

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01817511.2

[51] Int. Cl.

C07D 239/96 (2006.01)

C07D 239/94 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 239/78 (2006.01)

C07D 253/08 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 7 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1325480C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 285/16 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.8.15 [21] 申请号 01817511.2

[30] 优先权

[32] 2000. 8.18 [33] JP [31] 248728/00

[32] 2001. 5.17 [33] JP [31] 147451/01

[86] 国际申请 PCT/JP2001/007039 2001.8.15

[87] 国际公布 WO2002/016329 日 2002.2.28

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.17

[73] 专利权人 味之素株式会社

地址 日本东京都中央区京桥一丁目
15 - 1

[72] 发明人 牧野真吾 奥住龙哉 吉村敏彦
佐竹裕子 铃木伸育 井泽裕之
鹭和之 千叶明 中西英二
村田正弘 辻尚志

权利要求书 11 页 说明书 89 页

审查员 田 芳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

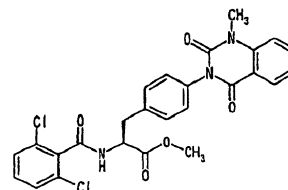
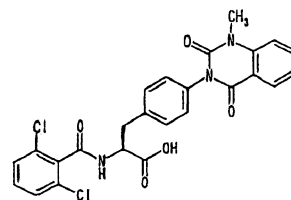
代理人 钟守期 孟凡宏

[54] 发明名称

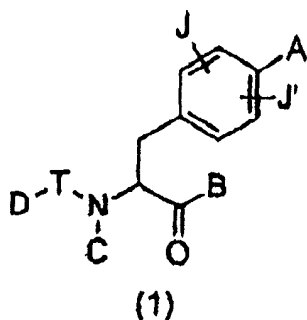
苯基丙氨酸衍生物

[57] 摘要

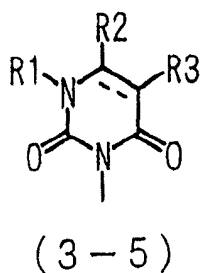
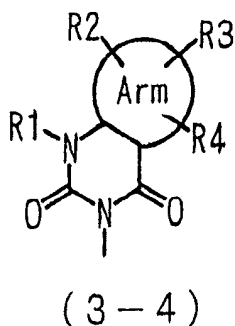
下述的苯基丙氨酸衍生物或类似物显示出 $\alpha 4$ 整合蛋白抑制活性, 被用做治疗与 $\alpha 4$ 整合蛋白有关的各种疾病的药物。



1. 下式 (1) 所示苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐,



A 表示下式 (3-4) 或 (3-5):



式中 Arm 表示苯环、吡啶环、吡唑环、环己烷环、吡嗪环, 式 (3-5) 中的实线和点线的复合线表示单键或双键,

这里, R1、R2、R3、R4 可以分别相同或不同, 表示
氢原子,

卤原子,

羟基,

C₁-C₆ 烷基,

卤原子、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基、羟基、卤代 C₁-C₆ 烷基、或卤代 C₁-C₆ 烷氧基取代的 C₁-C₆ 烷基,

C₂-C₆ 链烯基,

卤原子、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基、羟基、卤代 C₁-C₆ 烷基、或卤代 C₁-C₆ 烷氧基取代的 C₂-C₆ 链烯基,

C₂-C₆ 炔基,

卤原子、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、羟基、卤代 C_1-C_6 烷基、或卤代 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_2-C_6 炔基、

环中也可含有杂原子的 C_3-C_8 环状烷基、

苯基或萘基、

吡啶基、

呋喃基、

噻嗯基、

C_1-C_6 烷氧基、

C_1-C_6 烷基硫基、

环中也可含有杂原子的 C_3-C_8 环状烷基取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷基硫基、

苯基或萘基取代的 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷基硫基、

吡啶基、呋喃基或噻嗯基取代的 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷基硫基、

环中也可含有杂原子的 C_3-C_8 环状烷氧基、苯基或萘基氧基、

吡啶基氧基、

呋喃基氧基、

噻嗯基氧基、

羟基 C_1-C_6 烷基、

羟基 C_2-C_6 链烯基、

羟基 C_1-C_6 烷氧基、

卤代 C_1-C_6 烷基、

卤代 C_1-C_6 烷氧基、

卤代 C_1-C_6 烷基硫基、

卤代 C_2-C_6 链烯基、

硝基、

氰基、

C_1-C_6 烷基取代的或无取代氨基、

羧基、

C_1-C_6 烷氧基羰基、

C_1-C_6 烷基取代或无取代的氨基甲酰基、

C_1-C_6 烷酰基、

苯甲酰基或萘酰基、

C_1-C_6 烷基磺酰基,

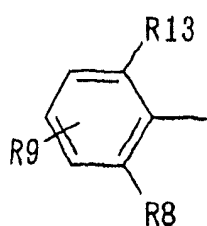
C_1-C_6 烷基取代或无取代氨基磺酰基,

铵基中的任一种;

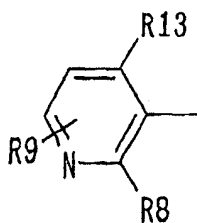
B 表示羟基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基氨基中的任一种;

C 表示氢原子, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 链烯基, C_2-C_6 炔基, 环中也可含有杂原子的 C_3-C_8 环状烷基取代的 C_1-C_6 烷基, 苯基或萘基取代的 C_1-C_6 烷基, 吡啶基、呋喃基或噻吩基取代的 C_1-C_6 烷基中的任一种;

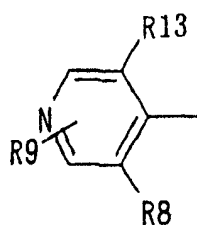
D 用下式 (4-1)、(4-2)、(4-3) 或 (4-4) 表示:



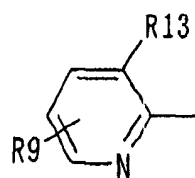
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

式中, R13 表示卤原子或甲基, R8 表示卤原子、甲基、三氟甲基、甲氧基、氢原子, R9 表示氢原子、卤原子、羟基、 C_1-C_6 烷基、环中可含有杂原子的碳数为 3-8 的环状烷基, 用环中可含有杂原子的碳数为 3-8 的环状烷基取代的 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、卤代 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷硫基、硝基、氰基、氨基、用 C_1-C_6 烷基取代的氨基、三 C_1-C_6 烷基铵基、甲烷磺酰氨基、四唑基,

或者, C 和 D 结合成环, 该环不含有或含有 1 或 2 个氧原子、氮原子、硫原子,

T 表示原子间键、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $N(H)-C(=O)$ 、 $N(H)-C(=S)$ 中的任一种,

J 和 J' 可以分别相同或不同, 表示氢原子、卤原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基氧基、硝基中的任一种。

2. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐, 其中, R1、R2、R3、R4 分别可以相同或不同, 表示

氢原子,

卤原子,

羟基,

C_1-C_6 烷基,

用卤原子、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、羟基、卤代 C_1-C_6 烷基、或
卤代 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基,

C_2-C_6 链烯基,

用卤原子、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、羟基、卤代 C_1-C_6 烷基、或
卤代 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_2-C_6 链烯基,

C_2-C_6 炔基,

用卤原子、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、羟基、卤代 C_1-C_6 烷基、或
卤代 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_2-C_6 炔基,

环中还可含有杂原子的 C_3-C_8 环状烷基,

苯基或萘基,

吡啶基,

呋喃基,

噻嗯基,

C_1-C_6 烷氧基,

C_1-C_6 烷硫基,

用环中还可含有杂原子的 C_3-C_8 环状烷基取代的 C_1-C_6 烷氧基和
 C_1-C_6 烷硫基,

用苯基或萘基取代的 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷硫基,

用吡啶基、呋喃基或噻嗯基取代的 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷硫基,

环中还可含有杂原子的 C_3-C_8 环状烷氧基,

苯基或萘基氧基,

吡啶基氧基,

呋喃基氧基,

噻嗯基氧基,

羟基 C_1-C_6 烷基,

羟基 C_2-C_6 链烯基,

羟基 C_1-C_6 烷氧基,

卤代 C_1-C_6 烷基,

卤代 C_1-C_6 烷氧基,

卤代 C_1-C_6 烷硫基,

卤代 C_2-C_6 链烯基,

硝基,

氰基,

C_1-C_6 烷基取代或无取代氨基,

羧基,

C_1-C_6 烷氧羰基,

C_1-C_6 烷基取代或无取代的氨基甲酰基,

C_1-C_6 烷酰基,

苯甲酰基或萘酰基,

C_1-C_6 烷基磺酰基,

C_1-C_6 烷基取代或无取代的氨磺酰基中的任一种。

3. 根据权利要求 2 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐, 通式 (1) 中,

B 为羟基或 C_1-C_6 烷氧基,

C 为氢原子或 C_1-C_6 烷基,

J 和 J' 分别为氢原子。

4. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐, 通式 (1) 中,

A 用式 (3-4) 表示,

Arm 为苯环、吡啶环、吡唑环、环己烷环,

R1 为 C_1-C_6 烷基,

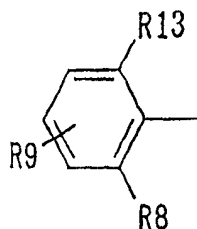
R2、R3、R4 可以分别相同或不同, 为氢原子、卤原子、羟基、 C_1-C_6 烷基、环中可含有杂原子的 C_3-C_8 环状烷基、用环中可含有杂原子的 C_3-C_8 环状烷基取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、卤代 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷硫基、硝基、氰基、氨基、用 C_1-C_6 烷基取代的氨基、三 C_1-C_6 烷基铵基中的任一种表示的基团。

5. 根据权利要求 4 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐, 通式 (1) 中, D 用式 (4-1) 表示, 式 (4-1) 中, R13、R8 表示氯原子、R9 表示氢原子、卤原子、羟基、 C_1-C_6 烷基、环中可含有杂原子的 C_3-C_8 环状烷基, C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、卤代 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷硫基、硝基、氰基、氨基、用 C_1-C_6 烷基取代的氨基、三 C_1-C_6 烷基铵基。

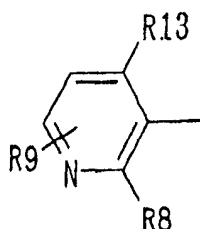
6. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐, 其中, C

表示氢原子，T表示C(=O)。

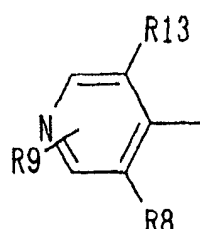
7. 根据权利要求1的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐，其中，D用下式(4-1)、(4-2)、(4-3)或(4-4)表示，



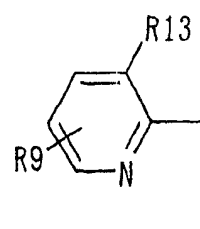
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

式中，R13表示卤原子或甲基，R8表示卤原子、甲基、三氟甲基、甲氧基、氢原子，R9表示氢原子、卤原子、羟基、C₁-C₆烷基、环中可含有杂原子的C3-C8环状烷基，环中可含有杂原子的C3-C8环状烷基取代的C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷硫基、卤代C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷硫基、硝基、氰基、氨基、用C₁-C₆烷基取代的氨基、三C₁-C₆烷基铵基、甲烷磺酰氨基、四唑基，

B为羟基或C₁-C₆烷氧基，

C为氢原子，

J和J'分别为氢原子，

T为C(=O)。

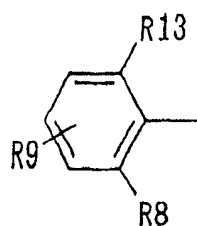
8. 根据权利要求7的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐，通式(1)中，A用式(3-4)表示，

Arm为苯环、吡啶环、吡唑环、环己烷环，

R1为C₁-C₆烷基，

R2、R3、R4可以分别相同或不同，表示氢原子、卤原子、羟基、C₁-C₆烷基、环中可含有杂原子的C3-C8环状烷基，环中可含有杂原子的C3-C8环状烷基取代的C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷硫基、卤代C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷硫基、硝基、氰基、氨基、用C₁-C₆烷基取代的氨基、三C₁-C₆烷基铵基中的任一种表示的基团，

D用下式(4-1)表示，



(4-1)

式中, R13、R8 表示氟原子、R9 表示氢原子、卤原子、羟基、C₁-C₆ 烷基、环中可含有杂原子的 C3-C8 环状烷基, C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、卤代 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷硫基、硝基、氰基、氨基、用 C₁-C₆ 烷基取代的氨基、三 C₁-C₆ 烷基铵基,

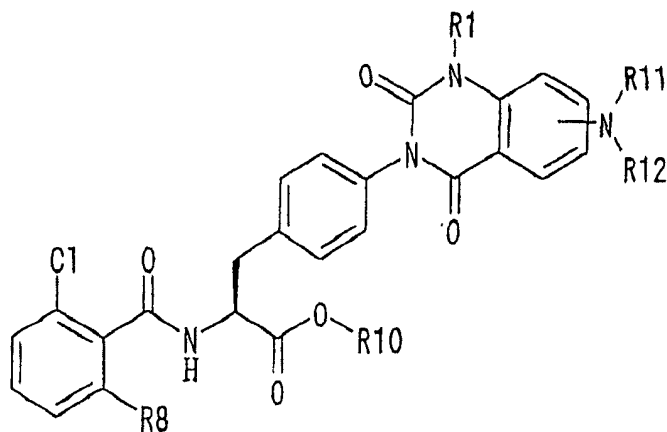
B 为羟基或 C₁-C₆ 烷氧基,

C 为氢原子,

J 和 J' 分别为氢原子,

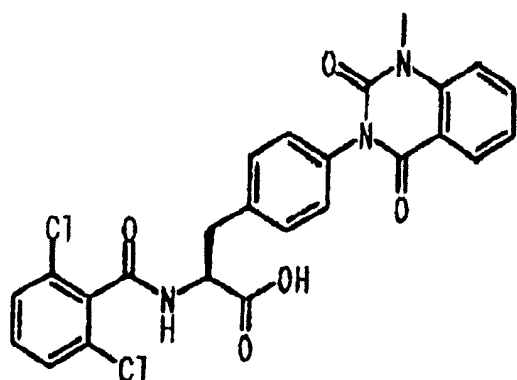
T 为 C(=O)。

9. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐, 其用下式表示,

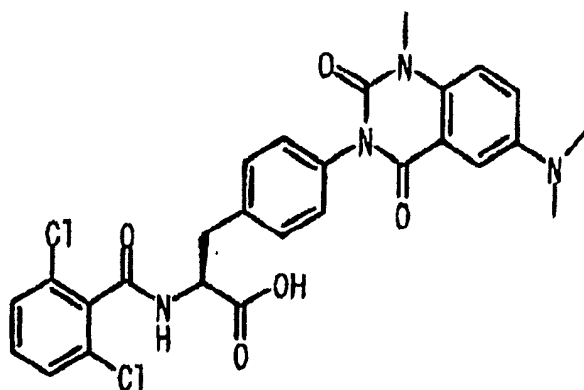


式中, R1 表示甲基或乙基, R8 表示卤原子或甲基, R10 表示氢原子或 C₁-C₆ 烷基, R11, R12 可以分别相同或不同, 表示氢原子、甲基、乙基或丙基, 或者, R11、R12 可以结合成环, 此时 R11-R12 表示三甲撑基、四甲撑基或五甲撑基。

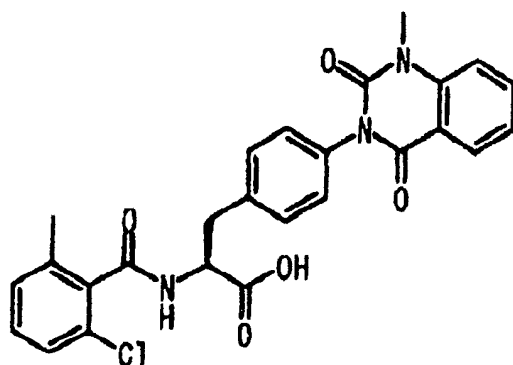
10. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐, 其用下式表示,



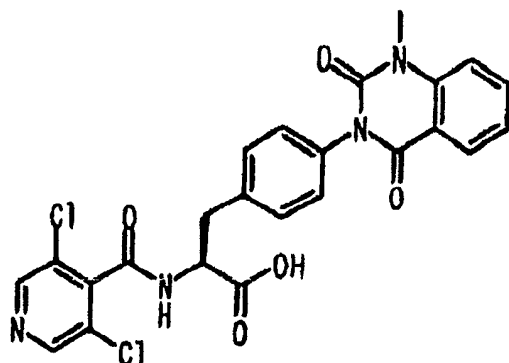
11. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐，其用下式表示，



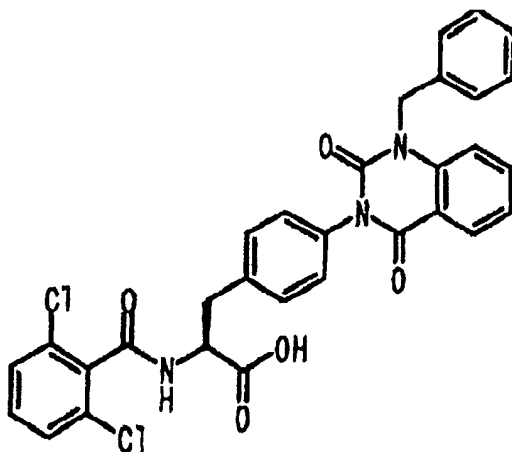
12. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐，其用下式表示，



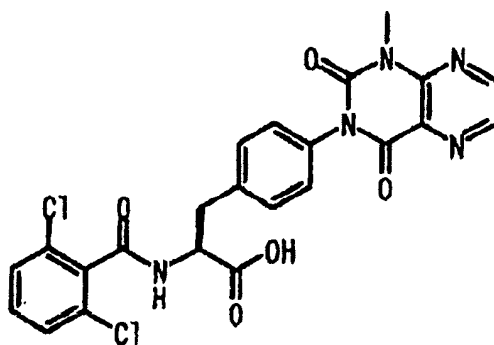
13. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐，其用下式表示，



14. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐，其用下式表示，

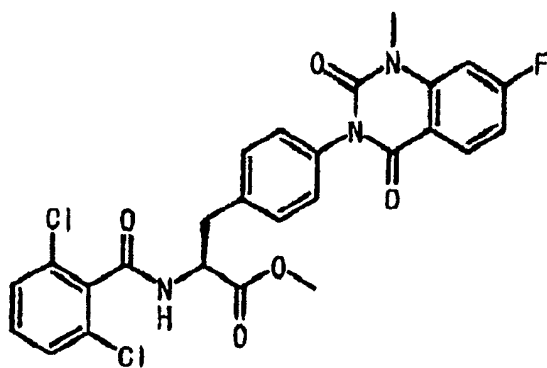


15. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐，其用下式表示，

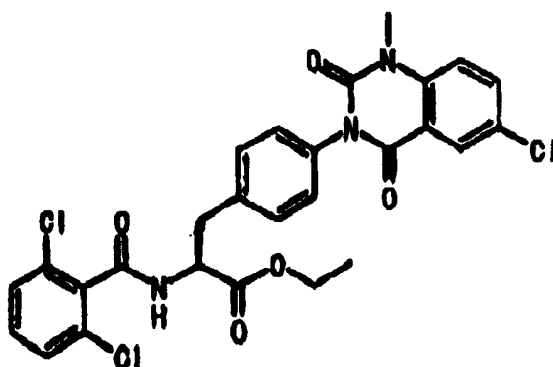


16. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐，其用下式表

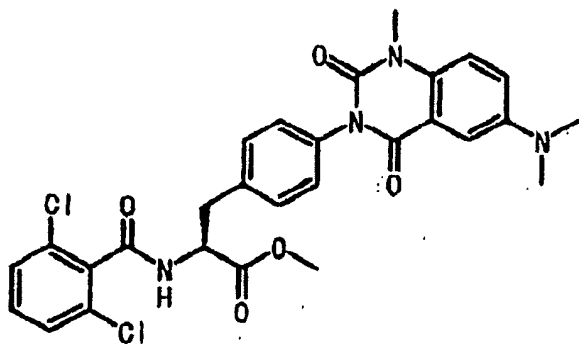
示，



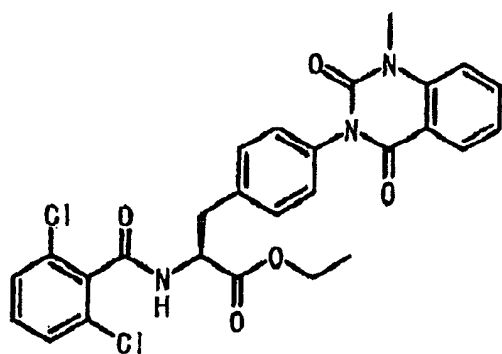
17. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐，其用下式表示，



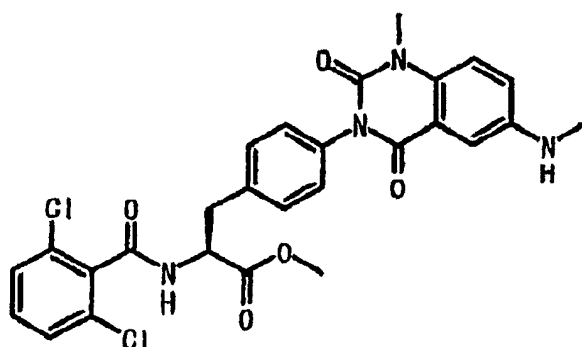
18. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐，其用下式表示，



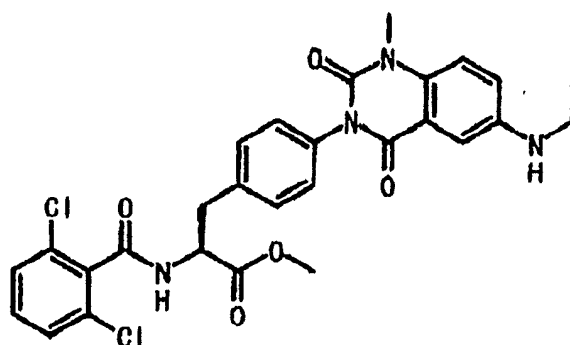
19. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐，其用下式表示，



20. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐，其用下式表示，



21. 根据权利要求 1 的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐，其用下式表示，



22. 医药组合物，其中含有权利要求 1~21 中任一的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐。

苯基丙氨酸衍生物

发明背景

本发明涉及新型苯基丙氨酸衍生物和作为医药品的苯基丙氨酸衍生物的使用。还涉及用于作为治疗或预防 $\alpha 4$ 整合蛋白依赖性的粘着过程参与病态的炎症疾病的药物的化合物。此外，在风湿性关节炎、炎性肠病、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、斯耶格伦式综合征、哮喘、干癣、变应性、糖尿病、心血管疾病、动脉硬化症、再狭窄、肿瘤增殖、肿瘤转移、移植排斥等时，存在 $\alpha 4$ 整合蛋白的参与，本发明化合物对此 $\alpha 4$ 整合蛋白有抑制作用，由此还涉及用作上述疾病的治疗药或预防药的化合物。

通常认为，在炎症反应中，组织遭受微生物的进入或遭受损伤时，白血球对微生物的排除和损伤组织的修复起到很重要的作用。另外通常还认为，此时通常在血液中循环的白血球穿过血管壁，重新向受到伤害的组织中补充是非常必要的。人们已经明确，白血球从血管内向组织中的浸润是由在白血球上发现的一群杂二聚体蛋白质整合蛋白分子承担的。整合蛋白分子根据其所使用的 β 链而被分类为至少八个亚科($\beta 1 \sim \beta 8$ 亚科)，其代表物已知的有，主要对细胞组分向胶原蛋白、纤维结合蛋白等细胞外基质的粘着起作用的 $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 亚科、对免疫系的细胞-细胞间粘着起作用的 $\beta 2$ 亚科以及主要参与白血球向粘膜系组织的浸润的 $\beta 7$ 亚科(shimizu et al. Adv. Immunol. 72: 325-380, 1999)。作为前述 $\alpha 4$ 整合蛋白，其中已知的有，属于 $\beta 1$ 亚科、由 $\alpha 4 \beta 1$ 链组成的VLA-4(very late antigen-4)分子和属于 $\beta 7$ 亚科、由 $\alpha 4 \beta 7$ 链组成的LPAM-1(lymphocyte Peyer's patch HEV adhesion molecule-1)分子两种。在血中循环的很多白血球通常对血管内皮细胞的粘着亲和性低，不能向血管外移动。但是，以T细胞、B细胞为中心的淋巴细胞，在生理条件下从血流中通过血管壁向淋巴组织移动后，经过淋巴管再次返回到血流中，也就是通过所谓的淋巴细胞导归(ホーミング)现象向血管外移动。已知LPAM-1分子参与向淋巴集结等肠管淋巴组织的淋巴细胞导归(Butcher et al. Adv. Immunol. 72: 209-253, 1999)。另外，在炎症时由炎症组织

释放细胞因子、血管内皮细胞通过化学激活而活化，引发参与白血球向血管内皮细胞粘着的一群细胞表面抗原（粘着分子）的表达，通过这些粘着分子，很多白血球向血管外浸润，到达炎症组织。

已知的作为这些与通过白血球粘着而浸润有关的血管内皮细胞上的细胞表面抗原有，主要参与中性白细胞的粘着的粘着分子 E-选择蛋白，主要参与淋巴细胞的粘着的 ICAM-1、VCAM-1，主要参与在淋巴集结等肠管淋巴组织中的淋巴细胞的粘着的 MAdCAM-1 等 (shimizu et al. Adv. Immunol. 72: 325-380, 1999)。有报告指出，这些粘着分子中，VCAM-1 为 VLA-4 和 LPAM-1 的共同配体，MAdCAM-1 为 LPAM-1 的配体。作为 VLA-4 和 LPAM-1 的共同配体，同样已知的还有作为细胞外基质的纤维结合蛋白 (shimizu et al. Adv. Immunol. 72: 325-380, 1999)。VLA-4 所属的 $\beta 1$ 整合蛋白亚科由使用纤维结合蛋白、胶原蛋白、昆布氨酸等细胞外基质作为配体的至少六个整合蛋白 (VLA-1 ~ VLA-6) 组成。VLA-5，以 $\beta 3$ 亚科、 $\beta 5$ 亚科等细胞外基质为配体的很多整合蛋白，可识别存在于纤维结合蛋白、玻璃粘连蛋白、テネイシン以及骨桥蛋白中的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD) 序列，与此相对，在 VLA-4 和纤维结合蛋白的结合中，此 RGD 序列未参与，而是由以亮氨酸-天冬氨酸-缬氨酸 (LDV) 序列为核心序列的 CS1 肽部分参与 (Pulido et al. J. Biol. Chem. 266: 10241 - 10245, 1991)。Clements 等发现，在 VCAM-1 和 MAdCAM-1 的氨基酸序列中有与 LDV 类似的序列。明确指出，改变了 VCAM-1 和 MAdCAM-1 分子的此 CS-1 类似序列的一部分的变异体不能与 VLA-4 和 LPAM-1 结合 (Clements et al. J. Cell Sci. 107: 2127-2135, 1994, Vonderheide et al. J. Cell Biol. 125: 215-222, 1994, Renz et al. J. Cell Biol. 125: 1395-1406, 1994, Kilger et al. Int. Immunol. 9: 219-226, 1997.)、证明了此 CS-1 类似序列对 VLA-4/LPAM-1 与 VCAM-1/MAdCAM-1 的结合很重要。

此外，有报告指出，具有 CS-1 类似结构的同一环肽 (cyclic peptide) 阻碍 VLA-4 和 LPAM-1 与 VCAM-1，MAdCAM-1 以及 CS-1 肽的结合 (Vanderslice et al. J. Immunol. 158: 1710-1718, 1997)。以上事实表明，通过使用适宜的 $\alpha 4$ 整合蛋白抑制剂 (本文中的 $\alpha 4$ 整合蛋白抑制剂是指，抑制 $\alpha 4 \beta 1$ 和/或 $\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白的物质)，可

以阻断 $\alpha 4$ 整合蛋白与 VCAM-1, MAdCAM-1 以及纤维结合蛋白的全部相互作用。

目前已知, VCAM-1 在血管内皮细胞的表达是通过 LPS、TNF- α 、IL-1 等引发炎症的物质诱导的, 而且, 发炎时, 白血球从血流向炎症组织的浸润是使用此 VLA-4/VCAM-1 粘着结构进行的 (Elices, Cell 60: 577-584, 1990, Osborn et al. Cell 59: 1203-1211, 1989, Issekutz et al. J. Exp. Med. 183: 2175-2184, 1996.)。在活化淋巴细胞、单核细胞、嗜曙红白血球、肥大细胞、嗜中性粒细胞细胞表面上发现了 VLA-4, 所以 VLA-4/VCAM-1 粘着结构对这些细胞向炎症组织的浸润起到很重要的作用。此外, 也有报告指出, 在包括黑瘤细胞在内的很多肉瘤细胞上也发现了 VLA-4, 从而表明 VLA-4/VCAM-1 的粘着结构参与了这些肿瘤的转移。人们还对在各种病理组织中 VCAM-1 的表达进行研究, 发现此 VLA-4/VCAM-1 的粘着结构还参与各种病理学过程。也就是说, 除了被活化的血管内皮细胞外, VCAM-1 还在风湿性滑膜 (van Dinther - Janssen, J. Immunol. 147: 4207-4210, 1991, Morales-Ducret et al. J. Immunol. 149: 1424-1431, 1992.)、哮喘 (ten Hacken et al. Clin. Exp. Allergy 12: 1518-1525, 1998.) 以及变应性疾病中的肺和气道上皮 (Randolph et al. J. Clin. Invest. 104: 1021-1029, 1999)、全身性红斑狼疮 (Takeuchi et al. J. Clin. Invest. 92: 3008-3016, 1993), 斯耶格伦氏综合征 (Edwards et al. Ann. Rheum. Dis. 52: 806-811, 1993.)、多发性硬化症 (Steffen et al. Am. J. Pathol. 145: 189-201, 1994.) 干癣 (Groves et al. J. Am. Acad. Dermatol. 29: 67-72, 1993.) 等自免疫疾病中的炎症组织、动脉硬化斑 (O'Brien et al. J. Clin. Invest. 92: 945-951, 1993.)、克隆氏病和溃疡性结肠炎等炎性肠病中的肠组织 (Koizumi et al. Gastroenterol. 103: 840-847, 1992 and Nakamura et al. J. Lab. Invest. 69: 77-85, 1993.)、糖尿病中的胰岛炎组织 (Martin et al. J. Autoimmun. 9: 637-643, 1996)、心脏和肾脏移植排斥中的移植物 (Herskowitz et al. Am. J. Pathol. 145: 1082-1094, 1994 and Hill et al. Kidney Int. 47: 1383-1391, 1995.) 等中出现增强, 在这些病态中也有 VLA-4/VCAM-1 的粘着结构的参与。

实际上,在这些炎症疾病的动物模型中,也有很多报告指出将 VLA-4 或 VCAM-1 的抗体向生物体内给药对改善病态很有效。具体地, Yednock 等和 Baron 等指出,在属于多发性硬化症模型的实验的自身免疫性脑脊髓炎模型中,将 $\alpha 4$ 整合蛋白的抗体向生物体内给药可起到抑制发病率或抑制脑脊髓炎的效果 (Yednock et al. *Nature* 356:63-66, 1992, Baron et al. *J. Exp. Med.* 177:57-68, 1993.)。Zeider 等指出,在属于风湿模型的小鼠胶原关节炎中,将 $\alpha 4$ 整合蛋白的抗体向生物体内给药可抑制发病率 (Zeidler et al. *Autoimmunity* 21:245-252, 1995.)。此外, Abraham 等和 Sagara 等报道了在哮喘模型中 $\alpha 4$ 整合蛋白抗体的治疗效果 (Abraham et al. *J. Clin. Invest.* 93:776-787, 1994 and Sagara et al. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 112:287-294, 1997)、Podolsky 等报道了炎性肠病模型中 $\alpha 4$ 整合蛋白抗体的治疗效果 (Podolsky et al. *J. Clin. Invest.* 92:372-380, 1993), Banron 等报道了在胰岛素依赖型糖尿病模型中 $\alpha 4$ 整合蛋白抗体和 VCAM-1 抗体的效果 (Baron et al. *J. Clin. Invest.* 93:1700-1708, 1994)。此外,在动脉硬化中的血管形成手术后的再狭窄,可以通过给药 $\alpha 4$ 整合蛋白抗体而得到抑制,也可使用巴布恩 (バブーン) 模型 (Lumsden et al. *J. Vasc. Surg.* 26:87-93, 1997.)。同样还有报道指出, $\alpha 4$ 整合蛋白抗体或 VCAM 抗体对抑制移植物排斥和抑制癌转移很有效 (Isobe et al. *J. Immunol.* 153:5810-5818, 1994 and Okahara et al. *Cancer Res.* 54:3233-3236, 1994.)。

作为 LPAM-1 配体的 MAdCAM-1 与 VCAM-1 不同,其常规在肠管粘膜、肠间膜淋巴节、淋巴集结、脾脏中的高内皮细静脉 (High endothelial venule; HEV) 上发现,如前所述其参与粘膜细淋巴细胞的导归。已知, LPAM-1/MAdCAM-1 粘着结构除了在淋巴细胞导归中的生理作用外,还参与几个病理过程。Briskin 等报道了克隆氏病和溃疡性结肠炎等炎性肠病的肠管炎症部位的 MAdCAM-1 表达增强 (Briskin et al. *Am. J. Pathol.* 151:97-110, 1997.)。此外, Hanninen 等报道,在属于胰岛素依赖性糖尿病模型的 NOD 小鼠的胰岛炎组织中观察到表达诱导 (Hanninen et al. *J. Immunol.* 160:6018-6025, 1998)。通过将抗 MAdCAM 抗体或抗 $\beta 7$ 整合蛋白抗体向生物体内给药,确认了在这些病态中, LPAM-1/MAdCAM-1 粘着结构

参与了病态的进展,可改善炎性肠病的小鼠模型(Picarella et al. J. Immunol. 158:2099-2106,1997.)和前述的 NOD 小鼠模型的病态(Hanninen et al. J. Immunol. 160:6018-6025,1998 and Yang et al. Diabetes 46:1542-1547,1997)。

由以上事实可知,使用适当的对抗剂阻断 VLA-4/VCAM-1, LPAM-1/VCAM-1, LPAM-1/MAdCAM-1 粘着结构,很可能对治疗前述的慢性炎症性疾病有效。前述的作为 VLA-4 对抗剂的抗 VLA-4 抗体的使用,在 W093/13798, W093/15764, W094/16094 以及 W095/19790 中有记载。此外,作为 VLA-4 对抗剂的肽化合物在 W094/15958、W095/15973、W096/00581 以及 W096/06108 中有记载,作为 VLA-4 对抗剂的氨基酸衍生物在 W099/10312、W099/10313、W099/36393、W099/37618 以及 W099/43642 中有记载。但是由于经口吸收性不佳、长期使用中的免疫原性等,目前还没有在实际治疗中使用。

发明内容

本发明旨在提供具有 $\alpha 4$ 整合蛋白抑制作用的新型化合物。

本发明还旨在提供具有 $\alpha 4$ 整合蛋白抑制作用、可经口给药的化合物。

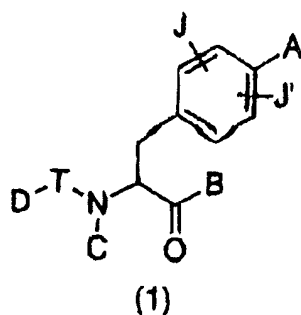
本发明还旨在提供 $\alpha 4$ 整合蛋白抑制剂。

本发明还旨在提供含有上述新型化合物的医药组合物。

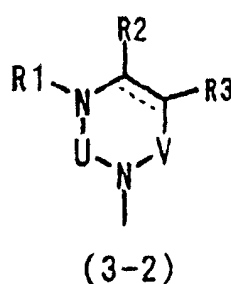
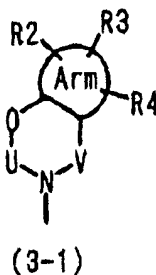
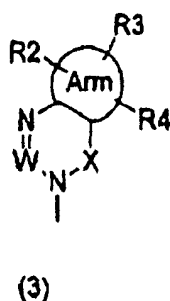
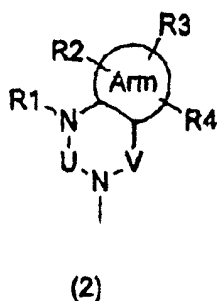
本发明还旨在提供以下任一种病的治疗剂或预防剂,此病态为 $\alpha 4$ 整合蛋白依赖性的粘着过程参与病态的炎症性疾病、风湿性关节炎、炎症性肠病、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、哮喘、干癣、变应性、糖尿病、心血管疾病、动脉硬化症、再狭窄、肿瘤增殖、肿瘤转移、移植排斥。

本发明者为了解决上述课题,合成了多种苯基丙氨酸,研究了 $\alpha 4$ 整合蛋白抑制活性,结果发现,某种特定的新型苯基丙氨酸衍生物具有优异的 $\alpha 4$ 整合蛋白抑制活性,从而完成了本发明。

也就是说,本发明提供下式(1)所示的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐,



[A 表示下式 (2)、(3)、(3-1) 或 (3-2) 所示的基团中的一个,



(式中 Arm 表示含有 0、1、2、3 或 4 个选自氧原子、硫原子或氮原子的杂原子的环状烷基或芳香环。式 (3-2) 中的实线和点线的复合线表示单键或双键。此外, U、V、X 表示 C(=O)、S(=O)₂、C(-R5)(-R6)、C(=C(R5)(R6))、C(=S)、S(=O)、P(=O)(-OH)、P(-H)(=O) 中的任一个, W 表示 C(-R7)、氮原子中的任一个,

这里, R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7 可以分别相同或不同, 表示氢原子、卤原子、羟基、低级烷基、取代低级烷基、低级链烯基、取代低级链烯基、低级炔基、取代低级炔基、环状烷基、(环中也可含有杂原子)、芳基、杂芳基、用环状烷基(环中也可含有杂原子)取代的低级烷基、用芳基取代的低级烷基、用杂芳基取代的低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、用环状烷基(环中也可含有杂原子)取代的低级烷氧基和低级烷硫基、用芳基取代的低级烷氧基和低级烷硫基、用杂芳基取代的低级烷氧基和低级烷硫基、环状烷(环中也可含有杂原子)氧基、芳氧基、杂芳氧基、羟基低级烷基、羟基低级链烯基、羟基低级烷氧基、卤代低级烷基、卤代低级烷氧基、卤代低级烷硫基、卤代低级链烯基、硝基、氰基、取代或无取代氨基、羧基、低

级烷氧基羰基、取代或无取代的氨基甲酰基、低级烷酰基、芳酰基、低级烷基磺酰基、取代或无取代氨基磺酰基、铵基中的任一种，此外，R5 和 R6 还可结合成环，根据情况环中还可以含有 1 或 2 个氧原子、氮原子、硫原子；

B 表示羟基、低级烷氧基、羟基氨基中的任一种；

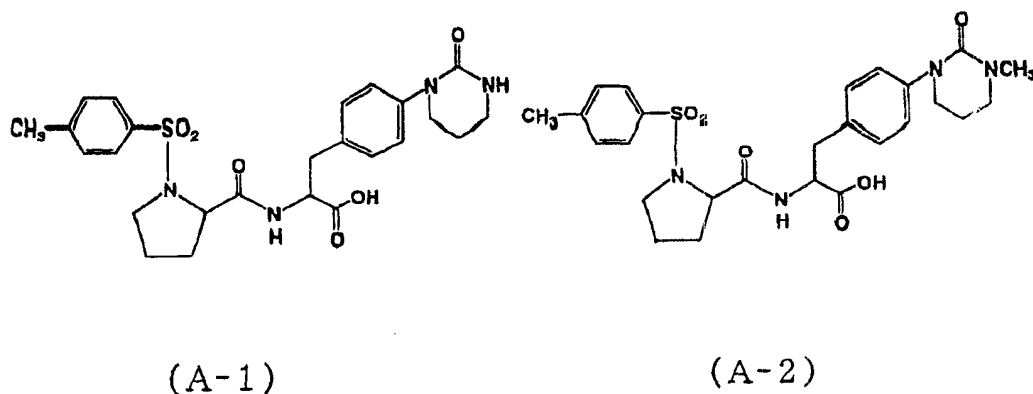
C 表示氢原子、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、用环状烷基（环中也可含有杂原子）取代的低级烷基、用芳基取代的低级烷基、用杂芳基取代的低级烷基中的任一种；

D 表示低级烷基、低级链烯基、低级炔基、环状烷基（环中也可含有杂原子）、芳基、杂芳基、用环状烷基（环中也可含有杂原子）取代的低级烷基、用芳基取代的低级烷基、用杂芳基取代的低级烷基、低级烷氧基、用环状烷基（环中也可含有杂原子）取代的低级烷氧基、用芳基取代的低级烷氧基、用杂芳基取代的低级烷氧基、环状烷（环中也可含有杂原子）氧基、芳氧基、杂芳氧基、羟基低级烷基、羟基低级链烯基、羟基低级烷氧基、卤代低级烷基、卤代低级烷氧基、卤代低级链烯基、硝基、氰基、取代或无取代氨基、羧基、低级烷氧羰基、取代或无取代的氨基甲酰基、低级烷酰基、芳酰基、低级烷硫基、低级烷基磺酰基、取代或无取代氨基磺酰基中的任一种。

此外，C 和 D 也可以结合成环，根据情况，环中还可以含有 1 或 2 个氧原子、氮原子、硫原子。

T 表示原子间结合、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $N(H)-C(=O)$ 、 $N(H)-C(=S)$ 中的任一种，

J 和 J' 可以分别相同或不同，表示氢原子、卤原子、低级烷基、低级烷基氧基、硝基中的任一种。当 A 表示式 (3-2) 时，下式 (A-1) 和 (A-2) 不包含在式 (1) 所表示的氨基丙氨酸衍生物中。]



本发明提供以上述苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐为有效成分的 $\alpha 4$ 整合蛋白抑制剂。

本发明提供含有上述苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐的药物组合物。

本发明还提供以上述苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐为有效成分的、以下任一疾病的治疗剂和预防剂，这些疾病为， $\alpha 4$ 整合蛋白依赖性的粘着过程参与其病态的炎症疾病、风湿性关节炎、炎性肠病、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、哮喘、干癣、变应性、糖尿病、心血管疾病、动脉硬化症、再狭窄、肿瘤增殖、肿瘤转移、移植排斥。

实施发明的最佳形态

本发明书中，低级烷基等中的“低级”是指，碳数为1~6的基团，优选碳数1~4。作为烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷酰基、烷氨基等的成分的烷基、链烯基、炔基，可以为直链或支链。作为烷基的例子可以举出甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等，碳数优选1~6，更优选1~4。链烯基可举出，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基等，碳数优选2~6、更优选2~4。作为炔基可举出乙炔基、丙炔基、丁炔基等，碳数优选2~8、更优选2~4。环状烷基是指取代或无取代的环状烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片烷基、金刚烷基、环己烯基，碳数优选3~8、更优选3~5。烷氧基可举出，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基等，碳数优选1~6、更优选1~4。杂原子可举出氮、氧、硫等。卤原子表示氟、氯、溴、碘。卤代烷基可举出氯甲基、三氯甲基、三氟甲基、三氟乙基、五氟甲基等。卤代烷氧基可举出三氯甲氧基、三氟甲氧基

等。羟基烷基可举出羟甲基、羟乙基等。作为环中也可含有杂原子的环状烷基，可以是取代或无取代的，例如优选，环戊基、环己基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、尿嘧啶基等4~8员环、更优选5~7员环。

本说明书中，芳基是指取代或无取代的芳基，可举出苯基、1-萘基、2-萘基等，优选苯基和取代苯基，作为取代基特别优选卤原子、烷氧基、烷基、羧基、卤代烷基、卤代烷氧基。杂芳基是指取代和无取代的杂芳基，可举出吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡唑基、吡咯啉基、三嗪基（トリアジル基）、呋喃基、噻吩基、异噻唑啉基、异噻唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基等，优选吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基和经取代的吡啶基、呋喃基、噻吩基等，作为取代基，特别优选卤原子、烷氧基、烷基、羧基、卤代烷基、卤代烷氧基。用芳基取代的低级烷基例如可举出取代和无取代的苄基、取代和无取代的苯乙基等，作为取代基，特别优选卤原子、烷氧基、烷基、羧基、卤代烷基、卤代烷氧基。用杂芳基取代的低级烷基可举出吡啶甲基，作为取代基，特别优选卤原子、烷氧基、烷基、羧基、卤代烷基、卤代烷氧基。烷基磺酰基可举出甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、丁磺酰基、三甲基乙磺酰基等。芳磺酰基可举出分别取代或无取代的苯甲磺酰基、吡啶基磺酰基等，作为取代基，特别优选卤原子、烷氧基、烷基、羧基、卤代烷基、卤代烷氧基。卤代烷基磺酰基可举出三氯乙磺酰基、三氟乙磺酰基等。烷基磺酰基可举出甲烷磺酰基、乙烷磺酰基等。芳基磺酰基可举出，苯磺酰基、p-甲苯磺酰基等。杂芳基磺酰基可举出吡啶磺酰基等。卤代烷基磺酰基可举出，三氟甲烷磺酰基等。烷氧羰基可举出甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基等，此外芳基取代烷氧羰基可举出，苄基氧羰基、9-芴基甲氧羰基等。取代氨基甲酰基可举出，甲基氨基甲酰基、苯基氨基甲酰基、取代苯基氨基甲酰基等，作为取代基，特别优选卤原子、烷氧基、烷基、羧基、卤代烷基、卤代烷氧基。取代硫氨基甲酰基可举出，甲基硫氨基甲酰基、苯基硫氨基甲酰基、取代苯基硫氨基甲酰基等，作为取代基，特别优选卤原子、烷氧基、烷基、羧基、卤代烷基、卤代烷氧基。本说明书中，取代氨基表示一取代或二取代氨基，其取代基可举出低级烷基、用芳基取代的低级烷基、用杂芳基取代的低级烷基、低级烷酰基、芳酰基、卤代低级烷酰基、低

级烷基磺酰基、芳磺酰基、杂芳磺酰基、卤代烷基磺酰基、低级烷氧羰基、芳基取代低级烷氧羰基、取代或无取代的氨基甲酰基、取代或无取代的硫氨基甲酰基。铵基例如可举出，三烷基铵基。

此外，本发明通式(1)表示的氨基丙氨酸衍生物，由于含有不对称碳，所以还可考虑其旋光异构体，本发明所示的化合物也包括其旋光异构体。不过，优选L体。

对于存在非对映异构体的化合物，还包括其非对映异构体及非对映异构体混合物。此外，本发明通式(1)所示的苯基丙氨酸衍生物，由于含有移动性氢原子，所以还可考虑各种互变异构体，本发明所示的化合物也包括这些互变异构体。此外，本发明化合物中的羧基也可以被在生物体内可被转换为羧基的适当取代基取代，作为这样的取代基可举出例如低级烷氧基羰基。

上述通式(1)中，

作为A表示的基团，优选通式(2)、(3)，通式(2)、(3)中的Arm优选芳香环，特别优选苯环、取代苯环。通式(2)中的R1优选氢原子、低级烷基、取代低级烷基，这里的取代基优选苯基、氰基、羧基等。此外，通式(2)、(3)中R2~R4优选氢原子、卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷基、卤代低级烷氧基、取代或无取代氨基、铵基。

B表示的基团优选羟基。此外，还优选低级烷氧基。

C表示的基团优选低级烷基或氢原子，更优选氢原子。

D表示的基团优选环状烷基(环中可以含有杂原子)、芳基、杂芳基。

这里的环状烷基(环中可以含有杂原子)、芳基、杂芳基是指取代或无取代的，这里的取代基可举出与上述R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7中所述相同的取代基等。

其中，D表示的基团特别优选取代或无取代环己基或苯基，其取代基特别优选为1~3个、优选1或2个的低级烷基或低级烷氧基、卤原子。

J和J'表示的基团优选氢原子。

T表示的基团优选C(=O)。

U、V和X优选C(=O)、C(=S)，特别优选C(=O)。W优选C(-

R7), -R7 优选低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基。

本发明中还有, 在通式(1)中A表示通式(2)或(3)代表的基团的任一种, R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7 分别可以相同或不同, 优选为下列基团。

表示氢原子、卤原子、羟基、低级烷基、取代低级烷基、低级链烯基、取代低级链烯基、低级炔基、取代低级炔基、环状烷基(环中还可含有杂原子)、芳基、杂芳基、用环状烷基(环中还可含有杂原子)取代的低级烷基、用芳基取代的低级烷基、用杂芳基取代的低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、用环状烷基(环中还可含有杂原子)取代的低级烷氧基和低级烷硫基、用芳基取代的低级烷氧基和低级烷硫基、用杂芳基取代的低级烷氧基和低级烷硫基、环状烷(环中还可含有杂原子)氧基、芳氧基、杂芳氧基、羟基低级烷基、羟基低级链烯基、羟基低级烷氧基、卤代低级烷基、卤代低级烷氧基、卤代低级烷硫基、卤代低级链烯基、硝基、氰基、取代或无取代氨基、羧基、低级烷氧羰基、取代或无取代的氨基甲酰基、低级烷酰基、芳酰基、低级烷基磺酰基、取代或无取代氨基磺酰基中的任一种, 此外, R5 和 R6 还可以结合成环, 根据情况, 环中还可含有1或2个氧原子、氮原子、硫原子。

本发明中, 还优选, 通式(1)中,

B 为羟基或低级烷氧基、

C 为氢原子或低级烷基、

J 和 J' 分别为氢原子,

通式(2)、(3)中,

V、X 为 $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(-R5)(-R6)$ 中任一种表示的基团,

U 为 $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(-R5)(-R6)$ 、 $C(=C(R5)(R6))$ 、 $C(=S)$ 、 $S(=O)$ 、 $P(=O)(-OH)$ 、 $P(-H)(=O)$ 中任一种表示的基团。

此外还优选, 通式(1)中

B 为羟基或低级烷氧基、

C 为氢原子或低级烷基、

J 和 J' 分别为氢原子,

通式(2)、(3)中, Arm 为苯环或含有1、2、3或4个选自氧原子、硫原子或氮原子的杂原子的芳香环。

此外, 还优选, 通式 (1) 中,

B 为羟基或低级烷氧基、

C 为氢原子或低级烷基、

J 和 J' 分别为氢原子、

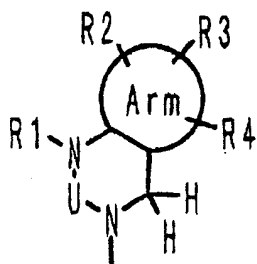
通式 (2)、(3) 中, Arm 为苯环或含有 1、2、3 或 4 个选自氧原子、硫原子或氮原子的杂原子的芳香环,

V、X 为 $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(-R5)(-R6)$ 中任一种表示的基团,

U 为 $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(-R5)(-R6)$ 、 $C(=C(R5)(R6))$ 、 $C(=S)$ 、 $S(=O)$ 、 $P(=O)(-OH)$ 、 $P(-H)(=O)$ 中任一种表示的基团。

此外, 还优选通式 (1) 中 C 表示氢原子, T 表示 $C(=O)$ 。

此外, 还优选通式 (1) 中 A 用下式 (3-3) 表示。

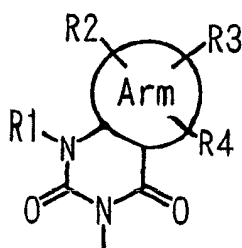


(3-3)

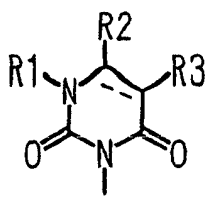
(式中, Arm、U 以及 $R1 \sim R4$ 与上述相同。)

通式 (3-3) 中, Arm 优选芳香环, 特别优选苯环、经取代的苯环。此外, 通式 (3-3) 中的 $R1$ 优选氢原子、低级烷基或用苯基、氰基或羧基取代的低级烷基。此外, 通式 (3-3) 中的 $R1 \sim 4$ 优选氢原子、卤原子、羟基、低级烷基、低级烷氧基、氰基、硝基、用低级烷基取代的氨基或无取代氨基。

此外, 通式 (1) 中, A 优选用下式 (3-4) 或 (3-5) 表示。



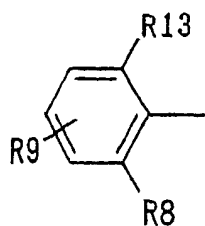
(3-4)



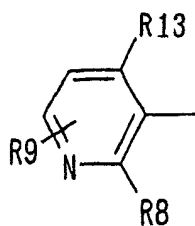
(3-5)

(式中, Arm、R1~R4 与上述相同, 式(3-5)中实线与点线的复合线表示单键或双键。)

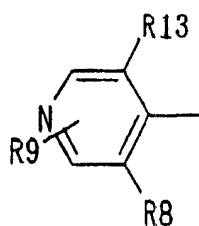
此外, 通式(1)中, D 优选用下式(4-1)、(4-2)、(4-3)或(4-4)表示。



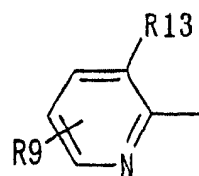
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

[式中, R13 表示卤原子或甲基, R8 表示卤原子、甲基、三氟甲基、甲氧基、氢原子, R9 表示氢原子、卤原子、羟基、低级烷基、环状烷基(环中可含有杂原子)、用环状烷基(环中可含有杂原子)取代的低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷基、卤代低级烷氧基、卤代低级烷硫基、硝基、氰基、氨基、用低级烷基取代的氨基、三烷基铵基、甲烷磺酰氨基、四唑基。]

上式中, 优选式(4-1), 特别优选式(4-1)中, R13、R8 表示氯原子, R9 表示氢原子、卤原子、羟基、低级烷基、环状烷基(环中可含有杂原子)、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷基、卤代低级烷氧基、卤代低级烷硫基、硝基、氰基、氨基、用低级烷基取代的氨基、三烷基铵基。

此外, 优选通式(1)中,

A 用式(3-4)表示,

Arm 为苯环、吡啶、吡唑、环己环,

R1 为低级烷基,

R2、R3、R4 可以分别相同或不同, 为氢原子、卤原子、羟基、低级烷基、环状烷基(环中可含有杂原子)、用环状烷基(环中可含有杂原子)取代的低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷基、卤代低级烷氧基、卤代低级烷硫基、硝基、氰基、氨基、用低级烷基取代的氨基、三烷基铵基中的任一种表示的基团。

此外, 还优选通式(1)中, A用式(3-4)或(3-5)表示,

D用式(4-1)、(4-2)、(4-3)或(4-4)表示,

B为羟基或低级烷氧基、

C为氢原子、

J和J'分别为氢原子、

T为C(=O)。

在本发明中, 此外还优选通式(1)中,

A用式(3-4)表示(式中, Arm为苯环、吡啶、吡唑、环己环,

R1为低级烷基,

R2、R3、R4可以分别相同或不同, 为氢原子、卤原子、羟基、低级烷基、环状烷基(环中可含有杂原子)、用环状烷基(环中可含有杂原子)取代的低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷基、卤代低级烷氧基、卤代低级烷硫基、硝基、氰基、氨基、用低级烷基取代的氨基、三烷基铵基中的任一种表示的基团),

D用式(4-1)表示(式中, R13、R8表示氯原子、R9表示氢原子、卤原子、羟基、低级烷基、环状烷基(环中可含有杂原子)、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷基、卤代低级烷氧基、卤代低级烷硫基、硝基、氰基、氨基、用低级烷基取代的氨基、三烷基铵基。),

B用为羟基或低级烷氧基,

C为氢原子,

J和J'分别为氢原子,

T为C(=O)。

还有, 本发明中优选, 通式(1)中, A用式(3-3)表示, 式(3-3)中U为C(=O)或C(=S), R1表示低级烷基, R2、R3、R4可分别相同或不同, 表示氢原子、卤原子、羟基、低级烷基、环状烷基(环中可含有杂原子)、用环状烷基(环中可含有杂原子)取代的低级烷

基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷基、卤代低级烷氧基、卤代低级烷硫基、硝基、氰基、氨基、用低级烷基取代的氨基、三烷基铵基中的任一种表示的基团，

C表示氢原子，

D用下式(4-1)、(4-2)、(4-3)或(4-4)表示，

T表示C(=O)。

此外，本发明中优选，A用式(3-3)表示，式(3-3)中U为C(=O)或C(=S)，R1表示甲基或乙基，R2、R3、R4可分别相同或不同，表示氢原子、卤原子、羟基、低级烷基、环状烷基(环中可含有杂原子)、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷基、卤代低级烷氧基、卤代低级烷硫基、硝基、氰基、氨基、用低级烷基取代的氨基、三烷基铵基中的任一种表示的基团，

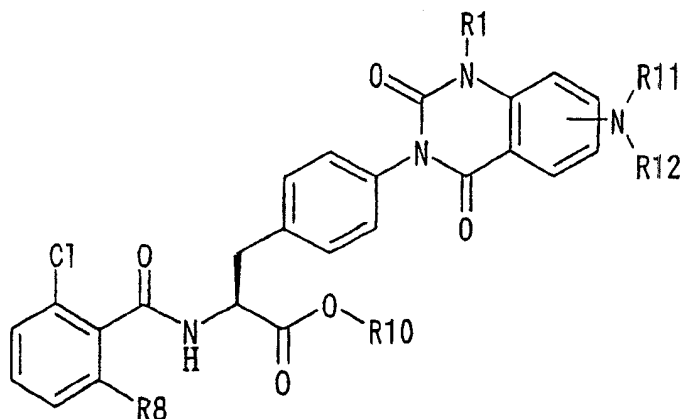
B表示羟基或低级烷氧基，

C表示氢原子，

D用式(4-1)表示，式(4-1)中，R13、R8表示氯原子、R9表示氢原子、卤原子、羟基、低级烷基、环状烷基(环中可含有杂原子)、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷基、卤代低级烷氧基、卤代低级烷硫基、硝基、氰基、氨基、用低级烷基取代的氨基、三烷基铵基，T表示C(=O)，

J和J'分别为氢原子。

本发明中还优选，下式表示的苯基丙氨酸衍生物或其可药用盐，



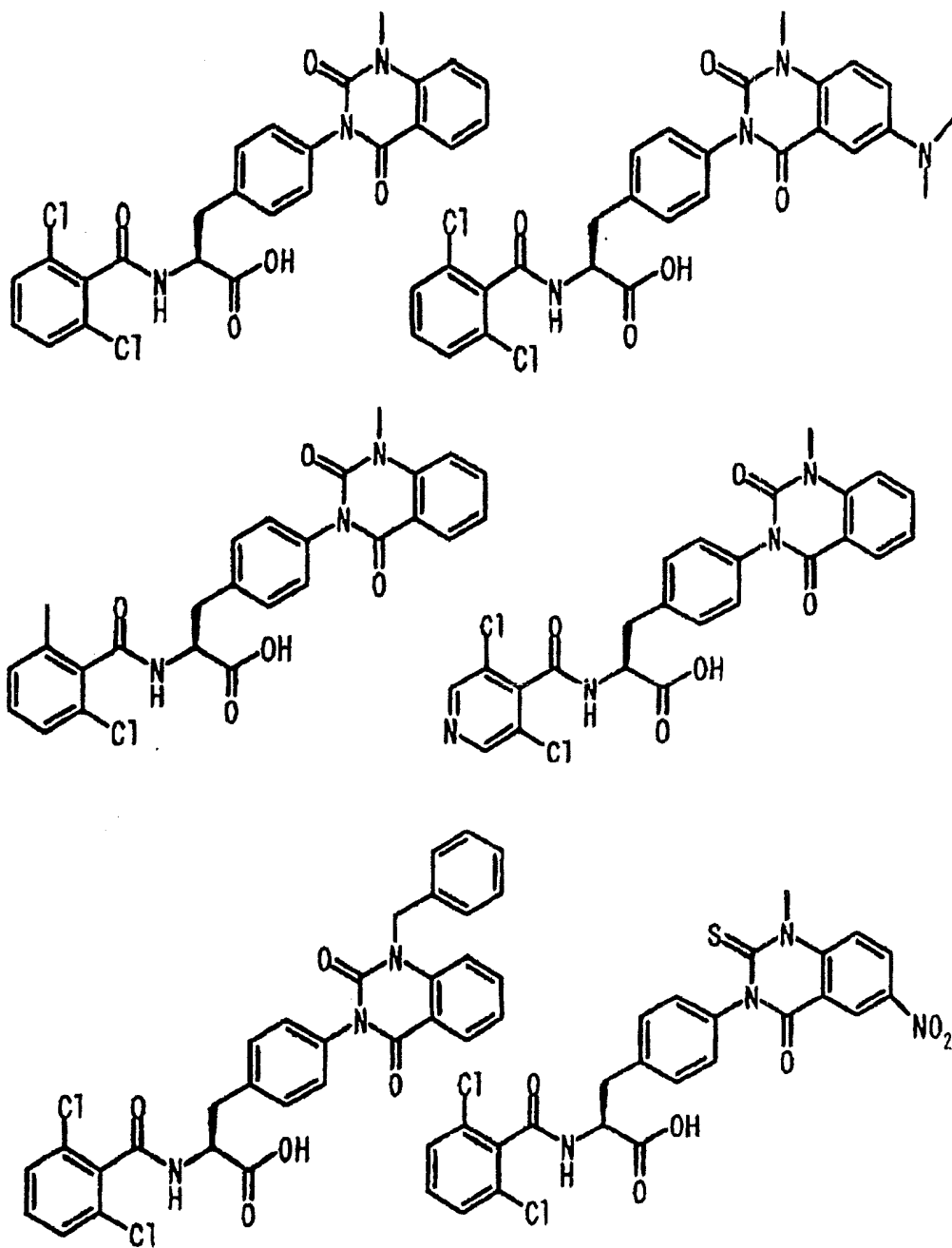
(式中，R1表示甲基或乙基，R8表示卤原子或甲基，R10表示氢原子

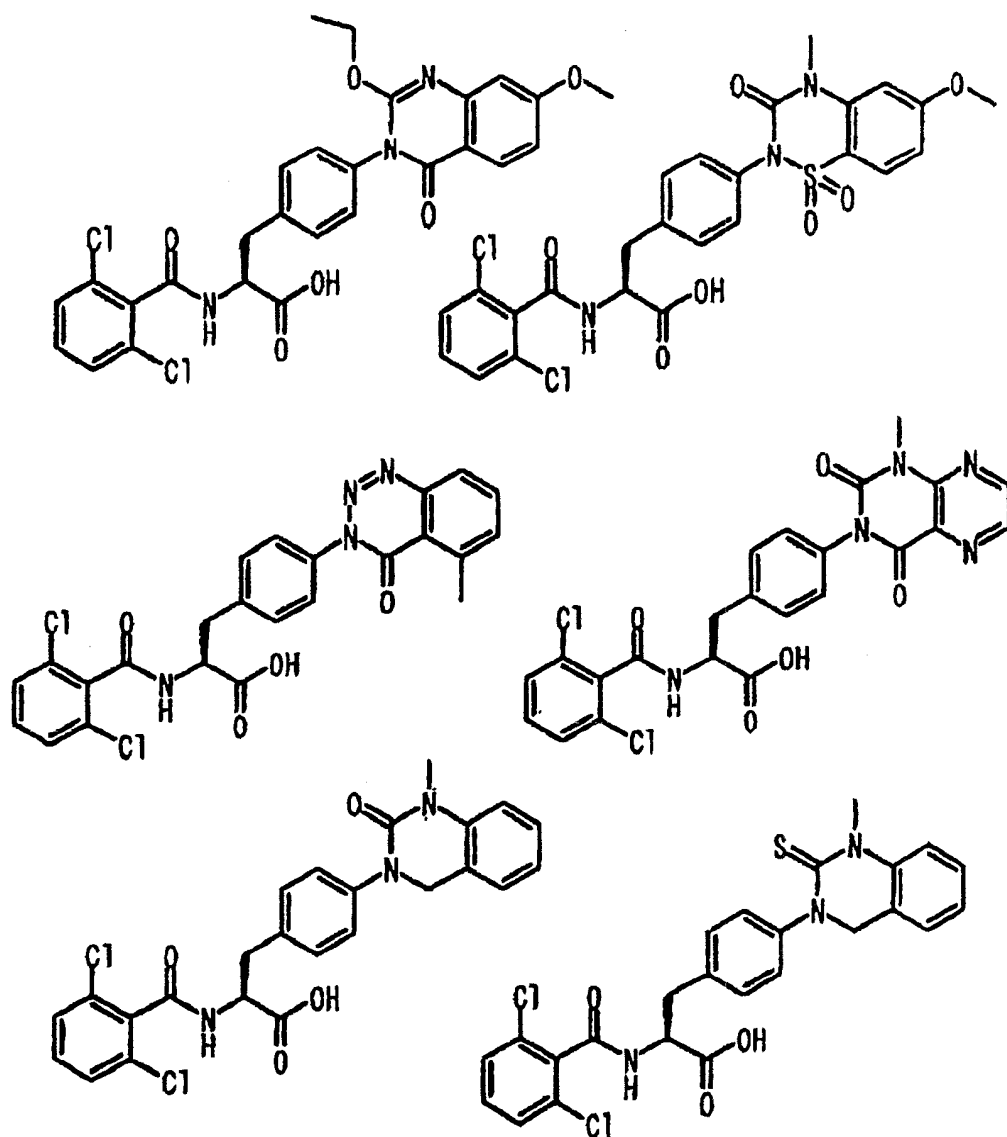
或低级烷基，R11，R12可以分别相同或不同，表示氢原子、甲基、乙基或丙基，此外，R11、R12可以结合成环，此时R11-R12表示三甲撑基、四甲撑基、五甲撑基）。

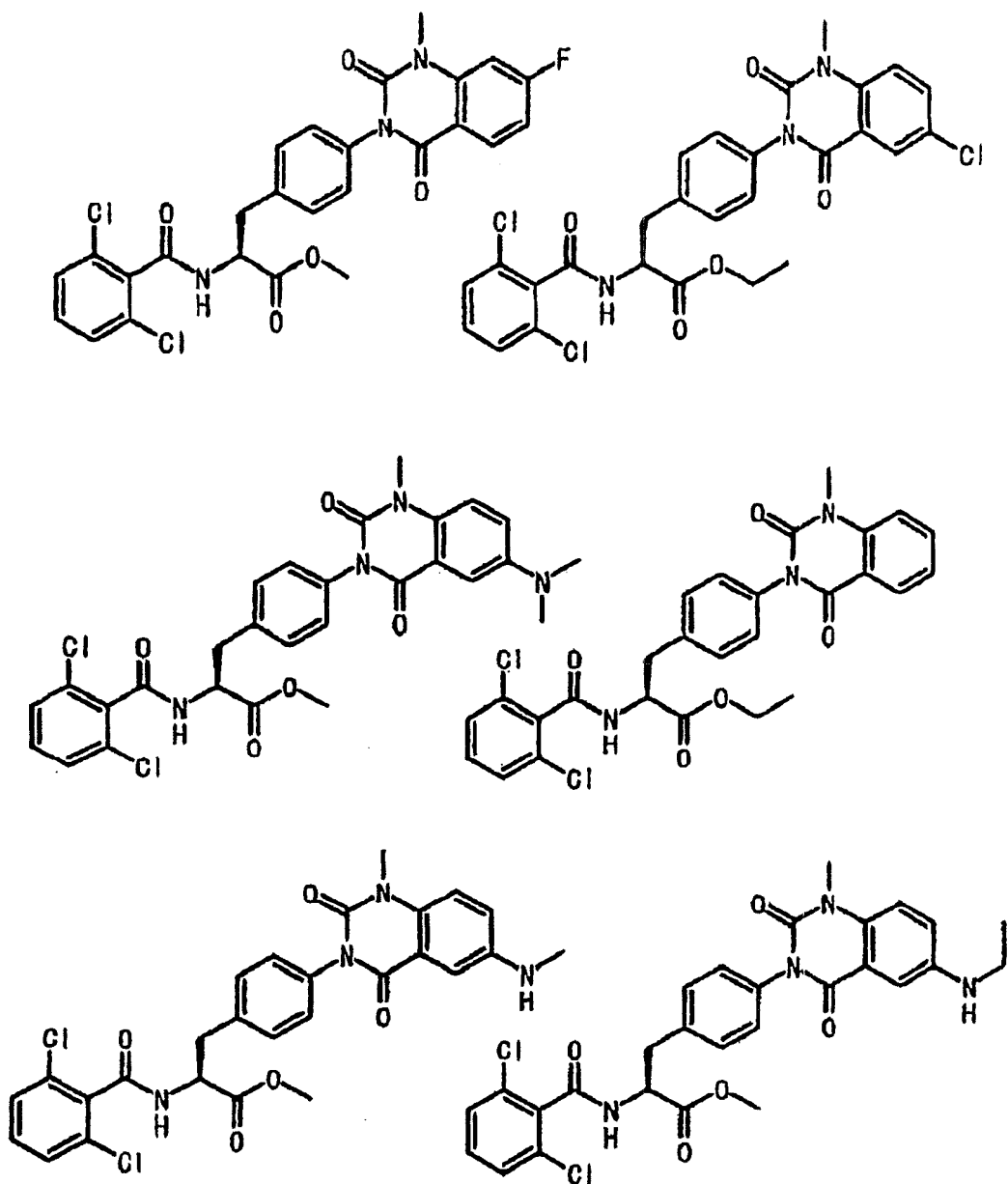
此时R10更优选低级烷基。

更具体的是，虽然不限于这些，但是优选实施例中的化合物。

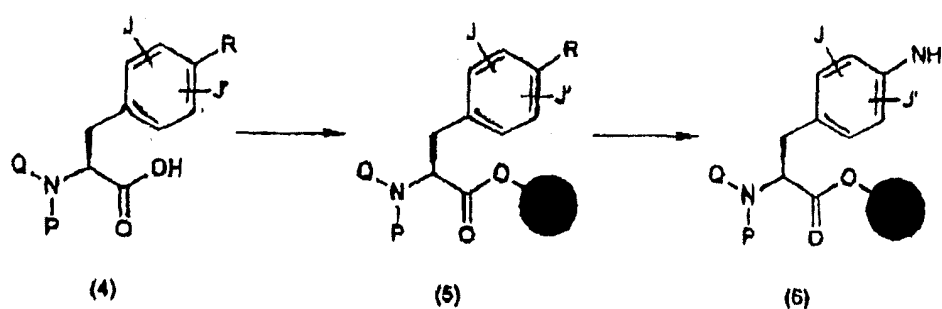
特别优选下式所示的化合物或其可药用盐。







作为本发明的苯基丙氨酸衍生物(1)的制备方法的一例,例如B为羟基的情况下可以使用下述方法来制备。



● : 表示固相载体

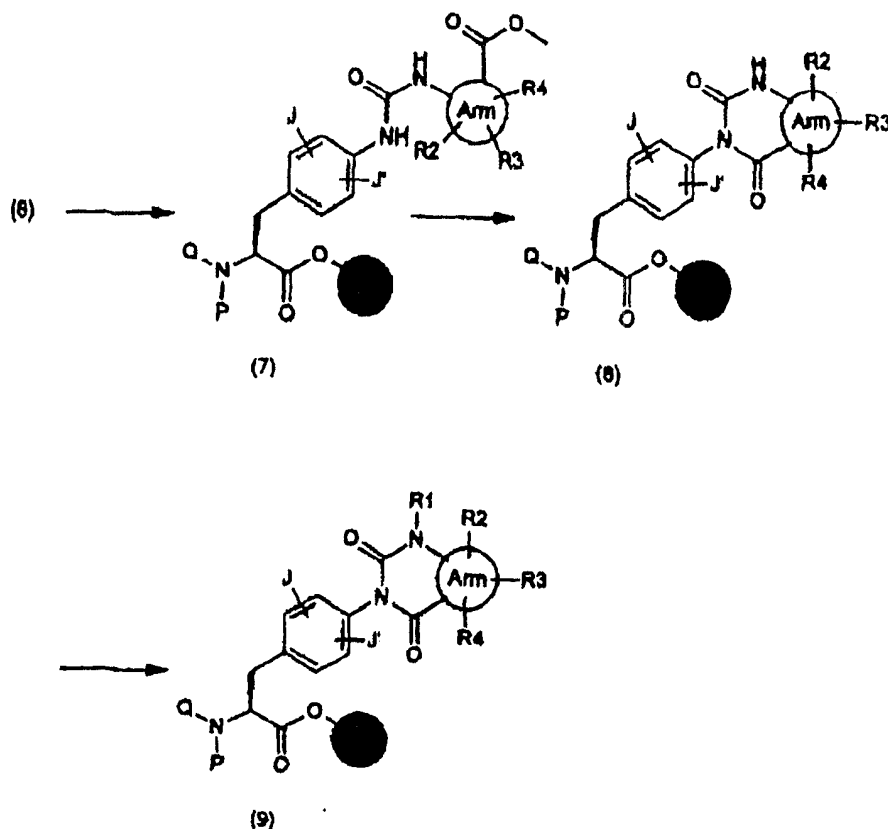
根据常规方法将被妥善保护的羧酸(4)导入树脂。此时,对于羧酸(4)的取代基P,或者具有通式(1)的说明中所述的C的结构,或者具有在合成工序的某个时刻可以转换为C的取代基或此取代基被以适当的形式保护的结构。此外,对于羧酸(4)的取代基Q,或者具有通式(1)的说明中所述的D-T的结构,或者具有在合成工序的某个时刻可以转换为D-T的取代基或此取代基被以适当的形式保护的结构。此外,对于羧酸(4)的取代基R,具有可以转换为NH₂的取代基或NH₂基被以适当的形式保护的结构。

作为导入的反应条件,例如,可以根据需要将HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)、HOBt(1-羟基苯并三唑)、DMAP(三甲基氨基吡啶)等适当的添加剂与DIC(二异丙基碳化二亚胺)、DCC(二环己基碳化二亚胺)、EDC(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺)等缩合剂一起使用,在二氯甲烷、DMF(N,N-二甲基甲酰胺)、NMP(N-甲基-2-吡咯烷酮)等有机溶剂中反应。例如,使用Wang树脂作为树脂时,在吡啶与2,6-二氯苯甲酰氯的存在下在DMF中进行反应,可得到酯(5)。

酯(5)根据所选取代基R不同,选择适当的条件而导入胺(6)中。例如使用硝基作为R时,通过在NMP、DMF、乙醇等溶剂中在SnCl₂或其水和物等还原剂的作用下,可以导入胺(6)中。此外,对于用Fmoc基(9-芴基甲氧羰基)保护的胺的情况(FmocNH),在DMF等溶剂中通过哌啶等碱的作用而进行脱保护,导入胺(6)中。

通式(1)中A为通式(2),U,V均为C(=O)的喹唑啉二酮(9)可以通过如下方法得到,即,使胺(6)与邻位具有羧酸酯的异氰酸酯反应而导入脲(7)中,然后通过使用DMF等作为溶剂的哌啶或TMG(四

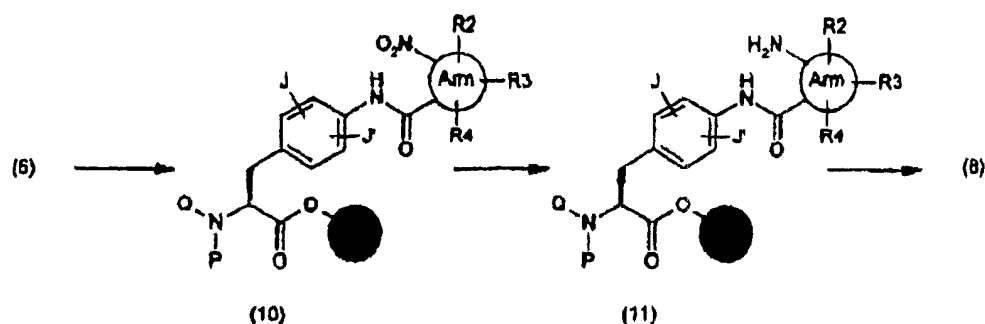
甲基胍)等的碱处理使其闭环为喹唑啉二酮(8),再使用烷基卤或芳基卤等试剂进行反应,或者进行使用乙醇的光延反应。



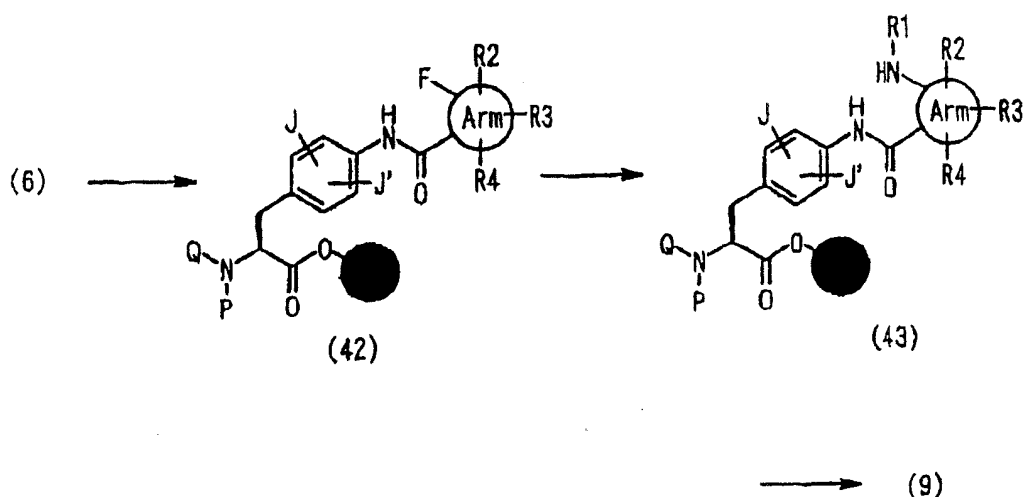
此外,作为得到通式(1)中A为通式(2),U,V均为C(=O)的喹唑啉二酮(9)的其它合成方法可举出,在NMP等溶剂中在2,6-二甲基吡啶碱的存在下使胺(6)与邻位具有硝基的酰氯反应,或者在DMF,NMP,二氯甲烷等有机溶剂中根据需要将HOAt、HOBt等适当的添加剂与DIC等缩合剂一起使用,使胺(6)与经活化的邻位具有硝基的羧酸反应,对于由此反应而得的酰胺(10),用SnCl₂或其水和物等还原硝基由此而导入胺(11),然后用CDI(羰基二咪唑)、三光气、p-硝基苯基氯甲酸酯等试剂进行环化从而得到喹唑啉二酮(8)。

此外,其它的合成例还有,在DMF,NMP,二氯甲烷等有机溶剂中根据需要将HOAt、HOBt等适当的添加剂与DIC等缩合剂一起使用,使胺(6)与经活化的邻位具有氨基的羧酸反应,对于由此反应而得的酰胺(11),用CDI、三光气、p-硝基苯基氯甲酸酯等试剂进行环化从而得到喹唑啉二酮(8)。此方法中所用的羧酸可使用各种水杨酸,用

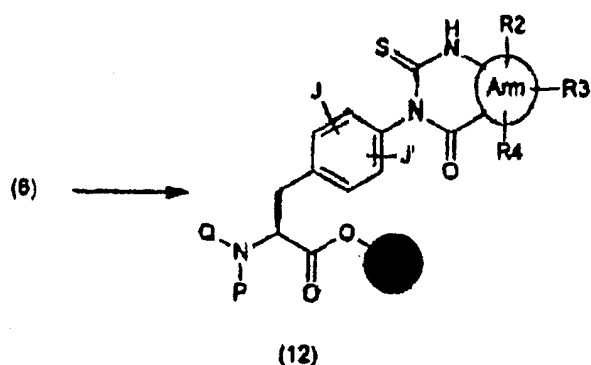
乙醇胺等碱处理后,用 CDI、三光气、p-硝基苯基氯甲酸酯等试剂进行环化,可以作为通式(1)中 A 为通式(3-1),U,V 均为 C(=O)的情况下的一种合成方法。



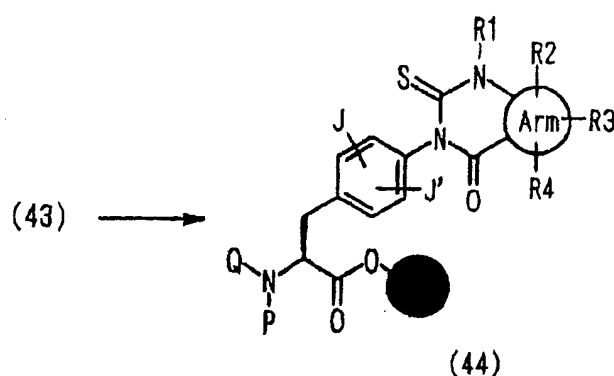
通式(1)中 A 为通式(2),U,V 均为 C(=O)、R₂、R₃ 或 R₄ 具有硝基等拉电子性取代基的喹唑啉二酮(9)可由下列方法得到,即,在 DMF, NMP, 二氯甲烷等有机溶剂中根据需要将 HOAt、HOBt 等适当的添加剂与 DIC 等缩合剂一起使用,使胺(6)与经活化的邻位具有氟的羧酸反应,对于由此而得的酰胺(42),用胺取代氟而导入胺(43),然后用 CDI、三光气、p-硝基苯基氯甲酸酯等试剂进行环化而得到。



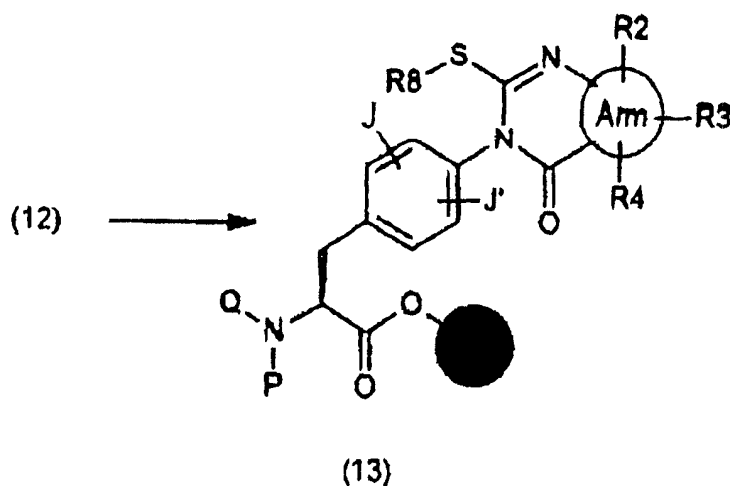
此外,作为通式(1)中 A 为通式(2),U 为 C(=S)、V 为 C(=O)的酯(12)的合成例有,在 NMP 等溶剂中使邻位具有羧酸酯基的异硫氰酸酯与胺(6)反应而得到。



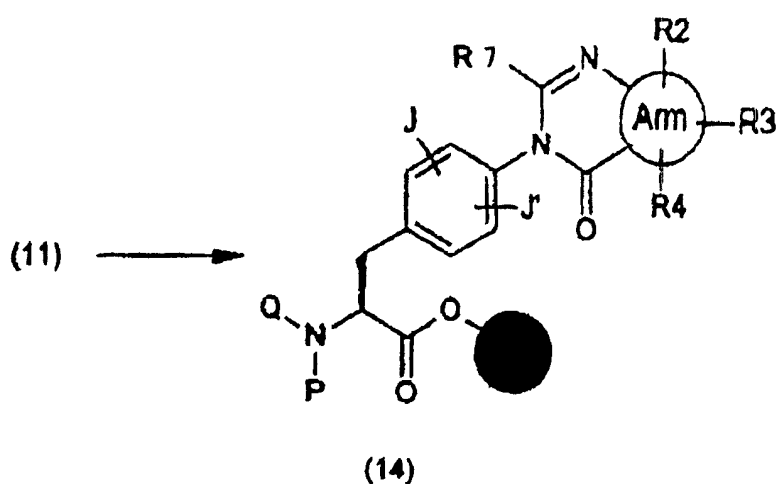
此外，作为通式(1)中A为通式(2)，U为C(=S)，V为C(=O)的酯(44)的合成例还可举出，在十氢化萘、甲苯等溶剂中使硫羰基二咪唑与胺(43)反应而得到。



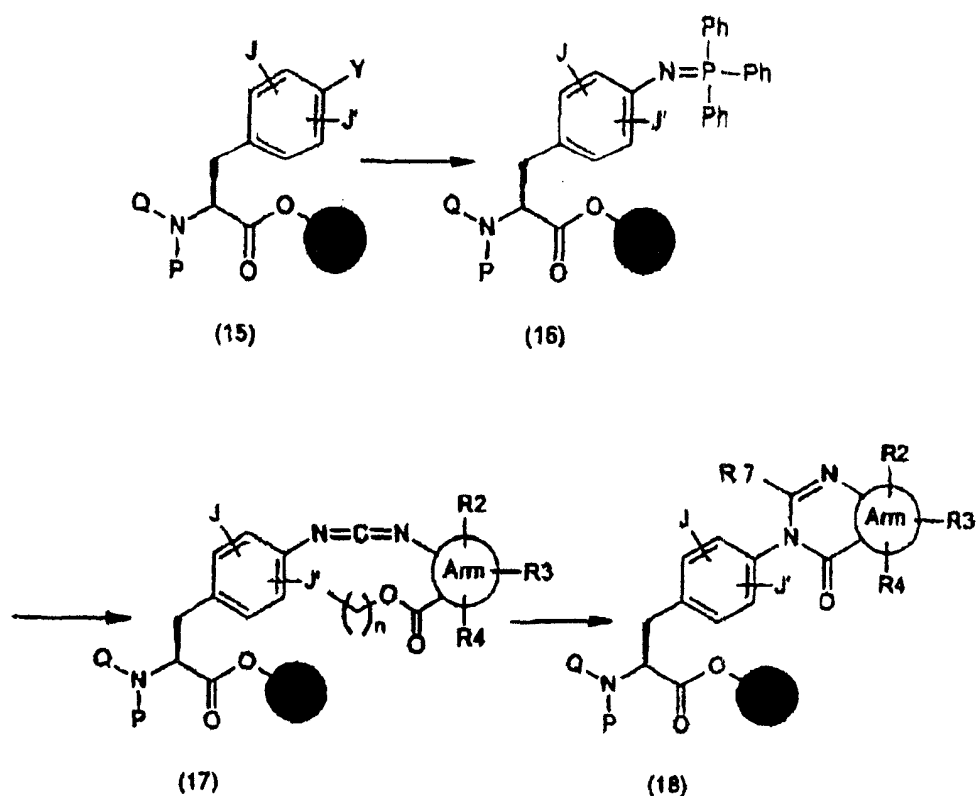
此外，通式(1)中A为通式(3)、W为C(-R7)的酯(13)中，特别是R7为低级烷硫基、用环状烷基(环中还可含杂原子)取代的低级烷硫基、用芳基取代的低级烷硫基、用杂芳基取代的低级烷硫基的情况，可以通过使酯(12)与烷基卤、芳基卤等试剂反应而得到。



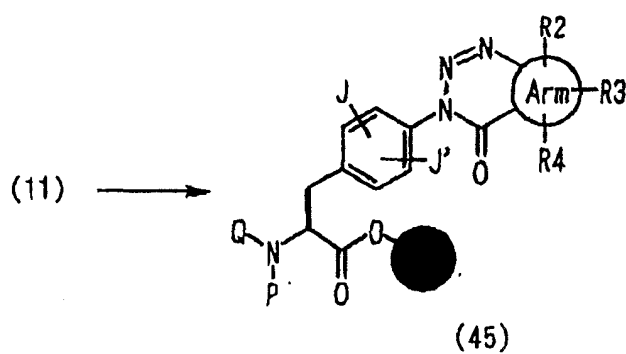
此外，通式(1)中A为通式(3)、W为C(-R7)的酯(14)中，特别是R7为氢原子、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、环状烷基(环中还可含有杂原子)、芳基、杂芳基、用环状烷基(环中还可含有杂原子)取代的低级烷基、用芳基取代的低级烷基、用杂芳基取代的低级烷基、低级烷氧基、用环状烷基(环中还可含有杂原子)取代的低级烷氧基、用芳基取代的低级烷氧基、用杂芳基取代的低级烷氧基、环状烷(环中还可含有杂原子)氧基、芳氧基、杂芳氧基、羟基低级烷基、羟基低级链烯基、羟基低级烷氧基、卤代低级烷基、卤代低级烷氧基、卤代低级链烯基、硝基、氰基、取代或无取代氨基、羧基、低级烷氧羰基、取代或无取代的氨基甲酰基、低级烷酰基、芳酰基、低级烷硫基、低级烷基磺酰基、取代或无取代氨基磺酰基的情况，可以通过使胺(11)与各种原甲酸酯或其等效物反应而得到，或通过使其与醛或缩醛反应后，氧化而得到。



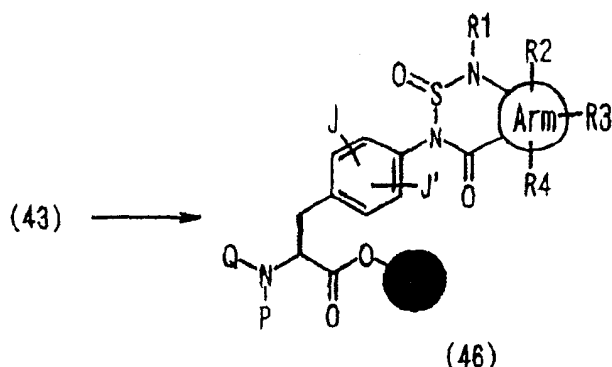
通式(1)中A为通式(3)、W为C(-R7)的酯(14)中,特别是R7为取代氨基的情况,可以按下述合成。首先,对于酯(15),Y为酰胺基或氨基等,分别在三苯基膦或二异丙基偶氮二羧酸的存在下,通过与三苯基膦作用而导入亚氨基膦(16)。通过亚氨基膦(16)与邻位具有羧酸酯的异氰酸酯的Aza-Wittig反应而导入碳化二亚胺(17)(n表示0~4),然后胺发生向碳化二亚胺的亲核进攻,接着通过闭环反应而合成(18)。



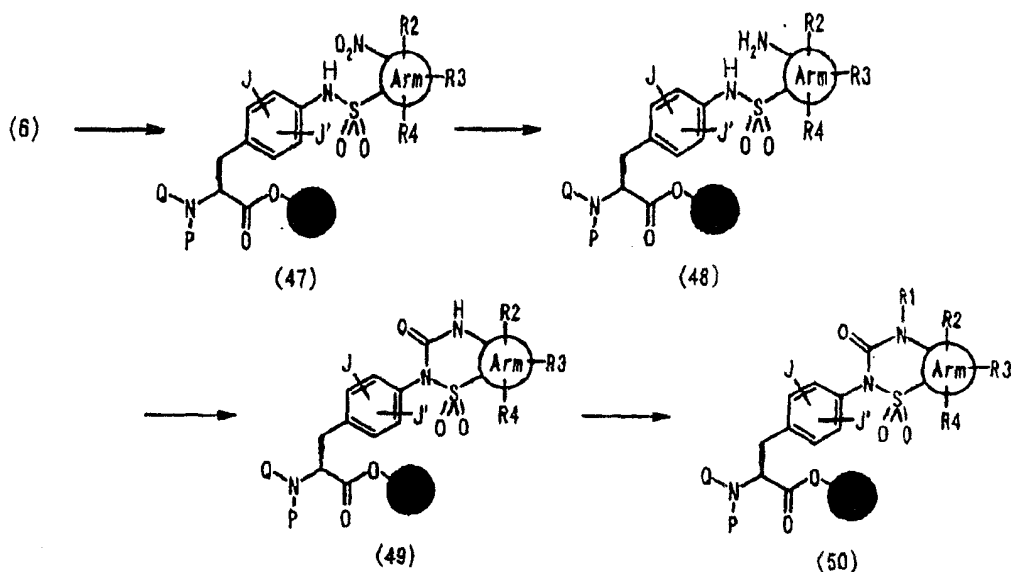
通式(1)中A为通式(3)、W为N、X为C(=O)的酯(45)的合成例可举出,在醋酸等溶剂中使亚硝酸钠与胺(11)反应的方法。



通式(1)中A为通式(2)、U为S(=O)、V为C(=O)的酯(46)的合成例可举出,在二氯甲烷等溶剂中使亚硫酸氯化物等与胺(43)反应的方法。

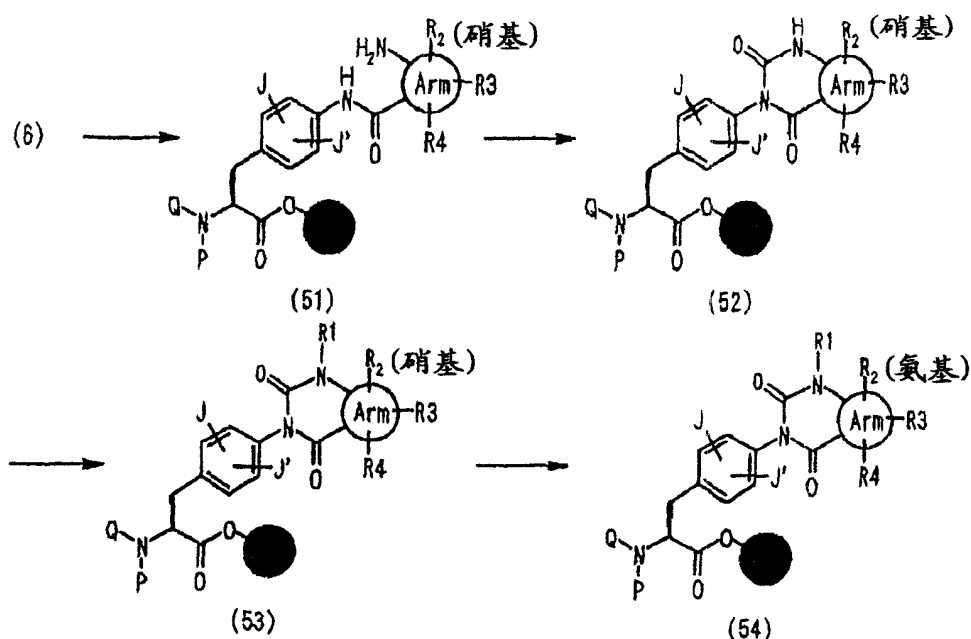


通式(1)中A为通式(2)、U为C(=O)、V为S(=O)₂的酯(50)的合成例可举出,在NMP、二氯甲烷等溶剂中在2,6-二甲基吡啶碱的存在下使胺(6)与邻位具有硝基的磺酸氯化物反应,对于由此而得的磺酰胺(47),用SnCl₂或其水和物等还原硝基由此而导入胺(48),然后用CDI、三光气、p-硝基苯基氯甲酸酯等试剂进行环化从而得到(49),然后用烷基卤反应而得到。

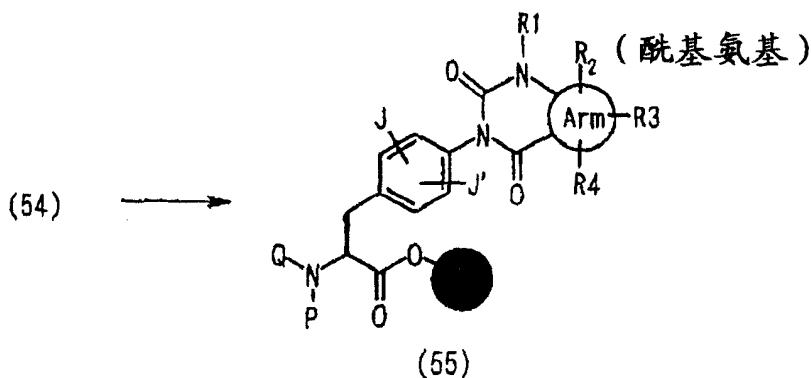


通式(1)中A为通式(2)、U、V均为C(=O)、R₂, R₃或R₄为氨基的酯(54)的合成例可举出,在DMF、NMP、二氯甲烷等有机溶剂中根据需要将HOAt、HOBt等适当的添加剂与DIC等缩合剂一起使用,使胺(6)与经活化的邻位具有氨基作为取代基具有硝基的羧酸反应,对于由此而得的酰胺(51),用CDI、三光气、p-硝基苯基氯甲酸酯等试剂进行环化而得到(52),用烷基卤反应,然后用SnCl₂或其

水和物等还原硝基由此而得到胺(54)的方法。

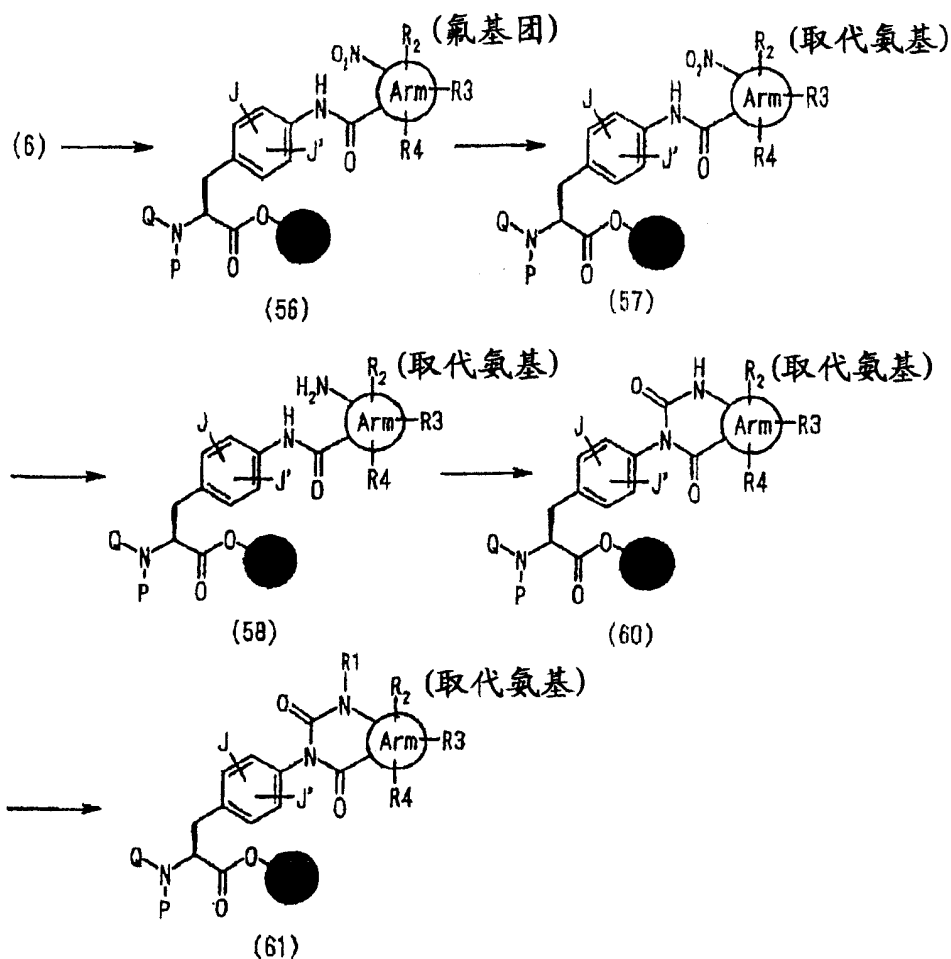


通式(1)中A为通式(2)、U、V均为C(=O)、R₂, R₃或R₄为酰基氨基的酯(54)的合成例可举出, 在DMF、NMP、二氯甲烷等有机溶剂中在吡啶等碱的存在下, 使(54)与烷基卤反应而得到的方法。

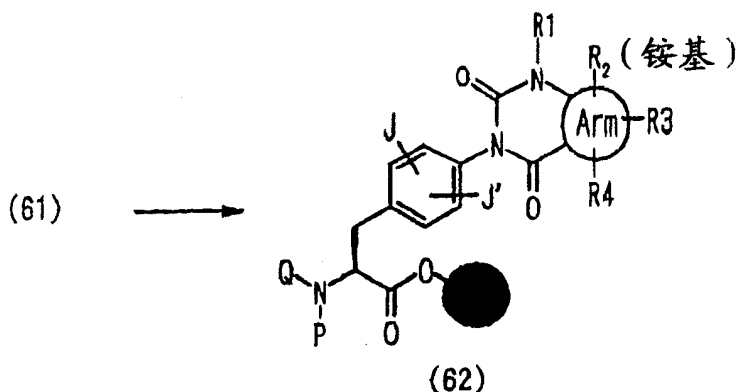


通式(1)中A为通式(2)、U、V均为C(=O)、R₂, R₃或R₄为取代氨基的酯(60)的合成例如下述所示。在DMF、NMP、二氯甲烷等有机溶剂中根据需要将HOAt、HOBt等适当的添加剂与DIC等缩合剂一起使用, 使胺(6)与经活化的邻位具有硝基作为取代基具有氟的羧酸反应, 对于由此而得的酰胺(56), 在NMP、DMSO等溶剂中与取代

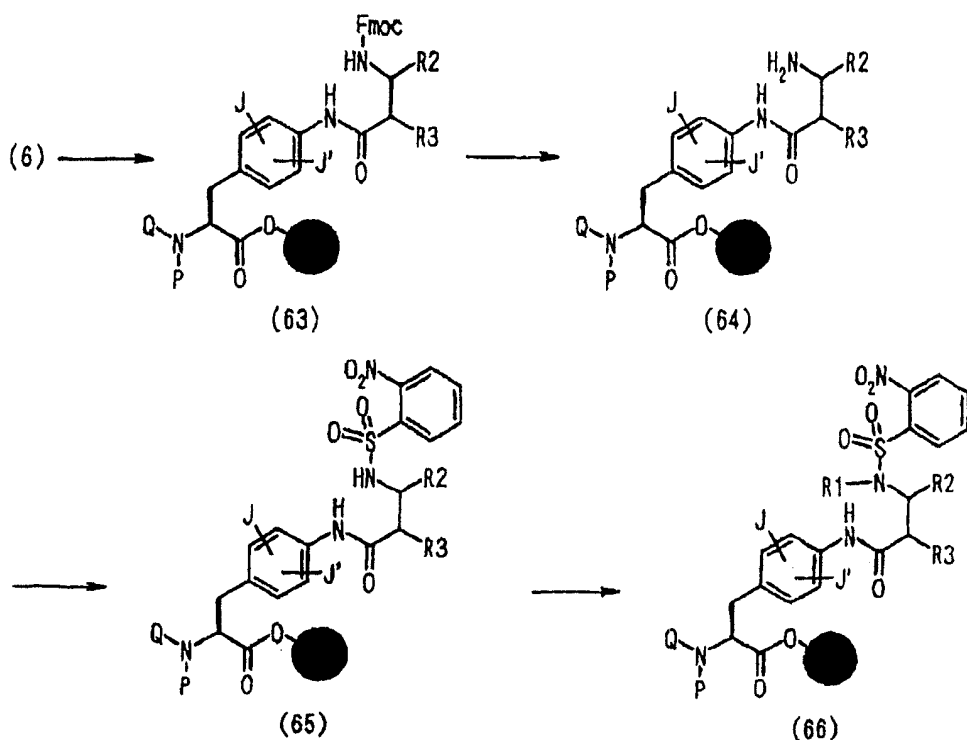
胺发生反应，得到胺(57)。然后用 SnCl_2 或其水和物等还原硝基得到(58)，用 CDI、三光气、p-硝基苯基氯甲酸酯等试剂进行环化而得到(60)，用乙醇和二异丙基偶氮二羧酸等进行光延反应得到(61)。

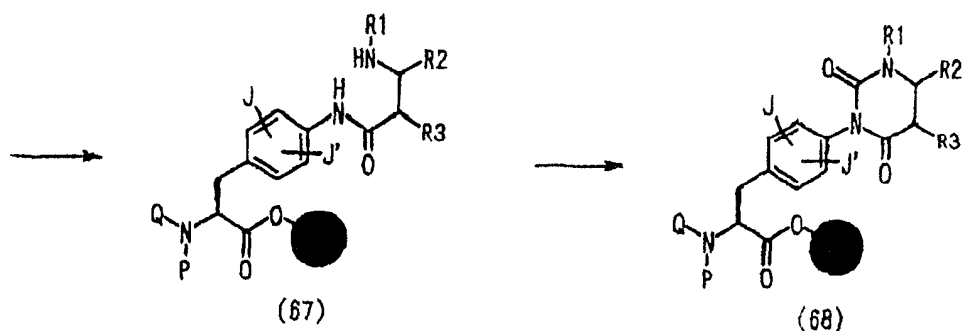


通式(1)中A为通式(2)、U, V均为 $\text{C}(=\text{O})$ 、 R_2 , R_3 或 R_4 为铵基的酯(62)的合成例可举出，在DMF、NMP等有机溶剂中在二异丙基乙基胺等碱的存在下，使(61)与烷基卤反应而得到的方法。

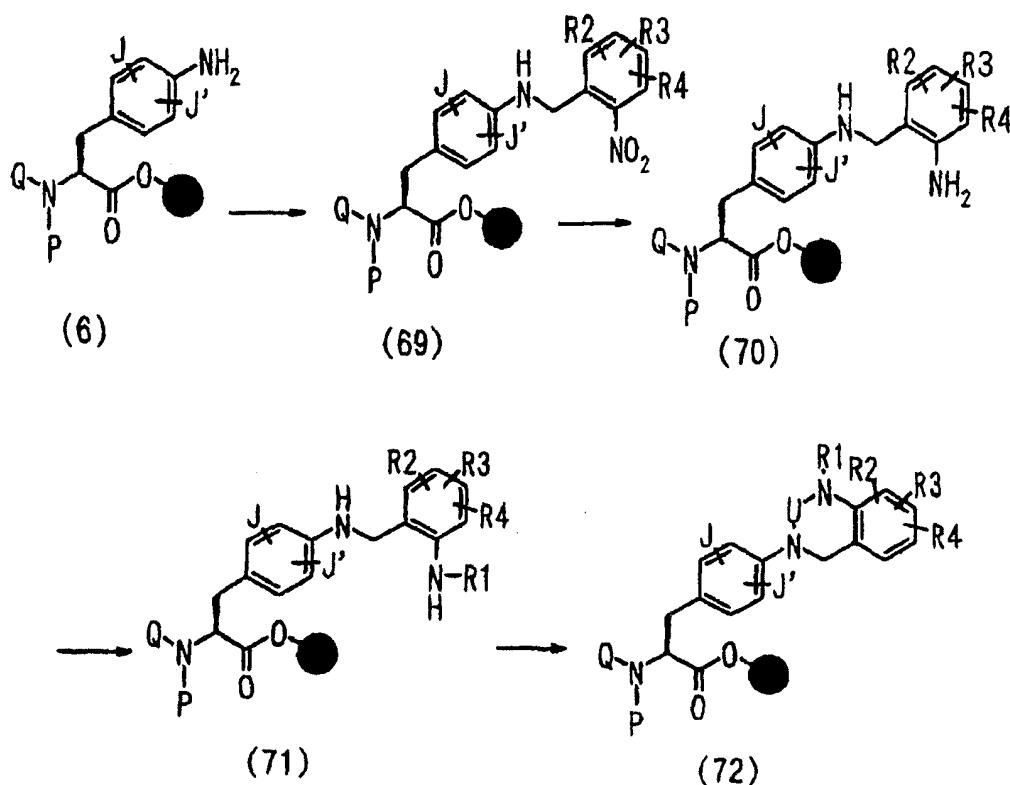


通式(1)中A为通式(3-2)的酯(68)的合成例可举出以下方法。在DMF、NMP、二氯甲烷等有机溶剂中根据需要将HOAt、HOBt等适当的添加剂与DIC等缩合剂一起使用,使胺(6)与经活化的 β 位具有经Fmoc保护的氨基的羧酸反应,对于由此而得的酰胺(63)进行Fmoc脱保护,得到胺(64)。然后在NMP、二氯甲烷等溶剂中在2,6-二甲基吡啶等碱的存在下与具有硝基作为取代基的磺酸氯化物反应,得到磺酰胺(65)。在二异丙基乙基胺等碱的存在下,与烷基卤作用得到(66),通过与巯基乙醇、二氯二环十一烯等反应而得到胺(67)。然后用CDI、三光气、p-硝基苯基氯甲酸酯等试剂进行环化而得到(68)。





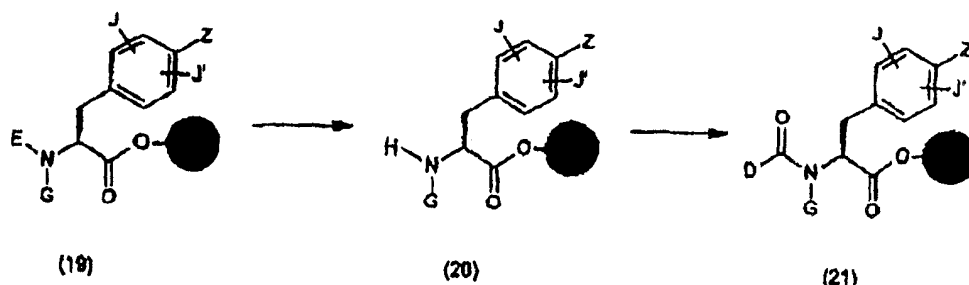
本发明的苯基丙氨酸衍生物(1)中A为通式(3-3)、Arm为苯环的情况下,可以用下述方法制备。对于苯环以外的Arm也可以同样合成。



使用NMP等溶剂,在N,N-二异丙基乙基胺存在下,使胺(6)与邻位具有硝基的卤化甲基苯反应,得到苄基胺(69),用氯化锡等对其还原,导入胺(70),然后用各种方法使导入的苄基部分的苯环上的胺单R1化,得到胺(71),最后用CDI、三光气、p-硝基苯基氯甲酸酯等试剂进行环化而得到酯(72)。

此外,通式(1)中D-T部分可以按下述构建。例如通式(1)中T为(C=O)、B为羟基的情况下,对于酯(19),取代基G或者具有

C 的结构或者具有在合成工序的某个时刻可以转换为 C 的取代基或其取代基被以适当的形式保护的结构；取代基 Z 或者具有 (2)、(3)、(3-1)、(3-2) 的结构或者具有在合成工序的某个时刻可以转换为 A 的取代基或其取代基被以适当的形式保护的结构；这样根据保护基 E 不同选择适当的条件进行脱保护，可导入胺 (20)。例如使用 Fmoc 基 (9-芴基甲氧羰基) 作为 E 时，可以在 DMF 等溶剂中在哌啶等碱的作用下脱保护。在 DMF、NMP、二氯甲烷等有机溶剂中根据需要将 HOAt、HOBt 等适当的添加剂与 DIC 等缩合剂一起使用，使胺 (20) 与适当的羧酸缩聚，可导入胺 (21)。



此外，在 DMF、NMP、二氯甲烷等有机溶剂中，在三乙基胺、二异丙基乙基胺、吡啶、N, N-二甲基氨基吡啶等有机碱或碳酸钾、碳酸钠等无机碱的存在下，使羧酸氯化物、羧酸酐、磺酸氯化物、磺酸酐与胺 (20) 反应，可以形成相应的酰胺型、磺酰胺型结构。

此外，在 DMF、甲苯、二氯甲烷等有机溶剂中，根据需要在三乙基胺、二异丙基乙基胺、吡啶、N, N-二甲基氨基吡啶等有机碱的存在下，使胺 (20) 与各种异氰酸酯、异硫氰酸酯反应，可以形成相应的脲型或硫脲型结构。

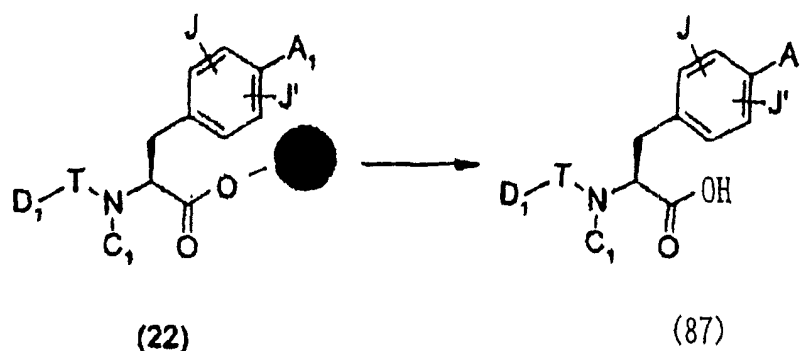
将以上合成的酯 (9)、(12)、(13)、(14)、(18)、(21)、(44)、(45)、(46)、(50)、(54)、(55)、(61)、(62)、(68)、(72) 等在适当的条件下用树脂切断，可得到羧酸 (87)。例如使用 wang 树脂作为树脂时，对于酯 (22)，A1、C1、D1 或者分别为 A、C、D 或者为在脱树脂条件下可分别转换为 A、C、D 的基团，将酯 (22) 用含有 TFA (三氟乙酸) 等的酸性反应液处理，得到羧酸 (87) 的溶液。此外，由如此得到的羧酸 (87)，通过浓缩、萃取、晶析、柱色谱、HPLC、再结晶等公知的分离精制方法，可以得到纯的羧酸

(87)。

此外，例如在适当的缩合剂或酸催化剂存在下将羧酸(87)和适当的低级醇缩聚，可以得到通式(1)中B表示低级烷氧基的化合物。

此外，将羧酸(87)和羟基胺用适当的缩合剂缩聚，可以得到通式(1)中B表示羟基氨基的化合物。

此外，苯基丙氨酸衍生物(1)的合成也可以通过选择适当的保护基团使用公知的分离精制方法，将上述在固相上进行的合成法用于液相法。



对于本发明的通式(1)所示的化合物可形成盐的情况，其盐只要是可药用盐即可，例如对于式中羧基等酸性基团，可举出铵盐、与钠、钾等碱金属的盐、与钙、镁等碱土金属的盐、铝盐、锌盐、与三乙基胺、乙醇胺、吗啉、吡啶、二环己胺等有机胺的盐，与精氨酸、赖氨酸等碱性氨基酸的盐。对于式中存在碱性基团时的碱性基团可举出，与盐酸、硫酸、磷酸等无机酸的盐、与醋酸、柠檬酸、安息香酸、马来酸、富马酸、酒石酸、琥珀酸等有机羧酸的盐、与甲烷磺酸、p-甲苯磺酸等有机磺酸的盐。形成盐的方法可为，将通式(1)的化合物与所需的酸和碱以适当的量比在溶剂、分散剂中混合，或者通过对其它的盐形式进行阳离子交换或阴离子交换而得到。

本发明化合物还包括通式(1)所示化合物的溶剂合物，例如水合物、醇加成物等。

通式(1)所示的化合物或其盐可直接或作为各种医药组合物进行给药。这些医药组合物的剂型例如可以为，锭剂、散剂、丸剂、颗粒剂、胶囊、栓剂、溶液剂、糖衣剂、长效制剂(デポ-剂)或糖浆剂，可以使用普通的制剂助剂按照常规方法制造。

例如锭剂可以通过如下方法得到,即,将本发明有效成分苯基丙氨酸衍生物与已知的辅助物质、例如乳糖、碳酸钙或磷酸钙等非活性稀释剂、阿拉伯胶、玉米淀粉或动物胶等结合剂、褐藻酸、玉米淀粉或前动物胶化淀粉等膨化剂、蔗糖、乳糖或糖精等甜味剂、薄荷、白珠树油或樱桃等香味剂、硬脂酸镁、滑石或羧甲基纤维素等润滑剂、脂肪、蜡、半固态或液态的聚醇、天然油或硬化油等软动物胶胶囊和栓剂用赋形剂、水、醇、甘油、聚醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖、植物油等溶液剂用赋形剂混合。

以通式(1)所示化合物或其盐为有效成分的抑制剂可用作下述任一疾病的治疗剂或预防剂,这些疾病为 $\alpha 4$ 整合蛋白依赖性的粘着过程参与其病态的炎性疾病、风湿性关节炎、炎性肠病、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、斯耶格伦式综合征、哮喘、干癣、变应性、糖尿病、心血管疾病、动脉硬化症、再狭窄、肿瘤增殖、肿瘤转移、移植排斥。

用于上述目的的给药量可以根据治疗效果、给药方法、治疗时间、年龄、体重等决定,可以经口或非经口,通常成人一天的给药量为,经口给药时为 $1\mu\text{g}\sim 5\text{g}$,非经口给药时为 $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}$ 。

(实施例)

通过以下实施例对本发明做详细说明。这些是本发明的优选实施方式,但本发明并不限于这些实施例。

实施例1 具有表1实施例1所示取代基的下式(23)所示化合物的合成

工序1 制备树脂

将 Fmoc-Phe(4-nitro)-OH(2.5g)、2,6-二氯苯甲酰氯(0.745mL)、吡啶(1.5mL)的 NMP(25mL)溶液加入到 wang 树脂(0.76mmol/g、2.3g)中,在室温下搅拌16小时。除去多余的溶剂,再用 DMF 洗涤树脂3次、用二氯甲烷洗涤树脂3次、用 NMP 洗涤树脂2次。进而,为了罩住树脂上未反应的羟基,用乙酸酐(20mL)、吡啶(20mL)、NMP(20mL)处理2小时,然后除去多余的溶剂,再用 DMF 洗涤树脂3次,用二氯甲烷洗涤树脂3次,减压干燥。

工序2 除去 Fmoc 基团

将20%哌啶的 DMF 溶液(25mL)加入到工序1中得到的树脂中,反应15分钟后,除去溶剂,用 DMF、二氯甲烷分别洗涤3次,减压干

燥。

工序 3 酰化反应

将 2, 6 - 二氯苯甲酰氯 (1.1mL)、2, 6 - 二甲基吡啶 (1.6mL)、NMP (26mL) 加入到工序 2 中得到的树脂 2.0g 中, 反应 16 小时后, 除去溶剂, 用 DMF、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。

工序 4 硝基的还原

将 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (15.0g) 的 NMP (30mL) · EtOH (1.5mL) 溶液加入到工序 3 中所得的树脂 1.5g 中, 在室温下反应 16 小时, 然后除去反应溶液, 用 DMF、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次。

工序 5 酞茜 - 2, 4 - 二酮环的构建

使工序 4 中得到的树脂 2g 在甲基 2 - 异氰酸酯苯甲酸酯 (1.92g)、NMP (32mL) 溶液中反应 16 小时, 然后除去反应溶液, 用 DMF、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次。然后将 20% 吡啶的 DMF 溶液加入到树脂中, 反应 1 小时, 除去反应液, 用 DMF、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次, 减压干燥。

工序 6 烷基化

向工序 5 中得到的树脂 20mg 中加入碘甲烷 (0.75mmol)、18 - 冠 - 6 (30mg)、NMP (1mL)、 K_2CO_3 (35mg), 反应 3 天后, 除去反应溶液, 用 DMF、水、DMF、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次, 减压干燥。

工序 7 脱树脂

用含有 5% 水的三氟乙酸对工序 6 中所得的树脂处理 1 小时, 过滤树脂后, 减压浓缩。然后, 用高压液体色谱法 (水 · 乙腈) 精制, 得到目的物 8mg。

MS (ESI MH^+): 512

CHN0: $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_{12}\text{N}_3\text{O}_5$

实施例 2 ~ 7

分别将对应的烷基化试剂用于实施例 1 工序 6 中, 经过与实施例 1 同样的工序合成以下化合物。表 1 中, R 为下式 (23) 中的取代基, 实施例 2 除了不进行实施例 1 工序 6 中的烷基化工序外其它工序与实施例 1 相同。

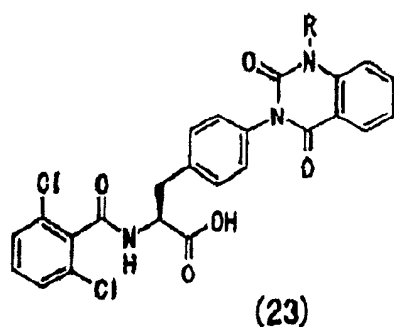


表1

实施例	R-	MS实测值 (MH ⁺)
1	甲基	512
2	H-	498
3	乙基	526
4	2,6-二氟苄基	624
5	4-(1-吡咯烷基)苯羰基甲基	685
6	NCCH ₂ -	537
7	HOC(=O)CH ₂ -	556

实施例 8 具有表 2 实施例 8 所示取代基的下式 (24) 所示化合物的合成

工序 1 醌茜-2,4-二酮环的构建与 Fmoc 基团的除去

对于实施例 1 工序 1 中所得的树脂 (1g), 用实施例 1 工序 4 的方法还原硝基, 然后用实施例 1 工序 5 的方法进行醌茜-2,4-二酮环的构建与 Fmoc 基团的除去。

工序 2 酰基化、烷基化、脱树脂

使用实施例 8 工序 1 中所得的树脂 (25mg)、2,6-二甲基安息香酸 (0.4mmol)、DIC (0.4mmol)、HOAt (0.4mmol)、NMP (2mL), 进行酰基化, 用实施例 1 工序 6 中的方法进行烷基化, 接着用与实施例 1 工序 7 相同的方法进行脱树脂和精制, 得到目的物 (9mg)。

MS (ESI MH⁺): 472

CHNO: C₂₇H₂₅N₃O₅

实施例 9 ~ 13

将分别对应的羧酸用于实施例 8 工序 2 中, 用与实施例 8 相同的工序合成以下化合物。表 2 中, R 为下式 (24) 中的取代基, 实施例 13 中, 使用 2 倍量的实施例 8 工序 2 中的 DIC 和 HOAt 进行反应和精制, 得到目的物 (7mg)。

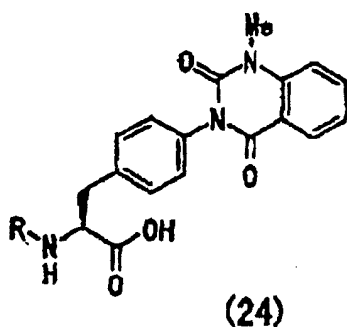


表 2

实施例	R	MS实测值 (MH ⁺)
8	2, 6-二甲基苯甲酰基	472
9	2, 6-二甲氧苯甲酰基	504
10	2-乙氧苯甲酰基	488
11	3, 4-二甲氧肉桂酰基	530
12	环己基羰基	450
13	反-4-羰基环己烷羰基	494

实施例 14 具有表 3 实施例 14 所示取代基的下式 (25) 所示化合物的合成

工序 1 醌茜-2-硫代-4-酮环的构建

使实施例 1 工序 4 中所得树脂 (2.00g) 在甲基 2-异硫氰酸酯苯甲酸酯 (1.40g)、NMP (25mL) 溶液中反应 16 小时, 然后除去反应溶液, 用 DMF、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次, 减压干燥。

工序 2 脱树脂

工序 1 所得的树脂 (25mg) 按实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物 (10mg)。

MS (ESI MH⁺) : 513

CHNO: C₂₄H₁₇C₁₂N₃O₄S

实施例 15 具有表 3 实施例 15 所示取代基的下式 (25) 所示化合物的合成

工序 1 酰基化

使用实施例 1 工序 2 中所得的树脂 (25mg)、2,6-二甲基苯甲酸 (0.4mmol)、DIC (0.4mmol)、HOAt (0.4mmol)、NMP (2mL), 进行酰基化。

工序 2 醌茜-2-硫代-4-酮环的构建

使工序 1 中所得树脂 (2.00g) 在甲基 2-异硫氰酸酯苯甲酸酯 (1.40g)、NMP (25mL) 溶液中反应 16 小时, 然后除去反应溶液, 用 DMF、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次, 减压干燥。

工序 3 脱树脂

工序 1 所得的树脂 (25mg) 按实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物 (8mg)。

MS (ESI MH⁺) : 474

CHNO: C₂₆H₂₃N₃O₄S

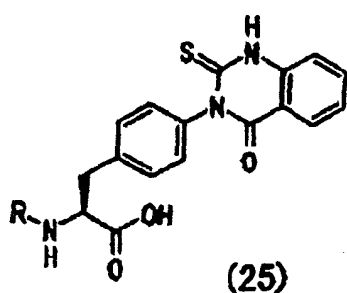


表 3

实施例	R	MS 实测值 (MH ⁺)
14	2,6-二氯苯甲酰基	513
15	2,6-二甲基苯甲酰基	474

实施例 16 具有表 4 实施例 16 所示取代基的下式 (26) 所示化合物的合成

工序 1 烷基化

向实施例 14 工序 1 中所得的树脂 (25mg) 中加入烯丙基溴化物 (0.5mmol)、二异丙基乙基胺 (1.0mmol)、NMP (2mL), 反应 16 小时后, 除去反应溶液, 用 DMF、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次, 减压干燥。

工序 2 脱树脂

工序 1 所得的树脂按实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物 (6mg)。

MS (ESI MH⁺): 554

CHNO: C₂₇H₂₁C₁₂N₃O₄S

实施例 17 ~ 30

使用实施例 14 工序 1 或实施例 15 工序 2 中所得树脂, 且将分别对应的卤化物用于实施例 16 工序 1 中, 用与实施例 16 通过的方法合成表 4 所示的下述化合物。表 4 中 R1、R2 为下式 (26) 中的取代基。

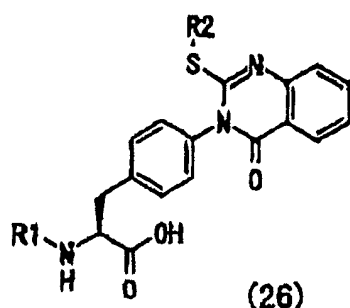


表 4

实施例	R1-	R2-	MS实测值 (MH+)
1 6	2, 6-二氯苯甲酰基	烯丙基	554
1 7	2, 6-二氯苯甲酰基	乙基	542
1 8	2, 6-二氯苯甲酰基	甲基	528
1 9	2, 6-二氯苯甲酰基	异戊基	584
2 0	2, 6-二氯苯甲酰基	2, 6-二氯苄基	640
2 1	2, 6-二氯苯甲酰基	2-甲基苄基	618
2 2	2, 6-二氯苯甲酰基	1-苯基乙基	618
2 3	2, 6-二氯苯甲酰基	4-甲氧苯甲酰甲基	662
2 4	2, 6-二甲基苯甲酰基	甲基	488
2 5	2, 6-二甲基苯甲酰基	乙基	502
2 6	2, 6-二甲基苯甲酰基	烯丙基	514
2 7	2, 6-二甲基苯甲酰基	异戊基	544
2 8	2, 6-二甲基苯甲酰基	2, 6-二氯苄基	600
2 9	2, 6-二甲基苯甲酰基	2-甲基苄基	578
3 0	2, 6-二甲基苯甲酰基	1-苯基乙基	578

实施例 18 化合物的 NMR 数据:

H-NMR (CDCl₃) δ =2.53 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=5.3 Hz), 5.20 (1H, t, J=5.3 Hz), 7.21-7.35 (6H, m), 7.41 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.76 (1H, t, J=6.9 Hz), 8.19 (1H, d, J=7.5 Hz)

实施例 31 具有表 5 实施例 31 所示取代基的下式 (27) 化合物的合成
工序 1 酰基化

向实施例 1 工序 4 所得树脂 (1.00g) 中加入 2-硝基苯甲酰基氯化物 (4mmol)、2, 6-二甲基吡啶 (8mmol)、NMP, 搅拌 16 小时后, 用 DMF、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。

工序 2 硝基的还原

对工序 1 所得树脂 (25mg) 进行实施例 1 工序 4 的处理, 得到目的树脂。

工序 3 由原酸酯环化和脱树脂

工序 2 所得树脂 (25mg) 中加入三甲基原乙酸酯 (1mL)、AcOH (50 μ L)、NMP (1mL), 在 50℃ 下搅拌 16 小时后, 用 DMF、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥, 然后按实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物 (8mg)。

MS (ESI MH⁺): 496

CHNO: C₂₅H₁₉C₁₂N₃O

实施例 32 ~ 44

将实施例 1 工序 4 或实施例 15 工序 1 中所得的树脂用于实施例 31 工序 1 中, 将分别对应的原酸酯用于实施例工序 3 中, 经过与实施例 31 同样的工序合成以下表 5 所示化合物。表 5 中 R1 和 R2 为下式 (27) 中的取代基。

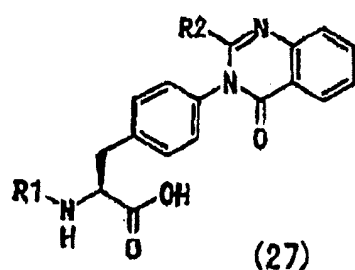


表5

实施例	R1-	R2-	MS实测值 (MH+)
3 1	2,6-二氯苯甲酰基	甲基	496
3 2	2,6-二氯苯甲酰基	乙基	510
3 3	2,6-二氯苯甲酰基	n-丙基	524
3 4	2,6-二氯苯甲酰基	n-丁基	538
3 5	2,6-二氯苯甲酰基	苯基	558
3 6	2,6-二氯苯甲酰基	甲氧基	512
3 7	2,6-二氯苯甲酰基	乙氧基	526
3 8	2,6-二氯苯甲酰基	氯甲基	530
3 9	2,6-二甲基苯甲酰基	甲基	456
4 0	2,6-二甲基苯甲酰基	丙基	484
4 1	2,6-二甲基苯甲酰基	丁基	498
4 2	2,6-二甲基苯甲酰基	苯基	518
4 3	2,6-二甲基苯甲酰基	乙氧基	486
4 4	2,6-二甲基苯甲酰基	氯甲基	490

实施例 32 化合物的数据:

H-NMR (CDCl₃) δ =1.21 (3H, t, J=7.4 Hz),
 2.47 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.32-3.42 (2H, m), 5.19 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.10-
 7.20 (2H, m), 7.22-7.35 (4H, m), 7.43-7.54 (3H, m), 7.70-7.83 (2H, m), 8
 .21 (1H, d, J=7.8 Hz)

实施例 45 具有表 6 实施例 45 所示取代基的下式 (28) 所示化合物的合成

工序 1 酰基化

向实施例 1 工序 4 中所得树脂 (200mg) 中加入 3-氯-2-硝基苯甲酸 (210mg、1.04mmol)、HOAt (141mg、1.04mmol)、DIC (161 μ l、1.04mmol)、NMP (2mL), 搅拌 64 小时后, 用 DMF、二氯甲烷分别洗

涤3次，减压干燥。

工序2 硝基还原

对工序1所得树脂进行实施例1工序4的处理。

工序3 醌茜-2,4-二酮环的构建

工序2所得树脂中加入羧基二咪唑(844mg、5.21mmol)、NMP(2mL)，在80℃搅拌16小时后，用DMF、二氯甲烷分别洗涤3次，减压干燥后，按照实施例1工序7进行处理，得到目的物。

MS (ESI MH⁺) : 532

CHNO: C₂₄H₁₆C₁₃N₃O₅

实施例46~54

将分别对应的取代2-硝基苯甲酸用于实施例45工序1中，用与实施例45同样的工序合成以下表6所示化合物。表6中R1、R2、R3、R4为下式(28)中取代基。

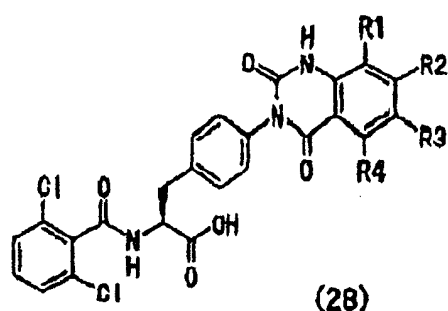


表6

实施例	R1-	R2-	R3-	R4-	MS实测值 (MH ⁺)
45	氯	H-	H-	H-	532
46	甲氧基	H-	H-	H-	528
47	H-	H-	氯	H-	532
48	H-	H-	甲氧基	H-	528
49	H-	三氟甲基	H-	H-	566
50	甲基	H-	H-	H-	512
51	H-	甲氧基	甲氧基	H-	558
52	H-	H-	氯	H-	516
53	H-	H-	H-	甲基	512
54	H-	H-	H-	氯	532

实施例 57 具有表 8 实施例 57 所示取代基的下式 (29) 所示化合物的合成

工序 1 酰基化

实施例 1 工序 4 所得的树脂 (1g) 中加入 2-氯-5-硝基苯甲酸 (1.63g、8.81mmol)、HOAt (1.2g、8.81mmol)、DIC (675 μ L、4.36mmol)、NMP (25mL)，搅拌 14 小时后，用 DMF、二氯甲烷分别洗涤 3 次，减压干燥。

工序 2 氟基团的经胺取代

工序 1 所得树脂中加入异丙基胺 (400 μ L)、NMP (2mL)，搅拌 21 小时后，用 DMF、二氯甲烷分别洗涤 3 次，减压干燥。

工序 3 醌茜-2,4-二酮环的构建

工序 2 所得的树脂中加入羰基咪唑(200mg)、反-十氢萘(2mL), 在 95℃ 搅拌 15 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥后, 按实施例 1 工序 7 进行处理得到目的物。

MS (ESI MH⁺) : 585

CHNO: C₂₇H₂₂C₁₂N₄O₇

实施例 58 ~ 65

将对应的胺用于实施例 57 工序 2 中, 用与实施例 57 相同的工序合成以下表 8 所示的化合物。表 8 中 R 为下式 (29) 中的取代基。

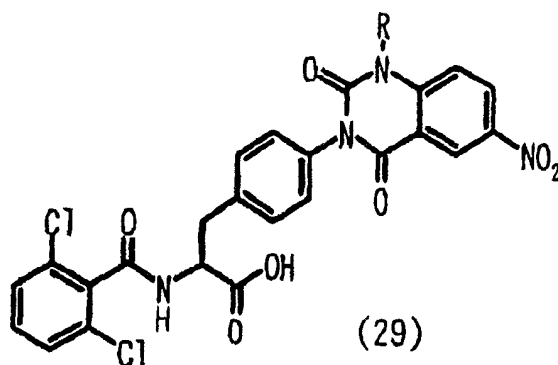


表 8

实施例	R-	MS 实测值 (MH ⁺)
57	异丙基	585
58	仲丁基	599
59	环丁基	597
60	环戊基	611
61	异丁基	599
62	环己基甲基	639
63	甲基	557
64	环丙基	583
65	苄基	633

实施例 66 具有表 9 实施例 66 所示取代基的下式 (30) 所示化合物的合成

工序 1 氟基团的经胺取代

实施例 57 工序 1 中所得的树脂 (150mg) 中加入 2.0M 甲基胺的 THF 溶液 (3mL)、NMP (2mL), 搅拌 14 小时后, 用 DMF、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。

工序 2 酞菁-2-硫代-4-酮环的构建

实施例 1 所得树脂中加入硫羰基二咪唑 (200mg)、反-十氢化萘 (2mL), 在 95℃ 下搅拌 15 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥后, 按实施例 1 工序 7 进行处理得到目的物。

MS (ESI MH⁺) : 573

CHNO: C₂₅H₁₈C₁₂N₄O₆S

实施例 67 ~ 69

将对应的胺用于实施例 66 工序 1 中, 用与实施例 66 相同的工序合成以下表 9 所示的化合物。表 9 中 R 为下式 (30) 中的取代基。

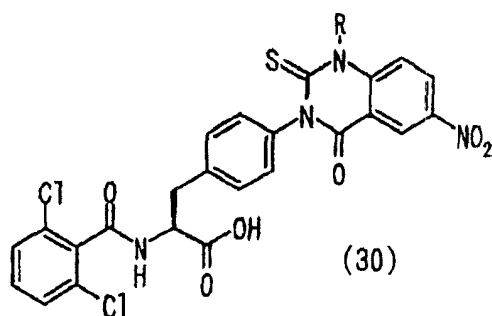


表 9

实施例	R-	MS实测值 (MH ⁺)
66	甲基	573
67	乙基	587
68	环丙基	599
69	苄基	649

实施例 70 具有表 10 实施例 70 所示取代基的下式 (31) 所示的化合物的合成

工序 1 酰基化

实施例 1 工序 4 中所得的树脂 (500mg) 中加入 2-氨基-3,6-二氯苯甲酸 (845mg、4.10mmol)、HOAt (558mg、4.10mmol)、DIC (317 μ L、2.05mmol)、NMP (11.5mL), 搅拌 24 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。

工序 2 酞茜-2,4-二酮环的构建

工序 1 中所得的树脂 (200mg) 中加入羰基二咪唑 (200mg)、反-十氢化萘 (2mL), 在 95℃ 搅拌 15 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。

工序 3 烷基化

按实施例 1 工序 6 对工序 2 所得的树脂进行烷基化。

工序 4 脱树脂

按实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺): 580

CHNO: C₂₅H₁₇C₁₄N₃O₅

实施例 71~80

将分别对应的苯甲酸衍生物用于实施例 70 工序 1 中, 用与实施例 70 同样的工序合成以下表 10 所示的化合物中的实施例 71~75 的化合物。此外, 除了不进行实施例 70 工序 3 的烷基化工序外, 进行其它与实施例 70 相同的工序, 合成实施例 76~80。表 10 中 R 为下式 (31) 中的取代基。

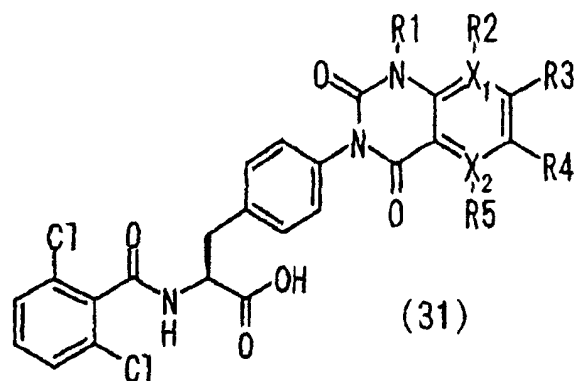


表10

实施例	R1-	R2-	R3-	R4-	R5-	X1	X2	MS实测值 (MH+)
70	甲基	氯	H	H	氯	C	C	580
71	甲基	氯	H	氯	H	C	C	580
72	甲基	H	氯	H	H	C	C	530
73	甲基	H	H	Br	H	C	C	591
74	甲基	-	H	H	H	N	C	513
75	甲基	-	H	H	-	N	N	514
76	H	氯	H	H	氯	C	C	566
77	H	氯	H	氯	H	C	C	566
78	H	H	氯	H	H	C	C	516
79	H	-	H	H	H	N	C	499
80	H	-	H	H	-	N	N	500

实施例 81 具有表 11 实施例 81 所示的取代基的下式 (32) 所示化合物的合成

工序 1 酰基化

按照实施例 70 工序 1 对实施例 1 工序 4 所得树脂进行酰基化。

工序 2 三氮烯环的构建

工序 1 所得的树脂 (90mg) 中加入亚硝酸钠 (150mg)、醋酸 (4.5ml), 搅拌 24 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥后, 进行实施例 1 工序 7 的处理, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺): 551

CHNO: C₂₃H₁₄C₁₄N₄O₄

实施例 82 ~ 83

将分别对应的 2-氨基苯甲酸用于实施例 81 工序 1 中, 用与实施例 81 同样的工序合成以下表 11 实施例 82 ~ 83 所示的化合物。表 11 中 R1、R2、R3、R4 为下式 (32) 中的取代基。

实施例 84 具有表 11 实施例 84 所示取代基的下式 (32) 所示化合物的合成

工序1 酰基化、硝基的还原

使用实施例1工序4所得的树脂(1g)、5-甲氧基-2-硝基苯甲酸(1.62g, 8.21mmol)、DIC(635 μ L, 4.11mmol)、HOAt(1.12g, 8.21mmol)、NMP(23mL)进行酰基化, 按实施例31工序2进行硝基的还原。

工序2 三氮烯环的构建、脱树脂

按实施例81工序2对工序1所得的树脂进行处理后, 进行实施例1工序7的处理, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺): 523

CHNO: C₂₄H₁₈C₁₂N₄O₅

实施例85~89

将分别对应的2-硝基苯甲酸用于实施例84工序1中, 用与实施例84相同的工序合成以下的表11实施例85~89所示的化合物。表11中R₁、R₂、R₃、R₄为下式(32)中的取代基。

实施例90 具有表11实施例90所示取代基的下式(32)所示化合物的合成

工序1 三氮烯环的构建、脱树脂

按实施例81工序2处理实施例31工序2所得的树脂后, 进行实施例1工序7的处理, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺): 483

CHNO: C₂₃H₁₆C₁₂N₄O₄

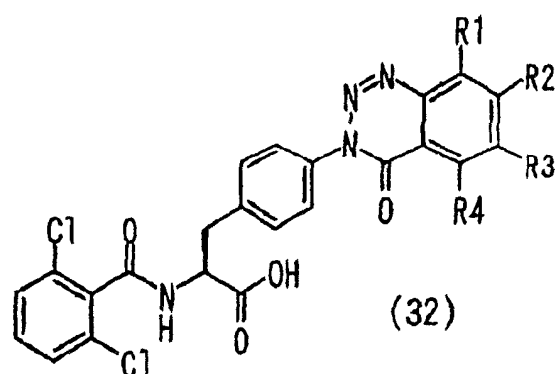


表11

实施例	R1-	R2-	R3-	R4-	MS实测值 (MH+)
81	氯	H-	H-	氯	551
82	氯	H-	氯	H-	551
83	H-	氯	H-	H-	501
84	H-	H-	甲氧基	H-	513
85	H-	H-	氯	H-	501
86	甲基	H-	H-	H-	497
87	H-	H-	氯	H-	517
88	氯	H-	H-	H-	517
89	H-	H-	H-	甲基	497
90	H-	H-	H-	H-	483

实施例 91 具有表 12 实施例 91 所示取代基的下式 (33) 所示的化合物的合成

工序 1 酰基化、硝基的还原

使用实施例 1 工序 4 所得树脂按照实施例 84 工序 1 进行烷基化、硝基的还原。

工序 2 经原酸酯的环化、脱树脂

工序 1 所得树脂 (150mg) 中加入四乙氧甲烷 (800ul)、醋酸 (200ul)、NMP (2ml), 在 55℃ 搅拌 15 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥后, 按实施例 1 工序 7 进行处理, 得

到目的物。

MS (ESI MH⁺): 556

CHNO: C₂₇H₂₃C₁₂N₃O₆

实施例 92 ~ 94

将分别对应的 2-硝基苯甲酸用于实施例 91 工序 1, 用与实施例 91 相同的工序合成以下表 12 实施例 92 ~ 94 所示的化合物。表 12 中 R1、R2、R3、R4 为下式 (33) 中的取代基。

实施例 95 具有表 12 实施例 95 所示取代基的下式 (33) 所示化合物的合成

工序 1 酰基化

实施例 1 工序 4 所得的树脂 (500mg) 中加入 2-氨基-4-氟苯甲酸 (636mg、4.10mmol)、HOAt (558mg、4.10mmol)、DIC (317 μ L、2.05mmol)、NMP (11.5mL), 搅拌 24 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。

工序 2 经原酸酯的环化、脱树脂

按照实施例 91 工序 2 对工序 1 所得树脂进行环化后, 按实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺): 554

CHNO: C₂₆H₂₀C₁₂FN₃O₅

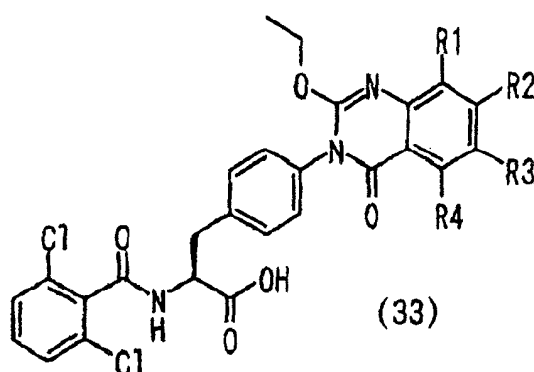


表12

实施例	R1-	R2-	R3-	R4-	MS实测值 (MH ⁺)
91	H-	H-	甲氧基	H-	556
92	H-	H-	氟	H-	544
93	H-	H-	氯	H-	560
94	H-	H-	H-	甲基	540
95	H-	氟	H-	H-	544

实施例 96 具有表 13 实施例 96 所示取代基的下式 (34) 所示化合物的合成

工序 1 酰基化、硝基的还原

使用 6-甲基-2-硝基苯甲酸 (1.49g, 8.21mmol)、DIC (635ul, 4.11mmol)、HOAt (1.12g, 8.21mmol)、NMP (23mL) 对实施例 1 工序 4 所得的树脂 (1g) 进行反应 18 小时, 如此进行酰基化后, 按照实施例 31 工序 2 进行硝基还原。

工序 2 环化反应

工序 1 所得的树脂 (200mg) 中加入羰基二咪唑 (400mg)、NMP (2mL), 在 95℃ 中搅拌 15 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。

工序 3 烷基化

工序 2 所得的树脂 (200mg) 中加入碘化乙烷 (200ul)、四甲基胍 (200ul), 搅拌 24 小时后用水、DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。然后按实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺) : 540

CHNO: C₂₇H₂₃C₁₂N₃O₅

实施例 97

将对应的卤化物用于实施例 96 工序 3 中, 用与实施例 96 同样工序合成以下表 13 实施例 97 所示的化合物。表 13 中 R 为下式 (34) 中的取代基。

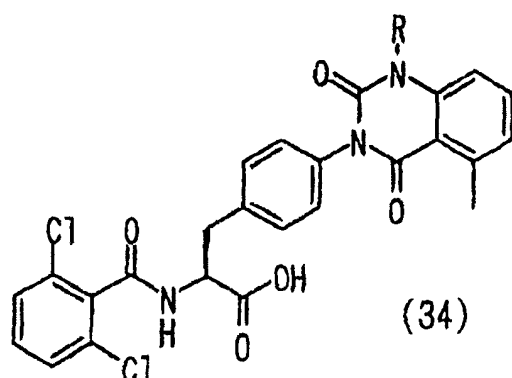


表13

实施例	R-	MS实测值 (MH ⁺)
96	乙基	540
97	苄基	602

实施例 98 具有表 14 实施例 98 所示取代基的下式 (35) 所示化合物的合成

工序 1 氮磺酰化、硝基的还原

实施例 1 工序 4 中所得树脂 (400mg) 中加入 2-硝基苯磺酰氯 (450mg)、2, 6-二甲基吡啶 (450 μ l)、二氯甲烷 (10ml), 搅拌 14 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。然后按照实施例 31 工序 2 进行硝基的还原。

工序 2 环化反应

工序 1 所得树脂 (200mg) 中加入羰基二咪唑 (400mg)、NMP (2ml), 在 95℃ 下搅拌 15 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。

工序 3 烷基化、脱树脂

工序 2 所得树脂 (200mg) 中加入碘化甲烷 (400 μ l)、二异丙基乙基胺 (400 μ l)、NMP (2ml), 搅拌 17 小时后, 用水、DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。然后, 按照实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺): 548

CHNO: C₂₄H₁₉C₁₂N₃O₆S

实施例 99 ~ 103

将分别对应的磺酰氯用于实施例 98 工序 1 中, 用与实施例 98 同样的工序合成以下表 14 所示的化合物。表 14 中 R1、R2、R3、R4、R5 为下式 (35) 中的取代基, 此外, 除了不进行实施例 98 工序 3 的烷基化工序外, 进行其它与实施例 98 相同的工序, 合成实施例 101 ~ 103。

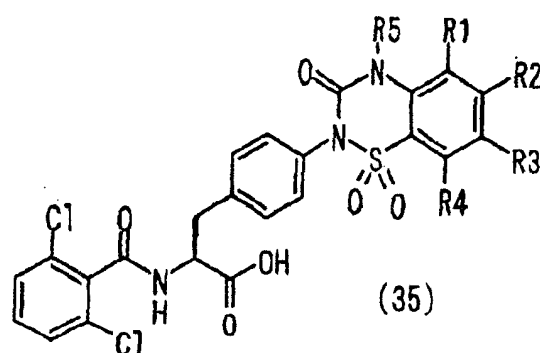


表 14

实施例	R1-	R2-	R3-	R4-	R5-	MS实测值 (MH ⁺)
98	H-	H-	H-	H-	甲基	548
99	H-	甲氧基	H-	H-	甲基	578
100	H-	三氟甲基	H-	H-	甲基	616
101	H-	H-	H-	H-	H-	534
102	H-	甲氧基	H-	H-	H-	564
103	H-	三氟甲基	H-	H-	H-	602

实施例 104 具有表 15 实施例 104 所示取代基的下式 (36) 所示的化

化合物的合成

工序1 酰基化、醌茜-2, 4-二酮环的构建、烷基化、硝基的还原

使用实施例1工序4所得的树脂(500mg)、2-氨基-5-硝基苯甲酸(746mg, 4.10mmol)、DIC(317 μ l, 2.05mmol)、HOAt(558mg, 4.10mmol)、NMP(11.5ml)进行烷基化, 按实施例96工序2进行醌茜-2, 4-二酮环的构建, 按实施例1工序6进行烷基化。再进行与实施例1工序4同样的硝基还原。

工序2 酰基化

工序1所得的树脂中加入乙酸酐(600 μ l)、吡啶(600 μ l)、NMP(3ml), 搅拌19小时后, 用DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤3次, 减压干燥。然后按照实施例1工序7进行处理, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺): 569

CHNO: C₂₇H₂₂C₁₂N₄O₆

实施例105~107

将分别对应的酰氯用于实施例104工序2中, 用与实施例104相同的工序合成以下表15所示的化合物。表15中R为下式(36)中的取代基, 此外, 除了不进行实施例104工序2的酰基化工序以外, 用其它与实施例107相同的工序合成实施例107。

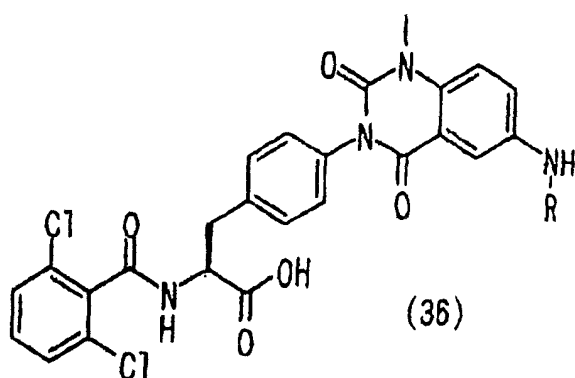


表15

实施例	R-	MS实测值 (MH+)
104	乙酰基	569
105	甲氧乙酰基	599
106	三甲基乙酰基	611
107	H	527

实施例 108 具有表 16 实施例 108 所示取代基的下式 (37) 所示的化合物的合成

工序 1 酰基化

用 5-氟-2-硝基苯甲酸 (1.63g, 8.81mmol)、DIC (675 μ l, 4.36mmol)、HOAt (1.2g, 8.81mmol)、NMP (25ml) 对实施例 1 工序 4 所得的树脂 (1g) 进行酰基化。

工序 2 氟基团的经胺取代、硝基的还原

向工序 1 所得的树脂 (200mg) 中加入二甲基胺的 2.0M THF 溶液 (3ml)、NMP (2mL)，搅拌 14 小时后，用 DMF、二氯甲烷分别洗涤 3 次，减压干燥。然后按照实施例 31 工序 2 进行硝基的还原。

工序 3 醌茜-2, 4-二酮环的构建

按照实施例 96 工序 2 对工序 2 所得的树脂进行处理，构建醌茜-2, 4-二酮环。

工序 4 烷基化

工序 3 所得的树脂中加入三苯基膦 (520mg)、甲醇 (80 μ l)、二异丙基偶氮二羧酸的 40% 甲苯溶液 (1ml)、二氯甲烷 (2ml)，搅拌 7 小时后，用水、DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次，减压干燥。然后按照实施例 1 工序 7 进行处理，得到目的物。

MS (ESI MH⁺): 555

CHNO: C₂₇H₂₄C₁₂N₄O₅

实施例 109~111

将分别对应的胺用于实施例 108 工序 2 中，用与实施例 108 相同的工序合成以下表 16 实施例 109~111 所示的化合物。表 16 中 R 为下式 (37) 中的取代基。

实施例 112 具有表 16 实施例 112 所示取代基的下式 (37) 所示化合物的合成

工序 1 氨基团的经胺取代、硝基的还原

实施例 108 工序 1 中所得的树脂 (200mg) 中加入二甲基胺的 2.0M THF 溶液 (3ml)、NMP (2mL), 搅拌 14 小时后, 用 DMF、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。然后按照实施例 31 工序 2 进行硝基的还原。

工序 3 醌茜-2, 4-二酮环的构建

按照实施例 96 工序 2 对工序 2 所得的树脂进行处理, 构建醌茜-2, 4-二酮环。

工序 4 烷基化

工序 3 所得的树脂 (200mg) 中加入碘化甲烷 (400 μ l)、二异丙基乙基胺 (400 μ l)、NMP (2ml), 在 80℃ 下搅拌 17 小时后, 用水、DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。然后按照实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺): 569

CHNO: C₂₈H₂₇C₁₂N₄O₅

实施例 113

将分别对应的胺用于实施例 112 工序 1 中, 用与实施例 112 相同的工序合成以下表 16 实施例 113 所示的化合物。表 16 中 R 为下式 (37) 中的取代基。

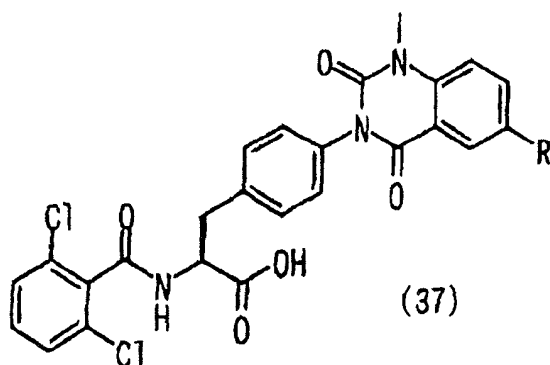


表16

实施例	R-	MS实测值 (MH+)
108	二甲基氨基	555
109	乙基甲基氨基	569
110	吡咯烷基	581
111	二乙基氨基	583
112	式X 1	569
113	式X 2	595

式 X1 和式 X2 如下所示。

实施例 108 化合物的 NMR 数据:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.94 (3H, m), 3.02 (1H, dd, $J=10.2, 14.1$ Hz), 3.22 (1H, m, $J=4.4, 14.1$ Hz), 3.49 (3H, s), 4.82 (1H, m), 7.17 (2H, d), 7.24 (1H, d), 7.30 (1H, m), 7.36-7.45 (5H, m), 9.15 (1H, d). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 30.90, 36.64, 40.77, 53.68, 109.21, 116.00, 116.22, 121.37, 128.26, 128.93, 129.90, 131.23, 131.82, 132.10, 135.23, 136.56, 137.57, 146.72, 150.38, 161.88, 163.91, 172.72.

式X 1



式X 2



实施例 114 具有表 17 实施例 114 所示取代基的下式 (38) 所示化合物的合成

工序 1 烷基化

实施例 1 工序 5 所得的树脂 (150mg) 中加入 2, 6-二氯苄醇 (531mg)、三苯基膦 (786mg)、二氯甲烷 (3ml)、二异丙基偶氮二羧酸的 40% 甲苯溶液 (1.5ml), 搅拌 14 小时后, 用水、DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥后, 按照实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺): 656

CHNO: C₃₁H₂₁C₁₄N₃O₅

实施例 115 ~ 123

将分别对应的醇用于实施例 114 工序 1 中, 用与实施例 114 相同的工序合成以下表 17 实施例 115 ~ 123 所示的化合物。表 17 中 R1、R2、R3、R4、R5、n 为下式 (38) 中的取代基。

实施例 124 具有表 17 实施例 124 所示取代基的下式 (38) 所示化合物的合成

工序 1 酰基化

用 N-苯基氨基甲酸 (437mg, 2.05mmol)、HOAt (279mg, 2.05mmol)、DIC (106μl, 1.03mmol)、NMP (6ml) 对实施例 1 工序 4 所得树脂 (150mg) 进行烷基化。

工序 2 醌茜-2, 4-二酮环的构建

按照实施例 96 工序 2 对工序 1 所得树脂进行处理, 构建了醌茜-2, 4-二酮环后, 按照实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺): 574

CHNO: C₃₀H₂₁C₁₂N₃O₅

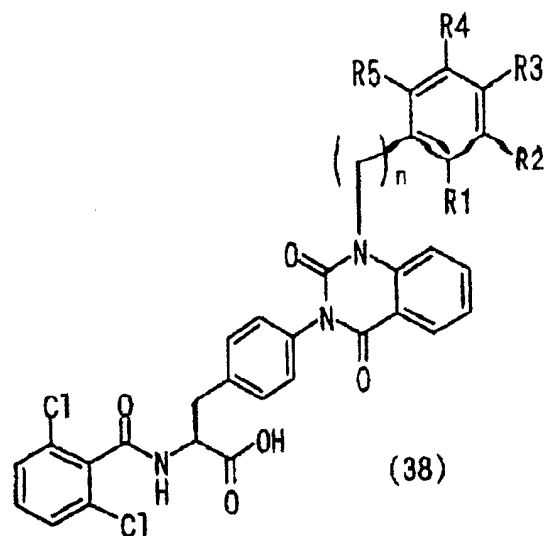


表17

实施例	R1-	R2-	R3-	R4-	R5-	n=	MS实测值 (MH ⁺)
114	氯	H	H	H	氯	1	656
115	H	氯	氯	H	H	1	656
116	氯	H	氯	H	H	1	656
117	H	H	氯	H	H	1	622
118	H	H	甲基	H	H	1	602
119	氯	H	H	H	H	1	622
120	甲基	H	H	H	H	1	602
121	氯	H	H	H	氯	1	640
122	H	H	H	H	H	1	588
123	H	H	H	H	H	2	602
124	H	H	H	H	H	0	574

实施例 125 具有表 18 实施例 125 所示取代基的下式 (39) 所示化合物的合成

工序 1 亚氨基基磷的合成

向实施例 1 工序 4 所得树脂 (1g) 中加入三苯基磷 (7.86g)、二异丙基偶氮二羧酸的 40% 甲苯溶液 (30ml)、甲苯 (30ml)，搅拌 16

小时后，用二氯甲烷洗涤10次，减压干燥。

工序2 碳化二亚胺的合成、胺的亲核加成和闭环反应

工序1 所得树脂(100mg)中加入甲基2-异氰酸酯苯甲酸酯(200mg)、二氯甲烷(1ml)，搅拌1小时后，用DMF、二氯甲烷分别洗涤3次。向所得树脂中加入环丁基胺(600 μ l)、NMP(3ml)，搅拌13小时后，用DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤3次，减压干燥。然后按照实施例1工序7进行处理，得到目的物。

MS (ESI MH⁺) : 551

CHNO: C₂₈H₂₄C₁₂N₄O₄

实施例126~130

将分别对应的胺用于实施例125工序2中，用与实施例125相同的工序合成以下表18所示的化合物。表18中R为下式(39)中的取代基。

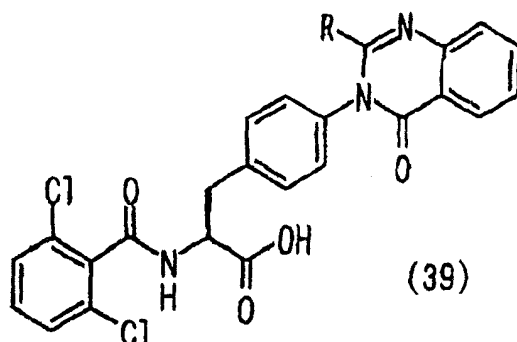


表18

实施例	R-	MS实测值 (MH ⁺)
125	环丁基氨基	551
126	异丁基氨基	553
127	异丙基氨基	539
128	二甲基氨基	525
129	乙基甲基氨基	539
130	氮杂环丁烷基	537

实施例 131 具有表 18 实施例 131 所示取代基的下式 (40) 所示化合物的合成

工序 1 氟基团的经胺取代

实施例 57 工序 1 所得树脂 (150mg) 中加入 2.0M 甲基胺的 THF 溶液 (3mL)、NMP (2mL), 搅拌 14 小时后, 用 DMF、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。

工序 1 经亚硫酸氯化物的闭环

向工序 1 所得的树脂中加入三唑 (250mg)、亚硫酸氯化物 (80 μ l)、二氯甲烷 (1ml)、二异丙基乙基胺 (400 μ l), 搅拌 15 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。然后, 按照实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺): 576

CHNO: C₂₄H₁₈C₁₂N₄O₇S

实施例 132 ~ 133

将分别对应的胺用于实施例 131 工序 1 中, 用与实施例 131 同样的工序合成以下表 18 所示化合物。表 18 中 R 为下式 (40) 中的取代基。

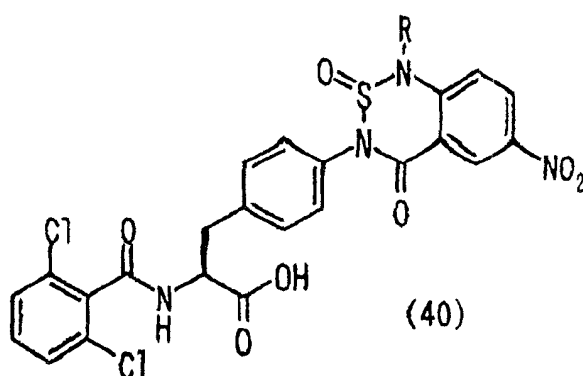


表18

实施例	R-	MS实测值 (MH ⁺)
131	甲基	576
132	乙基	590
133	苄基	652

实施例 134 具有表 19 实施例 134 所示取代基的下式 (41) 所示化合物的合成

工序 1 酰基化、Fmoc 基团的除去

用 Fmoc-β-叔胺(810mg, 2.60mmol)、DIC(200ul, 1.30mmol)、HOAt(351mg, 2.60mmol)、NMP(10ml)与实施例 1 工序 4 所得树脂(500mg)反应 18 小时,如此酰基化后,按照实施例 1 工序 2 进行 Fmoc 基团的除去。

工序 2 经羧基二咪唑闭环

向工序 1 所得树脂中加入羧基二咪唑(400mg)、NMP(2ml),搅拌 3 小时后,用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次,减压干燥。向所得树脂中加入 NMP(2ml)在 95℃下搅拌 15 小时后,用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次,减压干燥。然后按照实施例 1 工序 7 进行处理,得到目的物。

MS (ESI MH⁺) : 450

CHNO: C₂₀H₁₇C₁₂N₃O₅

实施例 135 具有表 19 实施例 135 所示取代基的下式 (41) 所示化合物的合成

工序1 2-硝基磺酰化、烷基化

实施例 134 工序 1 所得树脂 (250mg) 中加入 2-硝基磺酰氯 (176mg)、2,6-二甲基吡啶 (184 μ l)、二氯甲烷 (4ml), 在 4℃ 下搅拌 16 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。按照实施例 108 工序 4 对所得树脂进行烷基化。

工序2 2-硝基磺酰基的除去

向工序 1 所得树脂中加入 2-巯基乙醇 (600 μ l)、二氯二环十一烯 (300 μ l)、NMP (3ml), 搅拌 1 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。

工序3 经羧基二咪唑的闭环

向工序 2 所得树脂中加入羧基二咪唑 (500mg)、二氯甲烷 (2.5ml) 搅拌 10 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。向所得树脂中加入碳酸钾 (200mg)、NMP (1ml) 在 95℃ 下搅拌 17 小时后, 用水、DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。然后按照实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺): 464

CHNO: C₂₁H₁₉C₁₂N₃O₅

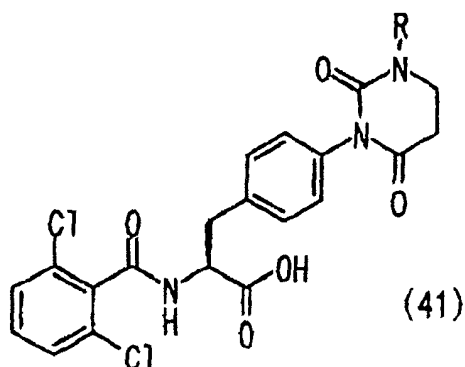


表19

实施例	R-	MS实测值 (MH ⁺)
134	H	450
135	甲基	464

实施例 136 具有表 20 实施例 136 所示取代基的下式 (73) 所示化合物的合成

工序 1 酰基化、o-酰基的除去

实施例 1 工序 4 中所得树脂 (300mg) 中加入水杨酸 (74mg, 0.535mmol)、PyBOP (278mg, 0.535mmol)、HOBt (120mg, 0.89mmol)、DIEA (0.186ml, 1.068mmol)、DMF (3.6ml) 搅拌 19 小时。用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 8 次后, 加入 30% 乙醇胺/DMF (5ml), 搅拌 4 小时后, 用 DMF、甲醇、二氯甲烷分别洗涤 8 次。

工序 2 经羰基二咪唑的闭环、脱树脂

向工序 1 所得树脂 (50mg) 中加入羰基二咪唑 (98mg)、DCM (6ml) 搅拌 1 小时后, 用二氯甲烷洗涤 5 次。加入二氯甲烷 (4ml)、在室温下搅拌 3 小时后, 用二氯甲烷洗涤 5 次。然后与实施例 1 工序 7 相同地进行由树脂的切制处理、HPLC 精制, 得到目的物 (3mg)。

MS (ESI MH⁺): 499

CHNO: C₂₄H₁₆Cl₂N₂O₆

实施例 137 ~ 144

将分别对应的水杨酸用于实施例 136 工序 1 中, 用与实施例 136 相同的工序合成以下表 20 所示化合物。表 20 中 R₁、R₂、R₃ 为下式 (73) 中的取代基。

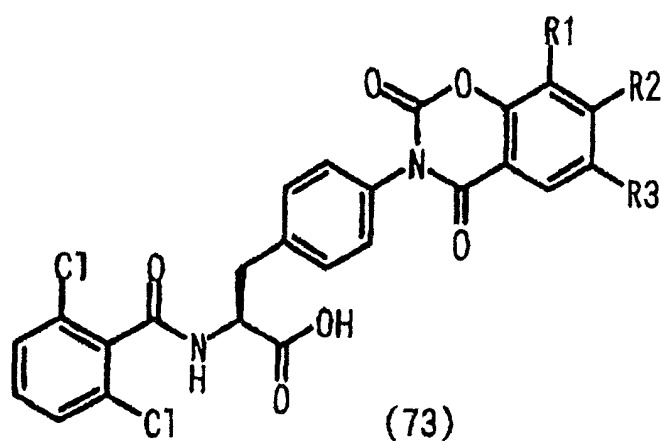


表20

实施例	R1	R2	R3	MS实测值 (MH+)
136	H	H	H	499
137	-CH=CH-CH=CH-		H	549
138	H	H	CHO	527
139	H	OMe	H	529
140	OH	H	H	515
141	H	OH	H	515
142	H	NH ₂	H	514
143	H	H	Cl	533
144	H	H	F	517

实施例 145 下式 (74) 所示化合物的合成

工序 1 经硫羰基二咪唑的闭环

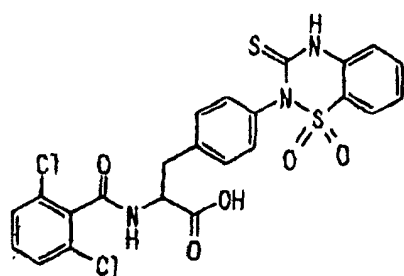
向实施例 98 工序 1 所得树脂 200mg 中加入硫羰基二咪唑(500mg)、二氯甲烷 (2.5ml) 在室温下搅拌 16 小时后, 用甲醇、DMF、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。

工序 2 脱树脂

按照实施例 1 工序 7 对工序 1 所得树脂 (100mg) 树脂进行处理, 得到目的物 1.2mg。

MS (ESI MH⁺) : 550

CHN0: C₂₃H₁₇Cl₂N₃O₅S₂



(74)

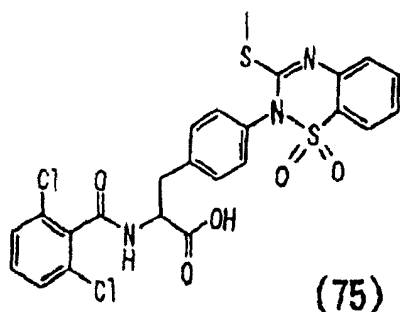
实施例 146 下式 (75) 表示的化合物的合成

甲基化和脱树脂

实施例 145 工序 1 所得树脂 100mg 中加入二异丙基乙基胺 (200 μ l)、碘化甲烷 (100 μ l)、NMP (3ml), 室温下搅拌 16 小时后, 用甲醇、DMF、二氯甲烷分别洗涤 3 次, 减压干燥。然后按照实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物 13mg。

MS (ESI MH⁺): 564

CHNO: C₂₄H₁₉C₁₂N₃O₅S₂



实施例 147 具有表 21 实施例 147 所示取代基的下式 (76) 所示化合物的合成

调制实施例 1 工序 4 所得的树脂, 以此作为原料。向此树脂 100mg 中加入 2-硝基苄基溴化物 500mg、二异丙基乙基胺 500 μ l、NMP 5ml, 在室温下搅拌 12 小时。除去反应溶液, 用二氯甲烷、NMP、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次。将 SnCl₂ · 2H₂O (1.5g) 的 NMP (0.5ml) · EtOH (3mL) 溶液加入到所得树脂中, 在室温下反应 16 小时后, 除去反应溶液, 用 NMP、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次。向所得树脂中加入 2-硝基苯磺酰氯 200mg、2, 6-二甲基吡啶 400 μ l、二氯甲烷 2ml, 在 0℃ 下反应 24 小时。除去反应溶液, 用二氯甲烷、NMP、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次。

向所得磺酰胺树脂中加入碘化甲烷 200 μ l、碳酸钾 0.5g、NMP 7.5ml, 将此溶液在 45℃ 下震荡 24 小时。除去反应溶液, 用二氯甲烷、NMP、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次。向所得树脂中加入二氯二烯十一烯 200 μ l、2-巯基乙醇 400 μ l、NMP 500 μ l, 在室温震荡 24 小时。接着, 除去反应溶液, 用二氯甲烷、NMP、二氯甲烷分别洗涤树脂

3 次。向所得树脂中添加羰基二咪唑 500mg、二氯甲烷 4ml, 在 50℃ 震荡 24 小时。接着, 除去反应溶液, 用二氯甲烷、NMP、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次, 减压干燥。用 100% 三氟乙酸对所得树脂处理 1 小时, 过滤树脂。浓缩所得液体, 用反相 HPLC (SYMMETRY 19*50mm 流动相水: 乙腈各加入 0.1% TFA) 精制, 得到 0.9mg 目的化合物。

MS (ESI MH⁺): 498, 500

CHNO: C₂₅H₂₁C₁₂N₃O₄

实施例 148 具有表 21 实施例 148 所示取代基的下式 (76) 所示化合物的合成

与实施例 147 相同地调制原料树脂。将实施例 147 中使用的羰基二咪唑换为硫羰基二咪唑, 如此操作得到目的物 0.8mg。

MS (ESI MH⁺): 514, 516

CHNO: C₂₅H₂₁C₁₂N₃O₃S

实施例 149 具有表 21 实施例 149 所示取代基的下式 (76) 所示化合物的合成

调制实施例 1 工序 4 所得树脂, 作为原料。向此树脂 100mg 中加入 2-硝基苄基溴化物 500mg、二异丙基乙基胺 500 μl、NMP 5ml, 在室温下搅拌 12 小时。除去反应溶液, 用二氯甲烷、NMP、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次。将 SnCl₂·2H₂O (1.5g) 的 NMP (0.5ml)·EtOH (3mL) 溶液加入到所得树脂中, 在室温下反应 16 小时后, 除去反应溶液, 用 NMP、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次。向所得树脂中添加羰基二咪唑 500mg、二氯甲烷 4ml, 在 50℃ 震荡 24 小时。接着, 除去反应溶液, 用二氯甲烷、NMP、二氯甲烷分别洗涤树脂 3 次, 减压干燥。用 100% 三氟乙酸对所得树脂处理 1 小时, 过滤树脂。浓缩所得液体, 用反相 HPLC (SYMMETRY 19*50mm 流动相水: 乙腈各加入 0.1% TFA) 精制, 得到 0.9mg 目的化合物。

MS (ESI MH⁺): 484, 486

CHNO: C₂₄H₁₉C₁₂N₃O₄

实施例 150 具有表 21 实施例 150 所示取代基的下式 (76) 所示化合物的合成

使用 2-氟-6-硝基苄基溴化物, 进行与实施例 149 同样的合成, 得到 1.6mg 目的物。

MS (ESI MH⁺) : 502, 504

CHNO: C₂₄H₁₈C₁₂FN₃O₄

实施例 151 ~ 159

将实施例 147 合成工序中的碘化甲烷换成对应的烷基化试剂, 按照与实施例 147 同样的方法合成以下表 21 所示化合物。表 21 中 R₁、RA₁、RA₂、RA₃、RA₄、U 为下式 (76) 中的取代基。

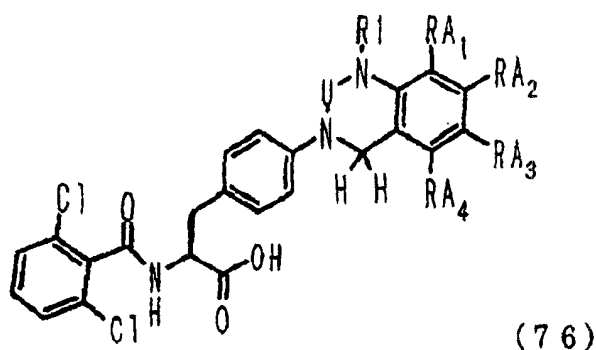


表 21

实施例	U	R ₁	RA ₁	RA ₂	RA ₃	RA ₄	MS 实测值 (MH ⁺)
147	CO	甲基	H	H	H	H	498, 500
148	CS	甲基	H	H	H	H	514, 516
149	CO	H	H	H	H	H	484, 486
150	CO	H	H	H	H	F	502, 504
151	CO	乙基	H	H	H	H	512, 514
152	CO	正丙基	H	H	H	H	526, 528
153	CO	正丁基	H	H	H	H	540, 542
154	CO	异丙基	H	H	H	H	526, 528
155	CO	异丁基	H	H	H	H	540, 542
156	CO	仲丁基	H	H	H	H	540, 542
157	CO	2-苯基乙基	H	H	H	H	588, 590
158	CO	苄基	H	H	H	H	574, 576
159	CO	2,6-二氟苄基	H	H	H	H	610, 612

实施例 160

(2S)-2-氨基-3-[4-(1-甲基-2,4-二氧-1,3-二氢化酞菁-3-基)苯基]丙酸 甲基酯 盐酸盐的合成

工序 1 4-硝基苯基丙氨酸 甲基酯 盐酸盐的合成

将亚硫酰氯 1.49ml、甲醇 25ml 混合，用干冰-乙腈气体冷却所得溶液，加入 Boc-Phe(4-NO₂)-OH 2g。搅拌 1 小时后，释放气体，升温到室温，再搅拌 2.5 小时。将反应液在减压下浓缩干燥，得到成为白色粉末的目的化合物 1.83g。

MS (ESI MH⁺): 225

CHNO: C₁₀H₁₁N₂O₄ HCl

工序 2 N-叔丁基氧羰基-4-硝基苯基丙氨酸 甲基酯的合成

将工序 1 所得 4-硝基苯基丙氨酸 甲基酯 盐酸盐 521mg 溶解在 10ml 四氢呋喃与 554 μl 三乙基胺的混合溶剂中，冰冷却下加入 480mg (Boc)₂O。5 分钟后，撤去冰浴，搅拌 4.5 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (15ml)，依次用 10% 柠檬酸水溶液、水、饱和食盐水洗涤。干燥乙酸乙酯层后，减压浓缩，得到目的物 735mg。

MS (ESI MH⁺): 325

CHNO: C₁₅H₂₀N₂O₆

工序 3 (2S)-2-叔丁基氧羰基氨基-3-(4-氨基苯基)丙酸 甲基酯的合成

将工序 2 所得 N-叔丁基氧羰基-4-硝基苯基丙氨酸 甲基酯 648mg 溶解在 20ml 乙醇中，加入 5% Pd/C 150mg，在氢气氛下 (1 个大气压) 室温搅拌 18 小时。经氟镁石 (セライト) 过滤后的所得物用硅胶柱 (己烷: 乙酸乙酯; 4: 1→2: 1) 精制，得到目的物 441mg。

MS (ESI MH⁺): 295

CHNO: C₁₅H₂₂N₂O₄

工序 4 (2S)-2-叔丁基氧羰基氨基-3-[4-(2,4-二氧-1,3-二氢化酞蒽-3-基)苯基]丙酸 甲基酯的合成

将工序 3 中所得的 (2S)-2-叔丁基氧羰基氨基-3-(4-氨基苯基)丙酸 甲基酯 683mg 溶解于 20ml 乙腈中后，加入 412mg 2-异氰基苯甲酸酯，在 70℃ 搅拌 16.5 小时。冷却到室温后，对生成的粉末进行过滤、干燥，得到目的物白色粉末 588mg。

MS (ESI MH⁺): 440

CHNO: C₂₃H₂₅N₃O₆

工序 5 (2S)-2-叔丁基氧羰基氨基-3-[4-(1-甲基-2,4-二氧-1,3-二氢化酞蒽-3-基)苯基]丙酸 甲基酯的合成

将 1.0g 工序 4 中所得的 (2S) - 2 - 叔丁基氧羰基氨基 - 3 - [4 - (2, 4 - 二氧 - 1, 3 - 二氢化酞萘 - 3 - 基) 苯基] 丙酸 甲基酯溶解于 20ml N, N - 二甲基甲酰胺中, 加入 378mg 碳酸钾、0.284ml 碘甲烷, 搅拌 1 小时。向反应液中添加 70ml 乙酸乙酯, 依次用水、饱和食盐水洗涤。干燥乙酸乙酯层后, 减压浓缩得到目的化合物黄色粉末 1.04g。

MS (ESI MH⁺) : 454

CHNO: C₂₄H₂₇N₃O₆

工序 6 (2S) - 2 - 氨基 - 3 - [4 - (1 - 甲基 - 2, 4 - 二氧 - 1, 3 - 二氢化酞萘 - 3 - 基) 苯基] 丙酸 甲基酯 盐酸盐的合成

将 500mg 工序 5 中所得的 (2S) - 2 - 叔丁基氧羰基氨基 - 3 - [4 - (1 - 甲基 - 2, 4 - 二氧 - 1, 3 - 二氢化酞萘 - 3 - 基) 苯基] 丙酸 甲基酯溶解于 11ml 4N 盐酸 - 二噁烷溶液中, 室温下搅拌 1 小时。减压浓缩反应液, 得到目的物白色粉末 426mg。

MS (ESI MH⁺) : 354

CHNO: C₁₉H₁₉N₃O₄ HCl

实施例 161

具有表 22 实施例 161 所示取代基的下式 (77) 所示化合物的合成

将 2 - 氯 - 6 - 甲基苯甲酸 88.2mg、1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺 99.1mg、1 - 羟基苯并三唑 · 1 水合物 79.1mg、三乙基胺 107 μ l、(2S) - 2 - 氨基 - 3 - [4 - (1 - 甲基 - 2, 4 - 二氧 - 1, 3 - 二氢化酞萘 - 3 - 基) 苯基] 丙酸 甲基酯盐酸盐 100mg、二氯甲烷 1ml 的混合物在 45℃ 下搅拌一夜。将此混合物依次用硅胶色谱(己烷 - 乙酸乙酯)、反相 HPLC 精制, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺) : 506

CHNO: C₂₇H₂₄N₃O₅ Cl

实施例 162

具有表 22 实施例 162 所示取代基的通式 (77) 所示化合物的合成

将实施例 161 所得的甲基酯体 20mg、氢氧化钾 1 水合物 2mg、四氢呋喃 1ml 和水 0.2ml 的混合物在室温搅拌 1 小时。加入 1M 盐酸中和后, 蒸馏除去溶剂, 用反相 HPLC 精制得到目的物 (6.0mg)。

MS (ESI MH⁺) : 492

CHNO: C₂₆H₂₂N₃O₅ Cl

实施例 163、166、168、170、172、174、176

具有表 22 对应实施例所示取代基的通式 (77) 所示化合物的合成

将实施例 161 合成工序中的 2-氯-6-甲基苯甲酸换成分别对应的羧酸，与实施例 161 相同操作得到目的化合物。参照表 22。

实施例 164、165、167、169、171、173、175

具有表 22 对应实施例所示取代基的通式 (77) 所示化合物的合成

使用上述实施例所得的分别对应的甲基酯体，按与实施例 162 相同的工序合成。参照表 22。

实施例 177

具有表 22 对应实施例所示取代基的通式 (77) 所示化合物的合成

用 2,6-二氯肉桂酸代替实施例 161 合成工序中的 2-氯-6-甲基苯甲酸，与实施例 161 同样得到甲基酯体，按与实施例 162 同样的工序合成。参照表 22。

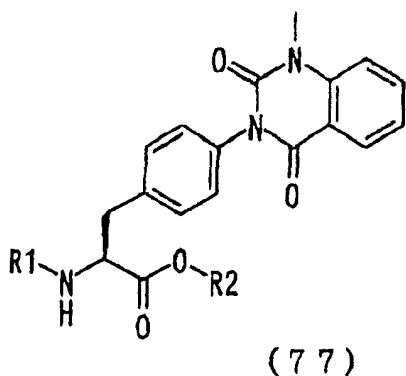


表22

实施例	R1-	R2-	MS实测值
1 6 1	2-氯-6-甲基苯甲酰基	Me	506 (MH+)
1 6 2	2-氯-6-甲基苯甲酰基	H	492 (MH+)
1 6 3	2-氯-6-三氟甲基苯甲酰基	Me	560 (MH+)
1 6 4	2-氯-6-三氟甲基苯甲酰基	H	544 (MH-)
1 6 5	2-氯-6-溴苯甲酰基	H	556 (MH+)
1 6 6	2-氯-6-溴苯甲酰基	Me	570 (MH+)
1 6 7	2-氯-6-氟苯甲酰基	H	496 (MH+)
1 6 8	2-氯-6-氟苯甲酰基	Me	510 (MH+)
1 6 9	3,5-二氯异烟酰基	H	513 (MH+)
1 7 0	3,5-二氯异烟酰基	Me	527 (MH+)
1 7 1	2,6-二氯-3-甲基苯甲酰基	H	526 (MH+)
1 7 2	2,6-二氯-3-甲基苯甲酰基	Me	540 (MH+)
1 7 3	2,4,6-三氯苯甲酰基	H	546 (MH+)
1 7 4	2,4,6-三氯苯甲酰基	Me	560 (MH+)
1 7 5	2,6-二氯-3-硝基苯甲酰基	H	557 (MH+)
1 7 6	2,6-二氯-3-硝基苯甲酰基	Me	588 (M+NH ₄ +))
1 7 7	2,6-二氯肉桂酰基	H	538 (MH+)

实施例 178 具有表 23 实施例 178 所示取代基的下式 (78) 所示化合物的合成

工序 1 2-硝基磺酰化、甲基化

按照实施例 112 工序 4 对实施例 104 工序 1 所得树脂进行 2-硝基磺酰化和甲基化。

工序 2 2-硝基磺酰基的除去

按照实施例 135 工序 2 对工序 1 所得树脂进行处理, 除去 2-硝基磺酰基后, 按照实施例 1 工序 7 进行处理, 得到目的物。

MS (ESI MH⁺) : 541

CHNO: C₂₆H₂₂C₁₂N₄O₅

实施例 179

具有表 23 实施例 179 所示取代基的下式 (78) 所示化合物的合成
将溴乙烷用于实施例 178 工序 1 中, 按与实施例 178 相同的工序
合成。

MS (ESI MH⁺) : 555

CHNO: C₂₇H₂₄C₁₂N₄O₅

表 23 中 R 为下式 (78) 中的取代基

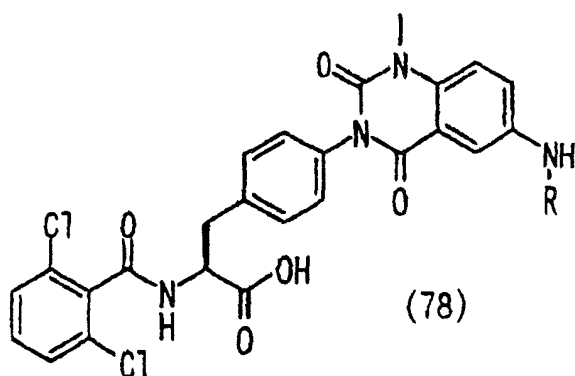
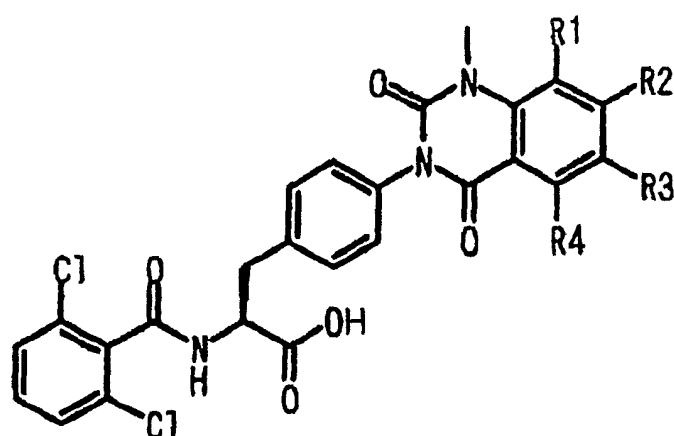


表23

实施例	R-	MS实测值 (MH ⁺)
178	甲基	541
179	乙基	555

实施例 180 ~ 189

将分别对应的取代 2-硝基苯甲酸用于实施例 45 工序 1 中, 经过
与实施例 45 同样的工序后, 经过实施例 1 工序 6 和工序 7, 如此合成
以下表 24 所示化合物。表 24 中 R₁、R₂、R₃、R₄ 为下式 (79) 中取代
基。



(79)

表24

实施例	R1-	R2-	R3-	R4-	MS实测值 (MH ⁺)
180	甲氧基	H	H	H	542
181	H	H	H	甲基	526
182	氯	H	H	H	546
183	H	H	氯	H	546
184	H	H	甲氧基	H	542
185	H	三氟甲基	H	H	580
186	甲基	H	H	H	526
187	H	H	H	氯	546
188	H	甲氧基	甲氧基	H	572
189	H	H	氟	H	530

实施例 180 的化合物 NMR 数据:

H-NMR(CDCl₃) δ =3.22-3.48 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.16-5.23 (1H, m), 7.16 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.19-7.34 (6H, m), 7.44 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.84 (1H, dd, J=2.4, 6.6 Hz)

实施例 190

具有表 25 实施例 190 所示取代基的下式 (80) 所示化合物的合成

将具有表 1 实施例 1 所示取代基的通式 (23) 所示化合物 (3.2mg) 悬浊在甲醇 (73 μ l) 和甲苯 (224 μ l) 的混合溶剂中, 加入 2M 三甲基甲硅烷基二氯甲烷的己烷溶液 (73 μ l)。放置 30 分钟后, 减压浓缩反应液得到目的物 3mg。

MS (ESI MH⁺): 526

CHNO: C₂₆H₂₁C₁₂N₃O₅

实施例 191

具有表 25 实施例 191 所示取代基的下式 (80) 所示化合物的合成

将具有表 24 实施例 183 所示取代基的通式 (79) 所示化合物 (72.7mg) 溶解于二氯甲烷 (10ml) 和异丙醇 (0.2ml) 的混合溶剂中, 加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化亚胺盐酸盐 (26mg) 和 4-二甲基氨基吡啶 (26.2mg) 搅拌。搅拌 18 小时后, 向反应液中加入 1N 盐酸, 用乙酸乙酯萃取。再用乙酸乙酯萃取水层, 与先前的萃取层合并, 用饱和碳酸氢钠水和饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将所得物用高压液体色谱 (水·乙腈) 精制, 得到目的物 10mg。

MS (ESI MH⁺): 588

CHNO: C₂₈H₂₄C₁₃N₃O₅

实施例 192

具有表 25 实施例 192 所示取代基的下式 (80) 所示化合物的合成

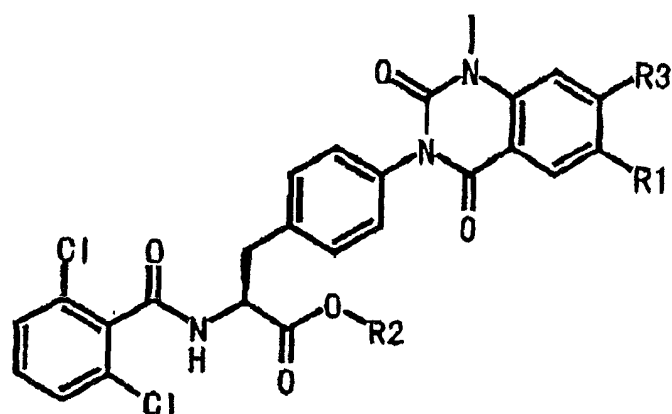
将具有表 16 实施例 111 所示取代基的下式 (37) 所示化合物 (12mg) 溶解甲醇 (0.5ml) 中, 冷却到负 78 度, 加入氯化亚硫酸 (0.04ml)。在室温下搅拌 7.5 小时后, 减压浓缩反应液, 得到目的物 12mg。

MS (ESI MH⁺): 597

CHNO: C₃₀H₃₀C₁₂N₄O₅

实施例 193~202

以下化合物以分别对应的实施例所述羧酸为原料, 对于实施例 193~195、201, 使用适当的醇经过与实施例 191 相同的工序合成, 此外对于实施例 196~200、202, 使用与实施例 192 相同的工序合成。表 25 中 R₁、R₂、R₃ 为下式 (80) 中的取代基。



(80)

实施例	R1-	R2-	R3-	MS实测值 (MH+)
190	H	甲基	H	526
191	氯	异丙基	H	588
192	二乙基氨基	甲基	H	597
193	H	乙基	H	540
194	H	异丙基	H	554
195	甲氧基	乙基	H	570
196	二甲基氨基	甲基	H	569
197	乙基氨基	甲基	H	569
198	甲基氨基	甲基	H	555
199	乙基甲基氨基	甲基	H	583
200	氨基	甲基	H	541
201	氯	乙基	H	574
202	H	甲基	氟	544

实施例 196 的化合物的 NMR 数据:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.94 (3H, m), 3.

02 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.82 (1H, m), 7.18-7.47 (10H, m), 9.28 (1H, d). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 30.88, 36.37, 40.75, 52.28, 53.66, 109.17, 116.00, 116.22, 121.35, 128.32, 128.99, 129.88, 131.36, 131.79, 132.07, 135.35, 136.35, 137.21, 146.74, 150.37, 161.89, 163.99, 171.72.

实施例 203

下式 (81) 所示化合物的合成

工序 1 酰基化

用顺式-2-[(9-苄基甲基氧羰基)氨基]-1-环己烷羧酸(274mg)、DIC(0.058ml)、HOAt(101mg)、NMP(2.5ml)对实施例1工序4所得树脂(200mg)进行酰基化。

工序 2 9-苄基甲基氧羰基的除去

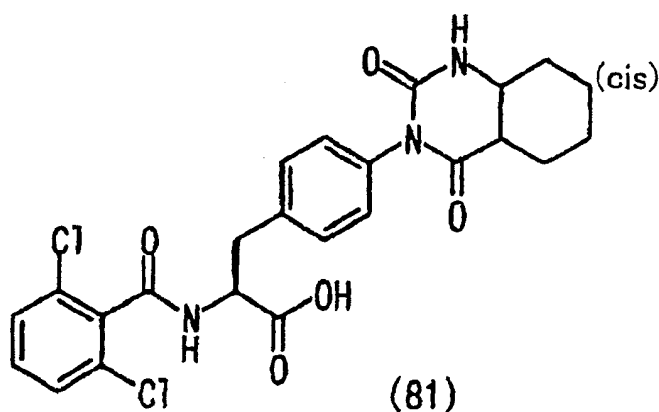
在20%哌啶-NMP溶液中进行10分钟内搅拌工序1所得树脂2次,然后用NMP、甲醇、二氯甲烷各洗涤4次。

工序 3 环化反应、脱树脂

与实施例96工序2同样处理工序2所得树脂后,按照实施例1工序7进行处理,得到目的物。

MS (ESI MH⁺): 504

CHNO: C₂₄H₂₃C₁₂N₃O₅



实施例 205 ~ 206

以实施例108中所得羧酸为原料,使用分别适当的醇,经过与实施例191相同的工序合成具有表26实施例所示取代基的下式(82)所示的化合物。表26中R为下式(82)中的取代基。

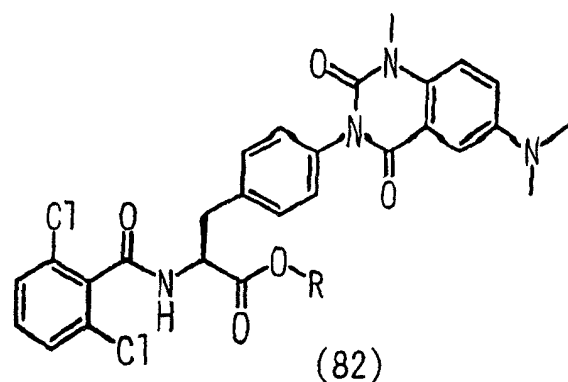


表26

实施例	R-	MS实测值 (MH ⁺)
205	乙基	583
206	异丙基	597

实施例 207 ~ 208

使用分别对应的取代 2-硝基苄基溴化物, 经过与实施例 149 相同的工序合成具有表 27 实施例所示取代基的下式 (83) 所示化合物。表 27 中 R1、R2 为下式 (83) 中的取代基。

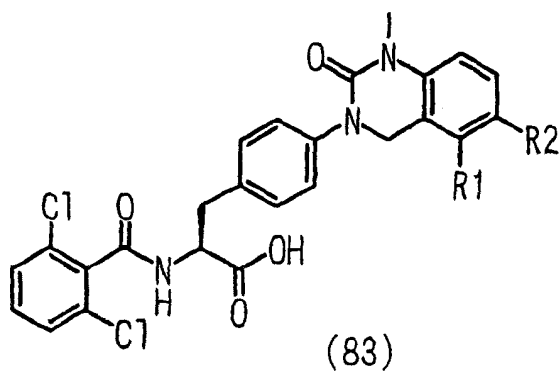


表27

实施例	R1-	R2-	MS实测值 (MH ⁺)
207	-H	甲基	512
208	氟	-H	516

实施例 209

以 1-乙基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸代替 3-氯-2-硝基苯甲酸用于实施例 45 工序 1 中, 经过与实施例 45 相同的工序后, 经过实施例 1 工序 6 和工序 7, 如此合成具有表 28 实施例 209 所示取代基的下式 (84) 所示化合物。表 28 中 R 为下式 (84) 中的取代基。

实施例 210

使用实施例 209 中所得化合物为原料, 经过实施例 192 的工序合成具有表 28 实施例 210 所示取代基的下式 (84) 所示化合物。表 28 中 R 为下式 (84) 中的取代基。

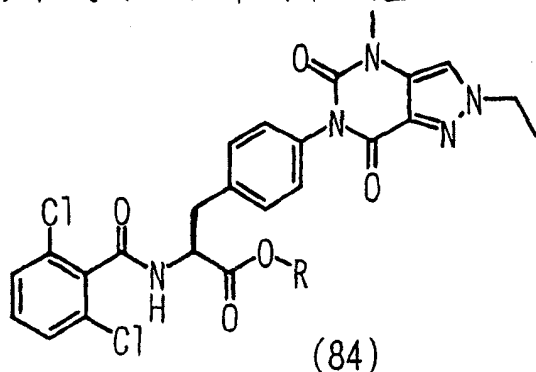


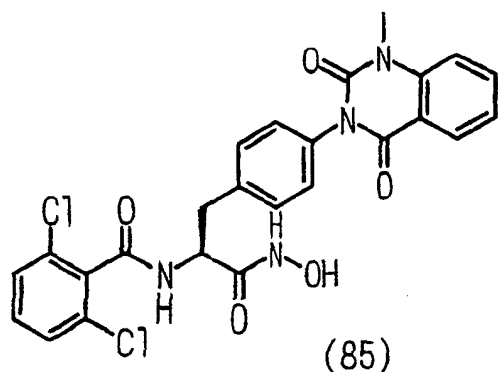
表28

实施例	R-	MS实测值 (MH ⁺)
209	H	530
210	甲基	544

实施例 211

按照如下方法合成下式 (85) 所示化合物。将具有表 1 实施例 1 所示取代基的式 (23) 所示化合物 (28.9mg) 溶解于 DMF (1ml), 加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化亚胺盐酸盐 (12.9mg)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (10.7mg)、盐酸羟胺 (11.5mg) 以及 N-甲基吗啉 (9.1mg) 进行搅拌。再加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化亚胺盐酸盐 (11.7mg)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (8.2mg)、盐酸羟胺 (9.5mg) 以及 N-甲基吗啉 (10.5mg) 以及 DMF (0.5ml) 进行搅拌, 2 小时后, 向反应液中加入水, 对析出的结晶进行干燥, 得到目的物 14.8mg。

MS (ESI MH⁺): 525

CHNO: C₂₅H₂₀Cl₂N₄O₅

实施例 212

具有表 29 实施例 212 所示取代基的下式 (86) 所示化合物的合成
 工序 1 (2S) - 2 - (t-丁氧基羰基氨基) - 3 - [4 - (1 - 甲基尿嘧啶 - 3 - 基) 苯基] 丙酸 甲基酯的合成

将 (2S) - 2 - (t-丁氧基羰基氨基) - 3 - [4 - (二羟基硼烷基 (ボラニル)) 苯基] 丙酸 30mg、1 - 甲基尿嘧啶 25mg、乙酸铜 (II) 27mg、三乙基胺 40mg 与二氯甲烷 4ml 的混合物在室温下搅拌一夜。反应液经乙醇稀释后, 进行セライト过滤。浓缩滤液, 所得残渣用 1N 氢氧化钠水溶液稀释, 用乙酸乙酯洗涤。用盐酸将水层调为酸性后, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 馏去溶剂, 得到 (2S) - 2 - (t-丁氧基羰基氨基) - 3 - [4 - (1 - 甲基尿嘧啶 - 3 - 基) 苯基] 丙酸的粗制品。将此粗制品用 5ml 甲醇稀释, 添加 2M 含三甲基甲硅烷基重氮基甲烷的己烷溶液, 如此进行甲基酯化。浓缩反应液, 用硅胶色谱 (乙酸乙酯 - 乙醇) 精制, 得到标题所述化合物 (7mg)。

MS (ESI MH⁺) : 404

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.45 (9H, s), 3.15 (2H, d), 3.40 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.60 (1H, m), 5.00 (1H, m), 5.85 (1H, d), 7.15 (2H, d), 7.20 (1H, d), 7.30 (2H, d)

工序 2 (2S) - 2 - (2, 6 - 二氯苯酰胺基) - 3 - [4 - (1 - 甲基尿嘧啶 - 3 - 基) 苯基] 丙酸 甲基酯的合成

向 86mg (2S) - 2 - (t - 丁氧基羰基氨基) - 3 - [4 - (1 - 甲基尿嘧啶 - 3 - 基) 苯基] 丙酸 甲基酯中加入 4N 含氯化氢的二噁烷溶液 6ml, 在室温下搅拌 1 小时。馏去溶剂, 向所得残留物中加入二甲基甲酰胺 10ml、三乙基胺 62 μ l、2, 6 - 二氯苯酰氯 34 μ l, 搅拌 30 分钟。将反应液用乙酸乙酯稀释后, 用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 馏去溶剂, 得到标题化合物粗制品。用反相 HPLC 精制, 得到标题化合物 (26mg)。

MS (ESI MH⁺) : 476

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.30 (2H, br), 3.40 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.25 (1H, q), 5.85 (1H, d), 6.40 (1H, d) 7.15 (2H, d), 7.20-7.40 (6H, m)

实施例 213

具有表 29 实施例 213 所示取代基的下式 (86) 所示化合物的合成

将 10mg (2S) - 2 - (2, 6 - 二氯苯酰胺基) - 3 - [4 - (1 - 甲基尿嘧啶 - 3 - 基) 苯基] 丙酸 甲基酯、4N 含有氯化氢的二噁烷溶液 3ml 和水 3ml 的混合物在 80℃ 搅拌 4 小时。馏去溶剂, 将残留物用反相 HPLC 精制, 得到标题化合物 (3mg)。

MS (ESI MH⁺) : 462

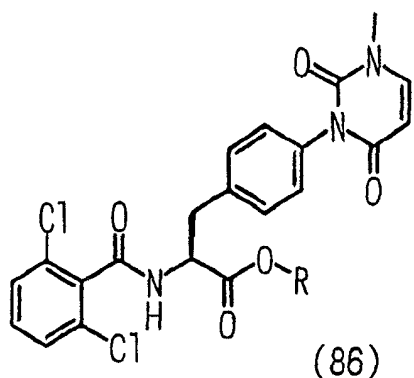


表 29

实施例	R-	MS 实测值 (MH ⁺)
212	甲基	476
213	-H	462

参考例 1 2-氯-6-三氟甲基苯甲酸

将 3-氯苯并三氟化物 500mg 与四氢呋喃 3ml 的混合物冷却到 -50℃, 向其中加入 1.6M 正丁基锂 己烷溶液 2ml, 搅拌 1 小时。将这些混合物敞开在干冰中, 然后用 1N 氢氧化钠水溶液稀释。用甲苯洗涤后, 用盐酸将水层调为酸性, 用乙酸乙酯萃取。馏去溶剂, 将所得残留物用反 HPLC 精制, 得到标题化合物。

产量 244mg

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.68 (1H, t), 7.80 (1H, d), 7.88 (1H, d).

MS (ESI, m/z) 223 (M-H)-

参考例 2 2-溴-6-氯苯甲酸

将 3-溴氯苯 500mg、四氢呋喃 3ml 的混合物冷却到 -78℃, 向其中加入 2.0M 锂基二异丙基酰胺 (リチウムジイソプロピルアミド) 庚烷/四氢呋喃/乙基苯溶液 1.3ml。搅拌 2 小时后, 敞开在干冰中, 进行与参考例 1 相同的洗涤、萃取操作, 得到粗制品。将此粗制品用己烷-乙酸乙酯混合溶剂洗涤, 得到标题化合物。

产量 317mg

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.40 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.70 (1H, d).

MS (ESI, m/z) 233 (M-H)-

实施例 214 VCMA 抑制活性 (VCAM-1/α4β1 结合化验)

测定试验物质对表达着整合蛋白 α4β1 的人 T 细胞系细胞株 Jurkat (ATCC TIB-152) 与 VCAM-1 结合的抑制能力。

向 96 孔微滴定板 (Nunc Maxisorp) 中以 100 μl/孔地加入经缓冲液 A (0.1M NaHCO₃、pH 9.6) 稀释的改组人 VCAM-1 (R&D systems) 溶液 (500ng/ml), 在 4℃ 下温育一夜。未结合的 VCAM-1 用 PBS 洗涤 1 次而除去。洗涤后, 以 150 μl/孔地加入将ブロッグエース (大日本制药) 用 PBS 稀释 4 倍的缓冲液 (缓冲液 B), 在室温下温育 1 小时。除去缓冲液 B 后, 用 PBS 洗涤 1 次。

将 Jurkat 细胞用达卢拜考改质依谷卢培养基 (ダルベッコ改变イ-グル培地) (SIGMA、以下称为 DMEM) 洗涤 2 次, 在含有 10 μg/ml 的 Calcein-AM (和光纯药) 的 DMEM 中, 在 37℃ 下、30 分钟内、暗

处温育，如此荧光标记后，再悬浊于结合缓冲液（20mM HEPES、含 0.1 % BSA 的 DMEM）中。

向板中加入 50 μ l 经结合缓冲液稀释的各种浓度的试验物质，接着加入 50 μ l 经荧光标识的 Jurkat 细胞（ 4×10^6 细胞/ml）（最终容量 100 μ l/孔）、在室温、暗处温育 30 分钟。在板震荡机（IKA MTS-4）上以 800rpm 震荡 30 秒，接着除去溶液，如此除去未结合的细胞。使用荧光板读取器（Wallac 1420 ARVO マルチラベルカウンター）确定残留在孔中的结合细胞的荧光量（滤波器 激发波长：485nm、发射波长：535nm）。这里所得的荧光强度与结合 VCMA-1、残留在板上的 Jurkat 细胞数成比例。求出以不含试验物质的孔的荧光强度为 100% 时的各浓度各试验物质的结合率，计算出引起 50% 结合抑制的浓度 IC_{50} 。

所得试验结果如表 30 所示。

实施例 215 VCMA 抑制活性（VCAM-1/ $\alpha 4 \beta 7$ 结合化验）

测定试验物质对表达着整合蛋白 $\alpha 4 \beta 7$ 的人 B 细胞淋巴瘤细胞株 RPMI-8866 与 VCAM-1 结合的抑制能力进行测定。

向 96 孔微滴定板（Nunc Maxisorp）中以 100 μ l/孔地加入经缓冲液 A（0.1M $NaHCO_3$ 、pH 9.6）稀释的改组人 VCAM-1（R&D systems）溶液（500ng/ml），在 4℃ 下温育一夜。未结合的 VCAM-1 用 PBS 洗涤 1 次而除去。洗涤后，以 150 μ l/孔地加入将ブロッグエース（大日本制药）用 PBS 稀释 4 倍的缓冲液（缓冲液 B），在室温下温育 1 小时。除去缓冲液 B 后，用 PBS 洗涤 1 次。

将 RPMI-8866 细胞用 DMEM 洗涤 2 次，在含有 10 μ g/ml 的 Calcein-AM（和光纯药）的达卢拜考改质依谷卢培养基（ダルベッコ改変イ-グル培地）（SIGMA、以下称为 DMEM）中，在 37℃ 下、30 分钟内、暗处温育，如此荧光标记后，再悬浊于含有 4mM $MnCl_2$ 的结合缓冲液（20mM HEPES、含 0.1 % BSA 的 DMEM）中。

向板中加入 50 μ l 经结合缓冲液稀释的各种浓度的试验物质，接着加入 50 μ l 经荧光标识的 RPMI-8866 细胞（ 4×10^6 细胞/ml）（最终容量 100 μ l/孔）、在室温、暗处温育 30 分钟。在板震荡机（IKA MTS-4）上以 800rpm 震荡 30 秒，接着除去溶液，如此除去未结合的细胞。使用荧光板读取器（Wallac 1420 ARVO マルチラベルカウンター）确

定残留在孔中的结合细胞的荧光量（滤波器 激发波长：485nm、发射波长：535nm）。这里所得的荧光强度与结合 VCMA-1、残留在板上的 RPMI - 8866 细胞数成比例。求出以不含试验物质的孔的荧光强度为 100% 时的各浓度各试验物质的结合率,计算出引起 50% 结合抑制的浓度 IC_{50} 。

所得试验结果如表 30 所示。

表 30 VCAM 抑制活性的测定结果 (IC₅₀ 值、nmol/L)

实施例	$\alpha 4\beta 7$	$\alpha 4\beta 1$
1	1.0	18
2	9.2	240
3	3.5	66
4	2.8	26
5	14.0	46
6	3.3	80
7	22.0	110
8	3.9	94
9	94.0	440
11	74.0	6200
12	19.0	490
13	4.5	220
14	26.0	1260
16	14.0	1700
17	43.0	2100
18	23.0	1900
23	18.0	7240
31	50.0	630
32	64.0	2420
34	42.0	2210
35	68.0	1700
36	6.6	490
37	19.0	200
41	86.0	3410

42	92.0	6730
44	79.0	4230
45	10.2	340
46	6.8	195
47	76.0	1980
48	28.0	1800
49	62.1	1180
50	7.9	1770
51	30.0	1180
52	55.3	1310
53	66.1	2460
54	9.8	71
57	29.9	639
58	31.6	1070
59	35.8	540
60	36.1	780
61	42.0	1150
62	45.0	1450
63	1.3	28
65	7.0	330
66	1.3	170
67	2.2	370
68	1.5	350
69	2.5	5630
70	3.5	34
71	11.0	185
72	2.6	27

73	1.6	27
74	2.5	53
75	2.3	60
76	13.0	192
78	9.6	180
79	18.0	440
80	74.0	960
81	8.6	72
84	20.0	158
85	25.0	230
89	2.7	41
90	43.7	511
91	1.6	1200
92	5.7	1340
93	4.8	4030
94	6.0	1150
95	1.8	960
97	13.0	1500
99	2.0	12
100	2.4	11
104	1.4	16
105	0.8	14
106	2.8	44
107	1.1	17
108	3.3	57
109	4.3	56
110	4.1	55

111	11.0	88
112	1.1	37
113	1.6	52
114	27.0	190
115	36.0	760
116	35.0	450
117	19.0	480
118	16.0	385
119	21.0	440
120	24.0	500
121	14.0	109
122	0.6	310
123	12.0	180
124	20.0	840
126	70.0	1580
129	76.4	2023
131	24.0	183
135	12.0	570
136	3.0	565
137	11.2	2120
139	17.0	107
142	9.0	210
147	6.5	107
162	0.2	34
164	7.1	120
165	0.6	11
169	0.5	6

180	5.4	86
181	1.0	15
182	6.2	113
183	1.7	25
184	3.3	31
185	2.7	12
186	4.3	59
187	3.2	26
188	2.7	11
189	1.1	18
211	20	250

如上所述，新型苯基丙氨酸衍生物具有优异的整合蛋白抑制活性。

本发明的新型苯基丙氨酸衍生物具有优异的整合蛋白抑制活性。因此，本发明的新型苯基丙氨酸衍生物提供整合蛋白依赖性的粘着过程参与病态的炎性疾病、风湿性关节炎、炎性肠病、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、斯耶格伦式综合征、哮喘、干癣、变应性、糖尿病、心血管疾病、动脉硬化症、再狭窄、肿瘤增殖、肿瘤转移、移植排斥任一的治疗剂和预防剂，上述炎性肠病包括克隆病和溃疡性大肠炎。

在此目的上，本发明化合物经口给药时的血中浓度或生物利用率高，作为经口剂很有用。

此外，本发明化合物在酸性或碱性溶液中稳定性优异，例如可用于各种剂型。