾病(如多发性硬化)或感染。例如本发明化合物可用于治疗或预防以下病症：

1.呼吸道：气道梗阻性疾病，包括：哮喘，包括支气管性哮喘、

过敏性哮喘、内因性哮喘、外源性哮喘、运动引发的哮喘、药物引发的哮喘(包括阿司匹林和NSAID-诱发的哮喘)和粉尘引发的哮喘，包括间断性和持续性且所有严重程度的哮喘，和其他诱因的气道过敏；慢性阻塞性肺疾病(COPD)；支气管炎，包括传染性和嗜酸性支气管炎；肺气肿；支气管扩张；胆囊纤维化；肉样瘤病；农民肺以及相关疾病；超敏感性肺炎；肺纤维化，包括隐原性纤维化肺泡炎、特发性间质性肺炎、抗肿瘤治疗和慢性感染所带来的纤维化，包括结核病和曲霉病和其他真菌性感染；肺移植并发症；肺脉管系统的脉管炎和血栓形成疾病和肺高血压；镇咳活性包括治疗与气道炎症和分泌疾病有关的慢性咳嗽；和医源性咳嗽；急性和慢性鼻炎包括药物性鼻炎(rhinitis medicamentosa)和血管舒缩性鼻炎；常年性和季节性变应性鼻炎包括神经性鼻炎(干草热)；鼻息肉；急性病毒性感染包括普通感冒，和呼吸道合胞病毒、流行感冒、冠状病毒(包括SARS)或腺病毒引起的感染；或嗜酸性食道炎；

2.骨和关节：关节炎伴随或包括原发性或继发性骨关节炎/骨关节病，例如先天性髋关节发育不良；颈椎关节强直和腰椎关节强直以及下腰和颈痛；骨质疏松症；类风湿性关节炎和斯蒂尔病；血清阴性的脊柱关节病，包括强直性脊柱炎、牛皮癣关节炎、反应性关节炎和无差别的spondarthropathy；脓毒性关节炎以及其他与感染有关的关节病和骨病如结核病(包括波特病和蓬塞特综合征(Poncet's syndrome))；急性和慢性晶体诱发的滑膜炎，包括尿酸盐痛风(urate gout)、焦磷酸钙沉积症和磷石灰钙(calcium apatite)相关的腱、囊和滑液炎症；贝赫切特病；原发性和继发性舍格伦综合征；系统性硬化和局限性硬皮病；全身性红斑狼疮、混合性结缔组织病和未分化结缔组织病；炎性肌病，包括皮肌炎和多肌炎；风湿性多肌病；儿童关节炎包括无论任何关节分布的特发性炎性关节炎以及伴随的综合征和风湿热及其全身并发症；血管炎包括巨细胞性动脉炎、高安动脉炎、丘-斯综合征、结节性多动脉炎、显微镜下多血管炎和与病毒性感染、超敏反应、冷凝球

蛋白和异蛋白有关的血管炎；下腰痛；家族性地中海热、穆-韦综合征和家族性冬季发烧(Familial Hibernian Fever)、菊池病；药物诱发的关节痛风、tendonititides和肌病；

3.由于损伤[例如运动损伤]或疾病造成的肌肉骨骼疾病的疼痛和结缔组织再造：关节炎(例如类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风或结晶性关节病)、其他关节病(如椎间盘变性或颞下颌关节变性)、骨再造疾病(如骨质疏松症、佩吉特病或骨坏死)、多发性软骨炎、硬皮病、混合性结缔组织病、脊柱关节病或牙周病(如牙周炎)；

4.皮肤：牛皮癣、特异性皮炎、接触性皮炎或其他湿疹性皮肤病和迟发型超敏反应；植物性和光照性皮肤病；脂溢性皮炎、疱疹样皮炎、扁平苔藓、lichen sclerosus et atrophica、坏疽性脓皮病、皮肤结节病、盘状红斑狼疮、天疱疮、类天庖疮、大泡型表皮松解、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、中毒性红斑、皮肤嗜酸粒细胞增多、斑形脱发、男性型脱发、斯威特综合征、韦-克综合征、多形红斑；感染性或非感染性蜂窝织炎；脂膜炎；表皮淋巴瘤、非黑色素瘤皮肤癌和其他发育异常损害；药物诱发的疾病包括固定性药疹；和

5.眼睛：睑炎；结膜炎包括常年性和春季过敏性结膜炎；虹膜炎；前和后葡萄膜炎；脉络膜炎；自身免疫疾病；影响视网膜的变性或炎性疾病；眼炎包括交感性眼炎；肉样瘤病；感染包括病毒性感染、真菌性感染和细菌性感染。

本发明另一方面提供了用作药物的如前文定义的式I化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

在本发明的另一个实施方案中，提供了用于治疗或预防癌症(例如包括实体瘤的癌症)的式I化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

在本发明的另一个实施方案中，提供了用于治疗或预防肿瘤疾病的式I化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物，所述肿瘤疾病为如乳腺癌、卵巢癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和支气

管癌)、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、胃肠道组织癌、食道癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈癌、外阴癌或其他组织癌，以及白血病和淋巴瘤(包括 CLL 和 CML)、中枢和外周神经系统肿瘤和其他肿瘤类型(如黑色素瘤、多发性骨髓瘤、纤维肉瘤和骨肉瘤和恶性脑肿瘤)。

在本发明的再一实施方案中，提供了用于治疗或预防以下疾病的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物：病理性血管生成疾病、血栓形成、冠心病(包括心肌梗塞)、动脉硬化、动脉粥样硬化、肿瘤、骨质疏松症、炎症(包括肠易激综合征)、自身免疫性疾病(如多发性硬化)或感染。

在本发明的另一个实施方案中，提供了用于抑制 a5b1 活性的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

在本发明的另一个实施方案中，提供了在治疗实体瘤中用作抗血管生成药的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

在本发明的另一个实施方案中，提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物在制备用于治疗或预防癌症如包括实体瘤的癌症的药物中的用途。

在本发明的另一个实施方案中，提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物在制备用于治疗或预防肿瘤疾病的药物中的用途，所述肿瘤疾病的实例有乳腺、卵巢、肺(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和支气管癌)、结肠、直肠、前列腺、胆管、骨、膀胱、头颈、肾、肝、胃肠道组织、食道、胰腺、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫、子宫颈、外阴或其他组织的癌，以及白血病和淋巴瘤(包括 CLL 和 CML)、中枢和周围神经系统肿瘤和其他肿瘤类型(如黑色素瘤、多发性黑色素瘤、纤维肉瘤、骨肉瘤和恶性脑瘤)。

在本发明的另一个实施方案中，本发明提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物在制备治疗或预防以下疾病的药物中的用途：病理性血管生成疾病、血栓形成、冠心病(包括心肌梗塞)、

动脉硬化、动脉粥样硬化、肿瘤、骨质疏松症、炎症(包括肠易激综合征)、自身免疫性疾病(如多发性硬化)或感染。

在本发明的再一个实施方案中，提供了式I化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物在制备用于抑制a5b1活性的药物中的用途。

在本发明的另一个实施方案中，提供了式I化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物在制备实体瘤治疗中用作抗血管生成药的药物中的用途。

在本发明的另一方面中，提供了一种用于在温血动物如人中产生a5b1抑制作用的药物组合物，所述药物组合物包含如前文定义的式I化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

在本发明的另一方面中，提供了一种用于在温血动物如人中产生抗癌作用的药物组合物，所述药物组合物包含如前文定义的式I化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

在本发明的另一方面中，提供了一种在实体瘤治疗中用作抗血管生成药的药物组合物，所述药物组合物包含如前文定义的式I化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

在本发明的另一方面中，提供了一种用于治疗或预防以下疾病的药物组合物：病理性血管生成疾病、血栓形成、冠心病(包括心肌梗塞)、动脉硬化、动脉粥样硬化、肿瘤、骨质疏松症、炎症(包括肠易激综合征)、自身免疫性疾病(如多发性硬化)或感染，所述药物组合物包含如前文定义的式I化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

在本发明的另一个实施方案中，提供了一种抑制人或动物病原性血管生成的方法，所述方法包括给予所述人或动物治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

在本发明的另一个实施方案中，提供了一种抑制人或动物 a5b1 的方法，所述方法包括给予需要所述抑制的人或动物治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

在另一个实施方案中，本发明提供了一种预防或治疗部分或单独由 a5b1 介导的疾病的方法，所述方法包括给予需要所述抑制的动物或人治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

在另一个实施方案中，本发明提供了一种治疗人或动物所患癌症的方法，所述方法包括给予所述人或动物治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

在另一个实施方案中，本发明提供了一种预防性治疗癌症的方法，所述方法包括给予需要此等治疗的人或动物治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

在另一个实施方案中，本发明提供了治疗人或动物所患肿瘤疾病的方法，所述肿瘤疾病为例如乳腺癌、卵巢癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和支气管癌)、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、胃肠道组织癌、食道癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈癌、外阴癌或其他组织的癌，以及白血病和淋巴瘤(包括 CLL 和 CML)、中枢和周围神经系统肿瘤和其他肿瘤类型(如黑色素瘤、多发性黑色素瘤、纤维肉瘤、骨肉瘤和恶性脑瘤)，所述方法包括给予人或动物治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

在本发明的另一个实施方案中，提供了治疗人或动物所患以下疾病的方法：病理性血管生成疾病、血栓形成、冠心病(包括心肌梗塞)、动脉硬化、动脉粥样硬化、肿瘤、骨质疏松症、炎症(包括肠易激综合征)、自身免疫性疾病(如多发性硬化)或感染，所述方法包括给予人或动物治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、前药或水合物。

实施例

在以下实施例中现就本发明作出举例说明，一般而言采用以下条件:

(i)除非另有说明，否则在环境温度即 17-25℃下和惰性气体(如氮气或氩气)气氛下进行操作;

(ii)一般来说，用薄层层析(TLC)和/或分析用高压液相色谱跟踪反应过程; 所给出的反应时间不必为所要达到的最小值;

(iii)如必要，有机溶剂经无水硫酸镁干燥，使用惯用的层分离技术或 ALLEXIS(MTM)自动化液体处理机进行后处理操作，用真空旋转蒸发或在 Genevac HT-4/EZ-2 中蒸发。

(iv)如存在产率，其不必为所要达到的最大值且当必要时，如需要大量反应产物则重复反应;

(v)一般而言，式 I 的最终产物的结构由核磁共振(NMR)和/或质谱技术确证; 使用 Waters ZMD 或 Waters ZQ LC/质谱仪得到电喷射质谱数据(得到阳离子和阴离子数据)，通常仅报告与母结构有关的离子; 使用 Bruker Spectrospin DPX300 分光计(在 300MHz 场强度下操作)、Bruker Dpx400(在 400MHz 场强度下操作)或 Bruker Advance(在 500MHz 场强度下操作)下测定质子 NMR 的化学位移值(δ)。使用以下缩写: s，单峰; d，双峰; t，三重峰; q，四重峰; m，多重峰; br，宽峰;

(vi)除非另有说明，否则不拆分含不对称碳和/或硫原子的化合物;

(vii)中间体不必要完全纯化，但通过 TLC、分析用 HPLC、红外(IR)和/或 NMR 分析测定其结构和纯度;

(viii)除非另有说明，否则在 Merck Kieselgel silica (Art. 9385)上进行柱层析(快速方法)和中压液相色谱(MPLC);

(ix)制备 HPLC 在 C18 反相硅胶上进行，例如在 Waters 'Xterra' 制备反相柱(5 微米硅胶，19mm 直径，100mm 长度)使用极性渐减的

混合物作为洗脱剂，例如水(含 1%乙酸或 1%氢氧化铵水溶液(d=0.88))，乙腈的极性渐减的混合物；

(x)使用以下分析用 HPLC 方法：一般而言，使用反相硅胶，流速为每分钟约 1ml 并通过电喷射质谱法和 254nm 波长下的 UV 吸光度检测；对于各方法，溶剂 A 为水，溶剂 B 为乙腈；使用以下柱和溶剂混合物：

制备 HPLC 在 C18 反相硅胶上进行，Phenominex "Gemini"制备反相柱(5 微米硅胶，110A，21.1mm 直径，100mm 长度)使用极性渐减的混合物作为洗脱剂，例如水(含 0.1%甲酸或 0.1%氨)作为溶剂 A，乙腈作为溶剂 B；使用任一以下制备 HPLC 方法：

方法 A：溶剂梯度，以每分钟 25ml，经 9.5 分钟由 85:15 的溶剂 A 和 B 的混合物变至 5:95 的溶剂 A 和 B 的混合物。

方法 B：溶剂梯度，以每分钟 25ml，经 9.5 分钟由 60:40 的溶剂 A 和 B 的混合物变至 5:95 的溶剂 A 和 B 的混合物。

(xi)其中某些化合物以酸加成盐形式获得，例如单盐酸盐或二盐酸盐，盐的化学计量基于化合物中碱性基团的数目和性质，例如通过元素分析数据通常不能确定盐的确切化学计量；

(xii)使用以下缩写：

DIEA 二异丙基乙基胺

DMF N,N-二甲基甲酰胺

DMSO 二甲亚砜

THF 四氢呋喃

DMA N-二甲基乙酰胺

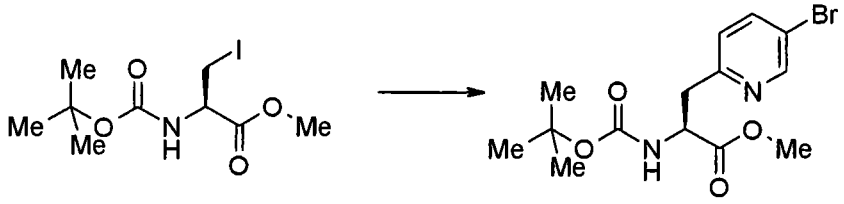
DCM 二氯甲烷

HATU 六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓

TBTUO 四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓

中间体:

3-(5-溴吡啶-2-基)-N-(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸甲酯

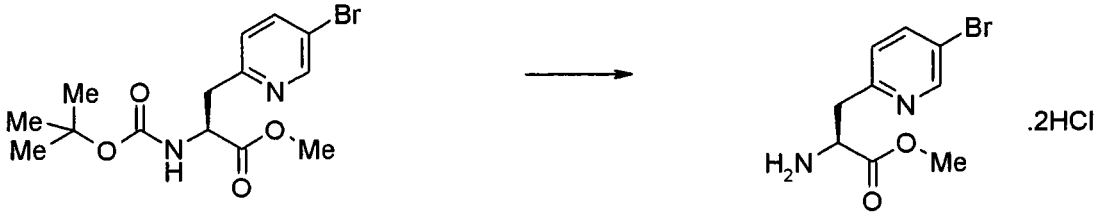


在氩气下、烧瓶中，将锌粉(7.2g)加热，随后让其冷却。加入在DMF(15ml)中的 1,2-二溴乙烷(0.47μl)并在 90℃下将该悬浮液搅拌 30 分钟，随后冷却至室温。加入三甲基甲硅烷基氯(0.13μl)并将该反应搅拌 30 分钟，随后加入在 DMF(24ml)中的 N-(叔丁氧基羰基)-3-碘-L-丙氨酸甲酯(6g)。在 35℃下将反应加热 2 小时。随后一次性加入 2,5-二溴吡啶(5.6g)和二氯化双(三苯基膦)合钯(II)(0.69g)并将得到的混合物于 70℃下加热 2 小时，随后冷却。该反应混合物在乙酸乙酯和水间分配，干燥并浓缩，得到黄色油状物，其经层析纯化(使用异己烷-25%乙酸乙酯作为洗脱剂)，得到黄色油状的标题化合物(3.58g，55%); ^{1}H NMR 谱(DMSO-d6):

δ 1.30 (9H, s), 3.08 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.49 (1H, m), 7.24 (2H, m), 7.72 (1H, dd), 8.50 (1H, d);

质谱 M-叔丁基$^+$=303.32。

3-(5-溴吡啶-2-基)-L-丙氨酸甲酯·二盐酸盐

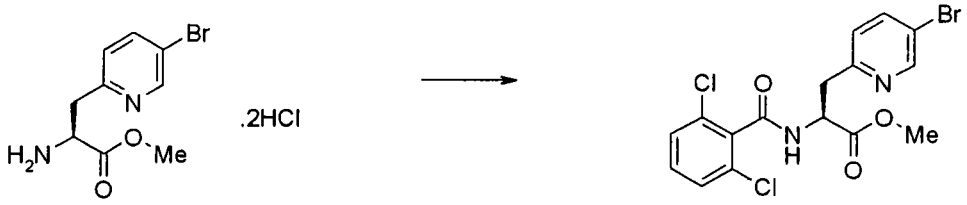


往 3-(5-溴吡啶-2-基)-N-(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸甲酯(0.53g)在甲醇(20ml)中的溶液中加入浓盐酸(1ml)并将得到的反应混合物搅拌过夜，随后于 90℃下加热 3 小时并冷却，真空浓缩，得到标题化合物，为白色晶状固体(0.44g，90%); ^{1}H NMR 谱(DMSO-d6):

δ 3.38 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.44 (1H, m), 5.05 (4H, br s), 7.36 (2H, d), 8.04 (1H, dd), 8.61 (1H, m);

质谱 M^+=259.60。

3-(5-溴吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯

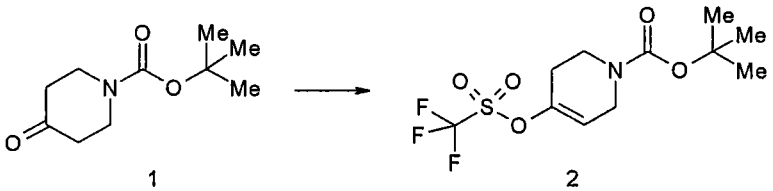


在室温下、DCM(50ml)中，将 3-(5-溴吡啶-2-基)-L-丙氨酸甲酯·二盐酸盐(2.9g)和三乙胺(3.78ml)搅拌 10 分钟。随后将该溶液在冰中冷却并滴加 2,6-二氯苯甲酰氯(1.39ml)，让该溶液升至室温并搅拌 2 小时。随后该溶液用水萃取，干燥并浓缩，得到浅褐色固体状的标题化合物(3.71g，98%)；^{1}H NMR 谱(DMSO-d6):

δ 3.10-3.30 (2H, m), 3.70 (3H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.40-7.50 (3H, m), 8.00 (1H, dd), 8.60 (1H, m), 9.20 (1H, d);

质谱 MH^+=433.20。

4-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

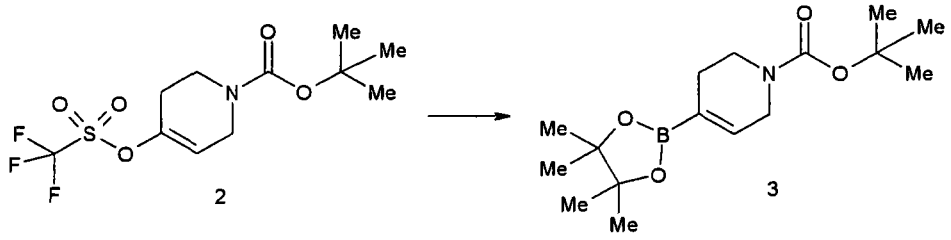


将二异丙基胺(22ml)溶解在无水 THF(125ml)中并冷却至-78℃。滴加正丁基锂(62.5ml，2.5M)。将该溶液搅拌 15 分钟，随后滴加在 THF(100ml)中的 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(28.32g)。在-78℃下，将该反应混合物搅拌 1 小时，随后滴加在 THF(150ml)中的 N-苯基三氟甲磺酰亚胺(53.8g)。在-78℃下将该反应混合物搅拌 2 小时，随后让其升至室温并搅拌过夜。随后将该反应混合物真空浓缩，将残余物溶解在乙醚(1000ml)中。将其用水(500ml)、2M 氢氧化钠溶液(3 x 500ml)、

水(500ml)和盐水(500ml)洗涤，随后经硫酸镁干燥并浓缩，得到浅褐色油状的标题化合物(45.38g，96%)，其无需进一步纯化用于下一步；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.48 (9H, s), 2.44 (2H, m), 3.63 (2H, t), 4.00 (2H, q), 5.70 (1H, br m).

4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

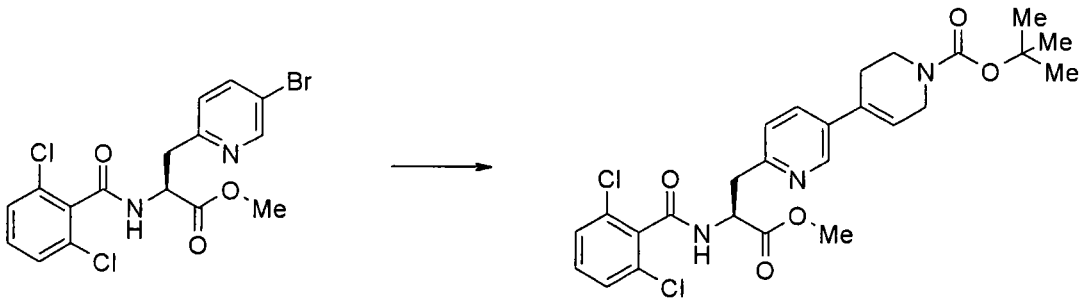


往脱气的 4-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(45.38g)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(2.2g)、醋酸钾(40.1g)和二硼酸二频哪醇酯(38g)溶液中加入二氯化 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁合钯·二氯甲烷络合物(3.3g)。随后在 80℃、氩气气氛下，将该反应混合物加热 3.5 小时。将该反应混合物真空浓缩，随后将残余物溶解在乙酸乙酯(750ml)中。将其用水洗涤，经硫酸镁干燥，随后经 Celite 硅藻土垫过滤。将该溶液浓缩得到褐色固体，该固体用乙腈研磨，随后过滤并用冷乙腈洗涤，得到白色固体状的标题化合物(11.85g，28%)。将滤液真空浓缩得到褐色油状物，其经层析纯化(使用异己烷-10%乙酸乙酯作为洗脱液)，得到进一步的产物(8.6g，20%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.26 (12H, s), 1.46 (9H, s), 2.22 (2H, m), 3.44 (2H, t), 3.95 (2H, q), 6.46 (1H, br m).

实施例 1

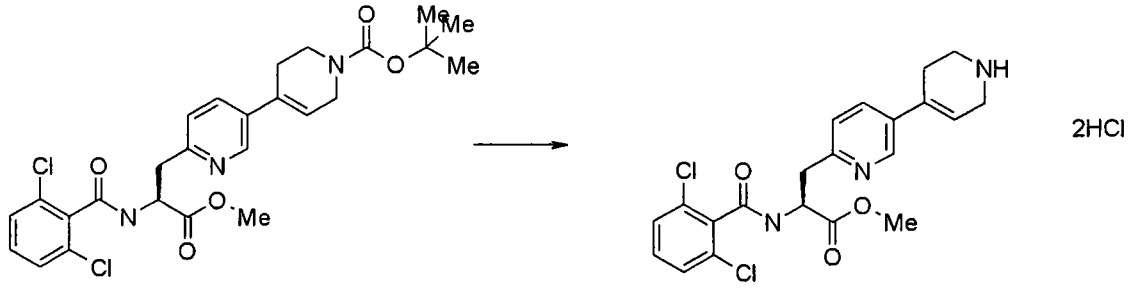
3-(5-[1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯



往 3-(5-溴吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯(1g)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.72g)和碳酸钾(1.6g)在 DMF(10ml)中的溶液中加入二氯化 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁合钯·二氯甲烷络合物(95mg)。在 85℃下，将该反应混合物加热 2 小时，随后冷却并真空浓缩。残余物在水和乙酸乙酯间分配，干燥并浓缩，得到褐色油状物，将其静置结晶。其经层析纯化(使用 DCM 至 DCM-5%甲醇/7N 氨作为洗脱液)。得到的固体用乙醚研磨，得到灰色/白色粉末状的标题化合物(472mg，38%)；质谱 MH^+=535.49。

实施例 2

3-(5-[1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯·二盐酸盐

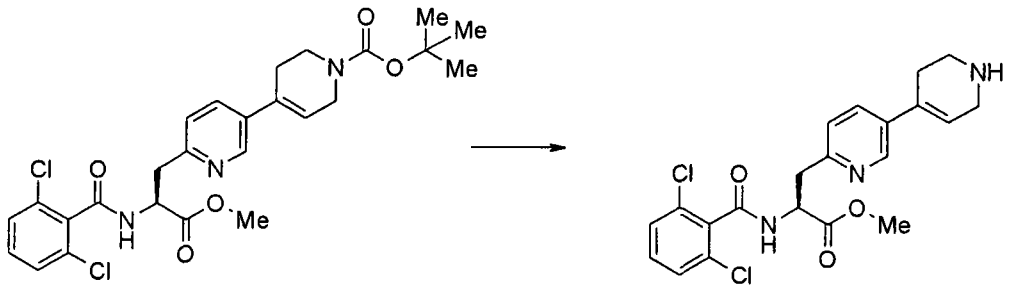


往 3-(5-[1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯(1g)在甲醇(50ml)中的溶液加入浓盐酸(0.35ml)并在 70℃下将该反应加热过夜。将该溶液冷却并真空浓缩，得到固体，其无需进一步纯化直接用于下一步；质谱

M-H$^+$=434.44。

实施例 3

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-(1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基)-L-丙氨酸甲酯



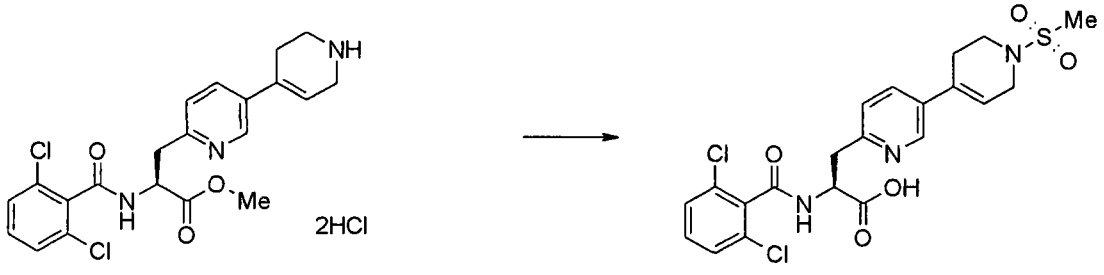
在室温下，往 3-(5-[1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯(1.02g)在 1,4-二噁烷(5ml)中的溶液中加入 1/5 的 HCl/1,4-二噁烷(2.5mL)溶液。在 5 小时后，加入 MeOH(15mL)，随后加入 1mL HCl/二噁烷溶液。在 3 小时后，加入氨-甲醇溶液并将该溶液真空浓缩。粗品经层析纯化(使用 DCM 至 DCM-5%甲醇/3.5N 氨作为洗脱剂)，得到标题化合物(746mg，90%)；^{1}H NMR 谱(DMSO-d6, 500MHz):

2.32-2.40 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.09 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.39-3.43 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.02 (ddd, 1H), 6.24 (ddd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.42 (sm 1H), 7.44 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 9.16 (d, 1H);

质谱(M+H)$^+$=434。

实施例 4

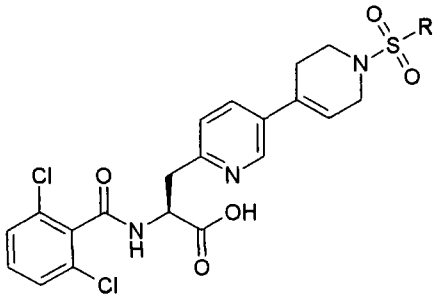
N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(甲基磺酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸

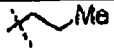
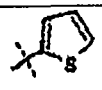


将 3-(5-[1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯·二盐酸盐(85mg)和 4-二甲基氨基吡啶(96mg)溶解在吡啶(1ml)和 DCM(1ml)中得到澄清的溶液。一次性加入甲磺酰氯(26μl)并在室温下将该反应搅拌过夜。将该溶液真空浓缩，将残余物溶解在乙腈(2ml)中并加入氢氧化锂(37mg)在水(0.5ml)中的溶液。让该混合物于室温下搅拌过夜。再加入氢氧化锂(19mg)并继续搅拌过夜。随后将该反应真空浓缩，残余物经反相层析纯化，得到固体状的标题化合物(44mg，53%)；质谱 M=498.52。

通过 3-(5-[1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯·二盐酸盐与合适的磺酰氯反应来重复上述反应。从而得到下表 1 中所述实施例:

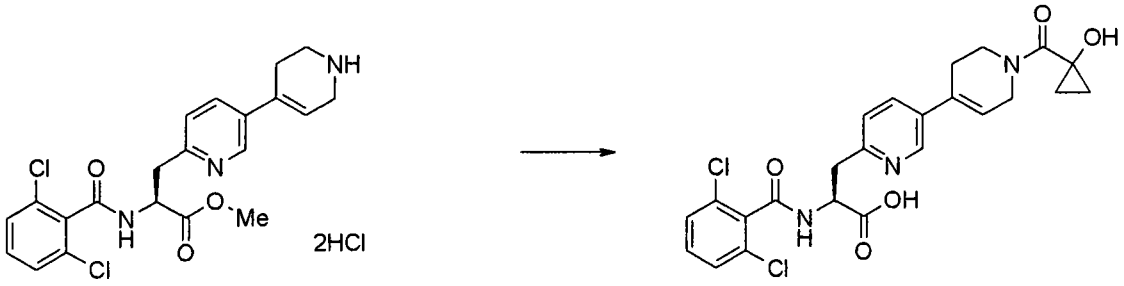
表 1



实施例	R	名称	离子质量
4.1		N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(丙基磺酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸	526.55 (M^+)
4.2		N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(2-噻吩基磺酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸	566.52 (M^+)

实施例 5

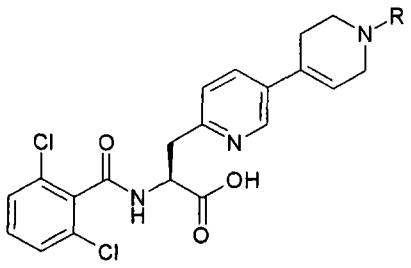
N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{1'-[(1-羟基环丙基)羰基]-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基}-L-丙氨酸

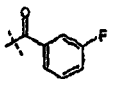


往 3-(5-[1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯·二盐酸盐(85mg)、1-羟基-1-环丙烷甲酸(24mg)和三乙胺(33μl)在 DMF(2ml)中的溶液中加入 HATU(89mg)并搅拌过夜。将该反应混合物真空浓缩，残余物在乙酸乙酯和水间分配，干燥并浓缩。将残余物溶解在乙腈(2ml)中并加入氢氧化锂(37mg)在水(0.5ml)中的溶液。在室温下让该混合物搅拌过夜，随后真空浓缩，残余物经反相层析纯化，得到固体状的标题化合物(15mg，18%)；质谱 M^+=504.48。

通过 3-(5-[1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯·二盐酸盐与合适的羧酸反应来重复上述反应。从而得到下表 2 中所示实施例:

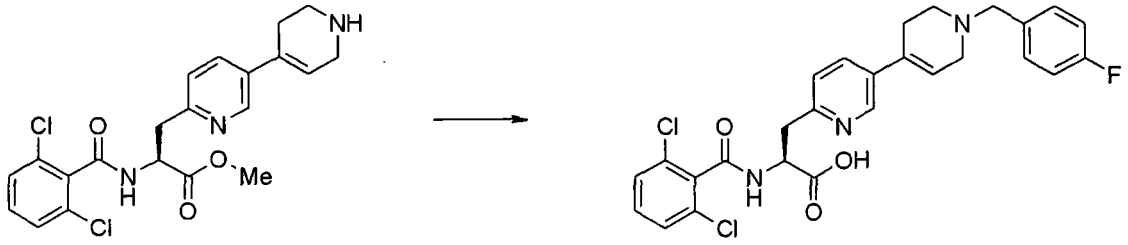
表 2



实施例	R	名称	离子质量
5.1		N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(3-氟苯甲酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸	526.55 (M^+)

实施例 6

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(4-氟苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸



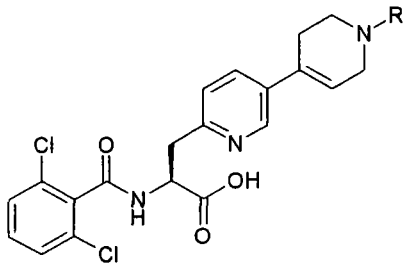
在室温下，往 3-(5-[1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯(70mg，0.16mmol，1 当量)在乙腈(1mL)中的溶液中加入 DIEA(56μL，0.32mmol，2 当量)，随后加入 4-氟苄基溴(19μL，0.15mmol，0.95 当量)。用 LC/MS 监测该反应，在 30 分钟后，加入 LiOH(13mg，0.32mmol，2 当量)在 0.3mL 水中的溶液。在 2 小时后，粗制反应混合物经反相制备 LC/MS 直接纯化(使用酸性缓冲液)。在与 MeOH/Et_2O 研磨后，得到白色粉末状的标题化合物(48mg，56%)；^{1}H NMR 谱(DMSO-d6, 500MHz):

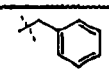
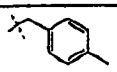
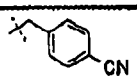
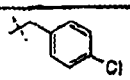
2.44-2.50 (m, 2H), 2.62-2.67 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.58 (s, 2H), 4.87-4.96 (m, 1H), 6.18-6.22 (m, 1H), 7.16 (dd, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.34-7.43 (m, 5H), 7.71 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.94 (bs, 1H);

质谱$(M+H)^+$=528。

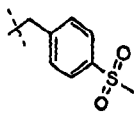
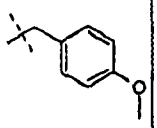
通过 3-(5-[1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯与合适的苄基溴反应来重复上述反应。从而得到下表 3 中所示实施例:

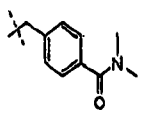
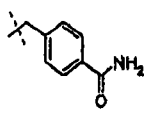
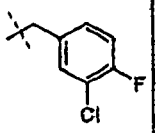
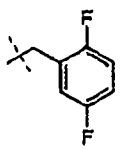
表 3



实施例	R	名称	离子质量 $(M+H)^+$	NMR 数据 (500 MHz, DMSO-d_6)
6.1		3-(1'-苄基-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸	510	2.44-2.50 (m, 2H), 2.62-2.67 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.59 (s, 2H), 4.75-4.83 (m, 1H), 6.17-6.21 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 7H), 7.69 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.71 (bs, 1H)
6.2		N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(4-甲基苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸	524	2.29 (s, 3H); 2.42-2.48 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 2H), 3.03-3.07 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.76-3.83 (m, 1H), 6.16-6.20 (m, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.73 (bs, 1H)
6.3		3-[1'-(4-氰基苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸	535	2.45-2.52 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 3.07 (dd, 1H), 3.07-3.11 (m, 2H), 3.23 (dd, 1H), 3.67 (s, 2H), 4.63-3.72 (m, 1H), 6.17-6.21 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.50 (bs, 1H), 8.53 (d, 1H)
6.4		3-[1'-(4-氯苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸	544	2.44-2.50 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 3H), 3.26 (dd,1H), 3.58 (s, 2H), 4.72-4.80 (m, 1H), 6.19 (bs, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.33-7.43 (m, 7H), 7.69 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.67 (bs, 1H)

续表 3

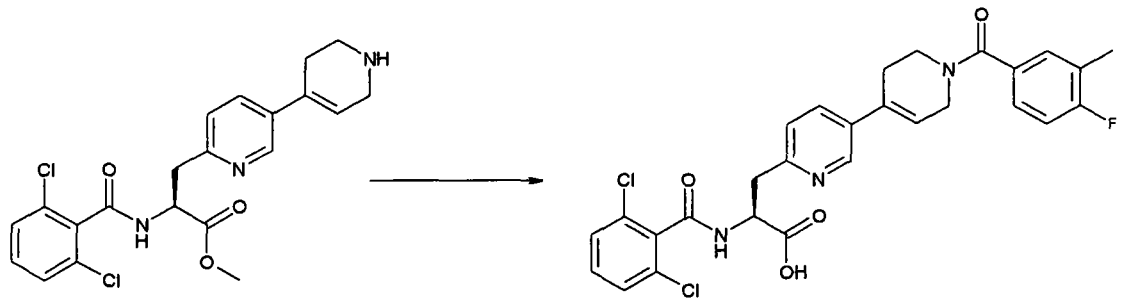
实施例	R	名称	离子质量 $(M+H)^+$	NMR 数据 (500 MHz, DMSO-d6)
6.5		N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{1'-[4-(甲基磺酰基)苄基]-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基}-L-丙氨酸	588	2.49 (部分被 DMSO-d5 屏蔽, 2H), 2.64-2.70 (m, 2H), 3.07 (dd, 1H), 3.09-3.13 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.71 (s, 2H), 4.65-4.74 (m, 1H), 6.20 (bs, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.53 (d, 1H), 8.54 (bs, 1H)
6.6		N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(4-甲氧基苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸	540	2.45 (bs, 2H), 2.59-2.65 (m, 2H), 3.02-3.05 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.80-4.88 (m, 1H), 6.19 (bs, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.36 (dd, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.81 (bs, 1H)

实施例	R	名称	离子质量 $(M+H)^+$	NMR 数据 (500 MHz, DMSO-d6)
6.7		N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-(1'-{4-[(二甲基氨基)羰基]苄基}-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基)-L-丙氨酸	581	2.48 (部分被 DMSO-d5 屏蔽, 2H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.92 (bs, 3H), 2.98 (bs, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.08-3.11 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.63 (s, 2H), 4.66-4.74 (m, 1H), 6.19 (bs, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.33-7.44 (m, 7H), 7.68 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.55 (bs, 1H)
6.8		3-{1'-[4-(氨基羰基)苄基]-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基}-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸	553	2.48 (部分被 DMSO-d5 屏蔽, 2H), 2.64-2.70(m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 3.07-3.11 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.64 (s, 2H), 4.89-4.97 (m, 1H), 6.21 (bs, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.50 (ddd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.77 (ddd, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.98 (bs, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.98 (d, 1H)
6.9		3-[1'-(3-氯-4-氟苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸	562	2.47 (bs, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 3.04-3.11 (m, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.59 (s, 2H), 4.59-4.67 (m, 1H), 6.18 (bs, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.33-7.42 (m, 5H), 7.55 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.41 (bs, 1H), 8.52 (d, 1H)
6.10		N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(2,5-二氟苄基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸	546	2.48 (部分被 DMSO-d5 屏蔽, 2H), 2.66-2.71 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 3.11-3.16 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.65 (s, 2H), 4.89 (ddd, 1H), 6.20 (bs, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H),

实施例	R	名称	离子质量 $(M+H)^+$	NMR 数据 (500 MHz, DMSO-d6)
				8.56 (d, 1H), 8.90 (d, 1H)

实施例 7

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(4-氟-3-甲基苯甲酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸



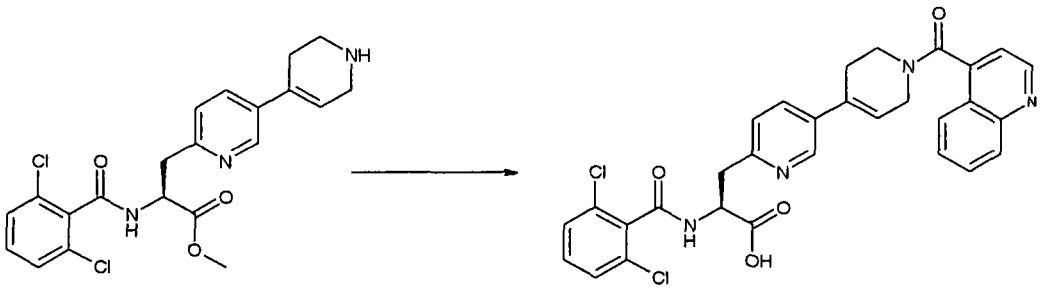
往 3-(5-[1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯(87mg，0.2mmol)在 DMF(2ml)中溶液中加入 DIEA(52μl，0.3mmol)和 4-氟-3-甲基苯甲酰氯(35mg，0.2mmol)。在室温下将该溶液搅拌 2 小时。随后加入 2N LiOH 溶液(220μl，0.44mmol)。在 2 小时后，将粗制混合物过滤并经反相层析纯化(用含碳酸铵的水溶液(4g/l)/乙腈梯度洗脱)。在蒸发后，与二氯甲烷/乙醚研磨，得到白色固体状的标题化合物(83mg，75%)；^{1}H NMR 谱(DMSO-d6+CD3COOD, 500 MHz)存在 2 种旋光异构体(约 50/50)

2.29 (s, 3H), 2.58 (bs, 2H), 3.11 (dd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.87 (bs, 1H), 4.12 (bs, 1H), 4.28 (bs, 1H), 4.99 (dd, 1H), 6.15 (bs, 0.5H), 6.31 (bs, 0.5H), 7.21 (dd, 1H), 7.27-7.46 (m, 6H), 7.76 (d, 1H), 8.61 (s, 1H);

质谱$(M+H)^+$=556。

实施例 8

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-[1'-(喹啉-4-基羰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-L-丙氨酸



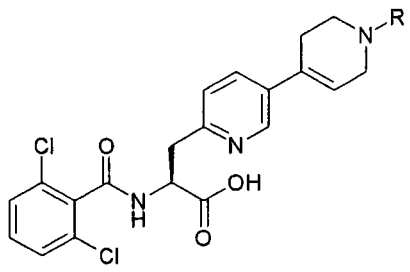
往 3-(5-[1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯(83mg，0.19mmol)在 DMF(2ml)中的溶液中加入 DIEA(51μl，0.29mmol)、4-喹啉甲酸(33mg，0.19mmol)和 TBTU(74mg，0.23mmol)。在室温下将该溶液搅拌 4 小时。加入 2N LiOH 溶液(210μl，0.42mmol)。在搅拌过夜后，将粗制混合物过滤并经反相层析纯化(用含碳酸铵的水溶液(4g/l)/乙腈梯度洗脱)。在蒸发后，与二氯甲烷/乙醚研磨，得到白色固体状的标题化合物(33mg，61%)；^{1}H NMR 谱(DMSO-d6 + CD3COOD, 500 MHz):存在两种旋光异构体(约 50/50)

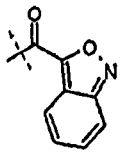
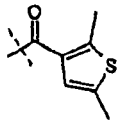
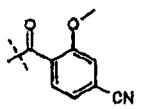
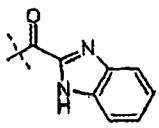
2.35 (bs, 1H), 2.71 (bs, 1H), 3.09 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 3.37 (bs, 1H), 3.67-4.60 (bs, 4H), 4.96 (dd, 1H), 6.04 (bs, 0.5H), 6.39 (bs, 0.5H), 7.29 (d, 1H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.62-7.89 (m, 4H), 8.10-8.17 (m, 1H), 8.56-8.62 (m, 1H), 8.97-9.03 (m, 1H);

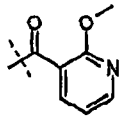
质谱$(M+H)^+$=575。

通过 3-(5-[1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯与合适的酸偶合来重复上述反应。从而得到下表 4 中所述实施例:

表 4

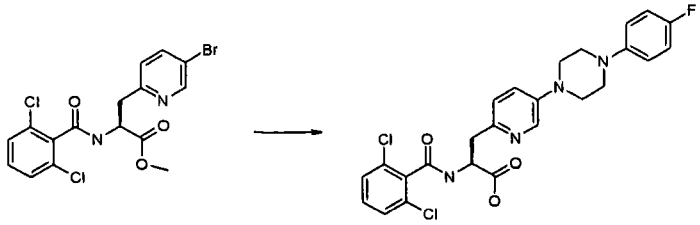


实施例	R	名称	离子质量 $(M+H)^+$	NMR 数据 (500 MHz, DMSO-d6 + CD3COOD) 存在 2 种旋转异构体 (约 50/50)
8.1		3-[1'-(2,1-苯并异噁唑-3-基羰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸	565	2.63-2.77 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.95-4.02 (m, 2H), 4.41 (bs, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.84 (dd, 1H), 6.25 (bs, 0.5H), 6.35 (bs, 0.5H), 7.72 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.50 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.64 (bs, 1H)
8.2		N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{1'-[(2,5-二甲基-3-噻吩基)羰基]-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基}-L-丙氨酸	558	2.34 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.34-4.35 (m, 6H), 5.00 (dd, 1H), 6.19 (bs, 0.5H), 6.31 (bs, 0.5H) 6.69 (bs, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 8.62 (d, 1H)
8.3		3-[1'-(4-氰基-2-甲氧基苯甲酰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸	579	2.47 (bs, 1H), 2.58 (bs, 1H), 3.12 (dd, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.45-4.05 (m, 3H), 3.86 (s, 1.5H), 3.89 (s, 1.5H), 4.32 (bs, 1H), 5.01 (dd, 1H), 6.11 (bs, 0.5H), 6.30 (bs, 0.5H), 7.27-7.52 (m, 6H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 8.61 (bs, 1H)
8.4		3-[1'-(1H-苯并咪唑-2-基羰基)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶-6-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸	564	2.64 (bs, 1H), 2.72 (bs, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.40 (bs, 1H), 4.63-4.71 (m, 1H), 4.96-5.03 (m, 1H), 5.16 (bs, 1H), 6.35 (bs, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.34-7.44 (ms, 3H), 7.67 (bs, 2H), 7.77-7.83(m, 1H), 8.63-8.68 (m, 1H)

实施例	R	名称	离子质量 $(M+H)^+$	NMR 数据 (500 MHz, DMSO-d6 + CD3COOD) 存在 2 种旋转异构体 (约 50/50)
8.5		N-(2,6-dichlorobenzoyl)-3-{1'-[(2-methoxypyridin-3-yl)carbonyl]-1',2',3',6'-tetrahydro-3,4'-bipyridin-6-yl}-L-alanine	555	2.49 (部分被 DMSO-d5 屏蔽,1H), 2.57 (bs, 1H), 3.09 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 3.48-4.17 (m, 3H), 3.89 (s, 1.5H), 3.92 (s, 1.5H), 4.30 (bs, 1H), 4.92-4.99 (m, 1H), 6.12 (bs, 0.5H), 6.31 (bs, 0.5H), 7.01-7.12 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.68-7.78 (m, 2H), 8.24 (8.29 (m, 1H), 8.58-8.62 (m, 1H)

实施例 9

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-{5-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}-L-丙氨酸

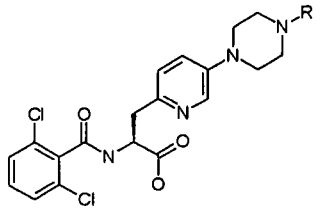


在氩气气氛下，往 3-(5-溴吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯(300mg，0.69mmol)在甲苯(2.5ml)中的溶液中加入双(二亚苄基丙酮)合钯(0)(81mg，0.14mmol)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)呫吨（xantene）(81mg，0.14mmol)、碳酸铯(452mg，1.39mmol)和 1-(4-氟苯基)-哌嗪(150mg，0.83mmol)。在 120℃下，将该反应混合物加热 8 小时，随后在乙酸乙酯和水间分配。在蒸发后，残余物经快速层析纯化(用甲醇(0-3%)/DCM 梯度洗脱)得到泡沫状物，将其重新溶解在乙腈(2ml)中。往该溶液中加入 H_2O(0.2ml)和 LiOH(25mg，0.6mmol)。在室温下，将该混合物搅拌 2 小时。随后将该反应混合物浓缩并经反相层析纯化(用含碳酸铵的水溶液(4g/l)/乙腈梯度洗脱)。在蒸发后，得到白色固体状的标题化合物(30mg，10%)；NMR 谱(DMSO-d6)

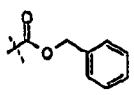
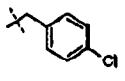
2.99 (dd, 1H), 3.18(dd, 1H), 3.20-3.25 (m, 4H), 3.25-3.31 (m, 4H), 4.73 (ddd, 1H), 7.00-7.11 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.33-7.44 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).

通过3-(5-溴吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯与合适取代的哌嗪偶合来重复上述反应。从而得到下表5中所述实施例:

表5



实施例	R	名称	离子质量 $(M+H)^+$	NMR数据 (400 MHz, DMSO-d_6)
9.1		3-[5-(4-环戊基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸	490	1.30-1.42 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 2H), 2.52 (bs partially hidden by DMSOd6, 1H), 2.53-2.59 (m, 4H), 2.96 (dd, 1H), 3.10-3.15 (m, 4H), 3.16 (dd, 1H), 4.67-4.81 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.32-7.47 (m, 3H), 8.18 (d, 1H), 8.77 (bs, 1H)

9.2		3-(5-{4-[(苄氧基)羰基]哌嗪-1-基}吡啶-2-基)-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸		2.98 (dd, 1H), 3.08-3.15 (m, 4H), 3.17 (dd, 1H), 3.50-3.61 (m, 4H), 4.60-4.68 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.29-7.44 (m, 8H), 8.19 (d, 1H), 8.53 (bs, 1H).
9.3		3-{5-[4-(4-氯苄基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}-N-(2,6-二氯苯甲酰基)-L-丙氨酸	548	2.97 (dd, 1H), 3.09-3.17 (m, 4H), 3.16 (dd, 1H), 3.33 (bs hidden by H2O, 4H), 3.52 (s, 2H), 4.71-4.81 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.33-7.45 (m, 7H), 8.18 (d, 1H), 8.77 (bs, 1H)