

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/40

[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/4025 A61K 31/445

C07D401/06 C07D401/08

C07D401/10 C07D401/12

[21] 申请号 00813728.5

[43] 公开日 2002 年 10 月 30 日

[11] 公开号 CN 1377268A

[22] 申请日 2000.8.14 [21] 申请号 00813728.5

[30] 优先权

[32] 1999.8.13 [33] US [31] 60/148,845

[86] 国际申请 PCT/US00/22285 2000.8.14

[87] 国际公布 WO01/12186 英 2001.2.22

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.1

[71] 申请人 比奥根公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 李文成 丹尼尔·斯科特

马克·科尼比斯

拉塞尔·彼得

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 黄益芬 巫肖南

权利要求书 32 页 说明书 95 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 细胞粘合抑制剂

[57] 摘要

本发明公开了一种具有通式 $R^3-L-L'-R^1$ 结构的细胞粘合抑制剂。本发明抑制剂与 VLA-4 分子相互作用并抑制 VLA-4-依赖性细胞粘合。本发明也公开了制备和使用所述细胞粘合抑制剂的方法,以及包含它们的药物组合物。

ISSN 1008-4274

其中：

5 R^1 为

- 1) H,
- 2) C_{1-10} 烷基,
- 3) C_{2-10} 链烯基,
- 4) C_{2-10} 链炔基,
- 5) Cy,
- 6) Cy- C_{1-10} 烷基,
- 7) Cy- C_{1-10} 链烯基, 或
- 8) Cy- C_{1-10} 链炔基;

L'为具有 1-5 个碳原子的烃连接基部分并且为

15 (i) 任选地由一个或多个下列基团间隔的或在末端与一个或多个下列基团连接的：

- 1) $-\text{C}(\text{O})-$,
- 2) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,
- 3) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- 4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{c}}-$,
- 5) $-\text{NR}^{\text{c}}-\text{C}(\text{O})-$,
- 6) $-\text{NR}^{\text{c}}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{d}}-$,
- 7) $-\text{NR}^{\text{c}}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- 8) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{c}}-$,
- 9) $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}-$,
- 10) $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{c}}-$,
- 11) $-\text{NR}^{\text{c}}-\text{SO}_2-$,
- 12) $-\text{NR}^{\text{c}}-\text{C}(\text{NR}^{\text{m}})-$,
- 13) $-\text{O}-$,
- 14) $-\text{NR}^{\text{c}}-$, 或
- 15) $-\text{Cy}$; 或者



(ii) 未取代的或由一个或多个独立地选自 R^b 的取代基取代的；

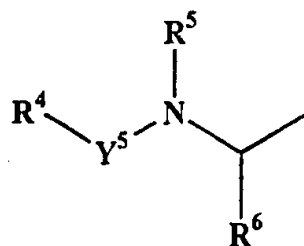
L 为具有 1-4 个碳原子的烃连接基部分并且为

(i) 任选地由一个或多个下列基团间隔的或在末端与一个或多个下列基团连接的：

- 5 1) $-C(O)-$,
- 2) $-O-C(O)-$,
- 3) $-C(O)-O-$,
- 4) $-C(O)-NR^c-$,
- 5) $-NR^c-C(O)-$,
- 10 6) $-NR^c-C(O)-NR^d-$,
- 7) $-NR^c-C(O)-O-$,
- 8) $-O-C(O)-NR^c-$,
- 9) $-S(O)_m-$,
- 10) $-SO_2-NR^c-$,
- 15 11) $-NR^c-SO_2-$,
- 12) $-O-$,
- 13) $-NR^c-$, 或
- 14) Cy; 或者

(ii) 未取代的或由一个或多个独立地选自 R^b 的取代基取代的；并且

20 R^3 为烷基、链烯基、链炔基、环烷基、芳基稠合的环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、芳基取代的链烯基或链炔基、环烷基取代的烷基、环烯基取代的环烷基、二芳基、烯氧基、炔氧基、芳烷氧基，芳基取代的烯氧基或炔氧基、烷基氨基、烯基氨基或炔基氨基、芳基取代的烷基氨基、芳基取代的烯基氨基或炔基氨基、芳氧基、芳基氨基、杂环基、杂环基取代的烷基、杂环基取代的氨基、羧基烷基取代的芳烷基、或羰基稠合的芳基；或者 R^3 为下式部分：



30

其中：

Y^5 选自 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{PO}_2-$ ；

R^4 和 R^6 各独立地为烷基、链烯基、链炔基、环烷基、芳基稠合的环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、芳基取代的链烯基或链炔基、环烷基取代的烷基、环烯基取代的环烷基、二芳基、烯氧基、炔氧基、芳烷氧基，芳基取代的烯氧基或炔氧基、烷基氨基、烯基氨基或炔基氨基、芳基取代的烷基氨基、芳基取代的烯基氨基或炔基氨基、芳氧基、芳基氨基、杂环基、杂环基取代的烷基、杂环基取代的氨基、羧基烷基取代的芳烷基、羧环稠合的芳基或氨基酸侧链，所述氨基酸侧链选自精氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、S-甲基半胱氨酸、甲硫氨酸及其相应的亚砷和砷衍生物、环己基丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、别-异亮氨酸、叔亮氨酸、正亮氨酸、苯丙氨酸、苯甘氨酸、酪氨酸、色氨酸、脯氨酸、丙氨酸、鸟氨酸、组氨酸、谷氨酰胺、正缬氨酸、缬氨酸、苏氨酸、丝氨酸、 β -氰基丙氨酸、2-氨基丁酸和别苏氨酸；并且

15 R^5 为氢、芳基、烷基、链烯基、链炔基、环烷基、环烯基或芳基取代的烷基。 R^5 和 R^6 可以与它们所连接的原子一起形成 5-7 元杂环；

上述各 Cy 代表环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基；

上述各烷基、链烯基和链炔基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^a 的取代基取代的；并且

20 上述各环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基取代的；

R^a 为

- 1) Cy,
- 2) $-\text{OR}^c$,
- 25 3) $-\text{NO}_2$,
- 4) -卤素,
- 5) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^c$,
- 6) $-\text{SR}^c$,
- 7) $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^c$,
- 30 8) $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$,
- 9) $-\text{NR}^c\text{R}^d$,

- 10) $-\text{O}(\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})_n\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$,
- 11) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$,
- 12) $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$,
- 13) $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{c}})(\text{OR}^{\text{d}})$,
- 5 14) $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{c}})(\text{OR}^{\text{d}})$,
- 15) $-\text{S}(\text{O})_m\text{OR}^{\text{c}}$,
- 16) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{j}}$,
- 17) $-\text{CO}_2(\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})_n\text{CONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$,
- 18) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$,
- 10 19) $-\text{CN}$,
- 20) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$,
- 21) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$,
- 22) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{d}}$,
- 23) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$,
- 15 24) $-\text{CR}^{\text{c}}(\text{NOR}^{\text{d}})$,
- 25) $-\text{CF}_3$,
- 26) $-\text{OCF}_3$ 或
- 27) 氧代

其中 Cy 是未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^{b} 的取代基取代的,

20 R^{b} 为

- 1) 选自 R^{a} 的基团,
- 2) C_{1-10} 烷基,
- 3) C_{2-10} 链烯基,
- 4) C_{2-10} 链炔基,
- 25 5) 芳基- C_{1-10} 烷基, 或
- 6) 杂芳基- C_{1-10} 烷基,

其中各烷基、链烯基、链炔基、芳基和杂芳基为未取代的或由独立地选自 R^{g} 的取代基取代的。

R^{c} 、 R^{d} 、 R^{e} 和 R^{f} 各独立地为

- 30 1) H,
- 2) C_{1-10} 烷基,

- 3) C_{2-10} 链烯基,
- 4) C_{2-10} 链炔基,
- 5) Cy 或
- 6) Cy- C_{1-10} 烷基;

5 其中各烷基、链烯基、链炔基和 Cy 为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^g 的取代基取代的。

R^g 为

- 1) 卤素,
- 2) 氨基,
- 10 3) 羧基,
- 4) $-COO-C_{1-4}$ 烷基,
- 5) $-P(O)(OH)_2$,
- 6) $-P(O)(OH)(O-C_{1-4}$ 烷基,
- 7) $-P(O)(C_{1-4}$ 烷基) $_2$,
- 15 8) $-P(O)(OH)(C_{1-4}$ 烷基),
- 9) $-P(O)(O-C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基),
- 10) $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基,
- 11) $-CO-NH_2$,
- 12) $-CO-NH(C_{1-4}$ 烷基),
- 20 13) $-CO-NH(C_{1-4}$ 烷基) $_2$,
- 14) C_{1-4} 烷基,
- 15) C_{1-4} 烷氧基,
- 16) 芳基,
- 17) 芳基- C_{1-4} 烷氧基,
- 25 18) 羟基,
- 19) CF_3 或
- 20) 芳氧基;

R^m 为

- 1) H,
- 30 2) C_{1-10} 烷基,
- 3) C_{2-10} 链烯基,

- 5
- 4) C_{2-10} 链炔基,
 - 5) Cy,
 - 6) Cy- C_{1-10} 烷基,
 - 7) C_{1-10} 酰基,
 - 8) 氰基,
 - 9) C_{1-10} 烷基-磺酰基, 或
 - 10) C_{1-10} 烷氧基; 并且

R^j 为

- 10
- 1) H,
 - 2) C_{1-10} 烷基,
 - 3) C_{2-10} 链烯基,
 - 4) C_{2-10} 链炔基,
 - 5) 氰基,
 - 6) 芳基,
 - 15 7) 芳基- C_{1-10} 烷基,
 - 8) 杂芳基,
 - 9) 杂芳基 C_{1-10} 烷基, 或
 - 10) $-SO_2R^k$,

其中 R^k 为 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基和芳基;

- 20 R^c 和 R^d 可以与它们所连接的原子一起不形成或形成 5-7 元杂环, 所述环含 0-2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子;

R^e 和 R^f 可以与它们所连接的原子一起不形成或形成 5-7 元杂环, 所述环含 0-2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子;

m 为 0、1 或 2;

- 25 n 为 1-10 的整数;

前提条件是当 L 是饱和的并且具有 1-4 个碳原子时,

(i) L 必须包含选自 O、S 和 N 的杂原子; 或者

(ii) R^3 必须包含邻-甲基苯基-脲基-苯基- CH_2 -部分; 或者

(iii) R^1 必须仅包含一个 Cy 基。

- 30 2、权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为 $Z^1-L^a-Z^2$ -,

其中

Z^1 为环烷基、环烷基- C_{1-10} 烷基、环烯基、环烯基- C_{1-10} 烷基、芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、或杂芳基- C_{1-10} 烷基；

L^a 为 $-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NR^c$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 、 $-NR^c-C(O)-NR^d$ 、 $-NR^c-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-NR^c$ 、 $-S(O)m-$ 、 $-SO_2-NR^c$ 、 $-NR^c-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c$ 、或键； m 、 R^c 和 R^d 如权利要求 1 定义；并且

Z^2 为环烷基、环烷基- C_{1-10} 烷基、环烯基、环烯基- C_{1-10} 烷基、芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基、或键。

3、权利要求 2 的化合物，其中

Z^1 为环烷基、环烷基- C_{1-10} 烷基、芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、或杂芳基- C_{1-10} 烷基；

L^a 为 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NR^c$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-SO_2-NR^c$ 、 $-NR^c-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c$ 、或键；并且

Z^2 为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、或键。

4、权利要求 3 的化合物，其中

Z^1 为芳基、芳基- C_{1-5} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-5} 烷基、杂芳基、或杂芳基- C_{1-5} 烷基；

L^a 为 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NR^c$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、或键；并且

Z^2 为杂环基、杂环基- C_{1-5} 烷基、或键。

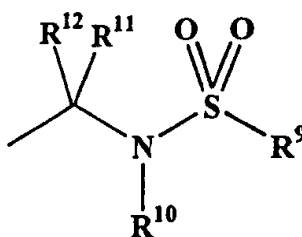
5、权利要求 4 的化合物，其中

Z^1 为未取代的或由 Cy 、 $-C(O)-R^d$ 、卤素、氧代、芳基取代的链烯基取代的苯基；

L^a 为 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NR^c$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 或 $-SO_2-$ ；并且

Z^2 为杂环基或键。

6、权利要求 1 的化合物，其中 R^1 为



R^9 为

1) C_{1-10} 烷基，

- 2) C_{2-10} 链烯基,
- 3) C_{2-10} 链炔基,
- 4) Cy,
- 5) Cy- C_{1-10} 烷基,
- 6) Cy- C_{2-10} 链烯基, 或
- 7) Cy- C_{2-10} 链炔基;

R^{10} 和 R^{11} 各独立地选自氢、芳基、烷基、链烯基或链炔基、环烷基、环烯基或芳基取代的烷基;

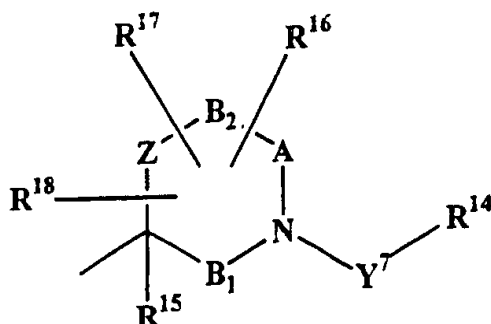
R^{12} 为

- 1) H,
- 2) C_{1-10} 烷基,
- 3) C_{2-10} 链烯基,
- 4) C_{2-10} 链炔基,
- 5) 芳基,
- 6) 芳基- C_{1-10} 烷基,
- 7) 杂芳基, 或
- 8) 杂芳基- C_{1-10} 烷基;

其中烷基、链烯基和链炔基各为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^a 的取代基取代的, 并且芳基和杂芳基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基取代的;

R^{11} 、 R^{12} 和它们所连接的碳原子一起形成包含 0-2 个选自 N、O 和 S 杂原子的 3-7 元单环或二环。

7、权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为



R^{14} 为

- 8) C_{1-10} 烷基,
- 9) C_{2-10} 链烯基,
- 10) C_{2-10} 链炔基,

- 11) Cy,
- 12) Cy-C₁₋₁₀ 烷基,
- 13) Cy-C₂₋₁₀ 链烯基, 或
- 14) Cy-C₂₋₁₀ 链炔基;

5 R¹⁵ 为

- 1) H,
- 2) C₁₋₁₀ 烷基,
- 3) C₂₋₁₀ 链烯基,
- 4) C₂₋₁₀ 链炔基,
- 10 5) 芳基,
- 6) 芳基-C₁₋₁₀ 烷基,
- 7) 杂芳基, 或
- 8) 杂芳基-C₁₋₁₀ 烷基,

R¹⁶、R¹⁷ 和 R¹⁸ 各独立地为

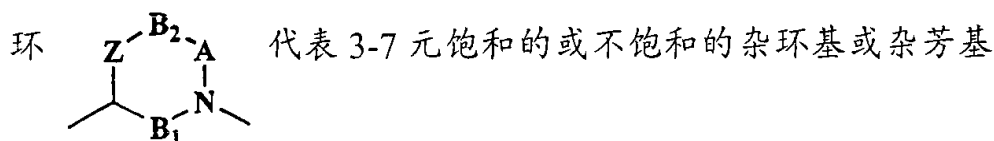
- 15 1) H,
- 2) C₁₋₁₀ 烷基,
- 3) C₂₋₁₀ 链烯基,
- 4) C₂₋₁₀ 链炔基,
- 5) Cy,
- 20 6) Cy-C₁₋₁₀ 烷基,
- 7) Cy-C₂₋₁₀ 链烯基,
- 8) Cy-C₂₋₁₀ 链炔基, 或
- 9) 选自 R^a 的基团

其中 Cy 是未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基或一个下列基团取代的:

- 1) -NR^c-C(O)NR^cSO₂R^d,
- 2) -NR^cS(O)_mR^d,
- 3) -OS(O)₂OR^c, 或
- 4) -OP(O)(OR^c)₂;

30 当与公用环原子连接时, R¹⁶、R¹⁷ 和 R¹⁸ 中的两个与共用环原子一起形成包含 0-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-7 元饱和或不饱和单环; 或者, 当与两

个毗邻的环原子连接时， R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中的两个与这两个环原子一起形成包含 0-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-7 元饱和或不饱和单环；



5

其中

Z、A、 B_1 和 B_2 各独立地为

1) 键，

2) -C-，

10

3) -C-C-，

4) -C=C-，

5) 选自 N、O 和 S 的杂原子，或

6) -S(O)_m-；

m 如权利要求 1 定义；

15

Y^7 为

1) -C(O)-，

2) -C(O)O-，

3) -C(O)-NR^c-，

4) -S(O)₂-，

20

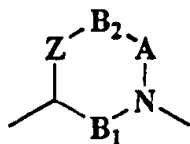
5) -P(O)(OR^c)，或

6) -C(O)-C(O)-；

所述烷基、链烯基和链炔基各为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^a 的取代基取代的，并且所述 Cy 为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基取代的。

8、权利要求 7 的化合物，其中环

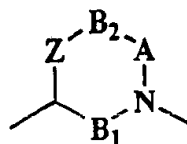
25



代表氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、咪唑、吡唑、三唑、吡啶、哌啶、吡嗪、哌嗪、噻唑、噁唑或吗啉。

30

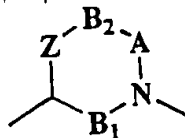
9、权利要求 8 的化合物，其中环



代表氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、咪唑、哌啶或吗啉。

10、权利要求 9 的化合物，其中环

5



代表吡咯烷。

11、权利要求 7 的化合物，其中 R^{15} 为 H 或 C_{1-5} 烷基。

12、权利要求 7 的化合物，其中 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 各独立地选自 H、 C_{1-10} 烷基、Cy、 $-OR^c$ 、-卤素、 $-S(O)_mR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-NR^cC(O)OR^d$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 和氧代； R^c 、 R^d 、 R^e 和 m 各如权利要求 1 定义。

13、权利要求 7 的化合物，其中 Y^7 为 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 或 $-SO_2-$ 。

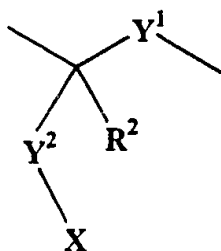
14、权利要求 7 的化合物，其中 R^7 为 $-SO_2-$ 。

15、权利要求 7 的化合物，其中 R^{14} 为 Cy 或 $Cy-C_{1-5}$ 烷基。

16、权利要求 15 的化合物，其中 Cy 为苯基。

17、权利要求 1 的化合物，其中 L' 包含 2-4 个碳原子。

18、权利要求 1 的化合物，其中 L' 为



20

其中

Y^1 为

15) $-C(O)-$,

16) $-O-C(O)-$,

25

17) $-C(O)-O-$,

18) $-C(O)-NR^c-$,

19) $-NR^c-C(O)-$,

20) $-NR^c-C(O)-NR^d-$,

21) $-NR^c-C(O)-O-$,

30

22) $-OC(O)-NR^c-$,

23) $-S(O)_m-$,

- 24) $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^c-$,
 25) $-\text{NR}^c-\text{S}(\text{O})_2-$,
 26) $-\text{NR}^c-\text{C}(\text{NR}^m)-$,
 27) $-\text{O}-$ 或
 28) $-\text{NR}^c-$;

5

 R^2 为

- 1) H ,
 2) C_{1-10} 烷基,
 3) C_{2-10} 链烯基,
 4) C_{2-10} 链炔基,
 5) Cy ,
 6) $\text{Cy}-\text{C}_{1-10}$ 烷基,
 7) $\text{Cy}-\text{C}_{1-10}$ 链烯基或
 8) $\text{Cy}-\text{C}_{1-10}$ 链炔基;

10

15 Y^2 为键或 $-\text{C}(\text{R}^h)(\text{R}^j)-$; 其中
 R^h 和 R^j 各独立地选自

- 1) H ,
 2) C_{1-10} 烷基,
 3) C_{2-10} 链烯基,
 4) C_{2-10} 链炔基,
 5) 芳基,
 6) 芳基- C_{1-10} 烷基,
 7) 杂芳基, 和
 8) 杂芳基- C_{1-10} 烷基,

20

25 R^h 和 R^j 与它们所连接的碳原子一起不形成或形成含 0-2 个选自 N 、 O 和 S 杂原子的 3-7 元环;

 X 为

- 1) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$,
 2) $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$,
 3) $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^c)(\text{OR}^d)$,
 4) $-\text{S}(\text{O})_m\text{OR}^c$,

30

5) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{j}}$, 或

6) -5-四唑基;

m 如权利要求 1 定义;

其中各烷基、链烯基和链炔基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^{a} 的取代基取代的; 各芳基和杂芳基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^{b} 的取代基取代的。并且 Cy 为环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; 并且前提条件是当 Y^2 不为键时, X 为 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、或-5-四唑基。

19、权利要求 18 的化合物, 其中 Y^1 为 $-\text{NR}^{\text{c}}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{c}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{c}}-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^{\text{c}}-\text{C}(\text{NR}^{\text{m}})-$ 。

20、权利要求 19 的化合物, 其中 Y^1 为 $-\text{NR}^{\text{c}}-\text{C}(\text{O})-$ 。

21、权利要求 18 的化合物, 其中 R^2 为 H 或 C_{1-5} 烷基。

22、权利要求 21 的化合物, 其中 R^2 为 H。

23、权利要求 18 的化合物, 其中 Y^2 为键或 $-\text{C}(\text{R}^{\text{h}})(\text{R}^{\text{j}})-$, 其中 R^{h} 和 R^{j} 各独立地为 H 或 C_{1-5} 烷基。

24、权利要求 23 的化合物, 其中 R^{h} 和 R^{j} 各独立地为 H。

25、权利要求 23 的化合物, 其中 Y^2 为键。

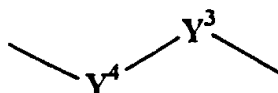
26、权利要求 18 的化合物, 其中 X 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{j}}$ 。

27、权利要求 26 的化合物, 其中 X 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$, 其中 R^{c} 为 C_{1-5} 烷基。

28、权利要求 18 的化合物, 其中 Y^1 为 $-\text{NR}^{\text{c}}-\text{C}(\text{O})-$; R^2 为 H 或 C_{1-5} 烷基; Y^2 为键或 $-\text{CH}_2-$; 并且 X 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$, 其中 R^{c} 独立地为 H 或 C_{1-5} 烷基。

29、权利要求 1 的化合物, 其中 L 包含 4-10 个碳原子的。

30、权利要求 1 的化合物, 其中 L 为



其中

Y^3 为

9) 键,

10) C_{1-10} 烷基,

- 5 11) C_{2-10} 链烯基,
12) C_{2-10} 链炔基,
13) 芳基,
14) 芳基- C_{1-10} 烷基,
15) 杂芳基, 或
16) 杂芳基- C_{1-10} 烷基; 并且

Y^4 为

- 10 1) 键,
2) $-C(O)-$,
3) $-O-C(O)-$,
4) $-C(O)-O-$,
5) $-C(O)-NR^c-$,
6) $-NR^c-C(O)-$,
7) $-NR^c-C(O)-NR^d-$,
15 8) $-NR^c-C(O)-O-$,
9) $-OC(O)-NR^c-$,
17) $-S(O)_m-$,
18) $-S(O)_2-NR^c-$,
19) $-NR^c-S(O)_2-$,
20 20) $-NR^c-C(NR^d)-$,
21) $-O-$, 或
22) $-NR^c-$ 。

25 各烷基、链烯基和链炔基不含或含 1-4 个独立地选自 N、O、S 和 $-S(O)_m-$ 的杂原子; 并且各烷基、链烯基和链炔基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^a 的取代基取代的; 各芳基和杂芳基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基取代的。 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 和 m 每个均如权利要求 1 定义; 并且前提条件是 Y^3 和 Y^4 不同时为键。

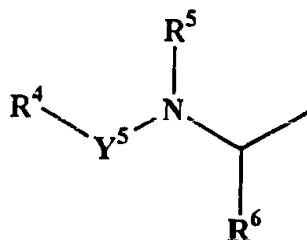
31、权利要求 30 的化合物, 其中 Y^3 为键、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 链烯基; 并且 Y^4 为键、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^c-$ 或 $-O-$, 其中 R^c 为 H 或 C_{1-5} 烷基。

30 32、权利要求的化合物, 其中 R^3 为 $Z^3-L^b-Z^4-$, 其中
 Z^3 为 Cy、 $Cy-C_{1-10}$ 烷基、 $Cy-C_{1-10}$ 链烯基或 $Cy-C_{1-10}$ 链炔基;

L^b 为 $-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 、 $-NR^c-C(O)-NR^d-$ 、 $-NR^c-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-NR^c-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-SO_2-NR^c-$ 、 $-NR^c-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-$ 或键；并且

Z^4 为环烷基、环烷基- C_{1-10} 烷基、环烯基、环烯基- C_{1-10} 烷基、芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基或键；或者

R^3 为下式部分：



m 、 R^c 、 R^d 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 Y^5 每个均如权利要求 1 中定义。

33、权利要求 32 的化合物，其中 R^4 为式 $Z^5-L^c-Z^6-$ ，

其中

Z^5 为 Cy、Cy- C_{1-10} 烷基、Cy- C_{1-10} 链烯基或 Cy- C_{1-10} 链炔基；

L^c 为 $-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 、 $-NR^c-C(O)-NR^d-$ 、 $-NR^c-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-NR^c-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-SO_2-NR^c-$ 、 $-NR^c-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-$ 、或键；并且

Z^6 为环烷基、环烷基- C_{1-10} 烷基、环烯基、环烯基- C_{1-10} 烷基、芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基或键。

R^c 、 R^d 和 m 每个均如权利要求 1 定义。

34、权利要求 3 的化合物，其中 Z^3 和 Z^5 各独立地为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、芳基- C_{1-10} 链烯基、芳基- C_{1-10} 链炔基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基、杂芳基- C_{1-10} 链烯基或杂芳基- C_{1-10} 链炔基；

L^b 和 L^c 各独立地为 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 、 $-NR^c-C(O)-NR^d-$ 、 $-SO_2-NR^c-$ 、 $-NR^c-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-$ 、或键；并且

Z^4 和 Z^6 各独立地为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基、或键。

35、权利要求 34 的化合物，其中

Z^3 和 Z^5 各独立地为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂芳基或杂芳基- C_{1-10} 烷基；

L^b 和 L^c 各独立地为 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 或 $-NR^c-$

$C(O)-NR^d-$; 其中, R^c 和 R^d 各独立地为 H 或 C_{1-5} 烷基; 并且

Z^4 和 Z^6 各独立地为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基、或键。

36、权利要求 35 的化合物, 其中

5 Z^3 和 Z^5 各独立地为芳基;

L^b 和 L^c 各独立地为 $-NR^c-C(O)-NR^d-$; 并且

Z^4 和 Z^6 各独立地为芳基。

37、权利要求 32 的化合物, 其中 Y^5 为 $-CO-$ 或 $-O-CO-$ 。

38、权利要求 37 的化合物, 其中 Y^5 为 $-CO-$ 。

10 39、权利要求 32 的化合物, 其中 R^5 为 H 或 C_{1-5} 烷基。

40、权利要求 39 的化合物, 其中 R^5 为 H 或 C_{1-2} 烷基。

41、权利要求 32 的化合物, 其中 R^6 为选自环己基丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、别-异亮氨酸、叔亮氨酸、正亮氨酸、苯丙氨酸、苯甘氨酸、丙氨酸、正缬氨酸、缬氨酸和 2-氨基丁酸的氨基酸侧链。

15 42、权利要求 41 的化合物, 其中 R^6 为选自亮氨酸、异亮氨酸、别-异亮氨酸、叔亮氨酸、正亮氨酸、丙氨酸、正缬氨酸、缬氨酸和 2-氨基丁酸的氨基酸侧链。

43、权利要求 42 的化合物, 其中 R^6 为亮氨酸或异亮氨酸侧链。

44、权利要求 32 的化合物, 其中 R^1 为 $Z^1-L^a-Z^2-$,

20 其中

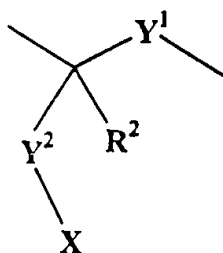
Z^1 为未取代的或由 Cy、 $-CO-R^d$ 、卤素、氧代或芳基取代的链烯基取代的芳基;

L^a 为 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 或 $-SO_2-$; 并且

Z^2 为杂芳基、杂环基或键。

25 45、权利要求 44 的化合物, 其中 Z^1 为苯基; L^a 为 $-SO_2-$; 并且 Z^2 为氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、咪唑、哌啶或吗啉。

46、权利要求 44 的化合物, 其中 L' 为



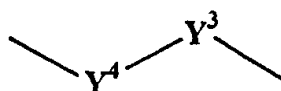
30

其中

Y^1 为 $-NR^c-C(O)-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-NR^c-S(O)_2-$ 或 $-NR^c-C(NR^d)-$ ； R^2 为 H 或 C_{1-5} 烷基； Y^2 为键或 $-C(R^h)(R^i)-$ ；并且 X 为 $-C(O)OR^c$ ；其中 R^c 、 R^h 和 R^i 各独立地为 H 或 C_{1-5} 烷基。

5 47、权利要求 46 的化合物，其中 Y^1 为 $-NH-C(O)-$ ； R^2 为 H； Y^2 为键；并且 X 为 $-C(O)OH$ 。

48、权利要求 46 的化合物，其中 L 为

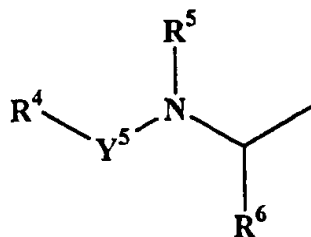


10 其中

Y^3 为键、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 链烯基；并且 Y^4 为键、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^c-$ 或 $-O-$ ，其中 R^c 为 H 或 C_{1-5} 烷基。

49、权利要求 48 的化合物，其中 Y^3 为键或 C_{1-5} 烷基；并且 Y^4 为 $-C(O)-NH-$ 。50、权利要求 48 的化合物，其中 R^3 为式(i)部分：

15



20 其中 R^4 为 $Z^5-L^c-Z^6-$ ，其中

R^5 为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、芳基- C_{1-10} 链烯基、芳基- C_{1-10} 链炔基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基、杂芳基- C_{1-10} 链烯基或杂芳基- C_{1-10} 链炔基；

L^c 为 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 、 $-NR^c-C(O)-NR^d-$ 、 $-S(O)_2-NR^c-$ 、 $-NR^c-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-$ 、或键， R^c 和 R^d 各

25 独立地为 H 或 C_{1-5} 烷基；并且

Z^6 为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基、或键。

51、权利要求 50 的化合物，其中 Z^5 为芳基； L^c 为 $-NR^c-C(O)-NR^d-$ ；并且 Z^6 为芳基。

30 52、权利要求 51 的化合物，其中 R^4 为邻-甲基苯基-脲基-苯基- CH_2- 。

53、权利要求 51 的化合物，其中 Y^5 为 $-CO-$ 或 $-O-CO-$ 。

- 36) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$,
 37) $-\text{CN}$,
 38) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$,
 39) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$,
 5 40) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$,
 41) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$,
 42) $-\text{R}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$,
 43) $-\text{CR}^c(\text{NOR}^d)$,
 44) $-\text{CF}_3$,
 10 45) $-\text{OCF}_3$,
 46) 氧代,
 47) C_{1-10} 烷基,
 48) C_{2-10} 链烯基,
 49) C_{2-10} 链炔基,
 15 50) 芳基- C_{1-10} 烷基, 或
 51) 杂芳基- C_{1-10} 烷基

其中各烷基、链烯基、链炔基、芳基、杂芳基为未取代的或由独立地选自 R^g 的取代基取代的;

R^{23} 选自

- 20 1) H ,
 2) C_{1-10} 烷基,
 3) C_{2-10} 链烯基,
 4) C_{2-10} 链炔基,
 5) 芳基,
 25 6) 芳基- C_{1-10} 烷基,
 7) 杂芳基, 或
 8) 杂芳基- C_{1-10} 烷基,

其中烷基、链烯基和链炔基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^a 的取代基取代的, 并且芳基和杂芳基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基取代的。

59、权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物为化合物 5192、5283、6696、

6697、6714、7234、7256、7578、7662、8221、8308、8309、8341、8342、
8343、8367、8368、8469、8491、8554、8555、8571、8642、8646、8685、
8689、8690、8698、8749、8758、8796、8797、8809、9120、9169、9171、
9182、9227、9264、9271、9315、9418、9621、7083、7200、7328、7399、
5 7788、7855、8205、8290、8291、8294、8295、8304、8557、8582、8583、
8585、8586、8606、8607、8628、8674、8684、8723、8746、8929、9273
或 9275。

60、权利要求 1 的化合物，其中所述化合物为化合物 7083、7200、7328、
7399、7788、7855、8205、8290、8291、8294、8295、8304、8557、8582、
10 8583、8585、8586、8606、8607、8628、8674、8684、8723、8746、8929、
9273 或 9275。

61、一种包含药用载体和有效量下式化合物或其可药用盐的组合物：



其中

15 R^1 为

52) H,

53) C_{1-10} 烷基,

54) C_{2-10} 链烯基,

55) C_{2-10} 链炔基,

20 56) Cy,

57) Cy- C_{1-10} 烷基,

58) Cy- C_{1-10} 链烯基, 或

59) Cy- C_{1-10} 链炔基;

L' 为具有 1-5 个碳原子的烃连接基部分并且为

25 (i) 任选地由一个或多个下列基团间隔的或在末端与一个或多个下
列基团连接的:

1) -C(O)-,

2) -O-C(O)-,

3) -C(O)-O-,

30 4) -C(O)-NR^c-,

5) -NR^c-C(O)-,

6) $-\text{NR}^c-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^d-$,

7) $-\text{NR}^c-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,

8) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^c-$,

9) $-\text{S}(\text{O})_m-$,

5 10) $-\text{SO}_2-\text{NR}^c-$,

11) $-\text{NR}^c-\text{SO}_2-$,

12) $-\text{NR}^c-\text{C}(\text{NR}^m)-$,

13) $-\text{O}-$,

14) $-\text{NR}^c-$, 或

10 15) $-\text{Cy}$; 或者

(ii) 未取代的或由一个或多个独立地选自 R^b 的取代基取代的;

L 为具有 1-4 个碳原子的烃连接基部分并且为

(i) 任选地由一个或多个下列基团间隔的或在末端与一个或多个下列基团连接的:

15 1) $-\text{C}(\text{O})-$,

2) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,

3) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,

4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^c-$,

5) $-\text{NR}^c-\text{C}(\text{O})-$,

20 6) $-\text{NR}^c-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^d-$,

7) $-\text{NR}^c-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,

8) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^c-$,

9) $-\text{S}(\text{O})_m-$,

10) $-\text{SO}_2-\text{NR}^c-$,

25 11) $-\text{NR}^c-\text{SO}_2-$,

12) $-\text{O}-$,

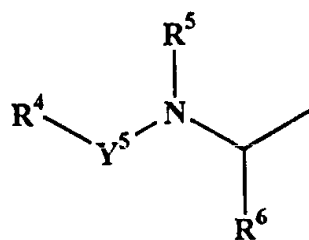
13) $-\text{NR}^c-$, 或

14) Cy ; 或者

(ii) 未取代的或由一个或多个独立地选自 R^b 的取代基取代的; 并且

30 R^3 为烷基、链烯基、链炔基、环烷基、芳基稠合的环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、芳基取代的链烯基或链炔基、环烷基取代的烷基、环烯基

取代的环烷基、二芳基、烯氧基、炔氧基、芳烷氧基，芳基取代的烯氧基或炔氧基、烷基氨基、烯基氨基或炔基氨基、芳基取代的烷基氨基、芳基取代的烯基氨基或炔基氨基、芳氧基、芳基氨基、杂环基、杂环基取代的烷基、杂环基取代的氨基、羧基烷基取代的芳烷基或羰环稠合的芳基；或者 R^3 为下式(i)部分：



其中：

Y^5 选自 $-CO-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-PO_2-$ ；

R^4 和 R^6 各独立地为烷基、链烯基、链炔基、环烷基、芳基稠合的环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、芳基取代的链烯基或链炔基、环烷基取代的烷基、环烯基取代的环烷基、二芳基、烯氧基、炔氧基、芳烷氧基，芳基取代的烯氧基或炔氧基、烷基氨基、烯基氨基或炔基氨基、芳基取代的烷基氨基、芳基取代的烯基氨基或炔基氨基、芳氧基、芳基氨基、杂环基、杂环基取代的烷基、杂环基取代的氨基、羧基烷基取代的芳烷基、羰环稠合的芳基、或氨基酸侧链，所述氨基酸侧链选自精氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、S-甲基半胱氨酸、甲硫氨酸及其相应的亚砷和砷衍生物、环己基丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、别-异亮氨酸、叔亮氨酸、正亮氨酸、苯丙氨酸、苯甘氨酸、酪氨酸、色氨酸、脯氨酸、丙氨酸、鸟氨酸、组氨酸、谷氨酰胺、正缬氨酸、缬氨酸、苏氨酸、丝氨酸、 β -氰基丙氨酸、2-氨基丁酸和别苏氨酸；并且

R^5 为氢、芳基、烷基、链烯基、链炔基、环烷基、环烯基或芳基取代的烷基。 R^5 和 R^6 可以与它们所连接的原子一起形成 5-7 元杂环；

上述各 Cy 代表环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基；

上述各烷基、链烯基和链炔基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^a 的取代基取代的；并且

上述各环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基取代的；

R^a 为

- 1) Cy,
- 2) $-OR^c$,
- 3) $-NO_2$,
- 5 4) - 卤素,
- 5) $-S(O)_mR^c$,
- 6) $-SR^c$,
- 7) $-S(O)_2OR^c$,
- 8) $-S(O)_2NR^cR^d$,
- 10 9) $-NR^cR^d$,
- 10) $-O(CR^eR^f)_nNR^cR^d$,
- 11) $-C(O)R^d$,
- 12) $-CO_2R^c$,
- 13) $-P(O)(OR^c)(OR^d)$,
- 15 14) $-P(O)(R^c)(OR^d)$,
- 15) $-S(O)_mOR^c$,
- 16) $-C(O)NR^cR^j$,
- 17) $-CO_2(CR^eR^f)_nCONR^cR^d$,
- 18) $-OC(O)R^c$,
- 20 19) $-CN$,
- 20) $-NR^cC(O)R^d$,
- 21) $-OC(O)NR^cR^d$,
- 22) $-NR^cC(O)OR^d$,
- 23) $-NR^cC(O)NR^dR^e$,
- 25 24) $-CR^c(NOR^d)$,
- 25) $-CF_3$,
- 26) $-OCF_3$ 或
- 27) 氧代

其中 Cy 是未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基取代的,

30 R^b 为

- 1) 选自 R^a 的基团,

- 2) C_{1-10} 烷基,
 3) C_{2-10} 链烯基,
 4) C_{2-10} 链炔基,
 5) 芳基- C_{1-10} 烷基, 或
 5 6) 杂芳基- C_{1-10} 烷基,

其中各烷基、链烯基、链炔基、芳基和杂芳基为未取代的或由独立地选自 R^g 的取代基取代的。

R^c 、 R^d 、 R^e 和 R^f 各独立地为

- 1) H,
 10 2) C_{1-10} 烷基,
 3) C_{2-10} 链烯基,
 4) C_{2-10} 链炔基,
 5) Cy 或
 6) Cy- C_{1-10} 烷基;

- 15 其中各烷基、链烯基、链炔基和 Cy 为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^g 的取代基取代的。

R^g 为

- 1) 卤素,
 2) 氨基,
 20 3) 羧基,
 4) $-\text{COO}-C_{1-4}$ 烷基,
 5) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,
 6) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-C_{1-4} \text{ 烷基})$,
 7) $-\text{P}(\text{O})(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$,
 25 8) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(C_{1-4} \text{ 烷基})$,
 9) $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$,
 10) $-\text{SO}_2-C_{1-4}$ 烷基,
 11) $-\text{CO}-\text{NH}_2$,
 12) $-\text{CO}-\text{NH}(C_{1-4} \text{ 烷基})$,
 30 13) $-\text{CO}-\text{NH}(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$,
 14) C_{1-4} 烷基,

- 5 15) C_{1-4} 烷氧基,
16) 芳基,
17) 芳基- C_{1-4} 烷氧基,
18) 羟基,
19) CF_3 或
20) 芳氧基;
- R^m 为
- 10 1) H,
2) C_{1-10} 烷基,
3) C_{2-10} 链烯基,
4) C_{2-10} 链炔基,
5) Cy,
6) Cy- C_{1-10} 烷基,
7) C_{1-10} 酰基,
15 8) 氰基,
9) C_{1-10} 烷基-磺酰基, 或
10) C_{1-10} 烷氧基; 并且

- R^j 为
- 20 1) H,
2) C_{1-10} 烷基,
3) C_{2-10} 链烯基,
4) C_{2-10} 链炔基,
5) 氰基,
6) 芳基,
25 7) 芳基- C_{1-10} 烷基,
8) 杂芳基,
9) 杂芳基 C_{1-10} 烷基, 或
10) $-SO_2R^k$,

其中 R^k 为 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基和芳基;

- 30 R^c 和 R^d 可以与它们所连接的原子一起不形成或形成 5-7 元杂环, 所述环含 0-2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子;

R^e 和 R^f 可以与它们所连接的原子一起不形成或形成 5-7 元杂环, 所述环含 0-2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子;

m 为 0、1 或 2;

n 为 1-10 的整数;

5 前提条件是当 L 是饱和的并且具有 1-4 个碳原子时,

(i) L 必须包含选自 O、S 和 N 的杂原子; 或者

(ii) R^3 必须包含邻-甲基苯基-脲基-苯基- CH_2 -部分; 或者

(iii) R^1 必须仅包含一个 Cy 基。

62、权利要求 61 的化合物, 其中所述化合物为化合物 5192、5283、6696、
10 6697、6714、7234、7256、7578、7662、8221、8308、8309、8341、8342、
8343、8367、8368、8469、8491、8554、8555、8571、8642、8646、8685、
8689、8690、8698、8749、8758、8796、8797、8809、9120、9169、9171、
9182、9227、9264、9271、9315、9418、9621、7083、7200、7328、7399、
7788、7855、8205、8290、8291、8294、8295、8304、8557、8582、8583、
15 8585、8586、8606、8607、8628、8674、8684、8723、8746、8929、9273
或 9275。

63、一种抑制 VLA-4-依赖性细胞粘合的方法, 它包括给予需要治疗的患者有效量下式化合物或其可药用盐:



20 其中

R^1 为

60) H,

61) C_{1-10} 烷基,

62) C_{2-10} 链烯基,

25 63) C_{2-10} 链炔基,

64) Cy,

65) $Cy-C_{1-10}$ 烷基,

66) $Cy-C_{1-10}$ 链烯基, 或

67) $Cy-C_{1-10}$ 链炔基;

30 L' 为具有 1-5 个碳原子的烃连接基部分并且为

(i) 任选地由一个或多个下列基团间隔的或在末端与一个或多个下列基

团连接的：

- 1) -C(O)-,
- 2) -O-C(O)-,
- 3) -C(O)-O-,
- 5 4) -C(O)-NR^c-,
- 5) -NR^c-C(O)-,
- 6) -NR^c-C(O)-NR^d-,
- 7) -NR^c-C(O)-O-,
- 8) -O-C(O)-NR^c-,
- 10 9) -S(O)_m-,
- 10) -SO₂-NR^c-,
- 11) -NR^c-SO₂-,
- 12) -NR^c-C(NR^m)-,
- 13) -O-,
- 15 14) -NR^c-, 或
- 15) -Cy ; 或者

(ii) 未取代的或由一个或多个独立地选自 R^b 的取代基取代的；

L 为具有 1-4 个碳原子的烃连接基部分并且为

- (i) 任选地由一个或多个下列基团间隔的或在末端与一个或多个下列基
- 20 团连接的：

- 1) -C(O)-,
- 2) -O-C(O)-,
- 3) -C(O)-O-,
- 4) -C(O)-NR^c-,
- 25 5) -NR^c-C(O)-,
- 6) -NR^c-C(O)-NR^d-,
- 7) -NR^c-C(O)-O-,
- 8) -O-C(O)-NR^c-,
- 9) -S(O)_m-,
- 30 10) -SO₂-NR^c-,
- 11) -NR^c-SO₂-,

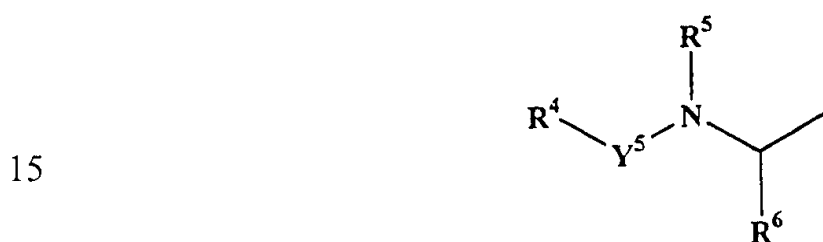
12) -O-,

13) -NR^c-, 或

14) Cy; 或者

(ii)未取代的或由一个或多个独立地选自 R^b 的取代基取代的; 并且

- 5 R³ 为烷基、链烯基、链炔基、环烷基、芳基稠合的环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、芳基取代的链烯基或链炔基、环烷基取代的烷基、环烯基取代的环烷基、二芳基、烯氧基、炔氧基、芳烷氧基, 芳基取代的烯氧基或炔氧基、烷基氨基、烯基氨基或炔基氨基、芳基取代的烷基氨基、芳基取代的烯基氨基或炔基氨基、芳氧基、芳基氨基、杂环基、杂环基取代的烷基、杂环基取代的氨基、羧基烷基取代的芳烷基、或羰环稠合的芳基; 或者 R³ 为下式部分:



其中:

Y⁵ 选自 -CO-、-O-CO-、-SO₂-或-PO₂-;

- 20 R⁴ 和 R⁶ 各独立地为烷基、链烯基、链炔基、环烷基、芳基稠合的环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、芳基取代的链烯基或链炔基、环烷基取代的烷基、环烯基取代的环烷基、二芳基、烯氧基、炔氧基、芳烷氧基, 芳基取代的烯氧基或炔氧基、烷基氨基、烯基氨基或炔基氨基、芳基取代的烷基氨基、芳基取代的烯基氨基或炔基氨基、芳氧基、芳基氨基、杂环基、杂环基取代的烷基、杂环基取代的氨基、羧基烷基取代的芳烷基、羰环稠合的芳基、或氨基酸侧链, 所述氨基酸侧链选自精氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、S-甲基半胱氨酸、甲硫氨酸及其相应的亚砷和砷衍生物、环己基丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、别-异亮氨酸、叔亮氨酸、正亮氨酸、苯丙氨酸、苯甘氨酸、酪氨酸、色氨酸、脯氨酸、丙氨酸、鸟氨酸、组氨酸、谷氨酰胺、正缬氨酸、缬氨酸、苏氨酸、丝氨酸、β-氰基丙氨酸、2-氨基丁酸和别苏氨酸; 并且
- 30

R⁵ 为氢、芳基、烷基、链烯基、链炔基、环烷基、环烯基或芳基取代

的烷基。R⁵和R⁶可以与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环；

上述各Cy代表环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基；

上述各烷基、链烯基和链炔基为未取代的或由1-4个独立地选自R^a的取代基取代的；并且

5 上述各环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基为未取代的或由1-4个独立地选自R^b的取代基取代的；

R^a为

- 1) Cy,
- 2) -OR^c,
- 10 3) -NO₂,
- 4) -卤素,
- 5) -S(O)_mR^c,
- 6) -SR^c,
- 7) -S(O)₂OR^c,
- 15 8) -S(O)₂NR^cR^d,
- 9) -NR^cR^d,
- 10) -O(CR^eR^f)_nNR^cR^d,
- 11) -C(O)R^d,
- 12) -CO₂R^c,
- 20 13) -P(O)(OR^c)(OR^d),
- 14) -P(O)(R^c)(OR^d),
- 15) -S(O)_mOR^c,
- 16) -C(O)NR^cR^j,
- 17) -CO₂(CR^eR^f)_nCONR^cR^d,
- 25 18) -OC(O)R^c,
- 19) -CN,
- 20) -NR^cC(O)R^d,
- 21) -OC(O)NR^cR^d,
- 22) -NR^cC(O)OR^d,
- 30 23) -NR^cC(O)NR^dR^e,
- 24) -CR^c(NOR^d),

25) $-\text{CF}_3$,

26) $-\text{OCF}_3$ 或

27) 氧代

其中 Cy 是未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基取代的,

5 R^b 为

1) 选自 R^a 的基团,

2) C_{1-10} 烷基,

3) C_{2-10} 链烯基,

4) C_{2-10} 链炔基,

10 5) 芳基- C_{1-10} 烷基, 或

6) 杂芳基- C_{1-10} 烷基,

其中各烷基、链烯基、链炔基、芳基和杂芳基为未取代的或由独立地选自 R^g 的取代基取代的。

R^c 、 R^d 、 R^e 和 R^f 各独立地为

15 1) H,

2) C_{1-10} 烷基,

3) C_{2-10} 链烯基,

4) C_{2-10} 链炔基,

5) Cy 或

20 6) Cy- C_{1-10} 烷基;

其中各烷基、链烯基、链炔基和 Cy 为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^g 的取代基取代的;

R^g 为

1) 卤素,

25 2) 氨基,

3) 羧基,

4) $-\text{COO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基,

5) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,

6) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$,

30 7) $-\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$,

8) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$,

- 5
- 9) -P(O)(O-C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基),
 10) -SO₂-C₁₋₄ 烷基,
 11) -CO-NH₂,
 12) -CO-NH(C₁₋₄ 烷基),
 13) -CO-NH(C₁₋₄ 烷基)₂,
 14) C₁₋₄ 烷基,
 15) C₁₋₄ 烷氧基,
 16) 芳基,
 17) 芳基-C₁₋₄ 烷氧基,
 10 18) 羟基,
 19) CF₃ 或
 20) 芳氧基;

R^m 为

- 15 1) H,
 2) C₁₋₁₀ 烷基,
 3) C₂₋₁₀ 链烯基,
 4) C₂₋₁₀ 链炔基,
 5) Cy,
 6) Cy-C₁₋₁₀ 烷基,
 20 7) C₁₋₁₀ 酰基,
 8) 氰基,
 9) C₁₋₁₀ 烷基-磺酰基, 或
 10) C₁₋₁₀ 烷氧基; 并且

R^j 为

- 25 1) H,
 2) C₁₋₁₀ 烷基,
 3) C₂₋₁₀ 链烯基,
 4) C₂₋₁₀ 链炔基,
 5) 氰基,
 30 6) 芳基,
 7) 芳基-C₁₋₁₀ 烷基,

8) 杂芳基,

9) 杂芳基 C_{1-10} 烷基, 或

10) $-SO_2R^k$,

其中 R^k 为 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基和芳基;

5 R^c 和 R^d 可以与它们所连接的原子一起不形成或形成 5-7 元杂环, 所述环含 0-2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子;

R^e 和 R^f 可以与它们所连接的原子一起不形成或形成 5-7 元杂环, 所述环含 0-2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子;

m 为 0、1 或 2;

10 n 为 1-10 的整数;

前提条件是当 L 是饱和的并且具有 1-4 个碳原子时,

(i) L 必须包含选自 O、S 和 N 的杂原子; 或者

(ii) R^3 必须包含邻-甲基苯基-脲基-苯基- CH_2 -部分; 或者

(iii) R^1 必须仅包含一个 Cy 基。

15 64、权利要求 63 的方法, 其中所述化合物为化合物 5192、5283、6696、6697、6714、7234、7256、7578、7662、8221、8308、8309、8341、8342、8343、8367、8368、8469、8491、8554、8555、8571、8642、8646、8685、8689、8690、8698、8749、8758、8796、8797、8809、9120、9169、9171、9182、9227、9264、9271、9315、9418、9621、7083、7200、7328、7399、
20 7788、7855、8205、8290、8291、8294、8295、8304、8557、8582、8583、8585、8586、8606、8607、8628、8674、8684、8723、8746、8929、9273 或 9275。

说明书

细胞粘合抑制剂

5 背景技术

细胞粘合是一种过程，通过该过程细胞彼此结合并向特定的靶迁移或定位在细胞外基质中。因此，细胞粘合构成初始的许多生物学现象的基本机制。例如，细胞粘合是造血细胞与内皮细胞粘合并随后从血管中迁移出来到达受损部位的原因。因此，细胞粘合在病理学如哺乳动物的炎症和免疫反应中发挥作用。

对细胞粘合的分子基础研究显示，各种细胞表面大分子(统称为粘合分子或受体)介导细胞-细胞和细胞-基质之间的相互作用。例如，称作“整合蛋白”的蛋白质总科是造血细胞与其微环境之间粘合作用的关键介质(M.E.Hemler, “VLA Proteins in the Integrin Family: Structures, Functions, and Their Role on Leukocytes.”, Ann. Rev. Immunol., 8, p. 365 (1990))。整合蛋白是由称作 α 和 β 的两种亚单位组成的非共价杂二聚体络合物。至少有 12 种不同的 α 亚单位($\alpha 1$ - $\alpha 6$, α -L, α -M, α -X, α -IIB, α -V 和 α -E)和至少有 9 种不同的 β ($\beta 1$ - $\beta 9$)亚单位。基于其 α 和 β 组分的类型，将各整合蛋白分子分类成亚科。

$\alpha 4 \beta 1$ 整合蛋白，也称作极迟抗原-4 (“VLA-4”), CD49d/CD29 是参与各种细胞-细胞和细胞-基质粘合作用的白细胞表面受体(M.E. Hemler, Ann. Rev. Immunol., 8, p. 365 (1990))。它可用作细胞因子诱导的细胞表面蛋白、血管细胞粘合分子-1(“VCAM-1”)以及细胞外基质蛋白纤连蛋白的受体(“FN”)(Ruegg 等人, J. Cell Biol., 177, p. 179 (1991); Wayner 等人, J. Cell Biol., 105, p. 1873 (1987); Kramer 等人, J. Biol. Chem., 264, p. 4684 (1989); Gehlsen 等人, Science, 24, p. 1228 (1988))。抗-VLA4 单克隆抗体(“mAb's”)已显示在体内和体外抑制 VLA4-依赖性粘合作用(Ferguson 等人 Proc. Natl. Acad. Sci., 88, p. 8072 (1991); Ferguson 等人, J. Immunol., 150, p. 1172 (1993))。体内试验结果提示，所述抑制 VLA4-依赖性的细胞粘合作用可预防和抑制几种炎症和自身免疫性疾病(R.L.Lobb 等人, “The Pathophysiologic Role of $\alpha 4$ Integrins In Vivo”, J. Clin. Invest., 94, pp. 1722-28 (1994))。

尽管有这些进展，但仍然需要小的特异性 VLA4-依赖性细胞粘合的抑

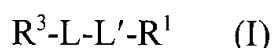
制剂。理想的是所述抑制剂可通过口服给药。这样的化合物将为治疗、预防或抑制各种由细胞粘合和 VLSA-4 结合介导的病征提供有效的药物。

发明概述

5 本发明涉及特异性抑制配体与 VLA-4 结合的新的非-肽化合物。这些化合物用于抑制、预防和消除 VLA-4 介导的细胞粘合和与所述粘合有关的病症，如炎症和免疫反应。本发明化合物可单独使用或与其它治疗或预防剂联合使用来抑制、预防和消除细胞粘合。本发明也提供包含本发明化合物的药物组合物以及利用本发明化合物和组合物来抑制细胞粘合的方法。

10 按照本发明具体实施方式，这些新的化合物、组合物和方法有效地用于治疗炎性和免疫性疾病。本发明也提供制备本发明化合物及其中间体的方法。

本发明一方面涉及式(I)细胞粘合抑制剂：



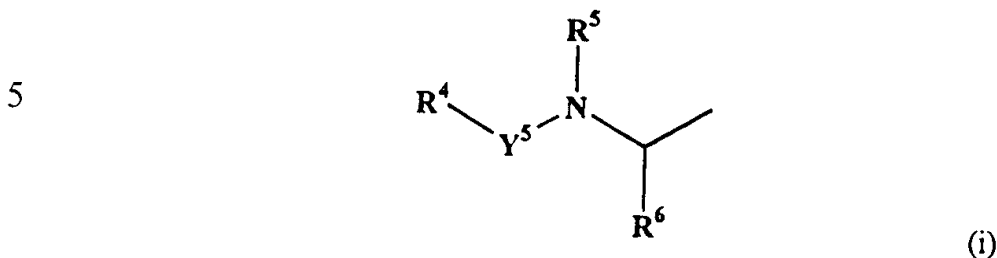
15 R^1 为 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、Cy、Cy- C_{1-10} 烷基、Cy- C_{1-10} 链烯基或 Cy- C_{1-10} 链炔基。

L' 为具有 1-5 个碳原子的烃连接部分并且为(i)任选地由一个或多个下列基团间隔的或在末端连接到一个或多个下列基团上的： $-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 、 $-NR^c-C(O)-NR^d-$ 、 $-NR^c-C(O)-O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-$ 和
20 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-SO_2-NR^c-$ 、 $-NR^c-SO_2-$ 、 $-NR^c-C(NR^m)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-$ 和
 $-Cy$ ；或者为(ii)未取代的或由一个或多个独立地选自 R^b 的取代基取代的。

L 为具有 1-4 个碳原子的烃连接部分并且为(i)任选地由一个或多个(例如 1-5, 1-4 或 1-3 个)下列基团间隔的或在末端连接到一个或多个下列基团上的： $-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 、 $-NR^c-C(O)-NR^d-$ 、 $-NR^c-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-NR^c-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-SO_2-NR^c-$ 、 $-NR^c-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-$ 和
25 $-Cy$ ；或者为(ii)未取代的或由一个或多个独立地选自 R^b 的取代基取代的。

R^3 为烷基、链烯基、链炔基、环烷基、芳基稠合的环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、芳基取代的链烯基或链炔基、环烷基取代的烷基、环烯基取代的环烷基、二芳基、烯氧基、炔氧基、芳烷氧基，芳基取代的烯氧基、芳基取代的炔氧基、烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、芳基取代的烷基氨基

基、芳基取代的烯氨基、芳基取代的炔基氨基、芳氧基、芳基氨基、杂环基、杂环基取代的烷基、杂环基取代的氨基、羧基烷基取代的芳烷基、或羰环稠合的芳基；或者 R^3 为式(i)部分：



其中：

Y^5 为 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{PO}_2-$ 。

- 10 R^4 和 R^6 各独立地为烷基、链烯基、链炔基、环烷基、芳基稠合的环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、芳基取代的链烯基或链炔基、环烷基取代的烷基、环烯基取代的环烷基、二芳基、烯氧基、炔氧基、芳烷氧基，芳基取代的烯氧基、芳基取代的炔氧基、烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、芳基取代的烷基氨基、芳基取代的烯基氨基、芳基取代的炔基氨基、芳氧基、芳基氨基、杂环基、杂环基取代的烷基、杂环基取代的氨基、羧基烷基取代的芳烷基、羰环稠合的芳基、或氨基酸侧链，所述氨基酸侧链选自精氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、S-甲基半胱氨酸、甲硫氨酸及其相应的亚砷和砷衍生物、环己基丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、别-异亮氨酸、叔亮氨酸、正亮氨酸、苯丙氨酸、苯甘氨酸、酪氨酸、色氨酸、脯氨酸、丙氨酸、鸟氨酸、组氨酸、谷氨酰胺、正缬氨酸、缬氨酸、苏氨酸、丝氨酸、 β -氰基丙氨酸、2-氨基丁酸和别苏氨酸。
- 15
- 20

R^5 为氢、芳基、烷基、链烯基、链炔基、环烷基、环烯基或芳基取代的烷基。注意 R^5 和 R^6 可以与它们所连接的原子一起形成 5-7 元杂环。

- 上述各 Cy 代表环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基。上述各烷基、链烯基和链炔基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^a 的取代基取代的。此外，上述各环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基取代的。
- 25

- R^a 选自：Cy(未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基取代的)、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{NO}_2$ 、-卤素、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{O}(\text{CR}^e\text{R}^f)_n\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^c)(\text{OR}^d)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^j$ 、 $-\text{CO}_2(\text{CR}^e\text{R}^f)_n\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、
- 30

-OC(O)NR^cR^d、-NR^cC(O)OR^d、-NR^cC(O)NR^dR^e、-CR^c(NOR^d)、-CF₃、-OCF₃和氧代。

R^b选自 R^a、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、芳基-C₁₋₁₀烷基和杂芳基-C₁₋₁₀烷基；其中各烷基、链烯基、链炔基、芳基和杂芳基为未取代的或由独立地选自 R^g的取代基取代的。

R^c、R^d、R^e和 R^f各独立地选自 H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、Cy 和 Cy-C₁₋₁₀烷基；其中各烷基、链烯基、链炔基和 Cy 为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^g的取代基取代的。

R^g为卤素、氨基(包括-NH₂、(一或二)烷基氨基、(一或二)链烯基氨基、(一或二)链炔基氨基、(一或二)环烷基氨基、(一或二)环烯基氨基、(一或二)杂环基氨基、(一或二)芳基氨基和(一或二)杂芳基氨基)、羧基、-COO-C₁₋₄烷基、-P(O)(OH)₂、-P(O)(OH)(O-C₁₋₄烷基)、-P(O)(C₁₋₄烷基)₂、-P(O)(OH)(C₁₋₄烷基)、-P(O)(O-C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)、-SO₂-C₁₋₄烷基、-CO-NH₂、-CO-NH(C₁₋₄烷基)、-CO-NH(C₁₋₄烷基)₂、-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷氧基、芳基、芳基-C₁₋₄烷氧基、羟基、CF₃和芳氧基。

R^m为 H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、Cy、Cy-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀酰基、C₁₋₁₀烷基-磺酰基或 C₁₋₁₀烷氧基。

R^j为 H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、氰基、芳基、芳基-C₁₋₁₀烷基、杂芳基、杂芳基 C₁₋₁₀烷基或-SO₂R^k(R^k为 C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基或芳基)。

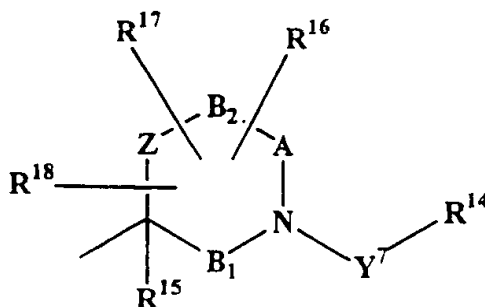
R^c和 R^d可以与它们所连接的原子一起不形成或形成含 0-2 个独立地选自 O、N 和 S 杂原子的 5-7 元杂环。类似地，R^e和 R^f可以与它们所连接的原子一起不形成或形成含 0-2 个独立地选自 O、N 和 S 杂原子的 5-7 元杂环。

m 为 0、1 或 2；并且 n 为 1-10 的整数。

注意，当 L 是饱和的(例如 C₁₋₄亚烷基链)并且具有 1-4 个碳原子时，L 必须包含选自 O、S 和 N 的杂原子；或者 R³必须包含邻-甲基苯基-脲基-苯基-CH₂-部分；或者 R¹必须仅包含一个环状基团(例如环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基)。

在一个具体实施方式中，本发明化合物包含具有式 Z¹-L^a-Z²-结构的 R¹，其中 Z¹为环烷基、环烷基-C₁₋₁₀烷基、环烯基、环烯基-C₁₋₁₀烷基、芳

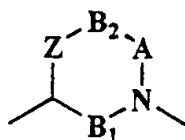
5



10

其中 R^{14} 为 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、Cy、Cy- C_{1-10} 烷基、Cy- C_{2-10} 链烯基或 Cy- C_{2-10} 链炔基； R^{15} 为 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂芳基或杂芳基- C_{1-10} 烷基； R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 各独立地为 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、Cy、Cy- C_{1-10} 烷基、Cy- C_{2-10} 链烯基、Cy- C_{2-10} 链炔基或选自 R^a 的基团。Cy 具有上述相同的含义(即 Cy 代表环烷基、杂环基、芳基或杂芳基)是未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基或一个下列基团取代的： $-NR^c-C(O)NR^cSO_2R^d$ 、 $-NR^cS(O)_mR^d$ 、 $-OS(O)_2OR^c$ 或 $-OP(O)(OR^c)_2$ 。 R^b 如上定义。当与公用环原子连接时， R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中的两个与共用环原子一起不形成或形成包含 0-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-7 元饱和或不饱和单环。当与两个毗邻的环原子连接时， R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 中的两个与这两个环原子一起不形成或形成包含 0-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-7 元饱和或不饱和单环。下式环代表 3-7 元饱和的或不饱和的杂环基或杂芳基

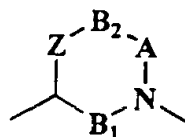
20



25

其中 Z、A、 B_1 和 B_2 各独立地为键、 $-C-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C=C-$ 、选自 N、O 和 S 的杂原子或 $-S(O)_m$ (m 为 0、1 或 2)。 Y^7 为 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^c-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-P(O)(OR^c)$ 或 $-C(O)-C(O)-$ 。 R^c 具有如上所述相同的含义。烷基、链烯基和链炔基各为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^a 的取代基取代的，并且每个 Cy 为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基取代的。 R^a 和 R^b 如上定义。在一个具体实施方式中，上述式(iii)中的环

30



代表氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、咪唑、吡唑、三唑、吡啶、哌啶、吡嗪、哌嗪、嘧啶、噁唑、噻唑或吗啉。在一个具体实施方式中，所述环代表氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、咪唑、哌啶或吗啉。在一个具体实施方式中，所述环代表吡咯烷。在一个具体实施方式中， R^{15} 为 H 或 C_{1-5} 烷基。在一个具体实施方式中， R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 各独立地为 H、 C_{1-10} 烷基、Cy、 $-OR^c$ 、-卤素、 $-S(O)_mR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-NR^cC(O)OR^d$ 、 $-NR^cC(O)NR^dR^e$ 或氧代(R^c 、 R^d 、 R^e 和 m 各如上定义)。在一个具体实施方式中， Y^7 为 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 或 $-SO_2-$ (例如 Y^7 为 $-SO_2-$)。在一个具体实施方式中， R^{14} 为 Cy 或 $Cy-C_{1-5}$ 烷基 (例如 R^{14} 为苯基)。

在一个具体实施方式中, L' 为式(iv):



20

25

30

烷基)₂、-P(O)(OH)(C₁₋₄ 烷基)、-P(O)(O-C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、
-CO-NH₂、-CO-NH(C₁₋₄ 烷基)、-CO-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 或-5-四唑基。在一个具体实施方式中，Y¹ 为-NR^c-C(O)-、-NR^c-、-NR^c-S(O)₂-或-NR^c-C(NR^m)-。在一个具体实施方式中，Y¹ 为-NR^c-C(O)- (例如-NH-CO-或-N(C₁₋₄ 烷基)-CO-；其中羰基与 R¹ 连接)。在一个具体实施方式中，R² 为 H 或 C₁₋₅ 烷基。在一个具体实施方式中，R² 为 H。在一个具体实施方式中，Y² 为键或-C(R^h)(R^j)-，其中 R^h 和 R^j 各独立地选自 H 或 C₁₋₅ 烷基。在一个具体实施方式中，Y² 为键或-CH₂-。在一个具体实施方式中，X 为-C(O)OR^c (例如-COOH 或-COO-C₁₋₅ 烷基如-COO-CH₃ 或-COO-CH₂CH₃) 或-C(O)NR^cR^j-。在一个具体实施方式中，
5 Y¹ 为-NR^c-C(O)- (例如-NH-CO-)；R² 为 H 或 C₁₋₅ 烷基 (例如 H)；Y² 为键或-CH₂- (例如键)；并且 X 为-C(O)OR^c，其中 R^c 独立地为 H 或 C₁₋₅ 烷基。

在一个具体实施方式中，本发明化合物包含具有 4-10 个 (例如 4-8 或 4-6 个) 碳原子的 L。

在一个具体实施方式中，L 为式(v)：

15

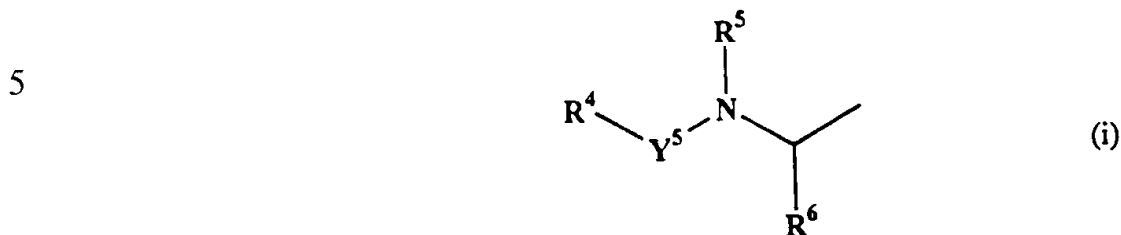


(v)

其中 Y³ 为键、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₂₋₁₀ 链炔基、芳基、芳基-C₁₋₁₀ 烷基、杂芳基或杂芳基-C₁₋₁₀ 烷基；并且，Y⁴ 为键、-C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-C(O)-NR^c-、-NR^c-C(O)-、-NR^c-C(O)-NR^d-、-NR^c-C(O)-O-、-OC(O)-NR^c-、-S(O)_m-、-S(O)₂-NR^c-、-NR^c-S(O)₂-、-NR^c-C(NR^d)-、-O-或-NR^c-(R^c、R^d 和 m 各如上定义)。各烷基、链烯基和链炔基不含或含 (间隔或末端连接到) 1-4 个独立地选自 N、O、S 和-S(O)_m-的杂原子；并且各烷基、链烯基和链炔基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^a 的取代基取代的；各芳基和杂芳基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基取代的。R^a、R^b、R^c 和 R^d 和 m 如上定义。注意，Y³ 和 Y⁴ 不同时为键。在一个具体实施方式中，Y³ 为键、C₁₋₅ 烷基或 C₁₋₅ 链烯基 (例如、Y³ 为键或 C₁₋₅ 烷基)；并且 Y⁴ 为键、-C(O)-NR^c-、-C(O)-、-NR^c-或-O-，其中 R^c 为 H 或 C₁₋₅ 烷基 (例如 Y⁴ 为-C(O)-NH-)。
20
25

在一个具体实施方式中，本发明化合物包含具有式 Z³-L^b-Z⁴-结构的 R³，其中 Z³ 为 Cy、Cy-C₁₋₁₀ 烷基、Cy-C₁₋₁₀ 链烯基或 Cy-C₁₋₁₀ 链炔基；L^b 为-C(O)-、
30 -O-C(O)-、-C(O)-O-、-C(O)-NR^c-、-NR^c-C(O)-、-NR^c-C(O)-NR^d-、-NR^c-C(O)-O-、-O-C(O)-NR^c-、-S(O)_m-、-SO₂-NR^c-、-NR^c-SO₂-、-O-、-NR^c-或键

(R^c 、 R^d 和 m 如上定义); 并且 Z^4 为环烷基、环烷基- C_{1-10} 烷基、环烯基、环烯基- C_{1-10} 烷基、芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基或键; 或者, R^3 为式(i)部分:



m 、 R^c 、 R^d 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 Y^5 各如权利要求 1 中定义。在一个具体实施方式中, R^4 为式 $Z^5-L^c-Z^6$ -, 其中 Z^5 为 Cy、Cy- C_{1-10} 烷基、Cy- C_{1-10} 链烯基或 Cy- C_{1-10} 链炔基; L^c 为 -C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-C(O)-NR^c-、-NR^c-C(O)-、-NR^c-C(O)-NR^d-、-NR^c-C(O)-O-、-O-C(O)-NR^c-、-S(O)_m-、-SO₂-NR^c-、-NR^c-SO₂-、-O-、-NR^c-或键; 并且 Z^6 为环烷基、环烷基- C_{1-10} 烷基、环烯基、环烯基- C_{1-10} 烷基、芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基或键。 R^c 、 R^d 和 m 如上定义。在一个具体实施方式中, Z^3 和 Z^5 各独立地为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、芳基- C_{1-10} 链烯基、芳基- C_{1-10} 链炔基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基、杂芳基- C_{1-10} 链烯基或杂芳基- C_{1-10} 链炔基; L^b 和 L^c 各独立地为 -C(O)-、-S(O)_m-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-C(O)-NR^c-、-NR^c-C(O)-、-NR^c-C(O)-NR^d-、-SO₂-NR^c-、-NR^c-SO₂-、-O-、-NR^c-或键; 并且 Z^4 和 Z^6 各独立地为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基或键。在一个具体实施方式中, Z^3 和 Z^5 各独立地为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂芳基或杂芳基- C_{1-10} 烷基; L^b 和 L^c 各独立地为 -C(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-NR^c-、-NR^c-C(O)-或 -NR^c-C(O)-NR^d-; 其中, R^c 和 R^d 各独立地为 H 或 C_{1-5} 烷基; 并且 Z^4 和 Z^6 各独立地为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基或键。在一个具体实施方式中, Z^3 和 Z^5 各独立地为芳基(例如苯基或萘基); L^b 和 L^c 各独立地为 -NR^c-C(O)-NR^d-(例如 -NH-CO-NH-、-N(甲基)-CO-NH-或 -NH-CO-N(甲基)-); 并且 Z^4 和 Z^6 各独立地为芳基(例如苯基或萘基)。在一个具体实施方式中, Y^5 为 -CO-或 -O-CO-(例如 -CO-)。在一个具体实施方式中, R^5 为 H 或 C_{1-5} 烷基(例如 H、甲基或乙基)。在一个具体实施方式中, R^6 为选自环己基丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、别-异亮氨酸、叔亮氨酸、正亮氨酸、苯丙氨酸、苯甘

氨酸、丙氨酸、正缬氨酸、缬氨酸和 2-氨基丁酸的氨基酸侧链。在一个具体实施方式中， R^6 为选自亮氨酸、异亮氨酸、别-异亮氨酸、叔亮氨酸、正亮氨酸、丙氨酸、正缬氨酸、缬氨酸和 2-氨基丁酸的氨基酸侧链。在一个具体实施方式中， R^6 为亮氨酸或异亮氨酸侧链。

- 5 在一个具体实施方式中，式(I)化合物包含具有式 $Z^1-L^a-Z^2$ -结构的 R^1 ，其中 Z^1 为未取代的或由 Cy、 $-CO-R^d$ 、卤素、氧代或芳基取代的链烯基取代的芳基(例如苯基)； L^a 为 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 或 $-SO_2-$ (例如 $-SO_2-$)；并且 Z^2 为键、杂芳基、杂环基(例如氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、咪唑、哌啶或吗啉)；具有上述式(iv)结构的 L' ，其中 Y^1 为 $-NR^c-C(O)-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-NR^c-S(O)_2-$ 或 $-NR^c-C(NR^d)-$ ； R^2 为 H 或 C_{1-5} 烷基； Y^2 为键或 $-C(R^h)(R^i)-$ ；并且 X 为 $-C(O)OR^c$ ；其中 R^c 、 R^h 和 R^i 各独立地为 H 或 C_{1-5} 烷基(例如 Y^1 为 $-NH-C(O)-$)； R^2 为 H； Y^2 为键；并且 X 为 $-C(O)OH$ ；具有上述式(v)结构的 L，其中 Y^3 为键、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 链烯基；并且 Y^4 为键、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^c-$ 或 $-O-$ ，其中 R^c 为 H 或 C_{1-5} 烷基(例如 Y^3 为键或 C_{1-5} 烷基并且 Y^4 为 $C(O)-NH-$)；和具有上述式 $Z^3-L^b-Z^4$ -或式(i)结构的 R^3 。当 R^3 具有式(i)结构时， R^4 为 $Z^5-L^c-Z^6-$ ，其中 R^5 为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、芳基- C_{1-10} 链烯基、芳基- C_{1-10} 链炔基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基、杂芳基- C_{1-10} 链烯基或杂芳基- C_{1-10} 链炔基； L^c 为 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 、 $-NR^c-C(O)-NR^d-$ 、 $-S(O)_2-NR^c-$ 、 $-NR^c-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^c-$ 或键， R^c 和 R^d 各独立地为 H 或 C_{1-5} 烷基；并且 Z^6 为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基或键。在一个具体实施方式中， Z^5 为芳基(例如苯基或萘基)； L^c 为 $-NR^c-C(O)-NR^d-$ (例如 $-NH-CO-NH-$ 或 $-NH-CO-N(甲基)-$)；并且 Z^6 为芳基(例如苯基或萘基)。在一个具体实施方式中， R^4 为邻-甲基苯基-脲基-苯基- CH_2- 。在一个具体实施方式中， Y^5 为 $-CO-$ 或 $-O-CO-$ (例如 $-CO-$)。在一个具体实施方式中， R^5 为 H 或 C_{1-2} 烷基。在一个具体实施方式中， R^6 为选自亮氨酸、异亮氨酸、别-异亮氨酸、叔亮氨酸、正亮氨酸、丙氨酸、正缬氨酸、缬氨酸和 2-氨基丁酸的氨基酸侧链(例如亮氨酸或异亮氨酸)。
- 10
- 15
- 20
- 25

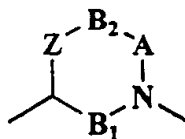
- 30 在一个具体实施方式中，式(I)化合物包含具有上述式(ii)结构的 R^1 ，其中 R^9 为 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、Cy、Cy- C_{1-10} 烷基、Cy- C_{1-10} 链烯基或 Cy- C_{1-10} 链炔基(例如芳基或杂芳基)； R^{10} 和 R^{11} 各独立地为氢、芳

- 基、烷基、链烯基或链炔基、环烷基、环烯基或芳基取代的烷基(例如 H、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基); 并且 R^{12} 为 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂芳基或杂芳基- C_{1-10} 烷基(例如 H、烷基、链烯基、链炔基、杂环基或芳基)。Cy 具有上述相同的定义。
- 5 各烷基、链烯基和链炔基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^a 的取代基取代的, 并且芳基和杂芳基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b (例如卤素)的取代基取代的。 R^a 和 R^b 如上定义。注意, R^{11} 、 R^{12} 和它们所连接的碳原子一起不形成或形成包含 0-2 个选自 N、O 和 S 杂原子的 3-7 元单环或二环。在该具体实施方式中, 所述化合物也包含具有上述式(iv)结构的 L' , 其中 Y^1
- 10 为 $-NR^c-C(O)-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-NR^c-S(O)_2-$ 或 $-NR^c-C(NR^d)-$; R^2 为 H 或 C_{1-5} 烷基; Y^2 为键或 $-C(R^h)(R^i)-$; 并且 X 为 $-C(O)OR^c$; 其中 R^c 、 R^h 和 R^i 各独立地为 H 或 C_{1-5} 烷基(例如 Y^1 为 $-NH-C(O)-$); R^2 为 H; Y^2 为键; 并且 X 为 $-C(O)OH$; 具有上述式(v)结构的 L, 其中 Y^3 为键、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 链烯基; 并且 Y^4 为键、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^c-$ 或 $-O-$, 其中 R^c 为 H 或 C_{1-5} 烷基(例如 Y^3 为键或
- 15 C_{1-5} 烷基并且 Y^4 为 $-C(O)-NH-$); 和具有上述式 $Z^3-L^b-Z^4$ - 或式(i)结构的 R^3 。当 R^3 具有式(i)结构时, R^4 为 $Z^5-L^c-Z^6-$, 其中 R^5 为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、芳基- C_{1-10} 链烯基、芳基- C_{1-10} 链炔基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基、杂芳基- C_{1-10} 链烯基或杂芳基- C_{1-10} 链炔基; L^c 为 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NR^c-$ 、 $-NR^c-C(O)-$ 、 $-NR^c-C(O)-NR^d-$ 、 $-S(O)_2-NR^c-$ 、 $-NR^c-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、
- 20 $-NR^c-$ 或键, R^c 和 R^d 各独立地为 H 或 C_{1-5} 烷基; 并且 Z^6 为芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-10} 烷基或键。在一个具体实施方式中, Z^5 为芳基(例如苯基或萘基); L^c 为 $-NR^c-C(O)-NR^d-$ (例如 $-NH-CO-NH-$ 或 $-NH-CO-N(甲基)-$); 并且 Z^6 为芳基(例如苯基或萘基)。在一个具体实施方式中, R^4 为邻-甲基苯基-脲基-苯基- CH_2- 。在一个具体实施方式中, Y^5 为 $-CO-$ 或 $-O-CO-$ (例如 $-CO-$)。在一个具体实施方式中, R^5 为 H 或
- 25 C_{1-2} 烷基。在一个具体实施方式中, R^6 为选自亮氨酸、异亮氨酸、别-异亮氨酸、叔亮氨酸、正亮氨酸、丙氨酸、正缬氨酸、缬氨酸和 2-氨基丁酸的氨基酸侧链(例如亮氨酸或异亮氨酸)。

- 在一个具体实施方式中, 式(I)化合物包含具有上述式(iii)结构的 R^1 ,
- 30 其中 R^{14} 为 Cy 或 Cy- C_{1-5} 烷基(例如 R^{14} 为苯基); R^{15} 为 H 或 C_{1-5} 烷基; R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 各独立地为 H、 C_{1-10} 烷基、Cy、 $-OR^c$ 、卤素、 $-S(O)_mR^c$ 、 NR^cR^d 、

-NR^cC(O)R^d、-NR^cC(O)OR^d、-NR^cC(O)NR^dR^e 或氧代(当与两个毗邻的环原子连接时, R¹⁶、R¹⁷ 和 R¹⁸ 中的两个与这两个环原子一起不形成或形成 5-7 元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基); 环

5



- 代表氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、咪唑、哌啶或吗啉(例如吡咯烷); Y⁷ 为-O-C(O)-、-C(O)-O-或-SO₂- (例如 Y⁷ 为-SO₂-)。所述化合物也包含具有上述
- 10 式(iv)结构的 L', 其中 Y¹ 为-NR^c-C(O)-、-NR^c-、-NR^c-S(O)₂-或-NR^c-C(NR^d)-; R² 为 H 或 C₁₋₅ 烷基; Y² 为键或-C(R^h)(Rⁱ)-; 并且 X 为-C(O)OR^c; 其中 R^c、R^h 和 Rⁱ 各独立地为 H 或 C₁₋₅ 烷基(例如 Y¹ 为-NH-C(O)-); R² 为 H; Y² 为键; 并且 X 为-C(O)OH; 具有上述式(v)结构的 L, 其中 Y³ 为键、C₁₋₅ 烷基或 C₁₋₅ 链烯基; 并且 Y⁴ 为键、-C(O)-NR^c-、-C(O)-、-NR^c-或-O-, 其中 R^c 为 H 或
- 15 C₁₋₅ 烷基(例如 Y³ 为键或 C₁₋₅ 烷基并且 Y⁴ 为-C(O)-NH-); 和具有上述式 Z³-L^b-Z⁴-或式(i)结构的 R³。当 R³ 是式(i)结构时, R⁴ 为 Z⁵-L^c-Z⁶-, 其中 R⁵ 为芳基、芳基-C₁₋₁₀ 烷基、芳基-C₁₋₁₀ 链烯基、芳基-C₁₋₁₀ 链炔基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₁₀ 烷基、杂芳基-C₁₋₁₀ 链烯基或杂芳基-C₁₋₁₀ 链炔基; L^c 为-C(O)-、-S(O)_m-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-C(O)-NR^c-、-NR^c-C(O)-、-NR^c-C(O)-NR^d-、-S(O)₂-NR^c-、
- 20 -NR^c-S(O)₂-、-O-、-NR^c-或键, R^c 和 R^d 各独立地为 H 或 C₁₋₅ 烷基; 并且 Z⁶ 为芳基、芳基-C₁₋₁₀ 烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₁₀ 烷基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₁₀ 烷基或键。在一个具体实施方式中, Z⁵ 为芳基(例如苯基或萘基); L^c 为-NR^c-C(O)-NR^d-(例如-NH-CO-NH-或-NH-CO-N(甲基)-); 并且 Z⁶ 为芳基(例如苯基或萘基)。在一个具体实施方式中, R⁴ 为邻-甲基苯基-脲基-苯基-CH₂-。
- 25 在一个具体实施方式中, Y⁵ 为-CO-或-O-CO-(例如-CO-)。在一个具体实施方式中, R⁵ 为 H 或 C₁₋₂ 烷基。在一个具体实施方式中, R⁶ 为选自亮氨酸、异亮氨酸、别-异亮氨酸、叔亮氨酸、正亮氨酸、丙氨酸、正缬氨酸、缬氨酸和 2-氨基丁酸 (例如亮氨酸或异亮氨酸)的氨基酸侧链。

在一个具体实施方式中, 本发明化合物为式(I)化合物, 其中 R¹ 为芳基

30 或杂环基-SO₂-芳基(例如未取代的或由烷基或卤素如氯、溴或碘取代的吡咯烷-SO₂-苯基); 具有上述式(iv)结构的 L', 其中 Y¹ 为-NH-CO-、-NH-或-

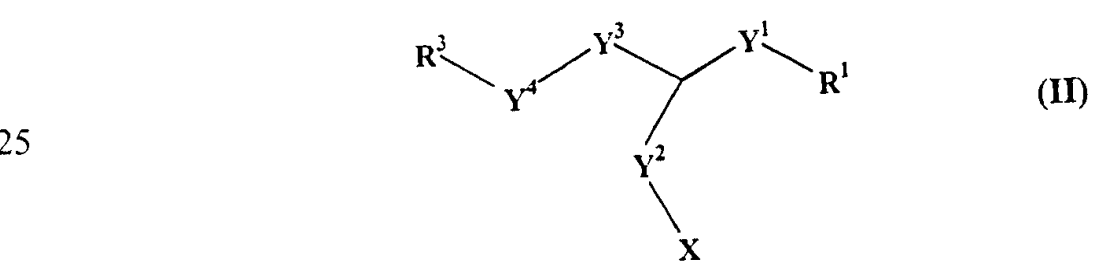
5 NH-C(NR^m)-NH-, R² 为 H, Y² 为键或-CH₂-, 并且 X 为-COOH; 具有上述式(v)结构的 L, 其中 Y³ 为-(CH₂)₀₋₅-, 并且 Y⁴ 为-CO-NH-; 并且 R³ 为邻-甲基苯基-脲基-苯基-CH₂-或具有上述式(i)结构, 其中 R⁴ 为邻-甲基苯基-脲基-苯基-CH₂-, Y⁵ 为-CO-或-O-CO-(例如-CO-), R⁵ 为 H 或甲基, 并且 R⁶ 为亮氨酸或异亮氨酸侧链。

在一个具体实施方式中, 本发明化合物包含作为连接基部分的 L'和 L, 优选地由连接 R¹ 和 R³ 并且允许 R¹ 和 R³ 与 VLA-4 分子相互作用, 优选结合的含 C、O、S 或 N 原子的链组成。

10 在一个具体实施方式中, 本发明化合物具有两个位于末端的式 Z^α-L^α-Z^β 部分。Z^α和 Z^β各独立地为未取代的或由 Cy 取代的, 并且 L^α为键或连接 Z^α和 Z^β的连接基部分并且可包含-C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-C(O)-NR^c-、-NR^c-C(O)-、-NR^c-C(O)-NR^d-、-NR^c-C(O)-O-、-O-C(O)-NR^c-、-S(O)_m-、-S(O)₂-NR^c-、-NR^c-S(O)₂-、-NR^c-C(NR^d)-、-O-或-NR^c-。“位于末端的”是指通过单价连接到所述分子剩余部分的部分。

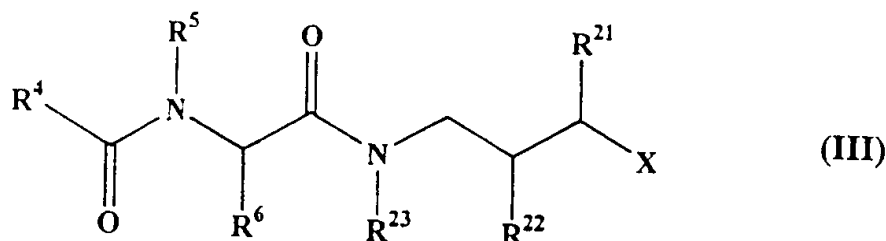
15 在一个具体实施方式中, 本发明化合物具有 5nM 或更低, 2nM 或更低, 1nM 或更低, 0.5nM 或更低的 IC₅₀。IC₅₀ 值可通过下文所述结合试验测定或其它已知的常规方法测定。在一个具体实施方式中, 本发明化合物与 Mn 激活形式的 VLA-4 分子的结合%为 50%或更高, 75%或更高, 90%或更高或者 95%或更高。在一个具体实施方式中, 本发明化合物与 Ca/Mg 激活形式的 VLA-4 分子的结合%为 50%或更高, 75%或更高, 90%或更高或者 95%或更高。与 VLA-4 分子的结合%可通过下文所述的生物学测定方法测定。

20 在一个具体实施方式中, 本发明化合物为式(II)化合物:



其中 R¹、Y¹、Y²、X、Y³、Y⁴和 R³ 各如上定义。

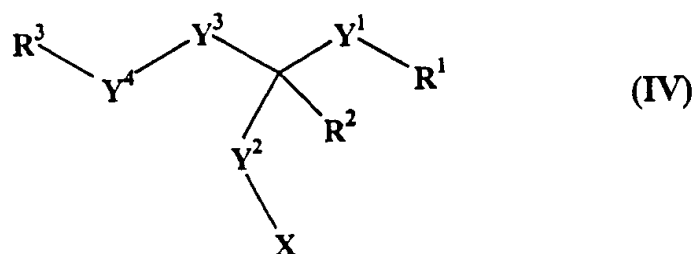
30 在一个具体实施方式中, 本发明化合物为式(III)化合物:



5

R^{21} 和 R^{22} 各独立地为 Cy 、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{NO}_2$ 、-卤素、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{O}(\text{CR}^e\text{R}^f)_n\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{CO}_2(\text{CR}^e\text{R}^f)_n\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{R}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{CR}^c(\text{NOR}^d)$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、
 10 氧代、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、芳基- C_{1-10} 烷基或杂芳基- C_{1-10} 烷基；其中 R^{21} 和 R^{22} 的各烷基、链烯基、链炔基、芳基、杂芳基为未取代的或由独立地选自 R^g 的取代基取代的。 R^{23} 为 H 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂芳基或杂芳基- C_{1-10} 烷基；其中， R^{23} 的各烷基、链烯基和链炔基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^a 的取代基
 15 取代的，并且芳基和杂芳基为未取代的或由 1-4 个独立地选自 R^b 的取代基取代的。 R^a 、 R^b 和 R^g 如上定义。

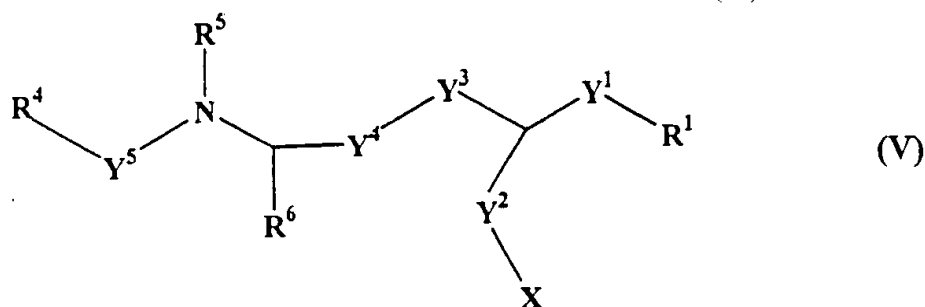
在一个具体实施方式中，本发明化合物为式(IV)化合物：



20

其中 R^1 、 Y^1 、 R^2 、 Y^2 、 X 、 Y^3 、 Y^4 和 R^3 各如上定义。

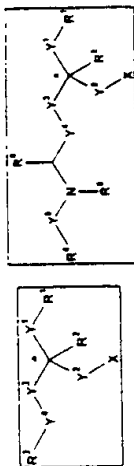
在一个具体实施方式中，本发明化合物为式(V)化合物：



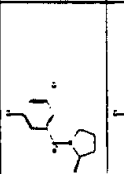
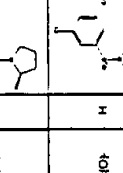
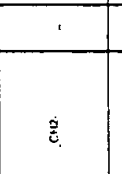
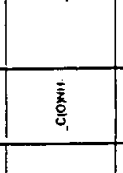
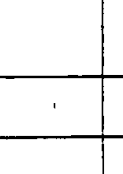
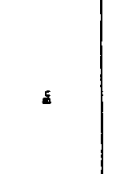
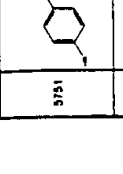
25

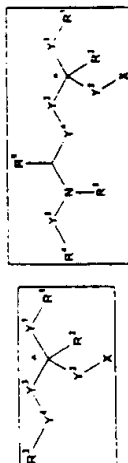
30 其中 R^1 、 Y^1 、 Y^2 、 X 、 Y^3 、 Y^4 、 R^6 、 R^5 、 Y^5 和 R^4 如上定义。

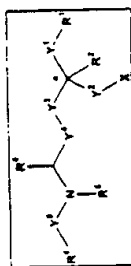
在一个具体实施方式中，本发明化合物为式(VI)化合物：



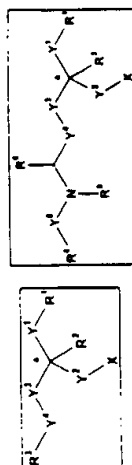
CPDs	R3R4	Y5	NH2SCH2R5	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con fig.
5182	oMePUPCH2	_C(O)_	N Me Leu	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
5241	Bu	_OC(O)_	N Me Leu	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
5247		_C(O)_	N Me Leu	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
5262	CH3	-	-	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
5283	oMePUPCH2	_C(O)_	Leu	_C(O)NH_	_CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
5286	CH3	-	-	_C(O)NH_	_CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
5292	oMePUPCH2	_C(O)_	N Me Leu	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
5310	Bn	-	-	_OC(O)NH_	_CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
5357	Bn	-	-	_OC(O)NH_	_CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S

CPD#	R3/R4	Y5	NH2/CHNH2	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con lg
5358	oMePUPCl12	_C(O)_	Leu	_C(O)NH	_CH2	-	_NHCl(O)-	H	CH3	CO2H	S
5428	CH3	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH	_CH212	-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S
5430	Bn	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH	_CH212	-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S
5450		_C(O)-	Leu	_C(O)NH	_CH2	-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S
5451		_C(O)-	Leu	_C(O)NH	_CH2	-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S
5743	2-Cl-Bn	-		_C(O)NH	_CH214	-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S
5750	Bn	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH	_CH212	-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S
5751		_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH	_CH212	-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S
5752	CH3	-	-	_C(O)NH		-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S

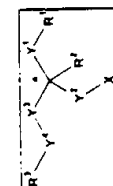




CPD#	R3/R4	Y5	MPSCHEMS	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X ¹	Com lb.
5788	CH3	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4	-	-NHClO-	H		CO2H	S
5800	CH3	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-		-	-NHClO-	H		CO2H	S
5801		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4	-	-NHClO-	H		CO2H	S
5803	omega-PUPCH2	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4	-	-NHClO-	H		CO2H	S
6655		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4	-	-NHClO-	H	CH3	CO2H	S
6658		-C(O)-	N Me-Leu	-C(O)NH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
6659		-C(O)-	Pre	-C(O)NH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
6670		-C(O)-	MeO2	-C(O)NH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
6671		-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S

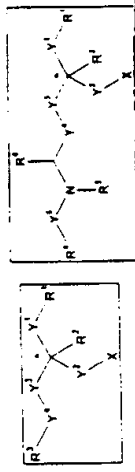


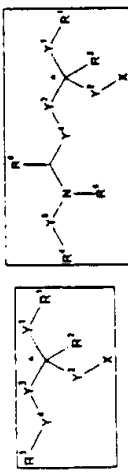
CPD#	R3/R4	Y5	NIRESCHRS	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Com lg
6696		_C(O)_	Pro	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
6697		_C(O)_	Pro	_C(O)NH_	_CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
6714		_C(O)_	H-Me-Leu	_C(O)NH_	_CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
6715		_C(O)_	Pro	_C(O)NH_	_CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
6716		_C(O)_	Leu	_C(O)NH_	_CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
7080		_C(O)_	N-Me-Leu	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
7081		-	-	_C(O)NH_	_(CH2)4_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
7083		-	-	_CO_		-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
7092		_C(O)_	N-Me-Leu	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S



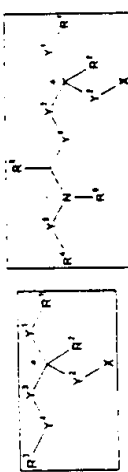
CPDe	R3R4	YS	NIRSCHE	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con g
7003	oMePUPCH2	_ClO)	N Me-Leu	_ClONH	_CH212	-	_NHClO)	H		CO2H	S
7106	oMePUPCH2	_ClO)	Dansyl-Lys	_ClONH	_CH212	-	_NHClO)	H		CO2H	S
7109	oMePUPCH2	_ClO)	N Me-Leu	_ClONH	_CH212	-	_NHClO)	H		CO2H	S
7111		-	-	_ClONH	_CH214	-	_NHClO)	H		CO2H	S
7116	oMePUPCH2	_ClO)	N Me-Leu	_ClONH	_CH212	-	_NHClO)	H		CO2H	S
7117		-	-	_ClONH	_CH214	-	_NHClO)	H	CH3	CO2H	S
7119	oMePUPCH2	-	-	_ClONH	_CH214	-	_NHClO)	H	CH3	CO2H	S
7147		-	-	_ClONH	_CH214	-	_NHClO)	H		CO2H	S
7148		-	-	_ClONH	_CH214	-	_NHClO)	H		CO2H	S

CPDB	RJR4	Y5	MRSCHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con lg
7150	2 Cl Bn	-	-	-OC(O)NH-	-CH(O)H-	-	-NHCl(O)-	Bn		CO2H	S
7151	OMe-PIPC-H2	-	-	-Cl(O)NH-	-CH(O)H-	-	-NHCl(O)-	H		CO2H	S
7156	OMe-PIPC-H2	-	-	-Cl(O)NH-	-CH(O)H-	-	-NHCl(O)-	Bn		CO2H	MS
7157		-	-	-Cl(O)NH-	-CH(O)H-	-	-NHCl(O)-	Bn		CO2H	MS
7158	Cl H	-	-	-Cl(O)NH-	-CH(O)H-	-	-NHCl(O)-	Bn		CO2H	MS
7164	Bn	-	-	-Cl(O)NH-	-CH(O)H-	-	-NHCl(O)-	H		CO2H	S
7171		-	-	-Cl(O)NH-	-CH(O)H-	-	-NHCl(O)-	H		CO2H	S
7172		-	-	-Cl(O)NH-	-CH(O)H-	-	-NHCl(O)-	H		CO2H	S
7175		-	-	-Cl(O)NH-	-CH(O)H-	-	-NHCl(O)-	H		CO2H	S





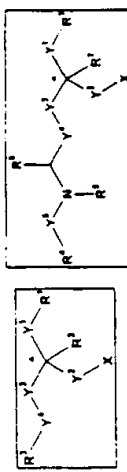
CPD#	R1/R4	Y8	MP3/CHRS	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Gen In
7177		_ClO	Leu	_ClOMe	_Cl2	-	_NHClO	H		CO2H	S
7181	OMePUPCH2	_ClO	N Me Leu	_ClOMe	_Cl2	-	_NHClO	H		CO2H	S
7200	OMePUPCH2	_ClO	N Me Leu	_ClOMe	_Cl2	-	_NHClO	H		CO2H	S
7231	H	-	-	_NH	_Cl2M	-	_NHClO	H		CO2H	S
7233		-	-	_NH	_Cl2M	-	_NHClO	H		CO2H	S
7234	OMePUPCH2	_ClO	Leu	_NH	_Cl2M	-	_NHClO	H		CO2H	S
7235		-	-	_ClOMe	_Cl2M	-	_NHClO	H		CO2H	S
7236		-	-	_ClOMe	_Cl2M	-	_NHClO	H		CO2H	S
7241	OMePUPCH2	-	-	_ClOMe	_Cl2M	-	_NHClO	H		CO2H	S



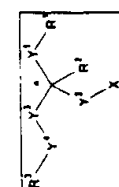
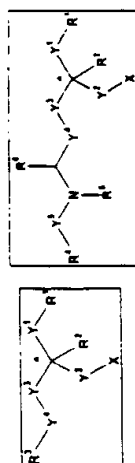
CPD#	R3R4	Y8	NIRSCMR8	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Gen ID
7255	Bn	C(O)	Phe	C(O)NH	(CH2)4	-	NHClO2	H		CO2H	S
7256	oMePUPCH2	C(O)	Phe	C(O)NH	(CH2)4	-	NHClO2	H		CO2H	S
7257	Bn	C(O)	Leu	C(O)NH	(CH2)4	-	NHClO2	H		CO2H	S
7278	oMePUPCH2	C(O)	N Me Leu	C(O)NH	(CH2)2	-	NHClO2	H		CO2H	S
7375	Bn	C(O)	Leu	C(O)NH	(CH2)2	-	NHClO2	H		CO2H	S
7398	oMePUPCH2	C(O)	N Me Leu	C(O)NH	(CH2)2	-	NHClO2	H		CONHCH3	S
7399	oMePUPCH2	C(O)	Gly	C(O)NH	(CH2)2	-	NHClO2	H		CO2H	S
7514		C(O)	Leu	C(O)NH	CH2	-	NHClO2	H		CO2H	S
7515		C(O)	Phe	C(O)NH	CH2	-	NHClO2	H		CO2H	S



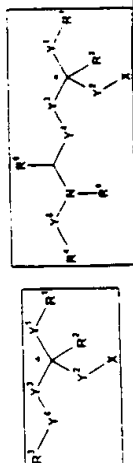
CPD#	R3/R4	V5	NRS/CHRS	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Gen Ip
7516		-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
7517		-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
7528		-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
7530		-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
7552	OMePUPCH2	-C(O)-	N Me Cbz-Lys	-C(O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
7578	OMePUPCH2	-C(O)-	N Me Gly	-C(O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
7682	OMePUPCH2	-C(O)-	N Me Leu	-C(O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
7786	OMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-		-	-NHClO-	H		CO2H	S
7796	OMePUPCH2	-C(O)-	N Me Leu	-C(O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHClO-	H		CH2OH	S



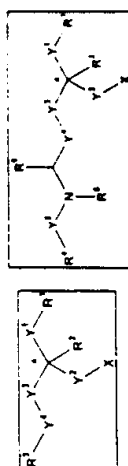
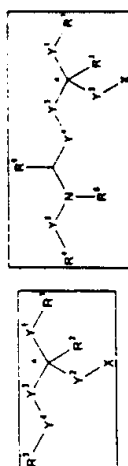
CPD#	R3R4	Y5	NR1Y2CH2R6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con fig
7851	oMePUPC12	-	-	-ClONH	-(CH2)4-	CH2	-NHClO2	H		CO2H	S
7856		-	-	-ClONH	-(CH2)4-	CH2	-NHClO2	H		CO2H	S
7857		-	-	-ClONH	-(CH2)4-	CH2	-NHClO2	H		CO2H	S
8046	CH3	-	-	-ClONH	-(CH2)4-	CH2	-NHClO2	H		CO2H	S
8067	Bn	-	-	-ClONH	-(CH2)4-	CH2	-NHClO2	H		CO2H	S
8122	oMePUPC12	-	-	-ClONH	-(CH2)4-	CH2	-NHClO2	H		CO2H	S
8123		-	-	-ClONH	-(CH2)4-	CH2	-NHClO2	H		CO2H	S
8147		-	-	-ClONH	-(CH2)4-	CH2	-NHClO2	H		CO2H	S
8205	oMePUPC12	-	-	-ClONH	-(CH2)5-	-	-NHClO2	H		CO2H	S



CPD#	R3R4	Y5	NH2CHN6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con lg
8208	OMePUPCH2	-	-	-ClONH-	-[CH2]4-	-CH2-	-NHClO2-	H	CH3	CO2H	S
8209	OMePUPCH2	-	-	-ClONH-	-[CH2]4-	-CH2-	-NHClO2-	H	OMePUPCH2	CO2H	S
8210		-	-	-ClONH-	-[CH2]4-	-CH2-	-NHClO2-	H	Cl10	CO2H	S
8211		-	-	-ClONH-	-[CH2]4-	-CH2-	-NHClO2-	H	OMePUPCH2	CO2H	S
8212		-	-	-ClONH-	-[CH2]4-	-CH2-	-NHClO2-	H		CO2H	S
8221	OMePUPCH2	-ClO2-	N-Me-Leu	-ClONH-	-[CH2]2-	-	-NHClO2-	H		CO2H	S
8230	OMePUPCH2	-ClO2-	N-Me-Leu	-ClONH-	-[CH2]2-	-	-NHClO2-	H		CO2H	S
8231	OMePUPCH2	-ClO2-	N-Me-Leu	-ClONH-	-[CH2]2-	-	-NHClO2-	H		CO2H	S
8234	OMePUPCH2	-ClO2-	N-Me-Leu	-ClONH-	-[CH2]2-	-	-NHClO2-	H		CO2H	S

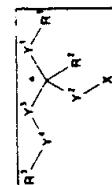
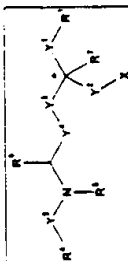


CPDs	R3/R4	Y8	MP3/CHRS	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	R'	Con In
8285	oMePUPCH2	-C(O)-	N Me Leu	-C(O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-C(O)-	H		CO2H	S
8304	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-		-	-NH-C(O)-	H		CO2H	S
8308	oMePUPCH2	-C(O)-	N Me Leu	-C(O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-C(O)-	H		CO2H	S
8309	oMePUPCH2	-C(O)-	N Me Leu	-C(O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-C(O)-	H		CO2H	S
8341	oMePUPCH2	-C(O)-	N Me Leu	-C(O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-C(O)-	H		CO2H	S
8342	oMePUPCH2	-C(O)-	N Me Leu	-C(O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-C(O)-	H		CO2H	R
8343	oMePUPCH2	-C(O)-	N Me Leu	-C(O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-C(O)-	H		CO2H	R
8345	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-	H	H	CO2H	S
8348	oMePUPCH2	-C(O)-	D N Me Leu	-C(O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-C(O)-	H		CO2H	R

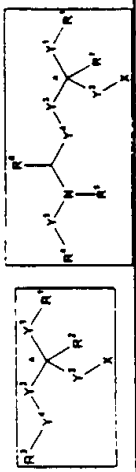


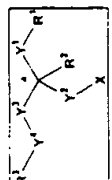
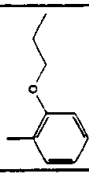
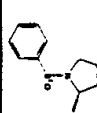
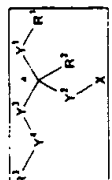
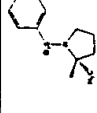
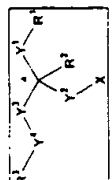
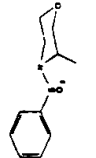
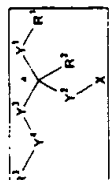
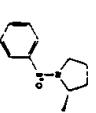
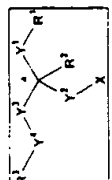
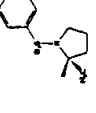
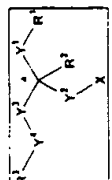
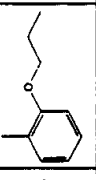
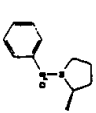
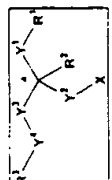
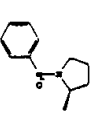
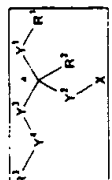
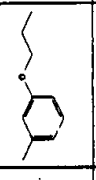
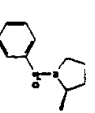
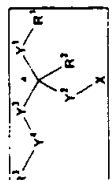
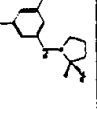
CPD#	R3R4	Y3	M/RSCMR3	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	1° Com lg
8348	oMePUPCH2	C(O)-	D,N MeLeu	C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHClO4-	H		CO2H	R
8352	oMePUPCH2	-	-	C(O)NH-	-(CH2)4	-	-NHClO4-	H	IBu	CO2H	S
8354	4-oMePUP	-	-	O	-(CH2)2-	-	-NHClO4-	H		CO2H	R
8355	oMePUPC12	-	-	C(O)NH-		-	-NHClO4-	H		CO2H	R
8367	oMePUPC12	C(O)-	D,N MeLeu	C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHClO4-	H		CO2H	S
8368	oMePUPCH2	C(O)-	D,N MeLeu	C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHClO4-	H		CO2H	S
8399		-	-	C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHClO4-	H		CO2H	S
8448	oMePUPCH2	-	-	C(O)NH-	-(CH2)4	-	-NHClO4-	H	Bn	CO2H	S
8449	oMePUPCH2	-	-	C(O)NH-	-(CH2)4	CH2	-NHClO4-	H		CO2H	S

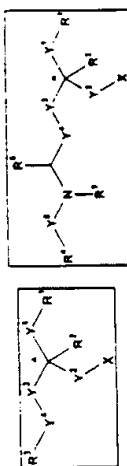
CPD#	R3R4	Y6	MIRBCHRS	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Gen In
B450	Bn	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NH-C(O)-	H		CO2H	S
B451		-C(O)-	Piv	-C(O)NH	-(CH2)4-	CH2	-NH-C(O)-	H		CO2H	S
B452		-	-	-C(O)NH	-(CH2)4-	CH2	-NH-C(O)-	H		CO2H	S
B453	oMePUPC12	-	-	-C(O)NH	-(CH2)4-	CH2	-NH-C(O)-	H		CO2H	S
B455		-C(O)-	Piv	-C(O)NH	-(CH2)4-	CH2	-NH-C(O)-	H		CO2H	S
B456		-	-	-C(O)NH	-(CH2)4-	CH2	-NH-C(O)-	H		CO2H	S
B457		-C(O)-	Piv	-C(O)NH	-(CH2)4-	CH2	-NH-C(O)-	H		CO2H	S
B458	oMePUPC12	-	-	-C(O)NH	-(CH2)4-	CH2	-NH-C(O)-	H		CO2H	S
B459	Bn	-	-	-C(O)NH	-(CH2)4-	CH2	-NH-C(O)-	H		CO2H	S



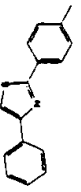
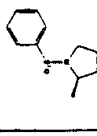
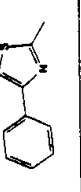
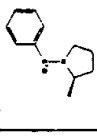
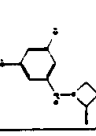
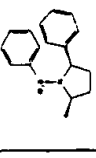
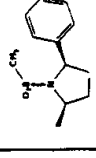
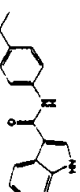
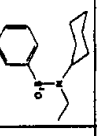
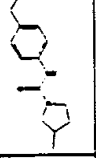
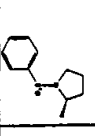
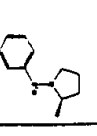
CPD#	R3/R4	Y5	MP3/CHRS	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Gen In
B460		-CO-	Phe	-COOH	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
B461		-	-	-COOH	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
B462	oMePUPCH2	-	-	-COOH	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H	oMePUPA-Leu	CO2H	S
B463	Bn	-	-	-COOH	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H	oMePUPA-Leu	CO2H	S
B464		-CO-	Phe	-COOH	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H	oMePUPA-Leu	CO2H	S
B465		-CO-	Phe	-COOH	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H	CH3	CO2H	S
B466		-	-	-COOH	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H	CH3	CO2H	S
B469	oMePUPCH2	-CO-	Leu	-COOH	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
B485	2-oMePUP	-	-	-O-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S



CPD#	R3/R4	Y5	NH/SC/CHere	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Com In
B488			-	-ClOHH		-	-NHCl(O)-	H		CO2H	S
B491		-Cl(O)	Leu	-ClOHH	-[CH2]2	-	-NHCl(O)-	H		CO2H	S
B493		-Cl(O)	N Me-Leu	-ClOHH	-[CH2]2	-	-NHCl(O)-	H		CO2H	S
B494		-Cl(O)	D N Me-Leu	-ClOHH	-[CH2]2	-	-NHCl(O)-	H		CO2H	R
B513		-	-	-ClOHH	-[CH2]N-	CH2	-NHCl(O)-	H		CO2H	S
B514		-	-	-ClOHH		-	-NHCl(O)-	H		CO2H	S
B515		-	-	-ClOHH		-	-NHCl(O)-	H		CO2H	S
B516		-	-	-ClOHH		-	-NHCl(O)-	H		CO2H	S
B519		-	-	-ClOHH	-[CH2]N-	CH2	-NHCl(O)-	H		CO2H	S

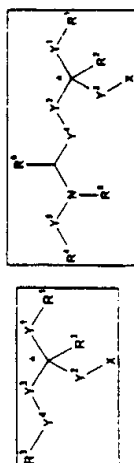


CPD#	R3/R4	Y5	MPSCHE	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Gen M
B570		-	-	-ClONH-		-	-NHClO-	H		CO2H	S
B528	oMePUPCH2	-ClO-	N Me Leu	-ClONH-	-CH212-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
B532		-ClO-	Leu	-ClONH-	-CH212-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
B533		-ClO-	Leu	-ClONH-	-CH212-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
B554		-ClO-	Leu	-ClONH-	-CH212-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
B555	oMePUPCH2	-ClO-	N Me Leu	-ClONH-	-CH212-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
B557	oMePUP(CH2)2	-	-	-ClONH-		-	-NHClO-	H		CO2H	S
B558	oMePUP(CH2)2	-ClO-	Leu	-ClONH-	-CH212-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
B559	oMePUP(CH2)3	-ClO-	Leu	-ClONH-	-CH212-	-	-NHClO-	H		CO2H	S

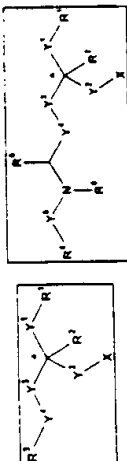
CPD#	R3/R4	Y8	NR3/CHNS	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con lg
8366		-C(=O)-	Leu	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-C(=O)-	H		CO2H	S
8367		-C(=O)-	Leu	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-C(=O)-	H		CO2H	S
8371	OMePUPCH2	-C(=O)-	N-Me Leu	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-C(=O)-	H		CO2H	S
8382	OMePUPCH2	-C(=O)-	N-Me Leu	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-C(=O)-	H		CO2H	S
8383	OMePUPCH2	-C(=O)-	N-Me Leu	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-C(=O)-	H		CO2H	S
8385		-C(=O)-	Leu	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-C(=O)-	H		CO2H	S
8386	OMePUPCH2	-C(=O)-	N-Me Leu	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH-C(=O)-	H		CO2H	S
8606	Bn	-	-	-C(=O)NH-		-	-NH-C(=O)-	H		CO2H	S
8607	OMePUPCH2	-	-	-C(=O)NH-		-	-NH-C(=O)-	H		CO2H	S



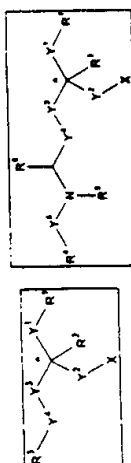
CPD#	R3R4	Y5	MRSCHS	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Len
8620		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHClO-	H		CO2H	R
8621	om4PUPCH2	-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHClO-	H		CO2H	R
8628	om4PUPCH2	-C(O)-	N Me Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
8629	om4PUPCH2	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHClO-	H		CO2H	R
8630	om4PUPCH2	-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHClO-	H		CO2H	R
8632	Bz	-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHClO-	H		CO2H	R
8637		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHClO-	H		CO2H	R
8638	Bn	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHClO-	H		CO2H	R
8639	Bn	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHClO-	H		CO2H	R



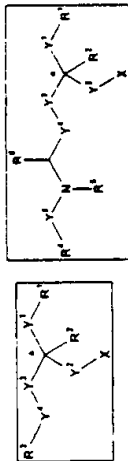
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100



CPDs	R3/R4	Y5	MRS/CHRS	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Gen lg
8612	oMePUPCH2	_C(O)-	N Me Leu	_C(O)NH-	_(CH2)2-	-	_NH-C(O)-	H		CO2H	S
8613	oMePUPCH2	_C(O)-	Asp	_C(O)NH-	_(CH2)2-	-	_NH-C(O)-	H		CO2H	S
8615	oMePUPCH2	-	-	_C(O)NH-		_CH2-	_NH-C(O)-	H		CO2H	S
8616	oMePUPCH2	-	-	_C(O)NH-	_(CH2)2-	-	_NH-C(O)-	H		CO2H	R
8617	oMePUPCH2	_C(O)-	N Me Leu	_C(O)NH-	_(CH2)2-	-	_NH-C(O)-	H		CO2H	S
8618	oMePUPCH2	-	-	_C(O)NH-		-	_NH-C(O)-	H		CO2H	S
8619	oMePUPCH2	_C(O)-	N Me Leu	_C(O)NH-	_(CH2)2-	-	_NH-C(O)-	H		CO2H	S
8620	oMePUPCH2	_C(O)-	N Me Leu	_C(O)NH-	_(CH2)2-	-	_NH-C(O)-	H		CO2H	S

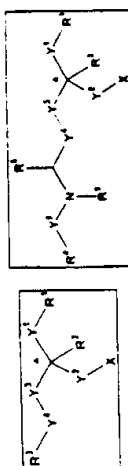


CPD	R3R4	Y8	WPSCHRS	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con Seq
8698	oMePUPCH2	_C(O)_	N Me OMe	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
8723	oMePUPCH2	_C(O)_	N Me Leu	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
8746	oMePUPCH2	_C(O)_	N Me Leu	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
8749	oMePUPCH2	_C(O)_	N Me Leu	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
8758	oMePUPCH2	_C(O)_	N Me Leu	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
8768	oMePUPCH2	_C(O)_	N Me Leu	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
8787	oMePUPCH2	_C(O)_	N Me Leu	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
8809	oMePUPCH2	_C(O)_	N Me Leu	_C(O)NH_	_(CH2)2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
8805	oMePUPCH2	_C(O)_	Leu	_C(O)NH_	_CH2_	-	-	H		CO2H	R/S

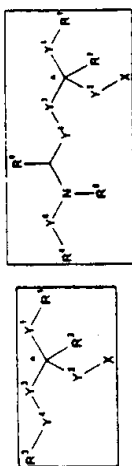


CPD#	R3/R4	Y5	NH3/CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Com In
8906	oMePUPCH2	_C(O)_	Phe	_C(O)NH_	_CH2_	-	-	H		CO2H	R/S
9029	oMePUPCH2	_C(O)_	N-Me-Leu	_C(O)NH_	_CH2CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
9120	oMePUPCH2	_C(O)_	N-Me-Leu	_C(O)NH_	_CH2CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
9140	oMePUPCH2	_C(O)_	N-Me-Leu	_C(O)NH_	_CH2CH2_	-	_NHCl(O)_	H	_CH3	CO2H	S
9169	oMePUPCH2	_C(O)_	N-Me-Leu	_C(O)NH_	_CH2CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
9170	oMePUPCH2	_C(O)_	N-Me-Leu	_C(O)NH_	_CH2CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
9171	oMePUPCH2	_C(O)_	N-Me-Leu	_C(O)NH_	_CH2CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
9182	oMePUPCH2	_C(O)_	N-Me-Leu	_C(O)NH_	_CH2CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S
9227	oMePUPCH2	_C(O)_	N-Me-Leu	_C(O)NH_	_CH2CH2_	-	_NHCl(O)_	H		CO2H	S

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000

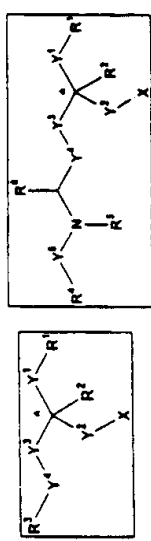


CPD#	R3R4	Y5	MIRSCHE	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con lg
9232	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH		-	-NHClO2	H		CO2H	S
9233	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)NH		-	-NHClO2	H		CO2H	S
9234	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH		-	-NHClO2	H		CO2H	S
9235	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)NH		-	-NHClO2	H		CO2H	S
9236	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH		-	-NHClO2	H		CO2H	S
9237	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)NH		-	-NHClO2	H		CO2H	S
9238	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH		-	-NHClO2	H		CO2H	S
9239	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)NH		-	-NHClO2	H		CO2H	S
9240	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH	-CH2CH2	-	-NHClO2	H		CO2H	S



CPD#	R3R4	Y3	MR5C4MR8	Y4	V3	V2	Y1	R2	R1	X	Can In
9270	oMePUPCH2	-	-	-ClO2		-	-ClO2	H		CO2H	S
9271	oMePUPCH2	-ClO2	Leu	-ClO2		-	-ClO2	H		CO2H	S
9273	oMePUPCH2	-ClO2	Leu	-ClO2		-	-ClO2	H		CO2H	S
9274	oMePUPCH2	-	-	-ClO2		-	-ClO2	H		CO2H	S
9275	oMePUPCH2	-ClO2	Leu	-ClO2		-	-ClO2	H		CO2H	S
9276	oMePUPCH2	-	-	-ClO2		-	-ClO2	H		CO2H	S
9277	oMePUPCH2	-ClO2	Leu	-ClO2		-	-ClO2	H		CO2H	S
9315	oMePUPCH2	-ClO2	N-Me-Leu	-ClO2NH-	-(CH2)2-	-	-NHClO2	H		CO2H	S
9418	oMePUPCH2	-ClO2	N-Me-Leu	-ClO2NH-	-(CH2)2-	-	-NHClO2	H		CO2H	S

CONFIDENTIAL



CP08	R3R4	Y5	NIR5CH08	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Gen In.
B437	αMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(ONH)-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
B621		-C(O)-	Leu	-C(ONH)-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S

本发明另一方面涉及一种或多种上述抑制剂或其盐在生产治疗上述疾病的药物中的用途。

本发明另一方面还涉及包含可药用载体和有效量上述式(I)化合物的组合物。

5 本发明另一方面还涉及抑制 VLA-4 依赖性细胞粘合的方法，该方法包括给予需要治疗的患者服用有效量的上述式(I)化合物。

本发明化合物拮抗 VLA4 作用的能力使得它们可用于预防、治疗或逆转由 VLA4 与其配体结合引起的症状、障碍和疾病。这样，这些拮抗剂将抑制细胞粘合过程包括细胞激活、迁移、增殖和分化。因此，本发明另一
10 方面提供治疗、预防、减轻或抑制由 VLA4 途径介导的疾病或病症。例如，所述疾病和病症包括哮喘、多发性硬化、变应性鼻炎、过敏性结膜炎、炎性肺疾病、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、I 型糖尿病、器官移植排斥、炎性肠疾病等等。

本发明化合物包含一个或多个不对称中心并因此可以以外消旋体和外
15 消旋混合物、单一的对映体、非对映体混合物和单独的非对映体形式存在。本发明是指包括本发明化合物的所有所述异构体形式。

所要求保护的本发明也是指包括式 I 化合物的可药用盐。术语“可药用盐”是指由可药用无毒碱或酸包括无机或有机碱和无机或有机酸制备的盐。得自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、
20 镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选的是铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。

得自可药用有机无毒碱的盐包括伯、仲和叔胺，取代的胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂如精氨酸、甜菜碱、咖啡碱、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙
25 醇胺、乙二胺、N-乙基-吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、壳糖胺、组氨酸、羟基胺(hydrabamine)、isopropylamine、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基三丁醇等的盐。

当本发明化合物为碱性时，可用药用无毒酸包括无机酸和有机酸制备
30 盐。所述酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果

酸、杏仁酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对-甲苯磺酸等。特别优选的是柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

5 本文单独或联合使用的术语“烷基”是指包含 1-10，优选 1-6 并且更优选 1-4 个碳原子的直链和支链烷基。所述基团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、癸基等。

10 单独或联合使用的术语“链烯基”是指包含 2-10，优选 2-6 并且更优选 2-4 个碳原子的直链和支链链烯基。所述基团的实例包括但不限于乙烯基、E-和 Z-丙烯基、异丙烯基、E-和 Z-丁烯基、E-和 Z-异丁烯基、E-和 Z-戊烯基、癸烯基等。

单独或联合使用的术语“链炔基”是指包含 2-10，优选 2-6 并且更优选 2-4 个碳原子的直链和支链链炔基。所述基团的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、炔丙基、丁炔基、己炔基、癸炔基等。

15 术语“烃连接基部分”是指可包含一个或多个双键或三键的亚烷基部分。例如，L 可以是由酰胺键(-NH-CO-)间隔或在末端连接到该酰胺键上的 3-甲基辛烯(即包含 8 个碳原子的直链)。

20 单独或联合使用的术语“环烷基”是指包含 3-8，优选 3-6 个碳原子的环状烷基。所述环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

单独或联合使用的术语“环烯基”是指包含 4-8，优选 4-6 个碳原子和一个或多个双键的环状碳环。所述环烯基的实例包括但不限于环戊烯基、环己烯基、环戊二烯基等。

25 术语“芳基”是指选自苯基、萘基、茚基、二氢化茚基、环戊并环庚五烯基、芴基和蒽基的碳环状芳基；或选自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、异噻唑基、异噻唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噻二唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、1,3,5-三噻烷基、吲嗪基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并[b]苯硫基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘

30

啖基、蝶啖基、呋唑基基、吡啖基、吩嗪基、吩噻嗪基和吩卓嗪基的杂环芳基。

本申请所定义的术语“芳基”各自可包含 1-3 个取代基，所述取代基独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、链烯基、链炔基、氰基、羧基、烷氧羰基、Ar'-取代的烷基、Ar'-取代的链烯基或链炔基、1,2-二氧亚甲基、1,2-二氧亚乙基、烷氧基、烯氧基或炔氧基、Ar'-取代的烷氧基、Ar'-取代的烯氧基或炔氧基、烷基氨基、链烯基氨基或链炔基氨基、Ar'-取代的烷基氨基、Ar'-取代的链烯基氨基或链炔基氨基、Ar'-取代的羧基(carboxyloxy)、烷基羧基、脂族或芳族酰基、Ar'-取代的酰基、Ar'-取代的烷基羧基、Ar'-取代的羧基氨基 Ar'-取代的氨基、Ar'-取代的氧基、Ar'-取代的羧基、烷基羧基氨基、Ar'-取代的烷基羧基氨基、烷氧基羧基氨基、Ar'-取代的烷氧基羧基氨基、Ar'-氧基羧基氨基、烷基磺酰基氨基、一或二-(Ar'-磺酰基)氨基、Ar'-取代的烷基磺酰基氨基、吗啉羧基氨基、硫代吗啉羧基氨基、N-烷基脒基、N-Ar'-脒基、N,N-(Ar', 烷基)脒基、N,N-(Ar',Ar')脒基、N,N-二烷基脒基、N,N,N-三烷基脒基、N-烷基脒、N,N-二烷基脒、N-Ar'脒、N,N-(Ar',烷基)脒和 N,N-(Ar')₂ 脒；其中“Ar'”为上述具有 1-3 个选自下列取代基的碳环芳基或杂环芳基，所述取代基选自氢、卤素、羟基、氨基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、链烯基、链炔基、1,2-二氧亚甲基、1,2-二氧亚乙基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基氨基、链烯基氨基或链炔基氨基、烷基羧基、脂族或芳族酰基、烷基羧基氨基、烷氧基羧基氨基、烷基磺酰基氨基、N-烷基或 N,N-二烷基脒。

单独或联合使用的术语“烷氧基”是指烷基醚基，其中术语“烷基”如上定义。适宜的烷基醚基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

单独或联合使用的术语“烯氧基”是指具有链烯基-O-通式结构的基团，其中术语“链烯基”如上定义，前提条件是所述基团不是烯醇醚。适宜的烯氧基的实例包括但不限于烯丙氧基、E-和 Z-3-甲基-2-丙烯氧基等。单独或联合使用的术语“炔氧基”是指具有链炔基-O-结构的基团，其中术语“链炔基”如上定义，前提条件是所述基团不是炔醇醚。适宜的炔氧基的实例包括但不限于丙炔氧基、2-丁炔氧基等。

术语“硫代烷氧基”是指具有式烷基-S-结构的硫代醚基团，其中烷基

如上定义。

- 单独或联合使用的术语“烷基氨基”是指一-或二-烷基取代的氨基(即具有式烷基-NH-或(烷基)₂-NH-结构的基团),其中术语“烷基”如上定义。适宜的烷基氨基的实例包括但不限于甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、
- 5 异丙基氨基、叔丁基氨基、N,N-二乙基氨基等。

单独或联合使用的术语“链烯基氨基”是指具有式链烯基-NH-或(链烯基)₂-N-结构的基团,其中术语“链烯基”如上定义。前提条件是所述基团不是烯胺。所述链烯基氨基的实例为烯丙基氨基。

- 单独或联合使用的术语“链炔基氨基”是指具有式链炔基-NH-或(链炔基)₂-N-结构的基团,其中术语“链炔基”如上定义。前提条件是所述基团不是炔胺。所述链炔基氨基的实例为丙炔基氨基。
- 10

单独或联合使用的术语“芳氧基”是指具有式芳基-O-结构的基团,其中芳基如上定义。芳氧基的实例包括但不限于苯氧基、萘氧基、吡啶氧基等。

- 单独或联合使用的术语“芳基氨基”是指具有式芳基-NH-结构的基团,其中芳基如上定义。芳基氨基的实例包括但不限于苯基氨基(anilido)、萘基氨基、2-3-和4-吡啶基氨基等。
- 15

单独或联合使用的术语“二芳基”是指式芳基-芳基-基团,其中,术语“芳基”如上定义。

- 单独或联合使用的术语“硫代芳基”是指具有式芳基-S-结构的基团,其中术语“芳基”如上定义。硫代芳基的实例为硫苯基。
- 20

单独或联合使用的术语“芳基稠合的环烷基”是指与芳基共用两个毗邻原子环烷基,其中术语“环烷基”和“芳基”如上定义。芳基稠合的环烷基的实例为苯并环丁基。

- 单独或联合使用的术语“脂族酰基”是指具有由链烷烃-、链烯烃-或链炔烃羧酸衍生的式烷基-CO-、链烯基-CO-和链炔基-CO-结构的基团,其中术语“烷基”、“链烯基”和“链炔基”如上定义。所述脂族酰基的实例包括但不限于乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、4-甲基戊酰基、丙烯酰基、巴豆基、丙炔酰基、甲基丙炔酰基等。
- 25

- 单独或联合使用的术语“芳族酰基”是指具有式芳基-CO-结构的基团,其中术语“芳基”如上定义。适宜的芳族酰基的实例包括但不限于苯甲
- 30

酰基、4-卤代苯甲酰基、4-羧基苯甲酰基、萘甲酰基、吡啶基羰基等。

单独或与其它术语联合使用的术语“吗啉羰基”和“硫代吗啉羰基”分别是指 N-羰基化吗啉基和 N-羰基化硫代吗啉基。

5 单独或联合使用的术语“烷基羰基氨基”是指具有式烷基-CONH 结构的基团，其中术语“烷基”如上定义。

单独或联合使用的术语“烷氧基羰基氨基”是指具有式烷基-OCONH 结构的基团，其中术语“烷基”如上定义。

单独或联合使用的术语“芳基磺酰基氨基”是指具有式芳基-SO₂-NH 结构的基团，其中术语“芳基”如上定义。

10 单独或联合使用的术语“N-烷基脲”是指具有式烷基-NH-CO-NH 结构的基团，其中术语“烷基”如上定义

单独或联合使用的术语“N-芳基脲”是指具有式芳基-NH-CO-NH 结构的基团，其中术语“芳基”如上定义

术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

15 术语“离去基团”通常是指容易被亲核试剂如胺，和醇或硫醇亲核试剂替换的基团。所述离去基团是公知的并且包括羧酸盐、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并三唑、卤素(卤化物)、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根、甲磺酸根、烷氧基、硫代烷氧基。

20 术语“激活的适当保护 α -氨基酸衍生物”和“激活的取代苯乙酸衍生物”是指相应的酰基卤(例如酰基氟、酰基氯和酰基溴)、相应的激活酯(例如硝基苯的酯、1-羟基苯并三唑的酯、HOBT、或羟基琥珀酰亚胺的酯、HOSu)和本领域范围内的其它常规衍生物。

在本申请中所使用的术语“患者”是指哺乳动物包括人。并且术语“细胞”是指哺乳动物的细胞，包括人的细胞。

25 从上述定义，本领域技术人员可以很容易地理解本申请中所使用的其它化学术语。术语可以单独或以其任何组合使用。基团中优选的和更优选的基团链长度适用于所有这些组合。

本发明的其它特征和优点体现在下列几个具体实施方式的详细描述和权利要求中。

30

发明详述

本发明化合物可利用任何常规技术合成，本文举例说明其中的几种。
优选地，这些化合物是通过化学方法，由容易获得的起始物质，如 α -氨基酸及其功能等价物合成的。用于合成这些化合物的模型法和汇集法也是优选的。例如，在汇集法中，终产物的大分段在合成的最后阶段产生，而不是通过5 在生长的分子链上一小段一小段逐渐增加的方法。

在一个具体实施方式中，本发明化合物 $R^3-L-L'-R^1$ 可表示为 $R^3-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1-R^1$ 。该化合物可看作二肽衍生物：其中 R^1 为氨基酸残基或其衍生物； Y^1 为两个残基之间的酰胺键或其衍生物； X 为羧酸根或其衍生物； C 为第二个残基的 α -碳原子；并且 $R^3-Y^4-Y^3$ 为第二个残基的侧链。

10 在下文所描述的一般方法中，化合物 $R^3-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1-R^1$ 可通过首先将适当保护的 $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ 与适当保护的 R^3 偶联制备。 Y^3 和 X 如上定义。 Y^4 、 Y^1 和 R^3 分别为 Y^4 、 Y^1 和 R^3 的前体。

式 $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ 化合物可通过商业渠道获得或者可通过本领域普通技术人员已知的方法制备。例如，如果 Y^1 为氨基； X 为羧酸根；并且 Y^4-Y^3 为 $NH_2-(CH_2)_3-$ ，那么，化合物 $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ 为鸟氨酸。另外例如，如果 Y^1 为氨基； X 为羧酸根并且 Y^4-Y^3 为 $4-NH_2$ -苯基- CH_2- ，那么，化合物 $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ 为 4-氨基苯丙氨酸，可通过还原市售产物 4-硝基苯丙氨酸获得。进一步还原苯基部分得到其中 Y^1 为氨基， X 为羧酸根；并且 Y^4-Y^3 为 $4-NH_2$ -环己基- CH_2- ，或 4-氨基环己基丙氨酸的化合物，可通过商业15 渠道获得其顺式和反式异构体混合物。如上所述，需要适宜的保护基来防止某些官能团进行不需要的反应。以鸟氨酸为例， Y^1 和 X 是第一步偶联反应中不涉及的官能团，并且应该用通用的氨基保护基如氨基甲酸酯(如氨基甲酸叔丁基酯(BOC)和氨基甲酸苄基酯(CBZ))和通用的羧基保护基如取代的酯(例如乙酯和甲氧基甲酯)保护。更适宜的保护基参见 T.W.Greene, Protecting20 Groups in Organic Synthesis, John Wiley & sons, New York, 1981 及其所引用的参考。

化合物 R^3 可用式 $Z^3-L^b-Z^4-T$ 或 $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-T'$ 表示。 T 和 T' 各为与 Y^4 连接形成 Y^4 的官能团。例如，如果所需要的 Y^4 为酰胺连接键，它可通过将氨基(Y^4)与羧基(T 或 T') 在通用的偶联剂如苯并三唑-1-基盐基三30 (二甲基氨基)-磷六氟磷酸盐(BOP)或 O -苯并-三唑-1-基- N, N, N', N' -四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)存在下反应形成。在另一实施例中，通过所需要的 Y^4

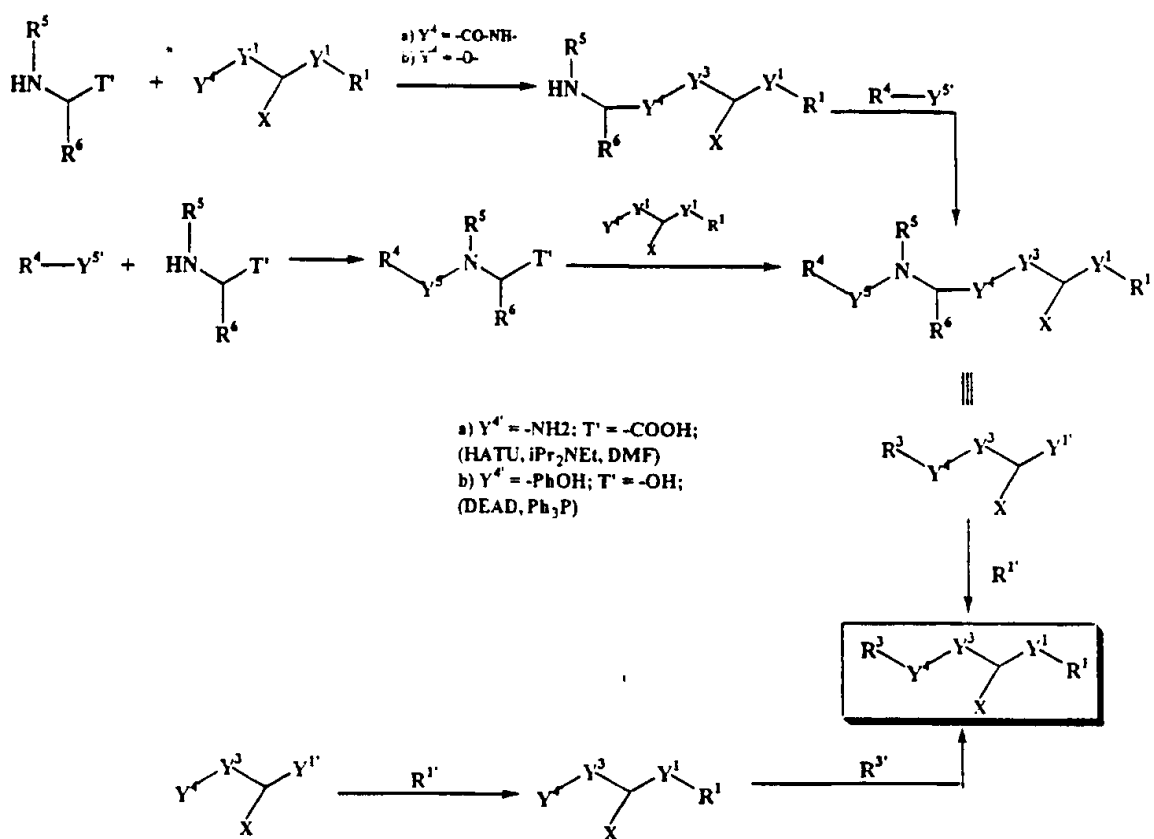
为芳基醚，它可通过将酚与醇在二乙基偶氮二羧酸酯(EDAD)和三苯基膦存在下反应形成。

当 $R^{3'}$ 为式 $Z^3-L^b-Z^4-T$ 时，所述化合物可通过商业渠道获得或者可通过本领域普通技术人员已知的方法制备。例如，当 Z^3 为 2-甲基苯基； Z^4 为苯基甲基； L^b 为 $-NH-CO-NH-$ 并且 T 为 $-COOH$ 时， $R^{3'}$ 为邻-甲基苯基-脲基-苯基乙酸并且可通过将 4-氨基苯基乙酸与 2-甲基苯基异氰酸酯反应获得。另外例如，当 Z^3 为 3-吡啶； Z^4 为苯基甲基； L^b 为 $-CO-NH-$ 并且 T 为 $-COOH$ 时， $R^{3'}$ 为 3-吡啶甲酰氨基-苯基乙酸并且可通过将 4-氨基苯基乙酸与吡啶-3-碳酰氯反应获得。

10 当 $R^{3'}$ 为式 $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-T'$ 时， $Y^{4'}-Y^3-CH(X)-Y^{1'}$ 可以与 $NH(R^5)-CH(R^6)-T'$ 偶联形成中间体 $NH(R^5)-CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^{1'}$ ，然后进一步与 $R^4-Y^{5'}$ 偶联形成 $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^{1'}$ 。 $Y^{5'}$ 为当进一步进行偶联反应时产生 Y^5 的官能团。注意，化合物 $NH(R^5)-CH(R^6)-T'$ 为可通过商业渠道获得的氨基酸衍生物并且可通过本领域普通技术人员已知的方法制备。例如，当 T' 为羧基； R^6 为异丁基；并且 R^5 为甲基时，化合物 $NH(R^5)-CH(R^6)-T'$ 为 N-甲基亮氨酸。 $R^4-Y^{5'}$ 可通过通常使用的合成方法与 $NH(R^5)-CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^{1'}$ 偶联。例如，如果 $Y^{5'}$ 为羧基，那么所得到的 Y^5 为酰胺键并且可如上所述用一般肽合成试剂制备。在另一例中，如果 $Y^{5'}$ 为卤化物或磺酸盐，那么所得到的 Y^5 为起始胺酰化得到的仲或叔胺。或者，为形成化合物 $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^{1'}$ ， $NH(R^5)-CH(R^6)-T'$ 可首先与 $R^4-Y^{5'}$ 偶联形成中间体 $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-T'$ ，然后进一步与 $Y^{4'}-Y^3-CH(X)-Y^{1'}$ 偶联。下文实施例 1 提供了其中 $R^{3'}$ 为式 $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-$ 化合物的详细制备过程。

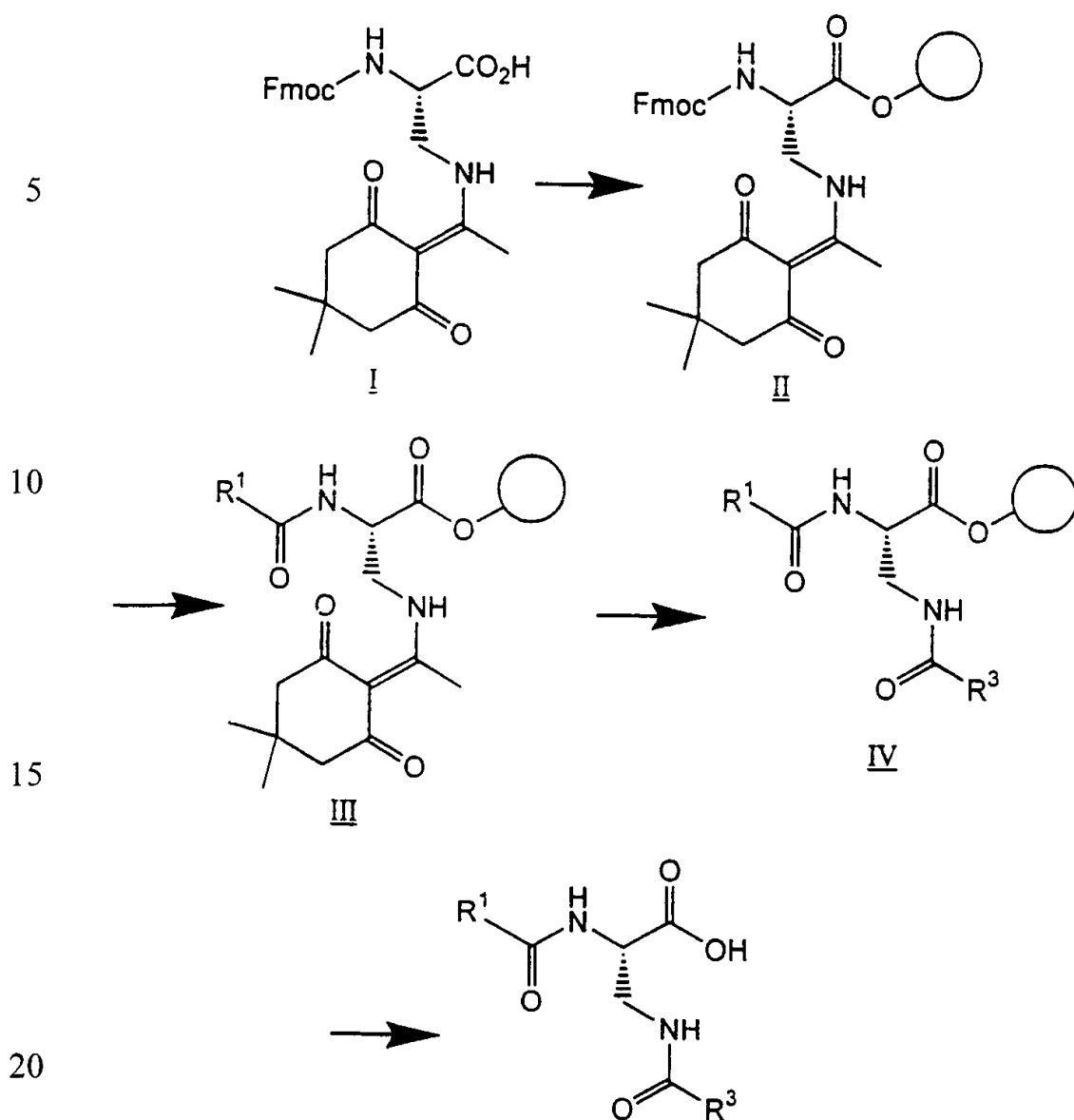
25 或者，当 R^3 为式 $Z^3-L^b-Z^4-T$ 时，它可以与 $Y^{4'}-Y^3-CH(X)-Y^{1'}$ 反应形成 $Z^3-L^b-Z^4-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ 。参见实施例 2。

然后，终产物 $R^3-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ 可通过将 $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^{1'}$ 或 $Z^3-L^b-Z^4-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^{1'}$ 与 $R^{1'}(R^1 \text{ 的前体})$ 反应形成。 Y^1 这部分可按类似于 Y^4 的方法形成。



本发明细胞粘合抑制剂可通过常规方法如色谱层析或结晶来纯化。
下文描述的是制备本发明化合物的 5 种一般方法。

一般方法 A—固相制备二氨基丙酸盐衍生物：



正交 Fmoc/Dde 保护的 Wang 树脂(II)：将 S-N- α -Fmoc-N- β -Dde-二氨基丙酸 I (4.95g, 10.0mmol)通过与 2,6-二氯苯甲酰氯(1.45ml, 10.1mmol)和无水吡啶(1.35ml)在 40ml 无水 DMF 中反应与 Wang 树脂(7.88g, 0.64mmol/g, 100-25 200 目)结合。该混合物在室温下振摇 16 小时。通过过滤分离树脂并用 DMF 和二氯甲烷洗涤三次。通过与二氯苯甲酰氯和吡啶(各 2ml)反应 2 小时，然后如上洗涤，将树脂封端。通过吡啶处理和 A_{290} 测量确定，所得到的树脂包含 0.64mmol/g Fmoc。

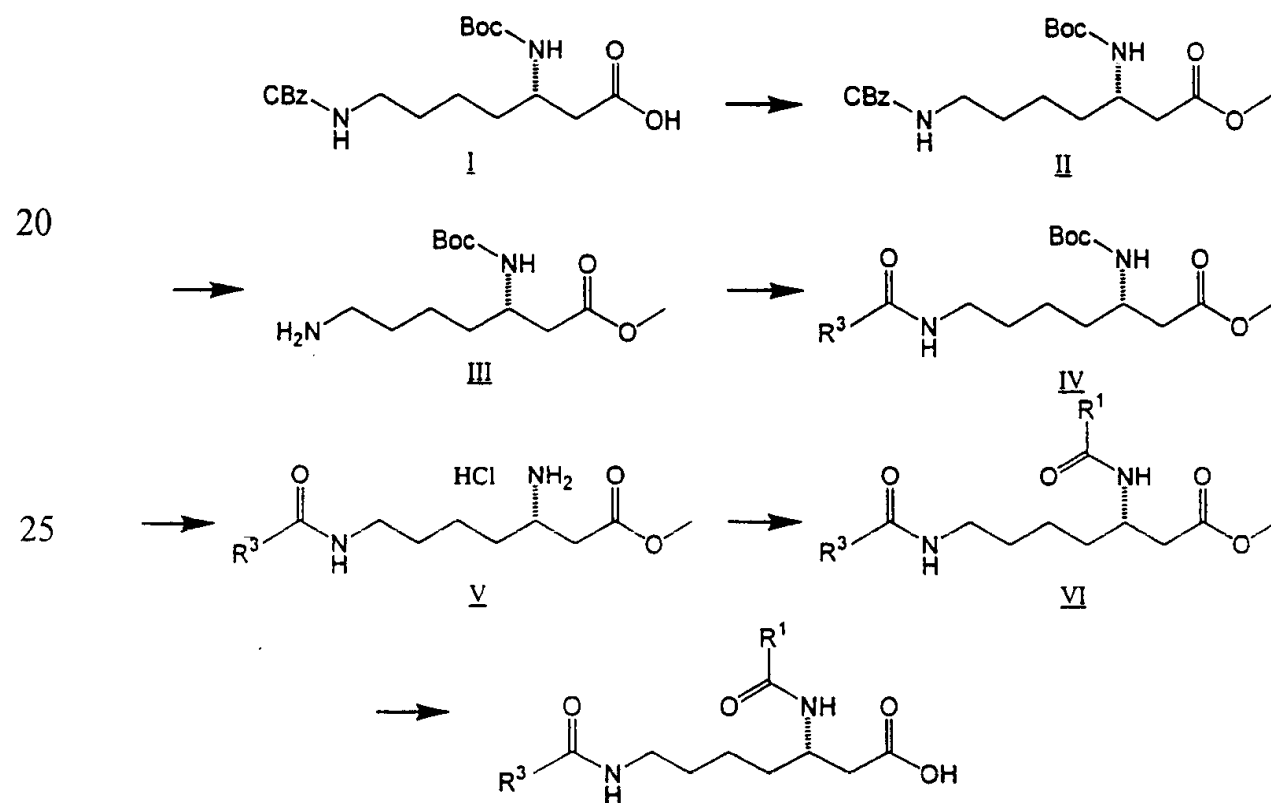
N- α 的脱保护和酰化：将二氨基丙酸盐树脂 II 用 20%的吡啶 DMF 溶液处理 15 分钟，然后过滤并用 DMF 和二氯甲烷洗涤。脱保护的树脂立即通过用 R^1CO_2H (2 eq)、HATU(2 eq)和二异丙基乙胺(4 eq)处理进行酰化。将

反应物振摇 2 小时，过滤并重复进行酰化。通过阴性 Kaiser 试验确定酰化反应完成。过滤树脂并用 DMF 和二氯甲烷洗涤。如果 $R^1\text{CO}_2\text{H}$ 为 Fmoc 保护的氨基酸，如上所述重复进行脱保护和酰化。将树脂过滤并用 DMF 和二氯甲烷洗涤。

5 N-β的脱保护和酰化：将酰化的二氨基丙酸盐树脂 III 用 2% 的胼 DMF 溶液处理 1 小时，然后过滤并用 DMF 和二氯甲烷洗涤。脱保护的树脂立即通过用 $R^3\text{CO}_2\text{H}$ (2 eq)、HATU (2 eq) 和二异丙基乙胺 (4 eq) 处理进行酰化。将反应物振摇 2 小时，过滤并重复进行酰化。将树脂过滤并用 DMF 和二氯甲烷洗涤。

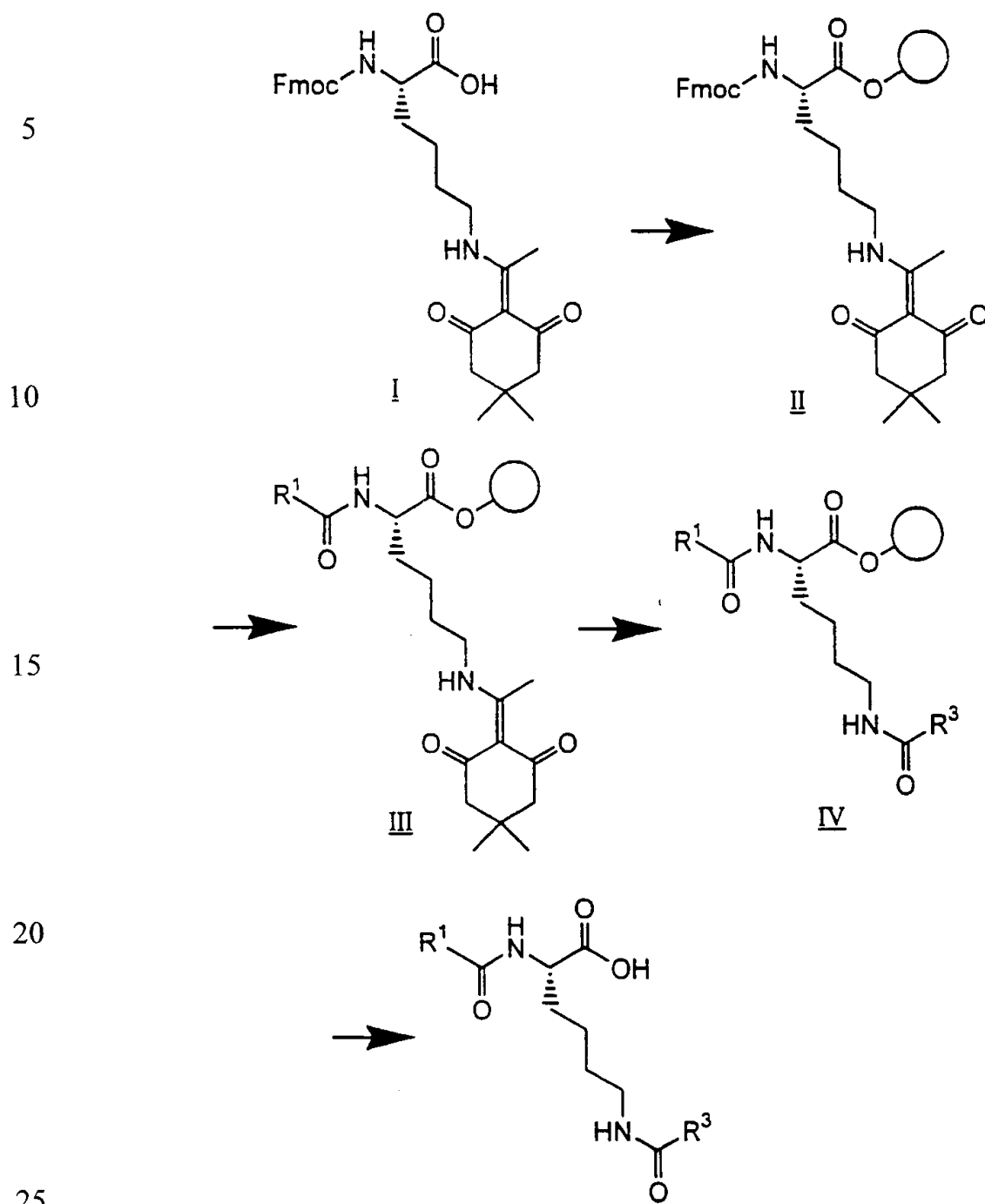
10 终产物从树脂上裂解：将二酰基二氨基丙酸盐树脂 IV 用 95% TFA、5% 水处理 1 小时。通过过滤除去溶剂并用两小部分 TFA 洗涤树脂。合并的 TFA 溶液真空浓缩，所得到的残渣通过反向 hplc 纯化得到纯的二酰基二氨基丙酸盐衍生物。

15 一般方法 B—制备β赖氨酸衍生物：



30 ω-N-Cbz-β-N-BOC-β-高赖氨酸甲酯(II)：将 ω-N-Cbz-β-N-BOC-β-高赖氨酸

一般方法 C—固相制备赖氨酸衍生物：



Fmoc/Dde 赖氨酸 Wang 树脂(II): 将 N-α-Fmoc-N-β-Dde-赖氨酸 I (5.0g, 9.39mmol)通过与 2,6-二氯苯甲酰氯(1.33ml, 10.1mmol)和无水吡啶(1.27ml)在 50ml 无水 DMF 中反应而与 Wang 树脂(7.34g, 0.64mmol/g, 100-200 目)结合。该混合物在室温下振摇 16 小时。通过过滤分离树脂并用 DMF 和二氯甲烷各洗涤三次。通过与二氯苯甲酰氯和吡啶(各 2ml)反应 2 小时, 然后如上洗

30 涤, 将树脂封端。通过吡啶处理和 A_{290} 测量确定, 所得到的树脂包含

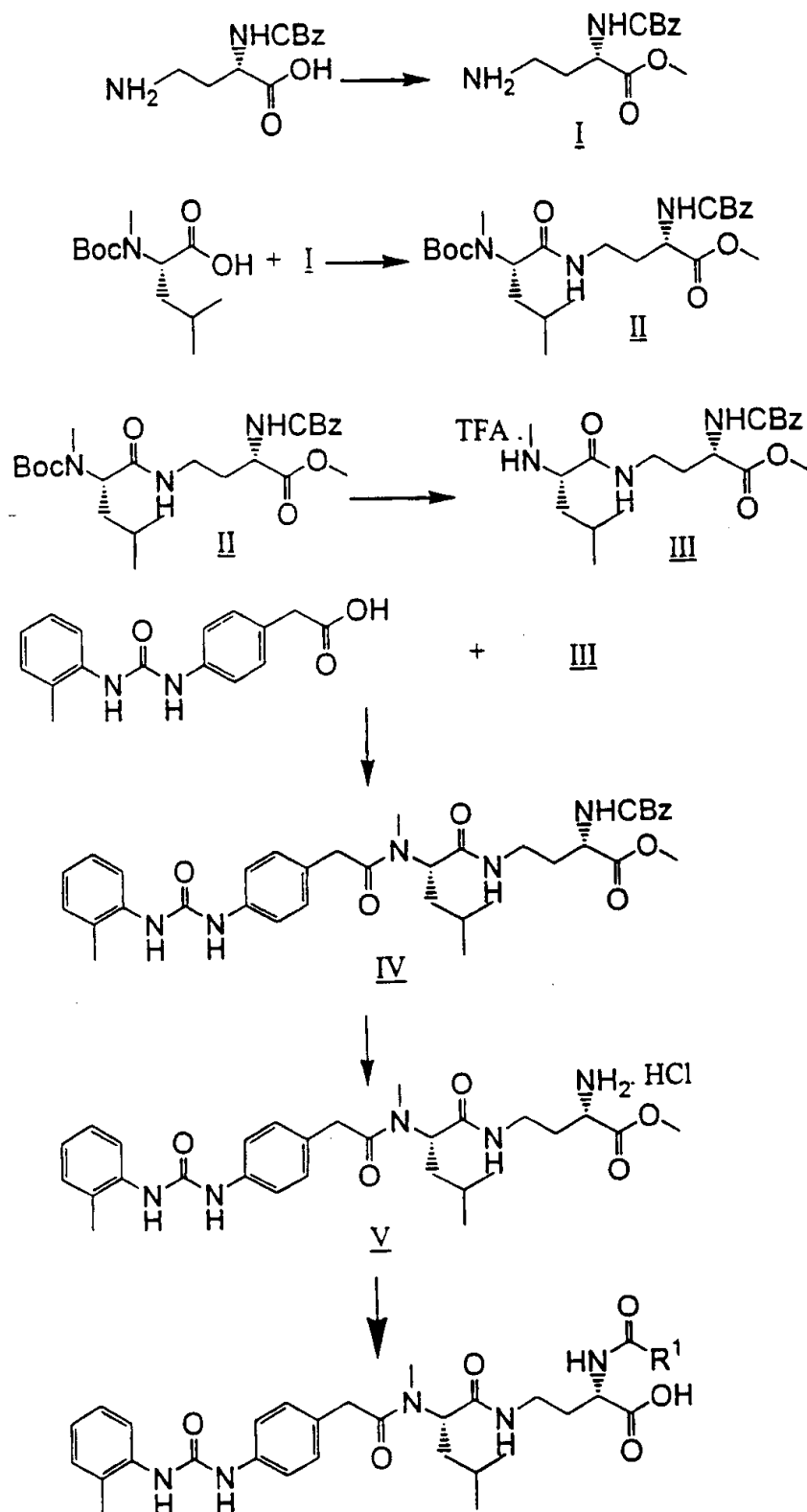
0.56mmol/g Fmoc。

5 N- α 的脱保护和酰化：将二氨基丙酸盐树脂 II 用 20 % 的哌啶 DMF 溶液处理 15 分钟，然后过滤并用 DMF 和二氯甲烷洗涤。脱保护的树脂立即通过用 R^1CO_2H (2 eq)、HATU(2 eq)和二异丙基乙胺(4 eq)处理进行酰化。将反应物振摇 2 小时，过滤并重复进行酰化。通过阴性 Kaiser 试验确定酰化反应结束。过滤树脂并用 DMF 和二氯甲烷洗涤。如果 R^1CO_2H 为 Fmoc 保护的氨基酸，如上所述重复进行脱保护和酰化。

10 N- ϵ 的脱保护和酰化：将酰化的赖氨酸树脂 III 用 2 % 的胍 DMF 溶液处理 1 小时，然后过滤并用 DMF 和二氯甲烷洗涤。脱保护的树脂立即通过用 R^3CO_2H (2 eq)、HATU(2 eq)和二异丙基乙胺(4 eq)处理进行酰化。将反应物振摇 2 小时，过滤并重复进行酰化。过滤树脂并用 DMF 和二氯甲烷洗涤。

15 终产物从树脂上裂解：将二酰基赖氨酸树脂 IV 用 95 % TFA、5 % 水处理 1 小时。通过过滤除去溶剂并用两小部分 TFA 洗涤树脂。合并的 TFA 溶液真空浓缩，所得到的残渣通过反向 hplc 纯化得到纯的二酰基赖氨酸盐衍生物。

一般方法 D：制备 oMePUPA-N-MeLeu- α,γ -二氨基丁酸衍生物：



N- α -CBZ-L-2,4-二氨基丁酸甲酯盐酸盐(I): 在 500ml RB 烧瓶中, 在搅拌下, 将 8.4g(33.3mmol) N- α -CBZ-L-2,4-二氨基丁酸悬浮在 200ml 甲醇中。冷却至 0℃(冰浴), 然后用 15 分钟的时间滴加 14.6ml(200mmol)SOCl₂ 得到无色溶液。该溶液放置至室温并搅拌过夜。将溶液浓缩, 再溶解在 MeOH
5 中并再浓缩, 然后溶解在 CH₂Cl₂ 中, 浓缩并真空下放置 16 小时得到化合物 I 的淡黄色泡沫物, 产量 10.33g(34.2mmol, 103%)。M/z=267.1(M+H⁺)。

BOC-N-甲基-亮氨酸基-(N- α -CBZ)-GABA 甲酯(II): 在 500ml RB 烧瓶中, 在搅拌下, 将 10.33g (33.3mmol) I (MW=302)溶解在 100ml 无水二甲基甲酰胺(DMF)中得到无色溶液。向该溶液中加入 17.4ml(100mmol)二异丙基乙胺(DIEA), 然后加入 7.96g (32.5mmol) BOC-N-Me-亮氨酸, 并且最后加入 14.83g(39.0mmol)O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基尿六氟磷酸盐(HATU)得到黄色溶液。该溶液搅拌过夜后, HPLC 显示无起始物质。该溶液用乙酸乙酯(EtOAc, 500ml)稀释并用 1N HCl(2×)、1N NaOH(2×)和盐水(1×)洗涤。有机相用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩至红色油状物。用 2:1 己烷/EtOAc 与二氧化硅进行色谱层析得到 12.56g(25.5mmol, 78%) II
15 (R_f=0.46, 1:1Hex/EtOAc vs. 二氧化硅)的黄色糖浆(HPLC, >99%)。M/z=494.3(M+H⁺)。

H-N-甲基-亮氨酸基-(N- α -CBZ)-GABA 甲酯三氟乙酸盐(III): 在 50ml RB 烧瓶中, 在搅拌下, 将 0.50g(1.01mmol) II(MW=493)溶解在 10ml CH₂Cl₂ 中得到无色溶液。向该溶液中加入 2ml (26mmol, 大量过量)三氟乙酸并将所得到的溶液搅拌 4 小时后, HPLC 显示无起始物质。该溶液浓缩, 再溶解在 CH₂Cl₂ 中并浓缩(2×), 然后在真空下放置过夜得到 0.52g(~定量的)III 的非常淡黄色油状物。M/z=394.4(M+H⁺)。原料反应完全。
20

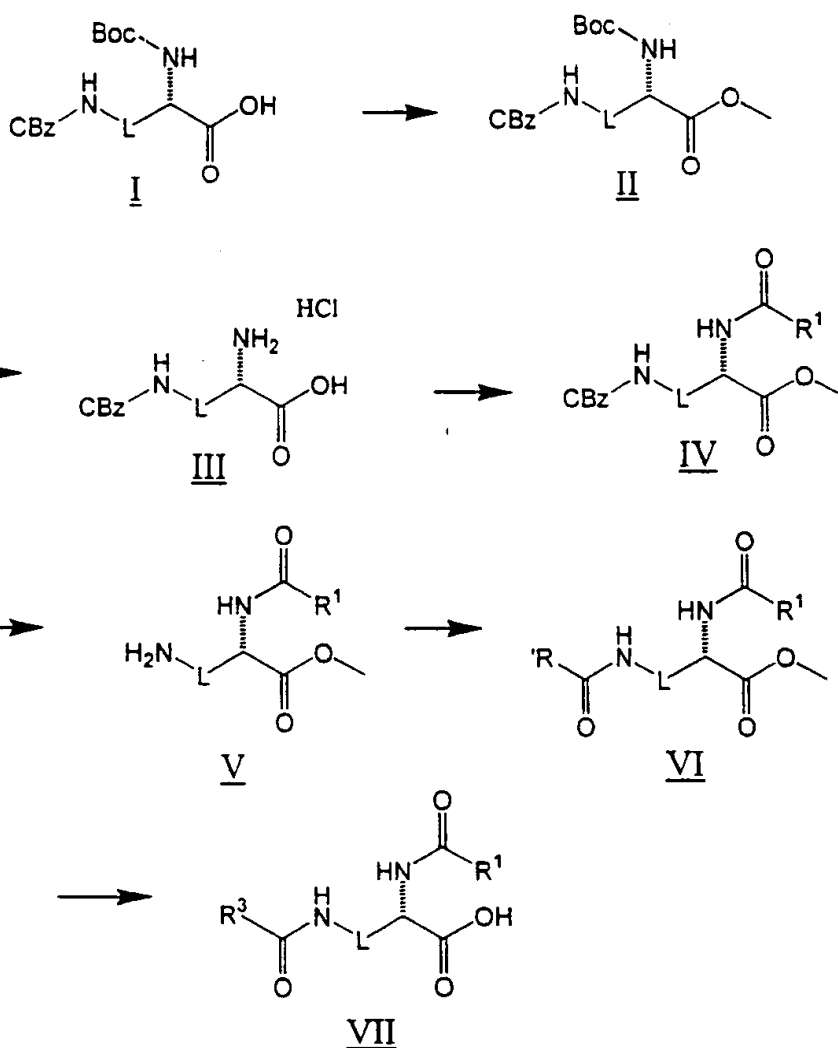
oMePUPA-N-甲基-亮氨酸基-(N- α -CBZ)-GABA 甲酯(IV): 在 10ml 小瓶中, 在搅拌下, 将 0.52g(1.01mmol) III (MW=507)溶解在 5ml DMF 中得到淡黄色溶液。向该溶液中加入 525μl(3.0mmol)DIEA, 然后加入 284mg(1.0mmol)oMePUPA 游离酸(Ricerca; MW=284), 并最后加入 0.42g(1.1mmol)HATU 得到黄色溶液。搅拌过夜后, HPLC 显示无起始物质。将该溶液用 EtOAc(75ml)稀释并用 1N HCl(3×)、1N NaOH(3×)和盐水(1×)
30 洗涤。有机相用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 滤液浓缩至黄色油状物/固体混合物。用 1:2 乙腈/CH₂Cl₂ 与二氧化硅进行色谱层析得到 0.49g(0.74mmol, 74%)

VI ($R_f=0.46, 1:1$ 乙腈/ CH_2Cl_2 vs. 二氧化硅)的亮白色泡沫样固体(HPLC, $>99\%$)。 $M/z=660.1(M+H^+)$ 。

5 oMePUPA-N-甲基-亮氨酸基-(N- α -CBZ)-GABA 甲酯盐酸盐(V): 在 85ml 高压容器中, 在搅拌下, 将 400mg(0.61mmol) IV (MW=659)溶解在 10ml MeOH 中得到淡无色溶液。将该容器中充满氮并加入~50mg(催化剂)10% 钨碳。将容器侧壁用额外的 MeOH 洗涤, 容器用氢化的塞子塞紧。容器中充入 60psi 的 H_2 , 将该混合物搅拌过夜, 然后将容器与环境大气交换。混合物通过硅藻土 545 过滤, 滤板用额外的(10ml)MeOH 洗涤, 滤液浓缩。残渣溶解在最小量(2ml)MeOH 中并滴加到冰冷却的 1.0M HCl 的乙醚溶液中得到白色沉淀。固体在 HCl/乙醚中研制 20 分钟, 然后过滤, 固体用研磨洗涤, 空气干燥 1 小时。然后将白色固体用铲碾成粉末, 用额外的乙醚洗涤, 空气干燥过夜得到 336mg(0.60mmol, 98%)V 的白色粉末(HPLC, $>99\%$)。ESMS $m/z=526.6(M+H^+)$ 。

15 酰化和最终水解: 将粗品胺 V 与 $\text{R}^3\text{CO}_2\text{H}$ (1 eq)和 HBTU(1.1 eq)一起溶解在 N,N-二甲基甲酰胺中。搅拌下加入 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)。搅拌过夜后, 反应物在 5% 柠檬酸和乙酸乙酯之间分配。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 然后用硫酸钠干燥。过滤干燥剂并蒸发溶剂得通过反向 hplc 纯化的粗品胺。将甲酯溶解在 1:1 四氢呋喃和甲醇中。在搅拌下加入氢氧化锂水溶液(2N)。搅拌 1 小时后, 将反应混合物浓缩至干。残渣在 1N 氯化氢水溶液和乙酸乙酯之间分配, 有机层用饱和氯化钠洗涤。用硫酸钠干燥, 20 过滤并蒸发得到粗品酸。通过制备反向高效液相色谱纯化得到纯品。

一般方法 E—从二氨基酸开始的溶液相合成：



20 正交 N- α -Boc/Cbz 保护的二胺 I 通过在室温下在丙酮中与碘甲烷(5 eq)和碳酸钾(5 eq)一起反应 16 小时转化为甲酯 II。该反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯提取。有机相用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并过滤。该产物通过在二氧化硅上用乙酸乙酯和己烷洗脱。

25 N- α -脱保护和酰化：将充分保护的二胺 II 溶解在 3N HCl 的 EtOAc 溶液中并在室温下搅拌 1 小时。该溶液减压浓缩。所得到的固体悬浮在乙酸乙酯中，通过过滤分离，用乙醚洗涤并真空干燥。将由此分离到的盐酸盐 III 用 HATU(1.25 eq)、二异丙基乙胺(4 eq)和 R^1CO_2H (1.25 eq)的无水 DMF 溶液处理并在氮环境下搅拌 16 小时。反应混合物用 5% 柠檬酸稀释并用 EtOAc 提取。有机相用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并过滤。将

30 溶液减压浓缩，残渣通过在硅胶上用 EtOAc 和己烷洗脱来纯化得到纯品 IV。

末梢氮的脱保护和酰化：将 Cbz 保护的中间体 IV 溶解在甲醇中并脱

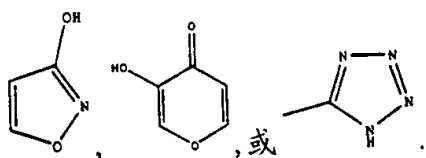
气。加入 10 % 钨/激活碳，混合物在 60psi 氢环境下搅拌 3-16 小时。将反应物过滤并浓缩。所得到的游离胺通过立即与 HATU(1.25 eq)、二异丙基乙胺 (4 eq) 和 R^3CO_2H (1.25 eq) 的无水 DMF 溶液反应并在氮环境下搅拌 16 小时。反应混合物用 5 % 柠檬酸稀释并用 EtOAc 提取。有机相用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并过滤。产物 VI 通过在硅胶上用乙酸乙酯和己烷洗脱来纯化。

水解至终产物：将甲酯 VI 溶解在 1:1 四氢呋喃和甲醇中。在搅拌下加入氢氧化锂水溶液(2N)。搅拌 1 小时后，反应混合物浓缩至干。残渣在 1N 氯化氢水溶液和乙酸乙酯之间分配，有机层用饱和氯化钠稀释。用硫酸钠干燥，过滤或蒸发得到粗品酸。通过制备反向高效液相色谱层析纯化得到纯品酸 VII。

本发明化合物也可以通过附加适宜的官能团进行修饰以便提高生物学选择性。所述修饰是本领域公知的并包括增加生物学渗透进入指定生物学系统(例如血、淋巴系统、中枢神经系统)，增加口服生物利用度，增加水溶性以便容许通过注射给药，改变代谢并改变排泄速度。这些修饰的实例包括但不限制于用聚乙二醇酯化，用 pivolate 或脂肪酸取代基衍生，转化为氨基甲酸酯，水解芳环，和在芳环中用杂原子取代。

也包括非典型异构体如 CO_2H 、 SO_2NHR 、 SO_3H 、 $PO(OH)NH_2$ 、 $PO(OH)OEt$ 、 $CONHCN$ 、

20



一经合成，本发明化合物的活性和 VLA-特性可通过体外和体内分析进行测定。

例如，这些化合物的细胞粘合抑制剂活性可通过测定阻断 VLA-4 表达细胞结合到涂有纤连蛋白或 CS1 的培养皿上所需要的抑制剂浓度测定。在该测定中，微量滴定孔涂纤连蛋白(包含 CS-1 序列)或 CS-1。如果使用 CS-1，它必须耦合到载体蛋白如牛血清白蛋白上，以便于结合到所述孔上。所述孔一经涂敷后，改变浓度的试验化合物和适当标记的 VLA-4 表达细胞一起加入。或者，可以首先加入试验化合物并在加入所述细胞前让其与涂敷孔一起培养。将所述细胞在所述涂敷孔中培养至少 30 分钟。培养后，将所述孔倒空并洗涤。通过测定各浓度试验化合物以及不含试验化合物的对照

30

688 (1993)和“Current Protocols in Immunology”, J.E.Cologan 等人, Eds., John Wiley & Sons, New Yoprk, 1, pp. 4.2.1.-4.2.5(1991)所述, 该公开引入本文供参考。在该测定中, 动物的皮肤通过暴露到刺激物如二硝基氟苯中, 然后通过轻微的物理性刺激如用锋利的刀刃轻轻地刮皮肤而致敏。恢复期过后, 5 将动物按相同的方法再致敏。致敏后几天, 将动物的一只耳朵暴露到化学刺激物中, 而另一只耳朵用非刺激性对照溶液处理。耳朵处理后不久, 通过皮下注射给所述动物各种剂量的 VLA-4 抑制剂。通过测定处理和未处理耳朵的动物其耳朵的肿胀反应来确定细胞粘合相关炎症的体内抑制作用。利用卡钳或其它适宜的测定耳朵厚度的仪器来测定肿胀程度。通过该方式, 10 就可以确定那些最适用于抑制炎症的本发明抑制剂。

可用于测试本发明抑制剂的另一体内测定法是羊哮喘测定法。该测定法基本上如 W.M.Abraham 等人, “ α -Integrins Mediate Antigen-induced Late Bronchial Responses and Prolonged Airway Hyperresponsiveness in Sheep”, J.Clin. Invest., 93, pp. 776-87 (1994)所述进行, 所述公开文献引入本文供参 15 考。该测定法用于测定对哮喘羊蛔虫抗原诱导的晚期气道反应和气道高反应性的抑制作用。

本发明化合物可以以其无机或有机酸和碱衍生的可药用盐的形式使用。其中酸式盐包括: 乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、 20 环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、偏硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基-丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。碱式盐包括铵盐、碱金属盐如钠盐和钾盐、碱土金属 25 盐如钙盐和镁盐、有机碱盐如二环己胺盐、N-甲基-D-葡萄糖胺和氨基酸如精氨酸、赖氨酸等的盐。碱性含氮基也可以用低级烷基卤如甲基、乙基、丙基和丁基氯、溴和碘; 二烷基硫酸酯如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸酯; 长链卤化物如癸基、十二烷基、十四烷基、十八烷酰基氯、溴和 30 碘; 芳烷基卤如苯甲基和苯乙基溴等季铵化。因此得到水溶性或油溶性或可分散产物。

本发明化合物可配制成可通过口服、非肠道、吸入喷雾、局部、直肠、鼻、颊、阴道或通过植入库给予的可药用组合物。本文所使用的“非肠道”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、损害内(intralesional)和颅内注射或输注技术。

- 5 本发明可药用组合物包含本发明的任一化合物或其可药用盐和任何可药用载体。本文所使用的术语“载体”包括适宜的助剂和赋形剂。可在本发明药物组合物中使用的可药用载体包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、部分饱和植物脂肪酸甘油酯的混合物、水、盐或
- 10 电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

- 本发明可药用组合物可以以灭菌注射剂，例如灭菌注射水或油悬浮液
- 15 形式存在。所述悬浮液可以按照本领域公知的技术，通过使用适宜的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。灭菌注射剂也可以是在无毒非肠道用稀释剂或溶剂中的灭菌注射溶液或悬浮液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的适宜的载体和溶剂为水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外，灭菌不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。为此，可使用任何温和的不挥发油包括合
- 20 成的一-或二-甘油酯。如天然可药用油如橄榄油或蓖麻油，特别是其聚氧化乙烯的类型那样，脂肪酸如油酸及其甘油酯衍生物用于制备注射剂。这些油溶液或悬浮液也可以包含长链醇稀释剂或分散剂，如 P. Helv 或类似的醇。

本发明药物组合物可以以任何可口服剂型口服给予，所述剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、水悬浮液或溶液。

- 25 在口服用片剂情况下，通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。典型地也加入润滑剂如硬脂酸镁。在以胶囊剂形式口服给药情况下，所使用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要用水悬浮液口服给药时，将活性组分与乳化剂或悬浮剂联合使用。如果需要，也可以加入某些甜味剂、矫味剂或着色剂。

- 30 或者，本发明药物组合物可以以直肠给药的栓剂形式给予。这些栓剂可通过将所述药物与适宜的、在室温下为固体但在直肠温度下为液体并因

此可在直肠中融化以便释放药物的非刺激性赋形剂混合来制备。所述物质包括椰子油、蜂蜡和聚乙二醇。

5 本发明药物组合物也可以局部给药，特别是当治疗靶包括易受局部应用影响的区域或器官，包括眼、皮肤或下肠道疾病时。对于这些区域或器官来说，适宜的局部用制剂是容易制备的。

在下肠道应用情况下，可通过直肠栓剂(如上所述)或适宜的灌肠剂实现局部应用。也可以使用局部透皮贴剂。

10 在局部应用情况下，药物组合物可配制成适宜的包含悬浮或溶解在一种或多种载体中活性组分的软膏剂。局部给药的本发明化合物的载体包括但不限于限制于矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化蜡和水。或者，该药物组合物可配制成适宜的包含悬浮或溶解在一种或多种载体中活性组分的洗剂或霜剂。适宜的载体包括但不限于限制于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、十六酯蜡、十八/十六烷基醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

15 在眼科应用情况下，该药物组合物可在等渗、调整 pH 灭菌盐水中配制成微粒化悬浮液，或者优选地，在含有或不含防腐剂如氯苄烷铵的等渗、调整 pH 灭菌盐水中配制成溶液剂。或者，在眼科应用情况下，该药物组合物可在软膏如凡士林中配制。

20 本发明药物组合物也可以通过鼻气雾剂或通过使用雾化器、干粉吸入器或可计量剂量的吸入器吸入给予。所述组合物按照制药领域公知的技术制备并且可以通过使用苯甲醇或其它适宜的防腐剂、增加生物利用度的促吸收剂、碳氟化合物和/或其它常规的增溶剂或分散剂制成盐溶液。

25 可以与载体物质组合产生单一剂型的活性组分的量将依赖于治疗的宿主和特定给药方式改变。然而，应该理解，对于任何特定患者来说，特定剂量和治疗方案将依赖于各种因素，包括所使用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速度、药物组合和治疗医生的判断以及所治疗特定疾病的严重性。活性组分的量也可以依赖于治疗剂或预防剂和(若有的话)联合给予的组分。

30 如上所述，包含有效量本发明化合物的有效量药物组合物也在本发明范围内。有效量可规定为提供被治疗患者治疗作用所需要的量并且将依赖于各种因素，如抑制剂的性质，患者的年龄、治疗的目的，所治疗疾病的

性质、所使用的特定药物组合物和治疗医生的判断。参见 Freircich 等人, Cancer Chemother. Rep. 1966, 50, 219 和 Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, New York, 1970, 537。大约 0.001-100mg 活性组分/kg 体重/天, 优选大约 0.1-10mg 活性组分/kg 体重/天的剂量水平是有效的。

- 5 按照另一具体实施方式, 包含本发明化合物的组合物也可以包含其它药物, 所述药物, 选自皮质类固醇、支气管扩张药、平喘药(肥大细胞稳定剂)、抗炎剂、抗风湿剂、免疫抑制剂、抗代谢药、免疫调节剂、治牛皮癣药和治疗糖尿病药。各类具体化合物选自“Comprehensive Medicinal Chemistry”, Pergamon Press, Oxford, England, pp. 970-986(1990)中适宜的基团标题下列出的任一种化合物, 将所述公开文献引入本文供参考。在所
- 10 选的组内的也包括的化合物如茶叶碱、柳氮磺胺吡啶和氨基水杨酸盐(抗炎的); 环孢菌素、FK-506 和雷帕霉素(免疫抑制剂); 环磷酰胺和甲氨蝶呤(抗代谢药); 和干扰素(免疫调节剂)。

- 按照其它具体实施方式, 本发明提供预防、抑制或消除与细胞粘合有关的炎症和与细胞粘合有关的免疫或自身免疫反应的方法。与 VLA4 有关的细胞粘合在多种炎症、免疫和自身免疫疾病中起着核心作用。因此, 通过本发明化合物抑制细胞粘合可在治疗或预防炎性、免疫和自身免疫性疾病的方法中应用。优选地, 用本发明方法治疗的疾病选自哮喘、关节炎、
- 15 牛皮癣、移植排斥、多发性硬化、糖尿病和炎性肠疾病。

- 20 这些方法可在单独治疗或与抗炎剂或免疫抑制剂联合治疗中使用本发明化合物。所述联合治疗包括在相同的时间或在不同的时间给予单剂量形式或多剂量形式的药物。

为了更充分地理解本发明, 阐述下列实施例。这些实施例仅用于说明并不以任何方式限制本发明范围。

25

中间体 1:

- 4-(2-甲基苯基氨基羰基氨基)苯乙酸(oMePUPA-OH): 向对-氨基苯乙基(56.8g, 376mmol)的 DMS(150ml)悬浮液中滴加邻-甲苯基异氰酸酯(50g, 376mmol)。反应混合物搅拌 1 小时, 并在搅拌下倾入 EtOAc(1.75L)中。收
- 30 集沉淀并用 EtOAc(400ml)和 MeCN(400ml)洗涤, 得到 oMePUPA(80g, 75%)。ESMS m/z (M+H⁺)285.1。

OMePUPA-Leu-OH: 将 oMePUPA-OH(0.78g) 与亮氨酸甲酯盐酸盐(0.50g, 1.0eq)、HATU(1.10g, 1.05eq)和二异丙基乙胺(1.9ml, 4eq)在 10ml 无水 DMF 中合并。反应物在室温下搅拌 16 小时, 然后用 50ml EtOAc 稀释, 用 5% 柠檬酸、水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。所得到的有机溶液用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到 1.13g 白色固体。将该产物溶解在 10ml THF 中。加入 5ml 2N LiOH 并将反应物搅拌 16 小时。减压除去 THF, 溶液用 40ml 水稀释并用 EtOAc 洗涤。水层用 1N HCl 酸化并用 EtOAc 提取。有机提取物用稀 HCl 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到 0.77g 白色固体。ESMS m/z ($M+H^+$)398.5。

N-(3,5-二氯苯磺酰基)-脯氨酸甲酯：在搅拌下，向 24.8g(0.15mol)L-脯氨酸甲酯盐酸盐的 CH_2Cl_2 (500ml)溶液中加入 70ml(0.5mol)三乙胺得到大量白色沉淀。将混合物过滤，滤液在搅拌下冷却至 0°C (冰浴)。用 5 分钟的时间快速向该冷却的溶液中滴加 36.8g(0.15mol)3,5-二氯苯磺酰氯的 CH_2Cl_2 (70ml)溶液。加液漏斗再用 30ml CH_2Cl_2 冲洗，混浊的黄色混合物在搅拌下过夜，升温至室温。该混合物用 400ml 1N HCl(2 $\times$)、400ml 1N NaOH(2 $\times$)和盐水洗涤，然后干燥(MgSO_4)，过滤并浓缩至在放置下结晶的黄色油状物。将该物质在乙酸乙酯/己烷中重结晶 3 次得到 39.3g(0.116mol, 77%)N-(3,5-二氯苯磺酰基)-脯氨酸甲酯(MV=338)的白色针状物(在二氧化硅上和 2:1 己烷/乙酸乙酯中进行 TLC, $R_f=0.51$)。M/z=339.3(M+H $^+$)。

N-(3,5-二氯苯磺酰基)-脯氨酸：在搅拌下，向 39.3g(0.116mol)上述甲酯的甲醇(250ml)溶液中加入 115ml(0.23mol)新制备的 2M LiOH 水溶液得到无色溶液。将溶液搅拌 3 小时，然后 HPLC 显示无起始物质。将溶液真空减少 50 % 并在 1N HCl 和 CH₂Cl₂(各约 200mml)之间分配。分离两相，水层再用 CH₂Cl₂ 洗涤。合并有机相，干燥(MgSO₄)，并浓缩至白色泡沫固体。将该物质在乙酸乙酯/己烷中重结晶 2 次得到 33.8g(0.104mol, 90%)标题化合物的无色、宽带、扁针状物。M/z=325.2(M+H⁺)。

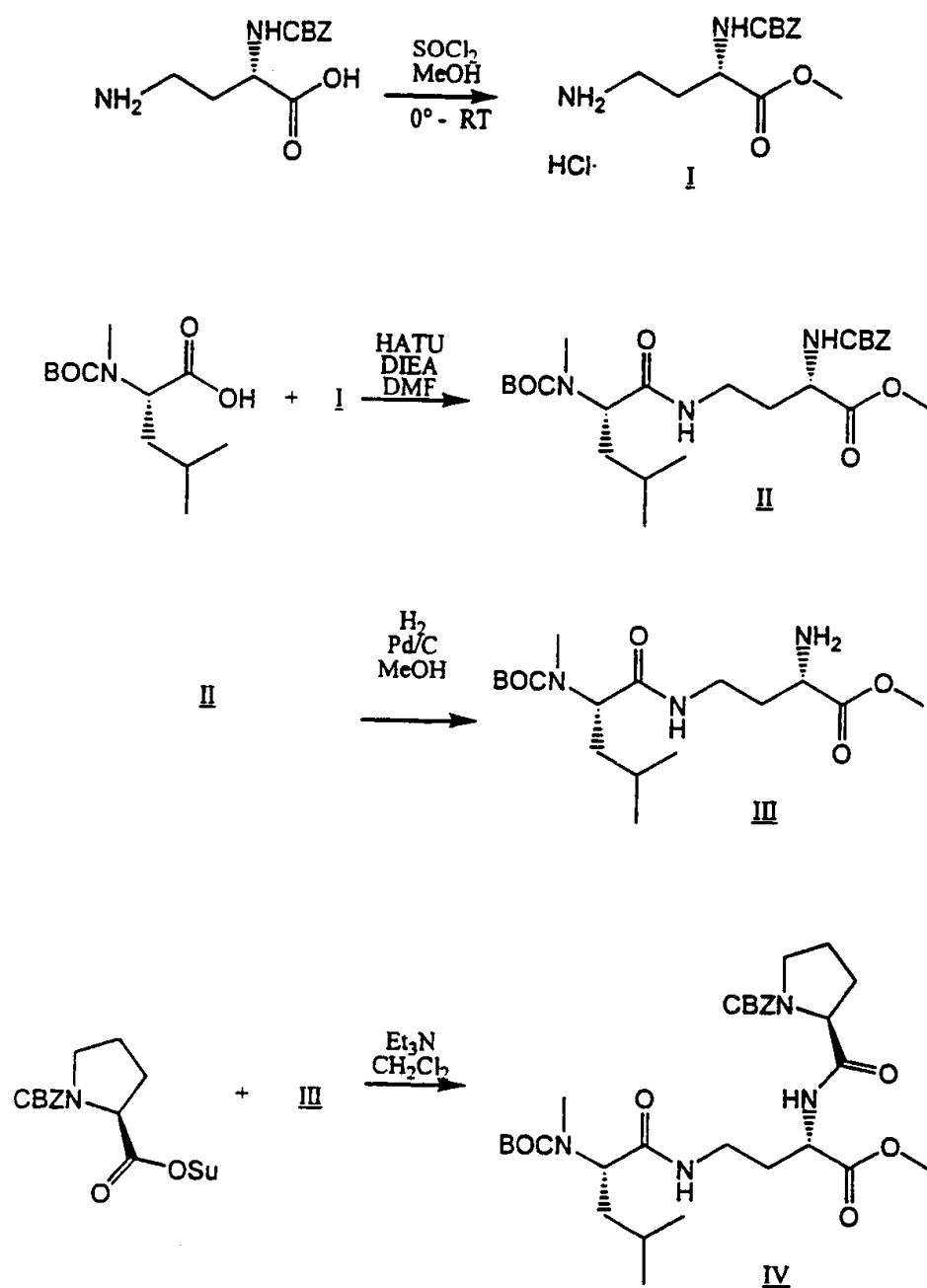
中间体 4:

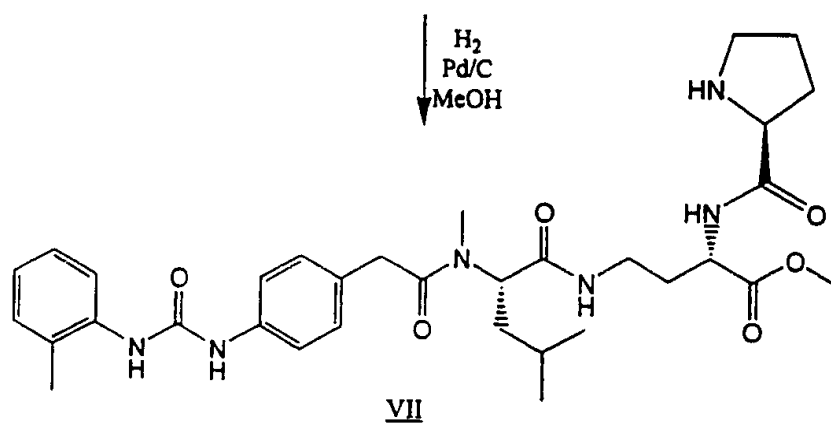
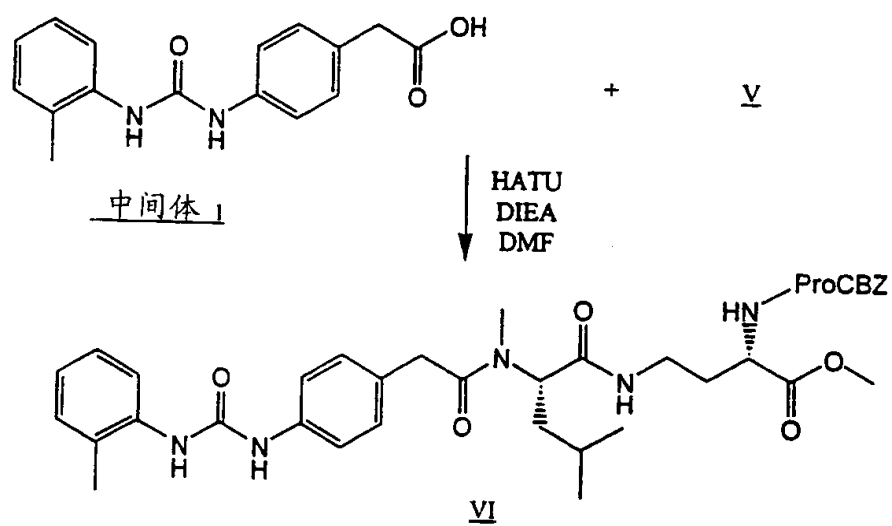
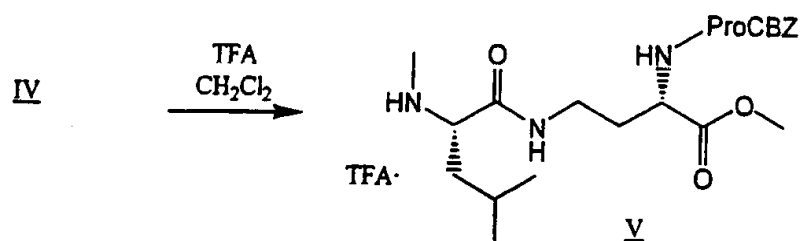
N-(苯磺酰基)-脯氨酸甲酯: 在搅拌下, 向 25g(0.15mol)L-脯氨酸甲酯盐酸盐的 CH_2Cl_2 (500ml)溶液中加入 70ml(0.5mol)三乙胺得到大量白色沉淀。将混合物过滤, 滤液在搅拌下冷却至 0°C (冰浴)。用 15 分钟的时间向该冷却的溶液中滴加 20ml(0.15mol)苯磺酰氯的 CH_2Cl_2 (50ml)溶液。加液漏斗再用 25ml CH_2Cl_2 冲洗, 混浊的无色混合物在搅拌下放置过夜, 升温至室温。该溶液用 400ml 1N HCl(2 $\times$)、400ml 1N NaOH(2 $\times$)和盐水(1 $\times$)洗涤, 然后干燥(MgSO_4), 过滤并浓缩至淡黄色固体。将该物质在乙酸乙酯/己烷中重结晶 3 次得到 38.2g(0.142mol, 95%)N-(苯磺酰基)-脯氨酸甲酯(MV=269)的宽、白色针状物(在二氧化硅上和 2:1 己烷/乙酸乙酯中进行 TLC, $R_f=0.35$)。M/z=270.2($\text{M}+\text{H}^+$)。

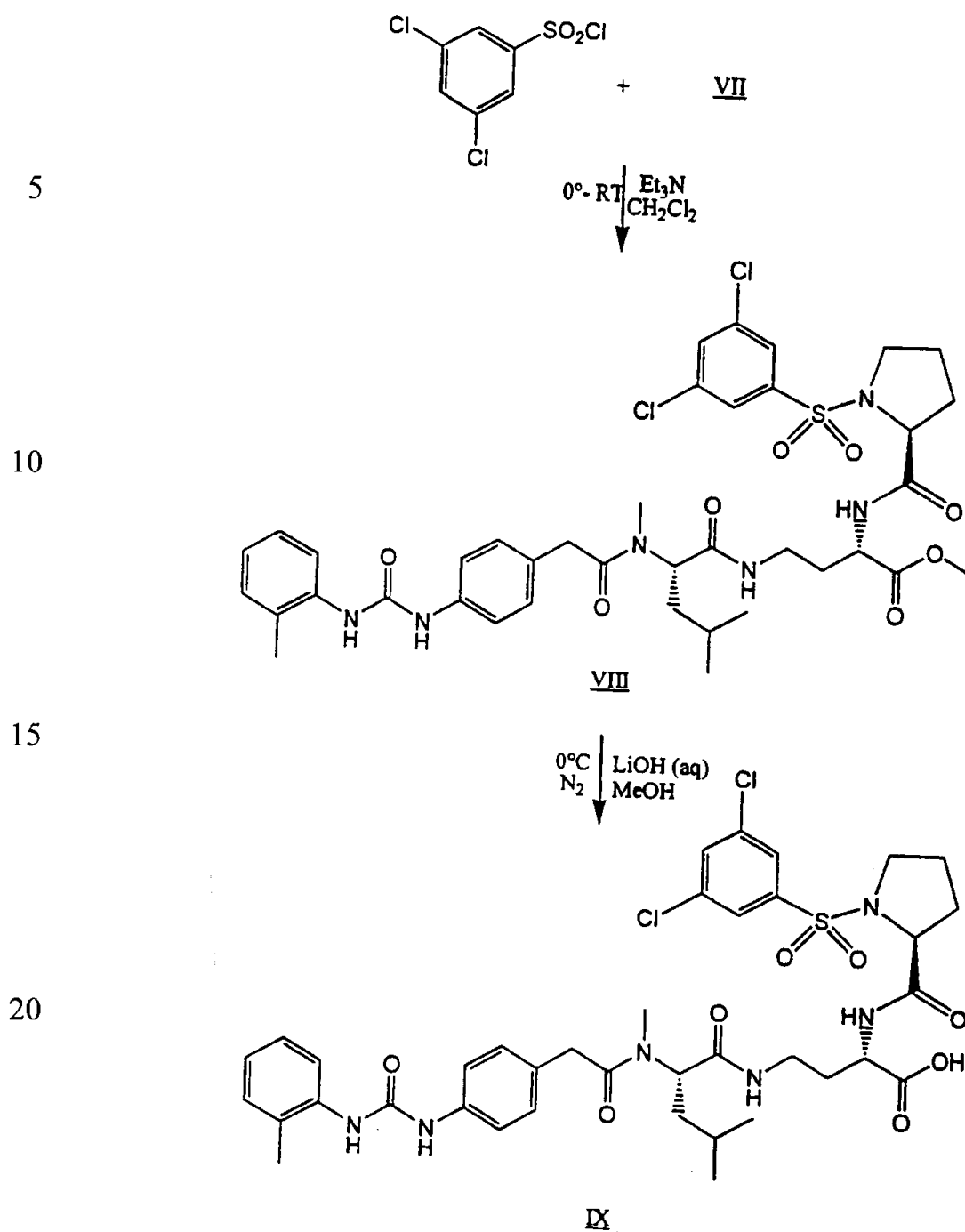
N-(苯磺酰基)-脯氨酸: 在搅拌下, 向 38.2g(0.142mol)上述甲酯的甲醇(500ml)溶液中加入 140ml(0.28mol)新制备的 2M LiOH 水溶液得到无色溶液。将溶液搅拌过夜, 然后 HPLC 显示无起始物质。将溶液真空减少 50% 并在 1N HCl 和 CH_2Cl_2 (各约 200ml)之间分配。分离两相, 水层再用 CH_2Cl_2 洗涤。合并有机相, 干燥(MgSO_4), 并浓缩至白色固体。将该物质在乙酸乙酯/己烷中重结晶 2 次得到 34.7g(0.136mol, 96%)标题化合物的细小、白色针状物。M/z=256.2($\text{M}+\text{H}^+$)。

实施例 1

化合物 IX 的合成







甲酯乙酸乙酯 I: 在 500ml RB 烧瓶中, 在搅拌下, 将 8.4g(33.3mmol) 2-N-CBZ-L-2,4-二氨基丁酸悬浮在 200ml 甲醇(MeOH)中。冷却至 0°C (冰浴), 然后用 15 分钟的时间滴加 14.6ml(200mmol) SOCl_2 得到无色溶液。该溶液放置至室温并搅拌过夜。然后, 等分试样的质子 NMR 谱显示反应结束。将溶液浓缩, 再溶解在 MeOH 中并浓缩 2 $\times$, 然后溶解在 CH_2Cl_2 中, 浓缩并在高真空下放置 16 小时得到化合物 I 的淡黄色泡沫物, 产量 10.33g(34.2mmol, 103%)。MS: $m/z=267(\text{M}+\text{H})^+$ 。

叔丁氧基羰基甲酯 II: 在 500ml RB 烧瓶中, 在搅拌下, 将 10.33g (33.3mmol) I 溶解在无水二甲基甲酰胺(DMF)中得到无色溶液。向该溶液中加入 17.4ml(100mmol)二异丙基乙胺(DIEA), 然后加入 7.96g (32.5mmol) BOC-N-甲基-亮氨酸, 并且最后加入 14.83g(39.0mmol)O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基尿六氟磷酸盐(HATU)得到黄色溶液。该溶液搅拌过夜后, HPLC 显示无起始物质。该溶液用乙酸乙酯(EtOAc, 500ml)稀释并用 1N HCl(2×)、1N NaOH(2×)和盐水(1×)洗涤。有机相用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩至红色油状物。用 2:1 己烷/EtOAc 与二氧化硅进行色谱层析得到 12.56g(25.5mmol, 78%) II 的黄色糖浆(HPLC, >99%)。MS: m/z=393(M-BOC)⁺, 494(M+H)⁺。

氨基酯(III): 在 280ml 高压容器中, 在搅拌下, 将 11.38g(23.08mmol) II 溶解在 75ml MeOH 中得到橙色溶液。将该容器中充满氮并加入~200mg(催化量)10% 披钨碳(Pd/C)。将容器侧壁用额外的 MeOH 洗涤, 容器用氢化头罩住。将混合物在 60psi H₂ 下放置并搅拌过夜后, HPLC 显示无起始物质。混合物通过硅藻土 545 过滤, 滤板用另外的 MeOH 洗涤, 滤液浓缩得到无色油状物 III, 产量 8.29g(~定量的)。原料反应完全。MS: m/z=360(M+H)⁺。

苄基氨基甲酸酯甲酯 IV: 在 500ml RB 烧瓶中, 在搅拌下, 将 8.29g (23.08mmol) III 溶解在 100ml CH₂Cl₂ 中得到无色溶液。向该溶液中加入 7.0ml(50mmol)三乙胺(Et₃N), 然后加入 7.96g (23.0mmol) CBZ-脯氨酸羧基琥珀酰胺酯(CBZ-Pro-Osu)得到无色溶液。该溶液搅拌过夜后, HPLC 显示无起始物质。该溶液用另外的 CH₂Cl₂ 稀释, 用 1N HCl(2×)、1N NaOH(2×)洗涤, 有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 滤液浓缩至无色油状物。用 3:1EtOAc/己烷与二氧化硅进行色谱层析得到 12.22g(20.7mmol, 90%) IV 的泡沫无色玻璃物(HPLC, >99%)。MS: m/z=490(M-BOC)⁺, 591(M+H)⁺。

三氟乙酸胺盐 V: 在 500ml RB 烧瓶中, 在搅拌下, 将 11.80g (20.0mmol) IV 溶解在 120ml CH₂Cl₂ 中得到无色溶液。向该溶液中加入 20ml(260mmol, 大量过量)三氟乙酸(TFA), 并将所得到的溶液搅拌 4 小时, 然后 HPLC 小时无起始物质。将溶液浓缩, 在溶解在 CH₂Cl₂ 中并浓缩(2×), 然后在高真空下放置得到 12.1g(~定量的)V 的淡黄色油状物。原料反应完全。MS: m/z=491(M+H)⁺。

二芳基脲甲酯 VI: 在 500ml RB 烧瓶中, 在搅拌下, 将 12.1g (20mmol)

V 溶解在 100ml DMF 中得到淡黄色溶液。向该溶液中加入 17.4ml(100mmol) DIEA, 然后加入 5.68g (20.0mmol) 中间体 1(oMePUPA-OH), 最后加入 9.12g(24mmol) HATU 得到淡黄色溶液。该溶液搅拌过夜后, HPLC 显示无起始物质。该溶液用 EtOAc(500ml)稀释并用 1N HCl(2×)、1N NaOH(2×)和盐水(1×)洗涤, 有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 滤液浓缩至黄色油状物/固体混合物。用 2:1 乙腈/ CH₂Cl₂ 与二氧化硅进行色谱层析得到 11.35g(15.0mmol, 75%) VI 的 浅黄色泡沫固体(HPLC, >99%)。MS: m/z=757(M+H)⁺, 779(M+Na⁺)。

氨基甲酯 VII: 在 280ml 高压容器中, 在搅拌下, 将 8.0g (10.6mmol) VI 溶解在 50ml MeOH 中得到淡黄色溶液。将该容器中充满氮并加入~250mg(催化量)10% Pd/C。将容器侧壁用额外的 MeOH 洗涤, 容器用氢化头罩住。将混合物在 60psi H₂ 下放置并搅拌过夜后, HPLC 显示无起始物质。混合物通过硅藻土 545 过滤, 滤板用额外的 MeOH 洗涤, 滤液浓缩得到 6.6g(~定量的)VII 的白色固体。原料反应完全。MS: m/z=623(M+H)⁺。

15 磺酰胺甲酯 VIII: 在 500ml RB 烧瓶中, 在搅拌下, 将 6.6g (10.6mmol) VII 溶解在 100ml 无水 CH₂Cl₂ 中得到无色溶液。该溶液冷却至 0℃(冰浴), 加入 4.2ml(30mmol)Et₃N, 然后用 10 分钟的时间滴加 3.68g (15mmol)3,5-二氯苯磺酰氯的 CH₂Cl₂(25ml)溶液。所得到的溶液放置至室温并搅拌 2 小时后, HPLC 显示无起始物质。该溶液用额外的 CH₂Cl₂ 稀释并用 1N HCl(2×)和 1N NaOH(2×)洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 滤液浓缩至黄色固体。用 2:1CH₂Cl₂/乙腈与二氧化硅进行色谱层析得到 6.68g(8.0mmol, 75%) VIII 的白色固体(HPLC, >99%)。MS: m/z=832/833(M+H)⁺。

25 羧酸 IX: 在 500ml RB 烧瓶中, 在搅拌下, 将 6.26g(7.53mmol)VIII 溶解在 150ml MeOH 中得到无色溶液。该溶液冷却至 0℃(冰浴), 并在搅拌下向该溶液中通入氮 30 分钟。用 10 分钟的时间向溶液中滴加 19ml(38mmol)新制备的 2M LiOH 溶液, 然后, 将该溶液在 0℃氮环境下搅拌, 反应过程通过 HPLC 密切监视。3 小时后, HPLC 显示无起始物质。溶液在略加热下浓缩(体积减少~50%), 并分次缓慢倾入冰冷却 1N HCl 中得到大量亮白色沉淀。通过过滤分离该固体, 用冷却的蒸馏水洗涤并晾干过夜。所得到的 30 细小的白色固体转移到玻璃罐中并在高真空下放置 72 小时。最终产量为 6.02g(7.36mmol, 98%)IX 的白色粉末(HPLC, >98%)。MS: m/z=818/819(M+H)

⁺, 841(M+Na⁺)。

实施例 2:

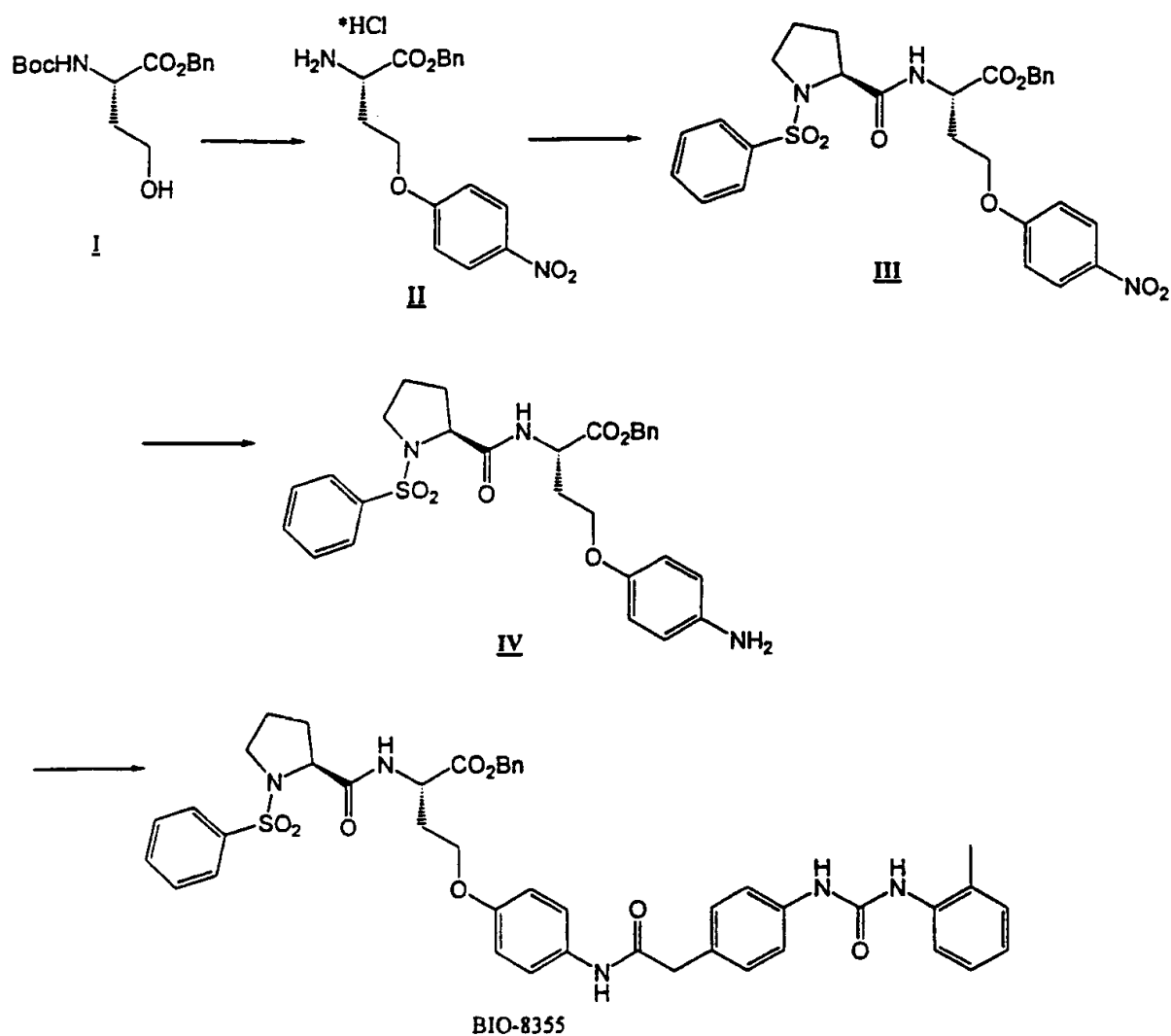
化合物 XVI 的合成

5

10

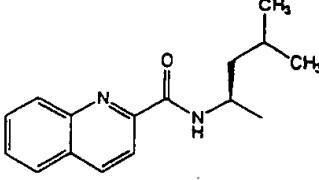
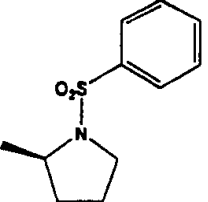
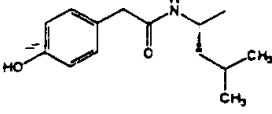
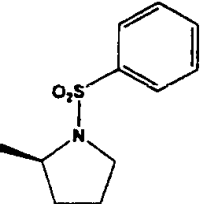
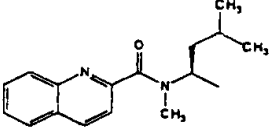
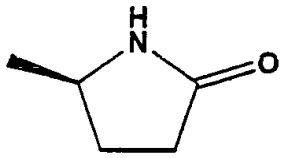
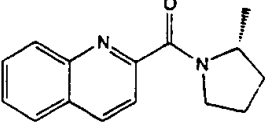
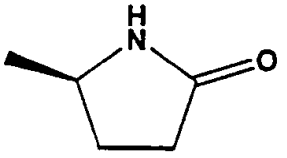
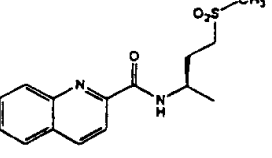
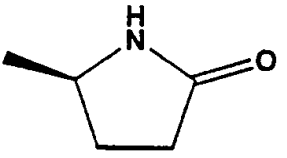
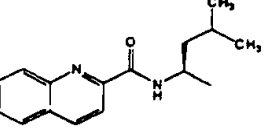
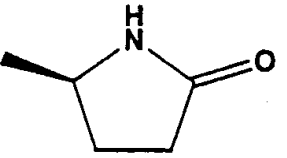
15

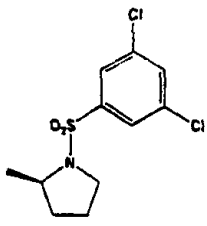
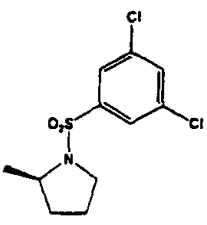
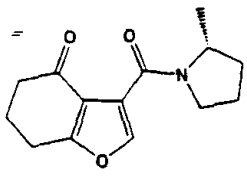
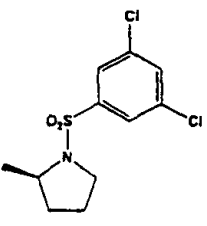
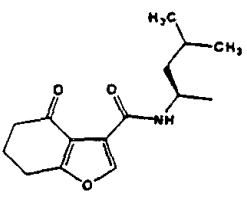
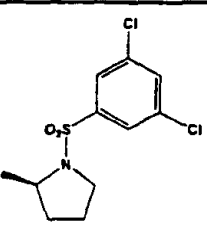
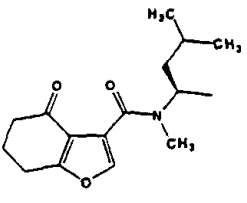
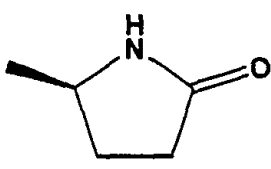
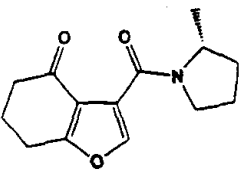
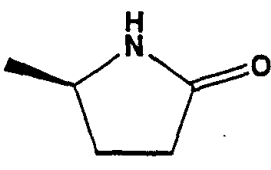
20

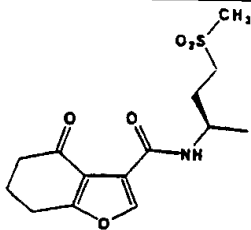
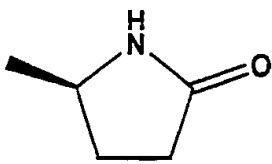
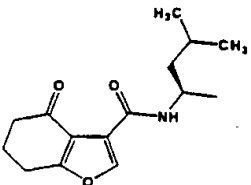
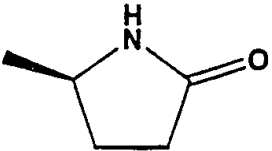
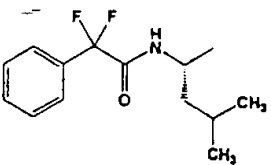
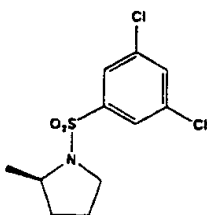
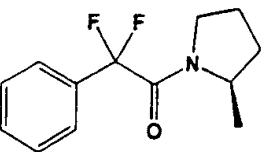
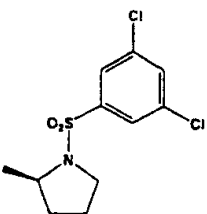
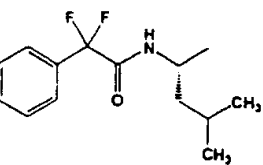
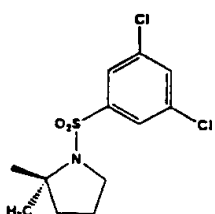
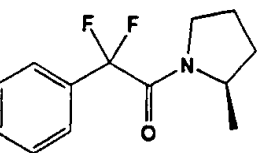
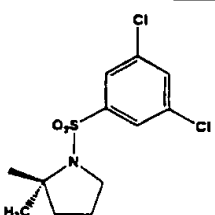


高丝氨酸 4-硝基苯基醚苄基酯：向 N-Boc 高丝氨酸苄基酯 I(1.2g, 3.89mmol)、4-硝基苯酚(485mg, 4.08mmol)和三苯基膦(1.2g, 4.66mmol)的 THF(10ml)溶液中滴加二乙基偶氮二羧酸酯(EDAD)(0.74ml, 4.66mmol)并将反应物在室温下搅拌 12-24 小时。当通过 LC 判断反应结束时除去溶剂得到粘稠的糖浆。快速加入 4N HCl 的二噁烷(10ml)溶液，溶液在室温下搅拌 3-6 小时或者通过 LC 判断反应结束。将反应物浓缩至原体积的 1/4 并将产物从乙酸乙酯中沉淀出来得到盐酸盐 II(96% 纯品, LC)的白色固体(867mg, 2.36mmol, 61%)。ESMS: (M-Cl)=331。

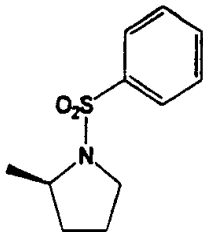
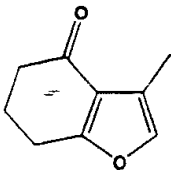
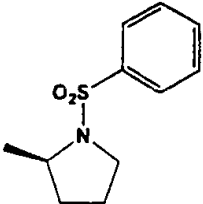
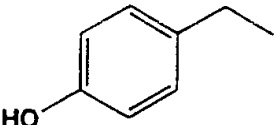
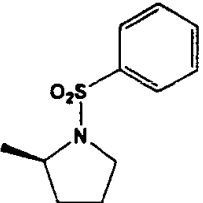
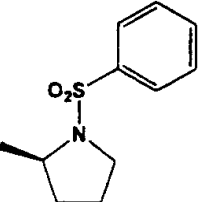
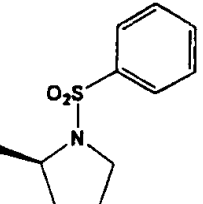
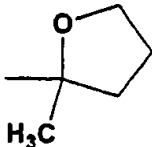
按照一般方法 A 制备的化合物包括：

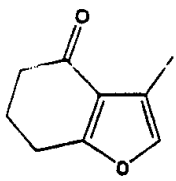
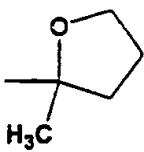
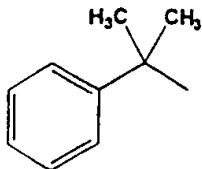
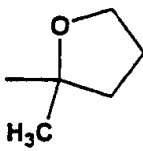
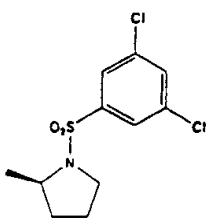
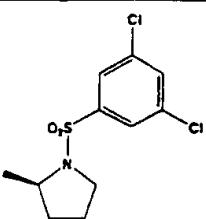
化合物#	R3	R1	ESMS m/z
5450			610.7 (M+H ⁺)
5451			589.3 (M+H ⁺)
6668			498.2 (M+H ⁺)
6669			468.1 (M+H ⁺)
6670			534.5 (M+H ⁺)
6671			484.4 (M+H ⁺)

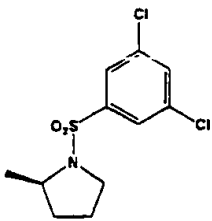
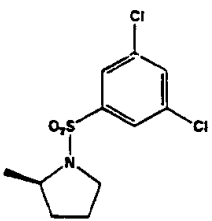
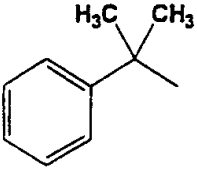
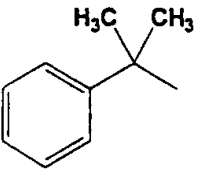
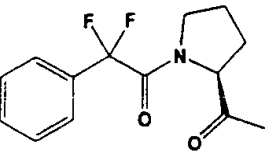
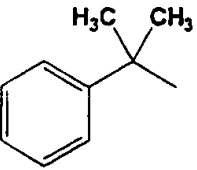
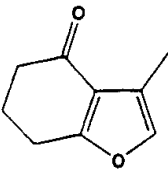
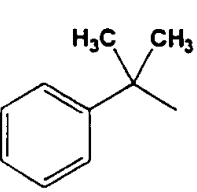
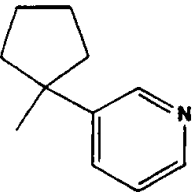
6697	oMePUPA-Pro		774.3 (M+H ⁺)
6714	oMePUPA-N-MeLeu		804.4 (M+H ⁺)
6715			670 (M+H ⁺)
6716			686.4 (M+H ⁺)
7171			505.2 (M+H ⁺)
7172			475.2 (M+H ⁺)

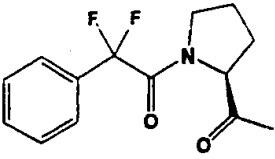
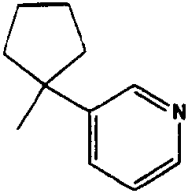
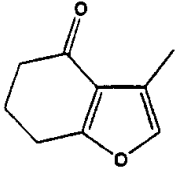
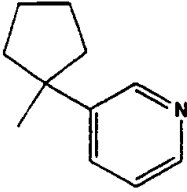
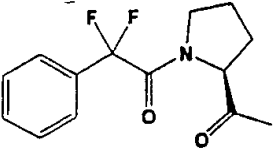
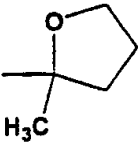
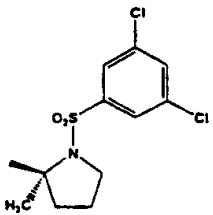
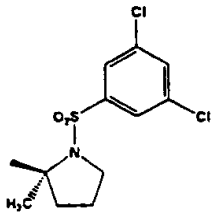
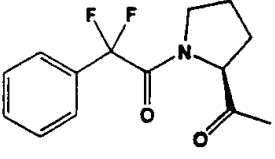
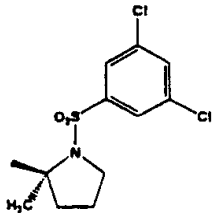
7175			541.3 (M+H ⁺)
7177			491.6 (M+H ⁺)
7514			678.3 (M+H ⁺)
7515			662.4 (M+H ⁺)
7516			692.3 (M+H ⁺)
7517			676.6 (M+H ⁺)

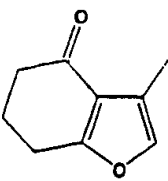
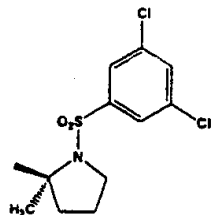
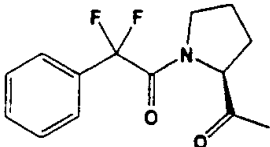
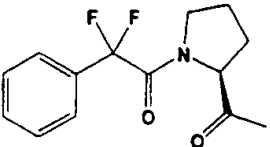
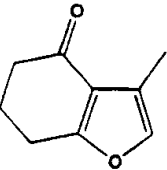
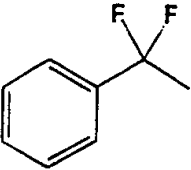
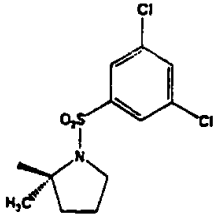
按照一般方法 B 制备的化合物包括：

BIO#	R3	R1	ESMS m/z
7855	oMePUPCH2		664.3 (M+H ⁺)
7856			560.2 (M+H ⁺)
7857			532.1 (M+H ⁺)
8066	CH3		440.0 (M+H ⁺)
8067	Bn		516.0 (M+H ⁺)
8122	oMePUPCH2		539.5 (M+H ⁺)

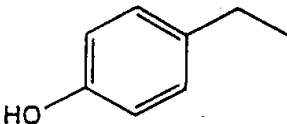
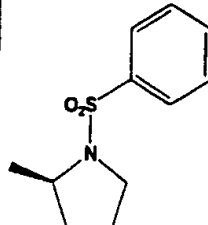
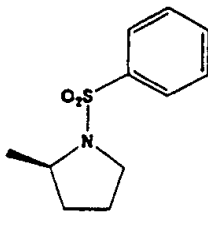
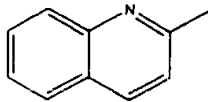
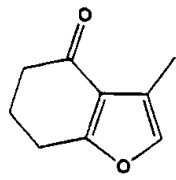
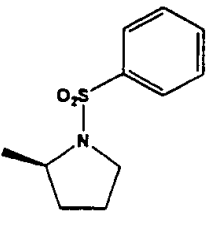
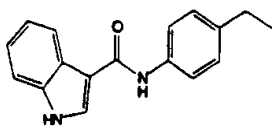
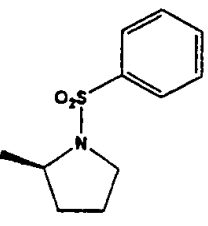
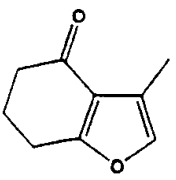
8123			435.4 (M+H ⁺)
8147			419.0 (M+H ⁺)
8208	oMePUPCH2	CH3	469.0 (M+H ⁺)
8209	oMePUPCH2	oMePUPCH2	693.1 (M+H ⁺)
8210		CH3	507.9 (M+H ⁺)
8211		oMePUPCH2	732.3 (M+H ⁺)

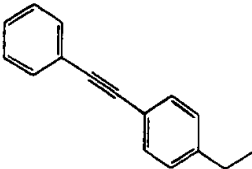
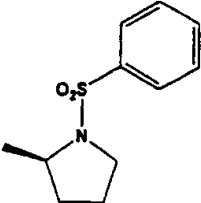
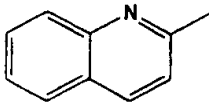
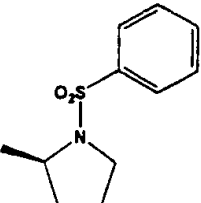
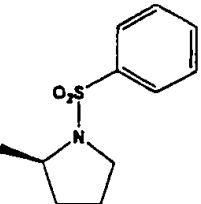
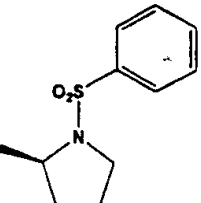
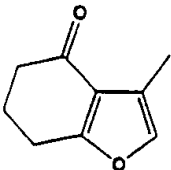
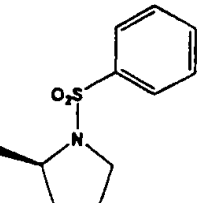
8212			771.1 (M+H ⁺)
8449	oMePUPCH2		573.0 (M+H ⁺)
8450	Bn		425.0 (M+H ⁺)
8451			557.9 (M+H ⁺)
8452			469.0 (M+H ⁺)
8453	oMePUPCH2		600.0 (M+H ⁺)

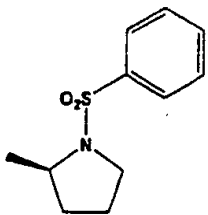
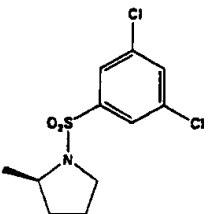
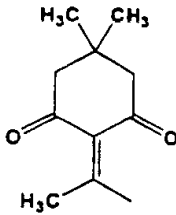
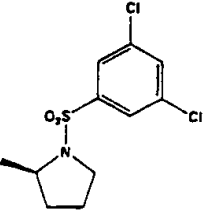
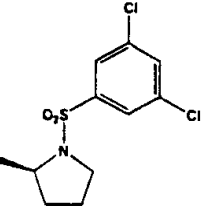
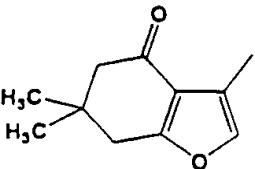
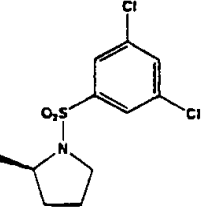
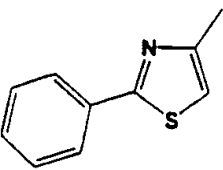
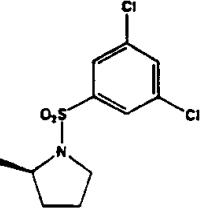
8455			585.0 (M+H ⁺)
8456			495.9 (M+H ⁺)
8457			546.0 (M+Na ⁺)
8458	oMePUPCH2		745.9 (M+H ⁺)
8459	Bn		597.9 (M+H ⁺)
8460			730.9 (M+H ⁺)

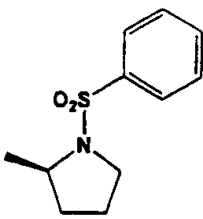
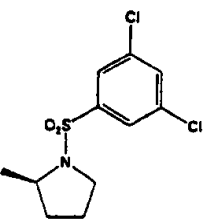
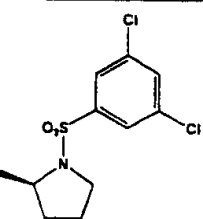
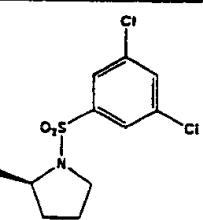
8461			641.8 (M+H ⁺)
8462	oMePUPCH2	oMePUPA-Leu	806.1 (M+H ⁺)
8463	Bn	oMePUPA-Leu	658.1 (M+H ⁺)
8464		oMePUPA-Leu	791.0 (M+H ⁺)
8465		CH3	454.0 (M+H ⁺)
8466		CH3	365.0 (M+H ⁺)
8519			633.8 (M+H ⁺)

按照一般方法 C 制备的化合物包括：

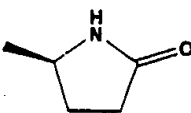
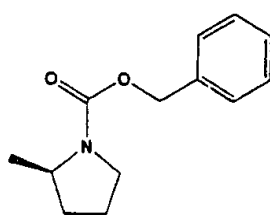
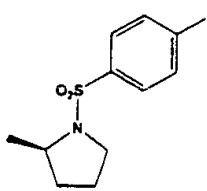
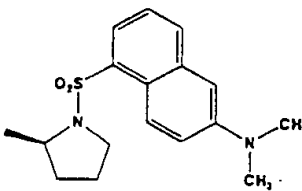
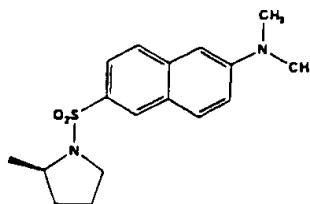
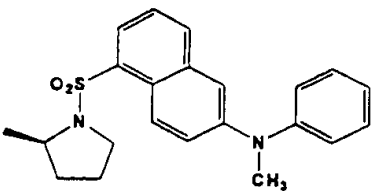
化合物 #	R3	R1	ESMS m/z
5801			518.0(M+H ⁺)
5803	oMePUPCH2		650.0 (M+H ⁺)
6655		CH3	344.2 (M+H ⁺)
7081			546.0 (M+H ⁺)
7111			659.7 (M+H ⁺)
7117		CH3	351.2 (M+H ⁺)

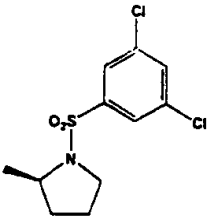
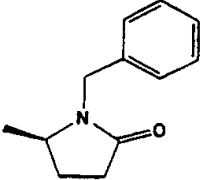
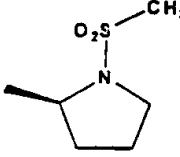
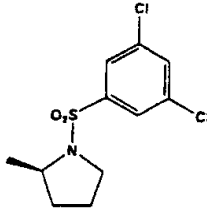
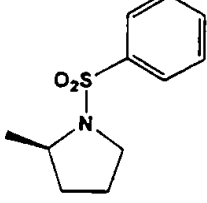
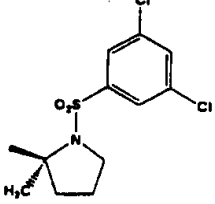
7119	oMePUPCH2	CH3	452.8 (M-H ⁺)
7147			602.2 (M+H ⁺)
7148			539.1 (M+H ⁺)
7150	2-Cl-Bn		642.1 (M+H ⁺)
7156	oMePUPCH2		740.2 (M+H ⁺)
7157			636.1 (M+H ⁺)

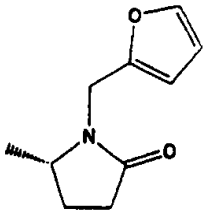
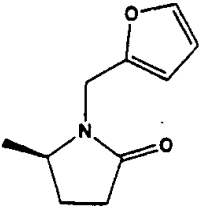
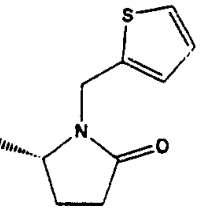
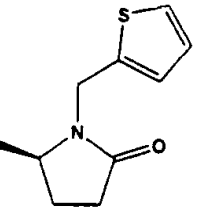
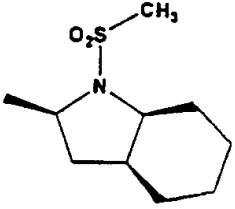
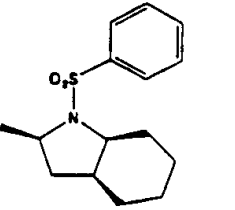
7158	CH3		516.2 (M+H ⁺)
7231	H		452.1 (M+H ⁺)
7233			616.1 (M+H ⁺)
7234	oMePUPA-Leu		831.1 (M+H ⁺)
7235			642.0 (M+H ⁺)
7236			639.0 (M+H ⁺)

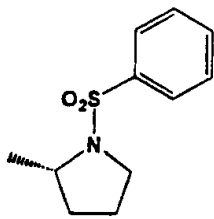
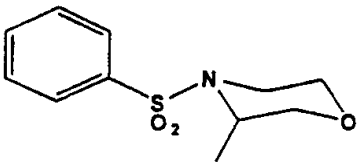
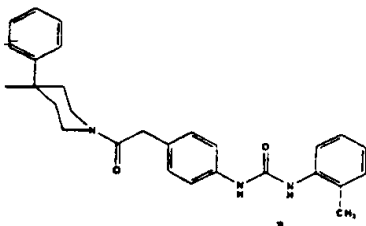
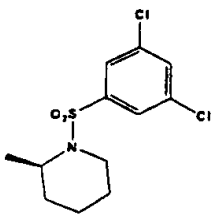
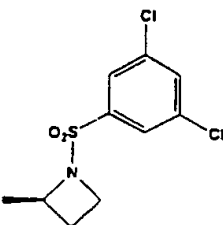
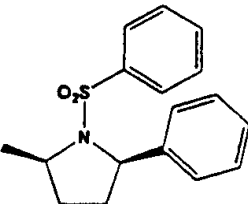
7241	oMePUPCH2		664.3 (M+H ⁺)
7255	PhCH2CO-Pro		667.1 (M+H ⁺)
7256	oMePUPA-Pro		815.1 (M+H ⁺)
7257	PhCH2CO-Leu		683.1 (M+H ⁺)

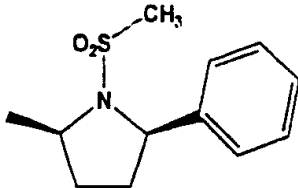
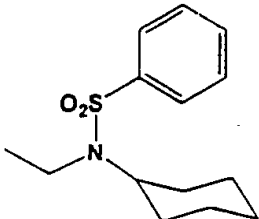
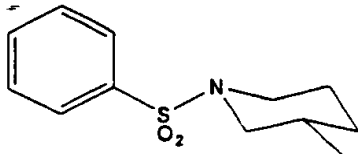
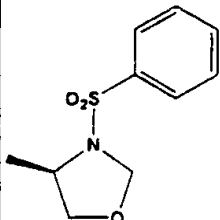
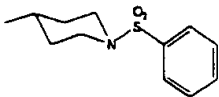
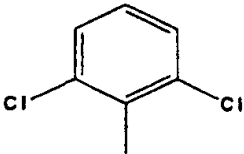
按照一般方法 D 制备的化合物包括：

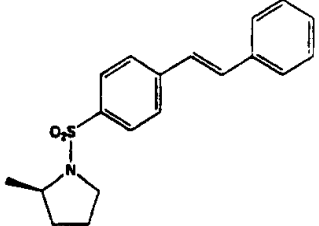
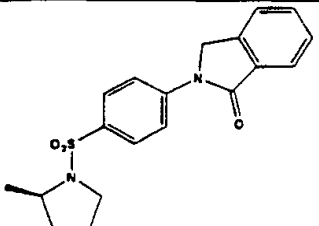
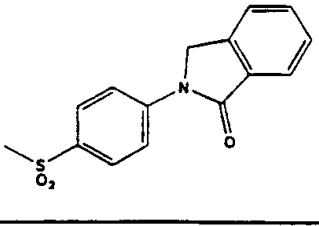
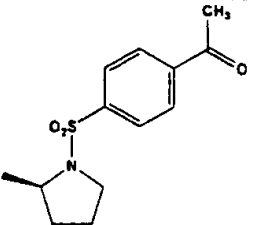
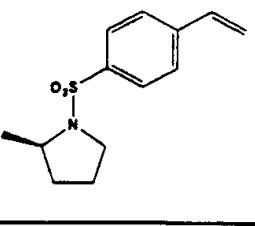
化合物 #	R1	ESMS m/z
5292		620.8 (M-H ⁺)
7080		743.9 (M+H ⁺)
7092		875.8 (M+H ⁺)
7093		843.8 (M+H ⁺)
7109		843.8 (M+H ⁺)
7116		905.7 (M+H ⁺)

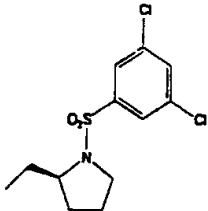
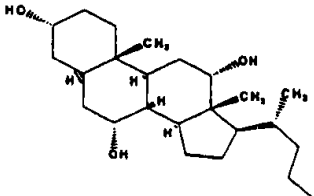
7181		833.1 (M+H ⁺)
7200		713.4 (M+H ⁺)
7328		685.0 (M-H ⁺)
7398		832.1 (M+H ⁺)
7662		750.1 (M+H ⁺)
8221		832.9 (M+H ⁺)

8290		703.1 (M+H ⁺)
8291		703.1 (M+H ⁺)
8294		720.1 (M+H ⁺)
8295		720.1 (M+H ⁺)
8308		741.1(M+H ⁺)
8309		803.1 (M+H ⁺)

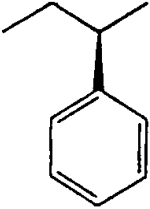
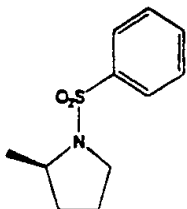
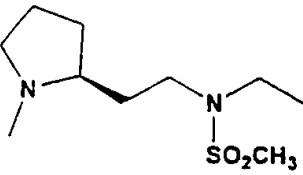
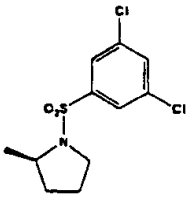
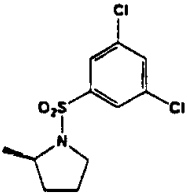
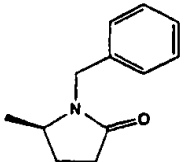
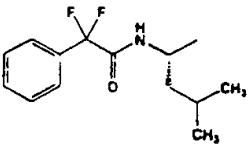
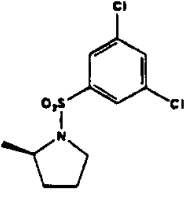
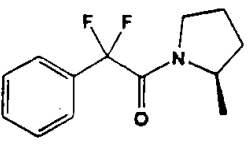
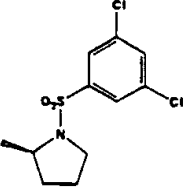
8341		750.0 (M+H ⁺)
8493		765.9 (M+H ⁺)
8528		966.1 (M+H ⁺)
8555		764.0 (M+H ⁺)
8571		735.2 (M+H ⁺)
8582		826.0 (M+H ⁺)

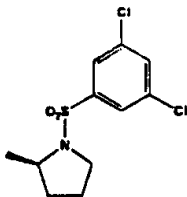
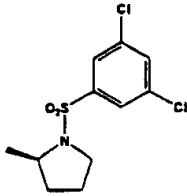
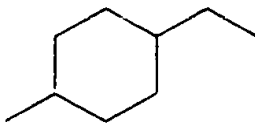
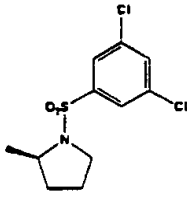
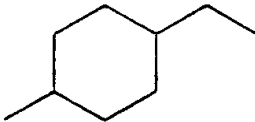
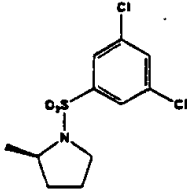
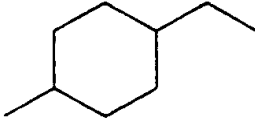
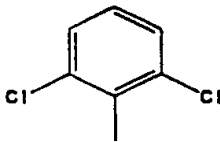
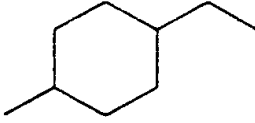
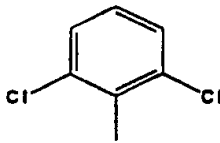
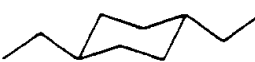
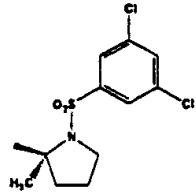
8583	 <chem>CS(=O)N1C[C@H](C)[C@H](C1)c2ccccc2</chem>	764.1 (M+H ⁺)
8586	 <chem>CCN(CC1CCCCC1)S(=O)(=O)c2ccccc2</chem>	791.1 (M+H ⁺)
8628	 <chem>N1CCCCC1S(=O)(=O)c2ccccc2</chem>	763.2 (M+H ⁺)
8642	 <chem>CS(=O)(=O)N1C[C@H](C)CO1</chem>	754.0 (M+H ⁺)
8674	 <chem>N1CCCCC1S(=O)(=O)c2ccccc2</chem>	764.1 (M+H ⁺)
8929	 <chem>Cc1cc(Cl)ccc1Cl</chem>	686.2 (M+H ⁺)

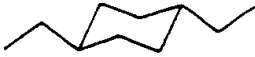
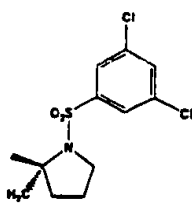
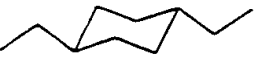
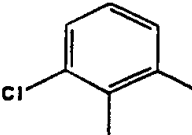
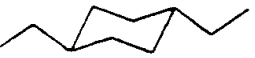
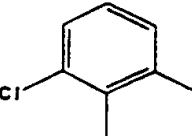
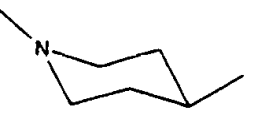
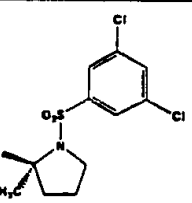
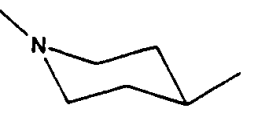
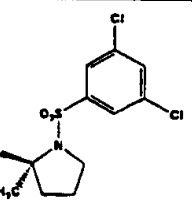
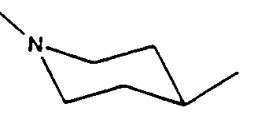
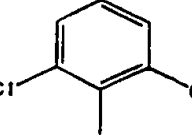
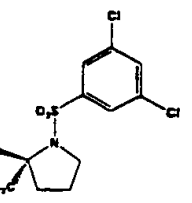
9120		852.2 (M+H ⁺)
9140	_CH3	554.2 (M+H ⁺)
9169		881.4 (M+H ⁺)
9170		783.3 (M+H ⁺)
9171		791.3 (M+H ⁺)
9182		775.5 (M+H ⁺)

9264		764.2 (M+H ⁺)
9437		903.3 (M+H ⁺)

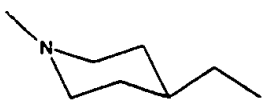
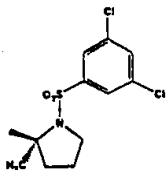
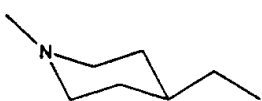
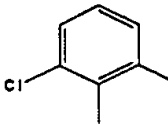
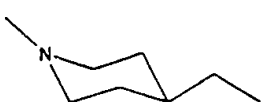
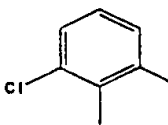
按照一般方法 E 制备的化合物包括：

化合物 #	R3	L	R1	ESMS m/z
5800	Ac-Leu-			824.7 (M+H ⁺)
7083	oMePUPCH2			850.5 (M+H ⁺)
7155	oMePUPCH2	-(CH2)3-		705.9 (M+H ⁺)
7168	PhCH2CO-N-Me-Leu	-(CH2)2-		565.2(M+H ⁺)
7528		-(CH2)2-		691.0 (M+H ⁺)
7530		-(CH2)2-		675.0 (M+H ⁺)

7552	oMePUPA- α -N-Me- ϵ -CBz-Lys-	-(CH ₂) ₂ -		968.1 (M+H ⁺)
7578	oMePUPA-N-Me-Gly	-(CH ₂) ₂ -		785.0 (M+Na ⁺)
9232	oMePUPCH ₂			770.2 (M-H ⁺)
9233	oMePUPA-Leu			883.6 (M-H ⁺)
9234	oMePUPCH ₂			625.1 (M+H ⁺)
9235	oMePUPA-Leu			738.2 (M+H ⁺)
9236	oMePUPCH ₂			786.2 (M+H ⁺)

9237	oMePUPA-Leu			897.4 (M-H ⁺)
9238	oMePUPCH2			639.1 (M+H ⁺)
9239	oMePUPA-Leu			750.1 (M-H ⁺)
9270	oMePUPCH2			742.1 (M-H ⁺)
9271	oMePUPA-Leu			855.4 (M-H ⁺)
9273	oMePUPA-Leu			710.1 (M+H ⁺)
9274	oMePUPCH2			758.1 (M+H ⁺)

5

9275	oMePUPA-Leu			869.2 (M+H ⁺)
9276	oMePUPCH2			611.0 (M+H ⁺)
9277	oMePUPA-Leu			724.1 (M+H ⁺)

10

其它具体实施方式

15

从上述说明书中，本领域任一技术人员都可以很容易地确定本发明基本特性，并且不偏离本发明构思和范围，可以对本发明进行各种改变和修饰使得它适应各种用法和疾病。因此，其它具体实施方式也在权利要求范围内。