



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107531699 A

(43)申请公布日 2018.01.02

(21)申请号 201680022826.5

(22)申请日 2016.02.19

(30)优先权数据

62/118303 2015.02.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.10.19

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/018612 2016.02.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/134223 EN 2016.08.25

(71)申请人 赛弗卢尔生命科学公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 B.C.阿斯库 古谷建

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 赵苏林 李炳爱

(51)Int.Cl.

G07D 471/04(2006.01)

A61K 31/444(2006.01)

A61K 31/4375(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

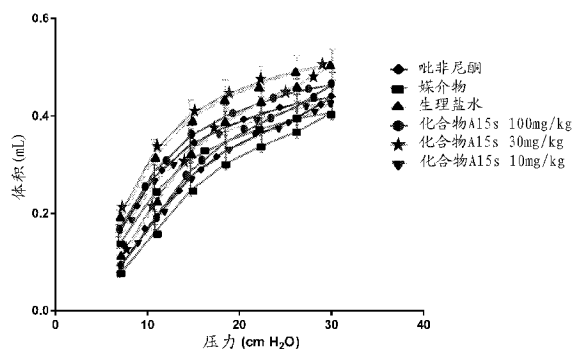
权利要求书6页 说明书66页 附图1页

### (54)发明名称

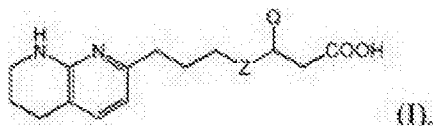
氟化四氢蔡啶基壬酸衍生物及其用途

### (57)摘要

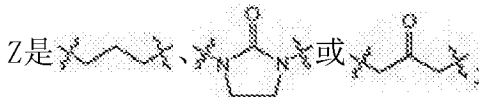
本发明涉及式I的氟化化合物以及合成这些化合物的方法。本发明还涉及含有本发明的氟化化合物的药物组合物,以及通过向需要其的患者给药这些化合物和药物组合物来治疗纤维化、黄斑变性、糖尿病性视网膜病(DR)、黄斑水肿、糖尿病性黄斑水肿(DME)和视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿的方法。



1. 式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



其中:



X是CR<sub>4</sub>或N;

Y是CR<sub>4</sub>或N;

R<sub>1</sub>是H、F、Cl、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基;

R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>各自独立地是H、F、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>,条件是R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>之一不为H;

各个R<sub>4</sub>独立地是H、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>;和

R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自独立地是H、F或Cl;

条件是式I的化合物含有至少一个氟原子,并且条件是当Z是 ,R<sub>1</sub>不为H、F或Cl,并且R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自为H时,则X和Y的至少一个是CR<sub>4</sub>,并且R<sub>4</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。

2. 权利要求1的化合物,其中Q是。

3. 权利要求2的化合物,其中X是N且Y是CR<sub>4</sub>。

4. 权利要求2的化合物,其中X和Y各自是CR<sub>4</sub>。

5. 权利要求2的化合物,其中X和Y各自是N。

6. 权利要求2的化合物,其中至少一个R<sub>4</sub>是H。

7. 权利要求2的化合物,其中至少一个R<sub>4</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。

8. 权利要求7的化合物,其中至少一个R<sub>4</sub>是CF<sub>3</sub>。

9. 权利要求2的化合物,其中R<sub>1</sub>是H。

10. 权利要求2的化合物,其中R<sub>1</sub>是F、Cl、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。

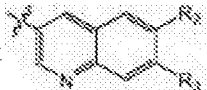
11. 权利要求10的化合物,其中R<sub>1</sub>是直链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或支链C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>烷基,并被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代。

12. 权利要求11的化合物,其中R<sub>1</sub>是被1、2或3个氟原子取代的甲基。

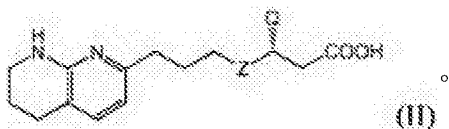
13. 权利要求12的化合物,其中R<sub>1</sub>是CF<sub>3</sub>。

14. 权利要求10的化合物,其中R<sub>1</sub>是直链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或支链C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,并被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代。

15. 权利要求14的化合物, 其中R<sub>1</sub>是被0、1、2或3个氟原子取代的甲氧基。  
 16. 权利要求15的化合物, 其中R<sub>1</sub>是OCF<sub>3</sub>或OCHF<sub>2</sub>。  
 17. 权利要求2的化合物, 其中R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自是H。  
 18. 权利要求2的化合物, 其中R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>之一是H, 并且另一个是F或Cl。  
 19. 权利要求2的化合物, 其中R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自是F或Cl。

20. 权利要求1的化合物, 其中Q是 。

21. 权利要求20的化合物, 其中R<sub>2</sub>是F。  
 22. 权利要求20的化合物, 其中R<sub>2</sub>是F且R<sub>3</sub>是H。  
 23. 权利要求20的化合物, 其中R<sub>2</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。  
 24. 权利要求20的化合物, 其中R<sub>3</sub>是F。  
 25. 权利要求20的化合物, 其中R<sub>3</sub>是F且R<sub>2</sub>是H。  
 26. 权利要求20的化合物, 其中R<sub>3</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。  
 27. 权利要求20的化合物, 其中R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>各自是F。  
 28. 权利要求1的化合物, 具有式II或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

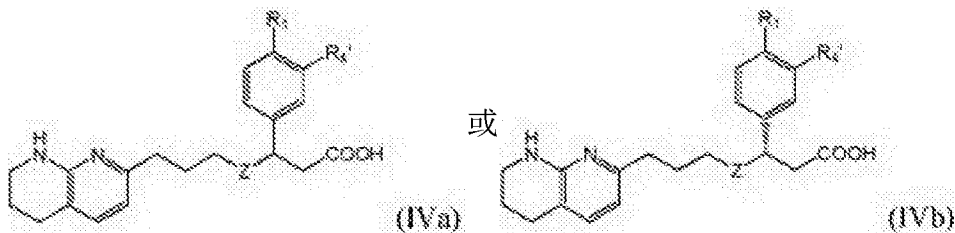


29. 权利要求1的化合物, 具有式IIIa或IIIb或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



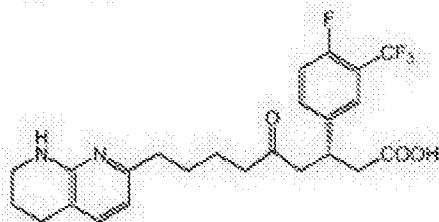
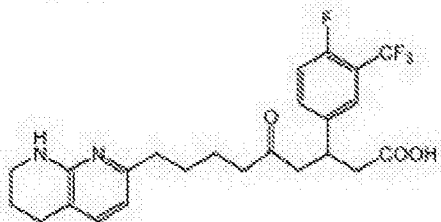
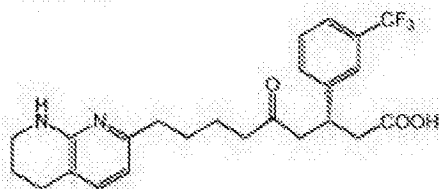
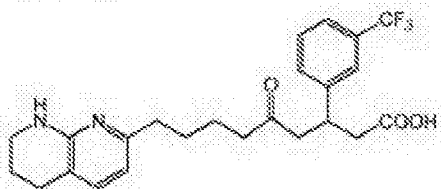
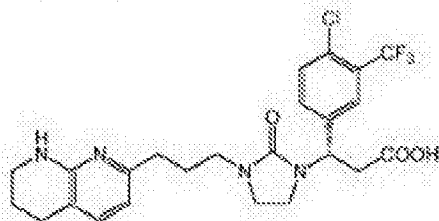
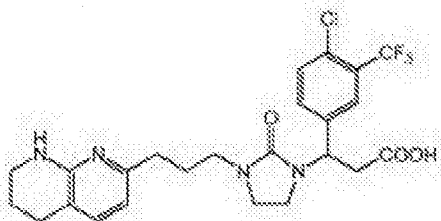
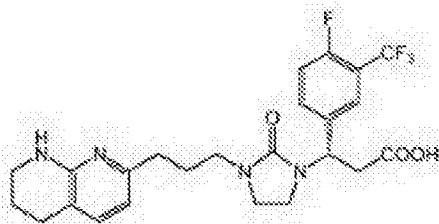
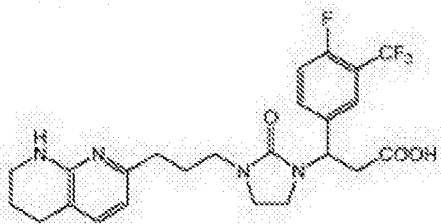
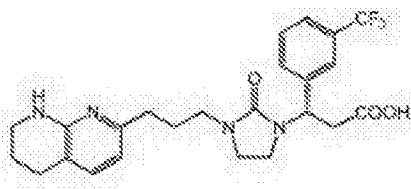
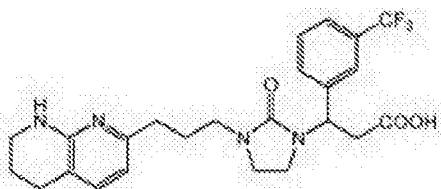
其中Z' 是 .

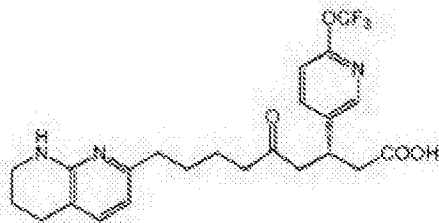
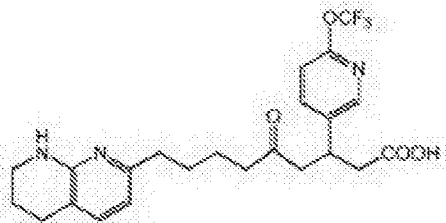
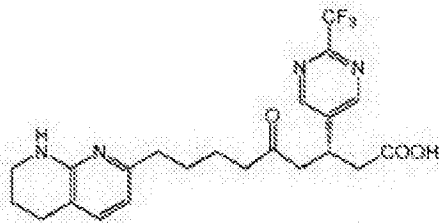
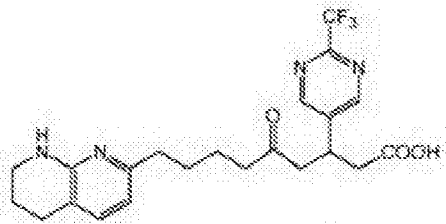
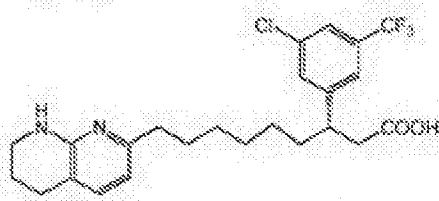
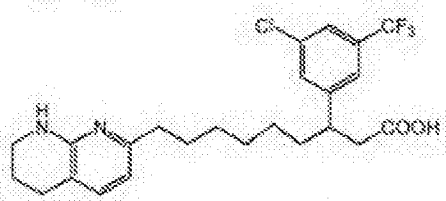
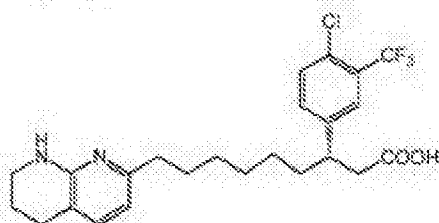
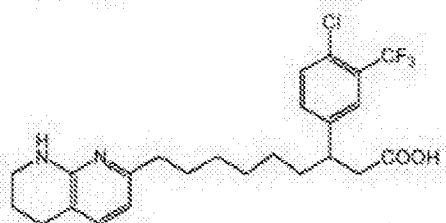
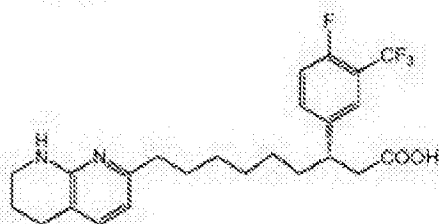
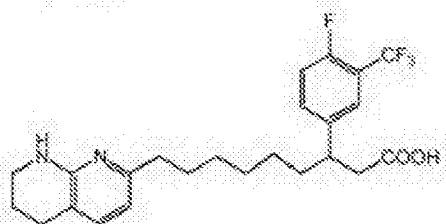
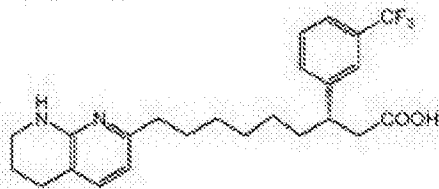
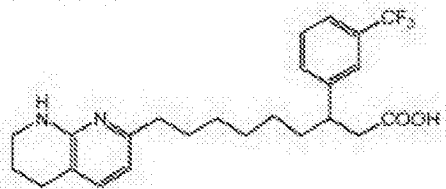
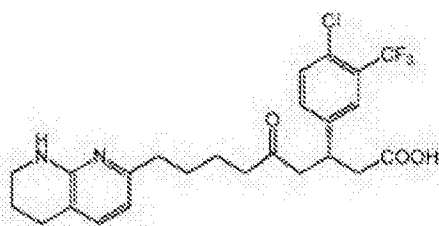
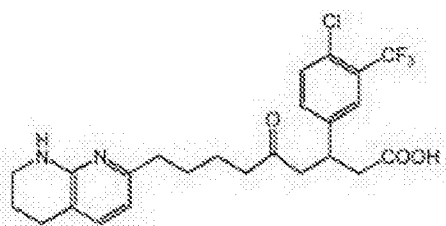
30. 权利要求1的化合物, 具有式IVa或IVb或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

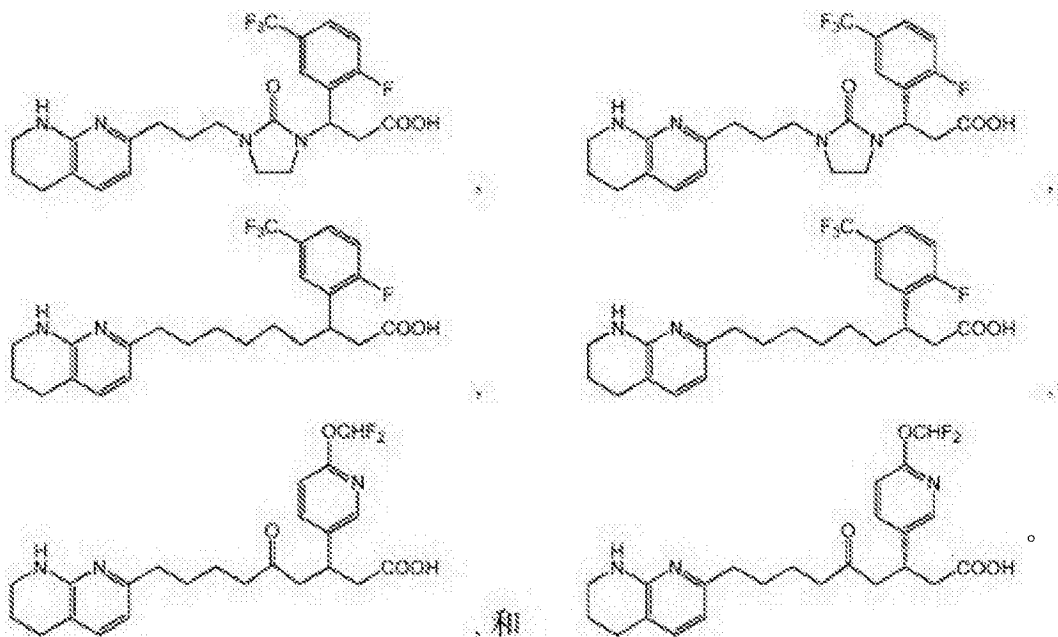


其中R<sub>4</sub>' 是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。

31. 权利要求1的化合物, 选自以下或其药学上可接受的盐或溶剂合物:







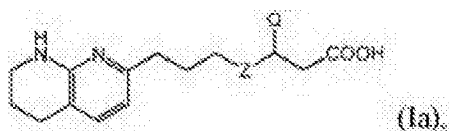
32. 包含权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

33. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 用于在受试者中治疗或预防通过 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白介导的疾病或病症。

34. 用于如权利要求33所述用途的化合物, 其中所述 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白是 $\alpha\text{v}\beta 6$ 或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 。

35. 用于如权利要求33所述用途的化合物, 其中所述 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白是 $\alpha\text{v}\beta 3$ 或 $\alpha\text{v}\beta 5$ 。

36. 用于在受试者中治疗或预防纤维化的化合物, 其中所述化合物具有式Ia或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



其中:



X是 $\text{CR}_4$ 或N;

Y是 $\text{CR}_4$ 或N;

$\text{R}_1$ 是H、F、Cl、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷氧基;

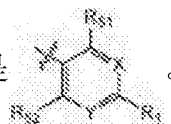
$\text{R}_2$ 和 $\text{R}_3$ 各自独立地是H、F、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 或 $\text{CF}_3$ , 条件是 $\text{R}_2$ 和 $\text{R}_3$ 之一不为H;

各个 $\text{R}_4$ 独立地是H、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 或 $\text{CF}_3$ ; 并且

$\text{R}_{51}$ 和 $\text{R}_{52}$ 各自独立地是H、F或Cl;

条件是式Ia的化合物含有至少一个氟原子。

37. 用于如权利要求36所述用途的化合物, 其中Q是



38. 用于如权利要求37所述用途的化合物, 其中X是N且Y是CR<sub>4</sub>。

39. 用于如权利要求37所述用途的化合物, 其中X和Y各自是CR<sub>4</sub>。

40. 用于如权利要求37所述用途的化合物, 其中X和Y各自是N。

41. 用于如权利要求37所述用途的化合物, 其中至少一个R<sub>4</sub>是H。

42. 用于如权利要求37所述用途的化合物, 其中至少一个R<sub>4</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。

43. 用于如权利要求42所述用途的化合物, 其中至少一个R<sub>4</sub>是CF<sub>3</sub>。

44. 用于如权利要求37所述用途的化合物, 其中R<sub>1</sub>是H。

45. 用于如权利要求37所述用途的化合物, 其中R<sub>1</sub>是F、Cl、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。

46. 用于如权利要求45所述用途的化合物, 其中R<sub>1</sub>是直链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或支链C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 并被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代。

47. 用于如权利要求46所述用途的化合物, 其中R<sub>1</sub>是被1、2或3个氟原子取代的甲基。

48. 用于如权利要求47所述用途的化合物, 其中R<sub>1</sub>是CF<sub>3</sub>。

49. 用于如权利要求45所述用途的化合物, 其中R<sub>1</sub>是直链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或支链C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基, 并被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代。

50. 用于如权利要求49所述用途的化合物, 其中R<sub>1</sub>是被0、1、2或3个氟原子取代的甲氧基。

51. 用于如权利要求50所述用途的化合物, 其中R<sub>1</sub>是OCF<sub>3</sub>或OCHF<sub>2</sub>。

52. 用于如权利要求37所述用途的化合物, 其中R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自是H。

53. 用于如权利要求37所述用途的化合物, 其中R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>之一是H, 并且另一个是F或Cl。

54. 用于如权利要求37所述用途的化合物, 其中R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自是F或Cl。

55. 用于如权利要求36所述用途的化合物, 其中Q是



54. 用于如权利要求55所述用途的化合物, 其中R<sub>2</sub>是F。

55. 用于如权利要求55所述用途的化合物, 其中R<sub>2</sub>是F且R<sub>3</sub>是H。

56. 用于如权利要求55所述用途的化合物, 其中R<sub>2</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。

57. 用于如权利要求55所述用途的化合物, 其中R<sub>3</sub>是F。

58. 用于如权利要求55所述用途的化合物, 其中R<sub>3</sub>是F且R<sub>2</sub>是H。

59. 用于如权利要求55所述用途的化合物, 其中R<sub>3</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。

60. 用于如权利要求55所述用途的化合物, 其中R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>各自是F。

61. 用于如权利要求36所述用途的化合物, 其中所述纤维化是肝脏、肾脏、肠、肺或心脏的纤维化。

## 氟化四氢萘啶基壬酸衍生物及其用途

### [0001] 相关申请

本申请要求2015年2月19日提交的美国临时申请号62/118,303的优先权权益,其全部内容经此引用全文并入本文。

### [0002] 发明背景

纤维化的特征在于胶原在相关组织的细胞外基质中的过度积累。这是长期存在且具有挑战性的临床问题,对此目前尚无有效的治疗。胶原的生产是一种高度调节的生理过程,其干扰可能导致组织纤维化的发展。纤维组织的形成是伤后愈合的正常有益过程的一部分。但是,在某些情况下,纤维材料的异常积累可能严重干扰受影响组织的正常功能,或甚至导致受影响器官的功能完全丧失。

[0003] 已经将多种化合物识别为经由不同的作用机制的抗纤维化药剂,包括抑制胶原表达。例如,已经报道泛硫乙胺(D-双-(N-泛酰基-β-氨基乙基)-二硫化物)有效用于抑制肝脏纤维化(美国专利号4,937,266)。同样,胍衍生物苯甲酰胍已经显示是一种强有力的抗纤维化药剂(美国专利号5,374,660和5,571,846)。此外,血管紧张肽抑制剂与一氧化氮刺激剂结合使用以抑制纤维化的进展(美国专利号5,645,839和6,139,847)。此外,描述了A<sub>1</sub>腺苷受体拮抗剂和/或P<sub>2x</sub>嘌呤受体拮抗剂用于治疗或预防纤维化和硬化(美国专利号6,117,445)。最近,已经报道了生长抑素激动剂、肝细胞生长因子(HGF)、糜蛋白酶抑制剂和IL-13的拮抗剂有效地抑制纤维化(美国专利号6,268,342、6,303,126、6,500,835和6,664,227)。

[0004] 年龄相关性黄斑变性(AMD)是55岁以上人群失明的主要原因;而糖尿病性视网膜病(DR)是55岁以下人群失明的主要原因(Klein, 1994;Williams, 2004)。这两种疾病的特征都在于新血管的生长(Freund, 1993;Speicher, 2003;Zarbin, 2004)。当流体和蛋白质沉积物收集在渗漏的黄斑部毛细血管造成的黄斑之上或之下时,发生黄斑水肿和糖尿病性黄斑水肿(DME)。视网膜中央静脉(CRV)及其分支的血栓形成是DR之后第二流行的血管病理,并导致视觉灵敏度的突然降低,并伴有黄斑水肿。由此,抗血管生成治疗可用于抗击所有这些病症。

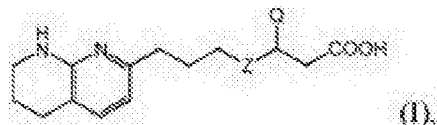
[0005] 整联蛋白是细胞经此与细胞外基质和其它细胞连接和通信的异二聚体跨膜蛋白。 $\alpha_v$ 整联蛋白是参与介导细胞迁移和血管生成的关键受体。 $\alpha_v$ 整联蛋白已经显示涉及许多疾病和病症,包括眼部血管生成和器官纤维化。在多种疾病或病症(如AMD和DR)中,以及在氧诱导视网膜病变(OIR)的小鼠模型或早产儿视网膜病变(ROP)模型中, $\alpha_v$ 整联蛋白的表达被上调(Takagi, 2002)。此外, $\alpha_v\beta_3$ 在光凝固后在新血管中表达,但是不在正常的脉络膜血管中、在AMD的激光诱导脉络膜新生血管形成模型中表达(Kamizuru, 2001)。给药 $\alpha_v$ 整联蛋白拮抗剂(如环状RGD肽)已经显示抑制视网膜和脉络膜的新血管形成(Friedlander, 1996;Chavakis, 2002;Luna, 1996;Riecke, 2001;Yasukawa, 2004)。为了治疗AMD和DR,已经研究了靶向以下物质的血管生成抑制剂:血管内皮生长因子(VEGF)、其它生长因子(例如成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、趋化因子(例如IL8、SDF1、G-CSF)、受体(例如CXCR1、FGF-R、PIGFR、PDGFR、Tie-受体)、细胞内介质(例如c-kit激酶、PI3激酶、PKC)和细胞外介质(例如整联蛋白、钙粘素),以及促进血管生成的靶标(例如磷酸肌醇3-激

酶)的抑制剂。但是,这些药物的应用是有限的。

[0006] 因此,仍然需要治疗纤维化、AMD、DR、DME和视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的安全、有效和方便给药的化合物、组合物和方法。本发明致力于该需要。

#### [0007] 发明概述

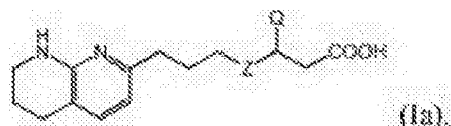
本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



其中式I的化合物在下文中详细限定。

[0008] 本发明还提供了包含式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0009] 本发明还提供了治疗或预防纤维化的方法,包括向需要其的受试者给药治疗有效量的式Ia的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或治疗有效量的本发明的药物组合物:



其中式Ia的化合物在下文中详细限定。在一个方面,本发明提供了治疗纤维化。在一个方面,本发明提供了预防纤维化。

[0010] 本发明还提供了式Ia的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制造用于在受试者中治疗或预防纤维化的药物中的用途。本发明还提供了式Ia的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在受试者中治疗或预防纤维化中的用途。

[0011] 本发明还提供了在受试者中治疗或预防疾病或病症的方法,包括向需要其的受试者给药治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或治疗有效量的包含式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的药物组合物。在一个方面,本发明提供了治疗疾病或病症。在一个方面,本发明提供了预防疾病或病症。

[0012] 本发明提供了在受试者中治疗或预防通过 $\alpha_v$ 整联蛋白介导的疾病或病症的方法,包括向需要其的受试者给药治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或治疗有效量的包含式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的药物组合物。在一个方面,该疾病或病症是其中涉及血管生成的疾病或病症。在又一方面,该疾病或病症是其中涉及眼部血管生成的疾病或病症。

[0013] 本发明还提供了在受试者中治疗或预防 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 和/或 $\alpha_v\beta_8$ 整联蛋白介导的疾病或病症的方法,包括向需要其的受试者给药治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或治疗有效量的包含式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的药物组合物。在一个方面,该疾病或病症是其中涉及眼部血管生成的疾病或病症。在一个方面,该疾病或病症是黄斑变性。在一个方面,该疾病或病症是年龄相关性黄斑变性(AMD)。在一个方面,该疾病或病症是糖尿病性视网膜病(DR)。在一个方面,该疾病或病症是糖尿病性黄斑水肿(DME)。在一个方面,该疾病或病症是视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿。在一个方面,该病症是肝脏、肾脏、肠、肺和心脏的纤维化。在一个方面,该疾病是肾脏疾

病、呼吸系统疾病、胃肠道疾病、心血管疾病、骨骼和关节疾病、皮肤疾病、产科疾病或泌尿系疾病。

[0014] 本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制造用于在受试者中治疗或预防疾病或病症的药物中的用途。本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在受试者中治疗或预防疾病或病症的用途。

[0015] 本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制造用于在受试者中治疗或预防通过 $\alpha v$ 整合蛋白介导的疾病或病症的药物中的用途。本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在受试者中治疗或预防通过 $\alpha v$ 整合蛋白介导的疾病或病症的用途。在一个方面,该疾病或病症是其中涉及血管生成的疾病或病症。在另一方面,该疾病或病症是其中涉及眼部血管生成的疾病或病症。

[0016] 本发明还提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制造用于在受试者中治疗或预防 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 、 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白介导的疾病或病症的药物中的用途。本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在受试者中治疗或预防 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 、 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白介导的疾病或病症的用途。在一个方面,该疾病或病症是其中涉及眼部血管生成的疾病或病症。在一个方面,该疾病或病症是黄斑变性。在一个方面,该疾病或病症是年龄相关性黄斑变性(AMD)。在一个方面,该疾病或病症是糖尿病性视网膜病(DR)。在一个方面,该疾病或病症是糖尿病性黄斑水肿(DME)。在一个方面,该疾病或病症是视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿。在一个方面,该病症是肝脏、肾脏、肠、肺和心脏的纤维化。在一个方面,该疾病是肾脏疾病、呼吸系统疾病、胃肠道疾病、心血管疾病、骨骼和关节疾病、皮肤疾病、产科疾病或泌尿系疾病。

[0017] 除非另行定义,本文中所有技术和科学术语均具有本发明所属领域普通技术人员公知的相同含义。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。在本说明书中,单数形式也包括复数,除非上下文另行明确规定。尽管在本发明的实践和测试中可以使用类似于或等同于本文所述那些的方法和材料,在下文中描述了合适的方法与材料。本文中提及的所有出版物、专利申请、专利及其它参考文献经此引用并入本文。并不承认本文中引用的参考文献对要求保护的本发明而言是现有技术。此外,材料、方法和实施例仅仅是说明性的,而非旨在是限制性的。

[0018] 根据以下详述和权利要求书,本发明的其它特征和优点将变得明确。

[0019] 附图概述

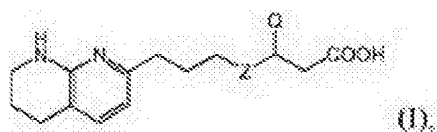
图1显示了给药10 mg/kg、30 mg/kg和100 mg/kg的化合物A15s、吡非尼酮、生理盐水或媒介物时在小鼠中通过压力体积曲线测得的肺僵硬。

[0020] 图2显示了给药10 mg/kg、30 mg/kg和100 mg/kg的化合物A21、吡非尼酮、生理盐水或媒介物时在小鼠中通过压力体积曲线测得的肺僵硬。

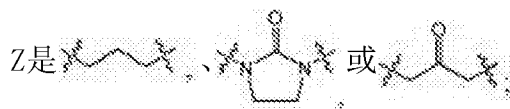
[0021] 发明详述

## 本发明的化合物

本发明涉及式I的新型氟化化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



其中：



X是CR<sub>4</sub>或N;

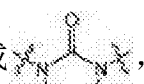
Y是CR<sub>4</sub>或N;

R<sub>1</sub>是H、F、Cl、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基;

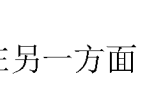
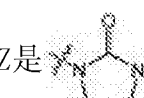
R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>各自独立地是H、F、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>,条件是R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>之一不为H;

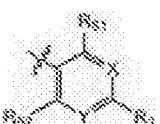
各个R<sub>4</sub>独立地是H、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>;和

R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自独立地是H、F或Cl;

条件是式I的化合物含有至少一个氟原子,并且条件是当Z是  或  , R<sub>1</sub>不为H、F或Cl,并且R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自为H时,则X和Y的至少一个是CR<sub>4</sub>,并且R<sub>4</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。

[0022] 本发明的化合物含有至少一个氟原子。在一个方面,本发明的化合物在R<sub>1</sub>取代基中含有至少一个氟原子。在另一方面,本发明的化合物在R<sub>2</sub>或R<sub>3</sub>取代基中含有至少一个氟原子。在另一方面,本发明的化合物在R<sub>4</sub>取代基中含有至少一个氟原子。

[0023] 在一个方面,Z是  。在另一方面,Z是  。在另一方面,Z是  。

[0024] 在一个方面,Q是  。在一个方面,X是N且Y是CR<sub>4</sub>。在另一方面,X和Y各自是CR<sub>4</sub>。在另一方面,X和Y各自是N。

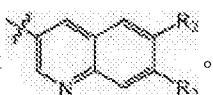
[0025] 在一个方面,至少一个R<sub>4</sub>是H。在一个方面,至少一个R<sub>4</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。在又一方面,至少一个R<sub>4</sub>是CF<sub>3</sub>。

[0026] 在一个方面,R<sub>1</sub>是H。在另一方面,R<sub>1</sub>是F、Cl、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在又一方面,R<sub>1</sub>是F或Cl。在另一方面,R<sub>1</sub>是被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。

[0027] 在又一方面,R<sub>1</sub>是直链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或支链C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>烷基,并被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代。在又一方面,R<sub>1</sub>是甲基、乙基、丙基或丁基,并被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代。在又一方面,R<sub>1</sub>是被1、2或3个氟原子取代的甲基。在又一方面,R<sub>1</sub>是CF<sub>3</sub>。

[0028] 在另一方面,R<sub>1</sub>是直链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或支链C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,并被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代。在又一方面,R<sub>1</sub>是甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基,并被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代。在又一方面,R<sub>1</sub>是被0、1、2或3个氟原子取代的甲氧基。在又一方面,R<sub>1</sub>是OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>F、OCHF<sub>2</sub>或OCF<sub>3</sub>。在又一方面,R<sub>1</sub>是OCHF<sub>2</sub>或OCF<sub>3</sub>。

[0029] 在一个方面,  $R_{51}$ 和 $R_{52}$ 各自是H。在另一方面,  $R_{51}$ 和 $R_{52}$ 之一是H, 并且另一个是F或Cl。在又一方面,  $R_{51}$ 和 $R_{52}$ 之一是H, 并且另一个是F。在另一方面,  $R_{51}$ 和 $R_{52}$ 各自是F或Cl。

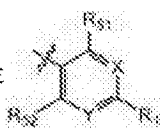
[0030] 在另一方面, Q是 。

[0031] 在一个方面,  $R_2$ 是F。在又一方面,  $R_2$ 是F且 $R_3$ 是H。在另一方面,  $R_2$ 是 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 或 $CF_3$ 。

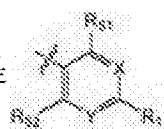
[0032] 在一个方面,  $R_3$ 是F。在又一方面,  $R_3$ 是F且 $R_2$ 是H。在另一方面,  $R_3$ 是 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 或 $CF_3$ 。在又一方面,  $R_3$ 是 $CF_3$ 。在又一方面,  $R_3$ 是 $CF_3$ 且 $R_2$ 是H。

[0033] 在一个方面,  $R_2$ 和 $R_3$ 各自是F。

[0034] 上文对X、Y、Z、Q、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{51}$ 和 $R_{52}$ 的任一者所示的任何取代基可以与上文对X、Y、Z、Q、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{51}$ 和 $R_{52}$ 的其余者所示的任何取代基组合。

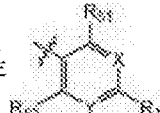
[0035] 在一个方面, Q是 ; X是N或CH; Y是 $CR_4$ ;  $R_4$ 是 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 或 $CF_3$ ; 并且 $R_1$ 是F或Cl。在又一方面,  $R_4$ 是 $CF_3$ ; 并且 $R_1$ 是F或Cl。在又一方面,  $R_1$ 是F。在另一方面,  $R_1$ 是Cl。

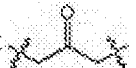
[0036] 在一个方面, Z是 ; Q是 ; 并且 $R_1$ 是Cl、F、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基。在又一方面,  $R_1$ 是Cl或F。在另一方面,  $R_1$ 是被1、2或3个氟原子取代的甲基或被0、1、2或3个氟原子取代的甲氧基。在又一方面,  $R_1$ 是 $OCHF_2$ 或 $OCF_3$ ; X是N; 并且Y是CH。在另一方面,  $R_1$ 是 $CF_3$ ; X是N; 并且Y是N。

[0037] 在一个方面, Z是 ; Q是 ; 并且 $R_1$ 是Cl、F、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基。在又一方面,  $R_1$ 是Cl或F。在又一方面,  $R_4$ 是 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 或 $CF_3$ 。在又一方面, X是CH; Y是 $CR_4$ ;  $R_1$ 是Cl; 并且 $R_4$ 是 $CF_3$ 。

[0038] 在一个方面, Z是 ; Q是 ; 并且 $R_{51}$ 和 $R_{52}$ 各自是H。在另一方面,  $R_{51}$ 和 $R_{52}$ 之一是H, 并且另一个是F或Cl。在又一方面,  $R_{51}$ 和 $R_{52}$ 之一是H, 并且另一个是F。在又一方面, X是CH; Y是 $CR_4$ ; 并且 $R_4$ 是 $CF_3$ 。

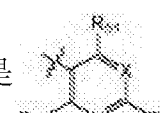
[0039] 在一个方面, Z是 ; Q是 ; 并且 $R_1$ 是Cl、F、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基。在又一方面,  $R_1$ 是Cl或F。在另一方面,  $R_1$ 是被1、2或3个氟原子取代的甲基或被0、1、2或3个氟原子取代的甲氧基。在又一方面,  $R_1$ 是 $OCHF_2$ 或 $OCF_3$ ; X是N; 并且Y是CH。在又一方面,  $R_1$ 是 $CF_3$ ; X是N; 并且Y是N。

[0040] 在一个方面, Z是 ; Q是 ; 并且R<sub>1</sub>是Cl、F、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在又一方面, R<sub>1</sub>是Cl或F。在又一方面, R<sub>4</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。在又一方面, X是CH; Y是CR<sub>4</sub>; R<sub>1</sub>是Cl; 并且R<sub>4</sub>是CF<sub>3</sub>。

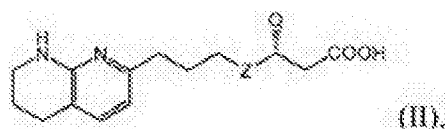
[0041] 在一个方面, Z是 ; Q是 ; 并且R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自是H。在另一方面, R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>之一是H, 并且另一个是F或Cl。在又一方面, R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>之一是H, 并且另一个是F。在又一方面, X是CH; Y是CR<sub>4</sub>; 并且R<sub>4</sub>是CF<sub>3</sub>。

[0042] 在一个方面, Z是 ; Q是 ; 并且R<sub>1</sub>是Cl、F、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在又一方面, R<sub>1</sub>是Cl或F。在另一方面, R<sub>1</sub>是被1、2或3个氟原子取代的甲基或被0、1、2或3个氟原子取代的甲氧基。在又一方面, R<sub>1</sub>是OCHF<sub>2</sub>或OCF<sub>3</sub>; X是N; 并且Y是CH。在又一方面, R<sub>1</sub>是CF<sub>3</sub>; X是N; 并且Y是N。

[0043] 在一个方面, Z是 ; Q是 ; 并且R<sub>1</sub>是Cl、F、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在又一方面, R<sub>1</sub>是Cl或F。在又一方面, R<sub>4</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。在又一方面, X是CH; Y是CR<sub>4</sub>; R<sub>1</sub>是Cl; 并且R<sub>4</sub>是CF<sub>3</sub>。

[0044] 在一个方面, Z是 ; Q是 ; 并且R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自是H。在另一方面, R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>之一是H, 并且另一个是F或Cl。在又一方面, R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>之一是H, 并且另一个是F。在又一方面, X是CH; Y是CR<sub>4</sub>; 并且R<sub>4</sub>是CF<sub>3</sub>。

[0045] 在一个方面, 本发明的化合物具有式II或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



其中各变量如上定义。本发明的化合物包括式II的化合物, 其中所述变量及其组合显示在上文的式I的各个方面中。

[0046] 在一个方面, 本发明的化合物具有式IIIa或IIIb或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

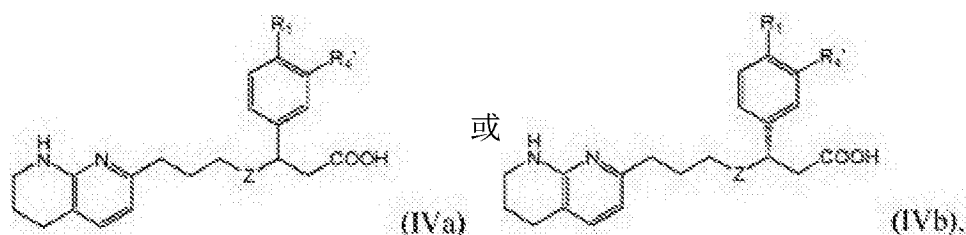


其中Z' 是 , 并且其它变量各自如上定义。本发明的化合物包括式IIIa或IIIb的化合物, 其中所述变量及其组合显示在上文的式I的各个方面中。

[0047] 在一个方面, Q是 。在一个方面, X是N, 并且Y是CR<sub>4</sub>。在另一方面, X和Y各自是CR<sub>4</sub>。在另一方面, X和Y各自是N。

[0048] 在一个方面, 至少一个R<sub>4</sub>是H。在一个方面, 至少一个R<sub>4</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。在又一方面, 至少一个R<sub>4</sub>是CF<sub>3</sub>。

[0049] 在一个方面, 本发明的化合物具有式IVa或IVb或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



其中R<sub>4</sub>' 是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>, 并且其它变量各自如上定义。本发明的化合物包括式IVa或IVb的化合物, 其中所述变量及其组合显示在上文的式I的各个方面中。

[0050] 在一个方面, R<sub>1</sub>是H、F或Cl。在又一方面, R<sub>1</sub>是F或Cl。R<sub>1</sub>是Cl。

[0051] 在一个方面, R<sub>4</sub>' 是CF<sub>3</sub>。

[0052] 本发明的代表性化合物包括表1中列举的化合物。

表1

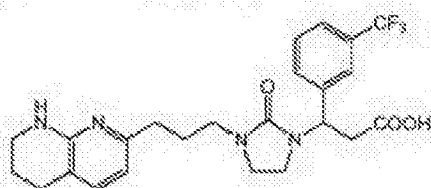
化合物#

化学结构

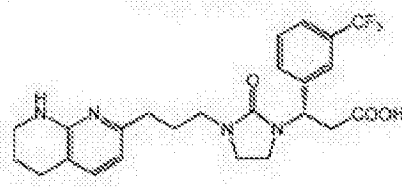
化合物#

化学结构

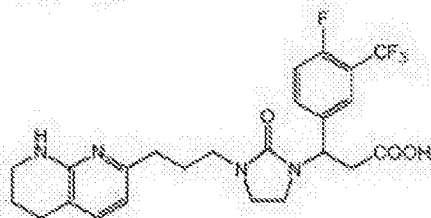
A15



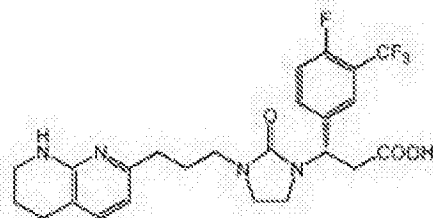
A15s



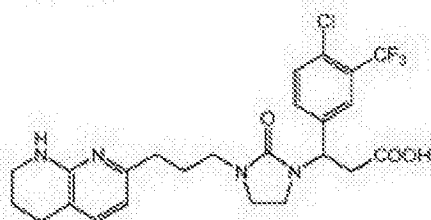
A16



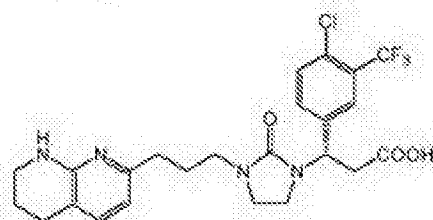
A16s



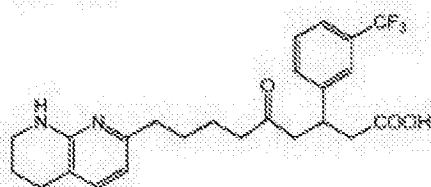
A17



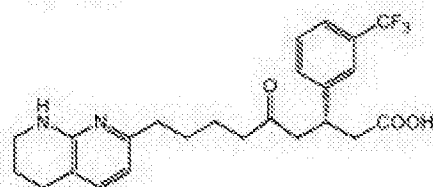
A17s



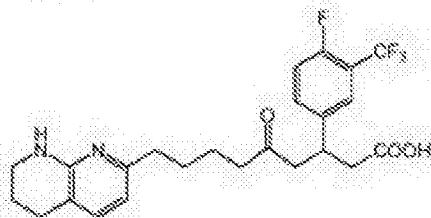
A18



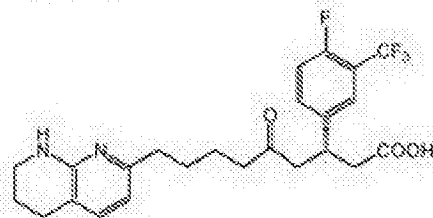
A18s



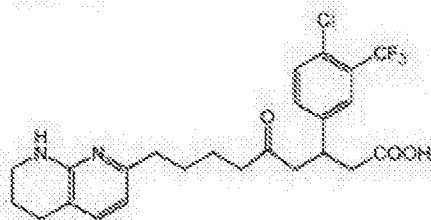
A19



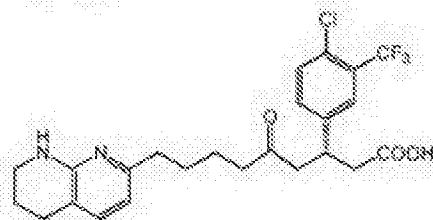
A19s



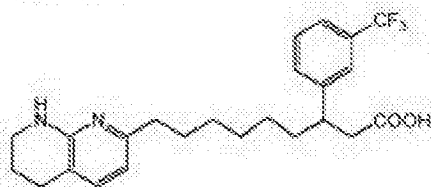
A20



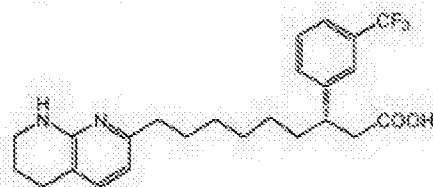
A20s

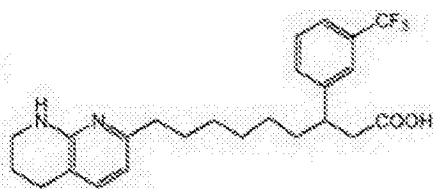
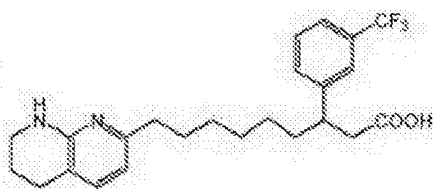


A21

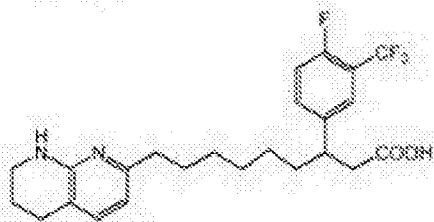


A21s

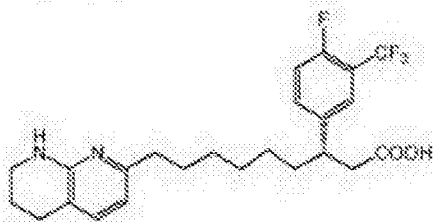


A21-1  
对映体1A21-2  
对映体2

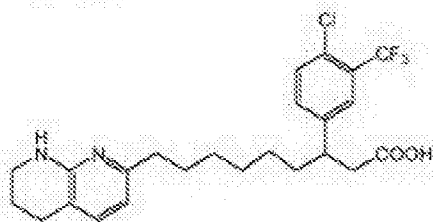
A22



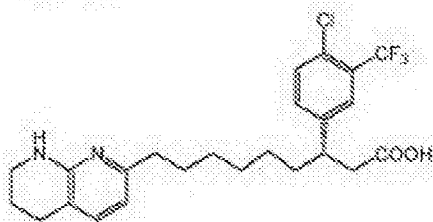
A22s



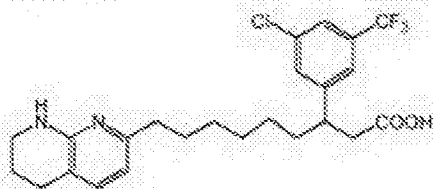
A23



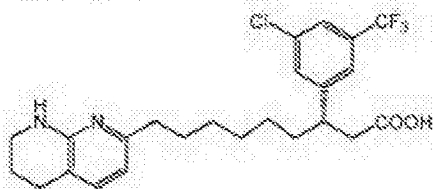
A23s



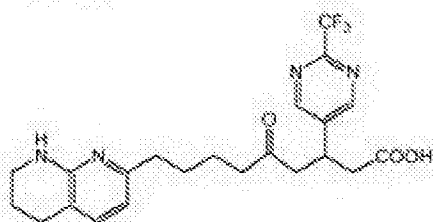
A24



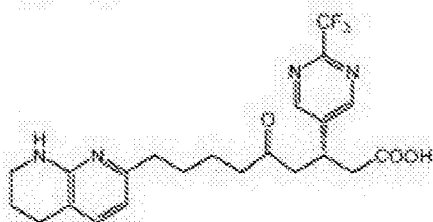
A24s



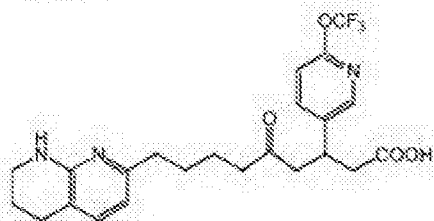
A25



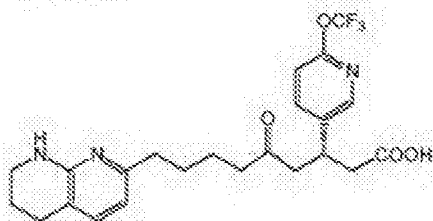
A25s



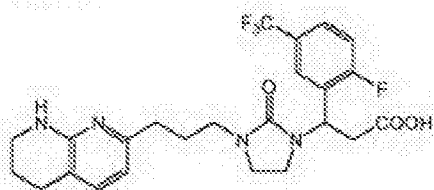
A26



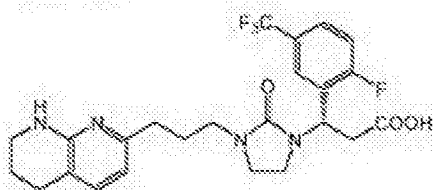
A26s

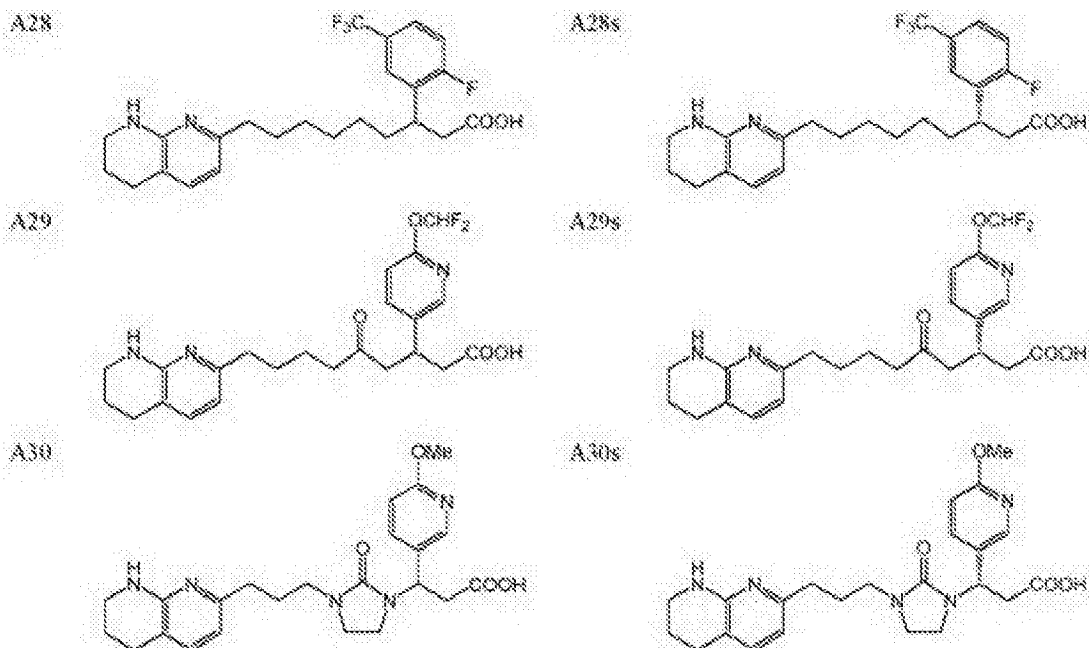


A27

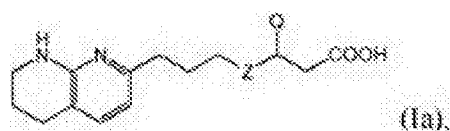


A27s

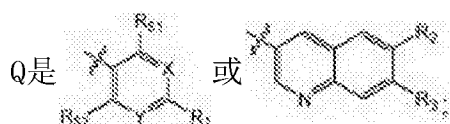




[0053] 本发明还涉及式Ia的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物用于治疗或预防纤维化的用途：



其中：



X是CR<sub>4</sub>或N；

Y是CR<sub>4</sub>或N；

R<sub>1</sub>是H、F、Cl、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基；

R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>各自独立地是H、F、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>，条件是R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>之一不为H；

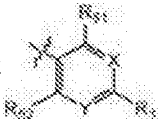
各个R<sub>4</sub>独立地是H、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>；并且

R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自独立地是H、F或Cl；

条件是式Ia的化合物含有至少一个氟原子。

[0054] 本发明的化合物含有至少一个氟原子。在一个方面，本发明的化合物在R<sub>1</sub>取代基中含有至少一个氟原子。在另一方面，本发明的化合物在R<sub>2</sub>或R<sub>3</sub>取代基中含有至少一个氟原子。在另一方面，本发明的化合物在R<sub>4</sub>取代基中含有至少一个氟原子。

[0055] 在一个方面，Z是 。在另一方面，Z是 。在另一方面，Z是 。

[0056] 在一个方面, Q是 。在一个方面, X是N, 并且Y是CR<sub>4</sub>。在另一方面, X和Y各自是CR<sub>4</sub>。在另一方面, X和Y各自是N。

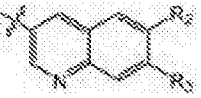
[0057] 在一个方面, 至少一个R<sub>4</sub>是H。在一个方面, 至少一个R<sub>4</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。在又一方面, 至少一个R<sub>4</sub>是CF<sub>3</sub>。

[0058] 在一个方面, R<sub>1</sub>是H。在另一方面, R<sub>1</sub>是F、Cl、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在又一方面, R<sub>1</sub>是F或Cl。在另一方面, R<sub>1</sub>是被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。

[0059] 在又一方面, R<sub>1</sub>是直链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或支链C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 并被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代。在又一方面, R<sub>1</sub>是甲基、乙基、丙基或丁基, 并被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代。在又一方面, R<sub>1</sub>是被1、2或3个氟原子取代的甲基。在又一方面, R<sub>1</sub>是CF<sub>3</sub>。

[0060] 在另一方面, R<sub>1</sub>是直链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或支链C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基, 并被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代。在又一方面, R<sub>1</sub>是甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基, 并被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代。在又一方面, R<sub>1</sub>是被0、1、2或3个氟原子取代的甲氧基。在又一方面, R<sub>1</sub>是OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>F、OCHF<sub>2</sub>或OCF<sub>3</sub>。在又一方面, R<sub>1</sub>是OCHF<sub>2</sub>或OCF<sub>3</sub>。

[0061] 在一个方面, R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自是H。在另一方面, R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>之一是H, 并且另一个是F或Cl。在又一方面, R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>之一是H, 并且另一个是F。在另一方面, R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自是F或Cl。

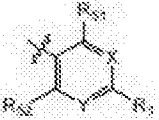
[0062] 在另一方面, Q是 。

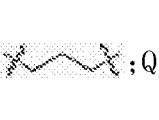
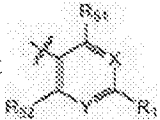
[0063] 在一个方面, R<sub>2</sub>是F。在又一方面, R<sub>2</sub>是F, 并且R<sub>3</sub>是H。在另一方面, R<sub>2</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。

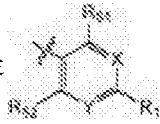
[0064] 在一个方面, R<sub>3</sub>是F。在又一方面, R<sub>3</sub>是F, 并且R<sub>2</sub>是H。在另一方面, R<sub>3</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。在又一方面, R<sub>3</sub>是CF<sub>3</sub>。在又一方面, R<sub>3</sub>是CF<sub>3</sub>, 并且R<sub>2</sub>是H。

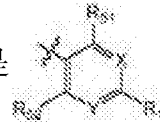
[0065] 在一个方面, R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>各自是F。

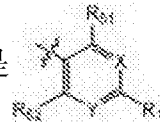
[0066] 上文对X、Y、Z、Q、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>的任一者所示的任何取代基可以与上文对X、Y、Z、Q、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>的其余者所示的任何取代基组合。

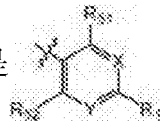
[0067] 在一个方面, Q是 ; X是N或CH; Y是CR<sub>4</sub>; R<sub>4</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>; 并且R<sub>1</sub>是F或Cl。在又一方面, R<sub>4</sub>是CF<sub>3</sub>; 并且R<sub>1</sub>是F或Cl。在又一方面, R<sub>1</sub>是F。在另一方面, R<sub>1</sub>是Cl。

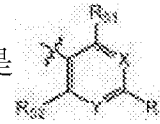
[0068] 在一个方面, Z是 ; Q是 ; 并且R<sub>1</sub>是Cl、F、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在又一方面, R<sub>1</sub>是Cl或F。在另一方面, R<sub>1</sub>是被1、2或3个氟原子取代的甲基或被0、1、2或3个氟原子取代的甲氧基。在又一方面, R<sub>1</sub>是OCHF<sub>2</sub>或OCF<sub>3</sub>; X是N; 并且Y是CH。在另一方面, R<sub>1</sub>是CF<sub>3</sub>; X是N; 并且Y是N。

[0069] 在一个方面, Z是; Q是; 并且R<sub>1</sub>是Cl、F、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在又一方面, R<sub>1</sub>是Cl或F。在又一方面, R<sub>4</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。在又一方面, X是CH; Y是CR<sub>4</sub>; R<sub>1</sub>是Cl; 并且R<sub>4</sub>是CF<sub>3</sub>。

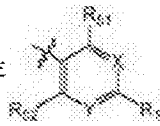
[0070] 在一个方面, Z是; Q是; 并且R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自是H。在另一方面, R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>之一是H, 并且另一个是F或Cl。在又一方面, R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>之一是H, 并且另一个是F。在又一方面, X是CH; Y是CR<sub>4</sub>; 并且R<sub>4</sub>是CF<sub>3</sub>。

[0071] 在一个方面, Z是; Q是; 并且R<sub>1</sub>是Cl、F、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在又一方面, R<sub>1</sub>是Cl或F。在另一方面, R<sub>1</sub>是被1、2或3个氟原子取代的甲基或被0、1、2或3个氟原子取代的甲氧基。在又一方面, R<sub>1</sub>是OCHF<sub>2</sub>或OCF<sub>3</sub>; X是N; 并且Y是CH。在又一方面, R<sub>1</sub>是CF<sub>3</sub>; X是N; 并且Y是N。

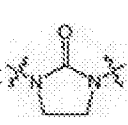
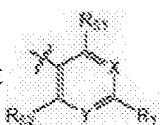
[0072] 在一个方面, Z是; Q是; 并且R<sub>1</sub>是Cl、F、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在又一方面, R<sub>1</sub>是Cl或F。在又一方面, R<sub>4</sub>是CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>。在又一方面, X是CH; Y是CR<sub>4</sub>; R<sub>1</sub>是Cl; 并且R<sub>4</sub>是CF<sub>3</sub>。

[0073] 在一个方面, Z是; Q是; 并且R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>各自是H。在另一方面, R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>之一是H, 并且另一个是F或Cl。在又一方面, R<sub>51</sub>和R<sub>52</sub>之一是H, 并且另一个是F。在又一方面, X是CH; Y是CR<sub>4</sub>; 并且R<sub>4</sub>是CF<sub>3</sub>。

[0074] 在一个方面, Z是; Q是; 并且R<sub>1</sub>是Cl、F、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在又一方面, R<sub>1</sub>是Cl或F。在另一方面, R<sub>1</sub>是被1、2或3个氟原子取代的甲基或被0、1、2或3个氟原子取代的甲氧基。在又一方面, R<sub>1</sub>是OCHF<sub>2</sub>或OCF<sub>3</sub>; X是N; 并且Y是CH。在又一方面, R<sub>1</sub>是CF<sub>3</sub>; X是N; 并且Y是N。

[0075] 在一个方面, Z是; Q是; 并且R<sub>1</sub>是Cl、F、被1、2、3、4、5、6、7、8或9个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或被0、1、2、3、4、5、6或7个氟原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在又一方

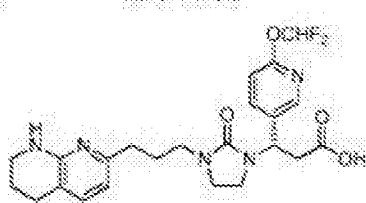
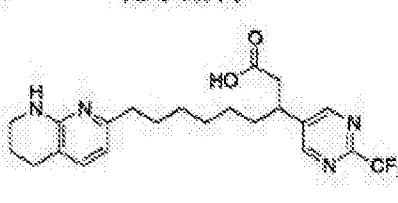
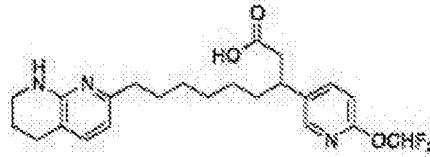
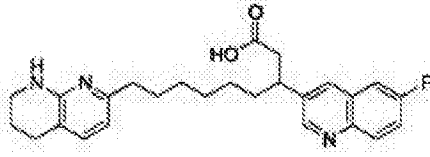
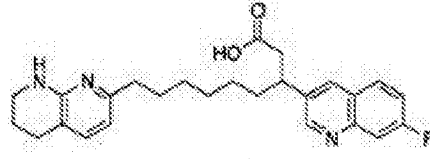
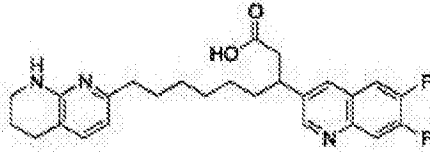
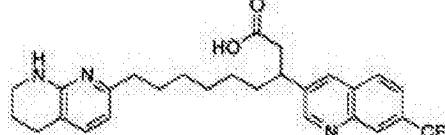
面,  $R_1$  是 Cl 或 F。在又一方面,  $R_4$  是  $CH_2F$ 、 $CHF_2$  或  $CF_3$ 。在又一方面, X 是 CH; Y 是  $CR_4$ ;  $R_1$  是 Cl; 并且  $R_4$  是  $CF_3$ 。

[0076] 在一个方面, Z 是 ; Q 是 ; 并且  $R_{51}$  和  $R_{52}$  各自是 H。在另一方面,  $R_{51}$

和  $R_{52}$  之一是 H, 并且另一个是 F 或 Cl。在又一方面,  $R_{51}$  和  $R_{52}$  之一是 H, 并且另一个是 F。在又一方面, X 是 CH; Y 是  $CR_4$ ; 并且  $R_4$  是  $CF_3$ 。

[0077] 用于治疗或预防纤维化的本发明的代表性化合物包括上表 1 和下表 2 中列举的化合物。

表 2

| 化合物# | 化学结构                                                                                | 化合物# | 化学结构                                                                                 |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A1   |    | A2   |    |
| A3   |   | A4   |   |
| A5   |  | A6   |  |
| A7   |  |      |                                                                                      |

[0078] 在一个方面, 本发明的化合物抑制一种或多种  $\alpha_v$  整联蛋白 (例如  $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$  和  $\alpha_v\beta_8$ ) 的活性。在又一方面, 本发明的化合物抑制  $\alpha_v\beta_3$  的活性。在另一方面, 本发明的化合物抑制  $\alpha_v\beta_5$  的活性。在另一方面, 本发明的化合物抑制  $\alpha_v\beta_6$  的活性。在另一方面, 本发明的化合物抑制  $\alpha_v\beta_8$  的活性。在再一方面, 本发明的化合物抑制  $\alpha_v\beta_3$  和  $\alpha_v\beta_5$  的活性。在再一方面, 本发明的化合物抑制  $\alpha_v\beta_6$  和  $\alpha_v\beta_8$  的活性。在又一方面, 本发明的化合物在亚微摩尔浓度, 例如低于 1  $\mu M$ 、0.8  $\mu M$ 、0.6  $\mu M$ 、0.5  $\mu M$ 、0.2  $\mu M$  或 0.1  $\mu M$  的浓度下抑制  $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$  和/或  $\alpha_v\beta_8$  的活性。

[0079] 在一个方面, 使用人真皮微血管内皮细胞 (HMVEC) 检测, 本发明的化合物以等于或低于 2.0E-07 M 的  $IC_{50}$  抑制通过  $\alpha_v$  整联蛋白 (例如  $\alpha_v\beta_3$  和  $\alpha_v\beta_5$ ) 向玻连蛋白的细胞粘附。在又一方面, 使用 HMVEC 检测, 本发明的化合物以等于或低于 2.5E-08 M 的  $IC_{50}$  抑制通过  $\alpha_v$  整联蛋白 (例如  $\alpha_v\beta_3$  和  $\alpha_v\beta_5$ ) 向玻连蛋白的细胞粘附。在又一方面, 使用 HMVEC 检测, 本发明的化合物以等于或低于 1.0E-08 M 的  $IC_{50}$  抑制通过  $\alpha_v$  整联蛋白 (例如  $\alpha_v\beta_3$  和  $\alpha_v\beta_5$ ) 向玻连蛋白的细胞粘附。在一个方面, 使用大鼠肺微血管内皮细胞 (RLMVEC) 检测, 本发明的化合物以等于或

低于 $2.5\text{E}-07$  M的 $\text{IC}_{50}$ 抑制通过 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白(例如 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和 $\alpha\text{v}\beta 5$ )向玻连蛋白的细胞粘附。在又一方面,使用RLMVEC检测,本发明的化合物以等于或低于 $3.5\text{E}-08$  M的 $\text{IC}_{50}$ 抑制通过 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白(例如 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和 $\alpha\text{v}\beta 5$ )向玻连蛋白的细胞粘附。在一个方面,使用兔主动脉内皮细胞(RAEC)检测,本发明的化合物以等于或低于 $2.0\text{E}-08$  M的 $\text{IC}_{50}$ 抑制通过 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白(例如 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和 $\alpha\text{v}\beta 5$ )向玻连蛋白的细胞粘附。在又一方面,使用RAEC检测,本发明的化合物以等于或低于 $1.0\text{E}-08$  M的 $\text{IC}_{50}$ 抑制通过 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白(例如 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和 $\alpha\text{v}\beta 5$ )向玻连蛋白的细胞粘附。

[0080] 在一个方面,本发明的化合物以微摩尔浓度(例如以等于或低于 $1.0\text{E}-05$  M的 $\text{IC}_{50}$ ,使用纤连蛋白结合检测)抑制通过 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白(例如 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和 $\alpha\text{v}\beta 8$ )向纤连蛋白的细胞粘附。在又一方面,本发明的化合物以亚微摩尔浓度(例如以等于或低于 $1.0\text{E}-06$  M的 $\text{IC}_{50}$ ,使用纤连蛋白结合检测)抑制通过 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白(例如 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和 $\alpha\text{v}\beta 8$ )向纤连蛋白的细胞粘附。在一个方面,本发明的化合物以纳摩尔浓度(例如以等于或低于 $1.0\text{E}-08$  M的 $\text{IC}_{50}$ ,使用纤连蛋白结合检测)抑制通过 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白(例如 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和 $\alpha\text{v}\beta 8$ )向纤连蛋白的细胞粘附。在又一方面,本发明的化合物以亚纳摩尔浓度(例如以等于或低于 $1.0\text{E}-09$  M的 $\text{IC}_{50}$ ,使用纤连蛋白结合检测)抑制通过 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白(例如 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和 $\alpha\text{v}\beta 8$ )向纤连蛋白的细胞粘附。

[0081] 在一个方面,本发明的化合物对一种 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白(例如 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 、 $\alpha\text{v}\beta 6$ 或 $\alpha\text{v}\beta 8$ )是选择性的,超过其它 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白(例如 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 、 $\alpha\text{v}\beta 6$ 或 $\alpha\text{v}\beta 8$ )。本文中所用的“选择性的”是指化合物,例如本发明的化合物抑制一种 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白的程度大于其它 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白。

[0082] “选择性 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白抑制剂”可以例如通过将化合物抑制一种 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白活性的能力与其抑制其它 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白的能力进行比较来识别。例如,可以检测化合物抑制 $\alpha\text{v}\beta 6$ 活性的能力,以及抑制 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 和 $\alpha\text{v}\beta 8$ 或其它 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白活性的能力。

[0083] 在某些实施方案中,本发明的化合物对一种 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白的选择性是对其它 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍(例如通过 $\text{IC}_{50}$ 测得)。在各种实施方案中,本发明的化合物对一种 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白的选择性是对其它 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.2倍至5倍、1.2倍至10倍、1.2倍至25倍、1.2倍至50倍、1.2倍至100倍、1.2倍至500倍、1.2倍至1000倍、1.5倍至2倍、1.5倍至5倍、1.5倍至10倍、1.5倍至25倍、1.5倍至50倍、1.5倍至100倍、1.5倍至500倍、1.5倍至1000倍、2倍至5倍、2倍至10倍、2倍至25倍、2倍至50倍、2倍至100倍、2倍至500倍、2倍至1000倍、5倍至10倍、5倍至25倍、5倍至50倍、5倍至100倍、5倍至500倍、5倍至1000倍、10倍至25倍、10倍至50倍、10倍至100倍、10倍至500倍或10倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对一种 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白的选择性是对其它 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍、10倍至25倍、25倍至50倍、50倍至100倍或100倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对一种 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白的选择性是对其它 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍或10倍至25倍。

[0084] 在一个实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 5$ 、 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍(例如通过 $\text{IC}_{50}$ 测得)。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 5$ 、 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.2倍至5倍、1.2倍至10倍、1.2倍至25倍、1.2倍至50倍、1.2倍至100倍、1.2倍至500倍、1.2倍至1000倍、1.5倍至2倍、1.5倍至5倍、1.5倍至10倍、1.5倍至25倍、1.5倍至50倍、1.5倍至100倍、1.5倍至500倍、1.5倍至1000倍、2倍至5倍、2倍至10

倍、2倍至25倍、2倍至50倍、2倍至100倍、2倍至500倍、2倍至1000倍、5倍至10倍、5倍至25倍、5倍至50倍、5倍至100倍、5倍至500倍、5倍至1000倍、10倍至25倍、10倍至50倍、10倍至100倍、10倍至500倍或10倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 3$ 的选择性是对 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha v\beta 6$ 和/或 $\alpha v\beta 8$  整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍、10倍至25倍、25倍至50倍、50倍至100倍或100倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 3$ 的选择性是对 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha v\beta 6$ 和/或 $\alpha v\beta 8$  整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍或10倍至25倍。

[0085] 在另一实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 5$ 的选择性是对 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 6$ 和/或 $\alpha v\beta 8$  整联蛋白的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍(例如通过 $IC_{50}$ 测得)。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 5$ 的选择性是对 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 6$ 和/或 $\alpha v\beta 8$  整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.2倍至5倍、1.2倍至10倍、1.2倍至25倍、1.2倍至50倍、1.2倍至100倍、1.2倍至500倍、1.2倍至1000倍、1.5倍至2倍、1.5倍至5倍、1.5倍至10倍、1.5倍至25倍、1.5倍至50倍、1.5倍至100倍、1.5倍至500倍、1.5倍至1000倍、2倍至5倍、2倍至10倍、2倍至25倍、2倍至50倍、2倍至100倍、2倍至500倍、2倍至1000倍、5倍至10倍、5倍至25倍、5倍至50倍、5倍至100倍、5倍至500倍、5倍至1000倍、10倍至25倍、10倍至50倍、10倍至100倍、10倍至500倍或10倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 5$ 的选择性是对 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 6$ 和/或 $\alpha v\beta 8$  整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍、10倍至25倍、25倍至50倍、50倍至100倍或100倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 5$ 的选择性是对 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 6$ 和/或 $\alpha v\beta 8$  整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍或10倍至25倍。

[0086] 在另一实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 6$ 的选择性是对 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 和/或 $\alpha v\beta 8$  整联蛋白的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍(例如通过 $IC_{50}$ 测得)。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 6$ 的选择性是对 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 和/或 $\alpha v\beta 8$  整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.2倍至5倍、1.2倍至10倍、1.2倍至25倍、1.2倍至50倍、1.2倍至100倍、1.2倍至500倍、1.2倍至1000倍、1.5倍至2倍、1.5倍至5倍、1.5倍至10倍、1.5倍至25倍、1.5倍至50倍、1.5倍至100倍、1.5倍至500倍、1.5倍至1000倍、2倍至5倍、2倍至10倍、2倍至25倍、2倍至50倍、2倍至100倍、2倍至500倍、2倍至1000倍、5倍至10倍、5倍至25倍、5倍至50倍、5倍至100倍、5倍至500倍、5倍至1000倍、10倍至25倍、10倍至50倍、10倍至100倍、10倍至500倍或10倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 6$ 的选择性是对 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 和/或 $\alpha v\beta 8$  整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍、10倍至25倍、25倍至50倍、50倍至100倍或100倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 6$ 的选择性是对 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 和/或 $\alpha v\beta 8$  整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍或10倍至25倍。

[0087] 在另一实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 6$ 的选择性是对 $\alpha v\beta 8$ 整联蛋白的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍(例如通过 $IC_{50}$ 测得)。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 6$ 的选择性是对 $\alpha v\beta 8$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.2倍至5倍、1.2倍至10倍、1.2倍至25倍、1.2倍至50倍、1.2倍至100倍、1.2倍至500倍、1.2倍至1000倍、1.5倍至2倍、1.5倍至5倍、1.5倍至10倍、1.5倍至25倍、1.5倍至50倍、1.5倍至100倍、1.5倍至500倍、1.5倍至1000倍、2倍至5倍、2倍至10倍、2倍至25倍、2倍至50倍、2倍至

100倍、2倍至500倍、2倍至1000倍、5倍至10倍、5倍至25倍、5倍至50倍、5倍至100倍、5倍至500倍、5倍至1000倍、10倍至25倍、10倍至50倍、10倍至100倍、10倍至500倍或10倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 6$ 的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍、10倍至25倍、25倍至50倍、50倍至100倍或100倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 6$ 的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍或10倍至25倍。

[0088] 在另一实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 8$ 的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 6$ 整联蛋白的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍(例如通过 $\text{IC}_{50}$ 测得)。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 8$ 的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 6$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.2倍至5倍、1.2倍至10倍、1.2倍至25倍、1.2倍至50倍、1.2倍至100倍、1.2倍至500倍、1.2倍至1000倍、1.5倍至2倍、1.5倍至5倍、1.5倍至10倍、1.5倍至25倍、1.5倍至50倍、1.5倍至100倍、1.5倍至500倍、1.5倍至1000倍、2倍至5倍、2倍至10倍、2倍至25倍、2倍至50倍、2倍至100倍、2倍至500倍、2倍至1000倍、5倍至10倍、5倍至25倍、5倍至50倍、5倍至100倍、5倍至500倍、5倍至1000倍、10倍至25倍、10倍至50倍、10倍至100倍、10倍至500倍或10倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 8$ 的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 6$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍、10倍至25倍、25倍至50倍、50倍至100倍或100倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 8$ 的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 6$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍或10倍至25倍。

[0089] 在另一实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 8$ 的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 6$ 整联蛋白的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍(例如通过 $\text{IC}_{50}$ 测得)。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 8$ 的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 6$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.2倍至5倍、1.2倍至10倍、1.2倍至25倍、1.2倍至50倍、1.2倍至100倍、1.2倍至500倍、1.2倍至1000倍、1.5倍至2倍、1.5倍至5倍、1.5倍至10倍、1.5倍至25倍、1.5倍至50倍、1.5倍至100倍、1.5倍至500倍、1.5倍至1000倍、2倍至5倍、2倍至10倍、2倍至25倍、2倍至50倍、2倍至100倍、2倍至500倍、2倍至1000倍、5倍至10倍、5倍至25倍、5倍至50倍、5倍至100倍、5倍至500倍、5倍至1000倍、10倍至25倍、10倍至50倍、10倍至100倍、10倍至500倍或10倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 8$ 的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 6$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍、10倍至25倍、25倍至50倍、50倍至100倍或100倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 8$ 的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 6$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍或10倍至25倍。

[0090] 在另一实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和 $\alpha\text{v}\beta 8$ 各自的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 5$ 整联蛋白的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍(例如通过 $\text{IC}_{50}$ 测得)。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和 $\alpha\text{v}\beta 8$ 各自的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 5$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.2倍至5倍、1.2倍至10倍、1.2倍至25倍、1.2倍至50倍、1.2倍至100倍、1.2倍至500倍、1.2倍至1000倍、1.5倍至2倍、1.5倍至5倍、1.5倍至10倍、1.5倍至25倍、1.5倍至50倍、1.5倍至100倍、1.5倍至500倍、1.5倍至1000倍、2倍至5

倍、2倍至10倍、2倍至25倍、2倍至50倍、2倍至100倍、2倍至500倍、2倍至1000倍、5倍至10倍、5倍至25倍、5倍至50倍、5倍至100倍、5倍至500倍、5倍至1000倍、10倍至25倍、10倍至50倍、10倍至100倍、10倍至500倍或10倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和 $\alpha\text{v}\beta 8$ 各自的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 5$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍、10倍至25倍、25倍至50倍、50倍至100倍或100倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和 $\alpha\text{v}\beta 8$ 各自的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 5$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍或10倍至25倍。

[0091] 在另一实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和 $\alpha\text{v}\beta 5$ 各自的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍(例如通过 $\text{IC}_{50}$ 测得)。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和 $\alpha\text{v}\beta 5$ 各自的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.2倍至5倍、1.2倍至10倍、1.2倍至25倍、1.2倍至50倍、1.2倍至100倍、1.2倍至500倍、1.2倍至1000倍、1.5倍至2倍、1.5倍至5倍、1.5倍至10倍、1.5倍至25倍、1.5倍至50倍、1.5倍至100倍、1.5倍至500倍、1.5倍至1000倍、2倍至5倍、2倍至10倍、2倍至25倍、2倍至50倍、2倍至100倍、2倍至500倍、2倍至1000倍、5倍至10倍、5倍至25倍、5倍至50倍、5倍至100倍、5倍至500倍、5倍至1000倍、10倍至25倍、10倍至50倍、10倍至100倍、10倍至500倍或10倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和 $\alpha\text{v}\beta 5$ 各自的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍或10倍至25倍。

[0092] 在另一实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 5$ 和 $\alpha\text{v}\beta 6$ 各自的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍(例如通过 $\text{IC}_{50}$ 测得)。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 5$ 和 $\alpha\text{v}\beta 6$ 各自的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.2倍至5倍、1.2倍至10倍、1.2倍至25倍、1.2倍至50倍、1.2倍至100倍、1.2倍至500倍、1.2倍至1000倍、1.5倍至2倍、1.5倍至5倍、1.5倍至10倍、1.5倍至25倍、1.5倍至50倍、1.5倍至100倍、1.5倍至500倍、1.5倍至1000倍、2倍至5倍、2倍至10倍、2倍至25倍、2倍至50倍、2倍至100倍、2倍至500倍、2倍至1000倍、5倍至10倍、5倍至25倍、5倍至50倍、5倍至100倍、5倍至500倍、5倍至1000倍、10倍至25倍、10倍至50倍、10倍至100倍、10倍至500倍或10倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 5$ 和 $\alpha\text{v}\beta 6$ 各自的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍或10倍至25倍。

[0093] 在另一实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和 $\alpha\text{v}\beta 6$ 各自的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 5$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍(例如通过 $\text{IC}_{50}$ 测得)。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和 $\alpha\text{v}\beta 6$ 各自的选择性是对 $\alpha\text{v}\beta 5$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.2倍至5倍、1.2倍至10倍、1.2倍至25倍、1.2倍至50倍、1.2倍至100倍、1.2倍至500倍、1.2倍至1000倍、1.5倍至2倍、1.5倍至5倍、1.5倍至10倍、1.5倍至25倍、1.5倍至50倍、1.5倍至100倍、1.5倍至500倍、1.5倍至1000倍、2倍至5

倍、2倍至10倍、2倍至25倍、2倍至50倍、2倍至100倍、2倍至500倍、2倍至1000倍、5倍至10倍、5倍至25倍、5倍至50倍、5倍至100倍、5倍至500倍、5倍至1000倍、10倍至25倍、10倍至50倍、10倍至100倍、10倍至500倍或10倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 6$ 各自的选择性是对 $\alpha v\beta 5$ 和/或 $\alpha v\beta 8$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍、10倍至25倍、25倍至50倍、50倍至100倍或100倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 6$ 各自的选择性是对 $\alpha v\beta 5$ 和/或 $\alpha v\beta 8$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍或10倍至25倍。

[0094] 在另一实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 8$ 各自的选择性是对 $\alpha v\beta 5$ 和/或 $\alpha v\beta 6$ 整联蛋白的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍(例如通过 $IC_{50}$ 测得)。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 8$ 各自的选择性是对 $\alpha v\beta 5$ 和/或 $\alpha v\beta 6$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.2倍至5倍、1.2倍至10倍、1.2倍至25倍、1.2倍至50倍、1.2倍至100倍、1.2倍至500倍、1.2倍至1000倍、1.5倍至2倍、1.5倍至5倍、1.5倍至10倍、1.5倍至25倍、1.5倍至50倍、1.5倍至100倍、1.5倍至500倍、1.5倍至1000倍、2倍至5倍、2倍至10倍、2倍至25倍、2倍至50倍、2倍至100倍、2倍至500倍、2倍至1000倍、5倍至10倍、5倍至25倍、5倍至50倍、5倍至100倍、5倍至500倍、5倍至1000倍、10倍至25倍、10倍至50倍、10倍至100倍、10倍至500倍或10倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 8$ 各自的选择性是对 $\alpha v\beta 5$ 和/或 $\alpha v\beta 6$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍或10倍至25倍。

[0095] 在另一实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 5$ 和 $\alpha v\beta 8$ 各自的选择性是对 $\alpha v\beta 3$ 和/或 $\alpha v\beta 6$ 整联蛋白的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍(例如通过 $IC_{50}$ 测得)。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 5$ 和 $\alpha v\beta 8$ 各自的选择性是对 $\alpha v\beta 3$ 和/或 $\alpha v\beta 6$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.2倍至5倍、1.2倍至10倍、1.2倍至25倍、1.2倍至50倍、1.2倍至100倍、1.2倍至500倍、1.2倍至1000倍、1.5倍至2倍、1.5倍至5倍、1.5倍至10倍、1.5倍至25倍、1.5倍至50倍、1.5倍至100倍、1.5倍至500倍、1.5倍至1000倍、2倍至5倍、2倍至10倍、2倍至25倍、2倍至50倍、2倍至100倍、2倍至500倍、2倍至1000倍、5倍至10倍、5倍至25倍、5倍至50倍、5倍至100倍、5倍至500倍、5倍至1000倍、10倍至25倍、10倍至50倍、10倍至100倍、10倍至500倍或10倍至1000倍。在各种实施方案中,本发明的化合物对 $\alpha v\beta 5$ 和 $\alpha v\beta 8$ 各自的选择性是对 $\alpha v\beta 3$ 和/或 $\alpha v\beta 6$ 整联蛋白的高达1.2倍至1.5倍、1.2倍至2倍、1.5倍至2倍、2倍至5倍、5倍至10倍或10倍至25倍。

[0096] 在一个方面,本发明的化合物在体内或体外抑制或减少组织或器官中血管的形成。在一个方面,与未经治疗的对照物中相比,本发明的化合物减少血管形成至低于90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或5%。在又一方面,与未经治疗的对照物中相比,本发明的化合物减少血管形成至低于60%、50%、40%、30%、20%、10%或5%。在又一方面,与未经治疗的对照物中相比,本发明的化合物减少血管形成至低于40%、30%、20%、10%或5%。在一个方面,该组织是来自眼睛的组织,如视网膜组织。在一个方面,该器官是眼睛。

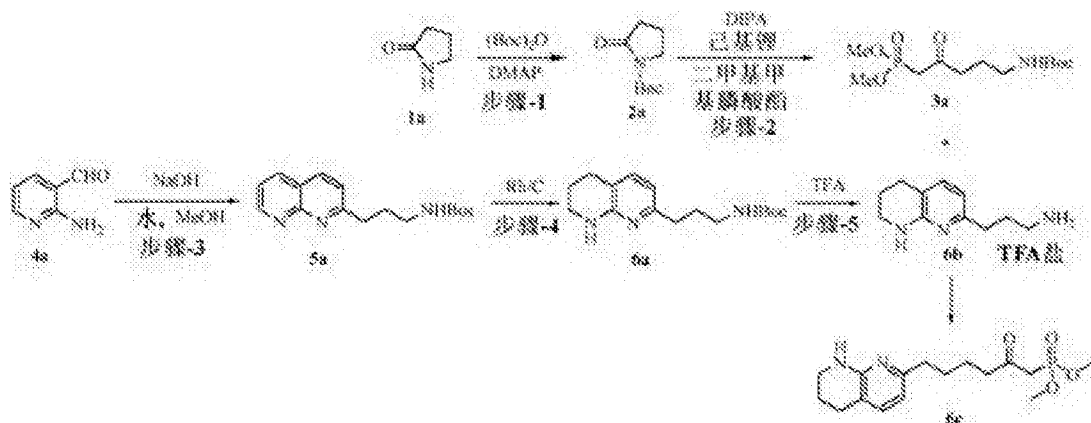
[0097] 在一个方面,本发明的化合物在局部给药后有效地分布至眼睛后部,例如视网膜。在一个方面,本发明的化合物在局部给药至眼睛后在12小时、10小时、8小时、6小时、4小时、2小时或1小时内有效分布至视网膜。在又一方面,本发明的化合物在局部给药至眼睛后在8小时、6小时、4小时、2小时或1小时内有效分布至视网膜。

[0098] 在一个方面,本发明的化合物抑制或减少器官(例如肾脏、肺、肝脏和心脏)中纤维组织的形成。在一个方面,与未经治疗的对照物中相比,本发明的化合物减少纤维组织的形成至低于90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或5%。在又一方面,与未经治疗的对照物中相比,本发明的化合物减少纤维组织的形成至低于60%、50%、40%、30%、20%、10%或5%。在又一方面,与未经治疗的对照物中相比,本发明的化合物减少纤维组织的形成至低于40%、30%、20%、10%或5%。

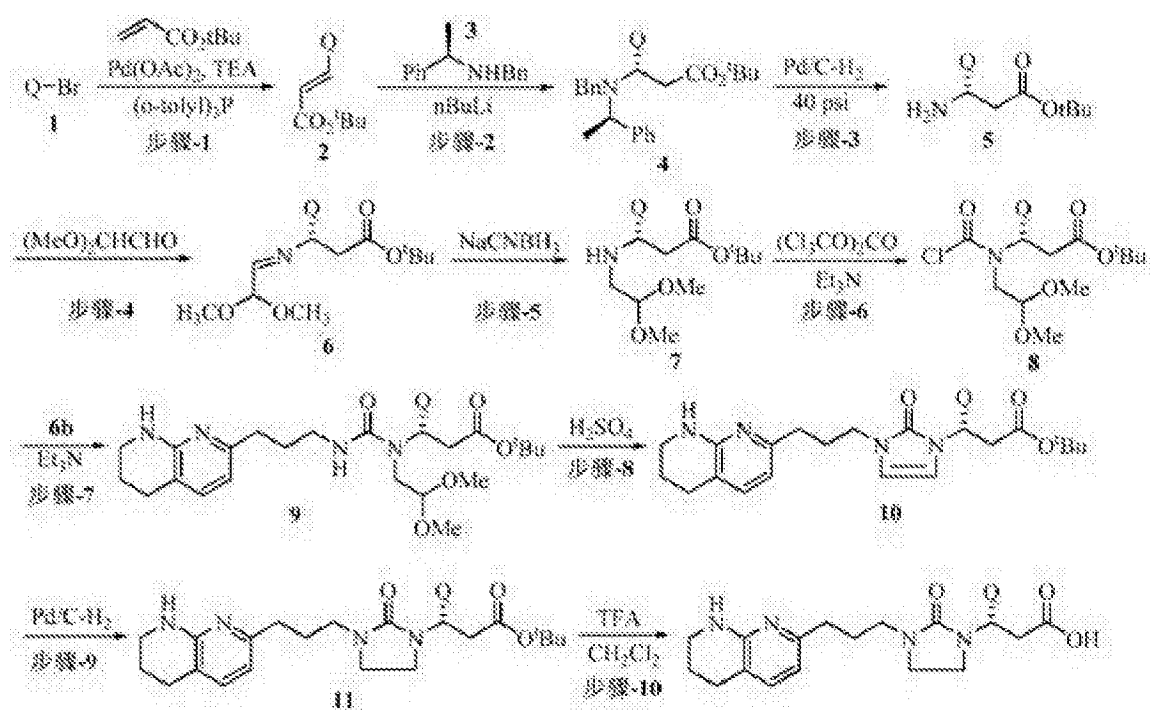
#### [0099] 本发明的化合物的合成

本发明的化合物可以通过本领域技术人员熟悉的多种方法方便地制备(例如根据W0 2014/124302中描述的方法,其全部内容经此引用并入本文)。本文中描述的各式的化合物可以根据下列程序由市售原材料或可以使用文献程序制备的原材料来制备。这些程序显示了本发明的代表性化合物的制备。要理解的是,并非以下方案中所示那些的本发明的化合物可以使用这些方案并加以本领域中公知的修改(例如使用不同的原材料、改变反应溶剂或调节反应持续时间或温度)来制造。

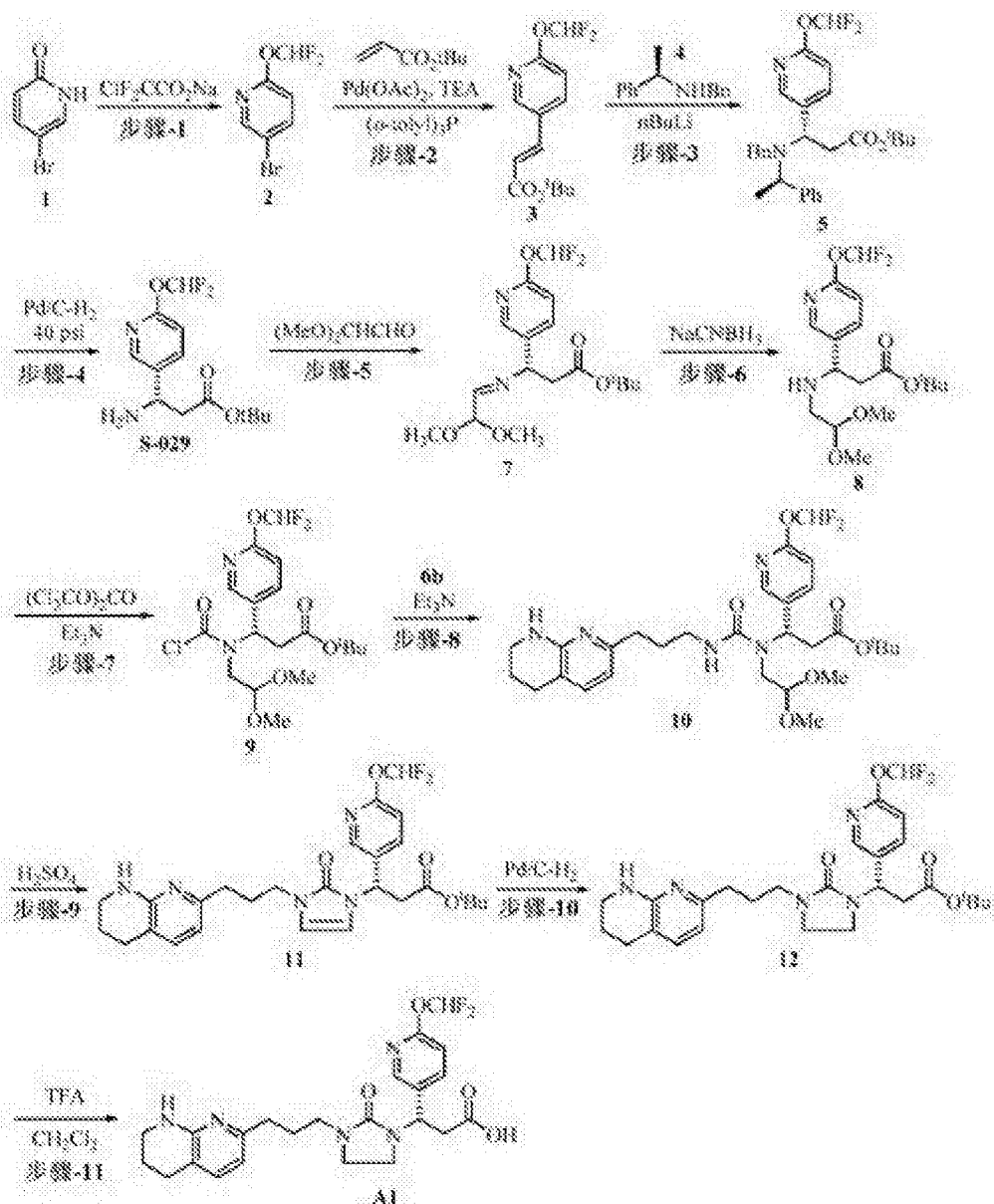
#### [0100] 方案1



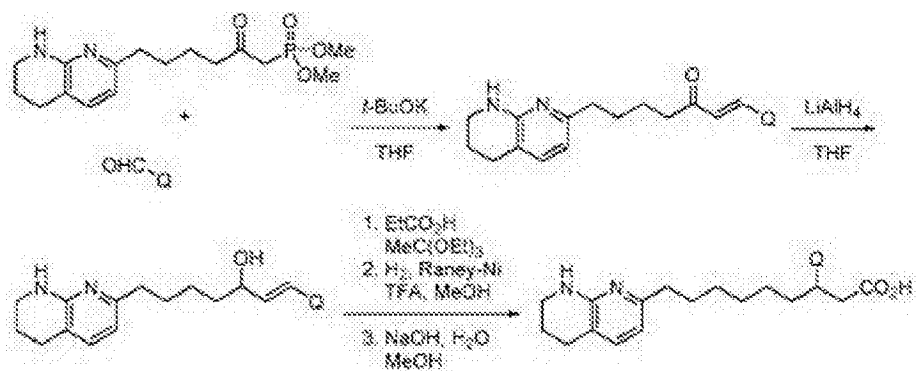
#### [0101] 方案2



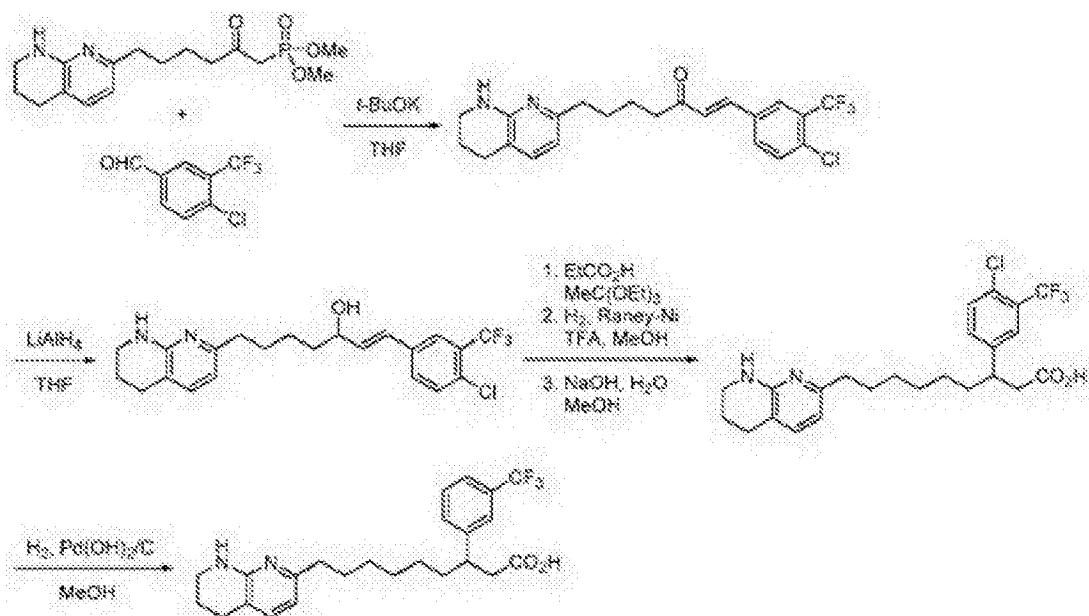
[0102] 方案2-1



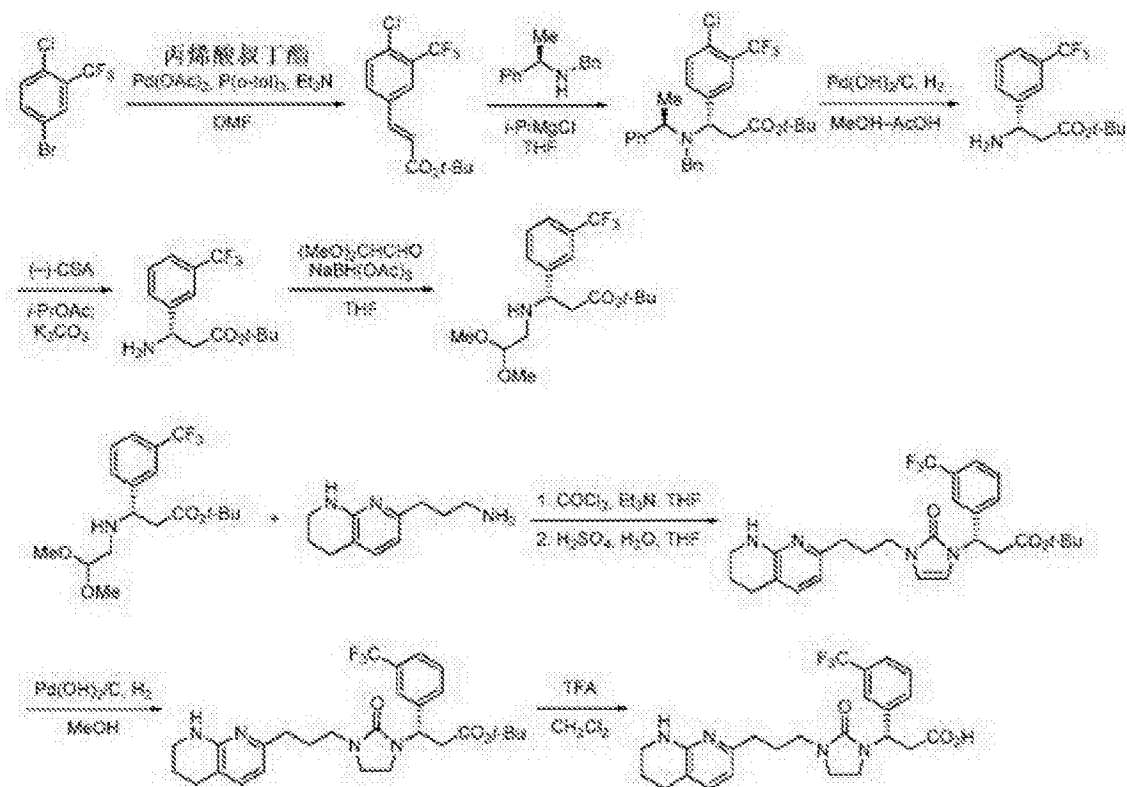
## [0103] 方案3



## [0104] 方案3-1



## [0105] 方案4



[0106] 本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心,并由此可以以外消旋体和外消旋混合物、单一对映体、非对映体混合物和单独的非对映体的形式存在。可以存在附加的不对称中心,取决于分子上不同取代基的性质。各个这样的不对称中心将独立地产生两种光学异构体。旨在混合物中和作为纯净或部分纯化的化合物的所有可能的光学异构体和非对映异构体包括在本发明的范围内。本发明意在涵盖这些化合物的所有这样的异构体形式。

[0107] 可以通过对本文中公开的方法的适当修改,如本领域中已知那样实现这些非对映异构体的独立合成或它们的色谱分离。它们的绝对立体化学可通过结晶产物或在必要时用含有已知绝对构型的不对称中心的试剂衍生的结晶中间体的X射线晶体学来确定。

[0108] 如果需要的话,可以分离该化合物的外消旋混合物,以便分离单一对映体。该分离可通过本领域中公知的方法来进行,如使化合物的外消旋混合物与对映体纯的化合物接触以形成非对映体混合物,接着通过诸如分级结晶或色谱法的标准方法分离单独的非对映体。非对映体混合物通常是通过使化合物的外消旋混合物与对映体纯的酸或碱接触而形成的非对映体盐的混合物。随后通过裂解外加的手性残基将非对映体衍生物转化为纯的对映体。也可通过色谱方法使用本领域中公知的手性固定相来直接分离化合物的外消旋混合物。

[0109] 或者,可以通过立体选择性合成,使用光学纯的原材料或已知构型的试剂,通过本领域中公知的方法,获得化合物的任何对映体。

[0110] 本发明的一些化合物可以以非溶剂合物以及溶剂合物形式(例如水合物)存在。

[0111] “溶剂合物”指的是溶剂加成形式,其含有化学计量或非化学计量的溶剂分子。某些化合物在结晶固体状态中倾向于捕获固定摩尔比的溶剂分子,由此形成溶剂合物。如果溶剂是水,形成的溶剂合物是水合物。当溶剂是醇,形成的溶剂合物是醇化物。水合物通过一个或多个水分子与物质之一(例如本发明的化合物)组合而形成,其中水保持其分子状态为 $H_2O$ ,这样的组合能够形成一种或多种水合物。在水合物中,水分子经由通过分子间力(特别是氢桥)的次级化合价来连接。固体水合物以化学计量比含有水作为所谓结晶水,其中水分子就其结合状态而言并不一定等同。水合物的实例包括倍半水合物、一水合物、脱水物和三水合物。同样合适的是本发明化合物的盐的水合物。

[0112] 为了用于药物,本发明的化合物的盐是指无毒“药学上可接受的盐”。但是,其它盐也可用于制备本发明的化合物或其药学上可接受的盐。涵盖在术语“药学上可接受的盐”中的盐指的是本发明的化合物的无毒盐,其可以通过使游离碱与合适的有机或无机酸反应来制备。代表性的盐包括以下:乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、羟乙酰氨基苯胂酸盐(glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐、海巴胺、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳二糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、油酸盐、草酸盐、pamottle(双羟萘酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘和戊酸盐。此外,当本发明的化合物带有酸性部分时,其合适的药学上可接受的盐可以包括碱金属盐,例如钠盐或钾盐;碱土金属盐,例如钙盐或镁盐;以及与合适的有机配体形成的盐,例如季铵盐,其可以衍生自氨或有机胺,如二乙胺、三乙胺、乙基二异丙胺、普鲁卡因、二苄胺、N-甲基吗啉、二氢松香胺或甲基哌啶。

[0113] 本发明在其范围内包括本发明的化合物的前药。通常,这样的前药将是本发明的化合物的官能衍生物,其可以在体内容易地转化成所需化合物。由此,在本发明的治疗方法中,术语“给药”应当包括用具体公开的化合物或用并未具体公开但在给药至患者后在体内转化成指定化合物的化合物治疗所描述的各种疾病和病症。选择和制备合适的前药衍生物的常规程序描述在例如“Design of Prodrugs”, H.Bundgaard编辑, Elsevier, 1985中。这些化合物的代谢物包括在将本发明的化合物引入生物环境后产生的活性物类。

[0114] 本发明还包括本发明的化合物的一种或多种代谢物。

[0115] 本发明还包括氘标记的式I或Ia的化合物或表1和表2中列举的化合物,其中氢原子被氘原子取代。氘标记的化合物包含氘的丰度显著大于氘的天然丰度(例如,0.015%)的氘原子。

[0116] 本文中使用的术语“氘富集因子”是指氘丰度和氘的天然丰度之间的比率。在一个方面,本发明的化合物的氘富集因子对于各氘原子而言为至少3500(在各氘原子上为52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)或至少6633.3(99.5%氘掺入)。

[0117] 可以采用多种本领域公认的技术的任一种来制备氘标记的化合物。例如,氘标记的式I或II的化合物或表1中列举的化合物通常可以通过用容易获得的氘标记试剂替代非氘标记试剂来实施本文所述的方案和/或实施例中公开的程序来制备。

[0118] 含有上述氘原子(一个或多个)的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在本发明的范围内。此外,用氘即<sup>2</sup>H进行取代可以提供更大的代谢稳定性所赋予的某些治疗上的优势,例如,体内半寿期延长和/或减少的剂量需要。

[0119] 在一个方面,本发明涉及合成本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的方法。

[0120] 本发明的生物检测

#### 细胞粘附检测

本发明的化合物阻断向玻连蛋白和/或纤连蛋白的细胞粘附的能力可以用本领域已知的方法或技术,例如下文描述的程序来测试。

[0121] 粘附板制备:用玻连蛋白或纤连蛋白涂覆细胞培养板。

[0122] 细胞培养与负载:示例性细胞(例如HMVEC细胞、RLMVEC细胞和RAEC细胞)用于化合物测试。细胞生长并随后悬浮以用于测试。

[0123] 粘附检测:将测试化合物添加到细胞悬浮液中。在培养后,通过温和洗涤除去未粘附到涂覆玻连蛋白或纤连蛋白的板上的细胞。测量剩余细胞的数量。计算IC<sub>50</sub>值。

[0124]  $\alpha V\beta 6/\alpha V\beta 8$  - LAP-TGF  $\beta 1$ 结合检测

整联蛋白 $\alpha V\beta 6/\alpha V\beta 8$ 偶联珠粒用 $\alpha V\beta 6/\alpha V\beta 8$ 配体(例如LAP TGF- $\beta 1$  (LAP1))处理,配合物用可标记用于检测(例如荧光标记)的一抗(Ab)培养,并任选用可标记用于检测(例如荧光标记)的二抗培养。整联蛋白偶联珠粒与配体之间的反应被认为是充分反应,而未使用配体或本公开的化合物的反应被认为是空白反应。例如通过读板仪或流式细胞仪分析该配合物以确定通过本申请的化合物在 $\alpha V\beta 6/\alpha V\beta 8$ 与配体(例如LAP-TGF  $\beta 1$ )之间结合的调节。

[0125]  $\alpha V\beta 3/\alpha V\beta 5$  - LAP-TGF  $\beta 1$ 结合检测

整联蛋白 $\alpha V\beta 3/\alpha V\beta 5$ 偶联珠粒用 $\alpha V\beta 3/\alpha V\beta 5$ 配体(例如玻连蛋白)处理,配合物用可标记用于检测(例如荧光标记)的一抗(Ab)培养,并任选用可标记用于检测(例如荧光标记)的二抗培养。整联蛋白偶联珠粒与配体之间的反应被认为是充分反应,而未使用配体或本公开的化合物的反应被认为是空白反应。例如通过读板仪或流式细胞仪分析该配合物以确定通过本申请的化合物在 $\alpha V\beta 3/\alpha V\beta 5$ 与配体(例如玻连蛋白)之间结合的调节。

[0126] 抗血管生成活性检测

本发明的化合物的抗血管生成能力可以用本领域已知的方法或技术,例如下面描述的程序来测试。

[0127] 鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)用浸渍有测试化合物和VEGF的明胶海绵移植。未处理的CAM仅接受VEGF。

[0128] 从鸡蛋中去除白蛋白并孵育。将移植物放置在发展的CAM上并进一步孵育。CAM随后固定,解剖并对血管生长成像。

[0129] 本发明的化合物在血浆、房水、玻璃体液和视网膜中的分布,以及本发明的化合物的体内安全性与功效可以在向动物给药该化合物后使用动物进行测试。

[0130] 通常可以基于怀疑纤维化的器官的活组织检查中纤维组织的不同形貌来识别纤维化。检测纤维化的存在或纤维化的进展的其它方法包括计算机化轴向断层扫描(CAT或CT)、超声、磁共振成像(MRI)和监控一种或多种已知表示纤维化的血清标志物(例如各种类型的胶原)的水平。诊断纤维化的精确方式还根据发生纤维化过程的器官而不同。例如,活组织检查通常对诊断大多数器官的纤维化是有效的,而涉及光纤仪器的内窥镜检查(例如乙状结肠镜或结肠镜)是检查某些器官如肠的纤维化的较少创伤性的替代手段。

#### [0131] 检测纤维化的活组织检查

从给定的器官或组织获得活组织检查的程序是已知的,例如通过探查术或活组织检查针。在获得活组织检查后,对样品进行检查并给出评分,以指示样品中纤维化的存在和水平。经常使用的评分系统包括:METAVIR评分系统,改进的HAI (ISHAK)评分系统和Knode11评分系统。评分中使用的标准是本领域技术人员确认且已知的。

#### [0132] 纤维化标志物

存在许多已知的血清标志物,其水平可以指示纤维化的存在和/或严重性,包括透明质酸、层粘连蛋白、来自I、II和IV型胶原的粗纤维调节素(IV型胶原)前肽、赖氨酰氧化酶、脯氨酰羟化酶、赖氨酰羟化酶、PIIINP、PICP、胶原VI、腱生蛋白、胶原XIV、层粘连蛋白P1、TIMP-1、MMP-2、 $\alpha$ 2巨球蛋白、触珠蛋白、 $\gamma$  谷氨酰转肽酶、 $\gamma$  球蛋白、总胆红素和载脂蛋白A1。

#### [0133] 体内博来霉素诱导肺纤维化模型

实验动物随机预先分配到组。在博来霉素诱导的第0天和之前,向动物给药第一剂量媒介物或本公开的化合物。在给药后,将所有动物麻醉。将小直径套管插入气管,并将生理盐水或博来霉素缓慢地注入肺中。第1组用作未经治疗的对照组,在第0天仅接受生理盐水(无博来霉素)。其它组在第0天接受博来霉素。用媒介物(例如甲基纤维素)、阳性对照物(例如吡非尼酮)或本公开的化合物的治疗经由口服灌胃(PO)每日给药一次或两次。每天对所有动物进行称重并评估呼吸窘迫。

[0134] 在牺牲前将动物麻醉,一旦确定动物无反应性,进行浅切口。将气管分离并在气管环之间进行横切大致穿过气管的一半。气管切开术通过以下方法进行:经手术缝合线固定到气管的切口插入插管。在插管后,插管的适配器端连接到机械呼吸机。给动物通气并在适应期后,将肺容积标准化,每只动物进行总呼吸阻力测量。

#### [0135] 本发明的药物组合物

本发明涉及包含本发明的化合物作为活性成分的药物组合物。在一个方面,本发明提供了包含至少一种式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物以及一种或多种药学上

可接受的载体或赋形剂的药物组合物。在一个方面,本发明提供了包含至少一种式II、IIIa、IIIb、IVa或IVb的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。在一个方面,本发明提供了包含至少一种选自表1的化合物的药物组合物。

[0136] 本文中术语“组合物”旨在涵盖包含规定量的规定成分的产物,以及直接或间接来自于规定量的规定成分的组合的任何产物。

[0137] 本发明的化合物可以以例如片剂、胶囊剂(其各自包括缓释或定时释放制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酞剂、混悬剂、糖浆剂和乳剂的形式配制用于口服给药。本发明的化合物还可以配制用于静脉内(推注或输注)、腹膜内、局部(例如滴眼剂)、皮下、肌肉内或透皮(例如贴剂)给药,均使用制药领域普通技术人员公知的形式。例如,将用于治疗黄斑变性、DR、DME或RVO继发黄斑水肿的本发明的化合物配制用于局部给药,例如以滴眼剂的形式。

[0138] 对于局部眼部给药,以眼用制剂形式提供该组合物,其以大约0.01至大约5重量%、优选大约0.1至大约5.0重量%、更优选大约0.5至大约5.0重量%和最优选大约0.8至大约3.0重量%的浓度包含本发明的化合物。

[0139] 本发明的眼用制剂可以为包含水性媒介物的水溶液的形式。

[0140] 眼用制剂的水性媒介物组分可以包含水和至少一种眼睛可接受的赋形剂。优选地,水性媒介物包含一种或多种眼睛可接受的赋形剂的水溶液。

[0141] 合适的眼睛可接受的赋形剂包括选自溶解度增强剂、螯合剂、防腐剂、张度剂、粘度/助悬剂、缓冲剂和pH调节剂及其混合物。优选地,眼睛可接受的赋形剂选自溶解度增强剂、螯合剂、防腐剂、张度剂、粘度/助悬剂和pH调节剂及其混合物。

[0142] 可以使用任何合适的眼睛可接受的溶解度增强剂。溶解度增强剂的实例包括环糊精,例如选自以下的那些:羟丙基-β-环糊精、甲基-β-环糊精、随机甲基化-β-环糊精、乙基化-β-环糊精、三乙酰基-β-环糊精、全乙酰化-β-环糊精、羧甲基-β-环糊精、羟乙基-β-环糊精、2-羟基-3-(三甲氨基)丙基-β-环糊精、葡糖基-β-环糊精、硫酸化β-环糊精(S-β-CD)、麦芽糖基-β-环糊精、β-环糊精磺丁基醚、支链-β-环糊精、羟丙基-γ-环糊精、随机甲基化-γ-环糊精和三甲基-γ-环糊精及其混合物。优选地,溶解度增强剂包括β-环糊精磺丁基醚、羟丙基-β-环糊精、硫酸化β-环糊精(S-β-CD)和麦芽糖基-β-环糊精及其混合物。β-环糊精磺丁基醚是特别优选的溶解度增强剂。溶解度增强剂(一种或多种)可以以大约1至大约20重量%,优选大约1至大约10重量%,和更优选大约5至大约10重量%的量添加。

[0143] 可以使用任何合适的眼睛可接受的螯合剂。合适的眼睛可接受的螯合剂的实例包括选自以下的那些:乙二胺四乙酸及其金属盐、依地酸二钠、依地酸三钠和依地酸四钠及其混合物。依地酸二钠是特别优选的螯合剂。螯合剂(一种或多种)可以以大约0.001至大约0.05重量%、优选大约0.001至大约0.02重量%、更优选大约0.002至大约0.01重量%,和最优选大约0.002至大约0.005重量%的量添加。

[0144] 优选地,水性媒介物包含防腐剂。优选的防腐剂包括选自以下的那些:季铵盐如卤化苯甲烃铵(优选苯扎氯铵)、葡萄糖酸氯己定、苄索氯铵、氯化十六烷基吡啶、苄基溴、硝酸苯汞、乙酸苯汞、新癸酸苯汞、硫柳汞、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、对羟基苯甲酸乙酯、丙氨基丙基双胍、和对羟基苯甲酸丁酯、山梨

酸及其混合物。更优选地,防腐剂是季铵盐如卤化苯甲烃铵(优选苯扎氯铵)、葡萄糖酸氯己定、苄索氯铵、氯化十六烷基吡啶、山梨酸钾、苯甲酸钠、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯或丙氨基丙基双胍及其混合物。丙氨基丙基双胍是特别优选的防腐剂。防腐剂(一种或多种)可以以大约0.00001至大约0.0001重量%、优选大约0.00001至大约0.00008重量%和更优选大约0.00002至大约0.00005重量%的量使用。

[0145] 水性媒介物也可包含调节张度(渗透压)的张度剂以获得眼睛相容的制剂。张度剂可以选自二醇(如丙二醇、二乙二醇醇、三乙二醇)、甘油、右旋糖、丙三醇、甘露醇、氯化钾和氯化钠及其混合物。优选地,张度剂选自甘油、甘露醇、氯化钾和氯化钠。更优选使用甘露醇和/或氯化钠(最优选其混合物)。张度剂(一种或多种)可以以大约0.05至大约8重量%、优选大约0.1至大约6重量%、更优选大约0.1至大约4重量%和最优选大约0.2至大约4重量%的量使用。

[0146] 当甘露醇和氯化钠的混合物用作张度剂时,优选甘露醇:氯化钠的重量比为大约4:1至大约15:1、更优选大约6:1至大约14:1或8:1至大约14:1,且特别为大约10:1至大约12:1。如果甘露醇单独用作张度剂,其优选以大约4.5至大约6.5重量%的浓度,更优选以大约5.0至大约5.5重量%的浓度使用。如果氯化钠单独用作张度剂,其以大约0.05至大约8重量%、优选大约0.1至大约6重量%、更优选大约0.1至大约4重量%和最优选大约0.2至大约4重量%的浓度使用。

[0147] 水性媒介物优选也含有粘度/助悬剂。合适的粘度/助悬剂包括选自以下的那些:纤维素衍生物,如甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙二醇(如聚乙二醇300、聚乙二醇400)、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和交联丙烯酸聚合物(卡波姆),如丙烯酸与聚链烯基醚或二乙烯二醇交联的聚合物(Carbopols——如Carbopol 934、Carbopol 934P、Carbopol 971、Carbopol 974和Carbopol 974P)、及其混合物。在本发明的优选实施方案中,粘度/助悬剂是卡波姆,更优选Carbopol 974P。粘度/助悬剂(一种或多种)可以以大约0.05至大约2重量%、优选0.1至大约1重量%、更优选大约0.2至大约0.8重量%和最优选大约0.3至大约0.5重量%的量存在。

[0148] 为了将制剂调节至眼睛可接受的pH(通常为大约5.0至大约9.0、更优选大约5.5至大约8.5、尤其是大约6.0至大约8.5、大约7.0至大约8.5、大约7.2至大约7.7、大约7.1至大约7.9或大约7.5至大约8.0的pH范围),该制剂可以含有pH调节剂。pH调节剂通常是无机酸或金属氢氧化物碱,选自氢氧化钾、氢氧化钠和盐酸及其混合物,并且优选氢氧化钠和/或盐酸。加入这些酸性和/或碱性pH调节剂以将制剂调节至目标眼睛可接受pH范围。因此同时使用酸和碱可能是不必要的——取决于制剂,添加酸或碱之一就足以使混合物达到所需pH范围。

[0149] 水性媒介物还可以含有缓冲剂以稳定pH。当使用时,缓冲剂选自磷酸盐缓冲剂(如磷酸二氢钠和磷酸氢二钠)、硼酸盐缓冲剂(如硼酸或其盐,包括四硼酸钠)、柠檬酸盐缓冲剂(如柠檬酸或其盐,包括柠檬酸钠)和ε-氨基己酸及其混合物。缓冲剂(一种或多种)可以以大约0.05至大约5重量%、优选0.1至大约5重量%、更优选大约0.2至大约5重量%、和最优选大约0.5至大约5重量%的量存在。

[0150] 局部给药至眼部的眼用制剂可以进一步包含润湿剂。在本发明的任何实施方案中,润湿剂优选是非离子型润湿剂。更优选地,润湿剂是水溶性的或水溶胀的。最优选地,润

湿剂是水溶性的。“水溶性”以标准教科书如“Handbook of Pharmaceutical Excipients” (Raymond C Rowe, Paul J Sheskey和Sian C Owen, 第5版, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2006)中使用的方式来理解。合适类别的润湿剂包括选自以下的那些:聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(泊洛沙姆)、蓖麻油的聚乙氧基化醚、聚氧乙烯化脱水山梨醇酯(聚山梨酯)、氧乙基化辛基酚的聚合物(Tyloxapol)、聚乙二醇40硬脂酸酯、脂肪酸乙二醇酯、脂肪酸甘油酯、蔗糖脂肪酸酯和聚氧乙烯脂肪酸酯及其混合物。

[0151] 合适的润湿剂的具体实例包括选自以下的那些:聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(泊洛沙姆)如聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇[普朗尼克F68]、聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇[普朗尼克P123]、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)二醇[普朗尼克P85]、聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)二醇[泊洛沙姆407、普朗尼克F127]、聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(20)二醇[普朗尼克L44]、聚氧乙烯化脱水山梨醇酯(聚山梨酯)如聚(氧乙烯)脱水山梨醇单棕榈酸酯(聚山梨酯40)、聚(氧乙烯)脱水山梨醇单硬脂酸酯(聚山梨酯60)、聚(氧乙烯)脱水山梨醇三硬脂酸酯(聚山梨酯65)、聚(氧乙烯)脱水山梨醇单油酸酯(聚山梨酯80)、聚(氧乙烯)脱水山梨醇单月桂酸酯、聚(氧乙烯)脱水山梨醇三油酸酯、蓖麻油的聚乙氧基化醚如聚氧乙烯氢化蓖麻油10、聚氧乙烯氢化蓖麻油40、聚氧乙烯氢化蓖麻油50和聚氧乙烯氢化蓖麻油60、聚乙二醇40硬脂酸酯、蔗糖脂肪酸酯和聚氧乙烯脂肪酸酯及其混合物。

[0152] 优选地,该润湿剂选自聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(泊洛沙姆)如聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇[普朗尼克F68]、聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇[普朗尼克P123]、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)二醇[普朗尼克P85]、聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)二醇[泊洛沙姆407、普朗尼克F127]和聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(20)二醇[普朗尼克L44]、聚氧乙烯化脱水山梨醇酯(聚山梨酯)如聚(氧乙烯)脱水山梨醇单棕榈酸酯(聚山梨酯40)、聚(氧乙烯)脱水山梨醇单硬脂酸酯(聚山梨酯60)、聚(氧乙烯)脱水山梨醇三硬脂酸酯(聚山梨酯65)、聚(氧乙烯)脱水山梨醇单油酸酯(聚山梨酯80)、聚(氧乙烯)脱水山梨醇单月桂酸酯、和聚(氧乙烯)脱水山梨醇三油酸酯、及其混合物。

[0153] 更优选地,该润湿剂是聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(泊洛沙姆)。合适的泊洛沙姆的实例包括:聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇[普朗尼克F68]、聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇[普朗尼克P123]、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)二醇[普朗尼克P85]、聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)二醇[泊洛沙姆407、普朗尼克F127]和聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(20)二醇[普朗尼克L44]或其混合物。

[0154] 进一步优选的是选自以下的润湿剂:聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇[普朗尼克P123]、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)二醇[普朗尼克P85]、聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)二醇[泊洛沙姆407、普朗尼克F127]、及其混合物。

[0155] 特别优选的润湿剂是聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)二醇[泊洛沙姆407、普朗尼克F127]。

[0156] 本发明特别优选的用于局部给药至眼部的制剂包含本发明的化合物、溶解度增强剂、螯合剂、防腐剂、张度剂、粘度/助悬剂、缓冲剂和pH调节剂。更特别优选的制剂包含 $\beta$ -环糊精、硼酸盐、硼酸、氯化钠、依地酸二钠和丙氨基丙基双胍的水溶液。

[0157] 在一个方面,本发明的眼用制剂为溶液形式,如以下之一:

| 溶液组成    |             |
|---------|-------------|
| 本发明的化合物 | 0.1-5.0 克   |
| 溶解度增强剂  | 1-20 克      |
| 缓冲剂     | 0.05-5.0 克  |
| 张度剂     | 0.05-8 克    |
| 螯合剂     | 1-50 毫克     |
| 防腐剂     | 0.01-0.1 毫克 |
| 水       | 100 毫升      |

| 溶液组成    |              |
|---------|--------------|
| 本发明的化合物 | 0.8-3.0 克    |
| 溶解度增强剂  | 5-10 克       |
| 缓冲剂     | 0.5-5.0 克    |
| 张度剂     | 0.2-4 克      |
| 螯合剂     | 2-5 毫克       |
| 防腐剂     | 0.02-0.05 毫克 |
| 水       | 100 毫升       |

| 溶液组成    | I       | II      | III     | IV      |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| 本发明的化合物 | 2.5 克   | 2.0 克   | 1.5 克   | 1.0 克   |
| 溶解度增强剂  | 10 克    | 10 克    | 10 克    | 5 克     |
| 缓冲剂 1   | 1.05 克  | 1.05 克  | 1.05 克  | 1.05 克  |
| 缓冲剂 2   | 0.285 克 | 0.285 克 | 0.285 克 | 0.285 克 |
| 张度剂     | 0.25 克  | 0.25 克  | 0.25 克  | 0.25 克  |
| 螯合剂     | 2.5 毫克  | 2.5 毫克  | 2.5 毫克  | 2.5 毫克  |
| 防腐剂     | 0.03 毫克 | 0.03 毫克 | 0.03 毫克 | 0.03 毫克 |
| 水       | 100 毫升  | 100 毫升  | 100 毫升  | 100 毫升  |

[0158] 本发明的眼用制剂还可以为以下形式：凝胶剂和/或半凝胶剂；胶冻剂；混悬剂；乳剂；油剂；软膏剂；乳膏剂；或喷雾剂。

[0159] 眼用凝胶剂、半凝胶剂、胶冻剂、混悬剂、乳剂、油剂、软膏剂、乳膏剂或喷雾剂可以含有各种通常掺入的添加剂，如缓冲剂（例如磷酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、酒石酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、氨基酸、乙酸钠、柠檬酸钠等）、张度剂（例如糖类，如山梨醇、葡萄糖和甘露醇；多羟基醇，如甘油、浓缩甘油、PEG和丙二醇；盐类，如氯化钠）、防腐

剂或抗菌剂(例如苯扎氯铵、苯扎氯铵、对羟基苯甲酸酯如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸乙酯、苯甲醇、苯乙醇、山梨酸或其盐、硫柳汞、氯丁醇等)、溶解增强剂(例如环糊精及其衍生物;水溶性聚合物,如聚乙烯基吡咯烷酮;表面活性剂,如泰洛沙泊、聚山梨酯)、pH调节剂(例如盐酸、乙酸、磷酸、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵等)、增稠剂(例如HEC、羟丙基纤维素、甲基纤维素、HPMC、羧甲基纤维素及其盐)、螯合剂(例如依地酸钠、柠檬酸钠、浓缩磷酸钠)等。这些添加剂各自的量或浓度类似于对上述溶液剂形式的眼用制剂所述的那些。

[0160] 此外,本发明的化合物可通过混入新型眼用制剂中来配制用于局部给药,所述新型眼用制剂包括但不限于:微乳剂、脂质体、类脂质体、凝胶剂、水凝胶、纳米粒子和纳米混悬剂。

#### [0161] 1. 微乳剂

微乳剂是以降低界面张力的方式通过表面活性剂与助表面活性剂的组合来促进的水与油的分散体。这些体系的特征通常在于较高的热力学稳定性、小的液滴尺寸(大约100纳米)和澄清的外观。它们的透明外观是因为内相的高分散水平,且其尺寸为100–1000埃。形成适用于眼用制剂的微乳剂的方法描述在Vandamme TF. *Prog Retinal Eye Res* 2002; 21:15–34中,其经此引用并入本文。

#### [0162] 2. 脂质体

脂质体是含有水性核的脂质囊泡,并已广泛用于各种药物物质的眼部递送。根据所选脂质组合物的性质,脂质体可以提供延长的药物释放。

#### [0163] 3. 类脂质体

类脂质体是由非离子型表面活性剂组成的双层结构囊泡,并且能够包封亲脂性和亲水性化合物。它们可以不依赖于pH释放药物并增强眼睛的生物利用度。类脂质体是在烷基或二烷基聚甘油酯类的非离子型表面活性剂和胆固醇的混合物上形成并随后在水性介质中水合的微观层状结构。在结构上,类脂质体类似于脂质体,因为它们也由双层组成。但是,就类脂质体而言双层是由非离子型表面活性剂组成,而不是像脂质体那样由磷脂组成。根据用于制备它们的方法,类脂质体可以是单层或多层。它们能够包封亲水性的和疏水性的溶质。它们具有大的稳定性并且没有与脂质体相关的许多缺点,如高成本和易变的磷脂纯度。类脂质体的性质及其制备方法是本领域公知的,参见例如Wagh, V.D.等人, *J Pharm Res* 2010; 3(7):1558–1563; Kaur, H.等人, *Int J Pharm Sci Rev Res* 2012; 15(1):113–120,其各自经此引用并入本文。

#### [0164] 4. 凝胶剂

眼用凝胶剂由粘膜粘附聚合物组成,其提供活性成分向眼部的局部递送。这样的聚合物具有被称为生物粘附的性质,指的是使药物载体附着到特定生物组织上。这些聚合物能够延长药物与生物组织的接触时间并由此改善眼睛的生物利用度。聚合物的选择在药物从剂型中释放的动力学中起到关键性作用。具有不同程度的粘膜粘附性能的几种生物粘附聚合物是可用的。一些实例是羧甲基纤维素、聚羧乙烯(carbopol)、聚卡波非和藻酸钠。在眼的药物递送中使用凝胶制剂的综述参见Ali, Y等人, *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58:1258–1268,其经此引用并入本文。

#### [0165] 5. 水凝胶

水凝胶是能够容纳大量水或生物流体的三维亲水性聚合物网络。用水凝胶制剂可以显

著提高滞留时间。可以通过改变温度和pH而获得胶凝作用。泊洛沙姆,最广泛使用的聚合物,在中心含有疏水性部分,其周围围绕亲水性部分。它们广泛用于提高滞留时间。有关水凝胶在眼的药物递送中的使用的近期展望描述在Gaudana, R., Jwala, J., Boddu, S.H.S., Mitra, A.K. *Pharm Res.* 2009; 26 (5):1197-1216,其经此引用并入本文。

#### [0166] 6. 纳米颗粒

纳米颗粒定义为直径小于1  $\mu\text{m}$ 的颗粒,其由各种生物可降解或非生物可降解的聚合物、脂质、磷脂或金属组成。根据药物是否是均匀分散或是包覆在聚合物材料内,可以将它们归类为纳米球或纳米囊。纳米颗粒的摄入和分布取决于它们的尺寸。有关纳米颗粒在眼的药物递送中的使用的综述参见Hing等人, *Int. J. Ophthalmol* 2013; 6:390-396,其经此引用并入本文。

#### [0167] 7. 纳米混悬剂

纳米混悬剂定义为亚微米胶体体系,由悬浮在通过表面活性剂稳定的合适分散介质中的水溶性差的药物组成。通常,纳米混悬剂由胶体载体(如性质为惰性的聚合树脂)组成。纳米混悬剂增强药物溶解度并由此增强生物利用度。与微乳剂不同,纳米混悬剂无刺激性。纳米颗粒表面上的电荷促使它们粘附到角膜上。有关纳米混悬剂在药物递送中的使用的综述参见Rabinow, *Nature Rev Drug Disc* 2004; 785-796,其经此引用并入本文。

[0168] 本发明的化合物也可以以适于眼部局部递送的制剂形式来给药。适于眼部局部递送的制剂的详述描述在Bartlett, J.D.和Jaanus, S. D., *Clinical Ocular Pharmacology*, 2008, Elsevier Health Sciences中,其经此引用并入本文。

[0169] 本发明的化合物还可以与作为可靶向的药物载体的可溶性聚合物偶联。这样的聚合物可以包括聚乙烯基吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酯-酚、聚羟基乙基天冬酰胺-酚、和被棕榈酰残基取代的聚氧乙烯-聚赖氨酸。此外,本发明的化合物可以与用于实现药物控释的一类生物可降解的聚合物偶联,例如,聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚 $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯、和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0170] 本发明还提供了药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,以及药学上可接受的载体或赋形剂,以及其它活性成分,所述其它活性成分选自:a) 整联蛋白 $\alpha 5\beta 1$ 的拮抗剂,b) 细胞毒性/抗增殖剂,c) 表皮衍生的、成纤维细胞衍生的、或血小板衍生的生长因子的抑制剂,d) VEGF的抑制剂,e) Flk-1/KDR、Flt-1、Tck/Tie-2或Tic-1的抑制剂,和f) 磷酸肌醇3-激酶的抑制剂,以及其混合物。

[0171] 本发明进一步提供药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,以及药学上可接受的载体或赋形剂,以及其它活性成分,所述其它活性成分选自:a) 整联蛋白 $\alpha 5\beta 1$ 的拮抗剂,b) 细胞毒性/抗增殖剂,c) 表皮衍生的、成纤维细胞衍生的、或血小板衍生的生长因子的抑制剂,d) VEGF的抑制剂,和e) 磷酸肌醇3-激酶的抑制剂,以及其混合物。

[0172] 整联蛋白 $\alpha 5\beta 1$ 的拮抗剂的非限制性实例是(S)-2-((R)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-1-乙酰基吡咯烷-2-甲酰胺基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酰胺基)-3-羟基丙酰胺基)-3-巯基丙酰胺基)琥珀酰胺和JSM6427,描述在Stragies, R.等人, *J. Med. Chem.* 2007, 50:3786-3794中,其经此引用并入本文。

[0173] 细胞毒性/抗增殖剂的非限制性实例是泰素、长春新碱、长春碱和多柔比星。

[0174] 表皮衍生的、成纤维细胞衍生的、或血小板衍生的生长因子的抑制剂的非限制性实例是帕唑帕尼和舒尼替尼。

[0175] 血管内皮衍生的生长因子(VEGF)的抑制剂的非限制性实例是贝伐单抗和雷珠单抗。

[0176] 磷酸肌醇3-激酶抑制剂的非限制性实例是艾代拉里斯和2-吗啉-4-基-8-苯基色满-4-酮。

[0177] 使用方法

“纤维化”是指在组织或器官中涉及过度纤维结缔组织如瘢痕组织的发展的病症。这样的瘢痕组织的产生可能响应感染、炎症或疾病、创伤、化学毒性等等造成的器官损伤而发生。纤维化可以发生在各种不同的组织和器官中,包括肝脏、肾脏、肠、肺、心脏等。

[0178] 器官或组织的纤维化涉及各种疾病或失调,如(1)肾脏疾病(例如肾小管间质性肾炎)、(2)呼吸系统疾病(例如间质性肺炎(肺纤维化))、(3)胃肠道疾病(例如肝硬化、慢性胰腺炎和硬化性胃癌)、(4)心血管疾病(心肌纤维化)、(5)骨骼和关节疾病(例如骨髓纤维化和类风湿性关节炎)、(6)皮肤疾病(例如手术后疤痕、烧伤疤痕、瘢痕疙瘩、肥大性瘢痕和硬皮病)、(7)产科疾病(例如子宫肌瘤)、(8)泌尿系疾病(前列腺肥大)、(9)其他疾病(例如阿尔茨海默氏病、硬化性腹膜炎、I型糖尿病和手术后粘连)。因此,组织纤维化可能是心肌纤维化、硬皮病、骨骼肌纤维化、肝脏纤维化、肾脏纤维化、肺纤维化、肠纤维化或糖尿病纤维化。例如,纤维化可能是先天性肝脏纤维化(CHF);肾小管间质纤维化;与自身免疫失调相关的肺纤维化(例如类风湿性关节炎、狼疮和结节病);与糖尿病性心肌病相关的间质纤维化;与肌营养不良相关的骨骼肌纤维化(例如贝克肌营养不良和杜氏肌营养不良)、失神经支配萎缩、神经肌肉疾病(例如急性多发性神经炎、脊髓灰质炎、Werdnig/Hoffman病、肌萎缩性侧向硬化、进行性延髓萎缩性疾病)、纵隔膜纤维化(纵隔膜的软组织)、骨髓纤维化(骨髓)、腹膜后纤维化(腹膜后的软组织),进行性块状纤维化(肺)、肾源性系统性纤维化(皮肤)、克罗恩病(肠)、瘢痕疙瘩(皮肤)、硬皮病/全身硬化(皮肤、肺)、关节纤维化(膝盖、肩膀、其它关节)、佩罗尼氏病(阴茎)、杜普伊特伦氏挛缩(手或手指)、某些形式的粘连性关节囊炎(肩膀)。

[0179] “肝脏纤维化”或“肝脏的纤维化”是在大多数类型的慢性肝脏疾病中发生的细胞外基质蛋白(包括胶原)的过度积累。高度的肝脏纤维化导致肝硬化、肝脏衰竭和门静脉高压,并通常需要肝脏移植。活化的肝星状细胞、门静脉成纤维细胞和骨髓来源的肌成纤维细胞已被确定为受损肝脏中主要的胶原产生细胞。这些细胞被纤维细胞因子如TGF- $\beta$ 1、血管紧张素II和瘦蛋白激活。工业化国家中肝脏纤维化的主要原因包括慢性酒精滥用、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、铁和铜超负荷、酒精诱发的肝脏损伤、丙型、乙型和丁型肝炎的慢性感染、血色素沉着、继发性胆汁性肝硬化、NASH和自身免疫性肝炎。

[0180] “肺纤维化”或“肺的纤维化”是呼吸系统疾病,其中在肺组织中形成疤痕,导致严重的呼吸问题。过多的纤维结缔组织的积累导致壁增厚,并造成血液中的氧供应减少。因此,患者长期呼吸困难。肺纤维化可能是其它疾病的继发效应。其中大多数属于间质性肺疾病。实例包括自身免疫性疾病、病毒感染和细菌感染,如可能造成肺部上下肺叶的纤维化变化的肺结核,以及其它微小的肺损伤。特发性肺纤维化也可能在没有任何已知原因的情况

下出现。可能导致作为继发效应的肺纤维化的疾病和病症包括：吸入环境和职业污染物、过敏性鼻炎、吸烟、某些典型的结缔组织疾病（如类风湿性关节炎、SLE和硬皮病）、涉及结缔组织的其它疾病（如结节病和韦格纳肉芽肿病）、感染以及某些药物（例如胺碘酮、博来霉素（平阳霉素）、白消安、甲氨蝶呤、阿扑吗啡和呋喃妥因）。

[0181] “心肌纤维化”或“心脏的纤维化”可能是指由于心肌成纤维细胞的不适当增殖引起的心脏瓣膜异常增厚，但是更通常是指心肌中成纤维细胞的增殖。纤维性心肌较硬，顺应性较差，可见于心力衰竭的进程中。纤维细胞通常分泌胶原，并为心脏提供结构支持。当过度激活时，该过程会导致瓣膜的增厚和纤维化，主要在三尖瓣上形成白色组织积累，但是也发生在肺动脉瓣上。增厚和丧失柔韧性最终可能导致瓣膜功能障碍和右侧心力衰竭。

[0182] “肾纤维化”或“肾脏的纤维化”的特征在于肾小球硬化和肾小管间质纤维化，是各种慢性肾脏疾病（CKD）的最终常见表现。进行性CKD通常导致广泛的组织瘢痕形成，这导致肾脏实质的完全破坏和终末期肾衰竭。

[0183] 囊性纤维化（CF）是一种遗传性疾病，主要影响肺部，但是也影响胰腺、肝脏、肾脏和肠。患者因频繁肺部感染而经受包括呼吸困难和咳嗽排痰的症状。CF是由蛋白质囊性纤维化跨膜电导调节因子（CFTR）基因的两个拷贝的突变引起的常染色体隐性遗传病。CFTR参与生产汗液、消化液和粘液。

[0184] 式Ia的化合物调节涉及纤维化过程调节的因子（例如胶原、TGF- $\beta$ 1）（例如抑制其活性、降低其表达和/或提高其降解）。例如，式Ia的化合物能够减少胶原合成。在另一个实例中，式Ia的化合物可以减少致纤维化细胞因子（例如TGF- $\beta$ 1）的产生。在另一个实例中，式Ia的化合物可以减少细胞外基质蛋白的积累。在又一实例中，式Ia的化合物可以抑制成纤维细胞的增殖。

[0185] 在另一个实例中，式Ia的化合物可以抑制由 $\alpha$ v整联蛋白介导的过程。抑制和阻断 $\alpha$ v $\beta$ 6和/或 $\alpha$ v $\beta$ 8导致类似于丧失TGF- $\beta$ 1和TGF- $\beta$ 3的所有发展效果的表型，表明这些整联蛋白是纤维化发展中这些TGF- $\beta$ 同种型的大多数或所有重要作用所必需的。整联蛋白 $\alpha$ v $\beta$ 6和/或 $\alpha$ v $\beta$ 8的拮抗剂由此可用于治疗或预防纤维化活性。例如，通过 $\alpha$ v $\beta$ 6整联蛋白的TGF- $\beta$ 激活已经在肺、胆道和肾脏的纤维化模型中显示出起到了重要的作用（Henderson等人，*Nat Med* 19, 617（2013））。该 $\alpha$ v $\beta$ 6整联蛋白在膜性肾小球性肾炎、糖尿病、IgA肾病、古德帕斯彻氏综合征和奥尔波特综合征肾上皮细胞中进一步显示在人肾脏上皮细胞中的过度表达（*Am. Journal of Pathology*, 2007）。在一个方面，式Ia的化合物通过抑制 $\alpha$ v $\beta$ 6和/或 $\alpha$ v $\beta$ 8来治疗或预防纤维化。

[0186]  $\alpha$ v $\beta$ 6整联蛋白的过度表达已经显示在某些癌症中起作用，包括但不限于结直肠癌、甲状腺癌、宫颈鳞状细胞癌和某些乳腺癌。 $\alpha$ v $\beta$ 8整联蛋白的过度表达已经与多种Th17-驱动性自身免疫性疾病相关，包括牛皮癣、多发性硬化、类风湿性关节炎和炎性肠病。多种整联蛋白受体已经显示在口蹄疫病毒（FMDV）中起作用。

[0187] 由此，在一个方面，本发明提供治疗或预防纤维化的方法，包括向需要其的受试者给药治疗有效量的式Ia的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或治疗有效量的本发明的药物组合物。在一个方面，本发明提供治疗纤维化。在一个方面，本发明提供预防纤维化。

[0188] 在另一方面，本发明还提供式Ia的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制

造用于在受试者中治疗或预防纤维化的药物中的用途。本发明还提供式Ia的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在受试者中治疗或预防纤维化的用途。

[0189] 在一个方面,纤维化是肝脏、肾脏、肠、肺或心脏的纤维化。在又一方面,纤维化涉及多种疾病或失调,如(1)肾脏疾病(例如肾小管间质性肾炎)、(2)呼吸系统疾病(例如间质性肺炎(肺纤维化))、(3)胃肠道疾病(例如肝硬化、慢性胰腺炎和硬化性胃癌)、(4)心血管疾病(心肌纤维化)、(5)骨骼和关节疾病(例如骨髓纤维化和类风湿性关节炎)、(6)皮肤疾病(例如手术后疤痕、烧伤疤痕、瘢痕疙瘩、肥大性瘢痕和硬皮病)、(7)产科疾病(例如子宫肌瘤)、(8)泌尿系疾病(前列腺肥大)、(9)其他疾病(例如阿尔茨海默氏病、硬化性腹膜炎、I型糖尿病和手术后粘连)。

[0190] 糖尿病性视网膜病,一种密切相关病症,是微血管视网膜改变的结果。高血糖症诱导的壁内周皮细胞死亡和基底膜增厚导致视网膜血管壁机能不全,其影响血-视网膜屏障并使视网膜血管更具通透性。损伤的血管将液体和脂质渗漏到黄斑(为我们提供精细视觉的视网膜部分)上,导致黄斑肿胀。最终这可发展到发生称为黄斑水肿的病症。

[0191] 因此,可以通过给药(例如局部给药)本发明的化合物或药物组合物来治疗或预防AMD、DR、DME和中心视网膜静脉闭塞(血栓形成)继发黄斑水肿。

[0192] 本发明提供在受试者中治疗或预防疾病或病症的方法,包括向需要其的受试者给药治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或治疗有效量的本发明的药物组合物。在一个方面,本发明提供治疗疾病或病症。在一个方面,本发明提供预防疾病或病症。

[0193] 在一个方面,本发明的化合物或药物组合物局部给药。在又一方面,本发明的化合物或药物组合物作为眼用溶液给药。在另一方面,本发明的化合物或药物组合物作为眼用乳剂、混悬剂、凝胶剂或半凝胶剂给药。在另一方面,本发明的化合物或药物组合物作为眼用胶冻剂、油剂、软膏剂、乳膏剂或喷雾剂给药。

[0194] 本发明的化合物或药物组合物以有效抑制 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha v\beta 6$ 和/或 $\alpha v\beta 8$ 整联蛋白的功能的剂量给药并由此治疗或预防通过 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha v\beta 6$ 和/或 $\alpha v\beta 8$ 整联蛋白介导的疾病病症。

[0195] 本发明提供在受试者中治疗或预防通过 $\alpha v$ 整联蛋白介导的疾病或病症的方法,其包括向需要其的受试者给药治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或治疗有效量的包含式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的药物组合物。在一个方面,该疾病或病症是其中涉及血管生成的疾病或病症。在又一方面,该疾病或病症是其中涉及眼部血管生成的疾病或病症。

[0196] 本发明还提供了在受试者中治疗或预防 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha v\beta 6$ 和/或 $\alpha v\beta 8$ 整联蛋白介导的疾病或病症的方法,包括向需要其的受试者给药治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或治疗有效量的包含式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的药物组合物。在一个方面,该疾病或病症是其中涉及眼部血管生成的疾病或病症。在一个方面,该疾病或病症是黄斑变性。在一个方面,该疾病或病症是年龄相关性黄斑变性(AMD)。在一个方面,该疾病或病症是糖尿病性视网膜病(DR)。在一个方面,该疾病或病症是糖尿病性黄斑水肿(DME)。在一个方面,该疾病或病症是视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿。在一个方面,该病症是肝脏、肾脏、肠、肺和心脏的纤维化。在一个方面,该疾病是肾脏疾

病、呼吸系统疾病、胃肠道疾病、心血管疾病、骨骼和关节疾病、皮肤疾病、产科疾病或泌尿系疾病。

[0197] 本发明还提供了在受试者中治疗或预防 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 5$ 整联蛋白介导的疾病或病症的方法,包括向需要其的受试者给药治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或治疗有效量的包含式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的药物组合物。在一个方面,该疾病或病症是其中涉及眼部血管生成的疾病或病症。在一个方面,该疾病或病症是黄斑变性。在一个方面,该疾病或病症是年龄相关性黄斑变性(AMD)。在一个方面,该疾病或病症是糖尿病性视网膜病(DR)。在一个方面,该疾病或病症是糖尿病性黄斑水肿(DME)。在一个方面,该疾病或病症是视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿。

[0198] 本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制造用于在受试者中治疗或预防疾病或病症的药物中的用途。本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在受试者中治疗或预防疾病或病症的用途。

[0199] 本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制造用于在受试者中治疗或预防通过 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白介导的疾病或病症的药物中的用途。本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在受试者中治疗或预防通过 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白介导的疾病或病症的用途。在一个方面,该疾病或病症是其中涉及血管生成的疾病或病症。在又一方面,该疾病或病症是其中涉及眼部血管生成的疾病或病症。

[0200] 本发明还提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制造用于在受试者中治疗或预防 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 、 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白介导的疾病或病症的药物中的用途。本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在受试者中治疗或预防 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 、 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白介导的疾病或病症的用途。在一个方面,该疾病或病症是其中涉及眼部血管生成的疾病或病症。在一个方面,该疾病或病症是黄斑变性。在一个方面,该疾病或病症是年龄相关性黄斑变性(AMD)。在一个方面,该疾病或病症是糖尿病性视网膜病(DR)。在一个方面,该疾病或病症是糖尿病性黄斑水肿(DME)。在一个方面,该疾病或病症是视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿。在一个方面,该病症是肝脏、肾脏、肠、肺和心脏的纤维化。在一个方面,该疾病是肾脏疾病、呼吸系统疾病、胃肠道疾病、心血管疾病、骨骼和关节疾病、皮肤疾病、产科疾病或泌尿系疾病。

[0201] 本发明提供了用于在受试者中治疗或预防疾病或病症的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0202] 本发明提供用于在受试者中治疗或预防通过 $\alpha\text{v}$ 整联蛋白介导的疾病或病症的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一个方面,该疾病或病症是其中涉及血管生成的疾病或病症。在又一方面,该疾病或病症是其中涉及眼部血管生成的疾病或病症。

[0203] 本发明还提供了用于在受试者中治疗或预防 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 、 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和/或 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整联蛋白介导的疾病或病症的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一个方面,该疾病或病症是其中涉及眼部血管生成的疾病或病症。在一个方面,该疾病或病症是黄斑变性。在一个方面,该疾病或病症是年龄相关性黄斑变性(AMD)。在一个方面,该疾病或病症是糖尿病性视网膜病(DR)。在一个方面,该疾病或病症是糖尿病性黄斑水肿(DME)。在一个方面,该疾病或病症是视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿。在一个方面,该病症是肝脏、肾脏、肠、肺和心脏的纤维化。在一个方面,该疾病是肾脏疾病、呼吸系统疾病、胃肠道疾病、心血管疾

病、骨骼和关节疾病、皮肤疾病、产科疾病或泌尿系疾病。

[0204] 第二治疗的联合给药通常在限定的时间周期内进行(通常为分钟、小时、天或周,根据所选的联合)。“联合治疗”可以但通常并非旨在包括给药两种或多种这些治疗剂作为单独的单一治疗方案的一部分,所述单独的单一治疗方案偶然和任意地导致本发明的联合。“联合治疗”旨在包括以其中每种治疗剂在不同时间给药的相继方式给药这些治疗剂以及以基本同时的方式给药这些治疗剂或至少两种治疗剂。

[0205] 根据本发明的方法,该联合的单一组分可以在治疗进程期间的不同时间单独给药或同时以分开的或单一的联合形式给药。本发明因此理解为包括所有这样的同时或交替治疗的方案,并且应相应地解释术语“给药”。要理解的是,本发明的化合物与用于治疗 $\alpha_v$ 整合蛋白介导病症的其它药剂的联合的范围原则上包括与用于治疗纤维化、黄斑变性、DR、DME或RVO继发黄斑水肿的任何药物组合物的任意联合。当本发明的方法是局部给药至眼部的本发明的制剂和抗VEGF蛋白或适体的联合治疗时,抗VEGF蛋白或适体的程序、剂量和频率如这些药剂的包装插页上所述。

[0206] 根据包括以下的各种因素来选择使用本发明的化合物的剂量方案:患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学状况;所治疗病症的严重程度;和所用的具体化合物或其盐。一个普通的熟练医生、兽医或临床医生可以容易地确定和开具用于预防、对付或阻止病症进程所需的有效量的药物。

[0207] 在本发明的方法中,本文中详细描述化合物可以构成活性成分,并且通常与相对于对眼部的预期局部给药适宜地选择并与常规药学实践一致的合适的药物稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为“载体”)混合给药。

[0208] 对本发明而言,将采用下列定义(除非另行明确说明):

“本发明的化合物”指的是本文中公开的化合物(一种或多种),例如,本发明的化合物(一种或多种)包括本文所述的任何式的化合物(一种或多种),包括式I和Ia和/或本文中明确公开的化合物(一种或多种)。无论何时该术语用于本发明,要理解的是提及其游离碱和相应的药学上可接受的盐或溶剂合物,条件是在所述情况下这是可能的和/或合适的。

[0209] “药物的”或“药学上可接受的”当在本文中用作形容词时,指的是对接受者基本无毒和基本无害。

[0210] “药物组合物”进一步是指载体、稀释剂、溶剂、赋形剂和盐必须与制剂中的活性成分(例如本发明的化合物)相容。本领域普通技术人员可以理解的是,术语“药物制剂”和“药物组合物”通常可互换,并且它们都用于本申请。

[0211] “溶液”是指澄清、均匀的液体剂型,其含有溶于溶剂或互相混溶的溶剂的混合物中的一种或多种化学物质。因为溶液中的治疗剂物质的分子是均匀分散的,所以溶液作为剂型的使用,在给药时通常提供均匀剂量的保证并且在溶液稀释或以其它方式混合时提供良好的准确性。本文公开的“溶液”考虑基于目前的现有技术的任何变体或本领域技术人员实现的变体。

[0212] “混悬剂”是指含有分散在液体媒介物中的固体颗粒的液体剂型。本文公开的“混悬剂”考虑基于目前的现有技术的任何变体或本领域技术人员实现的变体。

[0213] “赋形剂”在本文中用于包括并非治疗或生物活性化合物的任何其它化合物,并且可以包含在本发明的一种或多种化合物中或与其组合。因此,赋形剂应当是药学上或生物

上可接受的或相关的(例如,赋形剂通常应当是对受试者无毒的)。“赋形剂”包括单一的这样的化合物,并且还意在包括多种赋形剂。对本公开而言,术语“赋形剂”和“载体”在本申请的说明书通篇中可互换使用。

[0214] “治疗有效量”是指在组织、系统、动物或人体中导致研究人员或临床医生寻求的生物学或医学反应的药物或药剂的量。

[0215] “治疗”是指在目前患有疾病或病症的受试者中在任何可感知的程度上减少所述疾病或病症的症状、标志物和/或任何负面效果。在一些实施方案中,可以将治疗施用于仅表现出疾病或病症的早期征兆的受试者,目的在于降低发展所述疾病或病症的风险。在一些实施方案中,“治疗”是指疾病或病症的一种或多种症状的改善。例如,疾病或病症的一种或多种症状的改善包括降低疾病或病症的一种或多种症状的严重程度、频次和/或时间长度。

[0216] “预防”是指部分地或完全地预防或延迟疾病或病症的一种或多种症状或特征的发作的任何方法。可以将预防施用于未表现出疾病或病症的任何征兆的受试者。

[0217] “受试者”是指人或动物(在动物的情况下,更通常为哺乳动物)。在一个方面,受试者是人。

[0218] 术语“症状”定义为疾病、病、损伤的指示或机体的某些不适。经历症状的个体感受到或注意到症状,但其它人可能不容易注意到症状。其它人定义为非健康护理专业人员。

[0219] “ $\alpha\text{v}$ 整联蛋白拮抗剂”是指与 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 、 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和 $\alpha\text{v}\beta 8$ 的一种或多种结合并抑制或干扰其功能的化合物,与 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和 $\alpha\text{v}\beta 5$ 两者结合并抑制或干扰它们的功能的化合物(即双重 $\alpha\text{v}\beta 3/\alpha\text{v}\beta 5$ 拮抗剂)或与 $\alpha\text{v}\beta 6$ 和 $\alpha\text{v}\beta 8$ 两者结合并抑制或干扰它们的功能的化合物(即双重 $\alpha\text{v}\beta 6/\alpha\text{v}\beta 8$ 拮抗剂)。化合物作为拮抗剂与受体结合,阻断或干扰天然激动剂如玻连蛋白的结合,同时不诱发它们自身的生物反应。

[0220] “骨吸收”是指破骨细胞降解骨的过程。

[0221] “烷基”是指规定碳原子数量(例如 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)或在该范围内的任何数量(甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等)的直链或支链烷基。

[0222] “烷氧基”是指规定碳原子数量(例如 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷氧基)或在该范围内的任何数量(甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等)的直链或支链烷氧化物。

[0223] “碳环”是指规定碳原子数量(即 $\text{C}_3$ 或 $\text{C}_4$ )的饱和环烷基,例如环丙基和环丁基。

[0224] “杂环”是指规定碳原子数量(即 $\text{C}_3$ 或 $\text{C}_4$ )的饱和杂环,其进一步包含一个选自N、O和S的附加杂原子。

[0225] 术语“大约”是指数值范围,其可以比规定值大或小15%、10%、8%、5%、3%、2%、1%或0.5%。例如,“大约10%”可以是8.5%至11.5%。在一个实施方案中,术语“大约”是指比指定值大或小5%的数值范围。在另一个实施方案中,术语“大约”是指比指定值大或小2%的数值范围。在另一个实施方案中,术语“大约”是指比指定值大或小1%的数值范围。

## 实施例

[0226] 在以下实施例和本文其它地方中使用的缩写是:

|                    |         |
|--------------------|---------|
| AcOH               | 乙酸      |
| Boc <sub>2</sub> O | 二碳酸二叔丁酯 |
| DCM                | 二氯甲烷    |

|                       |             |
|-----------------------|-------------|
| equiv                 | 当量          |
| EtCO <sub>2</sub> H   | 丙酸          |
| EtOAc                 | 乙酸乙酯        |
| EtOH                  | 乙醇          |
| Et <sub>2</sub> O     | 二乙醚         |
| Et <sub>3</sub> N     | 三乙胺         |
| hr                    | 小时          |
| HPLC                  | 高效液相色谱法     |
| iPrOAc                | 乙酸异丙酯       |
| iPrMgCl               | 异丙基氯化镁      |
| iPr <sub>2</sub> NH   | 二异丙胺        |
| LCMS                  | 液相色谱法-质谱法   |
| MeCN                  | 乙腈          |
| n-BuLi                | 正丁基锂        |
| NMP                   | N-甲基-2-吡咯烷酮 |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>  | 乙酸钯(II)     |
| PhMe                  | 甲苯          |
| P(o-tol) <sub>3</sub> | 三(邻甲苯基)膦    |
| RT                    | 保留时间        |
| t-BuLi                | 叔丁基锂        |
| t-BuOK                | 叔丁醇钾        |
| TFA                   | 三氟乙酸        |
| THF                   | 四氢呋喃        |
| TLC                   | 薄层色谱法。      |

[0227] 实施例1.合成(S)-3-(6-(二氟甲氧基)-吡啶-3-基)-3-(2-氧代-3-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)咪唑烷-1-基)丙酸(化合物A1)

使用方案2-1中所示的汇集合成方案制造化合物A1:片段6b与片段9反应以形成化合物10,其以三个步骤进一步反应以形成化合物A1。

[0228] 合成片段6b(方案1)

2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2a):在室温下向化合物1a(10.0克,117毫摩尔,1.0当量)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的搅拌溶液中加入(Boc)<sub>2</sub>O(25.5克,117毫摩尔,1.00当量)和DMAP(0.022克,0.180毫摩尔,0.001当量),所得混合物搅拌12小时。在原材料消耗后(通过TLC监测),在减压下除去挥发物以获得棕色糖浆形式的化合物2a(19.6克,90.3%)。

[0229] TLC: 50% EtOAc/己烷 (R<sub>f</sub>: 0.40)。

[0230] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.01 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)。

[0231] (5-(二甲氧基磷酰基)-4-氧代戊基)氨基甲酸叔丁酯(3a):向iPr<sub>2</sub>NH(2.99毫升,21.8毫摩尔,1.35当量)在THF中并冷却至-10℃的搅拌溶液中缓慢加入己基锂(8.79毫升,20.0毫摩尔,1.24当量)。将反应混合物冷却至-60℃,加入二甲基甲基膦酸酯(2.20毫升,

20.9毫摩尔,1.29当量),所得混合物搅拌1小时。随后,将温度升高至-40℃,加入化合物2a (3.0克,16.2毫摩尔,1.0当量)且反应混合物搅拌额外的1小时。在起始材料消耗后,向反应中缓慢添加2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液(20毫升),所得混合物在0℃下搅拌15分钟。水层用EtOAc (2×25毫升)萃取,合并的有机萃取液用水(25毫升)、盐水(25毫升)洗涤,在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并在减压下蒸发以获得棕色液体形式的化合物3a (5.0克,粗品)。

[0232] TLC: 80% EtOAc/己烷 (R<sub>f</sub>: 0.30)。

[0233] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.85 (brs, 1H, Exc), 3.80-3.72 (m, 8H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

[0234] LC-MS: *m/z* = 308.3 [M+H]<sup>+</sup>在室温下为2.67 (99.1%纯度)。

[0235] (3-(1,8-萘啶-2-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(5a):向化合物4a (0.500克,4.09毫摩尔,1.0当量)和化合物3a (1.26克,粗品,1.0当量)在MeOH (9.17毫升)中的搅拌溶液中加入50% NaOH溶液(0.314毫升),反应混合物在50℃下搅拌10小时。在原材料消耗后(通过TLC),除去挥发物,粗残余物用EtOAc (15毫升)稀释,有机层用水(2×15毫升)洗涤。分离的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并在减压下浓缩以获得棕色糖浆,其通过柱色谱法在中性氧化铝(80% EtOAc:己烷)上纯化以提供灰白色固体形式的化合物5a (0.980克,83.3%)。

[0236] TLC: EtOAc。

[0237] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.09 (s, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 15.0, 1H), 4.76 (brs, 1H, Exc), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[0238] LC-MS: *m/z* = 288 [M-H]<sup>-</sup>在室温下为2.86 (94.7 %)。

[0239] (3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(6a):向化合物5a (0.25克,0.87毫摩尔,1.00当量)在MeOH (5毫升)中的搅拌溶液中加入Rh/C (催化的,5重量%)并在氢气气氛(气球压力)下在室温下搅拌8小时。在起始材料消耗后,反应混合物经CELITE® 垫过滤,该垫用MeOH (5毫升)洗涤。滤液在减压下蒸发以获得白色固体形式的化合物6a (0.18克,71.1%)。

[0240] TLC: EtOAc。

[0241] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.78 (brs, 1H, Exc), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

[0242] LC-MS: *m/z* = 292.3 [M+H]<sup>+</sup>在室温下为3.41 (97.9%纯度)。

[0243] 3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙-1-胺(6b):向6a (0.25克,0.85毫摩尔,1.00当量)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5毫升)中并冷却至0℃的搅拌溶液中添加TFA (0.13毫升,1.69毫摩尔,2.00当量)。反应升温至室温并随后搅拌4小时。在原材料消耗后(通过TLC),反应混合物在减压下浓缩以获得浓稠糖浆形式的粗化合物6b (0.30克),其不经纯化用于下一步骤。

[0244] 合成片段9并完成合成

5-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶(2):在室温下向化合物1 (4.50克,25.8毫摩尔,1.0当量)在

无水MeCN(80毫升)中的搅拌溶液中添加2-氯-2,2-二氟乙酸钠(4.89克,31.0毫摩尔,1.20当量),所得混合物在70℃下搅拌48小时。在原材料消耗后(通过TLC),将反应混合物冷却至室温并用NH<sub>4</sub>Cl溶液(30毫升)稀释。水层用EtOAc(2×40毫升)萃取。合并的有机层用盐水溶液(2×50毫升)洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并在减压下浓缩以获得粗化合物,其通过硅胶柱色谱法(2% EtOAc/己烷)纯化以获得淡黄色糖浆形式的化合物2(3.2克,57%)。

[0245] TLC: 5% EtOAc/己烷 ( $R_f$ : 0.5)。

[0246] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.25 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J$  = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 7.40 (t,  $J$  = 72.8 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H)。

[0247] LC-MS:  $m/z$  = 224.7 [M+H]<sup>+</sup>在室温下为4.22 (98.2%纯度)。

[0248] (E)-3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)丙烯酸叔丁酯(3):向丙烯酸叔丁酯(9.99克,78.1毫摩尔,3.50当量)、Et<sub>3</sub>N(8.5毫升,60.2毫摩尔,2.70当量)和N-甲基吡咯烷(20毫升)的搅拌溶液中添加三甲苯基膦(1.17克,3.52毫摩尔,0.16当量),接着添加Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.50克,2.22毫摩尔,0.09当量)。该温度逐渐升温至90℃,随后逐滴加入NMP(10毫升)中的化合物2(5.00克,22.3毫摩尔,1.0当量),所得混合物在90℃下搅拌12小时。在原材料消耗后(通过TLC),反应混合物经CELITE®垫过滤,该垫用EtOAc(50毫升)洗涤。滤液用冷水(2×50毫升)洗涤,接着用NaOCl(50毫升)和盐水溶液(50毫升)洗涤。有机层在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,在减压下浓缩以获得粗残余物,其通过硅胶柱色谱法(3% EtOAc/己烷)纯化以获得黄色固体形式的化合物3(4.0克,66%)。

[0249] TLC: 5% EtOAc/己烷 ( $R_f$ : 0.5)。

[0250] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.28 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J$  = 2.0, 6.4 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 7.55 (t,  $J$  = 45.6 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H)。

[0251] LC-MS:  $m/z$  = 272 [M+H]<sup>+</sup>在室温下为4.16 (99.5%纯度)。

[0252] (S)-3-(苄基(R)-1-苯乙基)氨基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙酸叔丁酯(5):向化合物4(0.39克,1.85毫摩尔,2.0当量)在THF中(5毫升)并冷却至-30℃的搅拌溶液中加入*n*-BuLi(0.66毫升,1.65毫摩尔,1.79当量),所得混合物随后冷却至-78℃。将溶解在在THF(3毫升)中的化合物3(0.25克,0.92毫摩尔,1.0当量)加入,反应混合物搅拌30分钟,随后用饱和氯化铵淬灭。该反应混合物用EtOAc(2×20毫升)萃取。合并的有机萃取液用10% AcOH和盐水溶液洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并在减压下浓缩以获得浓稠糖浆形式的粗化合物(3和5的混合物,0.17克),其直接用于下一步骤。

[0253] TLC: 5% EtOAc/己烷 ( $R_f$ : 0.5)。

[0254] LC-MS:  $m/z$  = 483 [M+H]<sup>+</sup>在室温下为4.66 (75.1%纯度)。

[0255] 合成(S)-3-氨基-3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)丙酸叔丁酯(S-029):在N<sub>2</sub>气氛下向化合物5(0.80克,粗混合物)在EtOAc(5毫升)和AcOH(0.5毫升)中的搅拌溶液中加入20% Pd(OH)<sub>2</sub>(50毫克)。所得混合物随后在H<sub>2</sub>气氛(40 psi)下在室温下搅拌2小时。在原材料消耗后(通过TLC监测),反应混合物经CELITE®垫过滤,滤液在减压下浓缩以获得粗化合物,其通过硅胶柱色谱法(2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)纯化以提供黄色糖浆形式的S-029(0.3克,63%)。

[0256] TLC: 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $R_f$ : 0.3)。

[0257] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.17 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (dd,

$J = 2.4, 6.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.44 (t, 73.2 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.43–4.40 (m, 1H), 2.65–2.56 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[0258] LC-MS:  $m/z = 274$   $[M+H]^+$ 在室温下为2.76 (99.8%纯度)。

[0259] (S,E)-3-(6-(叔丁氧基)吡啶-3-基)-3-((2,2-二甲氧基亚乙基)氨基)丙酸叔丁酯(7):向二甲氧基乙醛(0.44毫升,2.50毫摩尔,1.20当量,60%在水中)在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10毫升)中并冷却至0℃的搅拌溶液中添加无水 $\text{MgSO}_4$ (10克),接着添加 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5毫升)中的S-029(600毫克,2.08毫摩尔,1.0当量)。该反应混合物在室温下搅拌2小时,随后经CELITE®垫过滤。滤液在减压下浓缩以获得黄色液体形式的化合物7(650毫克,粗品),其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0260] TLC: 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $R_f$ : 0.5)。

[0261] (S)-3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-3-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)丙酸叔丁酯(8):向化合物7(0.65克,粗品,1.0当量)在MeOH(7毫升)中并冷却至0℃的搅拌溶液中加入 $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ (0.13克,2.09毫摩尔,1.20当量),所得混合物在室温下搅拌2小时。在原材料消耗后(通过TLC),在减压下除去MeOH以获得粗残余物,其用水(10毫升)稀释并用EtOAc( $2 \times 10$ 毫升)萃取。合并的有机萃取液在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥,过滤,并在减压下浓缩以获得粗材料,其通过硅胶柱色谱法(2% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )纯化以获得浓稠糖浆形式的化合物8(0.52克,79%)。

[0262] TLC: 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $R_f$ : 0.7)。

[0263] NMR光谱: $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.13 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.75 (dd,  $J = 2.4, 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.44 (t,  $J = 73.2 \text{ Hz}$ , 1H), 6.87 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.43–4.37 (m, 2H), 4.06–4.02 (m, 1H), 3.60–3.54 (m, 2H), 3.35 (s, 3H) 3.31 (s, 3H), 2.66–2.57 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

[0264] LC-MS:  $m/z = 377$   $[M+H]^+$ 在室温下为2.96 (92.3%纯度)。

[0265] (S)-3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-3-(1-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)脲基)丙酸叔丁酯(10):向化合物8(375毫克,0.99毫摩尔,1.0当量)在干燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5毫升)中并冷却至0℃的搅拌溶液中加入三光气(1.50毫升,2.99毫摩尔,3.00当量,20%在PhMe中),接着加入 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.30毫升,2.09毫摩尔,2.10当量)。将反应混合物缓慢升温至室温并随后搅拌2小时。在起始材料消耗后,蒸发挥发物以获得粗化合物9,其不经纯化直接用于下一步骤。

[0266] 在0℃下将化合物9在DCE(2毫升)中的溶液加入到化合物6b(400毫克,1.32毫摩尔,1.32当量)在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5毫升)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.55毫升,3.98毫摩尔,4.00当量)中的溶液中,所得混合物在室温下搅拌4小时。在原材料消耗后(通过TLC监测),反应混合物在减压下浓缩以获得粗残余物,其通过硅胶柱色谱法(2% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )纯化以获得浓稠糖浆形式的化合物10(0.40克,67%)。

[0267] TLC: 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $R_f$ : 0.2)。

[0268] NMR光谱: $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.13 (d,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (dd,  $J = 2.4, 6.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.62 (tt,  $J = 72.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.86 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.36 (d,  $J = 3.6 \text{ Hz}$ , 1H), 6.22 (t,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H), 5.75 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 4.26 (t,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H), 3.45–3.38 (m, 8H), 3.27–

3.13 (m, 3H), 2.99–2.93 (m, 2H), 2.71–2.59 (m, 5H), 1.93–1.83 (m, 5H), 1.39 (s, 9H)。

[0269] LC-MS:  $m/z$  = 594  $[M+H]^+$ 在室温下为3.42 (88.1%纯度)。

[0270] (S)-3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-3-(2-氧代-3-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙酸叔丁酯(11):向化合物10(0.20克,0.34毫摩尔,1.0当量)在THF(4毫升)中并在-10℃下的搅拌溶液中加入1 M硫酸(0.8毫升)。该反应混合物缓慢升温至室温并随后搅拌10小时。在原材料消耗后(通过LCMS监测),除去THF,粗残余物用氢氧化钠(50重量%)中和至~7的pH。水层用5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×20毫升)萃取,合并的有机萃取液在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤,并在减压下浓缩以提供糖浆形式的化合物11(0.22克,粗品)。

[0271] TLC: 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $R_f$ : 0.5)。

[0272] LC-MS:  $m/z$  = 530  $[M+H]^+$ 在室温下为4.06 (72.8%纯度)。

[0273] (S)-3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-3-(2-氧代-3-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)咪唑烷-1-基)丙酸叔丁酯(12):在N<sub>2</sub>气氛下向化合物11(0.45克,粗品,1.0当量)在EtOH(8毫升)中的搅拌溶液中加入20% Pd/C(200毫克)。所得混合物在H<sub>2</sub>气氛(40 psi)下在室温下搅拌36小时。在原材料消耗后,反应混合物经CELITE® 垫过滤,滤液在减压下浓缩以获得粗化合物12,其通过手性制备HPLC纯化以获得灰白色固体形式的化合物12(450毫克,粗品)。

[0274] TLC: 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $R_f$ : 0.5)。

[0275] LC-MS:  $m/z$  = 532.6  $[M+H]^+$ 在室温下为3.99 (80.1%纯度)。

[0276] (S)-3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-3-(2-氧代-3-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)咪唑烷-1-基)丙酸(化合物A1):在N<sub>2</sub>气氛下向化合物12(0.40克,粗,1.0当量)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2毫升)中并冷却至-10℃的搅拌溶液中加入TFA(0.5毫升)。该反应混合物缓慢升温至室温并随后搅拌2小时。在原材料消耗后,蒸发挥发物以获得粗化合物(400毫克),其通过手性制备HPLC纯化以获得灰白色固体形式的化合物A1。

[0277] TLC: 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $R_f$ : 0.3)。

[0278] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): $\delta$  8.20 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J$  = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 7.53 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.51 (dd,  $J$  = 3.6, 8.0 Hz, 1H), 3.68–3.61 (m, 1H), 3.52–3.46 (m, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.24–3.17 (m, 1H), 3.07–2.98 (m, 2H), 2.90–2.62 (m, 6H), 2.09–1.81 (m, 4H)。

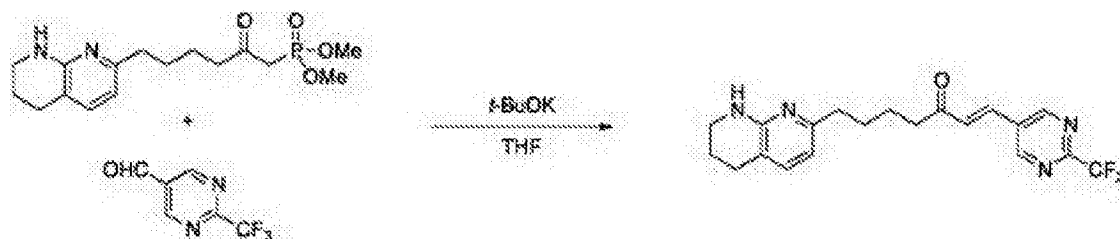
[0279] LC-MS:  $m/z$  = 476  $[M+H]^+$ 在室温下为2.78 (97.9%纯度)。

[0280] HPLC纯度:96.4%; 手性纯度:99%。

[0281] 其中Z是-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-的实施例2-7中描述的本发明的化合物使用方案3中显示的一般反应方案来合成。将(2-氧代-6-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)己基)膦酸二甲酯加入到氟化氮杂环(Q)醛中以形成庚-1-烯-3-酮。使用氢化锂铝或硼氢化钠将该庚-1-烯-3-酮还原成相应的庚-1-烯-3-醇。该庚-1-烯-3-醇随后与1,1,1-三乙氧基乙烷中的丙酸反应,所得粗重排产物用氢气和钨/炭催化剂还原成相应的烯烃还原产物,其随后与含水碱反应以形成最终的壬酸化合物。

[0282] 实施例2. 合成9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)壬酸(化合物A2)

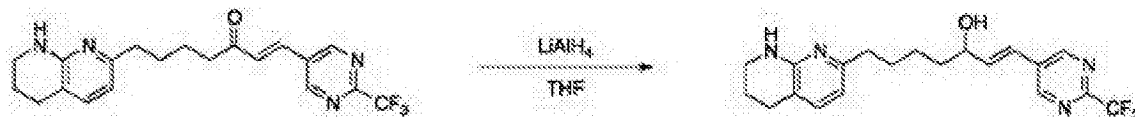
(E)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)庚-1-烯-3-酮



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向THF(10毫升)中的(2-氧代-6-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)己基)膦酸二甲酯(3.40克,10.0毫摩尔,1.00当量;Coleman, P. J.等人, *J. Med. Chem.* 2004, 47:4829-4837)中添加2-(三氟甲基)嘧啶-5-甲醛(1.76克,10.0毫摩尔,1.00当量)和*t*-BuOK(1.01克,9.00毫摩尔,0.900当量)。在23℃下搅拌10分钟后,该反应混合物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得2.10克的标题化合物(54%产率)。

[0283] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.03 (s, 2H), 7.50 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.79-2.64 (m, 4H), 2.62-2.55 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -70.3 (s, 3F)。

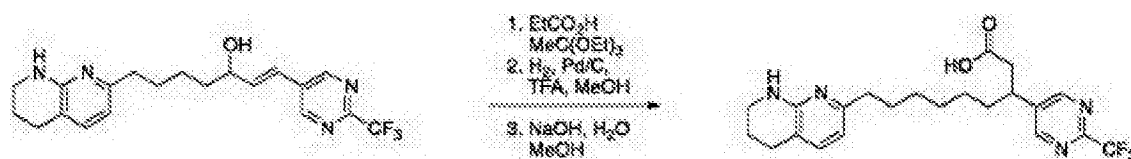
[0284] (E)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)庚-1-烯-3-酮



在-78℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向THF(15毫升)中的(E)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)庚-1-烯-3-酮(1.20克,3.07毫摩尔,1.00当量)中添加LiAlH<sub>4</sub>(1.0 M在THF中,3.07毫升,3.07毫摩尔,1.00当量)。在-78℃下搅拌10分钟后,顺序添加H<sub>2</sub>O(116微升)、15% NaOH水溶液(116微升)和H<sub>2</sub>O(348微升)。反应混合物随后升温至23℃并经CELITE®垫过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得560毫克的标题化合物(46%产率)。

[0285] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.86 (s, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 16.2 Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 4H), 1.96-1.40 (m, 8H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -70.1 (s, 3F)。

[0286] 9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-3-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)壬酸(化合物A2)



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向MeC(OEt)<sub>3</sub>(14毫升)中的(E)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-5-基)庚-1-烯-3-醇(560毫克,1.43毫摩尔,1.00当量)中加入EtCO<sub>2</sub>H(107微升,1.43毫摩尔,1.00当量)。在140℃下搅拌2小时后,该反应混合物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得粗重排产物,其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

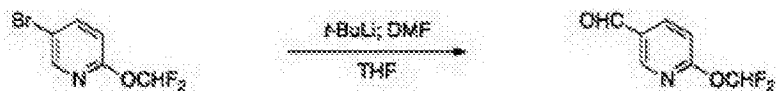
[0287] 在23℃下和在空气气氛下向MeOH-TFA(10毫升-1毫升)中的上面获得的残余物中加入10% Pd/C(103毫克,0.0969毫摩尔,6.78摩尔%)并用气球向该反应混合物中引入H<sub>2</sub>气体。在23℃下搅拌1小时后,反应混合物经CELITE®垫过滤。滤液在真空中浓缩以获得粗烯烃还原产物,其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0288] 在空气气氛下在23℃下向MeOH(10毫升)中的上面获得的残余物中加入15% NaOH水溶液(2.7毫升)。在60℃下搅拌20分钟后,反应混合物用3N HCl中和并随后在真空中浓缩以除去MeOH。残余水溶液用EtOAc(3×10毫升)萃取,合并的有机相用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×5毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得280毫克的标题化合物(45%产率,经3个步骤)。

[0289] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.79 (s, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.75-2.52 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.75-1.58 (m, 4H), 1.40-1.18 (m, 6H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -70.1 (s, 3F)。

[0290] 实施例3. 合成3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)壬酸(化合物A3)

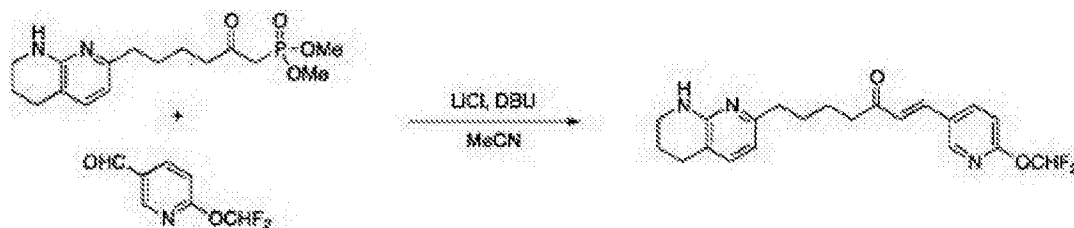
6-(二氟甲氧基)烟醛



在-78℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向THF(10毫升)中的5-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶(448毫克,2.00毫摩尔,1.00当量;Ando, M.等人, *Org. Lett.* 2006, 8:3805-3808)中经5分钟逐滴加入*t*-BuLi(1.7 M在戊烷中,2.35毫升,4.00毫摩尔,2.00当量)。在-78℃下搅拌20分钟后,向该反应混合物中加入DMF(0.54毫升,7.0毫摩尔,3.5当量)。在-78℃下搅拌20分钟后,加入1N HCl水溶液(10毫升),将所得混合物升温至23℃。分离各相,且水相用EtOAc(3×5毫升)萃取。合并的有机相用盐水(10毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,所得残余物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得105毫克的标题化合物(30%产率)。

[0291] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.05 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 72.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -89.8 (d, *J* = 72.3 Hz, 2F)。

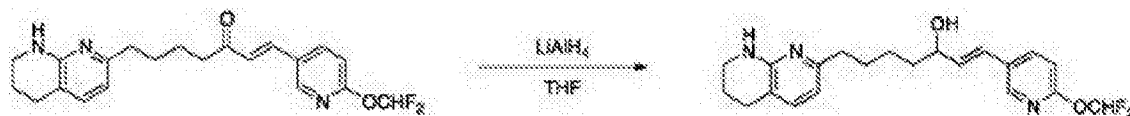
[0292] (E)-1-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-酮



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向MeCN(11毫升)中的(2-氧代-6-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)己基)膦酸二甲酯(1.57克,4.62毫摩尔,1.00当量)中加入6-(二氟甲氧基)烟醛(800毫克,4.62毫摩尔,1.00当量)、LiCl(196毫克,4.62毫摩尔,1.00当量)和DBU(0.725毫升,4.85毫摩尔,1.05当量)。在50℃下搅拌1小时后,将该反应混合物冷却至23℃,随后经CELITE®垫过滤。滤液在真空中浓缩,所得残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得1.27克的标题化合物(71%产率)。

[0293] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 72.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 4H), 2.62-2.56 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -89.2 (d, *J* = 72.3 Hz, 2F)。

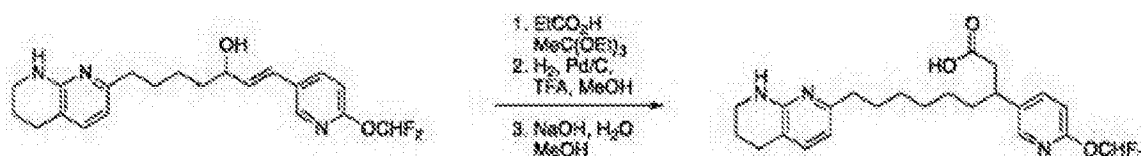
[0294] (E)-1-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-醇



在0℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向THF(33毫升)中的(E)-1-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-酮(1.27克,3.28毫摩尔,1.00当量)中加入LiAlH<sub>4</sub>(1.0 M在THF中,3.28毫升,3.28毫摩尔,1.00当量)。在0℃下搅拌10分钟后,顺序添加H<sub>2</sub>O(124微升)、15% NaOH水溶液(124微升)和H<sub>2</sub>O(372微升),所得混合物升温至23℃并经CELITE®垫过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得1.05克的标题化合物(82%产率)。

[0295] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 72.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 16.2 Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 2.72-2.51 (m, 4H), 1.95-1.40 (m, 8H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -89.0 (d, *J* = 72.5 Hz, 2F)。

[0296] 3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)壬酸(化合物A3)



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向MeC(OEt)<sub>3</sub>(27毫升)中的(E)-1-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-醇(1.05克,2.70毫摩尔,1.00当量)中加入EtCO<sub>2</sub>H(201微升,2.70毫摩尔,1.00当量)。在140℃下搅拌2小时后,将该反应混合物直接装载到硅胶上并通过用己烷/EtOAc洗脱的在硅胶上的柱色谱法纯化以获得粗重排产物,其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

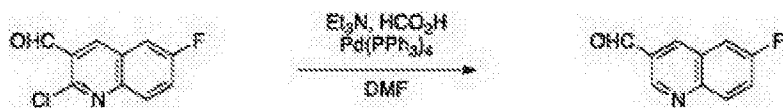
[0297] 在23℃下和在空气气氛下向MeOH-TFA(10毫升-1毫升)中的上面获得的残余物中加入10% Pd/C(176毫克,0.165毫摩尔,6.11摩尔%)并用气球向该反应混合物中引入H<sub>2</sub>气体。在23℃下搅拌1小时后,反应混合物经CELITE®垫过滤。滤液在真空中浓缩以获得粗烯烃还原产物,其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0298] 在23℃下和在空气气氛下向MeOH(10毫升)中的上面获得的残余物中添加15% NaOH水溶液(4.4毫升)。在60℃下搅拌20分钟后,反应混合物用3N HCl中和并在真空中浓缩以除去MeOH。残余水溶液用EtOAc(3×10毫升)萃取,合并的有机相用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×5毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得400毫克的标题化合物(34%产率,经3个步骤)。

[0299] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 72.3 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 1H), 2.79-2.40 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.75-1.62 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 6H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -88.3 (d, *J* = 72.5 Hz, 2F)。

[0300] 实施例4. 合成3-(6-氟喹啉-3-基)-9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)壬酸(化合物A4)

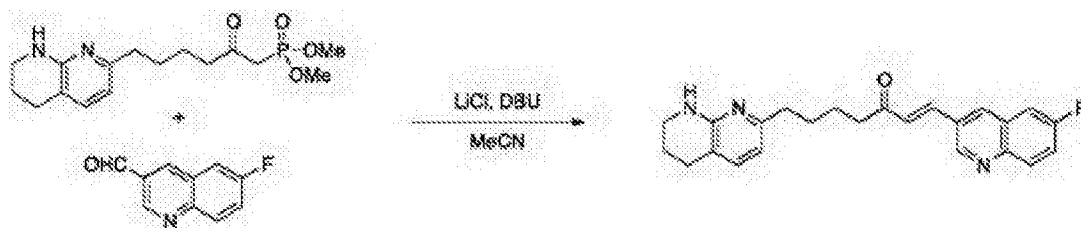
#### 6-氟喹啉-3-甲醛



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向DMF(10毫升)中的2-氯-6-氟喹啉-3-甲醛(2.03克,9.68毫摩尔,1.00当量)中加入三乙胺(16.2毫升,116毫摩尔,12.0当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(559毫克,0.484毫摩尔,5.00摩尔%)和甲酸(1.29毫升,34.2毫摩尔,5.40当量)。在100℃下搅拌1小时后,将该反应混合物冷却至23℃并加入水(40毫升)和EtOAc(30毫升)。分离各相,水相用EtOAc(3×30毫升)萃取。合并的有机相用盐水(50毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得734毫克的标题化合物(43%产率)。

[0301] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.27 (s, 1H), 9.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 9.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -110.8 (m, 1F)。

[0302] (E)-1-(6-氟喹啉-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-酮



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向MeCN(22毫升)中的(2-氧代-6-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)己基)磷酸二甲酯(900毫克,2.64毫摩尔,1.10当量)中加入6-氟喹啉-3-甲醛(420毫克,2.40毫摩尔,1.00当量)、LiCl(101毫克,2.40毫摩尔,1.00当量)和DBU(0.377毫升,2.52毫摩尔,1.05当量)。在75℃下搅拌1小时后,将该反应混合物冷却至23℃并经CELITE®垫过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得900毫克的标题化合物(96%产率)。

[0303] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 10.6 Hz, 5.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.58-7.43 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.76 (br s, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 4H), 2.63-2.56 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -111.9 (m, 1F)。

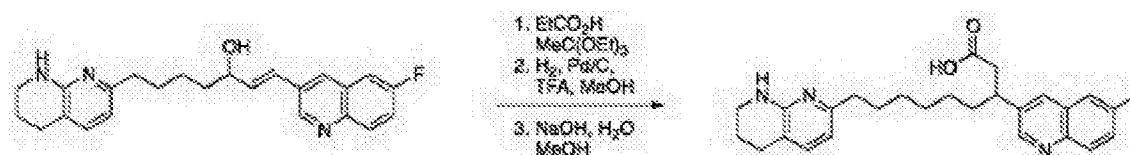
[0304] (E)-1-(6-氟喹啉-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-醇



在0℃下和在空气气氛下向MeOH(29毫升)中的(E)-1-(6-氟喹啉-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-酮(490毫克,1.26毫摩尔,1.00当量)中加入NaBH<sub>4</sub>(71.5毫克,1.89毫摩尔,1.5当量)。在0℃下搅拌1小时后,加入1N HCl水溶液(10毫升),反应混合物随后在真空中浓缩以除去MeOH。残余物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液中和并加入EtOAc(10毫升)。分离各相,水相用EtOAc(3×20毫升)萃取。合并的有机相用盐水(30毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得490毫克的标题化合物(99%产率)。

[0305] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 10.6 Hz, 5.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 16.2 Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.70-2.47 (m, 4H), 1.96-1.45 (m, 8H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -111.8 (m, 1F)。

[0306] 3-(6-氟喹啉-3-基)-9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)壬酸(化合物A4)



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向MeC(OEt)<sub>3</sub>(12毫升)中的(E)-1-(6-氟喹啉-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-醇(489毫克,1.25毫摩尔,1.00当量)中加入EtCO<sub>2</sub>H

(93.3微升, 1.25毫摩尔, 1.00当量)。在140℃下搅拌2小时后, 该反应混合物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得粗重排产物, 其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

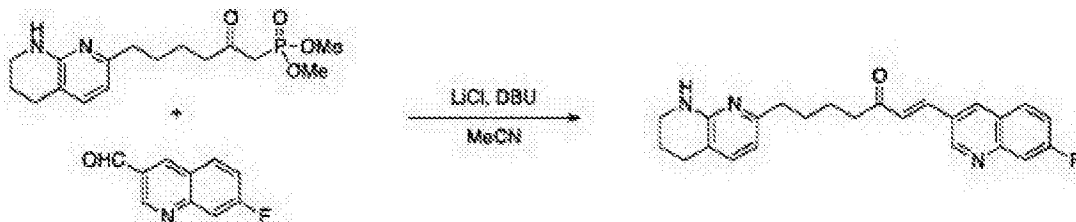
[0307] 在23℃下和在空气气氛下向MeOH-TFA(10毫升-1毫升)中的上面获得的残余物中加入10% Pd/C(128毫克, 0.121毫摩尔, 9.68摩尔%), 并用气球向该反应中引入H<sub>2</sub>气体。在23℃下搅拌1小时后, 反应混合物经CELITE® 垫过滤, 滤液在真空中浓缩以获得粗烯烃还原产物, 其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0308] 在23℃下和在空气气氛下向MeOH(10毫升)中的上面获得的残余物中加入15% NaOH水溶液(3.0毫升)。在60℃下搅拌20分钟后, 反应混合物用3N HCl中和并在真空中浓缩以除去MeOH。残余水溶液用EtOAc(3×10毫升)萃取, 合并的有机相用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×5毫升)洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩, 残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得500毫克的标题化合物(92%产率, 经3个步骤)。

[0309] NMR光谱: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.78 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.38-3.20 (m, 3H), 2.77-2.42 (m, 4H), 1.90-1.20 (m, 14H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -110.9 (m, 1F)。

[0310] 实施例5. 合成3-(7-氟喹啉-3-基)-9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)壬酸(化合物A5)

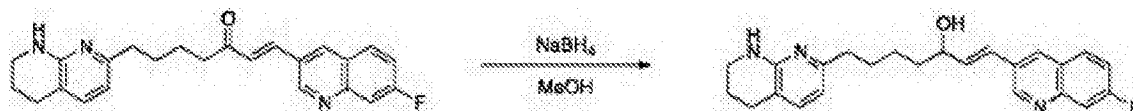
(E)-1-(7-氟喹啉-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-酮



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向MeCN(22毫升)中的(2-氧代-6-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)己基)磷酸二甲酯(749毫克, 2.20毫摩尔, 1.10当量)中添加7-氟喹啉-3-甲醛(350毫克, 2.00毫摩尔, 1.00当量; Sato, I.等人, *Synthesis* 2004, 9:1419-1428)、LiCl(84.8毫克, 2.00毫摩尔, 1.00当量)和DBU(0.314毫升, 2.10毫摩尔, 1.05当量)。在75℃下搅拌1小时后, 将该反应混合物冷却至23℃并随后经CELITE® 垫过滤。滤液在真空中浓缩, 残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得570毫克的标题化合物(73%产率)。

[0311] NMR光谱: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.9 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.78-2.58 (m, 6H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -107.0 (m, 1F)。

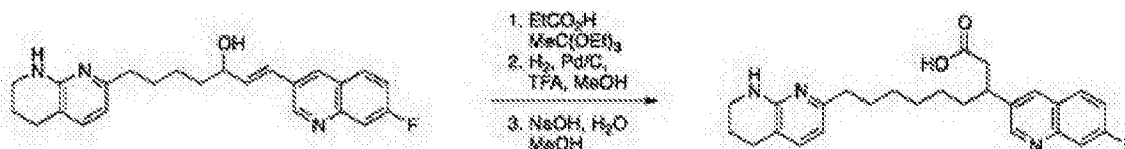
[0312] (E)-1-(7-氟喹啉-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-醇



在0℃下和在空气气氛下向MeOH(8毫升)中的(E)-1-(7-氟喹啉-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-酮(300毫克,0.770毫摩尔,1.00当量)中加入NaBH<sub>4</sub>(87.4毫克,2.31毫摩尔,3.00当量)。在0℃下搅拌30分钟后,加入1N HCl水溶液(10毫升),反应混合物在真空中浓缩以除去MeOH。所得残余物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液中和并随后加入EtOAc(10毫升)。分离各相,水相用EtOAc(3×20毫升)萃取。合并的有机相用盐水(30毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得210毫克的标题化合物(70%产率)。

[0313] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 9.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9.9 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.39-7.28 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 16.2 Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 2.79-2.67 (m, 4H), 1.97-1.48 (m, 8H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -109.9 (m, 1F)。

[0314] 3-(7-氟喹啉-3-基)-9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)壬酸(化合物A5)



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向MeC(OEt)<sub>3</sub>(17毫升)中的(E)-1-(7-氟喹啉-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-醇(730毫克,1.71毫摩尔,1.00当量)中加入EtCO<sub>2</sub>H(128微升,1.71毫摩尔,1.00当量)。在140℃下搅拌2小时后,反应混合物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法直接纯化以获得粗重排产物,其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0315] 在23℃下和在空气气氛下向MeOH-TFA(10毫升-1毫升)中的上面获得的残余物中加入10% Pd/C(125毫克,0.117毫摩尔,6.84摩尔%)并用气球向该反应混合物中引入H<sub>2</sub>气体。在23℃下搅拌1小时后,反应混合物经CELITE®垫过滤。滤液在真空中浓缩以获得粗烯烃还原产物,其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

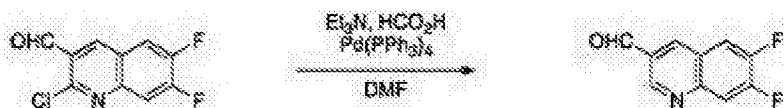
[0316] 在23℃下和在空气气氛下向MeOH(10毫升)中的上面获得的残余物中加入15% NaOH水溶液(3.0毫升)。在60℃下搅拌20分钟后,反应混合物用3N HCl中和并随后在真空中浓缩以除去MeOH。残余水溶液用EtOAc(3×10毫升)萃取,合并的有机相用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×5毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得480毫克的标题化合物(64%产率,经3个步骤)。

[0317] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.79 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.48-3.30 (m, 3H), 2.80-2.52 (m, 4H), 1.90-1.20 (m, 14H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -111.9 (m, 1F)。

[0318] 实施例6. 合成3-(6,7-二氟喹啉-3-基)-9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)壬酸

## (化合物A6)

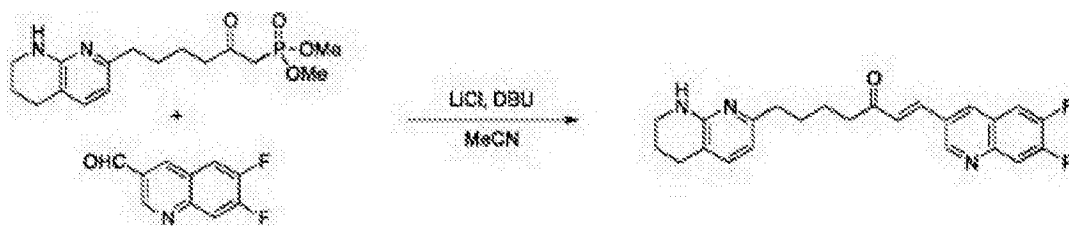
## 6,7-二氟喹啉-3-甲醛



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向DMF (6.3毫升)中的2-氯-6,7-二氟喹啉-3-甲醛(1.44克, 6.33毫摩尔, 1.00当量)中加入三乙胺(10.6毫升, 76.0毫摩尔, 12.0当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(366毫克, 0.317毫摩尔, 5.00摩尔%)和甲酸(1.29毫升, 34.2毫摩尔, 5.40当量)。在100℃下搅拌1小时后,将该反应混合物冷却至23℃并加入水(30毫升)和EtOAc(20毫升)。分离各相,水相用EtOAc(3×20毫升)萃取。合并的有机相用盐水(50毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得500毫克的标题化合物(41%产率)。

[0319] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.26 (s, 1H), 9.35 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 10.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.0 Hz, 8.7 Hz, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -125.3 (m, 1F), -132.3 (m, 1F)。

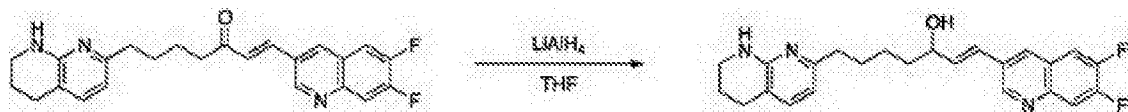
## [0320] (E)-1-(6,7-二氟喹啉-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-酮



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向MeCN(5毫升)中的(2-氧代-6-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)己基)磷酸二甲酯(599毫克, 1.76毫摩尔, 1.10当量)中加入6,7-二氟喹啉-3-甲醛(310毫克, 1.60毫摩尔, 1.00当量)、LiCl(67.8毫克, 1.60毫摩尔, 1.00当量)和DBU(0.251毫升, 1.68毫摩尔, 1.05当量)。在75℃下搅拌1小时后,将该反应混合物冷却至23℃并随后经CELITE®垫过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得570毫克的标题化合物(84%产率)。

[0321] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 10.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 2.79-2.58 (m, 6H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -129.1 (m, 1F), -133.6 (m, 1F)。

## [0322] (E)-1-(6,7-二氟喹啉-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-醇

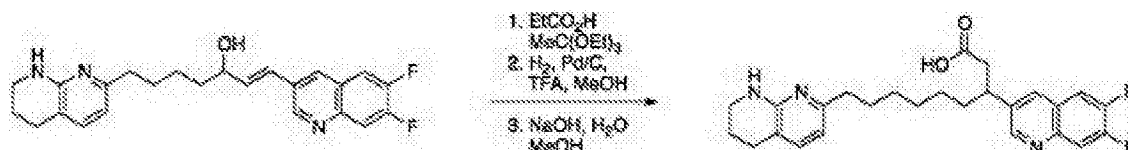


在0℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向THF(25毫升)中的(E)-1-(6,7-二氟喹啉-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-酮(1.03克, 2.53毫摩尔, 1.00当量)中加入LiAlH<sub>4</sub>(1.0 M

在THF中,2.53毫升,2.53毫摩尔,1.00当量)。在0℃下搅拌10分钟后,顺序添加H<sub>2</sub>O(96微升)、15% NaOH水溶液(96微升)和H<sub>2</sub>O(288微升)。将反应混合物升温至23℃并随后经CELITE® 垫过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得780毫克的标题化合物(75%产率)。

[0323] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 10.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 16.2 Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 2H), 2.79-2.67 (m, 4H), 1.97-1.47 (m, 8H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -132.1 (m, 1F), -135.1 (m, 1F)。

[0324] 3-(6,7-二氟喹啉-3-基)-9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)壬酸(化合物A6)



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向MeC(OEt)<sub>3</sub>(19毫升)中的(E)-1-(6,7-二氟喹啉-3-基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-醇(780毫克,1.90毫摩尔,1.00当量)中加入EtCO<sub>2</sub>H(142微升,1.90毫摩尔,1.00当量)。在140℃下搅拌2小时后,该反应混合物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得粗重排产物,其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

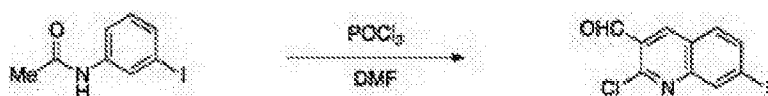
[0325] 在23℃下和在空气气氛下向MeOH-TFA(10毫升-1毫升)中的上面获得的残余物中加入10% Pd/C(127毫克,0.119毫摩尔,6.26摩尔%)并用气球向该反应中引入H<sub>2</sub>气体。在23℃下搅拌1小时后,反应混合物经CELITE® 垫过滤。滤液在真空中浓缩以获得粗烯烃还原产物,其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0326] 在23℃下和在空气气氛下向MeOH(10毫升)中的上面获得的残余物中加入15% NaOH水溶液(3.2毫升)。在60℃下搅拌20分钟后,反应混合物用3N HCl中和并随后在真空中浓缩以除去MeOH。残余水溶液用EtOAc(3×10毫升)萃取,合并的有机相用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×5毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得500毫克的标题化合物(58%产率,经3个步骤)。

[0327] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.79 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.58-7.47 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.48-3.32 (m, 3H), 2.80-2.57 (m, 4H), 1.95-1.20 (m, 14H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -132.3 (m, 1F), -135.5 (m, 1F)。

[0328] 实施例7. 合成9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-3-(7-(三氟甲基)喹啉-3-基)壬酸(化合物A7)

2-氯-7-碘喹啉-3-甲醛

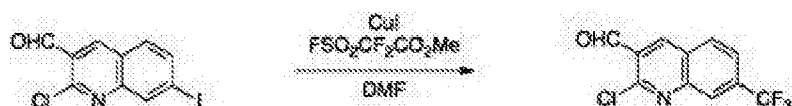


在0℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向POCl<sub>3</sub>(14.9毫升,160毫摩尔,7.00当量)中加入DMF(4.40毫

升, 57.1毫摩尔, 2.50当量)。在0℃下搅拌10分钟后, 加入*N*-(3-碘苯基)乙酰胺(5.96克, 22.8毫摩尔, 1.00当量; Pialat, A.等人, *Org. Lett.* 2013, 15:1764-1767)。在75℃下搅拌17小时后, 将反应混合物倾入冰中。分离各相, 水相用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×50毫升)萃取。合并的有机相用盐水(100毫升)洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩, 残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得2.9克的标题化合物(40%产率)。

[0329] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.55 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

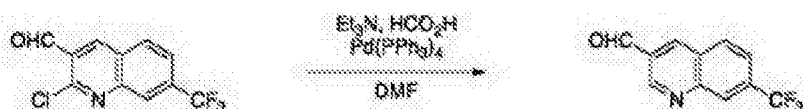
[0330] 2-氯-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲醛



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向DMF(18毫升)中的2-氯-7-碘喹啉-3-甲醛(2.90克, 9.13毫摩尔, 1.00当量)中加入CuI(4.35克, 22.8毫摩尔, 2.50当量)和FSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me(11.6毫升, 91.3毫摩尔, 10.0当量)。在95℃下搅拌2小时后, 将该反应混合物冷却至23℃并经CELITE®垫过滤。滤液在真空中浓缩, 残余物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得1.5克的标题化合物(63%产率)。

[0331] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.60 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -63.2 (s, 3F)。

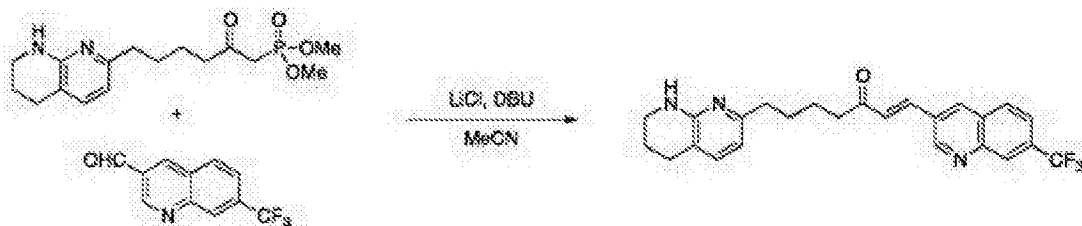
[0332] 7-(三氟甲基)喹啉-3-甲醛



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向DMF(5.8毫升)中的2-氯-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲醛(1.50克, 5.78毫摩尔, 1.00当量)中加入三乙胺(9.67毫升, 69.4毫摩尔, 12.0当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(334毫克, 0.289毫摩尔, 5.00摩尔%) and 甲酸(1.18毫升, 31.2毫摩尔, 5.40当量)。在100℃下搅拌1小时后, 将该反应混合物冷却至23℃并加入水(30毫升)和EtOAc(20毫升)。分离各相, 水相用EtOAc(3×20毫升)萃取。合并的有机相用盐水(50毫升)洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩, 残余物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得412毫克的标题化合物(32%产率)。

[0333] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.32 (s, 1H), 9.48 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -63.1 (s, 3F)。

[0334] (*E*)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-1-(7-(三氟甲基)喹啉-3-基)庚-1-烯-3-酮



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向MeCN(9毫升)中的(2-氧代-6-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)己基)膦酸二甲酯(685毫克,2.01毫摩尔,1.10当量)中加入7-(三氟甲基)喹啉-3-甲醛(412毫克,1.83毫摩尔,1.00当量)、LiCl(77.6毫克,1.83毫摩尔,1.00当量)和DBU(0.287毫升,1.92毫摩尔,1.05当量)。在75℃下搅拌1小时后,将该反应混合物冷却至23℃并随后经CELITE®垫过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得706毫克的标题化合物(88%产率)。

[0335] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 2.80-2.58 (m, 6H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -62.8 (s, 3F)。

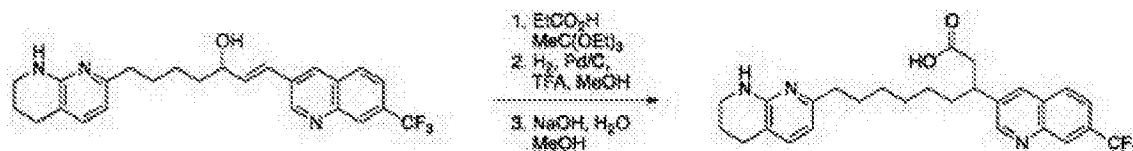
[0336] (*E*)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-1-(7-(三氟甲基)喹啉-3-基)庚-1-烯-3-醇



在0℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向THF(16毫升)中的(*E*)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-1-(7-(三氟甲基)喹啉-3-基)庚-1-烯-3-酮(705毫克,1.60毫摩尔,1.00当量)中加入LiAlH<sub>4</sub>(1.0 M在THF中,1.60毫升,1.60毫摩尔,1.00当量)。在0℃下搅拌10分钟后,顺序添加H<sub>2</sub>O(54微升)、15% NaOH水溶液(54微升)和H<sub>2</sub>O(162微升)。反应混合物升温至23℃并随后经CELITE®垫过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得515毫克的标题化合物(73%产率)。

[0337] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 16.2 Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.75-2.57 (m, 4H), 1.97-1.42 (m, 8H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -62.6 (s, 3F)。

[0338] 9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-3-(7-(三氟甲基)喹啉-3-基)壬酸(化合物A7)



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向MeC(OEt)<sub>3</sub>(12毫升)中的(*E*)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-1-(7-(三氟甲基)喹啉-3-基)庚-1-烯-3-醇(515毫克,1.17毫摩尔,1.00当量)中加入EtCO<sub>2</sub>H(87.3微升,1.17毫摩尔,1.00当量)。在140℃下搅拌2小时后,该反应混合物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得粗重排产物,其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0339] 在23℃下和在空气气氛下向MeOH-TFA(10毫升-1毫升)中的上面获得的残余物中加入10% Pd/C(66.6毫克,0.0626毫摩尔,5.35摩尔%)并用气球向该反应混合物中引入H<sub>2</sub>气体。在23℃下搅拌1小时后,反应混合物经CELITE®垫过滤。滤液在真空中浓缩以获得粗烯烃还原产物,其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

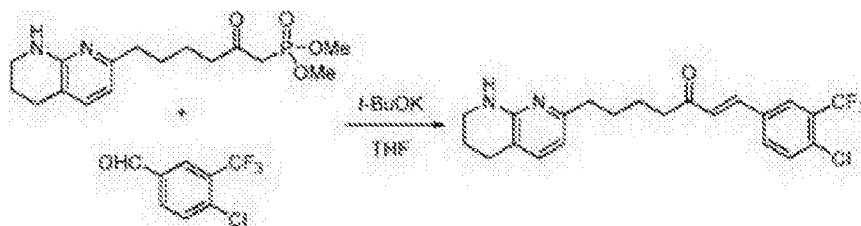
[0340] 在23℃下和在空气气氛下向MeOH(10毫升)中的上面获得的残余物中加入15% NaOH水溶液(4.4毫升)。在60℃下搅拌20分钟后,反应混合物用3N HCl中和并在真空中浓缩以除去MeOH。残余水溶液用EtOAc(3×10毫升)萃取,合并的有机相用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×5毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得300毫克的标题化合物(53%产率,经3个步骤)。

[0341] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.93 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 3H), 2.80-2.59 (m, 4H), 1.95-1.20 (m, 14H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -62.7 (s, 3F)。

[0342] 实施例8. 合成3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)壬酸(化合物A23)

根据方案3-1中所述的合成方案制造化合物A23。

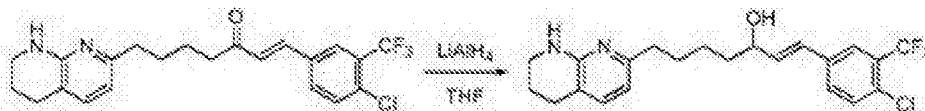
[0343] (E)-1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-酮



在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向THF(10毫升)中的(2-氧代-6-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)己基)磷酸二甲酯(1.70克,5.00毫摩尔,1.00当量)中加入4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醛(1.09克,5.25毫摩尔,1.5当量)和*t*-BuOK(533毫克,4.75毫摩尔,0.950当量)。在23℃下搅拌10分钟后,向反应混合物中加入水(15毫升)和EtOAc(20毫升)。分离各相,水相用EtOAc(3×10毫升)萃取。合并的有机相用盐水(30毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得1.90克的标题化合物(90%产率)。

[0344] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 2.73-2.55 (m, 6H), 1.97-1.70 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -62.9 (s, 3F)。

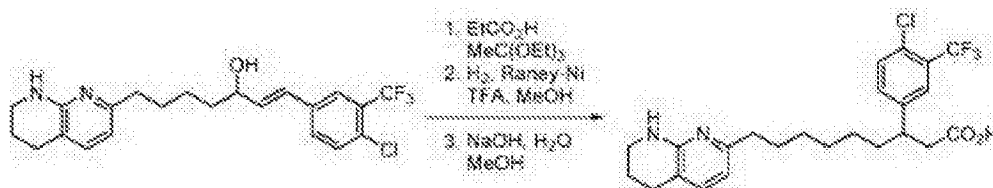
[0345] (E)-1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-醇



在-78℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向THF (25毫升)中的(E)-1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-酮(1.90克,4.50毫摩尔,1.00当量)中加入LiAlH<sub>4</sub> (1.0 M在THF中,4.5毫升,4.5毫摩尔,1.0当量)。在-78℃下搅拌10分钟后,顺序添加H<sub>2</sub>O (171微升)、15% NaOH水溶液(171微升)和H<sub>2</sub>O (513微升)。将反应混合物升温至23℃并随后经硅藻土垫过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得800毫克的标题化合物(42%产率)。

[0346] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.2 Hz, 6.0 Hz, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.82 (br s, 1H), 2.70-2.55 (m, 4H), 1.93-1.40 (m, 8H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -62.6 (s, 3F)。

[0347] 3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)壬酸



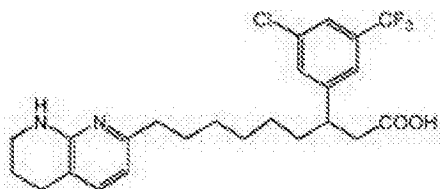
在23℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向MeC(OEt)<sub>3</sub> (19毫升)中的(E)-1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)庚-1-烯-3-醇(800毫克,1.88毫摩尔,1.00当量)中加入EtCO<sub>2</sub>H (140微升,1.88毫摩尔,1.00当量)。在140℃下搅拌2小时后,反应混合物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法直接纯化以获得粗重排产物,其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0348] 在23℃下和在空气气氛下向MeOH-TFA (10毫升-1毫升)中的上面获得的残余物中加入Raney® 镍(W.R. Grace and Co. Raney® 2800,浆料,在H<sub>2</sub>O中,活性催化剂;10滴)并用气球向该反应中引入H<sub>2</sub>气体。在23℃下搅拌3小时后,反应混合物经硅藻土垫过滤。滤液在真空中浓缩以获得粗烯烃还原产物,其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0349] 在23℃下和在空气气氛下向MeOH (10毫升)中的上面获得的残余物中加入15% NaOH水溶液(3.2毫升)。在60℃下搅拌20分钟后,反应混合物用3N HCl中和并随后在真空中浓缩以除去MeOH。残余水溶液用EtOAc (3×10毫升)萃取,合并的有机相用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2×5毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得300毫克的标题化合物(34%产率,经3个步骤)。

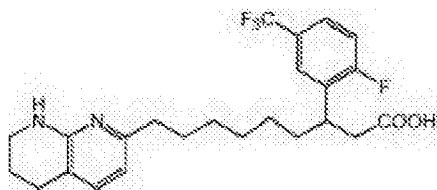
[0350] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.51-3.30 (m, 3H), 2.82-2.42 (m, 6H), 1.98-1.20 (m, 12H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -62.4 (s, 3F)。

[0351] 实施例9. 合成3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)壬酸(化合物A24)



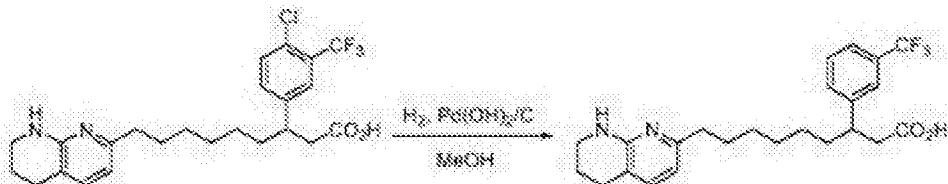
NMR光谱: $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41-7.35 (m, 3H), 7.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.23 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 1H), 2.79-2.48 (m, 6H), 1.95-1.18 (m, 12H)。  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -62.7 (s, 3F)。

[0352] 实施例10. 合成3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)壬酸(化合物A28)



NMR光谱: $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 9.0 Hz, 1H), 6.24 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.79-3.62 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.84-2.49 (m, 6H), 1.98-1.21 (m, 12H)。  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -61.8 (s, 3F), -111.9 (s, 1H)。

[0353] 实施例11. 合成3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)壬酸(化合物A21)



在23℃下和在 $\text{N}_2$ 气氛下向MeOH(10毫升)中的3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-9-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)壬酸(1) (100毫克, 0.213毫摩尔, 1.00当量)中加入20%氢氧化钡/碳(30毫克, 0.043毫摩尔, 0.20当量)并用气球向该反应混合物中引入 $\text{H}_2$ 气体。在23℃下搅拌3小时后,反应混合物经硅藻土垫过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得50毫克的标题化合物(54%产率)。

[0354] NMR光谱: $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.50-7.30 (m, 4H), 7.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.56-3.41 (m, 2H), 3.37-3.20 (m, 1H), 2.79-2.52 (m, 6H), 1.98-1.18 (m, 12H)。  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -62.4 (s, 3F)。

[0355] 实施例12. 合成(S)-3-(6-(二氟甲氧基)-吡啶-3-基)-3-(2-氧代-3-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)咪唑烷-1-基)丙酸(化合物A15s)

根据方案4中显示的合成方案制造化合物A15s。

[0356] (E)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙烯酸叔丁酯



在23℃下和在空气气氛下向DMF(10毫升)中的4-溴-1-氯-2-(三氟甲基)苯(5.19克, 20.0毫摩尔, 1.00当量)中加入丙烯酸叔丁酯(14.7毫升, 100毫摩尔, 5.00当量)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(269毫克, 1.20毫摩尔, 6.00摩尔%)、P(o-tol)<sub>3</sub>(730毫克, 2.40毫摩尔, 12.0摩尔%)和Et<sub>3</sub>N(8.37毫升, 60.0毫摩尔, 3.00当量)。在110℃下搅拌6小时后,将该反应混合物冷却至23℃,过滤,滤饼用Et<sub>2</sub>O冲洗。将合并的滤液浓缩,随后向残余物中加入EtOAc(100毫升)和水(100毫升)。分离各相,有机相用水(2×100毫升)洗涤。将有机相干燥(MgSO<sub>4</sub>),滤液在真空中浓缩。残余物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得6.00克的标题化合物(98%产率)。

[0357] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (s, 1H), 7.61-7.43 (m, 3H), 6.40 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -63.0 (s, 3F)。

[0358] (S)-3-(苄基((R)-1-苯乙基)氨基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙酸叔丁酯

在0℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向THF(90毫升)中的(R)-N-苄基-1-苯乙胺(6.12毫升, 29.3毫摩尔, 1.50当量)中加入*i*-PrMgCl(2.0 M在Et<sub>2</sub>O中, 29.3毫升, 58.5毫摩尔, 3.00当量)。在0℃下搅拌20分钟后,将反应混合物冷却至-78℃,并经30分钟逐滴加入THF(20毫升)中的(E)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙烯酸叔丁酯(5.98克, 19.5毫摩尔, 1.00当量)。在搅拌30分钟后,加入10% AcOH(水溶液)(100毫升)和Et<sub>2</sub>O(200毫升),并随后将反应混合物升温至23℃。分离各相,有机相用10% AcOH(水溶液)(2×200毫升)洗涤。将有机相干燥(MgSO<sub>4</sub>),滤液在真空中浓缩,随后残余物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得7.0克的标题化合物(69%产率)。

[0359] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71 (s, 1H), 7.61-7.18 (m, 12H), 4.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35-1.26 (m, 3H), 1.26 (s, 9H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -62.5 (s, 3F)。

[0360] (S)-3-氨基-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酸叔丁酯

在23℃下和在空气气氛下向MeOH-AcOH(120毫升-12毫升)中的(S)-3-(苄基((R)-1-苯乙基)氨基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙酸叔丁酯(7.00克, 13.5毫摩尔, 1.00当量)中加入20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(1.90克, 2.70毫摩尔, 20.0摩尔%),并用气球向该反应混合物中引入H<sub>2</sub>气体。在60℃下搅拌7小时后,反应混合物经硅藻土垫过滤。将滤液浓缩,随后向残余物中加入EtOAc(100毫升)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液)(100毫升)。分离各相,水相用EtOAc(2×100毫升)萃取。合并的有机相用盐水(100毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得3.0克的标题化合物(77%产率)。

[0361] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.64 (s, 1H), 7.60-7.40 (m, 3H), 4.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -62.5 (s, 3F)。

[0362] 通过重结晶提高(S)-3-氨基-3-(3-(三氟甲基)苯基)-丙酸叔丁酯的对映体纯度

在23℃下和在空气气氛下向*i*-PrOAc (50毫升)中的(S)-3-氨基-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酸叔丁酯(3.00克,10.4毫摩尔,1.00当量)中加入(1*R*)-(−)-10-樟脑磺酸(2.41克,10.4毫摩尔,1.00当量)在*i*-PrOAc (50毫升)中的热溶液。将该溶液冷却并保持在23℃下3小时。通过过滤收集晶体,并在真空下干燥。获得的晶体悬浮在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30毫升)中并随后加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (水溶液) (30毫升)。分离各相,水相用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×30毫升)萃取。合并的有机相用盐水(20毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。该滤液在真空中浓缩以获得2.22克的标题化合物(74%产率)。

[0363] (S)-3-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酸叔丁酯

在23℃下和在空气气氛下向THF (30毫升)中的(S)-3-氨基-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酸叔丁酯(2.22克,7.67毫摩尔,1.00当量)中加入2,2-二甲氧基乙醛(60重量%在H<sub>2</sub>O中,1.16毫升,7.67毫摩尔,1.00当量)和三乙酰氧基硼氢化钠(4.88克,23.0毫摩尔,3.00当量)。在23℃下搅拌30分钟后,加入1*N* HCl (水溶液) (50毫升),通过加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中和反应混合物。分离各相,水相用EtOAc (3×50毫升)萃取。合并的有机相用盐水(100毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用己烷/EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得2.00克的标题化合物(69%产率)。

[0364] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 16.8, 7.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.13 (dd, *J* = 16.8, 7.2 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 12.3, 4.5 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 12.3, 4.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H)。<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ-62.8 (s, 3F)。

[0365] (S)-3-(2-氧代-3-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-2,3-二氢-1*H*-咪唑-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酸叔丁酯

在0℃下和在N<sub>2</sub>气氛下向THF (10毫升)中的三光气(629毫克,2.12毫摩尔,0.400当量)中加入(S)-3-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酸叔丁酯(2.00克,5.30毫摩尔,1.00当量)和三乙胺(2.22毫升,15.9毫摩尔,3.00当量)在THF (10毫升)中的溶液。在23℃下搅拌30分钟后,加入3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙-1-胺(1.52克,7.95毫摩尔,1.50当量)。在40℃下搅拌3.0小时后,向反应混合物中加入EtOAc (30毫升)和H<sub>2</sub>O (20毫升)。分离各相,水相用EtOAc (3×20毫升)萃取。合并的有机相用盐水(20毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩以获得粗脘,其在不经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0366] 在空气气氛下向THF (5.5毫升)中的上面获得的粗脘中加入2*M* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (水溶液) (5.5毫升)。在23℃下搅拌12小时后,加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (水溶液) (10毫升)。分离各相,水相用EtOAc (3×15毫升)萃取。合并的有机相用盐水(20毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得1.60克的标题化合物(57%产率)。

[0367] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58-7.40 (m, 4H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 7.8 Hz, 7.8 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 3.64-3.58 (m,

2H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 4H), 2.03-1.80 (m, 4H), 1.38 (s, 9H)。<sup>19</sup>F NMR (375 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ-62.6 (s, 3F)。

[0368] (S)-3-(2-氧代-3-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)咪唑烷-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酸叔丁酯

在23℃下和在空气气氛下向MeOH(15毫升)中的(S)-3-(2-氧代-3-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酸叔丁酯(1.60克,3.02毫摩尔,1.00当量)中加入20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(424毫克,0.604毫摩尔,0.200当量),并用气球向该反应混合物中引入H<sub>2</sub>气体。在60℃下搅拌18小时后,反应混合物在真空中浓缩以获得1.6克的标题化合物(99%产率)。

[0369] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59-7.40 (m, 4H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 7.8 Hz, 7.8 Hz, 1H), 3.40-3.18 (m, 8H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 4H), 1.96-1.80 (m, 4H), 1.34 (s, 9H)。<sup>19</sup>F NMR (375 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ-62.5 (s, 3F)。

[0370] (S)-3-(2-氧代-3-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)咪唑烷-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酸

在23℃下和在空气气氛下向CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3毫升)中的(S)-3-(2-氧代-3-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)咪唑烷-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酸叔丁酯(1.60克,3.00毫摩尔,1.00当量)中加入TFA(3毫升)。在23℃下搅拌1小时后,该反应混合物在真空中浓缩,随后向残余物中加入EtOAc(10毫升)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液)(10毫升)。分离各相,水相用EtOAc(3×10毫升)萃取。合并的有机相用盐水(10毫升)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。滤液在真空中浓缩,残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化以获得400毫克的标题化合物(28%产率)。

[0371] NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60 (s, 1H), 7.58-7.40 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.78-3.38 (m, 5H), 3.20-3.08 (m, 1H), 3.00-2.60 (m, 8H), 1.99-1.75 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (375 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ-62.5 (s, 3F)。

[0372] 实施例12. 在细胞粘附检测中测试本发明的化合物

采用以下程序测定化合物阻断以下三种原代细胞培养物粘附到玻连蛋白涂覆板上的能力:人真皮微血管内皮细胞(HMVEC)、大鼠肺微血管内皮细胞(RLMVEC)和兔主动脉内皮细胞(RAEC)。该测试显示抑制了α<sub>v</sub>整联蛋白在细胞表面与配体玻连蛋白的相互作用。

[0373] 粘附板制备.通过将50微升溶液(10微克/毫升)在室温下培养1.5小时或在4℃下培养整夜,用PBS中的玻连蛋白(pH 7.4)涂覆96孔板。该板随后用PBS中的1%BSA封闭(30分钟在室温下)并用PBS洗涤。

[0374] 细胞培养和装载.HMVEC细胞(传代数p 9-14)(来自Lonza, Allendale, NJ)、RLMVEC细胞(p 4-14)(来自Vec Technology, Rensselaer, NY)和RAEC细胞(p 4-14)(来自CellBiologics, Chicago, IL)用于化合物测试。细胞在T175组织培养瓶中生长并通过用Accutase(Life Technologies)温和处理3分钟使其脱附。在洗涤后,在37℃下用钙黄绿素-AM(5μM)(Life Technologies)装载悬浮在RPMI-1640(Life Technologies)中的细胞30分钟,并重新悬浮在含10% FBS的RPMI w/o 酚红介质中。

[0375] 粘附检测.将细胞悬浮液以 $1.0 \times 10^5$ 细胞/孔(RLMVEC)和 $5.0 \times 10^4$ (HMVEC和RAEC)的密度等分到孔中.与细胞同时加入测试化合物.该板在37℃下培养1.5小时.通过温和洗涤除去在培养过程中未粘附的细胞.通过2轮的上清液抽吸并加入100微升预先升温的新鲜DPBS(Life Technologies)来进行洗涤.使用多模式读板仪(Victor 2V, PerkinElmer)在485/535纳米的激发/发射波长下测量剩余细胞的荧光.用半对数稀释表从1  $\mu$ M的最大浓度开始测试化合物.通过将曲线底部拟合至空孔荧光的空白值,用Prism 5(GraphPad, CA)计算IC<sub>50</sub>值。

[0376] 实施例13. 在 $\alpha_v$ 整联蛋白结合检测中测试本发明的化合物

已知所有 $\alpha_v$ 整联蛋白结合到具有RGD基序的蛋白上.在该研究中使用两种RGD配体:玻连蛋白(VN)用作 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 的配体(Wayner等人, *J. Cell Biol.*, 113 (4), 919-929, 1991)和LAP TGF- $\beta$ 1(LAP1)用作 $\alpha_v\beta_6$ 和 $\alpha_v\beta_8$ 的配体(Rognoni等人, *Nat. Med.*, 20 (4): 350-359, 2014).CWHM12用作 $\alpha_v\beta_6$ 和 $\alpha_v\beta_8$ 的阳性对照物(Henderson等人, *Nat. Med.* 19 (12), 10.1038/nm.3282 2013),西仑吉肽用作 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 的阳性对照物(Kumar等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 283, 843-853, 1997)。

[0377] 使整联蛋白偶联的Dyna珠粒与相应的配体相互作用.用与异硫氰酸荧光素(FITC)共轭的一抗/二抗检测整联蛋白-配体配合物.对于 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ ,玻连蛋白用作配体,与FITC共轭的一抗(Anti-VN-FITC Ab)用于检测该相互作用.对于 $\alpha_v\beta_6$ 和 $\alpha_v\beta_8$ ,LAP-TGF  $\beta$ 1用作配体,针对LAP1的一抗(Anti-LAP1 Ab)和与FITC共轭的二抗用于检测该 $\alpha_v\beta_6/\alpha_v\beta_8$ -LAP-TGF  $\beta$ 1配合物.通过流式细胞仪分析测量荧光。

[0378] 珠粒的活化.在低蛋白结合微量离心机(Eppendorf)管(体积1.5毫升)中称量5毫克的Dyna珠粒.该珠粒重新悬浮在1毫升的磷酸钠缓冲液中并在高速下旋转30秒.该管随后放置在滚轴混匀仪(tube roller)中并倾斜旋转10分钟.在倾斜旋转后,该管放置在Magna Spin上并使珠粒沉降.弃去上清液,珠粒洗涤三遍.该珠粒随后重新悬浮在100微升磷酸钠缓冲液中,并将20微升洗涤过的珠粒分配到5个低蛋白结合Eppendorf管中(每个管中1毫克珠粒).该珠粒用于偶联整联蛋白。

[0379] 用整联蛋白偶联Dyna珠粒.20微升(1毫克)珠粒与20微升整联蛋白(20微克)和20微升3 M硫酸铵溶液(硫酸铵的最终浓度为1 M)混合以获得5毫克:100微克的珠粒:蛋白质比.该溶液温和混合并放置在滚轴混匀仪中,并在37℃下培养16小时。

[0380] 偶联的定量.取出该管并施以快速旋转.该管放置在magna spin中,收集上清液(60微升)(Supernatant).该珠粒重新悬浮在60微升PBS中并旋转10秒.使该珠粒在magna spin中沉降并收集上清液作为Wash 1(W1)以除去松散结合的蛋白质.该珠粒再洗涤三遍,每次用30微升PBS,并收集上清液作为W2、W3和W4.该珠粒最终重新悬浮在25微升PBS中并储存在4℃下直到使用.通过经由Micro BCA方法测量留在Supernatant、W1、W2、W3和W4中的蛋白质之和来量化结合到珠粒上的蛋白质的量。

[0381] Micro BCA方法.BSA用作标样.BSA的浓度范围为PBS中1微克/毫升至20微克/毫升.10微升Supernatant与40微升PBS在96孔板中混合,并随后与100微升Micro BCA试剂混合.该板在37℃下摇振3小时.在培养后,测量562纳米下的OD以确定上清液中蛋白质的量.用相同程序测定W1、W2、W3和W4中蛋白质的量。

[0382] 将Supernatant、W1、W2、W3和W4中蛋白质的量相加,并从用于珠粒偶联的蛋白质的

初始量中减去该量,这提供了结合到珠粒上的蛋白质的量,并计算蛋白质的摩尔浓度。

[0383]  $\alpha\text{V}\beta 6/\alpha\text{V}\beta 8$  - LAP-TGF  $\beta 1$ 相互作用: $\alpha\text{V}\beta 6/\alpha\text{V}\beta 8$ 偶联珠粒用配体LAP TGF- $\beta 1$  (LAP1)在室温下处理3小时。该配合物(整联蛋白+配体)随后用一抗(Anti-LAP1 Ab)在4℃下处理整夜。整个配合物(整联蛋白 + 配体 + 一抗)用与FITC共轭的二抗处理并培养2小时。该配合物通过读板仪或流式细胞仪来分析。

[0384] 取10微升 $\alpha\text{V}\beta 6/\alpha\text{V}\beta 8$ 偶联珠粒用于该试验。整联蛋白的浓度为10 nM。取10微升的LAP1 (10 nM用于 $\alpha\text{V}\beta 6$ , 20 nM用于 $\alpha\text{V}\beta 8$ )。整联蛋白偶联珠粒与LAP1之间的反应被认为是充分反应,未使用LAP1或本公开的化合物的反应被认为是空白反应。样品在室温下在低蛋白结合管中培养3小时。该管短暂旋转并放置在Magna spin中。除去上清液。珠粒用检测缓冲液洗涤两次以除去多余的LAP1,随后重新悬浮在150微升含有1:200 anti-LAP1 Ab(一抗)的检测缓冲液中。该管放置在滚轴混匀仪中并在4℃下培养整夜。短暂旋转后,将管放置在Magna spin中,除去上清液。珠粒用检测缓冲液洗涤两次以除去过量的一抗,随后重新悬浮在150微升含有与FITC共轭的1:500二抗的检测缓冲液中。该管在室温下在滚轴混匀仪中培养2小时。短暂旋转后,将管放置在Magna spin中,除去上清液。珠粒用检测缓冲液洗涤两次,接着用PBS洗涤。随后将珠粒重新悬浮在300微升PBS中,并通过流式细胞仪(BD FACSCalibur, Software- BDcell Quest Pro Version 6)进行分析。

[0385]  $\alpha\text{V}\beta 3/\alpha\text{V}\beta 5$  - LAP-TGF  $\beta 1$ 相互作用: $\alpha\text{V}\beta 3/\alpha\text{V}\beta 5$ 偶联珠粒用配体在室温下处理3小时。该配合物(整联蛋白+配体)随后用与FITC共轭的抗玻连蛋白Ab在4℃下处理整夜。该配合物通过读板仪或流式细胞仪来分析。

[0386] 取10微升 $\alpha\text{V}\beta 3/\alpha\text{V}\beta 5$ 偶联珠粒用于该试验。整联蛋白的浓度为10 nM。整联蛋白偶联珠粒与玻连蛋白之间的反应被认为是充分反应,未使用玻连蛋白或本公开的化合物的反应被认为是空白反应。样品在室温下在低蛋白结合管中培养3小时。该管短暂旋转并放置在Magna spin中。除去上清液。珠粒用检测缓冲液洗涤两次以除去多余的玻连蛋白,随后重新悬浮在150微升含有1:500与FITC共轭的抗玻连蛋白 Ab的检测缓冲液中。该管放置在滚轴混匀仪中并在4℃下培养整夜。短暂旋转后,将管放置在Magna spin中,除去上清液。珠粒用检测缓冲液洗涤两次,接着用PBS洗涤。随后将珠粒重新悬浮在300微升PBS中,并通过流式细胞仪(BD FACSCalibur, Software- BDcell Quest Pro Version 6)进行分析。

[0387] 定量:使用BD FACSCalibur系统获取样品并用BD Cell quest pro Version 6进行分析。从软件中提取下列的中值:使用或不使用化合物的充分反应(整联蛋白+配体),对照物:不使用配体(LAP1/玻连蛋白),和媒介物对照物:使用DMSO的充分反应。空白 = 测试中值 - 对照物中值。抑制百分比 =  $100 - [(\text{空白测试中值}/\text{空白媒介物中值}) * 100]$ 。相对于充分反应计算结合的百分比。从100中减去该值以获得抑制百分比。所有绘制的值均为一式三份的平均值。对每个实验测定SD。用Graph Pad Prism测定IC<sub>50</sub>。

[0388] 通过参比抑制剂抑制整联蛋白-配体相互作用:通过使用参比化合物如西仑吉肽( $\alpha\text{V}\beta 3/\alpha\text{V}\beta 5$  - VN相互作用)和CWHM12( $\alpha\text{V}\beta 6/\alpha\text{V}\beta 8$  - LAP1相互作用)验证优化方案。如上优化充分反应(整联蛋白-配体相互作用)。取整联蛋白偶联珠粒用于该试验。

[0389] 取2微升10 nM/20 nM的配体并与8微升该化合物(即西仑吉肽或CWHM12,各自由10 mM储备液稀释)混合。在不存在该化合物的情况下整联蛋白与配体之间的反应(使用或不使用DMSO (0.08%))被认为是充分反应。在不存在化合物与配体的情况下使用DMSO (0.08%)的

反应被认为是空白反应。

[0390] 将样品在室温下在低温结合管中培养3小时。将该管放置在Magna spin中,弃去上清液。珠粒用检测缓冲液洗涤两次以除去过量的配体,随后重新悬浮在150微升含有一抗(1:500的Anti-VN-FITC或1:200的Anti-LAP1Ab)的检测缓冲液中。将管放置在滚轴混匀仪中并在4℃下培养整夜。短暂旋转后,将该管放置在Magna spin中,弃去上清液。在 $\alpha\text{V}\beta 3/\alpha\text{V}\beta 5$ -VN相互作用的情况下,珠粒用检测缓冲液洗涤两次,最后用PBS洗涤。该珠粒重新悬浮在300微升的PBS中,并通过流式细胞仪进行分析。在 $\alpha\text{V}\beta 6/\alpha\text{V}\beta 8$ -LAP1相互作用的情况下,珠粒使用检测缓冲液洗涤两次,并在室温下用150微升的二抗(1:500)处理两小时,用检测缓冲液和PBS洗涤两次,最终重新悬浮在300微升PBS中,并通过流式细胞仪进行分析。

[0391] 表3显示了本发明的化合物的整联蛋白抑制活性。

表3: 整联蛋白抑制检测结果

| 化合物#  | $\alpha\text{V}\beta 6$ IC <sub>50</sub> (nM) | $\alpha\text{V}\beta 8$ IC <sub>50</sub> (nM) | $\alpha\text{V}\beta 8/\alpha\text{V}\beta 6$ | $\alpha\text{V}\beta 3$ IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| A30s  | 9.57                                          | 17.56                                         | 1.83                                          |                                               |
| A1    | 8.30                                          | 13.20                                         | 1.59                                          |                                               |
| A4    | 5.69                                          | 21.35                                         | 3.75                                          | 1.4                                           |
| A2    | 11.64                                         | 78.14                                         | 6.71                                          | 9.0                                           |
| A3    | 18.16                                         | 79.31                                         | 4.37                                          | 0.57                                          |
| A5    | 9.97                                          | 63.90                                         | 6.41                                          | 65.7                                          |
| A6    | 8.25                                          | 24.02                                         | 2.91                                          | 190.1                                         |
| A7    | 11.63                                         | 80.63                                         | 6.93                                          |                                               |
| A23   | 14.80                                         | 150.70                                        | 10.18                                         | 4.3                                           |
| A24   | 17.51                                         | 35.37                                         | 2.02                                          |                                               |
| A28   | 16.88                                         | 34.39                                         | 2.04                                          |                                               |
| A15s  | 9.28                                          | 5.92                                          | 0.64                                          |                                               |
| A21   | 7.64                                          | 88.16                                         | 11.54                                         |                                               |
| A21-1 | NA                                            | NA                                            | NA                                            |                                               |
| A21-2 | 4.60                                          | 50.30                                         | 10.93                                         |                                               |

[0392] 实施例14. 使用鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)检测的抗血管生成活性

用浸渍有溶解在PBS中的所述浓度的测试化合物与50纳克VEGF的明胶海绵移植CAM表面。未经处理的CAM仅接受VEGF和PBS。误差条代表SEM, N=5, 通过与未处理组进行比较来计算处理组的P值(\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001)。

[0393] 测试物质制备: 将测试样品与标样溶解在PBS中并通过穿过注射器过滤器(0.22微米)来除菌。在无茵PBS中制备hVEGF(SIGMA) 50纳克/微升。

[0394] 移植: 将明胶海绵(Aboge1)切割成大约2 mm<sup>3</sup>小片并装载所需测试物质或PBS和VEGF。将移植物放在CAM上。

[0395] 蛋: 从孵卵处获得受精鸡蛋并用乙醇清洁和去除污染。用注射器取出1毫升白蛋白并培养8天。将移植物放在发育中的CAM上并进一步培养至第12天。在第12天, 将CAM用PBS中

的4%甲醛固定,切割并成像。

[0396] 成像:在装备有数码相机(佳能)的立体显微镜下,在恒定照明和放大倍数下对固定的CAM成像。

[0397] 图像分析:在MS PowerPoint上分析图像,保持图像大小恒定。在移植物周围划一个环并保持大小恒定。对于各测试组,统计跨越该环的血管数量。

[0398] 统计学分析:在MS Excel 2007上分析数据。

[0399] 实施例15. 在荷兰黑带兔中在局部眼部给药后在血浆、房水、玻璃体液和视网膜中的分布

在荷兰黑带兔中,在局部眼部给药后,测定化合物A1、A2和A3的血浆浓度和眼分布(房水、玻璃体液和视网膜)。以50微升/眼的体积在每只眼睛中给药测试化合物,浓度为1.0-2.5毫克/毫升(化合物A2为1.0毫克/毫升;化合物A1和A3为2.5毫克/毫升)。在预定时间点(对于化合物A1为1.0和8.0小时;对于化合物A2和A3为0.5和8小时)收集血浆和不同的眼组织样品。在给药后的各时间点从各眼睛收集房水、玻璃体液和视网膜。此外记录重量。通过LC-MS/MS测定化合物的血浆和眼部样品浓度。

[0400] 动物给药:在荷兰黑带兔中评价化合物A1、A2和A3的暴露。研究并非盲试。按照n=3/时间点对总计9只兔子给药各种化合物。兔子笼养,每笼一只。对动物不禁食,随意供应食物和水。

[0401] 按照13IA5 IACUC给药方案麻醉动物。在给药当天的时间零处,每只兔子接受经由局部眼部给药至双眼的推注剂量的测试制剂。在预定时间点收集血浆和眼部样品。在整个研究期间麻醉30分钟和1小时时间点的动物。8小时时间点的动物在给药后恢复并随后安乐死以便采样。

[0402] 在各时间点,收集大约0.5毫升血液并放入冷却的含有柠檬酸的肝素钠管中。血液样品在3,000 g的速度下离心5分钟以便尽可能快地获得血浆。将样品冷冻贮存在-80℃下直到分析。按照13IA5 IACUC方案将动物安乐死并立即摘除双眼。摘除后,各眼用PBS冲洗。收集来自各动物的双眼的眼样品并记录重量。所有样品立即在干冰上冷冻并贮存在-60至-80℃下用于分析。

[0403] 血浆和眼部样品的分析:开发了LC-MS/MS方法用于测定在兔血浆和眼样品中化合物A1、A2和A3的浓度。分析研究前标准曲线以确定该方法的定量的特异性、范围和下限。

[0404] 作为说明给出眼用制剂的以下实施例:

实施例16. 荷兰黑带兔中在激光诱导脉络膜新血管形成(CNV)模型中评价局部施用的测试化合物的安全性和功效

体重1.5至2.0千克的健康雄性动物用于这些研究。在给药前和安乐死时,以及更经常地在需要时,给动物称重。在CNV诱导前,对每只动物进行基线眼底摄影术和荧光素血管造影术。

[0405] 经肌内注射盐酸氯胺酮(20毫克/千克)和赛拉嗪(2毫克/千克)麻醉动物用于CNV诱导、眼底摄影术、荧光素血管造影术和玻璃体内(IVT)注射。在需要的情况下,将兔子维持在含异氟烷(约1-3%)的氧气中(大约1至2升/分钟)。在程序之前,将一滴局部盐酸丙美卡因麻醉剂(0.5%)滴入每只眼内。如果需要的话,在程序期间使用额外的局部眼部麻醉剂。

[0406] 通过激光光凝固处理诱导CNV。使用激光接触镜片和裂隙灯生物显微镜,将外部二

极管激光施加在视网膜上。在第1天,各动物的双眼经历使用以下激光设置的激光光凝固处理:

斑点数:12-15个斑点/眼

功率范围:50-200mW

斑点尺寸:20-100微米

时间:0.05-0.1秒。

[0407] 在激光处理后,将50微升的25微克/毫升VEGF溶液(1.25微克剂量)经玻璃体内注射到各眼中。在整个研究期间,每天进行总体的眼睛检查。

[0408] 在基线时进行临床眼科检查(裂隙灯生物显微镜检和间接眼底镜检)、眼底摄影术和荧光素血管造影术,然后每周进行检查直至诱导后6周。使用McDonald-Shadduck评分系统对检查进行评分。在检查期间,每周进行光学相干断层扫描OCT成像用于诊断性成像。

[0409] 在研究的最后一天,在临给药AM剂量之前和在给药后2小时进行血液采样。将血液样品在3,000 g的速度下离心5分钟以尽可能快地获得血浆。将样品冷冻贮存在-80℃下直到分析。研究结束时,按照13C232Q3 IACUC方案将动物安乐死并立即摘除双眼。摘除后,各眼用磷酸盐缓冲盐水冲洗。收集来自各动物的双眼的眼样品(房水、玻璃体液、视网膜和脉络膜)并记录重量。所有样品立即在干冰上冷冻并贮存在-60至-80℃下用于分析。

[0410] 实施例17. 诊断纤维化

纤维化是响应病毒或细菌感染、炎症、自身免疫性疾病、创伤、药物毒性等等造成的组织损伤的一种病理生理过程。在该过程中,表达过量的胶原,并在受影响组织的细胞外空间中形成纤维材料。由此,通常可以基于怀疑纤维化的器官的活组织检查中纤维组织的不同形貌来识别纤维化。检测纤维化的存在或纤维化的进展的其它方法包括计算机化轴向断层扫描(CAT或CT)、超声、磁共振成像(MRI)和监控一种或多种已知表示纤维化的血清标志物(例如各种类型的胶原)的水平。

[0411] 诊断纤维化的精确方式还根据发生纤维化过程的器官而不同。例如,活组织检查通常对诊断大多数器官的纤维化是有效的,而涉及光纤仪器的内窥镜检查(例如乙状结肠镜或结肠镜)是检查某些器官如肠的纤维化的较少创伤性的替代手段。

[0412] 检测纤维化的活组织检查

从给定的器官或组织获得活组织检查的标准程序是已知的。例如可以通过探查术获得样本,但是更通常通过将活组织检查针穿过皮肤插入器官或组织来获得。在进行该程序之前,该人接受局部麻醉。可以使用超声或CT扫描来定位要从中采取样本的异常区域。

[0413] 在获得器官或组织的活组织检查后,对样品进行检查并给出评分,以指示样品中纤维化的存在和水平。最常使用的评分系统包括METAVIR或改进的HAI (ISHAK)评分系统。Knodel1评分系统也可用于分析肝脏样品。评分中使用的标准是本领域技术人员确认且已知的。例如,METAVIR系统提供五个等级:F0表示不存在纤维化;F1表示门静脉纤维化,无隔膜;F2表示门静脉纤维化和一些隔膜;F3表示间静脉纤维化,无肝硬化;F4表示存在肝硬化。

[0414] 活组织检查不仅可用于诊断纤维化,其还可以通过使用本领域已知的方法监控纤维化进展来帮助医师评估本发明的纤维化治疗/预防方法的有效性。参见例如Poynard等人, *Lancet* 349:825, 1997。

[0415] 纤维化标志物

存在许多已知的血清标志物,其水平可以指示纤维化的存在和/或严重性。根据已知方法,血液检测测量标志物,例如透明质酸、层粘连蛋白、来自I、II和IV型胶原的粗纤维调节素(IV型胶原)前肽、赖氨酰氧化酶、脯氨酰羟化酶、赖氨酰羟化酶、PIIINP、PICP、胶原VI、腱生蛋白、胶原XIV、层粘连蛋白P1、TIMP-1、MMP-2、 $\alpha 2$ 巨球蛋白、触珠蛋白、 $\gamma$ 谷氨酰转肽酶、 $\gamma$ 球蛋白、总胆红素、载脂蛋白A1等等由此可用于诊断纤维化和监控纤维化进展。附加标志物,如核酸标志物,可用于检测和/或监控纤维化。例如,Wnt-4最近在实验室试验中认为是在肾纤维化中发挥重要作用的基因,其中在肾脏中在纤维组织中,其mRNA表达显著提高(参见例如Surendran等人, *Pediatr.* 140:119-24, 2002)。这种类型的标志物的基因表达的定量检测可用于纤维化的诊断和监控。

[0416] 实施例18. 博来霉素诱导小鼠肺纤维化模型

将95只雄性C57BL/6小鼠随机预先分配到一个15只动物的组和八个各10只动物的组中。在第0天和博来霉素诱导之前至少一小时,向动物给药第一剂量媒介物或测试制品(即本公开的化合物)。在给药后至少1小时,将所有小鼠用异氟烷麻醉,并以大约60°仰卧放置在桌子上。将小直径套管插入气管,以40微升体积将生理盐水或博来霉素缓慢注入肺内。

[0417] 第1组用作未经治疗的对照组,在第0天仅接受生理盐水(无博来霉素)。第2-9组在第0天接受2.25 U/千克博来霉素。随后将动物释放到恢复笼中并使其醒来。从第0天到第21天,经由口服灌胃(P0)每天给药一次或两次治疗。媒介物处理的动物(第2组)接受0.4%的甲基纤维素。其余动物接受100毫克/千克的吡非尼酮(第3组),100毫克/千克(第4组)、30毫克/千克(第5组)或10毫克/千克(第6组)的化合物A15s,或100毫克/千克(第7组)、30毫克/千克(第8组)或10毫克/千克(第9组)的化合物A21。

[0418] 所有动物被称重并且每天评估呼吸窘迫(定义为呼吸频率的增加和/或明显的呼吸努力)。严重呼吸窘迫的动物或失去其总起始体重超过30%的动物在观察后2小时内安乐死。

[0419] 在第21天,在牺牲前,用IP注射氯胺酮/赛拉嗪(100毫克/千克,10毫克/千克)将小鼠麻醉。一旦确定动物无反应,从下巴下方1厘米处开始进行浅2厘米垂直切口。将气管分离并在气管环之间进行横切大致穿过气管的一半。气管切开术通过以下方法进行:经手术缝合线固定到气管的切口插入18号聚乙烯插管。在插管后,插管的适配器端连接到flexiVent机械呼吸机。动物以10毫升/千克潮气量( $V_T$ )、每分钟150次呼吸和3厘米 $H_2O$ 呼气末正压(PEEP)通气。在2分钟适应期后,将肺容积标准化为1,6秒深度充气至30 cm  $H_2O$ 的压力,接着进行2次压力-体积测量,直至40毫升/千克。然后通过以3、6、9和12 cm  $H_2O$  PEEP对气道开口施加3秒的伪随机频率振荡,对每只动物进行呼吸总阻抗的测量。如果在此过程中的任何时间,动物变得敏感,如通过对刺激或自发呼吸努力的反应所证实的,动物接受补充剂量的50毫克/千克氯胺酮。

[0420] 与媒介物对照组相比,化合物A15s和A21在所有受试剂量下均逆转了博来霉素诱导的肺僵硬。化合物A15s的中高剂量组产生博来霉素诱导肺僵硬的显著逆转,两组均优于以100毫克/千克BID提供的阳性对照物吡非尼酮。化合物A15s的中等剂量组与生理盐水处理的动物组(即未用博来霉素治疗的动物)无法区分。与以100毫克/千克BID提供的阳性对照物吡非尼酮相比,化合物A21的中高剂量组也产生了类似的(如果不是更好)的博来霉素诱导肺僵硬的逆转。

[0421] 等同方案

本领域技术人员将认可或能够仅使用常规实验确定本文所述的具体的实施方案和方法的许多等同方案。这样的等同方案旨在包括在本发明的范围之内。

[0422] 本文引用的所有专利、专利申请和参考文献均经此引用明确地并入本文。

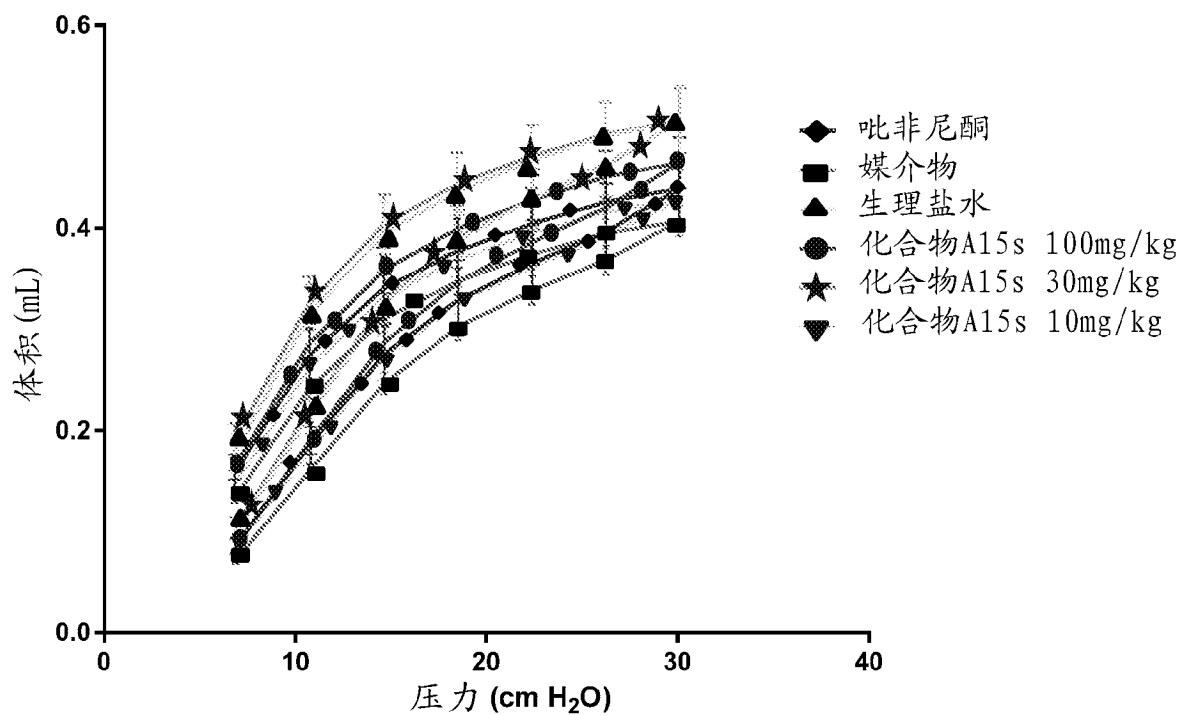


图 1

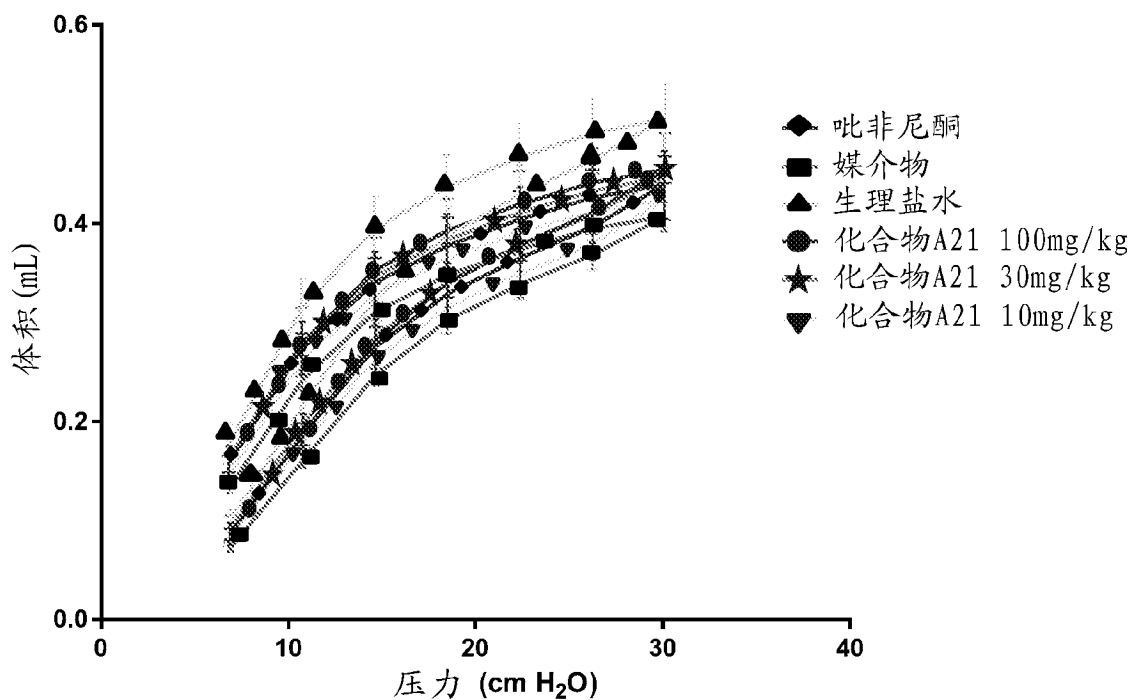


图 2