

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D213/74

A61K 31/4402

A61P 17/00

A61P 11/00

A61P 9/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03803447.6

[43] 公开日 2005 年 6 月 15 日

[11] 公开号 CN 1628101A

[22] 申请日 2003.1.15 [21] 申请号 03803447.6

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 6 [33] DE [31] 10204789.8

[86] 国际申请 PCT/EP2003/000327 2003.1.15

[87] 国际公布 WO2003/066594 德 2003.8.14

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.6

[71] 申请人 默克专利有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 W·施特勒 O·沙特

A·约恩齐克 S·戈德曼

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

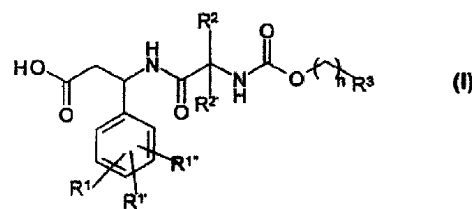
代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 7 页 说明书 43 页

[54] 发明名称 用作整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 抑制剂的 3-烷酰基氨基-丙酸衍生物

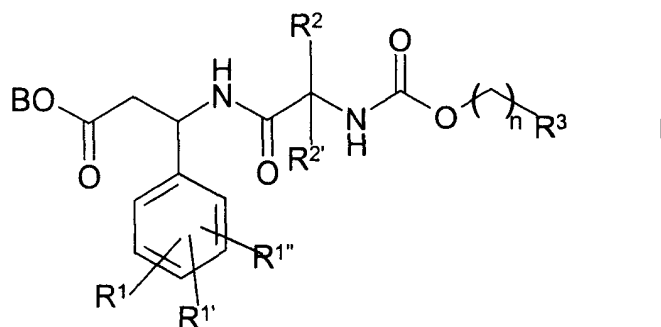
[57] 摘要

本发明涉及通式 (I) 的新的联苯衍生物, 其中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 和 n 如权利要求 1 所定义, 涉及它们的立体异构体以及它们的生理可接受的盐或溶剂合物。所述衍生物是新的整联蛋白抑制剂, 其优选抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白受体。所述的新化合物可特别用作药物。



ISSN 1008-4274

1. 式 I 化合物



其中:

R^1 、 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 为 H、A、Ar、Het¹、Hal、NO₂、CN、OR⁴、COA、NHCOA、NH(CHO)、NR⁴、COOR⁴或 CONHR⁴₂,

R^2 为 A、Ar、(CH₂)_mXA、(CH₂)_mOH、(CH₂)_mNH₂、(CH₂)_mNHA、(CH₂)_mNA₂、(CH₂)_mNHCOA、(CH₂)_mNO₂、(CH₂)_mCOOR¹、(CH₂)_mCONH₂、(CH₂)_mX(CH₂)_oAr、(CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂、(CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃、(CH₂)_mXCOYA、(CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr、(CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹、(CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂、(CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃、(CH₂)_mX(CH₂)_oYA、(CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA、(CH₂)_mNHCONHR^{2'}、(CH₂)_mCH₂A、(CH₂)_mCHA₂、(CH₂)_mCA₃、(CH₂)_mAr、(CH₂)_mCHAR₂、(CH₂)_mCAR₃、(CH₂)_mHet¹、(CH₂)_mCHHet¹₂、(CH₂)_mCHet¹₃、(CH₂)_m环烷基、(CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂或(CH₂)_m-(HN=C)-NH₂,

其中 X 和 Y 彼此独立地可以是 S、O、S=O、SO₂或 NH,

其中, 当 $R^2=(CH_2)_mXCOYA$ 或 $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$ 时, X 和 Y 不能是 S=O 或 SO₂,

$R^{2'}$ 为 H 或 A,

R^2 和 $R^{2'}$ 一起也可以为 $-(CH_2)_p-$,

- R^3 为 $H_2N-C(=NH)-$ 、 $H_2N-C(=NH)-NH-$ 、 $A-C(=NH)-NH-$ 、 Het^2- 或 Het^2-NH- ，其中伯氨基也可以被常规的氨基保护基所保护，
- R^4 为 H、A、 Het^1 、Hal、 NO_2 或 CN，
- A 为含 1 至 8 个碳原子的烷基，
- B 为 H 或 A，
- Ar 为苯基、萘基、蒽基或联苯基，各个基团均可以是非取代的或被 Hal、A、OA、OH、CO-A、CN、COOA、COOH、CONH₂、CONHA、CONA₂、CF₃、OCF₃ 或 NO_2 单取代或多取代，
- Het^1 为含 1 至 3 个 N、O 和/或 S 原子的芳族单环或双环杂环基，其可以是非取代的或被 F、Cl、Br、A、OA、SA、OCF₃、-CO-A、CN、COOA、CONH₂、CONHA、CONA₂、NA₂ 或 NO_2 单取代或双取代，
- Het^2 为含 1 至 4 个 N 原子的单环或双环杂环基，其可以是非取代的或被 NH₂、NHA 或 A 单取代或双取代，
- m 为 0、1、2、3、4、5、6 或 8，
- n 为 1、2、3、4、5 或 6，
- o 为 0、1、2 或 3，
- p 为 2、3、4 或 5，

其立体异构体及其生理可接受的盐和溶剂合物。

2. 权利要求 1 的化合物，其特征在于所述化合物为：

3-联苯-4-基-3-{3-(1,1-二苯基甲硫基)-2-[2-(吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}丙酸，

3-联苯-4-基-3-{3-(1,1-二苯基甲硫基)-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}丙酸，

3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸，

3-{3-苄氧基-2-[2-(吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸,

3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基氨基吡啶-2-基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸,

3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸,

3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸,

3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯,

3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基氨基吡啶-2-基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯,

3-{3-苄氧基-2-[2-(吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯,

3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸(EMD 397966),

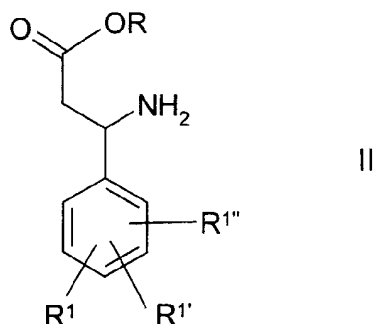
3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯,

3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸,

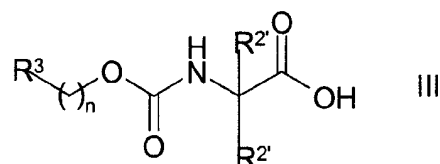
其立体异构体及其生理可接受的盐和溶剂合物。

3. 制备权利要求1的式I化合物、其立体异构体及其盐和溶剂合物的方法, 其特征在于:

(a) 使式II化合物

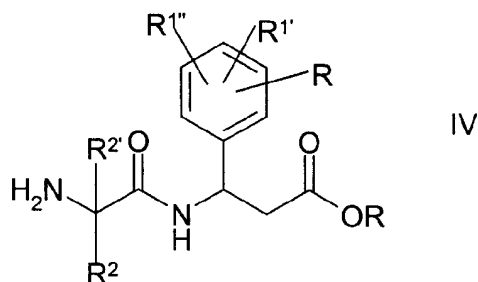


其中 R 为保护基, R¹、R^{1'}和 R^{1''}如式 I 中所定义, 并且其中当 R¹、R^{1'}和/或 R^{1''}含有游离的羟基或氨基时, 这些基团均被保护基保护, 与式 III 化合物反应,



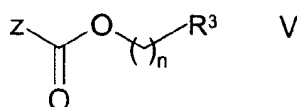
其中 R²、R^{2'}、R³和 n 如式 I 中所定义, 并且其中当 R²、R^{2'}和/或 R³含有游离的羟基或氨基时, 这些基团均被保护基保护, 并除去保护基 R 和存在于 R¹、R^{1'}、R^{1''}、R²、R^{2'}和/或 R³上的任何保护基, 或者

(b) 使式 IV 化合物



其中 R 为保护基, R¹、R^{1'}、R^{1''}、R²和 R^{2'}如式 I 中所定义, 并且其中当 R¹、R^{1'}、R^{1''}、R²和/或 R^{2'}含有游离的羟基和/或氨基时, 这些基团均被保护基保护,

与式 V 化合物反应,



其中 Z 为离去基团, 如卤素或活泼的酯化 OH 基团, n 和 R^3 如式 I 中所定义, 并且其中当 R^1 、 $R^{1'}$ 和/或 $R^{1''}$ 含有游离的羟基和/或氨基时, 这些基团均被保护基保护,

并除去保护基 R 和存在于 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 和/或 R^3 上的任何保护基, 或者

(c) 将式 I 化合物中的一个或多个基团 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 和/或 R^3 转变成一个或多个基团 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 和/或 R^3 , 所述转变通过例如以下方法实现:

i) 将羟基烷化,

ii) 将酯基水解为羧基,

iii) 将羧基酯化,

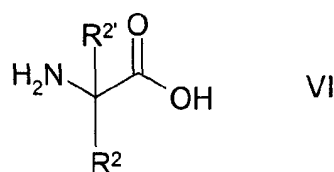
iv) 将氨基烷化,

v) 使芳基溴化物或芳基碘化物与硼酸通过 Suzuki 偶联发生反应, 得到相应的偶联产物, 或

vi) 将氨基酰化,

或者

(d) 使式 II 化合物与式 VI 化合物反应,



其中 R^2 和 $R^{2'}$ 如式 I 中所定义, 并且其中当 R^2 和/或 $R^{2'}$ 含有游离的羟基和/或氨基时, 这些基团均被保护基保护,

得到式 IV 化合物,

使获得的式 IV 化合物与(b)中所述的式 V 化合物反应,

之后除去保护基 R 和存在于 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 和/或 R^3 上的任何保护基,

和/或

通过用酸或碱处理将式 I 的碱性或酸性化合物转变成其盐或溶剂合物之

一。

4. 权利要求 1 或 2 的式 I 化合物、其立体异构体及其生理可接受的盐或溶剂合物，其用作药物活性成分。

5. 权利要求 1 或 2 的式 I 化合物、其立体异构体及其生理可接受的盐或溶剂合物，其用作整联蛋白抑制剂。

6. 权利要求 1 或 2 的式 I 化合物、其立体异构体及其生理可接受的盐或溶剂合物，其用于抵抗疾病。

7. 一种药物，其特征在于其包含至少一种权利要求 1 或 2 的式 I 化合物、其立体异构体和/或其生理可接受的盐或溶剂合物之一。

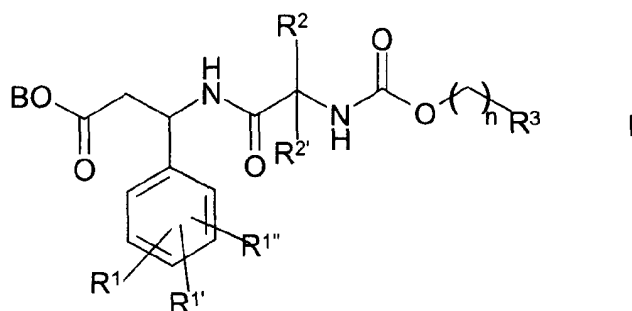
8. 权利要求 1 或 2 的式 I 化合物、其立体异构体和/或其生理可接受的盐或溶剂合物在制备药物中的用途。

9. 权利要求 1 或 2 的式 I 化合物、其立体异构体和/或其生理可接受的盐或溶剂合物的用途，用于预防和/或治疗循环疾病、肺纤维化、肺栓塞、血栓形成，特别是深静脉血栓形成、心肌梗死、动脉硬化、夹层动脉瘤、短暂性脑缺血发作、卒中、心绞痛，特别是不稳定型心绞痛、病理性器官结缔组织增生或纤维化，特别是肺纤维化，还有囊性纤维化、皮肤纤维变性、肝纤维化、肝硬化、尿道纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、婴儿心内膜纤维化、胰腺纤维化、皮肤紊乱性角化，特别是粘膜白斑病、扁平苔藓和鳞状细胞癌、肿瘤疾病，如实体瘤和血液或免疫系统肿瘤的肿瘤发生、肿瘤血管生成或瘤转移，所述肿瘤例如皮肤肿瘤、鳞状细胞癌、血管肿瘤、胃肠道肿瘤、肺肿瘤、乳腺肿瘤、肝肿瘤、肾肿瘤、脾肿瘤、胰腺肿瘤、脑肿瘤、睾丸肿瘤、卵巢肿瘤、子宫肿瘤、阴道肿瘤、肌肉肿瘤、骨肿瘤，以及喉和头部肿瘤、溶骨性疾病，如骨质疏松、甲状腺机能亢进、佩吉特病、恶性高钙血症、不相容性输血、病理性血管生成疾病，如炎症、眼科疾病、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、近视、角膜移植、眼组织胞浆菌病、风湿性关节炎、骨关节炎、红眼性青光眼、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、动脉粥样硬化、银屑病、再狭窄，特别是血管成形术后再狭窄、多发性硬化、妊娠、absumptio placentaris、病毒感染、细菌感染、真菌感染、

口蹄疫(FMD)、HIV、炭疽、白色念珠菌、寄生虫侵染、急性肾衰竭，并在创伤愈合中用于支持愈合过程。

用作整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 抑制剂的 3-烷酰基氨基-丙酸衍生物

本发明涉及式 I 的新的整联蛋白抑制剂，



其中：

R^1 、 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 为 H、A、Ar、Het¹、Hal、NO₂、CN、OR⁴、COA、NHCOA、NH(CHO)、NR⁴、COOR⁴和/或 CONHR⁴，

R^2 为 A、Ar、(CH₂)_mXA、(CH₂)_mOH、(CH₂)_mNH₂、(CH₂)_mNHA、(CH₂)_mNA₂、(CH₂)_mNHCOA、(CH₂)_mNO₂、(CH₂)_mCOOR¹、(CH₂)_mCONH₂、(CH₂)_mX(CH₂)_oAr、(CH₂)_mX(CH₂)_oCHAR₂、(CH₂)_mX(CH₂)_oCAR₃、(CH₂)_mXCOYA、(CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr、(CH₂)_mX(CH₂)_oHet¹、(CH₂)_mX(CH₂)_oCHHet¹₂、(CH₂)_mX(CH₂)_oCHet¹₃、(CH₂)_mX(CH₂)_oYA、(CH₂)_mX(CH₂)_oNHCOA、(CH₂)_mNHCONHR^{2'}、(CH₂)_mCH₂A、(CH₂)_mCHA₂、(CH₂)_mCA₃、(CH₂)_mAr、(CH₂)_mCHAR₂、(CH₂)_mCAR₃、(CH₂)_mHet¹、(CH₂)_mCHHet¹₂、(CH₂)_mCHet¹₃、(CH₂)_m环烷基、(CH₂)_m-NH-C(=NH)-NH₂或(CH₂)_m-(HN=)C-NH₂，其中 X 和 Y 彼此独立地可以是 S、O、S=O、SO₂ 或 NH，其中当 R^2 =(CH₂)_mXCOYA 或(CH₂)_mXCOY(CH₂)_oAr 时，X 和 Y 不能是 S=O 或 SO₂，

R ^{2'}	为 H 或 A,
R ² 和 R ^{2'}	一起也可以为 -(CH ₂) _p -,
R ³	为 H ₂ N-C(=NH)-、H ₂ N-C(=NH)-NH-、A-C(=NH)-NH-、Het ² - 或 Het ² -NH-, 其中伯氨基也可以被常规的氨基保护基所保护,
R ⁴	为 H、A、Het ¹ 、Hal、NO ₂ 或 CN,
A	为含 1 至 8 个碳原子的烷基,
B	为 H 或 A,
Ar	为苯基、萘基、蒽基或联苯基, 各个基团均可以是非取代的或被 Hal、A、OA、OH、CO-A、CN、COOA、COOH、CONH ₂ 、CONHA、CONA ₂ 、CF ₃ 、OCF ₃ 或 NO ₂ 单取代或多取代,
Het ¹	为含 1 至 3 个 N、O 和/或 S 原子的芳族单环或双环杂环基, 其可以是非取代的或被 F、Cl、Br、A、OA、SA、OCF ₃ 、-CO-A、CN、COOA、CONH ₂ 、CONHA、CONA ₂ 、NA ₂ 或 NO ₂ 单取代或双取代,
Het ²	为含 1 至 4 个 N 原子的单环或双环杂环基, 其可以是非取代的或被 NH ₂ 、NHA 或 A 单取代或双取代,
m	为 0、1、2、3、4、5、6 或 8,
n	为 1、2、3、4、5 或 6,
o	为 0、1、2 或 3,
p	为 2、3、4 或 5,

涉及其立体异构体及其生理可接受的盐和溶剂合物。

具有部分相似结构的化合物在 WO 96/22966 A1、WO 97/08145 A1 和 WO 00/48996 A2 中公开, 所述的所有化合物作为整联蛋白抑制剂均有效。整联蛋白是一种膜结合的、杂二聚体糖蛋白, 由 α -亚基和更小的 β -亚基组成。其对配体结合的相对亲和力和特异性由不同 α -亚基和 β -亚基的组合决定。根据所述专利申请的公开内容, WO 96/22966 A1 的化合物选择性地抑

制 $\alpha_4\beta_1$ 整联蛋白受体, WO 97/08145 A1 的化合物选择性地抑制 $\alpha_v\beta_3$ 整联蛋白受体。WO 00/48996 A2 的化合物主要抑制 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 整联蛋白受体。

本发明的目的是发现具有有用性质的新化合物, 特别是那些可用于制备药物的新化合物。

已经发现式 I 化合物及其盐具有非常有用的药理学性质, 并且耐受性良好。令人惊奇的是, 本发明的新化合物优先抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白受体。

整联蛋白具有多种生理学和病理学功能, 其在例如以下综述论文中有详细描述: 整联蛋白和信号转导. Dedhar-S, Curr-Opin-Hematol. 1999 年 1 月; 6(1): 37-43, 整联蛋白吸引配偶体: 整联蛋白和其它膜受体之间的通讯. Porter-JC; Hogg-N, Trends-Cell-Biol. 1998 年 10 月; 8(10): 390-6, 细胞迁移过程中整联蛋白介导的粘着的调控. Cox-EA; Huttenlocher-A, Microsc-Res-Tech. 1998 年 12 月 1 日; 43(5): 412-9, 整联蛋白在神经胶质瘤恶性表型中的作用. Uhm-JH; Gladson-CL; Rao-JS, Front-Biosci. 1999 年 2 月 15 日; 4: D188-99 或精子去整合蛋白(disintegrin)、卵整联蛋白和哺乳动物配子胞膜相互作用的其它细胞粘着分子. Evans-JP Front-Biosci. 1999 年 1 月 15 日; 4: D114-31。

例如在以下文献中所发现的那样, α_v 整联蛋白具有在此的一种重要作用: α_v 整联蛋白在肿瘤进展和转移中的作用. Marshall-JF; Hart-IR Semin-Cancer-Biol. 1996 年 6 月; 7(3): 129-38 或 α_v 整联蛋白在血管生成过程中的作用. Eliceiri-BP 和 Cheresh-DA Molecular Medicine 4: 741-750 (1998)。

这些整联蛋白还包括 $\alpha_v\beta_6$ 上皮整联蛋白 Sheppard-D Bio-essays. 1996 年 8 月; 18(8): 655-60 以及 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 两种整联蛋白, 这两种整联蛋白是已知的粘着受体, 其生物学重要性例如在 J.A. Varner 等人. Cell Adhesion and Communication 3, 367-374 (1995) 和 J. Samanen 等人. Curr. Pharmaceutical Design, 3, 545-584 (1997) 中述及。

$\alpha_v\beta_6$ 是一种相对稀少的整联蛋白(Busk 等人, 1992 J. Biol. Chem. 267(9), 5790), 其在修复过程中在上皮组织中逐渐形成, 并优先与天然基质

分子纤连蛋白和生腱蛋白结合(Wang 等人, 1996, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 15(5), 664)。另外, 玻连蛋白也与 $\alpha_v\beta_6$ 结合(整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 作为纤连蛋白结合蛋白的特性. Busk-M; Pytela-R; Sheppard-D. J-Biol-Chem. 1992 年 3 月 25 日; 267(9): 5790-6; 整联蛋白 β_6 mRNA 在灵长目动物上皮组织中的局限分布. Breuss,-J-M; Gillett,-N; Lu,-L; Sheppard,-D; Pytela,-R J-Histochem-Cytochem. 1993 年 10 月; 41(10): 1521-7; 生长因子对气道上皮整联蛋白的分化调控. Wang-A; Yokosaki-Y; Ferrando-R; Balmes-J; Sheppard-D. Am-J-Respir-Cell-Mol-Biol. 1996 年 11 月; 15(5): 664-72); 整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 是角质细胞在其已知配体、纤连蛋白以及在玻连蛋白上迁移的关键 Huang,-X; Wu,-J; Spong,-S; Sheppard,-D J-Cell-Sci. 1998 年 8 月; 111(Pt 15) 2189-95)。

$\alpha_v\beta_6$ 的生理学和病理学功能仍不是确切已知的, 但是认为这种整联蛋白在涉及上皮细胞的生理过程和疾病(例如炎症、创伤愈合和肿瘤)中发挥重要作用(在发育、瘤形成和组织修复中 β_6 整联蛋白亚基的表达表明了其在上皮重塑中的作用. Breuss,-J-M; Gallo,-J; DeLisser,-H-M; Klimanskaya,-I-V; Folkesson,-H-G; Pittet,-J-F; Nishimura,-S-L; Aldape,-K; Landers,-D-V; Carpenter,-W; 等人. J-Cell-Sci. 1995 年 6 月; 108(Pt 6) 2241-51)。

因此, $\alpha_v\beta_6$ 在创伤的角质细胞上表达(人体创伤中的角质细胞表达 $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白. Haapasalmi-K, Zhang-K, Tonnesen-M, Olerud-J, Sheppard-D, Salo-T, Kramer-R, Clark-RA, Uitto-VJ, Larjava-H. J-Invest-Dermatol. 1996 年 1 月, 106(1): 42-8; 在人胎儿创伤修复中表皮整联蛋白的表达迅速上调. Cass-D-L, Bullard-K-M, Sylvester-K-G, Yang-E-Y, Sheppard-D, Herlyn-M, Adzick-N-S J-Pediatr-Surg. 1998 年 2 月, 33(2): 312-6), 由此可以认为: 除了创伤愈合过程和炎症外, 其它的皮肤病理学事件如银屑病也可被所述整联蛋白的激动剂或拮抗剂影响。

此外, 在(口腔、唇、舌和生殖器粘膜的)皮肤紊乱性角化(disturbed hornification of skin)、所谓的粘膜白斑病中, 与正常对比组织相比, $\alpha_v\beta_6$

在更大程度上被表达。经扁平苔藓到鳞状细胞癌, 粘膜白斑病的表达频率和水平增加, 因此认为 $\alpha_v\beta_6$ 的表达与粘膜白斑病的恶性转化相关: 口腔粘膜白斑中的 $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白表达. Hamidi-S, Salo-T, Kainulainen-T, Epstein-J, Lerner-K, Larjava-H Br-J-Cancer. 2000 年 4 月, 82(8): 1433-40; 基质成纤维细胞影响口腔鳞状细胞癌细胞与生腱蛋白-C 的相互作用. Ramos-D-M, Chen-B-L, Boylen-K, Stern-M, Kramer-R-H, heppard-D, Nishimura-S-L, Greenspan-D, Zardi-L, Pytela-R Int-J-Cancer. 1997 年 7 月 17 日, 72(2): 369-76; $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白的表达促进鳞状细胞癌细胞的迁移和侵入. Thomas-GJ, Lewis-MP, Whawell-SA, Russell-A, Sheppard-D, Hart-IR, Speight-PM, Marshall-JF JOURNAL-OF-INVESTIGATIVE- DERMATOLOGY. 2001 年 7 月; 117(1): 67-73; 在鳞状细胞癌细胞在纤连蛋白上的扩散和迁移中整联蛋白 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_1$ 和 $\alpha_v\beta_6$ 协作. Koivisto,-L, Grenman-R, Heino-J, Larjava-H Exp-Cell-Res. 2000 年 2 月 25 日, 255(1): 10-7)。

此外, $\alpha_v\beta_6$ 在呼吸道上皮中发挥作用(Weinacker 等人, 1995, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12(5), 547-56; 人整联蛋白 β_6 亚基在肺泡 II 型细胞和支气管上皮细胞中的表达逆转 β_6 剔除小鼠的肺部炎症. Huang X, Wu J, Zhu W, Pytela R, Sheppard D, Am-J-Respir-Cell-Mol-Biol. 1998 年 10 月, 19(4): 636-42; 人气道上皮修复过程中整联蛋白细胞粘着受体的体内表达. Pilewski JM, Latoche JD, Arcasoy SM, Albelda-S-M Am-J-Physiol. 1997 年 7 月, 273(1 Pt 1): L256-63; 肺纤维化中基因表达的全球分析揭示了调控肺部炎症和肺纤维化的不同程序. Kaminski,-N; Allard JD, Pittet JF, Zuo F, Griffiths MJ, Morris D, Huang X, Sheppard D, Heller RA, Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A. 2000 年 2 月 15 日, 97(4): 1778-83), 因此该种整联蛋白的相应的激动剂/拮抗剂能够成功地用于呼吸道疾病, 如支气管炎、哮喘、肺纤维化和呼吸道肿瘤。

除了肺(支气管)外, 纤维化也可发生在其它器官, 如皮肤、肝脏(发展为肝硬化)、肾和膀胱、心脏和胰腺(囊性纤维化)。认为整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 在该病理性结缔组织增生中也发挥作用, 因此病程可以被整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 的激动

剂/拮抗剂影响(组织修复机制:从创伤愈合到纤维化, Mutsaers SE, Bishop JE, Mcgrouther G, Laurent G, J Int. J. Biochem. Cell Biol. (1997) 29(1): 5-17; $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白介导潜伏 TGF β 活化:皮肤纤维化的启示. Dalton SL, J. Am. Acad. Dermatol (1999) 41: 457-463; 血清结缔组织成分在器官纤维化中的临床意义, Kropf J, Gressner AM, Z. Med. Laboratoriumsdiagn. (1991) 32(3/4): 150-8; 血管紧张素 II、粘着和心脏纤维化, Schnee JM, Hsueh WA, Cardiovasc. Res. (2000) 46(2): 264-268; 肺纤维化及其治疗:现在和未来千年. Sime P, J. Curr. Opin. Anti-inflammatory Immunomodulatory Invest. Drugs (1999) 1(5): 423-432; 肝纤维化:病理生理学和实验室诊断, Housset C, Guechot J, Pathol. Biol. (1999) 47(9): 886-894; 进行性肾病. 成纤维细胞、胞外基质和整联蛋白, Norman JT, Fine LG, Exp. Nephrol. (1999) 7(2): 167-177; 肾纤维化:对发病机制和治疗的见解, Nahas AM EI, Muchaneta-Kubara EC, Essawy M, Soylemezoglu O, Int. J. Biochem. Cell Biol. (1997) 29(1): 55-62)。

此外,已知 $\alpha_v\beta_6$ 在肠上皮中也发挥作用,因此相应的整联蛋白激动剂/拮抗剂可用于治疗胃/肠道的炎症、肿瘤和创伤。在以下文献中表明整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 还影响基质金属蛋白酶如明胶酶 B(MMP-9)的分泌: $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白通过 β_6 胞质域的独特区域促进结肠癌细胞增殖, Agrez M, Chen A, Cone RI, Pytela R, Sheppard D, J Cell Biol (1994) 127(2): 547-56; 结肠癌细胞中整联蛋白介导的明胶酶 B 分泌信号, Niu J, Gu X, Turton J, Meldrum C, Howard EW, Agrez M, Biochem Biophys Res Commun (1998) 249(1): 287-91.

已发现 $\alpha_v\beta_6$ 的表达伴有细胞密度和 MMP 活性的改变($\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白用细胞拥挤调控其自身表达:肿瘤进展的启示, Niu J, Gu X, Ahmed N, Andrews S, Turton J, Bates R, Agrez M, INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, (2001) 92(1): 40-48; $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白诱导结肠癌细胞中明胶酶 B 的分泌, Agrez M, Gu X, Turton J, Meldrum C, Niu J, Antalis T, Howard EW, Int J Cancer (1999) 81(1): 90-7; $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白上调基质金属蛋白酶 9

并促进正常口腔角质细胞迁移, Thomas GJ, Poomsawat S, Lewis MP, Hart IR, Speight PM, Marshall JF, JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY (2001) 116(6): 898-904; $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白通过上调基质金属蛋白酶 9 促进鳞状细胞癌细胞侵入, Thomas GJ, Lewis MP, Hart IR, Marshall JF, Speight PM, INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER (2001) 92(5): 641-650)。因此, 肿瘤细胞将 MMP 活性(可能是不同的 MMP) 作为其密度的函数进行调控, 所述调控可能是使细胞在肿瘤块生长过程中通过蛋白水解周围基质再造增殖和迁移空间的机理。

由于整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 在感染过程中发挥作用, 所以认为其激动剂/拮抗剂也可用于微生物(原生动物、微植物、细菌、病毒、酵母菌和真菌)感染。对整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 例如与柯萨奇病毒或口蹄疫病毒(FMDV)感染宿主细胞的关系已有描述, 其 $\alpha_v\beta_3$ 依赖性地发生, 但也可 $\alpha_v\beta_6$ 依赖性地发生(整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 增强柯萨奇病毒 B1 对人结肠癌细胞的裂解感染. Agrez MV, Shafren DR, Gu X, Cox K, Sheppard D, Barry RD, Virology (1997) 239(1): 71-7; 上皮整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 是口蹄疫病毒受体, Jackson T, Sheppard D, Denyer M, Blakemore W, King AM, J Virol (2000) 11: 4949-56; 整联蛋白 $\alpha_{(v)}\beta_6$ 的 β -亚基胞质域在口蹄疫病毒感染中的作用, Miller LC, Blakemore W, Sheppard D, Atakilit A, King AM, Jackson T, J Virol (2001) 75(9): 4158-64; 整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 作为口蹄疫病毒受体发挥作用的能力不依赖于完整亚基胞质域的存在, Neff S, Baxt B, J Virol (2001) 75(1): 527-532; 对牛致命的口蹄疫病毒利用整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 作为其受体, Neff S, Sa-Carvalho D, Rieder E, Mason, PW, Blystone SD, Brown EJ, Baxt B, J Virol (1998) 72(5): 3587-3594; 口蹄疫病毒与纯化整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 的体外精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸特异性结合, Jackson T, Sharma A, Ghazaleh RA, Blakemore WE, Ellard FM, Simmons DL, Newman JWI, Stuart DI, King AMQ, J Virol (1997) 71(11): 8357-8361)。

HIV(AIDS)感染也依赖于 $\alpha_v\beta$ 整联蛋白, 因此整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 的激动剂/拮抗剂也可用于此(对人类免疫缺陷病毒(HIV)Tat 蛋白的新的整联蛋白

特异性, Ruoslahti EI, Vogel BE, Wong-Staal FY, PCT 国际申请 (1992) WO 9214755)。

根据更新的知识, 炭疽杆菌分泌的毒素由三种蛋白组成, 其中之一、即所谓的 PA 或保护性抗原与细胞膜上的受体(炭疽毒素受体, ATR)结合。ATR 是具有维勒布兰德因子类(vWF A)胞外域的 I 型膜蛋白。整联蛋白也含有该类 vWF A 结构域。这可以通过在瑞士 Prot 数据库中对此处的整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ (<http://www.expasy.ch/cgi-bin/niceprot.pl?P18564>; 序列 β_6 (131-371)) 和 $\alpha_v\beta_3$ (<http://www.expasy.ch/cgi-bin/niceprot.pl?P05106>; β_3 (135-377))进行同源分析来理解。因此认为 $\alpha_v\beta_6$ 激动剂/拮抗剂也可用于肺、皮肤和肠的炭疽(炭疽毒素的细胞受体的确定. K.A. Bradley 等人. Nature 414, 225-229 (2001) [和附带论文]; 冯·维勒布兰德因子(vWA)结构域的演变, Tuckwell D, Biochem Soc Trans (1999) 27(6): 835-840)。

宿主细胞感染有赖于它们的对细菌和对酵母菌(芽殖真菌、念珠菌属)的粘着受体(微生物感染发病机制和宿主对微生物感染的防御中的细胞粘着分子, Kerr JR, Medical Microbiology, Manchester Royal Infirmary, UK, MOLECULAR PATHOLOGY (1999) 52(4): 220-30; 淋病奈瑟球菌对上皮细胞的玻连蛋白依赖性侵入涉及 $\alpha(v)$ 整联蛋白受体, Dehio M, Gomez-Duarte OG, Dehio C, Meyer TF, FEBS LETTERS (1998) 424(1-2): 84-8; 具有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)基序的 A 族链球菌的半胱氨酸蛋白酶毒力因子的天然变种优先与人整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 结合, Stockbauer KE, Magoun L, Liu M, Burns EH Jr, Gubba S, Renish S, Pan X, Bodary SC, Baker E, Coburn J, Leong JM, Musser JM, PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA (1999), 96(1): 242-7; 在白色念珠菌牙管与玻连蛋白以及与人内皮细胞系的粘着中涉及 $\alpha(v)\beta_3$ 整联蛋白样受体和粘多糖, Santoni G, Spreghini E, Lucciarini R, Amantini C, Piccoli M, MICROBIAL PATHOGENESIS (2001) 31(4): 159-72)也表明了在这些疾病中使用整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 激动剂/拮抗剂的可能性。

整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 与 TGF- β 相互作用, 导致其活化($\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白介导潜伏的 TGF- β 活化: 皮肤纤维化的启示, Dalton SL, J Am Acad Dermatol (1999) 41: 457-463; 整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 结合并活化 TGF- β_1 : 调控肺部炎症和肺纤维化的机制, Munger JS 等人. Cell (1999) 96: 319-328)。潜伏的 TGF- β_1 (前体之一)与整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 结合, 从而通过蛋白水解被活化。因此, 本发明的整联蛋白 $\alpha_v\beta_6$ 激动剂/拮抗剂能够通过抑制 TGF- β (前体、LAP 肽、LAP-TGF- β 、潜伏的 TGF)的结合防止 TGF- β_1 和其它亚型活化, 并因此调节 TGF- β 的作用。

迄今已经发现了三种人类 TGF- β 异构体, 其在多样的生长和分化过程中发挥作用, 特别是在炎症过程、纤维化、创伤愈合、骨生长、免疫功能调节、血管生成和瘤转移中发挥作用(Rifkin DB 等人, Thrombosis and Haemostasis (1993) 70: 177-179; Hata A 等人, Molecular Medicine Today (1998 年 6 月) 257-262; 在肺纤维化中整联蛋白介导的转移生长因子- $\beta(1)$ 的活化, Sheppard DC, (2001) 120 (增刊 1): 49S-53S; Wickstrom P 等人, Prostate (1998) 37: 19-29)。因此, 本发明的 $\alpha_v\beta_6$ 激动剂/拮抗剂也可用于这些过程。

强调 $\alpha_v\beta_6$ 在免疫学过程中的作用的其它论文描述了肺部化学损伤后的嗜中性粒细胞流入(β_6 整联蛋白亚基的表达与肺上皮中嗜中性粒细胞的流入点相关, Miller LA, Barnett NL, Sheppard D, Hyde DM, J Histochem Cytochem (2001) 49(1): 41-8)。

化合物对 $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白受体的作用以及因此产生的作为抑制剂的活性可以例如通过 J.W. Smith 等人在 J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271 中所述的方法证实。

除了优选抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整联蛋白受体外, 所述化合物也用作 $\alpha_v\beta_3$ 或 $\alpha_v\beta_5$ 整联蛋白受体的抑制剂以及糖蛋白 IIb/IIIa 的抑制剂。例如, 整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 在众多细胞上表达, 例如内皮细胞、血管平滑肌细胞, 例如主动脉上的血管平滑肌细胞、分解骨基质的细胞(破骨细胞)或肿瘤细胞。

本发明化合物的作用可以例如通过 J.W. Smith 等人在 J. Biol. Chem.

1990, 265, 12267-12271 中所述的方法证实。

血管生成的形成依赖于血管整联蛋白和胞外基质蛋白之间的相互作用,这已经被 P.C. Brooks, R.A. Clark 和 D.A. Cheresh 在 Science 1994, 264, 569-571 中证实。

通过环肽抑制该相互作用以及由此引发成血管细胞凋亡(程序性细胞死亡)的可能性已被 P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T. Hu, G. Klier 和 D.A. Cheresh 在 Cell 1994, 79, 1157-1164 中描述。例如,其中描述了 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂或抗 $\alpha_v\beta_3$ 抗体,其由于引发凋亡而导致肿瘤缩小。

关于本发明的化合物还可防止活细胞附着于相应的基质蛋白上并因此还可防止肿瘤细胞附着于基质蛋白上的实验证据可以在与 F. Mitjans 等人, J. Cell Science 1995, 108, 2825-2838 中的方法类似的细胞粘着试验中提供。

式 I 化合物能够抑制金属蛋白酶与整联蛋白的结合并因此防止细胞利用蛋白酶的酶活性。实例可参见 P.C. Brooks 等人, Cell 1996, 85, 683-693 中所述的环 RGD 肽具有抑制 MMP-2-(基质金属蛋白酶-2-)与玻连蛋白受体 $\alpha_v\beta_3$ 结合的能力。

可阻断整联蛋白受体与配体相互作用如纤维蛋白原与纤维蛋白原受体(糖蛋白 IIb/IIIa)相互作用的式 I 化合物可作为拮抗剂预防肿瘤细胞通过转移扩散,因此可以在手术切除或处理肿瘤的操作中用作抗转移物质。这可以通过以下发现证实:

肿瘤细胞从局部肿瘤向血管系统的扩散通过形成微小集合物(微血栓)实现,所述微小集合物的形成是由于肿瘤细胞与血小板的相互作用。肿瘤细胞因被保护在微小集合物中而被掩蔽,无法被免疫系统细胞识别。所述的微小集合物能够附着于血管壁上,简化了肿瘤细胞向组织中的进一步渗入。由于配体与活化血小板上的相应的整联蛋白受体例如 $\alpha_v\beta_3$ 或 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 结合可促进微血栓的形成,所以相应的拮抗剂可视为有效的转移抑制剂。

化合物对 $\alpha_v\beta_3$ 整联蛋白受体的作用以及因此产生的作为抑制剂的活性可以例如通过 J.W. Smith 等人在 J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271

中所述的方法证实。

药物活性成分被生物体摄取的量度是其生物利用度。

如果将药物活性成分以注射用溶液形式静脉内施用于生物体，其绝对生物利用度，即全身血液中未发生变化的、即进入总循环的药物比例为 100 %。

当口服施用治疗活性成分时，在制剂中活性成分通常是固体形式，因此必须首先溶解以便其能克服进入屏障，例如胃肠道、口腔粘膜、鼻粘膜或皮肤，特别是角质层，并且能被身体吸收。药动学数据，即关于生物利用度的药动学数据可以通过类似于 J. Shaffer 等人, J. Pharm. Sciences, 1999, 88, 313-318 中的方法获得。

治疗活性成分的吸收能力的其它量度是 logD 值，因为该值表示分子的亲油性。

式 I 化合物含有至少一个手性中心，因此可以以多种立体异构体形式存在。所有这些形式(例如 D 和 L 型)及其混合物(例如 DL 型)均包括在该式中。

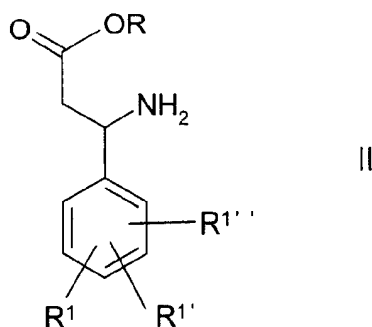
本发明权利要求 1 的化合物还包括所谓的前药衍生物，即用例如烷基或酰基、糖或寡肽进行了修饰的式 I 化合物，其在生物体内可迅速裂解产生本发明的有效化合物。

此外，游离的氨基或游离的羟基可以以含有相应保护基的式 I 化合物的取代基形式提供。

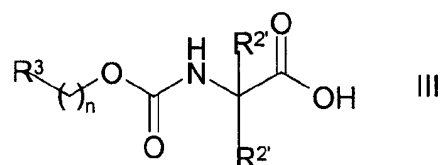
术语式 I 化合物的溶剂合物意指惰性溶剂分子与式 I 化合物由于它们的相互吸引力形成的加成物。所述溶剂合物是例如单-或二水合物或与醇例如与甲醇或乙醇的加成化合物。

本发明涉及式 I 化合物及其盐和溶剂合物，并涉及制备式 I 化合物及其盐和溶剂合物的方法，其特征在于：

(a) 使式 II 化合物

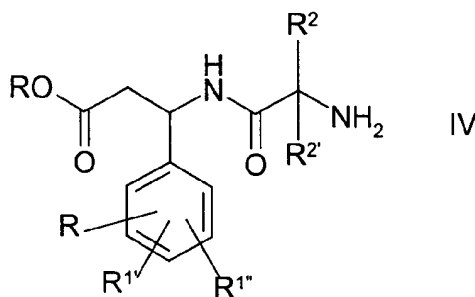


其中 R 为保护基, R^1 、 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 如式 I 中所定义, 并且其中当 R^1 、 $R^{1'}$ 和/或 $R^{1''}$ 含有游离的羟基和/或氨基时, 这些基团均被保护基保护, 与式 III 化合物反应,

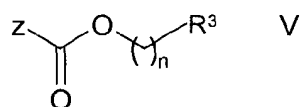


其中 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 和 n 如式 I 中所定义, 并且其中当 R^2 、 $R^{2'}$ 和/或 R^3 含有游离的羟基或氨基时, 这些基团均被保护基保护, 并除去保护基 R 和存在于 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 和/或 R^3 上的任何保护基, 或者

(b) 使式 IV 化合物



其中 R 为保护基, R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 R^2 和 $R^{2'}$ 如式 I 中所定义, 并且其中当 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 R^2 和/或 $R^{2'}$ 含有游离的羟基和/或氨基时, 这些基团均被保护基保护, 与式 V 化合物反应,



其中 Z 为离去基团，如卤素或活泼的酯化 OH 基团，n 和 R³ 如式 I 中所定义，并且其中当 R¹、R^{1'}和/或 R^{1''}含有游离的羟基和/或氨基时，这些基团均被保护基保护，

并除去保护基 R 和存在于 R¹、R^{1'}、R^{1''}、R²、R^{2'}和/或 R³上的任何保护基，或者

(c) 将式 I 化合物中的一个或多个基团 R¹、R^{1'}、R^{1''}、R²、R^{2'}和/或 R³转变成一个或多个基团 R¹、R^{1'}、R^{1''}、R²、R^{2'}和/或 R³，所述转变通过例如以下方法实现：

i) 将羟基烷化，

ii) 将酯基水解为羧基，

iii) 将羧基酯化，

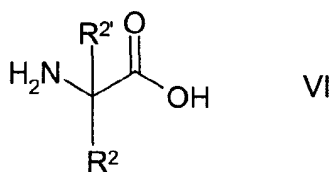
iv) 将氨基烷化，

v) 使芳基溴化物或芳基碘化物与硼酸通过 Suzuki 偶联发生反应，得到相应的偶联产物，或

vi) 将氨基酰化，

或者

(d) 使式 II 化合物与式 VI 化合物反应，



其中 R²和 R^{2'}如式 I 中所定义，并且其中当 R²和/或 R^{2'}含有游离的羟基和/或氨基时，这些基团均被保护基保护，

得到式 IV 化合物，

使获得的式 IV 化合物与(b)中所述的式 V 化合物反应，得到式 I 化合物，之后除去保护基 R 和存在于 R¹、R^{1'}、R^{1''}、R²、R^{2'}和/或 R³上的任何保护

基,

和/或

通过用酸或碱处理将式 I 的碱性或酸性化合物转变成其盐或溶剂合物之一。

在整个发明中,所有出现不止一次的基团例如 A,可以相同或不同,即彼此独立。

在以上各式中, A 为烷基,是直链或支链的,且含有 1 至 8 个、优选 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子。A 优选为甲基,还有乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基,也可以是戊基、1-, 2-或 3-甲基丁基、1,1-, 1,2-, 2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-, 2-, 3-或 4-甲基戊基、1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-或 2,3-或 3,3-二甲基丁基、1-或 2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-或 1,2,2-三甲基丙基、庚基或辛基。A 的其它优选实施方案是所述的烷基,但是其可以被 Hal 或 NO₂ 单取代或多取代,优选三氟甲基、2,2,2-三氟乙基或 2-硝基乙基,或者是其碳链被-O-中断的烷基,优选-CH₂-O-CH₃、-CH₂-O-CH₂-CH₃ 或-CH₂-CH₂-O-CH₃。

A 特别优选为甲基或乙基。

R³ 优选为例如嘧啶-2-基氨基、吡啶-2-基氨基、咪唑-1-基、咪唑-2-基氨基、苯并咪唑-2-基氨基、4,5-二氢咪唑-2-基氨基、2-氨基咪唑-5-基氨基、2-氨基吡啶-6-基氨基、2-氨基咪唑-5-基或 2-氨基吡啶-6-基。

R¹ 优选为例如苯基。

Ar 为非取代的、优选为 - 如所给出的 - 单取代的苯基,特别优选苯基、邻-,间-或对-甲基苯基、邻-,间-或对-乙基苯基、邻-,间-或对-丙基苯基、邻-,间-或对-异丙基苯基、邻-,间-或对-叔丁基苯基、邻-,间-或对-氰基苯基、邻-,间-或对-甲氧基苯基、邻-,间-或对-乙氧基苯基、邻-,间-或对-氟苯基、邻-,间-或对-溴苯基、邻-,间-或对-氯苯基、邻-,间-或对-甲硫基苯基、邻-,间-或对-甲基亚磺酰基苯基、邻-,间-或对-甲基磺酰基苯基、邻-,间-或对-氨基苯基、邻-,间-或对-甲基氨基苯基、邻-,间-或对-二甲基氨基苯基、邻-,间-或对-硝基苯基、邻-,间-或对-乙酰基苯基、邻-,间-或对-甲氧基羰基苯基、

邻-,间-或对-氨基羰基苯基,还优选 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-或 3,5-二氟苯基、2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-或 3,5-二氯苯基、2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-或 3,5-二溴苯基、2-氯-3-甲基-, 2-氯-4-甲基-, 2-氯-5-甲基-, 2-氯-6-甲基-, 2-甲基-3-氯-, 2-甲基-4-氯-, 2-甲基-5-氯-, 2-甲基-6-氯-, 3-氯-4-甲基-, 3-氯-5-甲基-或 3-甲基-4-氯苯基、2-溴-3-甲基-, 2-溴-4-甲基-, 2-溴-5-甲基-, 2-溴-6-甲基-, 2-甲基-3-溴-, 2-甲基-4-溴-, 2-甲基-5-溴-, 2-甲基-6-溴-, 3-溴-4-甲基-, 3-溴-5-甲基-或 3-甲基-4-溴苯基、2,4-或 2,5-二硝基苯基、2,5-或 3,4-二甲氧基苯基、2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6-或 3,4,5-三氯苯基、2,4,6-三叔丁基苯基、2,5-二甲基苯基、对碘苯基、4-氟-3-氯苯基、4-氟-3,5-二甲基苯基、2-氟-4-溴苯基、2,5-二氟-4-溴苯基、2,4-二氟-5-甲基苯基、3-溴-6-甲氧基苯基、3-氯-6-甲氧基苯基、2-甲氧基-5-甲基苯基或 2,4,6-三异丙基苯基。

含 3 至 15 个碳原子的环烷基优选为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基,特别优选环己基。环烷基也可以是单环或双环萜,优选对~~莰~~烷、薄荷醇、蒎烷、蒎烷或樟脑,其中包括各种已知的立体异构体形式,或金刚烷基。对于樟脑,包括 L-樟脑和 D-樟脑。特别优选环烷基。

Hal 优选为 F、Cl、Br 或碘。Hal 特别优选为 F 或 Cl。

氨基保护基优选为甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、苯乙酰基、苯甲酰基、甲苯甲酰基、POA、甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、BOC、2-碘乙氧基羰基、CBZ(“苄氧羰基”)、4-甲氧基苄氧基羰基、FMOC、Mtr 或苄基。

Het¹ 优选为 2,3-, 2,4-, 2,5-或 3,4-噻吩基、2,3-, 2,4-, 2,5-或 3,4-吡咯基、2,4-, 2,5-或 4,5-咪唑基、2,3-, 2,4-, 2,6-或 3,5-吡啶基、2,4-, 2,5-, 2,6-, 4,5-或 5,6-嘧啶基、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-吡嗪基,其中各个基团均可以是非取代的或被 F、Cl、Br、A、OA 或 OCF₃ 单取代。特别优选吡啶基氨基。

Het² 优选为 1-, 2-或 3-吡咯基、1-, 2-, 4-或 5-咪唑基、1-, 3-, 4-或 5-吡唑基、2-, 3-或 4-吡啶基、2-, 4-, 5-或 6-嘧啶基,还优选为 1,2,3-三唑-1-, -4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-, -3-或-5-基、1-或 5-四唑基、3-或 4-哒嗪基、吡嗪基、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-吡嗪基、1-, 2-, 4-或 5-苯并咪唑基、1-, 3-, 4-, 5-, 6-

或 7-苯并吡唑基、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-喹啉基、1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-异喹啉基、3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-噌啉基、2-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-喹唑啉基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基或 1,8-萘啶-7-基, 其中各个基团均可以是非取代的或被 A、NHA 和/或 NH_2 单取代或双取代。特别优选 4-吡啶基。

杂环基也可以是部分或全部氢化的。因此 Het^2 也可以是例如 2,3-二氢-1-, -2-, -3-, -4-或-5-吡咯基、2,5-二氢-1-, -2-, -3-, -4-或-5-吡咯基、1-, 2-或 3-吡咯烷基、四氢-1-, -2-或-4-咪唑基、4,5-二氢咪唑-2-基、2,3-二氢-1-, -2-, -3-, -4-或-5-吡唑基、四氢-1-, -3-或-4-吡唑基、1,4-二氢-1-, -2-, -3-或-4-吡啶基、1,2,3,4-四氢-1-, -2-, -3-, -4-, -5-或-6-吡啶基、1-, 2-, 3-或 4-哌啶基、吗啉基、六氢-1-, -3-或-4-哒嗪基、六氢-1-, -2-, -4-或-5-嘧啶基、1-, 2-或 3-哌嗪基、1,2,3,4-四氢-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-或-8-喹啉基、1,2,3,4-四氢-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-或-8-异喹啉基或 1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-7-基。氢化或部分氢化的 Het^2 基团可以再被 $=\text{NH}$ 或羰基氧取代。

n 优选为 2、3、4、5 或 6, 且 n 非常特别优选为 2、3 或 4。

m 优选为 0、1、2、3 或 4, 且 m 非常特别优选为 0、1 或 2。

o 优选为 0、1 或 2, 且 o 非常特别优选为 1。

“多”取代意指单-、双-、三-或四取代。

Pol 是不含末端官能团的固相, 下文有更详细的解释。术语固相和树脂在下文中同义使用。

如果式 I 化合物包含联苯基, 则第二个苯基优选与第一个苯基在 3-或 4-位上偶联, 特别优选偶联于第一个苯环的 4-位上。

因此, 本发明特别涉及其中至少一个所述基团具有以上所给出的优选含义之一的式 I 化合物。化合物中的一些优选基团可以用以下的子式 Ia 至 It 表示, 其与式 I 一致, 且其中未更详细指定的基团具有式 I 下所给出的含义, 但其中

在 Ia) 中 R^3 为嘧啶-2-基氨基、吡啶-2-基氨基、咪唑-1-基、咪唑-2-基氨基、苯并咪唑-2-基氨基、4,5-dihydroylamino、2-氨基-吡啶-6-基氨基、2-氨基咪唑-5-基或 2-氨基吡啶-6-

- 基;
- 在 Ib) 中 R^3 为 $H_2N-C(=NH)-$ 、 $H_2N-C(=NH)-NH-$ 或 Het^2NH ;
- 在 Ic) 中 R^3 为 $H_2N-C(=NH)-$ 、 $H_2N-C(=NH)-NH-$ 或 Het^2NH ;
- 其中
- Het^2 为含 1 或 2 个 N 和/或 O 原子的 5-或 6-元芳族或饱和杂环基;
- 在 Id) 中 R^3 为 $H_2N-C(=NH)-$ 、 $H_2N-C(=NH)-NH-$ 或 Het^2NH ,
- 其中
- Het^2 为吡啶基;
- 在 Ie) 中 R^3 为 Het^2NH ,
- 其中
- Het^2 为吡啶基;
- 在 If) 中 R^1 、 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 为 H、Ar、 Het^1 、Hal、 NR^4 和/或 $CONHR^4$,
- 其中
- R^4 为 H、A 或 Het^1 ;
- 在 Ig) 中 R^1 为 Ar;
- 在 Ih) 中 R^1 为 Ar,
- 其中
- Ar 为非取代的或被 A、OA、OH、Hal 或 CF_3 单取代或双取代的苯基,
- $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 各自为 H;
- 在 Ii) 中 R^1 为 Ar,
- 其中
- Ar 为苯基,
- $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 各自为 H;
- 在 Ij) 中 R^3 为 $H_2N-C(=NH)-$ 、 $H_2N-C(=NH)-NH-$ 或 Het^2NH ,
- 其中
- Het^2 为吡啶基,

R^1 为 Ar,

其中

Ar 为非取代的或被 A、OA、OH、Hal 或 CF_3 单取代或双取代的苯基,

n 为 2、3 或 4;

在 Ik) 中 R^2 为 A、Ar、 $(CH_2)_mXA$ 、 $(CH_2)_mOH$ 、 $(CH_2)_mNH_2$ 、 $(CH_2)_mNHA$ 、 $(CH_2)_mNA_2$ 、 $(CH_2)_mNHCOA$ 、 $(CH_2)_mNO_2$ 、 $(CH_2)_mCOOR^1$ 、 $(CH_2)_mCONH_2$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oAr$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHAr_2$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCAr_3$ 、 $(CH_2)_mXCOYA$ 、 $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oHet^1$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHHet^1_2$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHet^1_3$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oYA$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oNHCOA$ 、 $(CH_2)_mNHCONHR^{2'}$ 、 $(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_mCHAr_2$ 、 $(CH_2)_mCAr_3$ 、 $(CH_2)_mHet^1$ 、 $(CH_2)_mCHHet^1_2$ 、 $(CH_2)_mCHet^1_3$ 、 $(CH_2)_m$ 环烷基、 $(CH_2)_m-NH-C(=NH)-NH_2$ 或 $(CH_2)_m-(HN=)C-NH_2$,
其中

X 和 Y 彼此独立地可以是 S、O、S=O、 SO_2 或 NH,

其中, 当 $R^2=(CH_2)_mXCOYA$ 或 $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$ 时, X 和 Y 不能是 S=O 或 SO_2 ;

在 II) 中 R^2 为 A、Ar、 $(CH_2)_mXA$ 、 $(CH_2)_mOH$ 、 $(CH_2)_mNH_2$ 、 $(CH_2)_mNHA$ 、 $(CH_2)_mNA_2$ 、 $(CH_2)_mNO_2$ 、 $(CH_2)_mCOOR^1$ 、 $(CH_2)_mCONH_2$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oAr$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHAr_2$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCAr_3$ 、 $(CH_2)_mXCOYA$ 、 $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oHet^1$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHHet^1_2$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHet^1_3$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oYA$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oNHCOA$ 、 $(CH_2)_mNHCONHR^{2'}$ 、

$(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CAr}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^1$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{CHHet}^1_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m$ 环烷基、
 $(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{-(HN=)C-NH}_2$,

其中

$\text{R}^{2'}$ 为 H,

X 和 Y 彼此独立地可以是 S、O、S=O、SO₂ 或 NH,

其中, 当 $\text{R}^2=(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 时, X 和 Y 不能是 S=O 或 SO₂,

m 为 1、2、3 或 4;

在 Im) 中 R^2 为 A、Ar、 $(\text{CH}_2)_m\text{XA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{NHA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NA}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^1$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CAr}_3$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Het}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHHet}^1_2$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{YA}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{NHCOA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NHCONHR}^{2'}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CAr}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^1$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{CHHet}^1_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m$ 环烷基、
 $(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{-(HN=)C-NH}_2$,
 其中

X 和 Y 彼此独立地可以是 S、O、S=O、SO₂ 或 NH,

其中, 当 $\text{R}^2=(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 时, X 和 Y 不能是 S=O 或 SO₂,

并且当 X 和 Y 通过化学键直接相互键合时, 这些基团各自为 S,

$\text{R}^{2'}$ 为 H,

m 为 1、2、3 或 4,

- o 为 0、1、2 或 3;
- 在 In) 中 R^2 为 A、Ar、 $(CH_2)_mXA$ 、 $(CH_2)_mOH$ 、 $(CH_2)_mNH_2$ 、 $(CH_2)_mNHA$ 、 $(CH_2)_mNA_2$ 、 $(CH_2)_mNO_2$ 、 $(CH_2)_mCOOR^1$ 、 $(CH_2)_mCONH_2$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oAr$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHAr_2$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCAr_3$ 、 $(CH_2)_mXCOYA$ 、 $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oHet^1$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHHet^1_2$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHet^1_3$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oYA$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oNHCOA$ 、 $(CH_2)_mNHCONHR^{2'}$ 、 $(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_mCHAr_2$ 、 $(CH_2)_mCAr_3$ 、 $(CH_2)_mHet^1$ 、 $(CH_2)_mCHHet^1_2$ 、 $(CH_2)_mCHet^1_3$ 、 $(CH_2)_m$ 环烷基、 $(CH_2)_m-NH-C(=NH)-NH_2$ 或 $(CH_2)_m-(HN=)C-NH_2$ ，
- 其中
- $R^{2'}$ 为 H，
- Het^1 为含 1 或 2 个 N、S 和/或 O 原子的单环或双环的、5-和/或 6-元芳族或饱和杂环基，
- Ar 为非取代的或被 A、OA、OH、Hal 或 CF_3 单取代或双取代的苯基，
- X 和 Y 彼此独立地可以是 S、O、S=O、 SO_2 或 NH，
- 其中，当 $R^2=(CH_2)_mXCOYA$ 或 $(CH_2)_mXCOY(CH_2)_oAr$ 时，X 和 Y 彼此独立地可以是 NH 和/或 O，
- 并且当 X 和 Y 通过化学键直接相互键合时，这些基团各自为 S，
- m 为 1、2、3 或 4，
- o 为 0、1、2 或 3;
- 在 Io) 中 R^2 为 A、Ar、 $(CH_2)_mXA$ 、 $(CH_2)_mOH$ 、 $(CH_2)_mNH_2$ 、 $(CH_2)_mNHA$ 、 $(CH_2)_mNA_2$ 、 $(CH_2)_mNO_2$ 、 $(CH_2)_mCOOR^1$ 、 $(CH_2)_mCONH_2$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oAr$ 、

$(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CAr}_3$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Het}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHHet}^1_2$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{YA}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{NHCOA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NHCONR}^{2'}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CAr}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^1$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{CHHet}^1_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m$ 环烷基、
 $(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{-(HN=)C-NH}_2$ ，
 其中

$\text{R}^{2'}$ 为 H，

Het^1 为咪唑基、噻吩基、吡啶基或吡咯基，

Ar 为苯基或 4-OH-苯基，

X 和 Y 彼此独立地可以是 S、O、S=O、SO₂ 或 NH，

其中，当 $\text{R}^2=(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 时， $\text{X}=\text{NH}$ 且 $\text{Y}=\text{O}$ ，

并且当 X 和 Y 通过化学键直接相互键合时，这些基团各自为 S，

m 为 1、2、3 或 4，

o 为 0、1、2 或 3；

在 Ip) 中 R^3 为 $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-}$ 、 $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH-}$ 或 Het^2NH ，

R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{1''}$ 为 H、Ar、 Het^1 、Hal、 NR^4 和/或 CONHR^4_2 ，

其中

R^4 为 H、A 或 Het^1 ，

R^2 为 A、Ar、 $(\text{CH}_2)_m\text{XA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{NHA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NA}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^1$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CAr}_3$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 、

$(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Het}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHHet}^1_2$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{YA}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{NHCOA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NHCONR}^{2'}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CAr}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^1$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{CHHet}^1_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m$ 环烷基、
 $(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{-(HN=)C-NH}_2$ ，
 其中

X 和 Y 彼此独立地可以是 S、O、S=O、SO₂ 或 NH，
 其中，当 $\text{R}^2=(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$
 时，X 和 Y 不能是 S=O 或 SO₂；

在 Iq) 中 R^3 为 $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-}$ 、 $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH-}$ 或 Het^2NH ，
 其中

Het^2 为含 1 或 2 个 N 和/或 O 原子的 5-或 6-元芳族或饱和杂
 环基，

R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{1''}$ 为 H、Ar、 Het^1 、Hal、 NR^4 和/或 CONHR^4_2 ，
 其中 $\text{R}^4=\text{H}$ 、A 和/或 Het^1 ，并且
 其中，当 $\text{R}^1=\text{Ar}$ 时，

$\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{1''}$ 各自为 H，

且

Ar 为非取代的或被 A、OA、OH、Hal 或 CF₃ 单取代或双
 取代的苯基，

R^2 为 A、Ar、 $(\text{CH}_2)_m\text{XA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{NHA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NA}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^1$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CAr}_3$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Het}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHHet}^1_2$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{YA}$ 、

$(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{NHCOA}$ 、 $((\text{CH}_2)_m\text{NHCONH}_2,$
 $\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CAr}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^1$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{CHHet}^1_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m$ 环烷基、
 $(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{-(HN=)C-NH}_2$,
 其中

X 和 Y 彼此独立地可以是 S、O、S=O、SO₂ 或 NH,
 其中, 当 $\text{R}^2=(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$
 时, X 和 Y 不能是 S=O 或 SO₂,

m 为 1、2、3 或 4;

在 Ir) 中 R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{1''}$ 为 H、Ar、Hal、NR⁴ 和/或 CONHR⁴,₂,

其中 $\text{R}^4=\text{H}$ 和/或 A, 并且

其中, 当 $\text{R}^1=\text{Ar}$ 时,

$\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{1''}$ 各自为 H,

且

Ar 为非取代的或被 A、OA、OH、Hal 或 CF₃ 单取代或双取代的苯基,

R^3 为 $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-}$ 、 $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH-}$ 或 Het^2NH ,

其中

Het^2 为含 1 或 2 个 N 和/或 O 原子的 5-或 6-元芳族或饱和杂环基;

R^2 为 A、Ar、 $(\text{CH}_2)_m\text{XA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{NHA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NA}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^1$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CAr}_3$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Het}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHHet}^1_2$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{YA}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{NHCOA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NHCONHR}^{2'}$ 、

$(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CAr}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^1$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{CHHet}^1_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m$ 环烷基、
 $(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{-(HN=)C-NH}_2$ ，
 其中

$\text{R}^{2'}$ 为 H，

Het^1 为咪唑基、噻吩基、吡啶基或吡咯基，

Ar 为苯基或 4-OH-苯基，

X 和 Y 彼此独立地可以是 S、O、S=O、SO₂ 或 NH，

其中，当 $\text{R}^2=(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 时，X 和 Y 彼此独立地为 NH 和/或 O，

m 为 1、2、3 或 4，

o 为 0、1、2 或 3；

在 Is) 中 R^3 为 Het^2NH ，

其中

Het^2 为吡啶基，

R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{1''}$ 为 H、Ar 和/或 Hal，

其中当 $\text{R}^1=\text{Ar}$ 时，

$\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{1''}$ 各自为 H，

且

Ar 为苯基，

R^2 为 A、Ar、 $(\text{CH}_2)_m\text{XA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{NHA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NA}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^1$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CAr}_3$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Het}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHHet}^1_2$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{YA}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{NHCOA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NHCONH}_2$ 、

$(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CAr}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^1$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{CHHet}^1_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m$ 环烷基、
 $(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{-(HN=)C-NH}_2$ ，
 其中

Het^1 为咪唑基、噻吩基、吡啶基或吡咯基，

Ar 为苯基或 4-OH-苯基，

X 和 Y 彼此独立地可以是 S、O、S=O、SO₂ 或 NH，

其中，当 $\text{R}^2=(\text{CH}_2)_m\text{XCOYA}$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{XCOY}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 时， X 和 Y 彼此独立地为 NH 和/或 O，

并且当 X 和 Y 通过化学键直接相互键合时，这些基团各自为 S，

m 为 1、2、3 或 4，

o 为 0、1、2 或 3；

在 It) 中 R^3 为 Het^2NH ，

其中

Het^2 为吡啶基，

R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{1''}$ 为 H、Ar 和/或 Hal，

其中

Hal 为 F、Cl 和/或 Br，

并且其中当 $\text{R}^1=\text{Ar}$ 时，

$\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{1''}$ 各自为 H，

且

Ar 为苯基，

R^2 为 A、 $(\text{CH}_2)_m\text{XA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NHA}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{NA}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CAr}_3$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{NHCOOA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NHCOO}(\text{CH}_2)_o\text{Ar}$ 、

$(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{Het}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHHet}^1_2$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{YA}$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_o\text{NHCOA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NHCONH}_2$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHAr}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CAr}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{Het}^1$ 、
 $(\text{CH}_2)_m\text{CHHet}^1_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CHet}^1_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m$ 环烷基、
 $(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_m\text{-(HN=)C-NH}_2$,

$\text{R}^{2'}$ 为 H,

R^2 和 $\text{R}^{2'}$ 一起也可以为 $-(\text{CH}_2)_p-$,

Het^1 为咪唑基、噻吩基、吡啶基或吡咯基,

Ar 为苯基或 4-OH-苯基,

X 为 S、O、S=O、SO₂ 或 NH,

Y 为 S、O 或 NH,

m 为 1、2、3 或 4,

n 为 2 或 3,

o 为 0 或 1,

p 为 5,

其中当

X 和 Y 通过化学键直接相互键合时, 这些基团各自为 S;

在 Iu) 中 R^3 为 Het^2NH ,

其中

Het^2 为吡啶基,

R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{1''}$ 为 H、Ar 和/或 Hal,

其中

Hal 为 F、Cl 和/或 Br,

并且其中当 $\text{R}^1=\text{Ar}$ 时,

$\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{1''}$ 各自为 H,

且

Ar 为苯基,

R^2 为 $(CH_2)_mX(CH_2)_oAr$ 、 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCHAr_2$ 或 $(CH_2)_mX(CH_2)_oCAr_3$,

$R^{2'}$ 为 H,

Ar 为苯基或 4-OH-苯基,

X 为 S 或 O,

m 为 1、2、3 或 4,

n 为 2 或 3,

o 为 0 或 1。

特别优选以下提及的通式 I 的化合物:

3-联苯-4-基-3-{3-(1,1-二苯基甲硫基)-2-[2-(吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}丙酸(EMD 393210),

3-联苯-4-基-3-{3-(1,1-二苯基甲硫基)-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}丙酸(EMD 393215),

3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸(EMD 393216),

3-{3-苄氧基-2-[2-(吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸(EMD 393217),

3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基氨基吡啶-2-基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸(EMD 395936),

3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸(EMD 397970),

3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸(EMD 408406),

3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯(EMD 396493),

3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基氨基吡啶-2-基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯(EMD 396494),

3-{3-苄氧基-2-[2-(吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯

苯基)丙酸乙酯(EMD 396496),

3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸(EMD 397966),

3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯(EMD 408404),

3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸(EMD 408407),

和其立体异构体及其生理可接受的盐和溶剂合物。

另外,权利要求1的式I化合物以及制备其的起始原料通过文献(例如标准著作,如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, 斯图加特)中所述的本身已知的方法制备,确切而言,在已知的、适合所述反应的反应条件下制备。在此也可以使用本身已知的、但在此未更详细提及的方法变体。

如果需要,起始原料可以在原位形成,以便无需将它们从反应混合物中分离出来,而是直接进一步转变成权利要求1的式I化合物。

也可能在起始原料分子中存在多个-相同或不同的-保护的氨基和/或羟基。如果存在的保护基彼此不相同,那么在很多情况下可将它们有选择性地除去(关于这方面,参见: T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 第2版, Wiley, 纽约 1991 或 P.J. Kocienski, Protecting Groups, 第1版, Georg Thieme Verlag, 斯图加特-纽约, 1994)。

术语“氨基保护基”是普遍公知的,涉及适于防止(阻断)氨基发生化学反应的基团。具体而言,典型的此类基团有非取代的或取代的酰基、芳基、芳烷氧基甲基或芳烷基。由于在完成需要的反应(或合成序列)之后要除去氨基保护基,因此其类型和大小并不至关重要;但是,优选那些含1-20、特别是1-8个碳原子的基团。术语“酰基”应理解为与本发明的方法相关的最宽含义。其包括酰基衍生的脂肪族、芳代脂肪族、脂环族、芳族和杂环羧酸或磺酸,以及特别是烷氧基羰基、链烯氧基羰基、芳氧基羰基和尤其是芳烷氧基羰基。所述酰基的实例有烷酰基,如乙酰基、丙酰基和丁酰

基；芳烷酰基，如苯乙酰基；芳酰基，如苯甲酰基和甲苯甲酰基；芳氧基烷酰基，如苯氧基乙酰基；烷氧基羰基，如甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、BOC 和 2-碘乙氧基羰基；烯氧基羰基，如烯丙氧基羰基(Aloc)，芳烷氧基羰基，如 CBZ(与 Z 同义)、4-甲氧基苄氧基羰基(MOZ)、4-硝基苄氧基羰基和 9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)；2-(苯磺酰基)乙氧基羰基；三甲基甲硅烷基乙氧基羰基(Teoc)和芳基磺酰基，如 4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺酰基(Mtr)。优选的氨基保护基是 BOC、Fmoc 和 Aloc，还有 CBZ、苄基和乙酰基。特别优选的保护基是 BOC 和 Fmoc。

术语“羟基保护基”也是普遍公知的，涉及适于保护羟基不发生化学反应的基团。典型的此类基团是以上所提及的非取代的或取代的芳基、芳烷基、芳酰基或酰基，也可以是烷基、烷基-芳基-和芳烷基甲硅烷基，以及 O,O-和 O,S-缩醛。羟基保护基的性质和大小并不至关重要，因为在完成需要的化学反应或合成序列之后要将它们除去；优选含 1-20 个碳原子、特别是 1-10 个碳原子的基团。羟基保护基的实例除其它的以外还有芳烷基，如苄基、4-甲氧基苄基和 2,4-二甲氧基苄基；芳酰基，如苯甲酰基和对硝基苯甲酰基；酰基，如乙酰基和新戊酰基、对甲苯磺酰基；烷基，如甲基和叔丁基，但还有烯丙基；烷基甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)和三乙基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基乙基；芳烷基甲硅烷基，如叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)；环状缩醛，如亚异丙基缩醛、环戊亚基缩醛、环己亚基缩醛、亚苄基缩醛、对甲氧基亚苄基缩醛和邻,对-二甲氧基亚苄基缩醛；非环状缩醛，如四氢吡喃基(Thp)、甲氧基甲基(MOM)、甲氧基乙氧基甲基(MEM)、苄氧基甲基(BOM)和甲硫基甲基(MTM)。特别优选的羟基保护基是苄基、乙酰基、叔丁基和 TBS。

对于各种情况下所用的保护基，将式 I 化合物从它们的官能衍生物中释放出来的方法可由文献得知(例如 T.W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups In Organic Chemistry*, 第 2 版, Wiley, 纽约 1991 或 P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 第 1 版, Georg Thieme Verlag, 斯图加特-纽约, 1994)。

在此也可以使用本身已知的、但在此未更详细提及的方法变体。

基团 BOC 和 O-叔丁基可以例如在 15-30℃ 下用处于二氯甲烷中的 TFA 或用处于二噁烷中的约 3 至 5N 的 HCl 优先除去, Fmoc 基团可以在 15-30℃ 下用约 5 至 50% 的二甲胺、二乙胺或吡啶的 DMF 溶液除去。Aloc 基团可以在温和条件下于 20-30℃ 下用处于氯仿中的贵金属催化剂除去。优选的催化剂是四(三苯基膦)钯(0)。

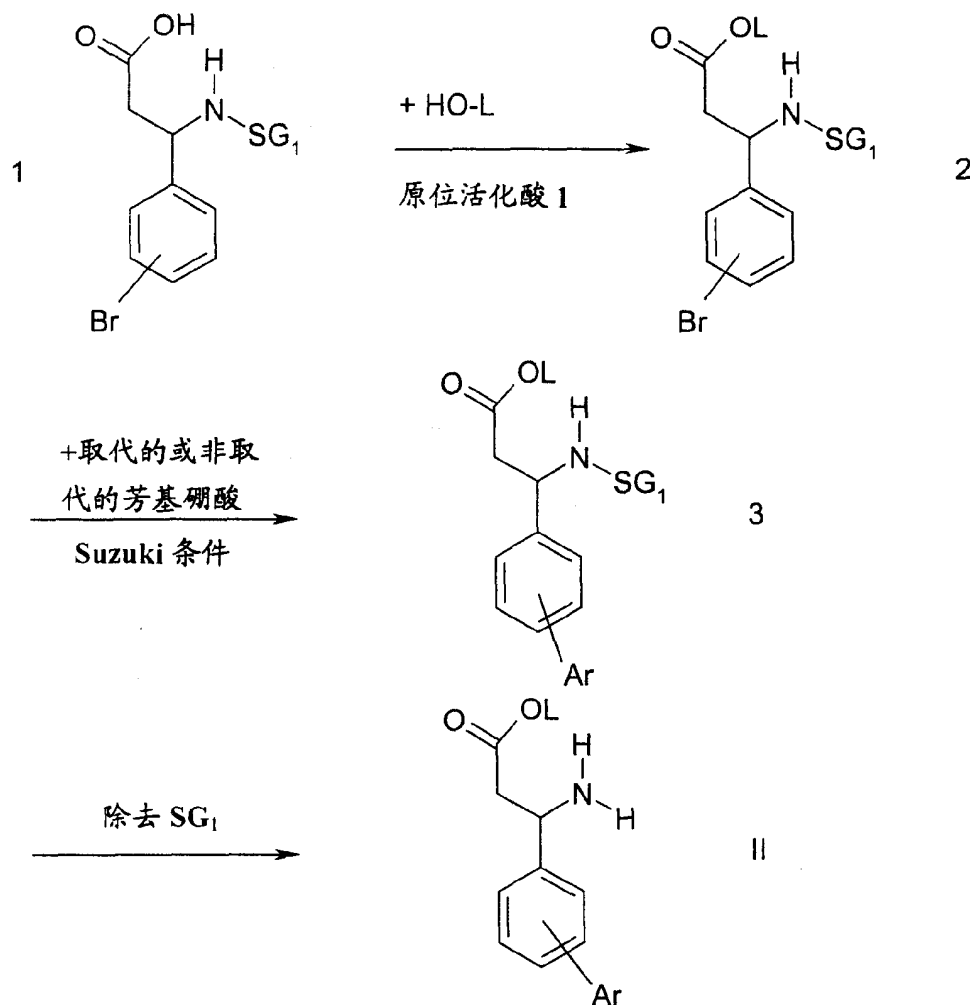
式 II 至 VI 和 1 至 3 的起始化合物均是普遍公知的。但是, 如果它们是新化合物, 可以用本身已知的方法制备。

式 I 化合物也可以在固相上合成, 通过羧基的 OH 与固相进行结合。当在固相上合成时, 羧基被 OPol 取代, 其中 Pol 是不含末端官能团的固相。Pol 代表聚合物载体材料和除末端官能团以外的固相上的结合基团的所有原子。固相的结合基团也称为连接物(linker), 其对于待官能化的化合物与固相的结合是必需的。关于在固相上的合成以及可用于该目的的固相和/或连接物的综述例如在 Nova-biochem-The Combinatorial Chemistry Catalog, 99 年 3 月, S1-S72 页中给出。

特别适合用于合成本发明化合物的固相是含有羟基作为末端官能团的固相, 例如 Wang 树脂或聚苯乙烯 A OH。

其中 $R^1 = Ar$ 且 $R = OL$ (其中 L 为 Pol) 的式 II 化合物例如可根据以下的反应方案 1 制备, 其中 SG_1 表示如上所述的氨基保护基。

反应方案 1:



将溴苯基取代的羧酸 1 通过已知方法，例如通过与二异丙基碳二亚胺反应在原位活化，并和醇 HO-L 反应，其中 L 如以上所定义。之后化合物 2 与非取代的或取代的芳基硼酸在 Suzuki 条件下偶联，得到衍生物 3。在已知条件下除去保护基 SG₁，释放出式 II 化合物。

Suzuki 反应在以下条件下可有利地进行：用钯控制，优选加入 Pd(PPh₃)₄，在碱如碳酸钾存在下，在惰性溶剂或溶剂混合物例如 DMF 中，在 0℃ 至 150℃、优选 60℃ 至 120℃ 的温度下。根据所用的反应条件，反应时间为数分钟至数天不等。硼酸衍生物可以用常规方法制备或市售可得。该反应可以通过类似于 Suzuki 等人, J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 314ff. 和 Suzuki 等人, Chem. Rev. 1995, 95, 2457ff 中所给出的方法进行。

式 I 化合物可在标准条件下通过式 II 化合物和式 III 化合物的肽样偶联或通过式 IV 化合物和式 V 化合物的肽样偶联获得。

式 III 化合物可通过式 V 化合物和氨基化合物 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{R}^2, \text{R}^{2'})-\text{COOSG}^2$ 在标准条件下的肽样偶联获得, 其中 SG^2 表示如上所述的羟基保护基, 其在偶联之后被除去。

式 IV 化合物可通过式 II 化合物和羧基化合物 $\text{HOOC}-\text{C}(\text{R}^2, \text{R}^{2'})-\text{NHSG}_1$ 在标准条件下的肽样偶联获得, 其中 SG_1 为如上所述的氨基保护基, 其在偶联之后被裂解除去。

肽合成的常规方法例如在 Houben-Weyl, 1.c., 15 卷/II, 1974, 1-806 页中描述。

优选在以下条件下实现偶联反应: 在脱水剂存在下, 所述脱水剂例如碳二亚胺, 如二环己基碳二亚胺(DCC)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)或二异丙基碳二亚胺(DIC), 此外, 例如丙烷膦酸酐(参见 Angew. Chem. 1980, 92, 129)、二苯基磷酰基叠氮化物或 2-乙氧基-N-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉; 在惰性溶剂中, 所述惰性溶剂例如卤化烃如二氯甲烷、醚如四氢呋喃或二噁烷、酰胺如 DMF 或二甲基乙酰胺、腈如乙腈; 在二甲亚砜中或在该溶剂存在下; 在约 -10 至 40 °C、优选 0 至 30 °C 的温度下。根据所用的反应条件, 反应时间为数分钟至数天不等。已经证实加入偶合试剂 TBTU(O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸脲鎓)或 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲鎓特别有利, 因为在这些化合物之一存在下仅发生轻微的外消旋化并且不形成有细胞毒性的副产物。

除了式 III、V 和/或 VI 化合物外, 也可以使用式 III、V 和/或 VI 化合物的衍生物, 优选预活化的羧酸, 或酰卤、对称或混合的酐或活泼酯。在典型酰化反应中用于活化羧基的该类基团已在文献(例如标准著作, 如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, 斯图加特)中描述。例如通过加入 HOBt(1-羟基苯并三唑)或 N-羟基琥珀酰亚胺可在原位有利地形成活化的酯。

反应通常在惰性溶剂中进行；如果使用酰卤，则反应在酸接合剂存在下进行，优选有机碱，如三乙胺、二甲基苯胺、吡啶或喹啉。

加入碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或者碱金属或碱土金属的另一种弱酸盐也是有利的，所述的碱金属或碱土金属优选为钾、钠、钙或铯。

式 I 的碱可以用酸转变成相应的酸加成盐，例如通过使等量的碱和酸在惰性溶剂如乙醇中反应，然后通过蒸发进行所述转变。适合用于该反应的酸特别是那些可产生生理可接受的盐的酸。因此，可使用无机酸，例如硫酸、亚硫酸、连二硫酸、硝酸、氢卤酸如盐酸或氢溴酸、磷酸如正磷酸、氨基磺酸，也可以使用有机酸，特别是脂肪族、脂环族、芳代脂肪族、芳族或杂环一元或多元羧酸、磺酸或硫酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、辛酸、癸酸、十六烷酸、十八烷酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸或乙磺酸、苯磺酸、三甲氧基苯甲酸、金刚烷甲酸、对甲苯磺酸、乙醇酸、恩贝酸、氯苯氧基乙酸、天冬氨酸、谷氨酸、脯氨酸、二羟乙酸、棕榈酸、对氯苯氧基异丁酸、环己烷羧酸、葡萄糖 1-磷酸、萘磺酸和萘二磺酸或月桂基硫酸。与生理不可接受的酸所成的盐，例如苦味酸盐，可用于分离和/或纯化式 I 化合物。

另一方面，用碱可将式 I 化合物转变成相应的金属盐，特别是碱金属盐或碱土金属盐，或转变成相应的铵盐(例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾)。

本发明还涉及作为药物活性成分的式 I 化合物、其立体异构体及其生理可接受的盐或溶剂合物。

此外，本发明还涉及作为整联蛋白抑制剂的式 I 化合物、其立体异构体及其生理可接受的盐或溶剂合物。

本发明还涉及用于抵抗疾病的式 I 化合物、其立体异构体及其生理可接受的盐或溶剂合物。

此外，本发明还涉及包含至少一种式 I 化合物、其立体异构体和/或其

生理可接受的盐或溶剂合物的药物。最终，式 I 化合物可以与至少一种固体、液体和/或半液体赋形剂或助剂一起制成此处的适宜剂型，如果需要，还可以与一种或多种其它活性成分联用。

本发明还涉及式 I 化合物、其立体异构体及其生理可接受的盐或溶剂合物在制备药物中的用途。

这些制剂可在人类或兽医学中作为药物使用。适宜的赋形剂是适于经肠(例如口服)、胃肠外或局部施用并且不与所述的新化合物发生反应的有机或无机物，例如水、植物油、苯甲醇、烷撑二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、碳水化合物如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石粉或凡士林。适于口服施用的制剂特别是片剂、丸剂、包衣片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、糖浆剂、汁剂或滴剂，适于直肠施用的制剂是栓剂，适于胃肠外施用的制剂是溶液剂，优选油性或水性溶液剂，此外还有混悬剂、乳剂或植入剂，适于局部应用的制剂是软膏剂、乳膏剂或散剂。也可以将所述的新化合物冷冻干燥，获得的冻干物可用于例如制备注射用制剂。所述制剂可以被灭菌和/或包含助剂，如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、调节渗透压的盐、缓冲物质、染料、增香剂和/或多种其它活性成分，例如一种或多种维生素。

对于吸入喷雾剂形式的施用，可使用其中活性成分溶解或混悬在抛射气体或抛射气体混合物(例如 CO₂ 或含氯氟烃)中的喷雾剂。在此活性成分可有利地以微粉化形式使用，在这种情况下可存在一种或多种另外的生理可接受的溶剂例如乙醇。吸入溶液可在常规吸入器的帮助下施用。

式 I 化合物、其立体异构体和/或其生理可接受的盐或溶剂合物可在人类和兽医学中作为药物活性成分使用，特别是用于预防和/或治疗循环疾病、肺纤维化、肺栓塞、血栓形成，特别是深静脉血栓形成、心肌梗死、动脉硬化、夹层动脉瘤(aneurysma dissecans)、短暂性脑缺血发作、卒中、心绞痛，特别是不稳定型心绞痛、病理性器官结缔组织增生或纤维化，特别是肺纤维化，还有囊性纤维化、皮肤纤维变性、肝纤维化、肝硬化、尿道纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、婴儿心内膜纤维化、胰腺纤维化、皮

肤紊乱性角化,特别是粘膜白斑病、扁平苔藓和鳞状细胞癌、肿瘤疾病,如实体瘤和血液或免疫系统肿瘤的肿瘤发生、肿瘤血管生成或瘤转移,所述肿瘤例如皮肤肿瘤、鳞状细胞癌、血管肿瘤、胃肠道肿瘤、肺肿瘤、乳腺肿瘤、肝肿瘤、肾肿瘤、脾肿瘤、胰腺肿瘤、脑肿瘤、睾丸肿瘤、卵巢肿瘤、子宫肿瘤、阴道肿瘤、肌肉肿瘤、骨肿瘤,以及喉和头部肿瘤、溶骨性疾病,如骨质疏松、甲状腺机能亢进、佩吉特病、恶性高钙血症、不相容性输血、病理性血管生成疾病,如炎症、眼科疾病、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、近视、角膜移植、眼组织胞浆菌病、风湿性关节炎、骨关节炎、红眼性青光眼(rubeotic glaucoma)、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、动脉粥样硬化、银屑病、再狭窄,特别是血管成形术后再狭窄、多发性硬化、妊娠、absumptio placentaris、病毒感染、细菌感染、真菌感染、口蹄疫(FMD)、HIV、炭疽、白色念珠菌、寄生虫侵染、急性肾衰竭,并在创伤愈合中用于支持愈合过程。

在病毒感染的情况下,本发明的化合物特别是通过以下机制发挥作用:抑制或破坏细胞介导的整联蛋白结合蛋白和病毒壳之间的病毒键,或间接地防止摄取与胞外基质组分结合的病毒,已确认该组分为整联蛋白,或中断与病毒感染相关的整联蛋白促进机制(J Virol 2000 年 6 月; 74(11): 4949-56, J Virol 2000 年 8 月; 74(16): 7298-306, J Virol 2001 年 5 月; 75(9): 4158-64, Virology. 2001 年 9 月 30 日; 288(2): 192-202. (FMDV), Virus Res. 2001 年 7 月; 76(1): 1-8(艾可病毒), J Biol Chem. 2001 年 7 月 13 日; 276(28): 26204-10. (HIV), Biochem Biophys Res Commun. 2001 年 5 月 11 日; 283(3): 668-73 (乳头瘤病毒), Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 年 12 月 19 日; 97(26): 14644-9 (轮状病毒))。

在细菌感染的情况下,特别是通过抑制细菌或细菌毒素或细菌感染诱导的毒性产物经整联蛋白促进机制与或被细胞结合和/或摄取产生作用(Nature 2001: 11 月 8 日: 225-229(炭疽), J Exp Med. 2001 年 5 月 7 日; 193(9): 1035-44(百日咳杆菌), Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 年 2 月 29 日; 97(5): 2235-40(A 族链球菌), Infect Immun. 2000 年 1 月; 68(1): 72-9(溶血巴

斯德氏菌白细胞毒素), J Biol Chem. 1997 年 11 月 28 日; 272(48): 30463-9.(RTX 白细胞毒素)).

在寄生虫侵染的情况下, 特别是通过抑制寄生虫毒素或寄生虫衍生的或诱导的毒素经整联蛋白指导机制与或被细胞结合和/或摄取产生作用 (Infect Immun. 1999 年 9 月; 67(9): 4477-84.(利什曼原虫)).

本发明的物质通常优选以每剂量单位约 0.05 至 500mg、特别是 0.5 至 100mg 的剂量施用。日剂量优选为约 0.01 至 2mg/kg 体重。但是, 每名患者的具体剂量取决于多种因素, 例如所用的具体化合物的功效、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间和方式、排泄速率、联合用药以及所治疗的具体疾病的严重程度。优选胃肠外施用。

此外, 式 I 化合物可在制备用于纯化整联蛋白的亲合色谱法色谱柱中用作整联蛋白配体。

在该方法中, 配体、即式 I 化合物通过结合官能团例如羧基与聚合物载体共价偶联。

适合的聚合物载体材料是肽化学中已知的、优选具有亲水性能的聚合物固相, 例如交联多糖如纤维素、琼脂糖或交联葡聚糖(Sephadex^R)、丙烯酰胺、基于聚乙二醇或聚苯乙烯的聚合物或 Tentakel^R 聚合物。

用于纯化整联蛋白的亲合色谱法用材料可在用于氨基酸缩合的常规的且本身已知的条件下制备。

式 I 化合物含有一个或多个手性中心, 因此可以以外消旋或光学活性形式存在。可以将获得的外消旋物通过本身已知的方法机械或化学拆分成对映体。非对映体优选通过与光学活性拆解试剂反应由外消旋混合物形成。适合的拆解试剂的实例是光学活性酸, 如 D 和 L 型的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸和各种光学活性的樟脑磺酸如 β -樟脑磺酸。用填充有光学活性拆解试剂(例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的色谱柱拆分对映体也是有利的; 适合的洗脱剂的实例是己烷/异丙醇/乙腈混合物, 例如体积比 82:15:3 的己烷/异丙醇/乙腈混合物。

当然也可以通过上述方法用已具有光学活性的起始原料获得具有光学

活性的式 I 化合物。

上下文中，所有温度均以℃给出。在以下实施例中，“常规后处理”意指：如果必要，加入水，如果必要，根据终产物的组成将 pH 值调至 2 至 10，用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取混合物，分离各相，将有机相用硫酸钠干燥并蒸发，产物通过在硅胶上进行的色谱分析、制备 HPLC 和/或结晶进行纯化。如果需要，将纯化后的化合物冷冻干燥。

所用的洗脱剂是含 0.08 % TFA(三氟乙酸)的乙腈(B)和含 0.1 % TFA 的水(A)组成的梯度洗脱剂。以乙腈的体积百分数表示梯度。

在以下系统中进行 HPLC 分析(保留时间 RT):

3 μ m Silica-Rod 柱，从 20 至 100 % 的水/乙腈/0.01 % 三氟乙酸进行 210 秒梯度洗脱，流速为 2.2ml/min，检测波长为 220nm，

或

Chromolith RP18e 100-4,6 柱，从 1 至 75 % 的 0.014M NaH₂PO₄/异丙醇进行 30 分钟梯度洗脱，流速为 1ml/min，检测波长为 220nm。

用制备 HPLC 纯化的化合物以三氟乙酸盐形式被分离出来。

用 FAB(快原子轰击)进行的质谱(MS): MS-FAB (M+N)⁺。

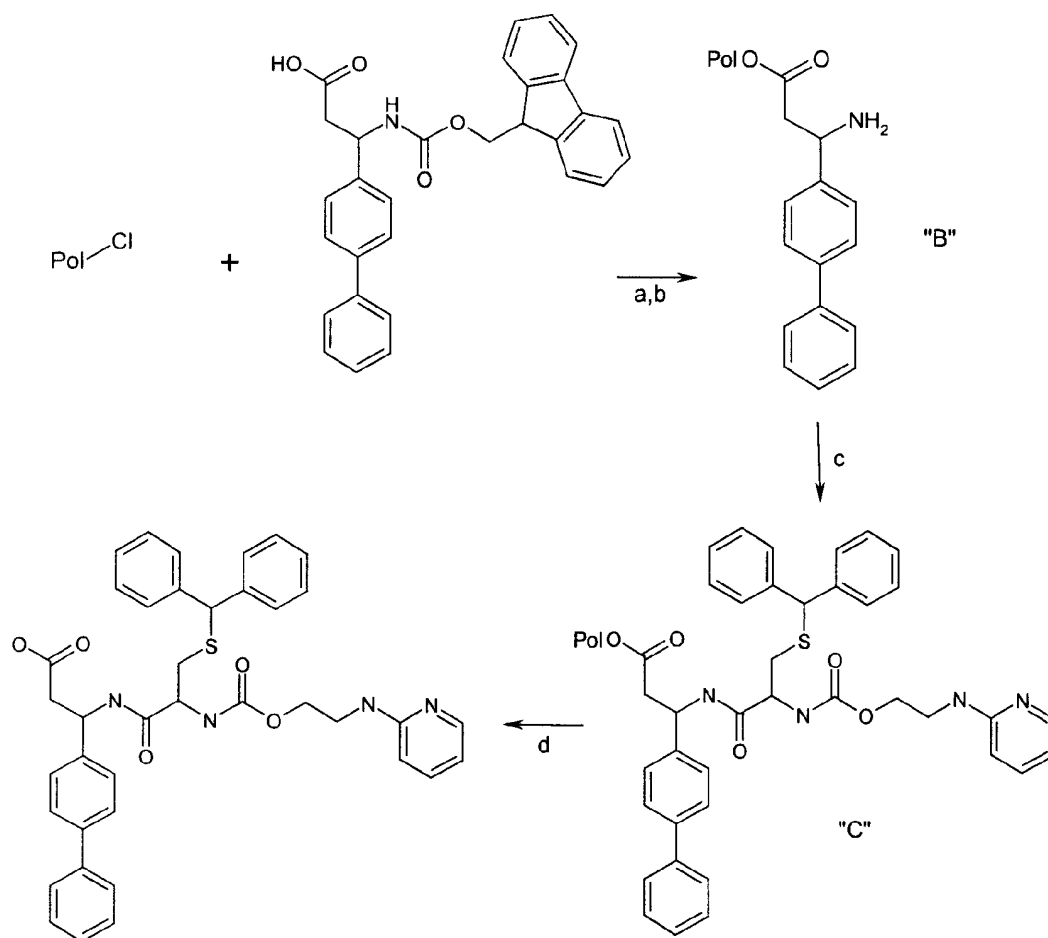
除非另外说明，色谱纯化在得自 Merck KGaA 的硅胶(粒度 0.064-0.2mm)上以空心柱色谱法进行。所用的洗脱剂是纯乙酸乙酯、纯庚烷或其混合物，以使所分离化合物的 R 值为 0.1-0.3。

实施例用于解释本发明，但本发明并不仅限于实施例。

如果实施例所述的化合物能够以多种立体异构体形式存在且没有给出立体化学数据，则均以立体异构体混合物形式存在。

实施例 1

3-联苯-4-基-3-{3-(1,1-二苯基甲硫基)-2-[2-(吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}丙酸的合成



a. 将9.236g 2-氯三苯甲基氯树脂(Novabiochem)混悬在80ml二氯甲烷中,随后加入3.9ml二异丙基乙胺。将7.00g Fmoc-二苯基氨基丙酸的二氯甲烷溶液加入该混悬液中,随后将混合物在RT下振摇2小时。进行后处理:滤出固相并用DMF、二氯甲烷和甲醇各洗涤三次,并在真空干燥箱中干燥。

b. 将固相混悬在DMF中,随后加入50%的哌啶的DMF溶液,将混合物在RT下振摇30分钟。之后滤出固相,将相同的操作重复两次。之后将固相用DMF、二氯甲烷和甲醇各洗涤三次,并在真空干燥箱中干燥过夜,得到与树脂结合的3-联苯-4-基-3-氨基丙酸“AB”。

c. 将300mg固相混悬在10ml DMF中,加入0.317g 3-二苯甲基硫基-2-[2-(吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酸乙酯、0.410g 溴代三吡咯烷六氟磷酸磷鎓和0.307ml二异丙基乙胺,将混合物在室温下放置过夜。进行后

处理：滤出固相，用 DMF 洗涤二次，用 DMF/水(1/1, V/V)、DMF、二氯甲烷和甲醇各洗涤四次，并在真空干燥箱中干燥，得到与树脂结合的 3-联苯-4-基-3-{3-(1,1-二苯基甲硫基)-2-[2-(吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}丙酸 “C”。

d. 将 150mg 聚合物混悬在 1ml 二氯甲烷中，随后加入 3ml 50 % 的 TFA 的二氯甲烷溶液，将混合物在 RT 下振摇 1 小时。通过过滤除去固相，将溶液在减压下蒸发至干。经制备 HPLC 处理得到 10mg 三氟乙酸盐形式的所需产物(无定形固体)。

与实施例 1 类似，树脂 “B” 与 3-二苯甲基硫基-2-[2-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酸乙酯反应，得到 3-联苯-4-基-3-{3-(1,1-二苯基甲硫基)-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}丙酸。经制备 HPLC 处理得到 3-联苯-4-基-3-{3-(1,1-二苯基甲硫基)-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}丙酸三氟乙酸盐，RT 1.925 分钟，FAB-MS (M+H)⁺ 689。

与实施例 1 类似，树脂 “B” 与 3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酸反应，得到 3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸。经制备 HPLC 处理得到 3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸三氟乙酸盐，RT 1.641 分钟，FAB-MS (M+H)⁺ 597。

与实施例 1 类似，树脂 “B” 与 3-苄氧基-2-[2-(吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酸反应，得到 3-{3-苄氧基-2-[2-(吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸。经制备 HPLC 处理得到 3-{3-苄氧基-2-[2-(吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸三氟乙酸盐，RT 1.529 分钟(混合物)，1.556(非对映体对 1)，1.590(非对映体对 2)，FAB-MS (M+H)⁺ 583/583/583。

与实施例 1 类似，树脂 “B” 与 3-苄氧基-2-[2-(6-甲基氨基吡啶-2-基)乙氧基羰基氨基]丙酸反应，得到 3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基氨基吡啶-2-基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸。经制备 HPLC 处理得到

3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基氨基吡啶-2-基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸三氟乙酸盐, RT 1.061 分钟, FAB-MS (M+H)⁺ 597.

与实施例 1 类似, 树脂 “B” 与 3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酸反应, 得到 3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸。经制备 HPLC 处理得到 3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸三氟乙酸盐, RT 1.529 分钟(混合物), 1.674(非对映体对 1), 1.754(非对映体对 2), FAB-MS (M+H)⁺ 597/597.

与实施例 1 类似, 树脂 “B” 与 3-苄氧基-2-[2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酸反应, 得到 3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸。经制备 HPLC 处理得到 3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-联苯-4-基丙酸三氟乙酸盐, RT 1.701 分钟, FAB-MS (M+H)⁺ 597.

实施例 2

3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯的合成

将 119.44mg 3-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯、0.164g 3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酸、10.00ml DMF、0.084g N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐和 0.097ml 4-甲基吗啉一起在搅拌下首先于 50℃ 下反应 1.5 小时, 然后在室温下反应过夜。蒸馏除去 DMF 后, 将残余物用乙酸乙酯处理、用水洗涤、蒸发至干并在短硅胶柱上用色谱法纯化(洗脱剂为乙酸乙酯), 得到 3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯, RT 1.552 分钟, FAB-MS (M+N)⁺ 618.

与实施例 2 类似, 3-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯与 3-苄氧基-2-[2-(6-甲基氨基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酸反应并用色谱法纯化, 得到 3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基氨基吡啶-2-基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}

基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯, RT 1.720 分钟, FAB-MS (M+H)⁺ 618。

与实施例 2 类似, 3-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯与 3-苄氧基-2-[2-(吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酸反应并用色谱法纯化, 得到 3-{3-苄氧基-2-[2-(吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯, RT 1.712 分钟, FAB-MS (M+H)⁺ 604。

与实施例 2 类似, 3-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯与 3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酸反应并用制备 HPLC 纯化, 得到 3-{3-苄氧基-2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸, RT 1.598 分钟, FAB-MS (M+H)⁺ 590。

与实施例 2 类似, 3-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯与 3-苄氧基-2-[2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酸反应并用色谱法纯化, 得到 3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯, RT 1.765 分钟, FAB-MS (M+H)⁺ 618。

将 50.00mg 3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸乙酯与 2ml 乙醇和 0.50ml 1 摩尔的氢氧化钠溶液在搅拌下反应 2 小时, 用 0.5ml 冰醋酸酸化并蒸发至干, 得到 3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸。

经制备 HPLC 处理得到 3-{3-苄氧基-2-[2-(6-甲基吡啶-2-基氨基)乙氧基羰基氨基]丙酰基氨基}-3-(3,5-二氯苯基)丙酸三氟乙酸盐, RT 1.581 分钟, FAB-MS (M+N)⁺ 590。

以下实施例涉及药物制剂:

实施例 A: 注射小瓶

将 100g 式 I 的活性成分和 5g 磷酸氢二钠于 3 升重蒸水中的溶液用 2N 盐酸调 pH 值至 6.5, 无菌过滤, 转入注射小瓶中, 在无菌条件下冷冻干燥并在无菌条件下封口。每个注射小瓶含有 5mg 活性成分。

实施例 B: 栓剂

将 20g 式 I 的活性成分与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂融化, 倒入模具中并使其冷却。每枚栓剂含有 20mg 活性成分。

实施例 C: 溶液剂

制备 1g 式 I 的活性成分、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 苯扎氯铵于 940ml 重蒸水中的溶液。调 pH 值至 6.8, 将溶液定容至 1 升并辐射灭菌。该溶液剂可以以滴眼剂形式使用。

实施例 D: 软膏剂

将 500mg 式 I 的活性成分与 99.5g 凡士林在无菌条件下混合即得。

实施例 E: 片剂

将 1kg 式 I 的活性成分、4kg 乳糖、1.2kg 马铃薯淀粉、0.2kg 滑石粉和 0.1kg 硬脂酸镁的混合物用常规方法压制得到片剂, 这样, 每片含有 10mg 活性成分。

实施例 F: 包衣片剂

类似于实施例 E 压制片剂, 之后用常规方法以蔗糖、马铃薯淀粉、滑石粉、西黄蓍胶和染料包衣液进行包衣。

实施例 G: 胶囊剂

将 2kg 式 I 的活性成分用常规方法灌装入硬明胶胶囊中, 这样, 每粒胶囊含有 20mg 活性成分。

实施例 H: 安瓿剂

将 1kg 式 I 的活性成分于 60 升重蒸水中的溶液无菌过滤, 在无菌条件

下转入安瓿中、冷冻干燥，并在无菌条件下封口。每支安瓿含有 10mg 活性成分。

实施例 I: 吸入喷雾剂

将 14g 式 I 的活性成分溶解在 10 升等张的 NaCl 溶液中，将该溶液转入带有泵机制的市售可得的喷雾容器中。该溶液可喷入口或鼻中。一次喷射(约 0.1ml)相当于约 0.14mg 剂量。