

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480019205.9

[51] Int. Cl.

C07C 307/06 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 295/26 (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年11月11日

[11] 授权公告号 CN 100558701C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/16 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 333/00 (2006.01)

C07D 221/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.5.3

[21] 申请号 200480019205.9

[30] 优先权

[32] 2003.5.5 [33] ES [31] P200301004

[86] 国际申请 PCT/EP2004/004670 2004.5.3

[87] 国际公布 WO2004/099126 英 2004.11.18

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.5

[73] 专利权人 奥米罗普罗德思法玛有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 J·M·希门斯马约尔加

L·比达尔伊斯珀特 G·瓦伦洛

[56] 参考文献

WO02057242A2 2002.7.25

WO0214272A1 2002.2.21

WO9964390A1 1999.12.16

WO0222563A1 2002.3.21

WO0132610A1 2001.5.10

审查员 周元

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 柳春琦

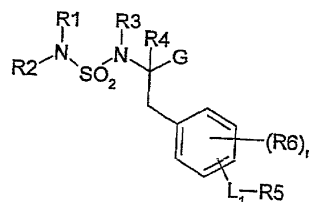
权利要求书 13 页 说明书 57 页

[54] 发明名称

作为整联蛋白 $\alpha 4$ 拮抗剂的 N-(2-苯基乙基)磺酰胺衍生物

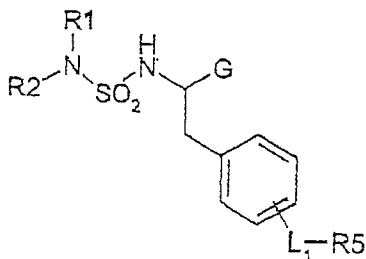
[57] 摘要

描述了作为整联蛋白 $\alpha 4$ -拮抗剂的式(I)化合物: 其中各种符号如所定义的, 及其盐。



(I)

1、一种式(I)化合物:



其中

- G 是 COOH 基以及 COOH 基和醇通过酯化得到的任何基团;
- R1 和 R2 独立地选自氢原子、直链或支链 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 杂环基烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳基烷基、含有至少一个选自氮、氧和硫原子的杂原子的 5-到 14-元杂芳基烷基;

或者 R1 和 R2 和它们所连的氮原子一起形成 5-到 8-元单环杂环体系, 其中所述环体系包含 1 到 4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且是未取代的或被一个或多个 C₁₋₄ 烷基取代;

其中所述芳基是未取代的或者被 1 到 4 个取代基取代, 所述取代基相同或不同, 并且独立地选自甲氧基和苯基磺酰基;

- R5 选自 6-到 14-元单环或多环芳基和含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-到 14-元单环或多环杂芳基;

其中所述芳基和杂芳基是未取代的或者被 1 到 4 个卤素原子取代;

- L1 是选自-NH-、-O-和-NHCO-的基团;

或其任何可药用盐。

2、根据权利要求 1 的化合物, 其中 R5-L1-选自苯甲酰胺基、异烟酰胺基、2,6-二氮杂萘-1-基氨基、2,7-二氮杂萘-1-基氨基、2,6-二氮杂萘-1-基氧基和 2,7-二氮杂萘-1-基氧基, 其中所述基团是未取代的或被 1 到 4 个卤素原子取代的。

3、根据前述权利要求任何一项的化合物，其为下列之一：

- (2S)-2-[[叔丁基氨基]磺酰基]氨基}-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-2-(N-苄基氨基磺酰基)-3-[4-(2,6-二氯苯甲酰氨基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-(N-苄基氨基磺酰基)-3-[4-(2,6-二氯苯甲酰氨基)苯基]丙酸
- (2S)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}-2-[[二甲基氨基]磺酰基]氨基}丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}-2-[[二甲基氨基]磺酰基]氨基}丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二甲基氨基]磺酰基]氨基}丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二甲基氨基]磺酰基]氨基}丙酸
- (2S)-3-(4-{[1-(2,6-二氯苯基)甲酰氧基]氨基}苯基)-2-(哌啶-1-磺酰氨基)丙酸甲酯
- (2S)-3-(4-{[1-(2,6-二氯苯基)甲酰氧基]氨基}苯基)-2-(哌啶-1-磺酰氨基)丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二异丁基氨基]磺酰基]氨基}丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二异丁基氨基]磺酰基]氨基}丙酸
- (2S)-2-([苄基(乙基)氨基]磺酰基)氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-[[苄基乙基氨基]磺酰基]氨基}-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二丁基氨基]磺酰基]氨基}丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二丁基氨基]磺酰基]氨基}

基}丙酸

- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]异丁基氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]异丁基氨基]磺酰基}氨基)丙酸
- (2S)-2-({[双(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-({[双(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[甲基(2-吡啶-2-基乙基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[甲基(2-吡啶-2-基乙基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸
- (2S)-2-({[环己基甲基氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-({[环己基甲基氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[(3-甲基丁基)(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[(3-甲基丁基)(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(哌啶-1-基磺酰基)氨基]丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(哌啶-1-基磺酰基)氨基]丙酸
- (2S)-2-[(氮杂环庚烷-1-基磺酰基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-[(氮杂环庚烷-1-基磺酰基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(吗啉-4-基磺酰基)氨基]丙酸甲酯

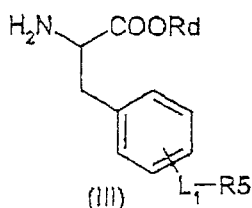
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(吗啉-4-基磺酰基)氨基]丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(硫代吗啉-4-基磺酰基)氨基]丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(硫代吗啉-4-基磺酰基)氨基]丙酸
- (2S)-2-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸
- (2S)-2-[[[(二异丁基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-[[[(二异丁基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸
- (2S)-2-[[[(二异丁基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-[[[(二异丁基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸
- (2S)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}-2-[[[(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基]丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}-2-[[[(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基]丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[[(二异丙基氨基)磺酰基]氨基]丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[[(二异丙基氨基)磺酰基]氨基]丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[[(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基]丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[[(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基]丙酸
- (2S)-2-[[[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯

- (2S)-2-{[(二甲基氨基)磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸
- (2S)-2-{[(二异丙基氨基)磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-{[(二异丙基氨基)磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸
- (2S)-2-({[环己基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-({[环己基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸
- (2S)-2-{[(二异丙基氨基)磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-{[(二异丙基氨基)磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸
- (2S)-2-{[(二异丙基氨基)磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-{[(二异丙基氨基)磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸
- (2S)-2-{[(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-{[(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸
- (2S)-2-{[(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-{[(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸
- (2S)-2-({[苄基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-({[苄基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸

- (2S)-2-({[苄基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-({[苄基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-2-({[异丙基(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-({[异丙基(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-2-({[异丙基(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-({[异丙基(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-3-{4-[(2,6-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[异丁基[(1S)-1-苯基乙基]氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(2,6-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[异丁基[(1S)-1-苯基乙基]氨基]磺酰基}氨基)丙酸
- (2S)-2-({[环戊基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-({[环戊基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[异丁基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[异丁基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸
- (2S)-2-({[环己基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-({[环己基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[异丁基[(1R)-1-苯基乙基]氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯

- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[[(异丁基[(1R)-1-苯基乙基]氨基]磺酰基)氨基]丙酸
- (2S)-2-([甲基(苯基)氨基]磺酰基)氨基)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-([甲基(苯基)氨基]磺酰基)氨基)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-([2-(苯磺酰基)苯基]氨基)磺酰基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-([2-(苯磺酰基)苯基]氨基)磺酰基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸。

4、一种制造如权利要求 1 定义的式 I 化合物的方法，该方法包括将式 (III) 的胺：



其中 R5 和 L1 如权利要求 1 所定义，

Rd 是烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、环烯基、环烯基烷基、环烯基烯基、环烯基炔基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环基炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基或杂芳基炔基；

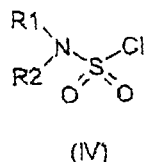
其中所述烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基是未取代的或者被 1 到 4 个取代基取代，所述取代基可以相同也可以不同，并且独立地选自 Re；

Re 选自烷基、-OH、-ORc、-NO₂、卤素、-S(O)Rc、-S(O)₂Rc、-SRc、-S(O)₂ORc、-S(O)NRcRc、-S(O)₂NRcRc、-NRcRc、-O(CRcRc)_mNRcRc、-C(O)Rc、-CO₂Rc、-CO₂(CRcRc)_mCONRcRc、-OC(O)Rc、-CN、-C(O)NRcRc、-NRcC(O)Rc、-OC(O)NRcRc、-NRcC(O)ORc、

-NRcC(O)NRcRc、-CRc(N-ORc)、-CFH₂、-CF₂H、-Ra 或-CF₃；其中如果存在两个或多个 R_c 基团，它们可以相同也可以不同；

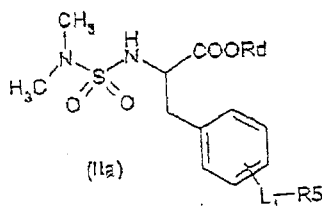
R_c 是氢原子或含有 1 到 4 个碳原子的烷基；

和相应的式(IV)的氨磺酰氯反应：



其中 R₁ 和 R₂ 如权利要求 1 中所定义。

5、一种制造如权利要求 1 定义的式 I 化合物的方法，该方法包括将式 (IIa) 的胺：



其中 R₅ 和 L₁ 如权利要求 1 所定义，

R_d 是烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、环烯基、环烯基烷基、环烯基烯基、环烯基炔基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环基炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基或杂芳基炔基；

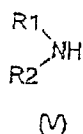
其中所述烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基是未取代的或者被 1 到 4 个取代基取代，所述取代基可以相同也可以不同，并且独立地选自 R_e；

R_e 选自烷基、-OH、-ORc、-NO₂、卤素、-S(O)Rc、-S(O)₂Rc、-SRc、-S(O)₂ORc、-S(O)NRcRc、-S(O)₂NRcRc、-NRcRc、-O(CRcRc)_mNRcRc、

-C(O)Rc、-CO₂Rc、-CO₂(CRcRc)_mCONRcRc、-OC(O)Rc、-CN、
-C(O)NRcRc、-NRcC(O)Rc、-OC(O)NRcRc、-NRcC(O)ORc、
-NRcC(O)NRcRc、-CRc(N-ORc)、-CFH₂、-CF₂H、-Ra 或 -CF₃；其中如
果存在两个或多个 Rc 基团，它们可以相同也可以不同；

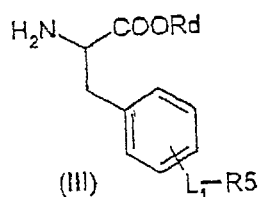
Rc 是氢原子或含有 1 到 4 个碳原子的烷基；

和式(V)的胺反应：



其中 R1 和 R2 如权利要求 1 中所定义。

6、一种制造如权利要求 1 定义的式 I 化合物的方法，该方法包括将式 (III) 的胺：



其中 R5 和 L1 如权利要求 1 所定义，

Rd 是烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、环烯基、环烯基烷基、环烯基烯基、环烯基炔基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环基炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基或杂芳基炔基；

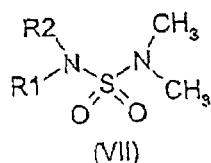
其中所述烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基是未取代的或者被 1 到 4 个取代基取代，所述取代基可以相同也可以不同，并且独立地选自 Re；

Re 选自烷基、-OH、-ORc、-NO₂、卤素、-S(O)Rc、-S(O)₂Rc、-SRc、
-S(O)₂ORc、-S(O)NRcRc、-S(O)₂NRcRc、-NRcRc、-O(CRcRc)_mNRcRc、
-C(O)Rc、-CO₂Rc、-CO₂(CRcRc)_mCONRcRc、-OC(O)Rc、-CN、
-C(O)NRcRc、-NRcC(O)Rc、-OC(O)NRcRc、-NRcC(O)ORc、

-NR_cC(O)NR_cR_c、-CR_c(N-OR_c)、-CFH₂、-CF₂H、-Ra 或 -CF₃；其中如果存在两个或多个 R_c 基团，它们可以相同也可以不同；

R_c 是氢原子或含有 1 到 4 个碳原子的烷基；

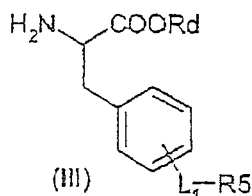
和式(VII)的磺酰胺反应：



其中 R1 和 R2 如权利要求 1 中所定义。

7、一种制造如权利要求 1 定义的式 I 化合物的方法，该方法包括以下步骤：

(a)将式(III)的胺：



其中 R5 和 L1 如权利要求 1 所定义，

R_d 是烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、环烯基、环烯基烷基、环烯基烯基、环烯基炔基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环基炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基或杂芳基炔基；

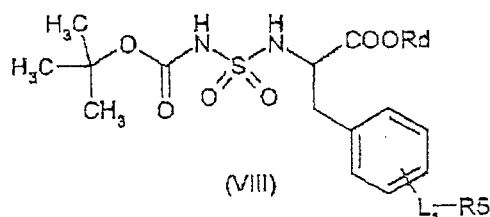
其中所述烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基是未取代的或者被 1 到 4 个取代基取代，所述取代基可以相同也可以不同，并且独立地选自 R_e；

R_e 选自烷基、-OH、-OR_c、-NO₂、卤素、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-SR_c、

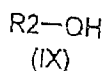
-S(O)₂ORc、-S(O)NRcRc、-S(O)₂NRcRc、-NRcRc、-O(CRcRc)_mNRcRc、
-C(O)Rc、-CO₂Rc、-CO₂(CRcRc)_mCONRcRc、-OC(O)Rc、-CN、
-C(O)NRcRc、-NRcC(O)Rc、-OC(O)NRcRc、-NRcC(O)ORc、
-NRcC(O)NRcRc、-CRc(N-ORc)、-CFH₂、-CF₂H、-Ra 或 -CF₃；其中如
果存在两个或多个 Rc 基团，它们可以相同也可以不同；

Rc 是氢原子或含有 1 到 4 个碳原子的烷基；

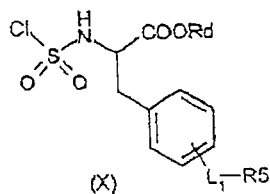
和叔丁醇和氯磺酰基异氰酸酯反应，得到式(VIII)的磺酰胺；和



(b)将式(VIII)的磺酰胺和式(IX)的醇反应，



8、一种制造如权利要求 1 定义的式 I 化合物的方法，该方法包括将式 (X)的胺：



其中 R5 和 L1 如权利要求 1 中所定义，

Rd 是烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、环烯基、环烯基烷基、环烯基烯基、环烯基炔基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环基炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基或杂芳基炔基；

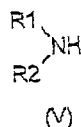
其中所述烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳

基是未取代的或者被 1 到 4 个取代基取代, 所述取代基可以相同也可以不同, 并且独立地选自 Re;

Re 选自烷基、-OH、-ORc、-NO₂、卤素、-S(O)Rc、-S(O)₂Rc、-SRc、-S(O)₂ORc、-S(O)NRcRc、-S(O)₂NRcRc、-NRcRc、-O(CRcRc)_mNRcRc、-C(O)Rc、-CO₂Rc、-CO₂(CRcRc)_mCONRcRc、-OC(O)Rc、-CN、-C(O)NRcRc、-NRcC(O)Rc、-OC(O)NRcRc、-NRcC(O)ORc、-NRcC(O)NRcRc、-CRc(N-ORc)、-CFH₂、-CF₂H、-Ra 或 -CF₃; 其中如果存在两个或多个 Rc 基团, 它们可以相同也可以不同;

Rc 是氢原子或含有 1 到 4 个碳原子的烷基;

和式(V)的胺反应:



其中 R1 和 R2 如权利要求 1 中所定义。

9、如权利要求 1 定义的式 I 化合物或其可药用盐在制造药物中的用途, 所述药物用于治疗易于通过抑制或防止由 $\alpha 4\beta 1$ 和/或 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白介导的细胞粘着过程而得以改善的病理状况。

10、根据权利要求 9 的用途, 其中所述药物用于预防或治疗易于通过 $\alpha 4\beta 1$ 和/或 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白拮抗作用而得以改善的免疫或炎性疾病。

11、根据权利要求 9 或 10 的用途, 其中所述药物用于预防或治疗选自下组的病理状况或疾病: 多发性硬化、哮喘、变应性鼻炎、变应性结膜炎、炎性肺病、类风湿性关节炎、多皮肌炎、脓毒性关节炎、I 型糖尿病、器官移植后排斥、再狭窄、自体骨髓移植后排斥、病毒感染的炎性后遗症、特应性皮炎、心肌炎、选自溃疡性结肠炎和局限性回肠炎的炎性肠疾病、接触性皮肤过敏、牛皮癣、瘤转移、动脉粥样硬化或脑缺血。

12、一种药物组合物，其包含有效量的如权利要求 1 到 3 任何一项定义的化合物，或其可药用盐，以及可药用载体。

作为整联蛋白 $\alpha 4$ 拮抗剂的 N-(2-苯基乙基)磺酰胺衍生物

本发明涉及新型的可用于治疗的 N-(2-苯基乙基)磺酰胺衍生物，它们的制备方法和含有它们的药物组合物。这些化合物是 $\alpha 4$ 整联蛋白， $\alpha 4\beta 1$ 整联蛋白(VLA-4, “Very Late Antigen-4” 或 CD49d/CD29)和/或 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白(LPAM-1 和 $\alpha 4\beta p$)的拮抗剂，从而阻滞 $\alpha 4\beta 1$ 和其各种配体的结合，例如和 VCAM-1、骨桥蛋白和纤连蛋白的结合，和/或 $\alpha 4\beta 7$ 和其各种配体的结合，例如和 MadCAM-1、VCAM-1 和纤连蛋白的结合。

通过本发明化合物抑制细胞(例如白细胞)粘着、激活、迁移、增殖和分化的这种作用机理，其可用于治疗、预防和抑制免疫或炎性失调以及由 $\alpha 4\beta 1$ 和/或 $\alpha 4\beta 7$ 结合和/或由细胞粘着和激活介导的其它疾病，例如多发性硬化、哮喘、变应性鼻炎、变应性结膜炎、炎性肺病、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、I 型糖尿病、器官移植后排斥、再狭窄、自体骨髓移植后排斥、病毒感染的炎性后遗症、特应性皮炎、心肌炎、包括溃疡性结肠炎和局限性回肠炎的炎性肠疾病、某些类型的毒性和免疫-基肾炎、接触性皮肤过敏、牛皮癣、瘤转移、动脉粥样硬化和脑缺血。

本发明还涉及含有这样的化合物的组合物，它们的制备方法，以及使用这样的化合物的治疗方法。根据本发明的一个方面，我们提供特殊的一组化合物，这些化合物是 $\alpha 4\beta 1$ 和/或 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白和它们的配体结合的有效抑制剂。

许多生理过程需要细胞和其它细胞和/或胞外基质紧密接触。这样的粘着事件可能是细胞激活、迁移、增殖和分化所需要的。细胞-细胞和细胞-基质相互作用是通过几个细胞粘着分子(CAMs)家族介导的，包括选择蛋白、整联蛋白、钙粘着蛋白和免疫球蛋白超家族。CAMs 在正常和病理生理过程中均是必需的。因此，在某些疾病状态下，在不妨碍正常细胞功能的情况下，以特定的和相关的 CAMs 为靶对象，是抑制细胞-细胞和细胞-基质相互作用的有效并且安全的治疗药所必需的。据信在调节免

疫和炎性响应中有特别重要作用的一个粘着分子家族是整联蛋白家族。

整联蛋白家族由结构和功能相关的糖蛋白构成, 这些糖蛋白由 α 和 β 杂二聚体组成, 各种组合的 α 和 β 杂二聚体是在几乎每种哺乳动物细胞类型中均发现的横跨膜受体分子。(相关综述参见: E. C. Butcher, *Cell*, 67, 1033(1991); T. A. Springer, *Cell*, 76, 301(1994); D. Cox 等, "The Pharmacology of Integrins", *Medicinal Research Rev.*, 14, 195(1995)和 V. W. Engleman 等, "Cell Adhesion Integrins as Pharmaceutical Targets" in *Ann. Repts. In Medicinal Chemistry*, Vol. 31, J. A. Bristol 编辑; Acad. Press, NY, 1996, 191 页)。已经确定了至少 14 种不同的整联蛋白 α 链和 8 种不同的整联蛋白 β 链 (A. Sonnenberg, *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 184, 7,(1993))。尽管琐碎的命名法在这个领域中是普遍的, 但是该家族成员的典型命名是根据它们的杂二聚体组成而定的。因此, 称作 $\alpha 4\beta 1$ 的整联蛋白由和整联蛋白 $\beta 1$ 链相连的整联蛋白 $\alpha 4$ 链组成, 而称作 $\alpha 4\beta 7$ 的整联蛋白由和整联蛋白 $\beta 7$ 链相连的整联蛋白 $\alpha 4$ 链组成。不是所有可能的整联蛋白 α 和 β 链的配对都已经在实际中发现, 基于已经识别的配对对整联蛋白家族进行了细分(A. Sonnenberg, 同前; S. A. Mousa 等, *Drugs Discovery Today*, 2, 187(1997))。

一类感兴趣的特殊的整联蛋白亚类包括能够和两种不同 β 链, $\beta 1$ 和 $\beta 7$, 配对的 $\alpha 4$ 链。 $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4, "very late antigen-4"; 或 CD49d/CD29)是除血小板外, 在所有白细胞中, 包括树突细胞和类巨噬细胞, 表达的整联蛋白, 这种整联蛋白是这些细胞类型的细胞-细胞和细胞-基质相互作用的关键媒介物(参见 M. E. "VLA Proteins in the Integrin Family: Structures, Functions, and their Role on Leukocytes." *Ann. Rev. Immunol.*, 8, 365(1990))。 $\alpha 4\beta 1$ 的配体包括脉管细胞粘附分子-1(VCAM-1), 纤连蛋白(FN)的 CS-1 结构域和骨桥蛋白。VCAM-1 是 Ig 超家族的一员, 在体内炎症位点处的内皮细胞中表达。(参见 R. Lobb 等, "Vascular Cell Adhesion Molecule-1", *Cellular and Molecular Mechanisms of Inflammation*, C. G. Cochrane 和 M. A. Gimbrone 编辑; Acad. Press, San Diego, 1993, 151 页)。VCAM-1 是脉管内皮细胞响应促炎细胞因子(cytokynes)而产生的(参见 A. J. H. Gearing 和 W. Newman, "Circulating adhesion molecules in disease.",

Immunol. Today, 14,506(1993))。CS-1 结构域是 25 个氨基酸的序列, 是通过在纤连蛋白区域内选择性剪接而产生的(相关综述参见 R. O. Hynes "Fibronectins", Springer-Verlag, NY, 1990)。已经有人提出了 $\alpha 4\beta 1$ /CS-1 相互作用在炎症状态下的作用(参见 M. J. Elices, "The integrin $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) as a therapeutic target", Cell Adhesion and Human disease, Ciba Found. Symp., John Wiley & Sons, NY, 1995, 79 页)。骨桥蛋白是由许多细胞类型表达的, 包括破骨细胞、成骨细胞、巨噬细胞、活化 T-细胞、平滑肌细胞和上皮细胞 (C. M. Giachelli 等, "Molecular and cellular biology of osteopontin: Potential role in cardiovascular disease", Trends Card. Med., 5, 88(1995))。

$\alpha 4\beta 7$ (也称作 LPAM-1 和 $\alpha 4\beta p$)是在白细胞中表达的整联蛋白, 是胃肠道中白细胞通行和导航的关键媒介物(参见 C. M. Parker 等, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 89, 1924(1992))。 $\alpha 4\beta 7$ 的配体包括粘膜寻址细胞粘着分子-1(MadCAM-1), 以及 $\alpha 4\beta 7$ 活化后, VCAM-1 和纤连蛋白(Fn)。MadCAM-1 是 Ig 超家族的一员, 在体内表达在小肠和大肠的肠-相关粘膜组织的内皮细胞中("淋巴集结")和泌乳乳腺中(参见 M. J. Briskin 等, Nature, 363,461(1993); A. Hammann 等, J. Immunol., 152, 3282(1994))。MadCAM-1 在体外可以由促炎刺激诱导(参见 E. E. Sikarosky 等, J. Immunol., 151, 5239(1993))。MadCAM-1 在淋巴细胞外渗位点选择性表达, 并且特异性地结合到整联蛋白 $\alpha 4\beta 7$ 上。

在几种炎症动物模型和人体试验中已经证实, 抑制 $\alpha 4\beta 1$ 和/或 $\alpha 4\beta 7$ 和它们的配体之间的相互作用的抗- $\alpha 4$ 抗体中和或阻滞多肽对预防和治疗都是有效的(X.-D. Yang 等, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 90, 10494(1993), P. L. Chisholm 等, Eur. J. Immunol., 23, 682(1993), T. A. Yednock 等, Nature, 356, 63(1992), R. R. Lobb 等, J. Clin. Invest., 94, 1722(1994), J. Relton, Drug News Perspect., 14, 346(2001), N. Turbidity 等, Neurology, 53,466(1999))。这样的抗体的主要作用机理看来似乎是抑制淋巴细胞和单核细胞与细胞外基质和脉管内皮组分相关的 CAMs 的相互作用, 从而限制白细胞迁移到脉管外的损伤或炎症位点, 和/或限制启动和/或激活白细胞。

由于发现了它们在炎症病理生理学介导中的关键作用, $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$

作为药物设计的靶对象受到了相当的关注。在确认进一步开发的有效和选择性的候选物中已经取得了重要进展, 强烈显出 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$ 应当是易处理的的小分子靶目标(S. P. Adams 等, "Inhibitors of Integrin Alpha 4 Beta 1(VLA-4)" in Ann. Repts. In Medicinal Chemistry, 34 卷, W. K. Hagmann 编辑; Acad. Press, NY, 1999, 179 页)。

仍然需要具有改善的药代动力学和药效学性质的, 例如具有口服生物利用度和显著的持续作用时间的 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$ -依赖性细胞粘着的低分子量特异性抑制剂。这样的化合物将可用于治疗、预防或抑制由 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$ 结合和细胞粘着和激活介导的各种病理。

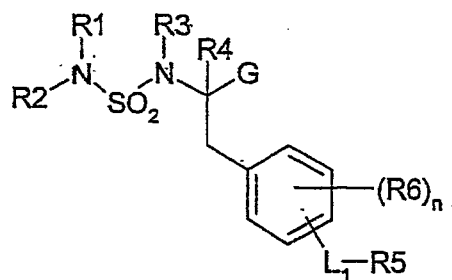
具有相关结构的化合物已经被描述为金属蛋白酶抑制剂。

PCT 专利申请号 WO 00/67746、WO 00/51974、WO 00/43415、WO 00/73260、WO 98/58902、WO98/04247、WO 99/26921、WO 98/53818 和 WO 00/71572 公开了抑制 $\alpha 4\beta 1$ 和/或 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白和它们的受体结合的化合物以及它们在治疗或预防由 $\alpha 4\beta 1$ 和/或 $\alpha 4\beta 7$ 结合和/或由细胞粘着和激活介导的疾病中的用途, 所述疾病如多发性硬化、哮喘、变应性鼻炎、变应性结膜炎、炎性肺病、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、I 型糖尿病、器官移植后排斥、再狭窄、自体骨髓移植后排斥、病毒感染的炎性后遗症、特应性皮炎、心肌炎、包括溃疡性结肠炎和局限性回肠炎的炎性肠疾病、某些类型的毒性和免疫-基肾炎、接触性皮肤过敏、牛皮癣、瘤转移、动脉粥样硬化和脑缺血。

我们现在发现一个新型系列的 N-(2-苯基乙基)磺酰胺衍生物是 $\alpha 4$ 整联蛋白、 $\alpha 4\beta 1$ 整联蛋白和/或 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白的有效和选择性拮抗剂, 因此可用于治疗或预防这些病理状态、疾病和紊乱。

本发明的化合物还可以和已知的在治疗这些疾病中有效的其它药物组合使用。例如, 由于这些化合物具有对 $\alpha 4\beta 1$ 整联蛋白拮抗剂的补偿作用机理, 它们可以和类维生素 A、维生素 D 类似物、类固醇、PUVA/UVB、环孢素、氨甲喋呤、抗-TNF- α 或磷酸二酯酶 4 抑制剂在牛皮癣治疗中组合使用。

本发明提供式 I 化合物:



式 I

其中

- G 是 COOH 基或四唑基；
- R1 和 R2 独立地选自氢原子和烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、环烯基、环烯基烷基、环烯基烯基、环烯基炔基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环基炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基或杂芳基炔基；

或者 R1 和 R2 和它们所连的氮原子一起形成 3-到 14-元单环或多环杂环体系，或者 5-到 14-元杂芳基，其中所述基团包含 1 到 5 个选自氮、氧和硫的杂原子；

其中所述烷基、链烯基和炔基或者部分是未取代的或者被 1 到 4 个取代基取代的，取代基可以相同也可以不同，并且独立地选自 Ra；

并且其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基或部分未取代的或者被 1 到 4 个取代基取代的，取代基可以相同也可以不同，并且独立地选自 Rb；

- R3 和 R4 独立地选自氢原子和含有 1 到 6 个碳原子的烷基；
- R5 选自 6-到 14-元单环或多环芳基和含有 1 到 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-到 14-元单环或多环杂芳基；
其中所述芳基和杂芳基或部分未取代的或者被 1 到 4 个取代基取代的，取代基可以相同也可以不同，并且独立地选自 Rb；
- R6 选自 -OH、-ORc、-NO₂、卤素、-S(O)Rc、-S(O)₂Rc、-SRc、-S(O)₂ORc、-S(O)NRcRc、-S(O)₂NRcRc、-NRcRc、-O(CRcRc)_mNRcRc、-C(O)Rc、

-CO₂Rc、-CO₂(CRcRc)_mCONRcRc、-OC(O)Rc、-CN、-C(O)NRcRc、-NRcC(O)Rc、-OC(O)NRcRc、-NRcC(O)ORc、-NRcC(O)NRcRc、-CRc(N-ORc)、-CFH₂、-CF₂H、-Ra、-CF₃、烷基、链烯基和炔基；

- n 是 0 到 3 的整数；
- Ra 选自烷基、-OH、-ORc、-NO₂、卤素、-S(O)Rc、-S(O)₂Rc、-SRc、-S(O)₂ORc、S(O)NRcRc、-S(O)₂NRcRc、-NRcRc、-O(CRcRc)_mNRcRc、-C(O)Rc、-CO₂Rc、-CO₂(CRcRc)_mCONRcRc、-OC(O)Rc、-CN、-C(O)NRcRc、-NRcC(O)Rc、-OC(O)NRcRc、-NRcC(O)ORc、-NRcC(O)NRcRc、-CRc(N-ORc)、-CFH₂、-CF₂H、Ra 或 -CF₃；其中如果存在两个或多个 Rc 基团，则它们可以相同或不同；
- Rb 选自 -OH、-ORd、-NO₂、卤素、-S(O)Rd、-S(O)₂Rd、-SRd、-S(O)₂ORd、-S(O)NRdRd、-S(O)₂NRdRd、-NRdRd、-O(CRdRd)_mNRdRd、-C(O)Rd、-CO₂Rd、-CO₂(CRdRd)_mCONRdRd、-OC(O)Rd、-CN、-C(O)NRdRd、-NRdC(O)Rd、-OC(O)NRdRd、-NRdC(O)ORd、-NRdC(O)NRdRd、-CRd(N-ORd)、-CFH₂、-CF₂H、Ra、-CF₃、烷基、链烯基、C₂₋₄ 炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；其中所述烷基、链烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基或部分为未取代的或者被 1 到 4 个取代基取代，所述取代基可以相同也可以不同，并且独立地选自 Ra；
- L1 是一根直接键或者是选自 -N(Rc)-、-O-、-N(Rc)CO-、-CON(Rc)-、-O(CO)N(Rc)- 和 -N(Rc)(CO)O- 的基团；
- Rc 是氢原子或含有 1 到 4 个碳原子的烷基；
- Rd 是烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烯基、环烷基炔基、环烯基、环烯基烷基、环烯基烯基、环烯基炔基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环基炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基或杂芳基炔基；其中所述烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基是未取代的或者被 1 到 4 个取代基取代，所述取代基可以相同也可以不同，并且独立地选自 Re；
- Re 选自烷基、-OH、-ORc、-NO₂、卤素、-S(O)Rc、-S(O)₂Rc、-SRc、

-S(O)₂ORc、-S(O)NRcRc、-S(O)₂NRcRc、-NRcRc、-O(CRcRc)_mNRcRc、
-C(O)Rc、-CO₂Rc、-CO₂(CRcRc)_mCONRcRc、-OC(O)Rc、-CN、
-C(O)NRcRc、-NRcC(O)Rc、-OC(O)NRcRc、-NRcC(O)ORc、
-NRcC(O)NRcRc、-CRc(N-ORc)、-CFH₂、-CF₂H、-Ra 或-CF₃；其中如
果存在两个或多个 Rc 基团，它们可以相同也可以不同；

和其任何可药用盐，以及在G是羧基的情况下，该羧基和任何醇通过酯化得到的任何化合物及其任何可药用盐。

此外，本发明的目的是提供用于制备所述化合物的方法；含有有效量的所述化合物的药物组合物；该化合物在制造药物中的用途，所述药物用于治疗易于通过抑制 $\alpha 4\beta 1$ 和/或 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白和它们的受体的结合而改善的疾病；以及治疗易于通过抑制 $\alpha 4\beta 1$ 和/或 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白和它们的受体的结合而改善的疾病的方法，该方法包括将本发明的化合物向需要治疗的对象给药。

如此处使用的(或者单独使用，或者在诸如环烷基烷基、环烯基烷基、杂环基烷基、芳基烷基和杂芳基烷基的其它术语中使用)，术语烷基包含含有 1 到 20 个碳原子的，或者优选含有 1 到 12 个碳原子的任选取代的直链或支链基团。更优选的烷基是含有 1 到 8 个、优选 1 到 6 个且更优选 1 到 4 个碳原子的“低级烷基”。

其实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、异戊基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正己基或 1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基。

如此处使用的(或者单独使用，或者在诸如环烷基烯基、环烯基烯基、杂环基烯基、芳基烯基和杂芳基烯基的其它术语中使用)，术语链烯基包含含有 1 到 20 个碳原子的，或者优选 1 到 12 个碳原子的任选取代的直链或直链的单或多不饱和的基团。更优选的链烯基是含有 2 到 8、优选 2 到 6、更优选 2 到 4 个碳原子的“低级链烯基”。特别优选链烯基是单或双不饱和的。

其实例包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基, 1-丁烯基, 2-丁烯基, 3-丁烯基, 1-戊烯基, 2-戊烯基, 3-戊烯基和 4-戊烯基。

如此处使用的(或者单独使用, 或者在诸如环烷基炔基、环烯基炔基、杂环基炔基、芳基炔基和杂芳基炔基的其它术语中使用), 术语炔基包含含有 1 到 20 个碳原子的, 或者优选 1 到 12 个碳原子的任选取代的直链或直链的单或多不饱和的基团。更优选的炔基是含有 2 到 8、优选 2 到 6、更优选 2 到 4 个碳原子的“低级炔基”。特别优选炔基是单或双不饱和的。

其实例包括 1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基和 3-丁炔基。

如此处使用的(或者单独使用, 或者在诸如芳基烷基、芳基烯基和芳基炔基的其它术语中使用), 术语芳基典型地包含 C_6-C_{14} 单环或多环芳基, 例如苯基或萘基, 蒽基或菲基。苯基是由优选的。当芳基带有 2 个或多个取代基时, 取代基可以相同或不同。

如此处使用的术语杂芳基(或者单独使用, 或者在诸如杂芳基烷基、杂芳基烯基和杂芳基炔基的其它术语中使用)典型地包含 5-到 14-元环体系, 该体系包含至少一个杂芳族环并且含有至少一个选自 O、S 和 N 的杂原子。杂芳基可以是单环, 也可以是两个或多个稠合环, 其中至少一个环含有杂原子。

其实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基, 哒嗪基、呋喃基、噁二唑基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、苯并噻唑基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基、喹嗪基、噌啉基、三唑基、中氮茛基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、异吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、咪唑烷基、蝶啶基和吡唑基。

噁二唑基、噁唑基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、呋喃基、吡嗪基和嘧啶基是优选的。

当杂芳基带有 2 个或多个取代基时, 取代基可以相同, 也可以不同。

如此处使用的(或者单独使用, 或者在诸如环烷基烷基、环烷基烯基和环烷基炔基的其它术语中使用), 术语环烷基包含饱和碳环基, 并且除非另外规定, 环烷基典型地包含 3 到 7 个碳原子。

其实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。优选环丙

基、环戊基或环己基。当环烷基带有 2 个或多个取代基时，取代基可以相同也可以不同。

如此处使用的(或者单独使用，或者在诸如环烯基烷基、环烯基烯基和环烯基炔基的其它术语中使用)，术语环烯基包含部分不饱和的碳环基，并且除非另外规定，环烯基典型地含有 4 到 7 个碳原子。

其实例包括环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。优选环戊烯基或环己烯基。当环烯基带有 2 个或多个取代基时，取代基可以相同也可以不同。

如此处使用的(或者单独使用，或者在诸如杂环基烷基、杂环基烯基和杂环基炔基的其它术语中使用)，术语杂环基典型地包含非芳香族的饱和或不饱和的单环或多环的 C₃-C₁₄ 碳环体系，例如 5、6 或 7 元基，其中一个或多个，例如 1、2、3 或 4 个碳原子，优选 1 或 2 个碳原子被选自 N、O 和 S 的杂原子取代。饱和杂环基是优选的。杂环基可以是单环或者两个或多个稠合的环，其中至少一个环含有杂原子。当杂环基带有 2 个或多个取代基时，取代基可以相同也可以不同。

杂环基的实例包括哌啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯基、氮杂环庚烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、喹宁环基、三唑基、吡唑基、四唑基、cromanyl、isocromanyl、咪唑烷基、咪唑基、环氧乙烷基、azaridinyl、4,5-二氢-噁唑基和 3-氮杂-四氢呋喃基。当杂环基带有 2 个或多个取代基时，取代基可以相同也可以不同。

在本发明的一个实施方案中，G 是 COOH 基以及 COOH 基和醇通过酯化得到的任何化合物，优选为游离 COOH 基及其盐。

在本发明的另一实施方案中，R3 和 R4 是氢原子。

典型地，R1 和 R2 独立地选自氢原子和烷基、环烷基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基或部分为未取代的或取代的。

优选 R1 和 R2 和它们所连的氮原子一起形成任一 5-到 8-元单环杂环体系，其中所述环体系包含 1 到 4 个选自氮、氧和硫的杂原子，并且是未取代的或取代的。

在本发明的另一实施方案中，R5 选自 6-到 14-元单环或多环芳基和

含有 1 到 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-到 14-元单环或多环杂芳基，其中所述芳基和杂芳基或部分是被未取代的或取代的；优选所述芳基或杂芳基是未被取代的或者被一个或多个卤素原子取代。

在本发明的另一实施方案中，L1 是选自-NH-、-O-和-NHCO-的基团。

在本发明的再一实施方案中，R5-L1-选自苯甲酰胺、异烟酰胺、2,6-二氯杂萘-1-基氨基、2,7-二氯杂萘-1-基氨基、2,6-二氯杂萘-1-基氧基和 2,7-二氯杂萘-1-基氧基，其中所述基团是未被取代的或取代的。

在本发明的另一实施方案中，n 是零。

优选的式 I 化合物在 G 基的 α 位的碳原子具有 S-构型。

特别优选的式 I 化合物包括：

- (2S)-2-([(叔丁基氨基)磺酰基]氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-2-(N-苄基氨基磺酰基(sulfonil)氨基)-3-[4-(2,6-二氯苯甲酰氨基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-(N-苄基氨基磺酰基氨基)-3-[4-(2,6-二氯苯甲酰氨基)苯基]丙酸
- (2S)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}-2-([(二甲基氨基)磺酰基]氨基)丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}-2-([(二甲基氨基)磺酰基]氨基)丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-([(二甲基氨基)磺酰基]氨基)丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-([(二甲基氨基)磺酰基]氨基)丙酸
- (2S)-3-(4-{[1-(2,6-二氯苯基)甲酰氧基]氨基}苯基)-2-(哌啶-1-磺酰氨基)丙酸甲酯
- (2S)-3-(4-{[1-(2,6-二氯苯基)甲酰氧基]氨基}苯基)-2-(哌啶-1-磺酰氨基)丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-([(二异丁基氨基)磺酰基]氨基)丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-([(二异丁基氨基)磺酰基]氨基)丙酸

氨基}丙酸

- (2S)-2-({[苄基(乙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-{{[苄基乙基氨基]磺酰基}氨基}-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-{{[二丁基氨基]磺酰基}氨基}丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-{{[二丁基氨基]磺酰基}氨基}丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]异丁基氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]异丁基氨基]磺酰基}氨基)丙酸
- (2S)-2-({[双(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-({[双(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[甲基(2-吡啶-2-基乙基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[甲基(2-吡啶-2-基乙基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸
- (2S)-2-{{[环己基甲基氨基]磺酰基}氨基}-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-{{[环己基甲基氨基]磺酰基}氨基}-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[(3-甲基丁基)(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[(3-甲基丁基)(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(哌啶-1-基磺酰基)氨基]丙

酸甲酯

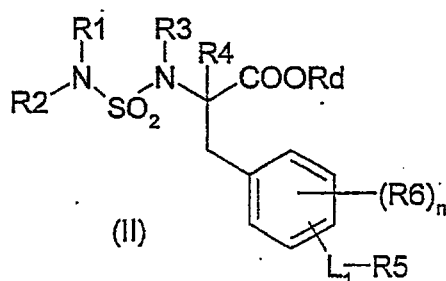
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(哌啶-1-基磺酰基)氨基]丙酸
- (2S)-2-[(氮杂环庚烷-1-基磺酰基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-[(氮杂环庚烷-1-基磺酰基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(吗啉-4-基磺酰基)氨基]丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(吗啉-4-基磺酰基)氨基]丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(硫代吗啉-4-基磺酰基)氨基]丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(硫代吗啉-4-基磺酰基)氨基]丙酸
- (2S)-2-[[二甲基氨基]磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-[[二甲基氨基]磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸
- (2S)-2-[[二异丁基氨基]磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-[[二异丁基氨基]磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸
- (2S)-2-[[二异丁基氨基]磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-[[二异丁基氨基]磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸
- (2S)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}-2-[[二(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基]丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}-2-[[二(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基]丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二异丙基氨基]磺酰基]氨基]丙酸甲酯

- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二异丙基氨基)磺酰基]氨基]丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基]丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基]丙酸
- (2S)-2-[[二(甲基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-[[二(甲基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸
- (2S)-2-[[二(异丙基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-[[二(异丙基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸
- (2S)-2-([环己基(异丙基)氨基]磺酰基)氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-([环己基(异丙基)氨基]磺酰基)氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸
- (2S)-2-[[二(异丙基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-[[二(异丙基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸
- (2S)-2-[[二(异丙基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-[[二(异丙基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸
- (2S)-2-[[二(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-[[二(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸

- (2S)-2-{{(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基}氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-{{(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基}氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸
- (2S)-2-({[苄基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-({[苄基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-2-({[苄基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-({[苄基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-2-({[异丙基(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-({[异丙基(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-2-({[异丙基(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-({[异丙基(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-3-{4-[(2,6-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[异丁基[(1S)-1-苯基乙基]氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(2,6-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[异丁基[(1S)-1-苯基乙基]氨基]磺酰基}氨基)丙酸
- (2S)-2-({[环戊基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-({[环戊基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[异丁基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯

- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-([异丁基(异丙基)氨基]磺酰基)氨基)丙酸
- (2S)-2-([环己基(异丙基)氨基]磺酰基)氨基)-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯
- (2S)-2-([环己基(异丙基)氨基]磺酰基)氨基)-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[异丁基[(1R)-1-苯基乙基]氨基]磺酰基)氨基]丙酸甲酯
- (2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[异丁基[(1R)-1-苯基乙基]氨基]磺酰基)氨基]丙酸
- (2S)-2-([甲基(苯基)氨基]磺酰基)氨基)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-2-([甲基(苯基)氨基]磺酰基)氨基)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸
- (2S)-([2-(苯磺酰基)苯基]氨基)磺酰基)氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯
- (2S)-([2-(苯磺酰基)苯基]氨基)磺酰基)氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸。

本发明还提供制备本发明化合物的方法。其中 Z 是-COOH 基的式 I 化合物可以通过式(II)的酯水解获得：

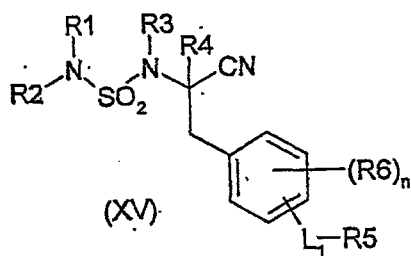


其中 Rd 选自 C₁₋₆ 烷基和芳基-C₁₋₄ 烷基，优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基和苄基。

根据 Rd 的性质，水解既可以用酸也可以用碱进行，例如，使用诸如

锂、钠或钾氢氧化物的碱，在诸如甲醇、乙醇、四氢呋喃、乙醚、二噁烷的水性有机溶剂混合物中，在 20°C 到 100°C 的温度下进行水解。在诸如三氟乙酸的酸中进行酸水解时，反应在室温下进行。

另外，其中 Z 是四唑基的式 I 化合物可以用以下方法获得，即，将式(XV)的相应腈衍生物：

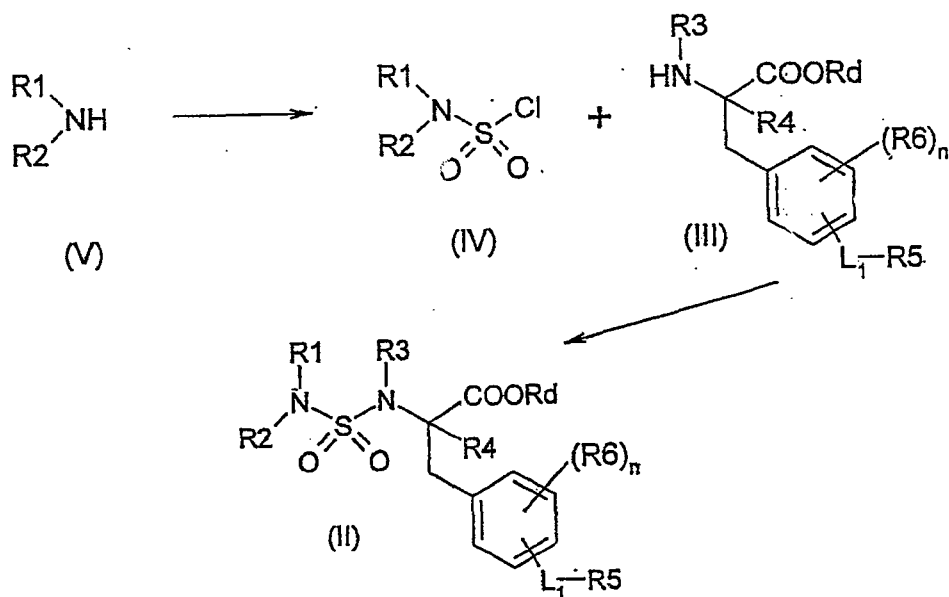


在诸如二甲基甲酰胺、甲苯、二甲苯、四氢呋喃的惰性有机溶剂中，例如有时在诸如氯化铵的酸存在下，在例如从室温到 140°C 的温度下，用叠氮化钠或三丁基叠氮化锡进行标准条件处理。

可以通过本身已知的方法，例如 Z. Groznka 等，Roczniki Chemii Ann. Soc. Chim. Polonorum (1971), 45, 967，从相应的一级酰胺制备式(XV)的腈衍生物。所述一级酰胺可以用标准条件获得。譬如，可以用氨在甲醇、乙醇或二噁烷中的饱和溶液在例如室温下处理式(II)的酯，而得到相应的一级酰胺。

可以用多种不同的合成方案来制备式(II)的酯。方案 1 到方案 5 详细解释了其中的 5 个方案。

方案 1



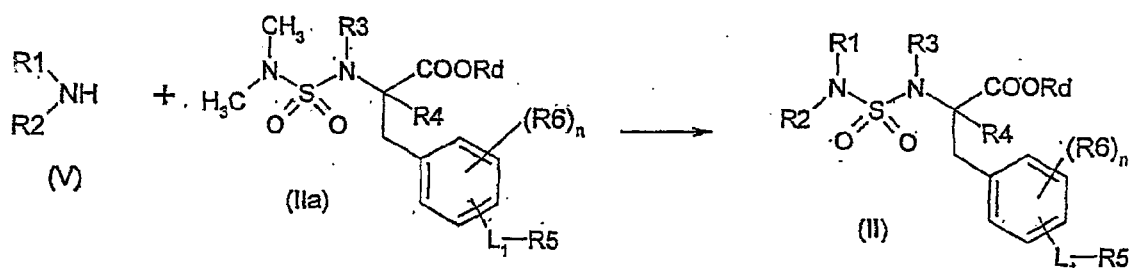
可以通过相应的式(III)的胺或其盐和相应的式(IV)的氨磺酰氯反应, 制备式(II)的酯, 其中 R1、R2 和 R3 如上所述。

反应可以在这类反应的标准条件下进行, 在诸如三乙胺、二异丙基乙胺、DBU 的碱存在下, 例如在诸如二氯甲烷、四氢呋喃、二噁烷的惰性有机溶剂中, 在 0°C 到 70°C 的温度下进行。

当氨磺酰氯(IV)不可商购时, 可以通过以下方法制备这些化合物, 即, 将相应的胺(V)用磺酰氯、发烟硫酸或氯磺酸, 在诸如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺的碱存在下进行标准条件处理, 接着例如用五氯化磷, 在诸如二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯的惰性有机溶剂中, 在例如从 0°C 到 80°C 的温度下进行处理。

不可商购的式(V)胺, 其中 R1 和 R2 不是氢, 可以用还原烷基化方法从相应的一级胺制备: 采用相应的醛和硼氢化物, 例如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠, 在诸如二氯甲烷、丙酮、乙醇、甲醇、原甲酸三甲酯的溶剂中, 如果需要, 在诸如乙酸的酸存在下, 在从室温到 80°C 的温度下进行反应。备选地, 可以用以下方法进行烷基化处理: 使用相应的卤化物、磺酸酯、硫酸酯衍生物, 例如优选在诸如甲苯、二噁烷、四氢呋喃、丙酮、甲基异丁基酮、二甲基甲酰胺等的惰性有机溶剂中, 并且在诸如三乙胺、二异丙基乙胺、DBU、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化铯的碱存在下, 在例如从室温到 130°C 的温度下进行反应。

方案 2

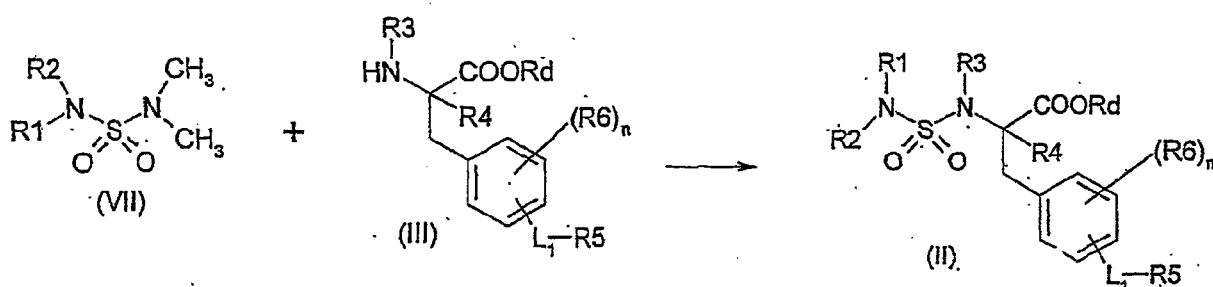


备选地，其中 R1、R2 和 R3 如上所述的式(II)酯可以通过相应的胺(V)和式(IIa)的二甲基磺酰胺反应而制备。

胺(V)和磺酰胺(IIa)之间的反应可以在诸如吡啶、乙腈、二噁烷、四氢呋喃、甲苯、1,1,2-三氯乙烷的惰性有机溶剂中，在例如 50°C 到 130°C 的温度下进行。

式(IIa)的磺酰胺可以通过相应的胺(III)和二甲基氨磺酰氯在以下条件下反应而获得：在诸如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺、DBU 的碱的存在下，例如在如吡啶、二氯甲烷、四氢呋喃、二噁烷的惰性有机溶剂中，在 0°C 到室温下进行反应。

方案 3



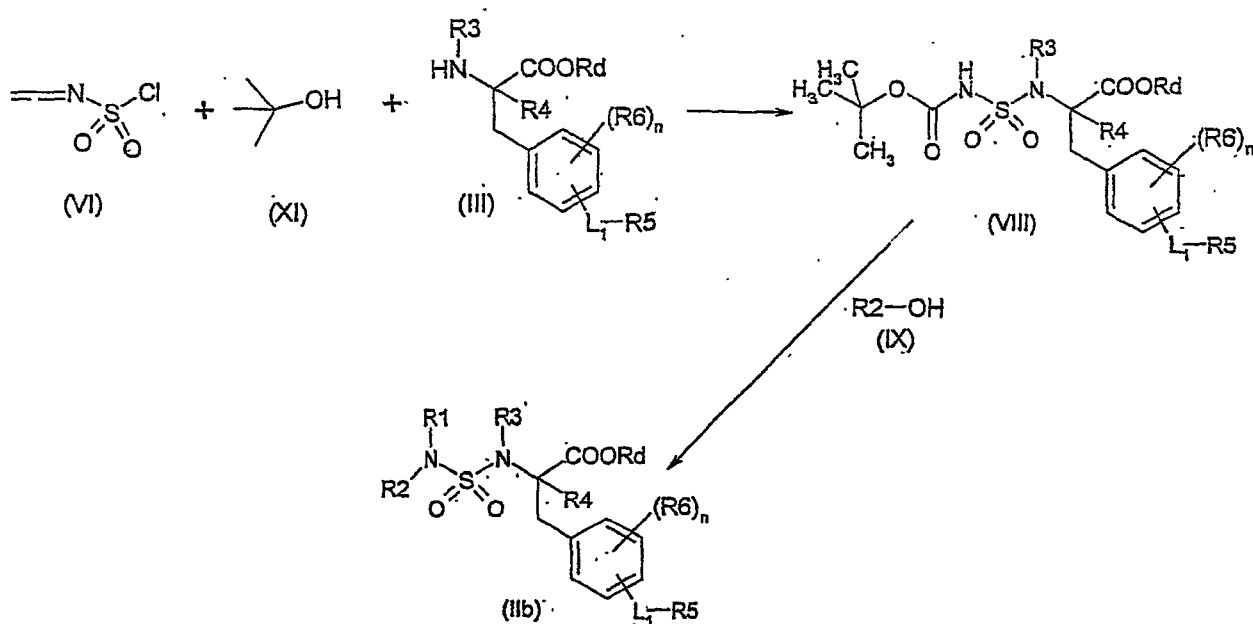
另外，其中 R1、R2 和 R3 如上所述的式(II)酯还可以通过相应的式(III)胺或其盐和相应的式(VII)磺酰胺反应而制备。

胺(III)和磺酰胺(VII)之间的反应可以在惰性有机溶剂如吡啶、乙腈、

二噁烷、四氢呋喃、甲苯、1,1,2-三氯乙烷中，在例如 50°C 到 130°C 的温度下进行。

式(VII)的磺酰胺可以通过相应的胺(V)和二甲基氨基磺酰氯在以下条件下反应而获得：在碱如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺、DBU 存在下，例如在诸如吡啶、二氯甲烷、四氢呋喃、二噁烷的惰性有机溶剂中，在 0°C 到室温的温度下反应。

方案 4



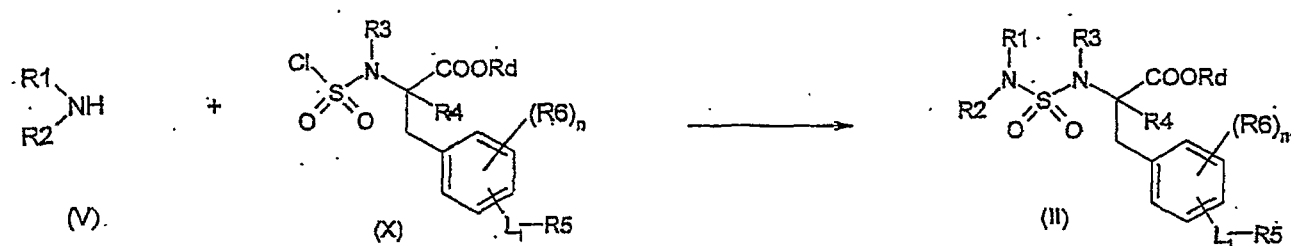
式(II)的酯，其中 R1 是氢并且 R2 和 R3 如上所述，可以通过相应的式(III)磺酰胺和相应的式(IX)醇反应而制备。

该反应可以在标准 Mitsunobu 条件下进行：在诸如三苯膦、三丁基膦的膦和诸如 DEAD、DIAD、ADDP 的 odicarbonyl 衍生物存在下，例如在诸如四氢呋喃、二噁烷、乙醚的惰性有机溶剂中，在 0°C 到 100°C 的温度下。

可以在以下条件下通过相应的胺(III)和 N-(叔丁氧羰基)-N-[4-(二甲基亚铵基(azaniumylidene)-1,4-二氢吡啶-基磺酰基]azanide 反应来获得式(VIII)的磺酰胺(如 Jean-Yves Winum 等在 Organic Letters 2001, 3, 2241 中所述的方法制备)：在诸如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺、DBU 的碱存在下，例如在诸如四氢呋喃、二噁烷、乙醚的惰性有机溶剂中，在例如 0°C 到 100°C 的温度下进行反应。

另外，该反应可以通过胺(III)和氯磺酰基异氰酸酯和叔丁醇在以下条件下的反应而进行：在诸如吡啶、二乙胺、二异丙胺、DBU 的碱存在下，例如在诸如二氯甲烷、四氢呋喃、二噁烷的惰性有机溶剂中，在 -20°C 到室温的温度下。

方案 5

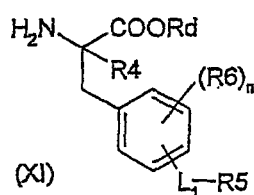


备选地，其中 R1、R2 和 R3 如上所述的式(II)的酯可以通过相应的胺(V)和式(X)的氨磺酰氯反应而制备。

可以在这类反应的标准条件下，在诸如三乙胺、二异丙基乙胺、DBU 的碱存在下，例如在诸如二氯甲烷、四氢呋喃、二噁烷的惰性有机溶剂中，在 0°C 到 70°C 的温度下进行该反应。

可以通过以下方法获得式(X)的氨磺酰氯：将相应的胺(III)和磺酰氯、发烟硫酸或氯磺酸在诸如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺的碱存在下反应，接着，例如用五氯化磷，在诸如二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯的惰性有机溶剂中，在例如 0°C 到 80°C 的温度下进行处理。

式(III)的氨基酯，其中 R3 不是氢，可以通过以下方法制备：在还原胺化条件下，将相应的 α -氨基乙酸酯(XI)：



和醛或酮在还原剂(例如氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠等)和有机酸(例如冰醋酸、三氟乙酸等)存在下，在室温下反应。该反应的合适溶剂是卤代烃(例如 1,2-二氯乙烷、氯仿等)。

式(III)的中间体和式(V)的胺是已知的化合物，或者可以通过有机化学领域公知的方法从已知原料制备，这些化合物具体描述于如下出版物

中：WO 98/58902、WO99/36393、WO99/43642、WO00/43372、WO00/73260、WO01/79173、WO01/32610 和 WO02/20522。

在上述式 I 化合物合成方法的任何普通描述中，任何阶段的中间体化合物都可以含有保护基以保护在所述条件下可能另外反应的官能团。这样的保护基是在式 I 化合物合成过程中的合适阶段加入和除去的，这样的保护和去保护化学反应在现有技术中有充分描述(例如：T. W. Green 和 P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis"; John Wiley & Sons, Inc.; 第三版, 1999)。

当需要获得式 I 化合物的特殊对映体时，可以使用拆分对映体的合适的常规方法，从相应的对映体混合物中得到它。例如，可以通过式 I 的对映体混合物，例如外消旋体，和合适的手性化合物反应，例如和手性碱反应，得到非对映异构体衍生物，例如盐。然后通过常规的手段，例如通过结晶，分离出非对映异构体，并且通过例如非对映异构体是盐时用酸处理，回收所需的对映体。在另一拆分方法中，可以使用手性高效液相色谱来分离式 I 的外消旋体。

备选地，如果需要，可以在上述的一个方法使用合适的手性中间体来获得特殊的对映体。

采用本身已知的方法，通过和诸如氢氧化钠或氢氧化钾的碱金属氢氧化物或者有机碱反应，可以将式 I 化合物转化成可药用盐。可以使用本身已知的方法将如此形成的酸或碱加成盐和合适的可药用抗衡离子交换。

还可以将其中存在碱性基团的式 I 化合物通过用有机或无机酸处理，例如用富马酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或盐酸处理，转化成可药用盐，优选酸加成盐。

药理作用

本发明还提供用于治疗遭受病理状况折磨的对象的方法，所述的病理状况易于被 $\alpha 4\beta 1$ 和/或 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白拮抗剂改善，该方法包括向对象施用有效量的本发明化合物或其可药用盐，还提供本发明化合物在制造药物中的用途，所述药物用于治疗易于被 $\alpha 4\beta 1$ 和/或 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白拮抗

剂改善或预防的病理状况。

本领域的技术人员都熟知易于被 $\alpha 4\beta 1$ 和/或 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白拮抗剂改善的病理状况。这样的状况包括，例如易于通过施用已知的抗 $\alpha 4$ 抗体而改善的状况。因此，本发明的化合物可用于改善易于被抗 $\alpha 4$ 抗体改善的任何病理状况。

如下实验证明了这些化合物的活性。

U-937 细胞对人 VCAM-1 的粘着($\alpha 4\beta 1$ 结合实验)

将 $2\mu\text{g/ml}$ 的重组人可溶 VCAM-1 (R&D Systems Ltd., UK) 的 PBS 溶液在微量滴定板上固定过夜。洗去未结合的 VCAM-1，并且将 VCAM-1 涂覆的板用 2.5% 的牛血清白蛋白(BSA)的 PBS 溶液在室温下封闭 2h。将 U-937 细胞用 5-羧基荧光素二乙酸酯(5-CFDA)标记，以检测结合在孔上的细胞。将测试化合物加到孔中，随后是 U-937 细胞，在 37°C 下进行 1h 的粘着试验。温育后，倒空各孔并且清洗。使用 Cytofluor 2300 荧光测量系统，通过结合到板上的荧光量测量各种浓度实验化合物每种结合抑制作用，以及不含测试化合物的对照的结合抑制作用。

RPMI 8866 细胞对小鼠 MAdCAM-1 的粘着($\alpha 4\beta 7$ 结合试验)

将重组小鼠 MAdCAM-1 涂覆在 96 孔板上过夜。洗去未结合的 MAdCAM-1，并且将该板用 0.5% 的 BSA 封闭。将细胞用 BCECF-AM 标记并且加入到配体涂覆的孔中。将测试化合物加到孔中，随后是 RPMI 8866，在室温下进行 45 分钟的粘着试验。温育后，倒空各孔并且清洗。使用 Cytofluor 2300 荧光测量系统，通过结合到板上的荧光量测量各种浓度实验化合物每种结合抑制作用，以及不含测试化合物的对照的结合抑制作用。

本发明化合物在 $\alpha 4\beta 1$ 试验中的 IC_{50} 值通常小于 $10\mu\text{M}$ 。实施例的化合物典型地具有 $1\mu\text{M}$ 以下的 IC_{50} 值。本发明最优的化合物在一个或两个粘着试验中显示出的 IC_{50} 值小于 100nM 。

如下实施例在 $\alpha 4\beta 1$ 试验中的 IC_{50} 值在 100nM 和 $1\mu\text{M}$ 之间：1、7、11、13、15、17、19、21、25、27、29、31、33、41、43、45、49、53、

55、57、59、61、63、65 和 73。

如下实施例在 $\alpha 4\beta 1$ 试验中的 IC₅₀ 值小于 100nM: 3、51、69、71、77 和 81。

式 I 化合物拮抗 $\alpha 4\beta 1$ 和/或 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白的能力使得它们可用于抑制细胞(例如白细胞)粘着过程, 包括细胞激活、迁移、增殖和分化, 从而防止或逆转免疫或炎性紊乱以及其它已知的由 $\alpha 4\beta 1$ 和/或 $\alpha 4\beta 7$ 和它们的各种配体结合介导的病理状况的症状。需要治疗的对象典型地是哺乳动物, 具体而言是人。

优选所述病理状况、疾病或紊乱选自多发性硬化、哮喘、变应性鼻炎、变应性结膜炎、炎性肺病、类风湿性关节炎、多皮肌炎、脓毒性关节炎、I 型糖尿病、器官移植后排斥、再狭窄、自体骨髓移植后排斥、病毒感染的炎性后遗症、特应性皮炎、心肌炎、包括溃疡性结肠炎和局限性回肠炎的炎性肠疾病、某些类型的毒性和免疫-基肾炎、接触性皮肤过敏、牛皮癣、瘤转移、动脉粥样硬化和脑缺血。

当然, 式 I 化合物的预防或治疗剂量大小随着要治疗的状况的严重性和具体的式 I 化合物及其给药途径而变化。还根据各个患者的年龄、体重和反应而变化。通常, 以单剂量或分剂量给药的日剂量范围为约 0.001mg 到约 100mg/kg 哺乳动物体重, 优选为 0.01mg 到约 50mg/kg, 最优选为 0.1mg 到 10mg/kg。另一方面, 在某些情况下, 可能需要使用超过这些限制的剂量。

可以采用任何合适的给药途径向哺乳动物, 特别是人提供有效剂量的本发明化合物。例如, 可以采用口服、直肠、局部、胃肠外、眼部、肺部、经鼻等给药途径。剂型包括片剂、锭剂、分散剂、混悬剂、溶液、胶囊、乳膏剂、软膏剂、气雾剂等。

本发明的另一方面提供包含本发明化合物或其可药用盐的药物组合物。因此, 治疗方法或者本发明的用途还可以包括含有本发明任何化合物或其可药用盐的药物组合物。

如在药物组合物中的术语“组合物”是指包括含有一种或多种活性成分以及组成载体的一种或多种惰性成分(可药用赋形剂)的产物, 以及通过任何两种或多种成分组合、复合或聚集, 或者通过一种或多种成分的

解离而直接或间接得到的任何产物。因此，本发明的可药用组合物包括通过混和本发明化合物、一种或多种另外的活性成分和可药用赋形剂而制成的任何组合物。

表述“可药用盐”是指从可药用的无毒的碱或酸，包括无机碱或酸和有机碱和酸制备的盐。

所述组合物包括适合口服、直肠、局部、胃肠外(包括皮下、肌肉内和静脉内)、眼部(眼用)、肺部(气溶胶吸入剂)或经鼻给药的组合物，但是在任何特定的病例中最合适的途径将根据要治疗状况的严重性和活性成分的性质而定。可以将它们便利地制成单位剂量形式，并且用药学领域公知的任何方法制备。

在实际使用中，可以按照常规的药物复合技术将本发明的化合物作为活性成分和药物载体以紧密混合物形式组合。根据给药所需制剂形式，例如口服或胃肠外(包括静脉内)给药，载体可以采取各种宽范围的形式。在制备口服剂型组合物时，在口服液体制剂中，例如混悬剂、酞剂和溶液中，可以采用任何常用药物介质，例如，水，二元醇，油，醇，增香剂，防腐剂，着色剂等；或者在口服固体制剂，例如粉末、胶囊和片剂中，使用诸如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等载体。固体口服制剂比液体制剂优选。由于它们容易给药，在明显使用固体药物载体的情况下，片剂和胶囊显示出了口服剂量单位形式的最大优势。如果需要，可以用标准水性或非水性技术将片剂包衣。

可以从可溶的盐制备用于胃肠外注射的组合物，这种盐可以是也可以不是冻干的，并且可以溶解在不含热源的水性介质或其它合适的胃肠外注射液体中。

至于吸入剂给药方式，本发明的化合物是从加压喷雾包装中以气溶胶喷雾形式便利地输送的。还可以以粉末形式输送化合物，该粉末可以复配，并且粉末组合物可以借助吹入粉末吸入器设备吸入。优选的吸入输送体系是计量吸入(MDI)气雾剂和干粉吸入(DPI)气雾剂，MDI 气雾剂可以配制成式 I 化合物在合适的推进剂中的悬浮液或溶液，所述推进剂如碳氟化合物或烃类，而 DPI 气雾剂可以配制成含或不含另外赋形剂的式 I 化合物的干粉。

本发明化合物的合适的局部配方包括透皮设备、气雾剂、乳膏剂、凝胶剂、软膏剂、洗剂、扑粉等。

实施例

本发明化合物和此处使用的中间体的合成是通过如下实施例、包括制备实施例(制备方法 1 和 2)举例说明的,但是它们不以任何方式限制本发明的范围。

制备方法 1:

(2S)-2-([(叔丁氧羰基)氨基]磺酰基)氨基)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯

向(2S)-2-氨基-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐和N-(叔丁氧羰基)-N-[4-(二甲基亚铵基)-1,4-二氢吡啶-1-基磺酰基]azanide 的四氢呋喃(10mL)悬浮液中加入三乙胺(0.25g, 2.48mmol),并且将混合物在 60°C 下搅拌过夜。除去溶剂,将粗品溶解在乙酸乙酯中,并且用 1N 盐酸(25mL)和盐水(25mL)洗涤。将有机萃取物用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。残余物经过快速色谱纯化(己烷:乙酸乙酯, 1:1),得到标题化合物(0.63g, 40%),为无色油状物。

δ (DMSO- d_6): 10.90(s, 1H), 10.70(s, 1H), 8.40(d, 1H), 7.55(m, 5H), 7.20(d, 2H), 4.15(m, 1H), 3.60(s, 3H), 2.90(m, 2H), 1.40(s, 9H)。

制备方法 2

(2S)-2-[(二甲基氨基)磺酰基]氨基)-3-(4-硝基苯基)丙酸甲酯

在 0°C 下向氮气气氛中的二甲基氨基磺酰氯(10.9g, 76.16mmol)的吡啶(55mL)溶液中滴加(2S)-2-氨基-3-(4-硝基苯基)丙酸甲酯(4.27g, 19.04mmol)的吡啶(55mL)溶液。将混合物在室温下搅拌 16h。除去溶剂,将粗品溶解在乙酸乙酯中,并且用 0.5N 盐酸(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机萃取物用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。残余物经过快速色谱纯化(己烷:乙酸乙酯, 1:1),得到标题化合物(3.51g, 56%),为白色固体。

δ (DMSO- d_6): 8.15(d, 2H), 7.95(s, 1H), 7.50(d, 2H), 3.95(m, 1H), 3.60(s,

3H), 3.00(m, 2H), 2.30(s, 6H)。

实施例 1

(2S)-2-[[叔丁基氨基]磺酰基]氨基-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸

向氮气气氛下的(2S)-2-氨基-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯(0.25g, 0.62mmol)和三乙胺(0.31g, 3.09mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中滴加 2-甲基丙烷-2-磺酰氯(0.32g, 1.85mmol) (如 J. A. Kloek 和 K. L. Leschinsky J. Org. Chem. 1976, 41, 4028 所述的制备)的二氯甲烷(4mL)溶液。将混合物在室温下搅拌 16h。真空除去挥发物, 将残余物在乙酸乙酯(50mL)和水(100mL)之间分配。将有机萃取物用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。残余物经过快速色谱纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯, 1:1), 得到标题化合物(0.05g, 16%), 为白色固体。

将上述固体(0.05g, 0.1mmol)和 LiOH·H₂O (6mg, 0.24mmol)在四氢呋喃(2mL)和 H₂O(2mL)中的溶液在室温下搅拌 2h。减压除去有机溶剂, 将所得到的水溶液用盐酸酸化到 pH 6。过滤收集沉淀物, 得到标题化合物(0.04g, 82%), 为白色固体。

δ (CDCl₃): 8.62(bs, 1H), 7.95(s, 1H), 7.56(d, 2H), 7.18(d, 2H), 4.34(m, 1H), 3.15(m, 2H), 1.26(s, 9H)。

实施例 2

(2S)-2-(N-苄基氨基磺酰基)氨基-3-[4-(2,6-二氯苯甲酰基)苯基]丙酸甲酯

在氩气气氛中, 于 0°C 下向制备方法 1(1g, 1.59mmol)、苄醇(0.99g, 9.52mmol)和三丁基磷(0.79mL, 3.18mmol)的 THF(5mL)溶液中滴加 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.80g, 3.18mmol)的 THF(4mL)溶液。将混合物在室温下搅拌 24h, 在 60°C 下再搅拌 24h, 并且减压浓缩。残余物经过快速色谱纯化(己烷:乙酸乙酯, 3:2), 得到标题化合物(0.12g, 14%), 为无色油状物。

δ (DMSO-d₆): 11.31(s, 1H), 10.74(s, 1H), 8.62(bs, 1H), 7.60(m, 5H), 7.38(m, 5H), 7.19(d, 2H), 5.05(s, 2H), 4.08(m, 1H), 3.54(s, 3H), 2.91(m,

2H)。

实施例 3

(2S)-2-(N-苄基氨基磺酰氨基)-3-[4-(2,6-二氯苯甲酰氨基)苯基]丙酸

将上述粗品(0.19g, 0.36mmol)和 LiOH·H₂O(36mg, 0.85mmol)在四氢呋喃(4mL)和 H₂O (4mL)中的溶液在室温下搅拌 2h。减压除去有机溶剂, 并且将所得到的水溶液用柠檬酸酸化到 pH 2。过滤收集沉淀物, 获得标题化合物(0.08g, 43%), 为白色固体。

m.p.: 157°C

δ (DMSO-d₆): 10.68(s, 1H), 7.49(m, 5H), 7.33(m, 5H), 7.18(d, 2H), 4.96(s, 2H), 3.95(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.80(m, 1H)。

实施例 4

(2S)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}-2-[[二甲基氨基]磺酰基]氨基}丙酸甲酯

在 0°C 下, 向氮气气氛下的二甲基氨基磺酰氯(0.7g, 4.91mmol)的吡啶(5mL)溶液中滴加(2S)-2-氨基-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯(0.45g, 1.23mmol)的吡啶(5mL)溶液。将混合物在室温下搅拌 16h。除去溶剂, 将粗品溶解在乙酸乙酯中, 并且用 0.5N 盐酸(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机萃取物用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。残余物经过快速色谱纯化(己烷:乙酸乙酯, 1:1), 得到标题化合物(0.33g, 28%), 为白色固体。

δ (DMSO-d₆): 10.64(s, 1H), 7.85(bs, 1H), 7.52(m, 5H), 7.18(d, 2H), 3.85(m, 1H), 3.52(s, 3H), 2.78(m, 2H), 2.34(s, 6H)。

实施例 5

(2S)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}-2-[[二甲基氨基]磺酰基]氨基}丙酸

向上述固体(0.072g, 0.015mmol)的四氢呋喃(2mL)溶液中加入 2N NaOH (2mL), 并且在室温下搅拌 2h。减压除去有机溶剂, 并且将所得到的

的水溶液用柠檬酸酸化到 pH 2。过滤收集沉淀物，获得标题化合物(0.07g, 70%)，为白色固体。

m.p.: 186°C

δ (DMSO- d_6): 10.70(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.58(m, 5H), 7.26(d, 2H), 3.84(m, 1H), 2.93(m, 1H), 2.80(m, 1H); 2.43(s, 6H)。

实施例 6

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二甲基氨基]磺酰基]氨基}丙酸甲酯

按照实施例 4 中所述的相同方法，从(2S)-2-氨基-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯获得白色固体形式的标题化合物。

δ (CDCl₃): 8.59(s, 2H), 7.85(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.18(d, 2H), 4.20(d, 1H), 4.24(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.14(m, 2H), 2.64(s, 6H)。

实施例 7

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二甲基氨基]磺酰基]氨基}丙酸

用类似实施例 5 的方式通过水解从实施例 6 的化合物制备标题化合物(81%)。

m.p.: 197°C

δ (DMSO- d_6): 12.85(bs, 1H), 10.89(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.72(d, 1H), 7.58(d, 2H), 7.28(d, 2H), 3.84(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.80(m, 1H), 2.43(s, 6H)。

实施例 8

(2S)-3-(4-[[1-(2,6-二氯苯基)甲酰氧基]氨基]苯基)-2-(哌啶-1-磺酰氨基)丙酸甲酯

将来自实施例 4 的化合物(0.1g, 0.211mmol)和哌啶(0.18g, 2.11mmol)在二噁烷(1mL)中的混合液在回流条件下加热 20h。除去溶剂，将粗品溶解在乙酸乙酯中，并且用 2N 盐酸(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机萃取物用硫酸钠干燥，过滤并蒸发。残余物经过快速色谱纯化(二氯甲烷:乙酸

乙酯, 10:1), 得到标题化合物(0.03g, 26%), 为白色固体。

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 10.72(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.58(m, 5H), 7.24(d, 2H), 3.84(m, 1H), 3.64(s, 3H), 2.85(m, 2H), 2.48(m, 4H), 1.24(m, 6H)。

实施例 9

(2S)-3-(4-[[1-(2,6-二氯苯基)甲酰氧基]氨基]苯基)-2-(哌啶-1-磺酰氨基)丙酸

用类似实施例 5 的方式, 通过水解从实施例 8 的化合物制备标题化合物(95%)。

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 10.76(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.54(m, 5H), 7.26(d, 2H), 3.86(m, 1H), 2.92(m, 2H), 2.50(m, 4H), 1.27(m, 6H)。

实施例 10

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二异丁基氨基]磺酰基]氨基}丙酸甲酯

按照如实施例 8 中所述的相同方法, 从实施例 6 的化合物和二异丁胺获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.53(s, 2H), 8.00(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.18(d, 2H), 5.02(d, 1H), 4.22(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.05(m, 2H), 2.82(d, 4H), 1.94(m, 2H), 0.86(d, 12H)。

实施例 11

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二异丁基氨基]磺酰基]氨基}丙酸

用类似实施例 5 的方式, 通过水解从实施例 10 的化合物制备标题化合物(65%)。

m.p.: 209°C

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 12.81(bs, 1H), 10.89(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.58(d, 2H), 7.48(d, 1H), 7.28(d, 2H), 3.76(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.44(d, 4H), 1.67(m, 1H), 0.80(d, 12H)。

实施例 12

(2S)-2-({[苄基(乙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯

按照如实施例 8 中所述的相同方法, 从实施例 6 的化合物和苄基乙胺获得白色固体形式的标题化合物。

δ (DMSO- d_6): 8.80(s, 2H), 7.79(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.24(m, 7H), 3.89(s, 2H), 3.81(m, 1H), 3.57(s, 3H), 2.97(m, 1H), 2.79(m, 3H), 0.80(t, 3H)。

实施例 13

(2S)-2-{{[苄基乙基氨基]磺酰基}氨基}-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸

用类似实施例 5 的方式通过水解从实施例 12 的化合物制备标题化合物(94%)。

m.p.: 190°C

δ (DMSO- d_6): 12.82(bs, 1H), 10.91(s, 1H), 8.81(s, 2H), 7.81(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.26(m, 7H), 3.90(s, 2H), 3.83(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.80(m, 3H), 0.803(t, 3H)。

实施例 14

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-{{[二丁基氨基]磺酰基}氨基}丙酸甲酯

按照如实施例 8 中所述的相同方法, 从实施例 6 的化合物和二戊胺获得白色固体形式的标题化合物。

δ (CDCl₃): 8.50(s, 2H), 8.10(s, 1H), 7.55(d, 2H), 7.19(d, 2H), 5.05(d, 1H), 4.19(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.20(m, 2H), 3.05(m, 4H), 1.45(m, 4H), 1.25(m, 4H), 0.90(m, 6H)。

实施例 15

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-{{[二丁基氨基]磺酰基}氨基}

丙酸

用类似实施例 5 的方式通过水解从实施例 14 的化合物制备标题化合物(89%)。

m.p.: 167°C

δ (DMSO- d_6): 12.78(bs, 1H), 10.88(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.55(m, 3H), 7.28(d, 2H), 3.72(m, 1H), 2.96(m, 1H), 2.73(m, 5H), 1.28(m, 8H), 0.85(m, 6H)。

实施例 16

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]异丁基氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯

按照如实施例 8 所述的相同方法, 从实施例 6 的化合物和 N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-N-异丁胺获得白色固体形式的标题化合物。

δ (CDCl₃): 8.55(s, 2H), 7.65(s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.20(d, 2H), 6.65(m, 3H), 4.90(d, 1H), 4.20(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.20(m, 4H), 2.83(m, 4H), 1.87(m, 1H), 0.90(d, 6H)。

实施例 17

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]异丁基氨基]磺酰基}氨基)丙酸

用类似实施例 5 的方式, 通过水解从实施例 16 的化合物制备标题化合物(85%)。

m.p.: 192°C

δ (DMSO- d_6): 12.82(bs, 1H), 10.89(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.65(d, 1H), 7.58(d, 2H), 7.27(d, 2H), 6.86(d, 1H), 6.78(s, 1H), 6.68(d, 2H), 3.80(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.01(m, 3H), 2.73(m, 3H), 2.57(m, 2H), 1.70(m, 1H), 0.76(d, 6H)。

实施例 18

(2S)-2-({[双(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)

氨基]苯基}丙酸甲酯

按照如实施例 8 中所述的相同方法,从实施例 6 的化合物和 N,N-双(噻吩-2-基甲基)胺获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.52(s, 2H), 7.95(s, 1H), 7.45(d, 2H), 7.30(dd, 2H), 7.07(d, 2H), 6.99(m, 4H), 5.43(d, 1H), 4.39(d, 4H), 4.28(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.07(m, 2H)。

实施例 19

(2S)-2-({[双(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸

用类似实施例 5 的方式,通过水解从实施例 18 的化合物制备标题化合物(89%)。

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 10.90(s, 1H), 8.80(s, 2H), 8.04(d, 1H), 7.56(d, 2H), 7.47(dd, 2H), 7.20(d, 2H), 6.95(m, 2H), 6.86(d, 2H), 4.06(dd, 4H), 3.86(m, 1H), 2.88(m, 2H)。

实施例 20

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[甲基(2-吡啶-2-基乙基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯

按照如实施例 8 中所述的相同方法,从实施例 6 的化合物和 N-甲基-N-(2-吡啶-2-基乙基)胺获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.52(s, 2H), 8.49(d, 1H), 8.28(s, 1H), 7.63(ddd, 1H), 7.51(d, 2H), 7.17(m, 4H), 5.46(d, 1H), 4.15(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.46(m, 2H), 3.03(m, 4H), 2.64(s, 3H)。

实施例 21

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[甲基(2-吡啶-2-基乙基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸

用类似实施例 5 的方式,通过水解从实施例 20 的化合物制备标题化合物(70%)。

δ (DMSO- d_6): 10.89(s, 1H), 8.80(s, 2H), 8.50(d, 1H), 8.28(s, 1H), 7.75(m, 2H), 7.57(d, 2H), 7.26(m, 4H), 3.79(m, 1H), 3.39(m, 2H), 2.77(m, 4H), 2.46(s, 3H)。

实施例 22

(2S)-2-[[环己基甲基氨基]磺酰基]氨基}-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯

按照如实施例 8 中所述的相同方法, 从实施例 6 的化合物和环己基甲胺获得白色固体形式的标题化合物。

δ (CDCl₃): 8.56(s, 2H), 7.73(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.19(d, 2H), 4.98(d, 1H), 4.14(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.53(m, 1H), 3.06(m, 2H), 2.59(s, 3H), 1.71(m, 5H), 1.31(m, 5H)。

实施例 23

(2S)-2-[[环己基甲基氨基]磺酰基]氨基}-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸

用类似实施例 5 的方式, 通过水解从实施例 22 的化合物制备标题化合物(91%)。

m.p.: 196°C

δ (DMSO- d_6): 12.59(bs, 1H), 10.74(s, 1H), 8.66(s, 2H), 7.45(m, 3H), 7.12(d, 2H), 3.54(m, 1H), 3.19(m, 1H), 2.69(m, 2H), 2.25(s, 3H), 1.43(m, 5H), 1.06(m, 5H)。

实施例 24

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({(3-甲基丁基)(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯

按照如实施例 8 所述的相同方法, 从实施例 6 的化合物和 N-(3-甲基丁基)-N-(噻吩-2-基甲基)胺获得白色固体形式的标题化合物。

δ (CDCl₃- d_6): 8.55(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.28(m, 1H), 7.14(d, 2H), 6.97(m, 2H), 5.12(d, 1H), 4.44(s, 2H), 4.21(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.06(m,

4H), 1.42(m, 3H), 0.88(m, 6H)。

实施例 25

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-([(3-甲基丁基)(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基)氨基)丙酸

用类似实施例 5 的方式, 通过水解从实施例 24 的化合物制备标题化合物(95%)。

m.p.: 187°C

δ (DMSO- d_6): 12.83(bs, 1H), 10.91(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.82(s, 1H), 7.60(d, 2H), 7.47(m, 1H), 7.28(d, 2H), 6.95(m, 2H), 4.10(s, 2H), 3.81(m, 1H), 2.99(m, 1H), 2.72(m, 3H), 1.15(m, 1H), 0.84(m, 2H), 0.71(d, 6H)。

实施例 26

(2S)-3-{4-[(3,6-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(哌啶-1-基磺酰基)氨基]丙酸甲酯

将制备方法 2 的化合物(0.25g, 0.75mmol)和哌啶(0.64g, 7.5mmol)在二噁烷(3mL)中的混合液在回流条件下加热 20h。除去溶剂, 将粗品溶解在乙酸乙酯中, 并且用 2N 盐酸(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机萃取物用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将所得到的粗品油(0.17g, 60%)不经进一步纯化地用于下一反应。

向上述粗品(0.17g, 0.45mmol)的甲醇(7mL)溶液中分批加入锌粉(0.29g, 4.5mmol)和氯化铵(0.36g, 6.7mmol)。然后滴加水(3.5mL), 在温和的放热反应平息后, 将溶液在室温下搅拌 1h。过滤混合物, 并且将滤液真空浓缩直至出现黄色沉淀物。过滤收集沉淀物, 得到(2S)-3-(4-氨基苯基)-2-[(二甲基氨基)磺酰基]氨基)丙酸甲酯(0.13g, 87%), 为黄色固体。

在 0°C 下将 3,5-二氯异烟酰氯(0.12g, 0.58mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液滴加到搅拌着的(2S)-3-(4-氨基苯基)-2-[(二甲基氨基)磺酰基]氨基)丙酸酯(0.133g, 0.4mmol)和 N-甲基吗啉(0.07g, 0.72mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中。让反应混合物升温到室温并且搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 并且用 1N 盐酸(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)

并浓缩。残余物经过快速色谱纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯, 3:1), 得到标题化合物(0.06g, 28%), 为白色固体。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.59(s, 2H), 7.8(s, 1H), 7.52(d, 2H), 7.20(d, 2H), 5.10(d, 1H), 4.22(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.05(m, 6H), 1.50(m, 6H)。

实施例 27

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(哌啶-1-基磺酰基)氨基]丙酸

用类似实施例 5 的方式, 通过水解从实施例 26 的化合物制备标题化合物(81%)。

m.p.: 208°C

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 12.82(bs, 1H), 10.89(s, 1H), 8.79(s, 2H), 7.65(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.30(d, 2H), 3.74(m, 1H), 2.98(m, 1H), 2.67(m, 5H), 1.26(m, 6H)。

实施例 28

(2S)-2-[(氮杂环庚烷-1-基磺酰基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯

按照实施例 26 所述的相同方法, 从制备方法 2 的化合物和氮杂环庚烷获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.55(s, 2H), 7.90(s, 1H), 7.55(d, 2H), 7.20(d, 2H), 5.05(d, 1H), 4.18(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.18(m, 4H), 3.10(m, 2H), 1.60(m, 8H)。

实施例 29

(2S)-2-[(氮杂环庚烷-1-基磺酰基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸

用类似实施例 5 的方式, 通过水解从实施例 28 的化合物制备标题化合物(93%)。

m. p.: 185°C

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 12.80(bs, 1H), 10.90(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.58(m, 3H), 7.29(d, 2H), 3.78(m, 1H), 2.81(m, 6H), 1.42(m, 8H)。

实施例 30

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(吗啉-4-基磺酰基)氨基]丙酸甲酯

按照实施例 26 所述的相同方法从制备方法 2 的化合物和吗啉获得白色固体形式的标题化合物。

δ (DMSO- d_6): 10.80(s, 1H), 8.62(s, 2H), 8.01(d, 1H), 7.40(d, 2H), 7.10(d, 2H), 3.75(m, 1H), 3.50(s, 3H), 3.25(m, 4H), 2.80(m, 1H), 2.50(m, 5H)。

实施例 31

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(吗啉-4-基磺酰基)氨基]丙酸

用类似实施例 5 的方式, 通过水解从实施例 30 的化合物制备标题化合物(83%)。

m.p.: 152°C

δ (DMSO- d_6): 12.90(bs, 1H), 10.90(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.96(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.30(d, 2H), 3.80(m, 1H), 3.27(m, 4H), 3.01(m, 1H), 2.70(m, 5H)。

实施例 32

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(硫代吗啉-4-基磺酰基)氨基]丙酸甲酯

按照实施例 26 所述的相同方法, 从制备方法 2 的化合物和硫代吗啉获得白色固体形式的标题化合物。

δ (DMSO- d_6): 10.90(s, 1H), 8.80(s, 2H), 8.15(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.24(d, 2H), 3.85(m, 1H), 3.63(s, 3H), 3.05(m, 6H), 2.50(m, 4H)。

实施例 33

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(硫代吗啉-4-基磺酰基)氨基]丙酸

用类似实施例 5 的方式, 通过水解从实施例 32 的化合物制备标题化

合物(58%)。

m.p.: 173°C

δ (DMSO- d_6): 12.91(bs, 1H), 10.91(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.93(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.29(d, 2H), 3.76(m, 1H), 3.06(m, 6H), 2.45(m, 4H)。

实施例 34

(2S)-2-[[二甲基氨基]磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯

在 0°C 下向氮气气氛中的二甲基氨磺酰氯(4.07g, 28.34mmol)的吡啶(20mL)溶液中滴加(2S)-2-氨基-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯(2.29g, 7.08mmol)的吡啶(20mL)溶液。将混合物在室温下搅拌 16h。除去溶剂, 将粗品溶解在乙酸乙酯中, 并且用 0.5N 盐酸(200mL)和盐水(200mL)洗涤。将有机萃取物用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。残余物经过快速色谱纯化(己烷:乙酸乙酯, 1:1), 得到标题化合物(0.9g, 38%), 为白色固体。

δ (CDCl₃): 9.30(s, 1H), 8.79(d, 1H), 8.19(d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.44(d, 1H), 7.26(dd, 4H), 4.92(d, 2H), 4.28(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.13(m, 2H), 2.70(s, 6H)。

实施例 35

(2S)-2-[[二甲基氨基]磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸

向上述固体(0.09g, 0.21mmol)的四氢呋喃(2mL)溶液中加入 2N NaOH(2mL), 并且在室温下搅拌 2h。减压除去有机溶剂, 并且将所得到的水溶液用柠檬酸酸化到 pH 2。过滤收集沉淀物, 获得标题化合物(0.05g, 56%), 为白色固体。

m.p.: 202°C

δ (DMSO- d_6): 12.88(bs, 1H), 9.44(s, 1H), 8.79(d, 1H), 8.19(d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.71(m, 2H), 7.40(d, 2H), 7.23(d, 2H), 3.87(m, 1H), 3.07(m, 1H), 2.82(m, 1H), 2.40(s, 6H)。

实施例 36

(2S)-2-[[[(二异丁基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯

按照如实施例 8 中所述的相同方法, 从实施例 34 的化合物和二异丁胺获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 9.30(s, 1H), 8.78(d, 1H), 8.17(d, 1H), 8.09(d, 1H), 7.44(d, 1H), 7.25(dd, 4H), 4.78(d, 1H), 4.27(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.13(m, 2H), 2.86(d, 4H), 1.88(m, 2H), 0.91(d, 12H)。

实施例 37

(2S)-2-[[[(二异丁基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸

用类似于实施例 35 的方式, 通过水解从实施例 36 的化合物制备标题化合物(93%)。

m.p.: 88°C

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 12.82(bs, 1H), 9.44(s, 1H), 8.80(d, 1H), 8.15(d, 1H), 8.08(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.39(d, 2H), 7.23(d, 2H), 3.92(m, 1H), 3.04(m, 2H), 2.75(m, 4H), 1.72(m, 2H), 0.78(d, 12H)。

实施例 38

(2S)-2-[[[(二异丁基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯

按照如实施例 8 中所述的相同方法, 从实施例 46 的化合物和二异丁胺获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 9.17(s, 1H), 8.65(d, 1H), 8.20(d, 1H), 7.68(m, 3H), 7.19(m, 4H), 4.91(bs, 1H), 4.25(bs, 1H), 3.75(s, 3H), 3.09(m, 2H), 2.88(d, 4H), 1.91(m, 2H), 0.90(d, 12H)。

实施例 39

(2S)-2-[[[(二异丁基氨基)磺酰基]氨基]-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸

用类似于实施例 35 的方式, 通过水解从实施例 38 的化合物制备标题化合物(79%)。

δ (DMSO- d_6): 9.34(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.70(d, 1H), 8.42(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.83(d, 2H), 7.47(d, 1H), 7.28(m, 3H), 3.80(m, 1H), 2.87(m, 2H), 1.69(m, 2H), 0.77(d, 12H)。

实施例 40

(2S)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}-2-[[[(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基]丙酸甲酯

在氮气气氛下, 向(2S)-2-氨基-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐(0.79g, 1.97mmol)和 2,6-二甲基哌啶-1-磺酰氯(0.38g, 1.79mmol)(如 J. A.Kloek 和 K. L. Leschinsky J. Org. Chem. 1976, 41, 4028 所述的制备)的四氢呋喃(14mL)溶液中加入三乙胺(0.4g, 3.94mmol)。将混合物回流 16h。除去溶剂, 将粗品溶解在二氯甲烷中, 并且用 5%柠檬酸溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机萃取物用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。残余物经过快速色谱纯化(己烷:乙酸乙酯, 3:2), 得到标题化合物(0.27g, 28%), 为白色固体。

δ (CDCl₃): 7.55(d, 2H), 7.48(s, 1H), 7.30(m, 3H), 7.20(d, 2H), 4.75(d, 1H), 4.00(m, 3H), 3.73(s, 3H), 3.08(m, 2H), 1.48(m, 6H), 1.29(d, 6H)。

实施例 41

(2S)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}-2-[[[(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基]丙酸

用类似于实施例 35 的方式, 通过水解从实施例 40 的化合物制备标题化合物(95%)。

m.p.: 159°C

δ (DMSO- d_6): 12.74(bs, 1H), 10.69(s, 1H), 7.53(m, 6H), 7.23(d, 2H), 3.77(m, 1H), 3.67(m, 1H), 3.52(m, 1H), 2.85(m, 2H), 1.35(m, 6H), 1.17(d,

6H)。

实施例 42

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二异丙基氨基]磺酰基]氨基}丙酸甲酯

按照实施例 40 中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐和 二异丙胺获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.55(s, 2H), 7.84(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.19(d, 2H), 5.01(d, 1H), 4.18(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.59(m, 2H), 3.11(d, 2H), 1.23(dd, 12H)。

实施例 43

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[二异丙基氨基]磺酰基]氨基}丙酸

用类似于实施例 35 的方式, 通过水解从实施例 34 的化合物制备标题化合物(70%)。

m.p.: 151°C

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 12.70(bs, 1H), 10.88(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.56(d, 2H), 7.40(bs, 1H), 7.25(d, 2H), 3.66(m, 1H), 3.44(m, 2H), 2.87(m, 2H), 1.11(d, 6H), 1.01(d, 6H)。

实施例 44

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[2,6-二甲基哌啶-1-基]磺酰基]氨基}丙酸甲酯

按照实施例 40 中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐和 2,6-二甲基哌啶获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.56(s, 2H), 7.83(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.20(d, 2H), 5.00(d, 1H), 4.02(m, 3H), 3.77(s, 3H), 3.07(m, 2H), 1.47(m, 6H), 1.29(d, 6H)。

实施例 45

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[[2,6-二甲基哌啶-1-基]磺酰基]氨基}丙酸

用类似于实施例 35 的方式通过水解从实施例 34 的化合物制备标题化合物(64%)。

m.p.: 162°C

δ (DMSO- d_6): 12.72(bs, 1H), 10.88(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.56(d, 2H), 7.36(bs, 1H), 7.26(d, 2H), 3.74(m, 2H), 3.58(m, 1H), 2.86(m, 2H), 1.35(m, 6H), 1.15(d, 6H)。

实施例 46

(2S)-2-[[2,6-二甲基哌啶-1-基]磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯

按照实施例 4 中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯获得白色固体形式的标题化合物。

δ (DMSO- d_6): 9.37(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.70(d, 1H), 8.43(d, 1H), 8.16(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.84(d, 2H), 7.28(m, 3H), 3.95(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.90(m, 2H), 2.42(s, 6H)。

实施例 47

(2S)-2-[[2,6-二甲基哌啶-1-基]磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸

用类似于实施例 35 的方式, 通过水解从实施例 46 的化合物制备标题化合物(51%)。

m.p.: 211°C

δ (DMSO- d_6): 12.72(bs, 1H), 10.88(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.56(d, 2H), 7.36(bs, 1H), 7.26(d, 2H), 3.74(m, 2H), 3.58(m, 1H), 2.86(m, 2H), 1.35(m, 6H), 1.15(d, 6H)。

实施例 48

(2S)-2-[[二异丙基氨基]磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯

按照实施例 40 中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐和二异丙胺获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 7.58(d, 2H), 7.46(s, 1H), 7.35(m, 3H), 7.19(d, 2H), 4.74(d, 1H), 4.17(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.59(m, 2H), 3.08(d, 2H), 1.23(dd, 12H)。

实施例 49

(2S)-2-[[二异丙基氨基]磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸

用类似于实施例 35 的方式, 通过水解从实施例 48 的化合物制备标题化合物(77%)。

m.p.: 168°C

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 12.65(bs, 1H), 10.68(s, 1H), 7.56(m, 5H), 7.32(bs, 1H), 7.22(s, 2H), 3.64(m, 1H), 3.43(m, 2H), 2.86(m, 2H), 1.11(d, 6H), 1.01(d, 6H)。

实施例 50

(2S)-2-([环己基(异丙基)氨基]磺酰基)氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-氨基)苯基]丙酸甲酯

按照实施例 40 中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐和环己基(异丙基)胺获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.56(s, 2H), 7.84(s, 1H), 7.55(d, 2H), 7.19(d, 2H), 4.94(d, 1H), 4.14(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.62(m, 2H), 3.08(m, 2H), 1.69(m, 6H), 1.24(m, 10H)。

实施例 51

(2S)-2-([环己基(异丙基)氨基]磺酰基)氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)

苯基]丙酸

用类似于实施例 35 的方式, 通过水解从实施例 50 的化合物制备标题化合物(85%)。

m.p.: 162°C

δ (DMSO- d_6): 10.86(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.55(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.10(bs, 1H), 3.45(m, 1H), 2.87(m, 4H), 3.08(m, 2H), 1.58(m, 6H), 1.11(m, 10H)。

实施例 52

(2S)-2-[[二异丙基氨基]磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯

按照实施例 40 中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯和二异丙胺获得白色固体形式的标题化合物。

δ (CDCl₃): 9.29(s, 1H), 8.78(d, 1H), 8.17(d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.43(d, 2H), 7.22(m, 4H), 4.81(d, 1H), 4.21(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.62(m, 2H), 3.13(d, 2H), 1.27(d, 6H), 1.24(d, 6H)。

实施例 53

(2S)-2-[[二异丙基氨基]磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸

用类似于实施例 35 的方式, 通过水解从实施例 52 的化合物制备标题化合物(70%)。

m.p.: 112°C

δ (DMSO- d_6): 9.44(s, 1H), 8.79(d, 1H), 8.17(d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.36(d, 2H), 7.22(d, 2H), 3.74(m, 1H), 3.46(m, 2H), 2.96(m, 2H), 1.14(d, 6H), 1.04(d, 6H)。

实施例 54

(2S)-2-[[二异丙基氨基]磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯

按照实施例 40 中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-[4-(2,6-二氮杂萘-

1-基氨基)苯基]丙酸甲酯和二异丙胺获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 9.20(s, 1H), 8.68(d, 1H), 8.24(d, 1H), 7.69(m, 1H), 7.19(d, 4H), 4.78(d, 1H), 4.19(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.63(m, 2H), 3.09(d, 2H), 1.27(d, 6H), 1.23(d, 6H)。

实施例55

(2S)-2-[[二异丙基氨基]磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸

用类似于实施例35的方式, 通过水解从实施例54的化合物制备标题化合物(64%)。

m.p.: 195°C

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 12.70(bs, 1H), 9.33(a, 1H), 9.23(s, 1H), 8.68(d, 1H), 8.41(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.80(d, 2H), 7.49(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.22(d, 2H), 3.70(m, 1H), 3.46(m, 2H), 2.87(m, 2H), 1.12(d, 6H), 1.02(d, 6H)。

实施例56

(2S)-2-[[2,6-二甲基哌啶-1-基]磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯

按照实施例40中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸甲酯和2,6-二甲基哌啶获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 9.34(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.69(d, 1H), 8.42(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.79(m, 3H), 7.30(m, 1H), 7.20(d, 2H), 3.77(m, 3H), 3.61(s, 3H), 2.85(m, 2H), 1.36(m, 6H), 1.16(d, 6H)。

实施例57

(2S)-2-[[2,6-二甲基哌啶-1-基]磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氨基)苯基]丙酸

用类似于实施例35的方式, 通过水解从实施例56的化合物制备标题化合物(80%)。

m.p.: 204°C

δ (DMSO- d_6): 9.32(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.69(d, 1H), 8.41(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.78(d, 2H), 7.29(d, 2H), 7.21(d, 2H), 3.80(m, 2H), 3.61(m, 1H), 2.86(m, 2H), 1.37(m, 6H), 1.17(d, 6H)。

实施例58

(2S)-2-{\[(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯

按照实施例40中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯和2,6-二甲基哌啶获得白色固体形式的标题化合物。

δ (DMSO- d_6): 9.44(s, 1H), 8.80(d, 1H), 8.18(d, 1H), 8.09(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.35(d, 2H), 7.23(d, 2H), 3.76(m, 3H), 3.64(s, 3H), 2.93(m, 2H), 1.38(m, 6H), 1.17(d, 6H)。

实施例59

(2S)-2-{\[(2,6-二甲基哌啶-1-基)磺酰基]氨基}-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸

用类似于实施例35的方式, 通过水解从实施例58的化合物制备标题化合物(76%)。

m.p.: 151°C

δ (DMSO- d_6): 9.44(s, 1H), 8.79(d, 1H), 8.18(d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.36(d, 2H), 7.21(d, 2H), 3.74(m, 3H), 2.92(m, 2H), 1.37(m, 6H), 1.18(d, 6H)。

实施例60

(2S)-2-(\{[苄基(异丙基)氨基]磺酰基\}氨基)-3-\{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基\}丙酸甲酯

按照实施例40中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-\{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基\}丙酸甲酯盐酸盐和N-苄基-N-异丙胺获得白色固体形式的

标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 7.57(d, 2H), 7.34(m, 9H), 7.13(d, 2H), 4.72(d, 1H), 4.22(s, 2H), 4.11(m, 1H), 3.94(m, 1H), 3.72(s, 3H), 2.99(m, 2H), 1.15(d, 3H), 1.12(d, 3H)。

实施例61

(2S)-2-([苄基(异丙基)氨基]磺酰基)氨基)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸

用类似于实施例35的方式通过水解从实施例60的化合物制备标题化合物(93%)。

m.p.: 159°C

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 10.68(s, 1H), 7.54(m, 6H), 7.26m, 8H), 4.06(m, 2H), 3.72(m, 2H), 2.89(m, 2H), 0.95(d, 3H), 0.98(d, 3H)。

实施例62

(2S)-2-([苄基(异丙基)氨基]磺酰基)氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯

按照实施例 40 中所述的相同方法，从(2S)-2-氨基-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐和 N-苄基-N-异丙胺获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.56(s, 2H), 7.65(s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.33(m, 5H), 7.12(d, 2H), 4.96(d, 1H), 4.23(s, 2H), 4.11(m, 1H), 3.94(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.00(m, 2H), 1.14(d, 3H), 1.12(d, 3H)。

实施例 63

(2S)-2-([苄基(异丙基)氨基]磺酰基)氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸

用类似于实施例 35 的方式，通过水解从实施例 62 的化合物制备标题化合物(84%)。

m.p.: 182°C

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 12.82(bs, 1H), 10.89(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.57(m, 3H), 7.27(m, 8H), 4.02(m, 2H), 3.69(m, 2H), 2.87(m, 2H), 0.94(d, 3H), 0.87(d, 3H).

实施例 64

(2S)-2-({[异丙基(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯

按照实施例 40 中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐和 N-(噻吩-2-基甲基)丙-2-胺获得白色固体形的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.52(s, 2H), 8.22(s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.23(m, 1H), 7.11(d, 2H), 6.95(m, 2H), 5.18(d, 1H), 4.42(s, 2H), 4.11(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.01(m, 2H), 1.25(d, 6H)。

实施例 65

(2S)-2-({[异丙基(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸

用类似于实施例 35 的方式, 通过水解从实施例 64 的化合物制备标题化合物(98%)。

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 12.75(bs, 1H), 10.89(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.69(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.40(d, 1H), 7.24(d, 2H), 6.98(m, 1H), 6.93(m, 1H), 4.22(s, 2H), 3.76(m, 1H), 3.65(m, 1H), 2.93(m, 1H), 2.78(m, 1H), 1.01(d, 3H), 0.90(d, 3H)。

实施例 66

(2S)-2-({[异丙基(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯

按照实施例 40 中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐和 N-(噻吩-2-基甲基)丙-2-胺获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 7.56(d, 2H), 7.35(m, 5H), 7.12(d, 2H), 6.97(m, 2H), 4.78(d,

1H), 1.48(s, 2H), 4.08(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.00(m, 2H), 1.24(d, 6H), 1.18(d, 6H)。

实施例 67

(2S)-2-({[异丙基(噻吩-2-基甲基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸

用类似于实施例 35 的方式, 通过水解从实施例 66 的化合物制备标题化合物(72%)。

m.p.: 122°C

δ (DMSO- d_6): 10.69(s, 1H), 7.54(m, 6H), 7.41(d, 1H), 7.21(d, 2H), 6.95(d, 2H), 4.23(s, 2H), 3.69(m, 2H), 2.87(m, 2H), 1.01(d, 6H), 0.92(d, 6H)。

实施例 68

(2S)-3-{4-[(2,6-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[({异丁基[(1S)-1-苯基乙基]氨基}磺酰基)氨基]丙酸甲酯

按照实施例 40 中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐和 N-异丁基-N-[(1S)-1-苯基乙基]胺获得白色固体形式的标题化合物。

δ (CDCl₃): 8.60(s, 2H), 7.57(d, 2H), 7.35(m, 5H), 7.20(d, 2H), 5.02(m, 1H), 4.73(d, 1H), 4.25(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.10(m, 2H), 2.77(d, 2H), 2.07(m, 1H), 1.61(d, 3H), 0.76(d, 3H), 0.63(d, 3H)。

实施例 69

(2S)-3-{4-1(2,6-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[({异丁基[(1S)-1-苯基乙基]氨基}磺酰基)氨基]丙酸

用类似于实施例 35 的方式通过水解从实施例 68 的化合物制备标题化合物(70%)。

m.p.: 182°C

δ (DMSO- d_6): 12.81(bs, 1H), 10.88(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.55(d, 2H), 7.29(m, 8H), 4.83(d, 1H), 3.81(m, 1H), 2.87(m, 2H), 2.38(d, 2H), 1.56(m, 1H),

1.33(d, 3H), 0.53(d, 3H), 0.39(d, 3H)。

实施例 70

(2S)-2-({[环戊基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯

按照实施例 40 中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐和 N-环戊基-N-异丙胺获得白色固体形式的标题化合物。

δ (DMSO- d_6): 10.92(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.88(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.27(d, 2H), 3.73(m, 1H), 3.62(s, 3H), 3.40(m, 2H), 2.90(m, 2H), 1.60(m, 5H), 1.31(m, 3H), 1.10(d, 3H), 1.00(d, 3H)。

实施例 71

(2S)-2-({[环戊基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸

用类似于实施例 35 的方式, 通过水解从实施例 70 的化合物制备标题化合物(55%)。

m.p.: 157°C

δ (DMSO- d_6): 10.90(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.58(m, 3H), 7.27(d, 2H), 3.63(m, 1H), 3.42(m, 2H), 2.85(m, 2H), 1.56(m, 5H), 1.31(m, 3H), 1.10(d, 3H), 0.97(d, 3H)。

实施例 72

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-({[异丁基(异丙基)氨基]磺酰基}氨基)丙酸甲酯

按照实施例 40 中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐和 N-异丁基-N-异丙胺获得白色固体形式的标题化合物。

δ (DMSO- d_6): 10.90(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.80(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.25(d, 2H), 3.80(m, 1H), 3.63(s, 3H), 3.58(m, 1H), 2.90(m, 4H), 1.80(m, 1H), 1.00(d,

3H), 0.90(d, 3H), 0.78(d, 6H)。

实施例 73

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-([异丁基(异丙基)氨基]磺酰基)氨基)丙酸

用类似于实施例 35 的方式, 通过水解从实施例 72 的化合物制备标题化合物(91%)。

m.p.: > 300°C

δ (DMSO- d_6): 9.43(s, 1H), 8.79(d, 1H), 8.16(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.25(dd, 5H), 3.66(m, 1H), 3.51(m, 1H), 3.35(m, 1H), 2.95(m, 3H), 1.61(m, 6H), 1.12(m, 10H)。

实施例 74

(2S)-2-([环戊基(异丙基)氨基]磺酰基)氨基)-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯

按照实施例 40 中所述的相同方法, 从(2S)-2-氨基-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸甲酯和 N-环己基-N-异丙胺获得白色固体形式的标题化合物。

δ (CDCl₃): 9.30(s, 1H), 8.80(d, 1H), 8.18(d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.23(m, 5H), 4.68(d, 1H), 4.22(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.70(m, 1H), 3.10(m, 3H), 1.70(m, 6H), 1.20(m, 10H)。

实施例 75

(2S)-2-([环己基(异丙基)氨基]磺酰基)氨基)-3-[4-(2,6-二氮杂萘-1-基氧基)苯基]丙酸

用类似于实施例 35 的方式, 通过水解从实施例 74 的化合物制备标题化合物(81%)。

m.p.: 138°C

δ (DMSO- d_6): 10.92(s, 1H), 8.80(s, 2H), 7.58(m, 3H), 7.27(d, 2H), 3.69(m, 1H), 3.57(m, 1H), 2.86(m, 4H), 1.79(m, 1H), 1.00(d, 3H), 0.88(d, 3H), 0.77(d,

6H)。

实施例 76

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(异丁基[(1R)-1-苯基乙基]氨基)磺酰基]氨基]丙酸甲酯

按照实施例 40 中所述的相同方法，从(2S)-2-氨基-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐和 N-异丁基-N-[(1R)-1-苯基乙基]胺获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.55(s, 2H), 7.70(s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.30(m, 5H), 7.10(d, 2H), 5.10(d, 1H), 4.78(m, 1H), 4.23(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.10(m, 2H), 2.80(m, 2H), 1.30(m, 3H), 0.90(m, 1H), 0.70(d, 3H), 0.60(d, 3H)。

实施例 77

(2S)-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}-2-[(异丁基[(1R)-1-苯基乙基]氨基)磺酰基]氨基]丙酸

用类似于实施例 35 的方式，通过水解从实施例 76 的化合物制备标题化合物(76%)。

m.p.: 171°C

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 8.79(s, 2H), 7.58(d, 2H), 7.43(bs, 1H), 7.29(m, 7H), 4.80(m, 1H), 3.79(m, 1H), 2.96(m, 2H), 2.54(m, 2H), 1.43(m, 4H), 0.56(d, 3H), 0.042(d, 3H)。

实施例 78

(2S)-2-([甲基(苯基)氨基]磺酰基)氨基)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯

在三乙胺(0.25g, 2.48mmol)存在下，在 0°C 下向(2S)-2-氨基-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐(0.45g, 1.24mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中滴加氯磺酸(0.14g, 1.24mmol)。加完后，让反应混合物达到室温，并且再搅拌 2h。减压除去溶剂，将粗品溶解在苯(2mL)中，加入 PCl_5 ，并且将混合物在回流条件下加热 1h。再次减压除去溶剂，所得到的粗品

用乙醚处理。通过过滤分离固体，并且将得到的粗制油不经纯化地用于下一反应。

在三乙胺(0.5g, 4.96mmol)存在下，在 0°C 下向 N-甲基苯胺(0.133g, 1.24mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入粗的氨磺酰氯，并且将混合物在此温度下搅拌 2h。除去溶剂，将粗品溶解在乙酸乙酯中，并且用 0.5M 氯化铵(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机萃取物用硫酸钠干燥，过滤并蒸发。残余物经过快速色谱纯化(己烷:乙酸乙酯, 3:2)，得到标题化合物(0.08g, 14%)，为白色固体。

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 7.59(d, 2H), 7.32(m, 9H), 7.14(d, 2H), 4.94(d, 1H), 4.18(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.16(s, 3H), 3.03(m, 2H)。

实施例 79

(2S)-2-({[甲基(苯基)氨基]磺酰基}氨基)-3-{4-[(2,6-二氯苯甲酰基)氨基]苯基}丙酸

用类似于实施例 35 的方式，通过水解从实施例 78 的化合物制备标题化合物(89%)。

m.p.: 117°C

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 12.85(bs, 1H), 10.73(s, 1H), 7.56(m, 5H), 7.25(m, 6H), 7.07(d, 2H), 3.79(m, 1H), 2.92(s, 3H), 2.86(m, 2H)。

实施例 80

(2S)-({[2-(苯基酰基)苯基]氨基}磺酰基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯

按照实施例 78 所述的相同方法，从(2S)-2-氨基-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸甲酯盐酸盐和 2-(苯基磺酰基)苯胺获得白色固体形式的标题化合物。

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 10.85(s, 1H), 8.98(m, 2H), 8.88(s, 2H), 7.97(m, 3H), 7.75(m, 3H), 7.41(m, 3H), 7.25(m, 2H), 7.02(d, 2H), 4.02(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.10(m, 2H)。

实施例 81

(2S)-({[2-(苯基磺酰基)苯基]氨基}磺酰基)氨基]-3-{4-[(3,5-二氯异烟酰基)氨基]苯基}丙酸

用类似于实施例 35 的方式, 通过水解从实施例 80 的化合物制备标题化合物(83%)。

m.p.: 206°C

δ (DMSO- d_6): 10.81(s, 1H), 8.88(m, 4H), 7.96(m, 3H), 7.77(m, 3H), 7.38(m, 3H), 7.23(m, 2H), 7.03(d, 2H), 4.04(m, 1H), 2.81(m, 2H)。

如下实施例举例说明了根据本发明的药物组合物和它们的制备方法。

实施例 82

药物组合物的制备: 片剂

配方:

本发明的化合物	5.0mg
乳糖	113.6mg
微晶纤维素	28.4mg
轻质硅酸酐	1.5mg
硬脂酸镁	1.5mg

使用混合机, 将 15g 本发明化合物和 340.8g 乳糖及 85.2g 微晶纤维素混合。使用辊式压实机将混合物压模, 得到薄片状压缩材料。使用锤式粉碎机, 将薄片状压缩材料粉碎, 并且通过 20 目筛筛选粉碎的材料。将 4.5g 每份的轻质硅酸酐和 4.5g 硬脂酸镁加入到筛过的材料中并混合。用装备有 7.5mm 直径的冲模/冲压(die/punch)系统的制片机, 将混合产物制片, 从而获得 3,000 片每片重 150mg 的片剂。

实施例 83

药物组合物的制备: 包衣片剂

配方:

本发明的化合物	5.0mg
乳糖	95.2mg
玉米淀粉	40.8mg
聚乙烯吡咯烷酮	7.5mg
硬脂酸镁	1.5mg
羟丙基纤维素	2.3mg
聚乙二醇	0.4mg
二氧化钛	1.1mg
纯化滑石	0.7mg

使用流化床造粒机, 将 15g 本发明化合物和 285.6g 乳糖及 122.4g 玉米淀粉混合。单独地, 将 22.5g 聚乙烯吡咯烷酮溶解在 127.5g 水中, 制备出粘合剂溶液。使用流化床造粒机, 将粘合剂溶液喷射在上述混合物上得到颗粒。将 4.5g 每份的硬脂酸镁加入到获得的颗粒中并且混合。将获得的混合物用装备有 6.5mm 直径的冲模/冲压双凹面系统的制片机制片, 从而获得 3,000 片每片重 150mg 的片剂。

单独地, 将 6.9g 羟丙基甲基纤维素 2910、1.2g 聚乙二醇 6000、3.3g 二氧化钛和 2.1g 纯化滑石悬浮在 72.6g 水中制备涂覆溶液。使用 High Coated, 用涂覆溶液涂覆上述制备的 3,000 片剂, 得到薄膜涂覆的片剂, 每个重 154.5mg。

实施例 84

药物组合物的制备: 液体吸入剂

配方:

本发明化合物	400 μ g
生理盐水	1 ml

将 40mg 每份的本发明化合物溶解在 90mL 生理盐水中, 并且用相同的盐水溶液将溶液总体积加到 100ml, 以 1mL 每份分装到 1mL 容量安瓿

中，然后在 115°C 下灭菌 30 分钟，得到液体吸入剂。

实施例 85

药物组合物的制备：粉末吸入剂

配方：

本发明化合物	200 μ g
乳糖	4,000 μ g

将 20g 每份的本发明化合物和 400g 乳糖均匀混合，并且将 200mg 每份的混合物在专门用于制造粉末吸入剂的粉末吸入器中进行包装。

实施例 86

药物组合物的制备：吸入气雾剂

配方：

本发明化合物	200 μ g
脱水(无水)乙醇 USP	8,400 μ g
1,1,1,2-四氟乙烷(HFC-134A)	46,810 μ g

将 0.0480g 本发明化合物溶解在 2.0160g 乙醇中，制备出活性成分浓缩物。将活性成分浓缩物加到合适的灌装仪器中。将活性成分浓缩物分装到气雾剂容器中，容器的顶部空间用氮气或 HFC-134A 蒸气吹洗(吹洗成分应当不含超过 1ppm 的氧气)并且用阀密封。然后将 11.2344g HFC-134A 推进剂加压装入密封的容器中。

实施例 87

药物组合物的制备：凝胶剂

配方：

本发明化合物	0.03%
卡波姆 980NF	1.00%
甘油	10.00%

二乙醇胺	到 pH:5.5
纯化水	加至 100.00%

实施例 88

药物组合物的制备：香脂

配方：

本发明化合物	0.03%
一月桂酸甘油酯	5.00%
氢化椰子-甘油酯	15.00%
甘油	15.00%
轻质矿物油	5.00%
白凡士林	加至 100.00%。