(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105820160 B
(45)授权公告日 2019.02.12

(21)申请号 201610157969.9

(22)申请日 2004.11.05

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105820160 A

(43)申请公布日 2016.08.03

(30)优先权数据
60/517,535 2003.11.05 US
60/560,517 2004.04.08 US

(62)分案原申请数据
200480039802.8 2004.11.05

(73)专利权人 萨可德生物科学公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 沈旺 肯尼斯·巴尔
约翰·D·欧斯洛博 钟民

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
代理人 刘慧 杨青

(51)Int.Cl.
C07D 409/14(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 217/26(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
C07D 405/06(2006.01)
C07C 317/14(2006.01)
C07C 315/04(2006.01)
C07D 295/195(2006.01)
C07D 231/56(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
A61K 31/4725(2006.01)
A61K 31/472(2006.01)
A61K 31/195(2006.01)
A61K 31/40(2006.01)
A61K 31/452(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 5/14(2006.01)
A61P 7/06(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 7/00(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)
A61P 21/02(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)

(续)

(56)对比文件
CN 1295471 A,2001.05.16,

审查员 刘雪娇

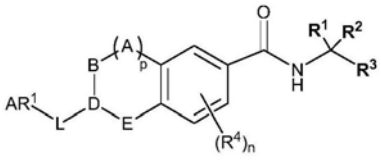
权利要求书3页 说明书95页

(54)发明名称

细胞粘着调节剂

(57)摘要

本发明涉及细胞粘着调节剂。具体地,本发明提供式(I)的化合物:及其可药用衍生物,其中R_1-R_4、n、p、A、B、D、E、L和AR^1如本文中总体描述的和在分类和子类中描述的,另外提供其药学组合物,及其用于治疗有细胞粘着分子的CD11/CD18家族(如,LFA-1)介导的疾病的使用方法。



(I)

CN 105820160 B

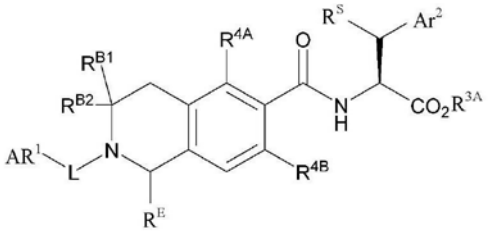
[转续页]

[接上页]

(51)Int.Cl. *A61P 11/06*(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

1.由以下结构表示的分离的化合物：



，

及其可药用盐；

其中R^{3A}是氢；

R^{4A}和R^{4B}是Cl；

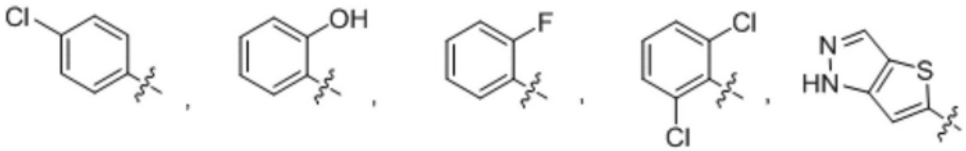
R^{B1}和R^{B2}是氢；

R^{E}是氢；

R^{S}是氢；

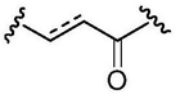
Ar^{2}为芳基或杂芳基部分；

AR^{1}是

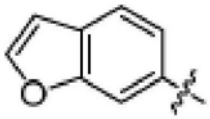


；

以及

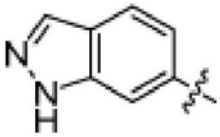
L是C＝O,$-CH_2-$,或。

2.权利要求1的化合物,其中AR^{1}是



。

3.权利要求1的化合物,其中AR^{1}是

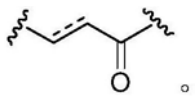


。

4.权利要求1的化合物,其中L为-C(＝O)。

5.权利要求1的化合物,其中L为$-CH_2-$。

6.权利要求1的化合物,其中L为具有以下结构的部分



。

7.药学组合物，其包括权利要求1-6中任一项的化合物和可药用载体或稀释剂。

8.权利要求7的药学组合物，其中化合物以有效调节胞内粘着分子和受体的白细胞整联蛋白家族之间的粘着的量存在。

9.权利要求7的药学组合物，其中化合物以有效拮抗与白细胞有关的CD11/CD18受体的量存在。

10.权利要求7的药学组合物，其中化合物以有效拮抗Mac-1和/或LFA-1的量存在。

11.权利要求1-6中任一项的化合物在制备用于治疗主体中由细胞粘着分子的CD11/CD18家族介导的免疫或炎性应答或病症的药物中的应用。

12.权利要求11的应用，其中细胞粘着分子的CD11/CD18家族为LFA-1。

13.权利要求1-6中任一项的化合物在制备用于治疗主体中的免疫或炎性应答或病症的药物中的应用。

14.权利要求13的应用，其中病症选自T细胞炎性应答；与炎症性肠病有关的应答；成人型呼吸窘迫综合征；皮炎；脑膜炎；脑炎；眼色素层炎；变应性状况；皮肤超敏反应；动脉粥样硬化；白细胞粘着缺陷；自身免疫疾病、系统性红斑狼疮、糖尿病、多发性硬化、Reynaud's综合症、自身免疫性甲状腺炎、实验性自身免疫性脑脊髓炎、舍格伦综合症、I型糖尿病、幼年型糖尿病；和由细胞因子和T淋巴细胞介导的迟发性过敏性有关的免疫应答；恶性贫血；涉及白细胞渗出的疾病；CNS炎性疾病、败血症或创伤继发的多器官损害综合症、自身免疫性溶血性贫血、重症肌无力、抗原-抗体复合物介导的疾病、和移植疾病。

15.权利要求14的应用，其中T细胞炎性应答是炎性皮肤病。

16.权利要求14的应用，其中T细胞炎性应答是银屑病。

17.权利要求14的应用，其中炎症性肠病是克罗恩氏病。

18.权利要求14的应用，其中炎症性肠病是溃疡性结肠炎。

19.权利要求14的应用，其中变应性状况是湿疹。

20.权利要求14的应用，其中变应性状况是哮喘。

21.权利要求14的应用，其中皮肤超敏反应是毒葛皮肤超敏反应。

22.权利要求14的应用，其中皮肤超敏反应是槲叶毒葛皮肤超敏反应。

23.权利要求14的应用，其中由细胞因子和T淋巴细胞介导的迟发性过敏性有关的免疫应答在肺结核中被发现。

24.权利要求14的应用，其中由细胞因子和T淋巴细胞介导的迟发性过敏性有关的免疫应答在结节病中被发现。

25.权利要求14的应用，其中由细胞因子和T淋巴细胞介导的迟发性过敏性有关的免疫应答在多肌炎中被发现。

26.权利要求14的应用，其中由细胞因子和T淋巴细胞介导的迟发性过敏性有关的免疫应答在肉芽肿病中被发现。

27.权利要求14的应用，其中由细胞因子和T淋巴细胞介导的迟发性过敏性有关的免疫应答在脉管炎中被发现。

28.权利要求14的应用，其中移植疾病是移植抗宿主病。

29.权利要求14的应用,其中移植疾病是宿主抗移植病。

细胞粘着调节剂

[0001] 本申请为国际申请PCT/US2004/036942于2006年7月4日进入中国国家阶段、申请号为200480039802.8、发明名称为“细胞粘着调节剂”的分案申请。

[0002] 优先权

[0003] 本申请要求2004年4月8日提交的美国临时申请60/560,517、和2003年11月5日提交的60/517,535的优先权,所述申请的全部内容被并入本文作为参考。

[0004] 技术领域和背景技术

[0005] 在过去十年间进行的研究帮助阐明了参加体内细胞间相互作用的分子事件,特别是涉及免疫系统中细胞的移动和活化的那些事件。一般参见Springer,T.Nature,1990,346,425-434。细胞表面蛋白质,特别是细胞粘着分子(“CAM”)和“白细胞整联蛋白(leukointegrins)”,包括LFA-1、MAC-1和gp150.95(分别称为CD18/CD11a、CD18/CD11b、和CD18/CD11c)已经相应地成为药物研发的主题,目的在于干预白细胞溢出到损害位置和白细胞移动到不同靶标的过程。例如,目前认为在作为炎性应答的强制组分的白细胞溢出之前,在白细胞上结构性表达整联蛋白的活化,随后是整联蛋白(如,LFA-1)和一种或几种不同的细胞间粘着分子(ICAM)之间紧密的配体/受体相互作用,细胞间粘着分子指定为在血管内皮细胞表面上和在其它白细胞上表达的ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3或ICAM-4。CAM与白细胞整联蛋白的相互作用是免疫系统发挥正常功能的关键步骤。认为免疫过程如抗原呈递、T细胞介导的细胞毒性和白细胞溢出都需要由与白细胞整联蛋白相互作用的ICAM介导的细胞粘着。一般参见Kishimoto,T.K.;Rothlein;R.R.Adv.Pharmacol.1994,25,117-138和Diamond,M.、Springer,T.,Current Biology,1994,4,506-532。

[0006] 明显地,由于CAM和白细胞整联蛋白的相互作用在免疫应答中的作用,期望调节这些特异性相互作用,以实现期望的治疗效果(如,在过度活化的免疫应答的情况中抑制相互作用)。重要地,已经证明对CAM和白细胞整联蛋白之间相互作用的拮抗作用可以通过针对任一组分的药物而实现。具体地,CAM诸如例如ICAM-1、或白细胞整联蛋白诸如例如LFA-1被针对这些分子中的任一种或两种的阻断而有效地抑制炎性应答。被CAM或白细胞整联蛋白的抗体抑制的炎症和免疫应答的体外模型包括抗原或促分裂原诱导的淋巴细胞增殖、淋巴细胞的同型聚集、T细胞介导的细胞溶解和抗原特异性诱导的耐受性。体外试验的相关性得到了使用针对ICAM-1或LFA-1的抗体的体内试验的支持。例如,针对LFA-1的抗体可以预防甲状腺移植排斥和延长小鼠中心脏异源移植的存活(Gorski,A.,Immunology Today,1994,15,251-255)。更有意义的是,针对ICAM-1的抗体已经表现出作为人类疾病如肾同种异体移植排斥和类风湿性关节炎中的抗炎药的体内效能(Rothlein,R.R.、Scharschmidt,L.,Adhesion Molecules;Wegner,C.D.,Ed.;1994,1-38,Cosimi,C.B.等人,J.Immunol.,1990,144,4604-4612和Kavanaugh,A.等人,Arthritis Rheum.1994,37,992-1004)和针对LFA-1的抗体已经在骨髓移植和防止肾异源移植的早期排斥中显示免疫抑制作用(Fischer,A.等人,Lancet,1989,2,1058-1060和Le Mauff,B.等人,Transplantation,1991,52,291-295)。

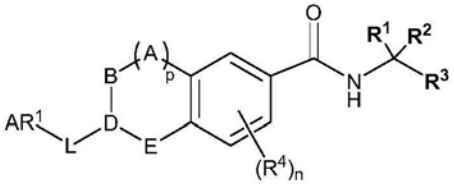
[0007] 如上所述,已经研究了抗LFA-1或抗ICAM-1抗体拮抗这种相互作用的应用。另外,已经研究了LFA-1或ICAM-1肽、片段或肽拮抗剂(参见例如美国专利5,149,780、5,288,854、

5,340,800、5,424,399、5,470,953、PCT公开WO 90/03400、WO90/13316、WO90/10652、WO91/19511、WO92/03473、WO94/11400、WO95/28170、JP4193895、EP314863、EP362526、EP362531)、和小分子拮抗剂。例如,在文献中已经描述了影响CAM和白细胞整联蛋白相互作用的几种小分子。发现从Trichilia rubra根中分离的天然产物在体外细胞结合试验中有抑制性(Musza,L.L.等人,Tetrahedron,1994,50,11369-11378)。发现一系列的分子(Boschelli,D.H.等人,J.Med.Chem.,1994,37,717和Boschelli,D.H.等人,J.Med.Chem.,1995,38,4597-4614)在逆转被动阿尔图斯反应中具有口服活性,逆转被动阿尔图斯反应是以嗜中性粒细胞聚集为特征的诱导型炎症模型(Chang,Y.H.等人,Eur.J.Pharmacol.,1992,69,155-164)。还发现另一系列的分子在大鼠的迟发型超敏反应中具有口服活性(Sanfilippo,P.J.等人,J.Med.Chem.,1995,38,1057-1059)。所有这些分子看来似乎是非特异性起作用,或者通过抑制ICAM-1以及其它蛋白质的转录,或者在分子内起作用通过未知的机制抑制白细胞整联蛋白活化,并且没有一个看起来直接拮抗CAM与白细胞整联蛋白的相互作用。

[0008] 显然,虽然已经研究了几类化合物用于治疗应用,仍需要开发能够调节CAM和白细胞整联蛋白之间的相互作用的新疗法。具体地,期望开发能够选择性地靶向(优选抑制)LFA-1和ICAM-1之间的相互作用的可用作免疫和/或炎性疾病的治疗剂的疗法。

发明内容

[0009] 如上所述,仍需要开发能够调节CAM和白细胞整联蛋白之间相互作用的新疗法。本发明提供通式(I)的新化合物,

[0010] 

(I)

[0011] 及其药学组合物,如通常描述的和在本文中再细分类的,该化合物可用作细胞粘着分子的CD11/CD18家族的调节剂。因此,这些化合物可用于例如治疗多种LFA-1相关性疾病,包括免疫和/或炎性疾病。

[0012] 在又一个方面,本发明提供治疗通过细胞粘着分子的CD11/CD18家族介导的任何疾病的方法,该方法包括对有需要的主体给药治疗有效量的本发明的化合物。

[0013] 定义

[0014] 如本文中使用的,术语“脂肪族的”包括饱和的和不饱和的直链(即,非支链的)或支链脂肪族烃,其任选被一个或多个官能团取代。如本领域技术人员理解的,“脂肪族的”在本文中意在包括但不限于烷基、烯基、炔基部分。因此,如本文中使用的,术语“烷基”包括直链和支链的烷基。类似的惯例适用于其它通用术语如“烯基”、“炔基”等等。另外,如本文中使用的,术语“烷基”、“烯基”、“炔基”等包括被取代的和未被取代的基团。在某些实施方案中,如本文中使用的,“低级烷基”用于表示具有约1-6个碳原子的那些烷基(被取代的、未被取代的、支链的或非支链的)。

[0015] 在某些实施方案中,用于本发明的烷基、烯基和炔基包含约1-20个脂肪族碳原子。在某些其它实施方案中,用于本发明的烷基、烯基和炔基包含约1-10个脂肪族碳原子。在其

它实施方案中，用于本发明的烷基、烯基和炔基包含约1-8个脂肪族碳原子。在其它实施方案中，用于本发明的烷基、烯基和炔基包含约1-6个脂肪族碳原子。在其它实施方案中，用于本发明的烷基、烯基和炔基包含约1-4个脂肪族碳原子。因此，示例性的脂肪族基团包括但不限于例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、叔戊基、正己基、仲己基部分等等，其另外可带有一个或多个取代基。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。代表性的炔基包括但不限于乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基等。

[0016] 如本文中使用的，术语“脂环族的”是指组合了脂肪族和环状化合物的性质的化合物，其包括但不限于单环的或多环的脂肪族烃和桥接的环烷基化合物，其任选被一个或多个官能团取代。如本领域技术人员理解的，“脂环族的”在本文中意在包括但不限于环烷基、环烯基、和环炔基部分，其任选被一个或多个官能团取代。因此，示例性的脂环基包括但不限于例如环丙基、-CH_2-环丙基、环丁基、-CH_2-环丁基、环戊基、-CH_2-环戊基、环己基、-CH_2-环己基、环己烯基乙基、环己烷基乙基、降冰片基部分等，其另外可带有一个或多个取代基。

[0017] 如本文中使用的，术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的饱和的(即，O-烷基)或不饱和的(即，O-烯基和O-炔基)基团。在某些实施方案中，烷基包含约1-20个脂肪族碳原子。在某些其它实施方案中，烷基包含约1-10个脂肪族碳原子。在其它实施方案中，用于本发明的烷基包含约1-8个脂肪族碳原子。在其它实施方案中，烷基包含约1-6个脂肪族碳原子。在其它实施方案中，烷基包含约1-4个脂肪族碳原子。烷氧基的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、新戊氧基、正己氧基等。

[0018] 如本文中使用的，术语“硫基烷基”是指通过硫原子与母体分子部分连接的饱和(即，S-烷基)或不饱和(即，S-烯基和S-炔基)基团。在某些实施方案中，烷基包含约1-20个脂肪族碳原子。在某些其它实施方案中，烷基包含约1-10个脂肪族碳原子。在其它实施方案中，用于本发明的烷基包含约1-8个脂肪族碳原子。在其它实施方案中，烷基包含约1-6个脂肪族碳原子。在其它实施方案中，烷基包含约1-4个脂肪族碳原子。硫基烷基的例子包括但不限于甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、异丙基硫基、正丁基硫基等。

[0019] 术语“烷基氨基”是指具有结构-NHR’的基团，其中R’为本文正定义的烷基。术语“氨基烷基”是指具有结构NH_2R'-的基团，其中R’为本文正定义的烷基。在某些实施方案中，烷基包含约1-20个脂肪族碳原子。在某些其它实施方案中，烷基包含约1-10个脂肪族碳原子。在其它实施方案中，用于本发明的烷基包含约1-8个脂肪族碳原子。在其它实施方案中，烷基包含约1-6个脂肪族碳原子。在其它实施方案中，烷基包含约1-4个脂肪族碳原子。烷基氨基的例子包括但不限于甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基等。

[0020] 本发明的化合物的上述脂肪族的(和其它)部分的取代基的某些例子包括但不限于脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳香族的、杂芳香族的、芳基、杂芳基、烷基芳基、杂烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基杂芳基、烷氧基、芳氧基、杂烷氧基、杂芳氧基、烷基硫基、芳基硫基、杂烷基硫基、杂芳基硫基、F、Cl、Br、I、-OH、-NO_2、-CN、-CF_3、-CH_2CF_3、-$CHCl_2$、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2NH_2、-$CH_2SO_2CH_3$、-C(O)R_x、-$CO_2(R_x)$、-CON$(R_x)_2$、-OC(O)R_x、-OCO_2R_x、-OCON$(R_x)_2$、-N$(R_x)_2$、-S$(O)_2R_x$、-NR_x(CO)R_x，其中R_x在每次出现时独立地包括但不限于脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基或杂

烷基杂芳基，其中如上所述和如本文中所述的脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、烷基芳基、或烷基杂芳基取代基中的任一个可为被取代的或未被取代的、支链或非支链的、饱和或不饱和的，并且其中如上所述和如本文中所述的芳基或杂芳基取代基中的任一个可为被取代的或未被取代的。通常可应用的取代基的另外的例子由本文中所述的实施例中所示的具体实施方案说明。

[0021] 通常，如本文中使用的，术语“芳香族部分”是指稳定的单环或多环的、优选具有3-14个碳原子的不饱和部分，其每个可为被取代的或未被取代的。在某些实施方案中，术语“芳香族部分”是指在每个环原子具有垂直于环平面的p-轨道并且满足其中环中π电子数目为(4n+2)(其中n为整数)的休克尔规则的平面环。不满足这些芳香性标准中的一个或全部的单环或多环、不饱和部分在本文中定义为是“非芳香族的”，并且包括在术语“脂环族”中。

[0022] 通常，如本文中使用的，术语“杂芳香族部分”是指优选具有3-14个碳原子的单环或多环的不饱和部分，其各自可为被取代的或未被取代的，并且在环内(即，代替环碳原子)包括至少一个选自O、S和N的杂原子。在某些实施方案中，术语“杂芳香族部分”是指这样的平面环，其包括至少一个杂原子、在每个环原子具有垂直于环平面的p-轨道、并且满足其中环的π电子数目为(4n+2)(其中n为整数)的休克尔规则。

[0023] 还应该理解，如本文中定义的，芳香族部分和杂芳香族部分可通过烷基或杂烷基部分连接，因此也包括-(烷基)芳香族部分、-(杂烷基)芳香族部分、-(杂烷基)杂芳香族部分、-(杂烷基)杂芳香族部分。因此，如本文中使用的，短语“芳香族或杂芳香族部分”和“芳香族的、杂芳香族的、-(烷基)芳香族的、-(杂烷基)芳香族的、-(杂烷基)杂芳香族的、和-(杂烷基)杂芳香族的”是可互换的。取代基包括但不限于导致形成稳定化合物的前述提及的取代基中的任一种，即，用于脂肪族部分所述的取代基、或用于本文公开的其它部分的取代基。

[0024] 如本文中使用的，术语“芳基”与本领域中该术语的普通含义没有明显区别，是指包括至少一个芳香环的不饱和环状部分。在某些实施方案中，“芳基”是指具有一个或两个芳香环的单环或双环碳环系统，其包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、茚基等。

[0025] 如本文中使用的，术语“杂芳基”与本领域中该术语的普通含义没有明显区别，是指具有五到十个环原子的环状芳香族基团，其中一个环原子选自S、O和N；零个、一个或两个环原子为独立地选自S、O和N的另外的杂原子，并且其余的环原子为碳，该基团经由任何环原子与分子的其余部分连接，诸如例如，吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、等等。

[0026] 应该理解，芳基和杂芳基(包括双环芳基)可为未被取代的或被取代的，其中取代包括用包括但不限于以下部分中的任一个或多个独立地替换其上面的一个或多个氢原子：脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳香族的、杂芳香族的、芳基、杂芳基、烷基芳基、杂烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基杂芳基、烷氧基、芳氧基、杂烷氧基、杂芳氧基、烷基硫基、芳基硫基、杂烷基硫基、杂芳基硫基、F、Cl、Br、I、-OH、$-NO_2$、-CN、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CHCl_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2SO_2CH_3$、$-C(O)R_x$、$-CO_2(R_x)$、$-CON(R_x)_2$、$-CO(O)R_x$、$-OCO_2R_x$、$-OCON(R_x)_2$、$-N(R_x)_2$、$-S(O)R_x$、$-S(O)_2R_x$、$-NR_x(CO)R_x$，其中R_x在每次出现时独立地包括但不限于脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳香族的、杂芳香族的、芳基、杂芳基、烷基芳

基、烷基杂芳基、杂烷基芳基、或杂烷基杂芳基，其中如上所述和本文中所述的任何脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、烷基芳基、或烷基杂芳基的取代基可为被取代的或未被取代的、支链或非支链的、饱和或不饱和的，并且其中如上所述和本文中所述的任何芳香族的、杂芳香族的、芳基、杂芳基、-(烷基)芳基或-(烷基)杂芳基取代基可为被取代的或未被取代的。另外，应该理解，任何两个相邻的基团一起可以表示4、5、6、或7元的被取代的或未被取代的脂环族部分或杂环部分。通常可应用的取代基的另外的例子由本文中所述的实施例中所示的具体实施方案说明。

[0027] 如本文中使用的，术语“环烷基”具体地是指具有三到七个，优选三到十个碳原子的基团。适合的环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等，如在脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分或杂环部分的情况中，其可任选地被取代基取代，取代基包括但不限于：脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳香族的、杂芳香族的、芳基、杂芳基、烷基芳基、杂烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基杂芳基、烷氧基、芳氧基、杂烷氧基、杂芳氧基、烷基硫基、芳基硫基、杂烷基硫基、杂芳基硫基、F、C1、Br、I、-OH、$-NO_2$、-CN、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CHC1_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2SO_2CH_3$、$-C(O)R_x$、$-CO_2(R_x)$、$-CON(R_x)_2$、$-CO(O)R_x$、$-OCO_2R_x$、$-OCON(R_x)_2$、$-N(R_x)_2$、$-S(O)_2R_x$、$-NR_x(CO)R_x$，其中R_x在每次出现时独立地包括但不限于脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳香族的、杂芳香族的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基或杂烷基杂芳基，其中如上所述和如本文中所述的脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、烷基芳基、或烷基杂芳基取代基中的任一个可为被取代的或未被取代的、支链或非支链的、饱和或不饱和的，并且其中如上所述和如本文中所述的芳基或杂芳基取代基中的任一个可为被取代的或未被取代的。通常可应用的取代基的另外的例子由本文中所述的实施例中所示的具体实施方案说明。

[0028] 如本文中使用的，术语“杂脂肪族”是指其中主链中的一个或多个碳原子已经被杂原子代替的脂肪族部分。因此，杂脂肪族基团是指包含一个或多个代替碳原子的氧、硫、氮、磷或硅原子的脂肪族链。杂脂肪族部分可为直链或支链的、饱和或不饱和的。在某些实施方案中，杂脂肪族部分通过将其上的一个或多个氢原子独立地替换为包括但不限于以下取代基中的一个或多个部分而被取代：脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳香族的、杂芳香族的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、烷氧基、芳氧基、杂烷氧基、杂芳氧基、烷基硫基、芳基硫基、杂烷基硫基、杂芳基硫基、F、C1、Br、I、-OH、$-NO_2$、-CN、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CHC1_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2SO_2CH_3$、$-C(O)R_x$、$-CO_2(R_x)$、$-CON(R_x)_2$、$-CO(O)R_x$、$-OCO_2R_x$、$-OCON(R_x)_2$、$-N(R_x)_2$、$-S(O)_2R_x$、$-NR_x(CO)R_x$，其中R_x在每次出现时独立地包括但不限于脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳香族的、杂芳香族的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基或杂烷基杂芳基，其中如上所述和如本文中所述的脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、烷基芳基、或烷基杂芳基取代基中的任一个可为被取代的或未被取代的、支链或非支链的、饱和或不饱和的，并且其中如上所述和如本文中所述的芳基或杂芳基取代基中的任一个可为被取代的或未被取代的。通常可应用的取代基的另外的例子由本文中所述的实施例中所示的具体实施方案说明。

[0029] 如本文中使用的，术语“杂环烷基”、“杂环”或“杂环的”是指组合了杂脂肪族化合物和环状化合物的性质的化合物，其包括但不限于具有5-16个原子的饱和的和不饱和单环或多环的环系统，其中至少一个环原子为选自O、S和N的杂原子(其中氮和硫杂原子可任选

被氧化)，其中环系统任选被一个或多个如本文中定义的官能团取代。在某些实施方案中，术语“杂环烷基”、“杂环”或“杂环的”是指其中至少一个环原子为选自O、S和N(其中氮和硫杂原子可任选被氧化)的杂原子的非芳香族的5、6或7元环或多环基团，其包括但不限于双或三环基团，包括具有一到三个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的稠合六元环，其中(i)每个5元环具有0到2个双键，每个6元环具有0到2个双键，和每个7元环具有0到3个双键，(ii)氮和硫杂原子可任选被氧化，(iii)氮杂原子可任选被季铵化，和(iv)任何上述杂环的环可被稠合到芳基或杂芳基环。代表性的杂环包括但不限于各种杂环，如呋喃基、硫代呋喃基(thiofuranyl)、吡喃基、吡咯基、噻吩基、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、二噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、三唑基、噻三唑基、噁三唑基、噻二唑基、噁二唑基、吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、二噻唑基、二噻唑烷基、四氢呋喃基、和它们的苯并稠和类衍生物。在某些实施方案中，使用了“被取代的杂环、或杂环烷基或杂环”基，如本文中使用的，其是指如上定义的杂环、或杂环烷基或杂环基团，这些基团上的一个、两个或三个氢原子被包括但不限于以下的取代基取代：脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳香族的、杂芳香族的、芳基、杂芳基、烷基芳基、杂烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基杂芳基、烷氧基、芳氧基、杂烷氧基、杂芳氧基、烷基硫基、芳基硫基、杂烷基硫基、杂芳基硫基、F、Cl、Br、I、-OH、$-NO_2$、-CN、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CHCl_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2SO_2CH_3$、$-C(O)R_x$、$-CO_2(R_x)$、$-CON(R_x)_2$、$-CO(O)R_x$、$-OCO_2R_x$、$-OCON(R_x)_2$、$-N(R_x)_2$、$-S(O)_2R_x$、$-NR_x(CO)R_x$，其中R_x在每次出现时独立地包括但不限于脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳香族的、杂芳香族的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基，杂烷基芳基或杂烷基杂芳基，其中如上所述和如本文中所述的脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、烷基芳基、或烷基杂芳基取代基中的任一个可为被取代的或未被取代的、支链或非支链的、饱和或不饱和的，并且其中如上所述和如本文中所述的芳香族的、杂芳香族的、芳基或杂芳基的取代基中的任一个可为被取代的或未被取代的。通常可应用的取代基的另外的例子由本文中所述的实施例中所示的具体实施方案说明。

[0030] 另外，应该理解，如上所述和本文中所述的任何脂环族部分或杂环部分可包括与其稠合的芳基或杂芳基部分。通常可应用的取代基的另外的例子由本文中所述的实施例中所示的具体实施方案说明。

[0031] 如本文中使用的，术语“卤代”和“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的原子。

[0032] 术语“卤代烷基”表示具有与其相连的一个、两个、或三个卤素原子的如上定义的烷基，其通过基团如氯代甲基、溴代乙基、三氟甲基等举例说明。

[0033] 如本文中使用的，术语“氨基”是指伯胺($-NH_2$)、仲胺($-NHR_x$)、叔胺($-NR_xR_y$)或季胺($-N^+R_xR_yR_z$)，其中R_x、R_y和R_z独立地是如本文中定义的脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳香族部分或杂芳香族部分。氨基的例子包括但不限于甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、二乙基氨基羰基、甲基乙基氨基、异丙基氨基、哌啶子基、三甲基氨基、和丙基氨基。

[0034] 如本文中使用的，术语“酰基”是指通式-C(=O)R的基团，其中R为如本文中定义的脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳香族部分、或杂芳香族部分。

[0035] 如本文中使用的，术语“磺酰胺基”是指通式-$SO_2NR_xR_y$的基团，其中R_x和R_y独立地为氢、或为本文中定义的脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳香族部分、杂芳香族部分、或酰基部分。

[0036] 如本文中使用的，术语“苯甲酰胺基”是指通式$PhNR_x$-的基团，其中R_x为氢或为本文中定义的脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳香族部分、杂芳香族部分、或酰基部分。

[0037] 如本文中使用的，术语“C_{1-6}亚烷基”是指只包括碳和氢原子、具有一到六个碳原子、在基团的两端都有游离价“-”的被取代的或未被取代的、直链或支链的饱和二价基。

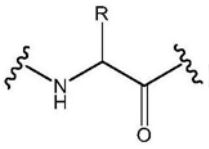
[0038] 如本文中使用的，术语“C_{2-6}亚烯基”是指只包括碳和氢原子、具有二到六个碳原子、在基团两端都有游离价“-”的被取代的或未被取代的、直链或支链的不饱和二价基，其中不饱和度只以双键形式存在，并且其中双键可以存在于链的第一个碳与分子的其余部分之间。

[0039] 如本文中使用的，术语“脂肪族的”、“杂脂肪族的”、“烷基”、“烯基”、“炔基”、“杂烷基”、“杂烯基”、“杂炔基”等包括被取代的和未被取代的、饱和的和不饱和的、直链和支链的基团。类似地，术语“脂环族的”、“杂环的”、“杂环烷基”、“杂环”等包括被取代的和未被取代的、饱和的和不饱和的基团。另外，术语“环烷基”、“环烯基”、“环炔基”、“杂环烷基”、“杂环烯基”、“杂环炔基”、“芳香族的”、“杂芳香族的”、“芳基”、“杂芳基”等包括被取代的和未被取代的基团。

[0040] 本文中使用的术语“保护基”，是指具体的官能团如，O、S、或N被临时封闭，使得可以在多官能化合物的另一个活性部位选择性地进行反应。在优选实施方案中，保护基以良好收率选择性地反应，得到对于计划中的反应是稳定的被保护的底物；保护基必须通过容易得到的、优选无毒的、不进攻其它官能团的试剂以良好的收率选择性地除去；保护基形成容易分离的衍生物(更优选不产生新的立体中心)；保护基具有最少的另外的官能度，以避免另外的反应位置。如本文中详述的，可使用氧、硫、氮和碳保护基。例如，如本文中详述的，在某些实施方案中，使用某些示例性的氧保护基。这些氧保护基包括但不限于甲基醚、被取代的甲基醚(如，MOM(甲氧基甲基醚)、MTM(甲基硫基甲基醚)、BOM(苄基氧基甲基醚)、PMBM或MPM(对甲氧基苄基氧基甲基醚)，仅举几个例子)；被取代的乙基醚、被取代的苄基醚、甲硅烷基醚(如，TMS(三甲基甲硅烷基醚)、TES(三乙基甲硅烷基醚)、TIPS(三异丙基甲硅烷基醚)、TBDMS(叔丁基二甲基甲硅烷基醚)、三苄基甲硅烷基醚、TBDPS(叔丁基二苯基甲硅烷基醚)，仅举几个例子)；酯(如，甲酸酯、乙酸酯、苯甲酸酯(Bz)、三氟乙酸酯、二氯乙酸酯，仅举几个例子)、碳酸酯、环状缩醛和缩酮。在某些其它示例性实施方案中，使用氮保护基。这些氮保护基包括但不限于氨基甲酸酯(包括氨基甲酸甲酯、乙酯和被取代的氨基甲酸乙酯(如，Troc)，仅举几个例子)；酰胺、环状酰亚胺衍生物、N-烷基和N-芳基胺、亚胺衍生物、和烯胺衍生物，仅举几个例子。某些其它示例性保护基在本文中详述，然而，应该理解，本发明不打算受限于这些保护基；相反地，使用上述的和本发明中使用的标准可以容易地确定多种另外的等价的保护基。另外，多种保护基在“Protective Groups in Organic Synthesis”第三版，Greene，T.W.和Wuts，P.G.，Eds.，John Wiley&Sons，New York:1999中描述，其全部内容被并入本文作为参考。

[0041] 如本文中使用的、术语“天然的氨基酸”是指在天然存在的蛋白质中发现的任一种

常见的、天然存在的L-氨基酸：甘氨酸(Gly)、丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、赖氨酸(Lys)、精氨酸(Arg)、组氨酸(His)、脯氨酸(Pro)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、苯基丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、色氨酸(Trp)、门冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)、天门冬酰胺(Asn)、谷氨酰胺(Gln)、半胱氨酸(Cys)和蛋氨酸(Met)。

[0042] 如本文中使用的，术语“非天然的氨基酸”是指不是天然氨基酸的所有的氨基酸。这包括例如α-、β-、D-、L-氨基酸残基、和通式的化合物，其中侧链R不同于天然存在的氨基酸的侧链。

[0043] 一般地说，如本文中使用的，术语“氨基酸”包括天然的氨基酸和非天然的氨基酸。

[0044] 如本文中使用的，术语“生物电子等排体(bioisostere)”泛指具有相似的分子形状和/或体积的两种或多种化合物或部分。在某些实施方案中，生物电子等排体具有近似相同的电子分布。在某些其它实施方案中，生物电子等排体表现出相似的生物学特性。在优选实施方案中，生物电子等排体具有相似的分子形状和体积；具有近似相同的电子分布；并且表现出相似的生物学特性。

[0045] 如本文中使用的，在应用于本发明的化合物时，术语“分离的”是指这种化合物为(i)从与它们本质上相关或在它们被生产时的至少某些组分分离的和/或(ii)通过人手工生产、制备、或制造的。

[0046] 如本文中使用的，术语“可药用的衍生物”表示这种化合物的任何可药用盐、酯、或这种酯的盐，或任何其它加合物或衍生物，它们在对患者给药时能够提供(直接或间接地)本文中别处所述的化合物或其代谢物或残基。因此，可药用衍生物尤其包括前体药物。前体药物为化合物的衍生物，其通常具有显著降低的药理学活性，其包含另外的敏感部分用于在体内被除去以得到作为药理学活性物质的母体分子。前体药物的例子为酯，其在体内裂解，得到感兴趣的化合物。多种化合物的前体药物、用于将母体化合物衍生化以产生前体药物的材料和方法是已知的，并且可适合于本发明。以下本文更详细地讨论某些示例性的药学组合物和可药用衍生物。

[0047] 如本文中使用的，术语“可药用盐”是指那些盐在合理的医学判断范围内适合于接触人类和低等动物的组织而没有过度的毒性、刺激、变态反应等，并且具有合理的益处/风险比。胺、羧酸、和其它类型的化合物的可药用盐为本领域技术人员公知的。例如S.M.Berge等人，在J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)中详细描述了可药用盐，所述文献被并入本文作为参考。盐可以在本发明化合物的最后分离和纯化过程中原地制备，或单独地通过将游离碱或游离酸官能团与适合的试剂反应制备，如以下一般描述的。例如，可将游离碱官能团与适合的酸反应。另外，在本发明的化合物带有酸性部分时，其适合的可药用盐可包括金属盐如碱金属盐，如钠盐或钾盐；碱土金属盐如钙盐或镁盐。可药用的、无毒的酸加成盐的例子为氨基与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、和高氯酸形成的盐，或与有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的盐，或通过本领域中使用的其它方法如离子交换形成的盐。其它可药用盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油

磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、乳二糖酸盐(lactobionate)、乳酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐、等等。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁、等等。另外，在适合时，可药用盐包括无毒的铵盐、季铵、和使用平衡离子如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低价烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的胺阳离子。

[0048] 如本文中使用的，术语“可药用酯”是指在体内水解的酯，并包括在人体内容易破坏以得到母体化合物或其盐的那些。适合的酯基包括例如衍生自可药用脂肪族羧酸的那些，特别是烷酸、烯酸、环烷酸和烷二酸，其中每个烷基或烯基部分有利地具有不超过6个碳原子。具体的酯的例子包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯、和乙基琥珀酸酯。

[0049] 如本文中使用的，术语“可药用的前体药物”是指本发明的化合物的那些前药，其在合理的医学判断范围内适合用于接触人类和低等动物的组织而不引起过度的毒性、刺激、变态反应等，具有合理的益处/危险比，和对于它们预定用途为有效的，以及在可能时的本发明的化合物的两性离子形式。术语“前体药物”是指在体内例如通过在血液中水解迅速转化为上式所示母体化合物的化合物。全面的讨论在T.Higuchi和V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,Vol.14of the A.C.S.Symposium Series中和在Edward B.Roche,ed.,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association和Pergamon Press,1987中提供，两者都被并入本文作为参考。

[0050] 如本文中使用的，术语“LFA-1介导的疾病”一般是指由牵涉淋巴细胞上的LFA-1受体的细胞粘着相互作用引起的病理状态。这种疾病的例子包括但不限于T细胞炎性应答如炎性皮肤病，包括银屑病；与炎症性肠病有关的应答(如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)；成人型呼吸窘迫综合征；皮炎；脑膜炎；脑炎；眼色素层炎；变应性状况如湿疹和哮喘；和涉及T细胞的浸润和慢性炎性应答的其它状况；皮肤超敏反应(包括毒葛和槲叶毒葛)；动脉粥样硬化；白细胞粘着缺陷；自身免疫疾病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、糖尿病、多发性硬化、Reynaud’s综合症、自身免疫性甲状腺炎、实验性自身免疫性脑脊髓炎、舍格伦综合症、I型糖尿病、幼年型糖尿病；和典型地在肺结核、结节病、多肌炎、肉芽肿病和脉管炎中发现的由细胞因子和T淋巴细胞介导的迟发性过敏性有关的免疫应答；恶性贫血；涉及白细胞渗出的疾病；CNS炎性疾病、败血症或创伤继发的多器官损害综合症、自身免疫性溶血性贫血、重症肌无力(myethamia gravis)、抗原-抗体复合物介导的疾病、和所有类型的移植，包括移植抗宿主病或宿主抗移植病。

[0051] 如本文中使用的，术语“LFA-1拮抗剂”泛指本文中所述的本发明的化合物，其起到作为CD11a和/或CD18与ICAM-1、ICAM-2或ICAM-3相互作用的竞争性抑制剂的作用。

[0052] 如本文中使用的，术语“治疗”一般是指本发明的化合物可用于人类或动物，至少用于疾病的初步诊断。本发明的化合物将延迟或减缓疾病的进展，从而延长个体的寿命。

[0053] 如本文中使用的，术语“预防”一般是指本发明的化合物可用于对患者给药，所述患者在给药时还没有被诊断为可能患有该疾病但是通常预计将发展成该疾病或处于该疾病的日益增加的危险中。在某些实施方案中，本发明的化合物减缓病征的发展，延迟疾病的

发作、或完全预防个体发展成该疾病。

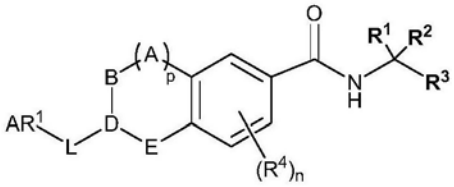
[0054] 如本文中使用的，术语“生物样品”包括但不限于细胞培养物或其提取物；得自动物(如，哺乳动物)的活体解剖材料或其提取物；和血液、唾液、尿、粪便、精液、眼泪、或其它体液，或其提取物。例如，术语“生物样品”是指得自任何生物机体的或由其排泄或分泌的任何固体或流体的样品，生物机体包括单细胞微生物(如细菌和酵母菌)和多细胞机体(如植物和动物，如脊椎动物或哺乳动物，特别是健康的或表面上看似健康的人类主体、或受被诊断或研究的状况或疾病影响的人类患者)。生物样品可为任何形式，包括固体材料如组织、细胞、细胞团粒、细胞提取物、细胞匀浆、或细胞级分；或活体解剖或生物流体。生物流体可得自任何位置(如血液、唾液(或包含口颊细胞的漱口液)、眼泪、血浆、血清、尿、胆汁、脑脊液、羊水、腹膜液、和胸膜液、或得自其中的细胞、含水或玻璃体液、或任何的身体分泌液)、渗出液、分泌物(如得自脓肿或任何其它感染或炎症位置的流体)、或得自关节(如正常关节或受疾病如类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风或脓毒性关节炎影响的关节)的流体。生物样品可得自任何器官或组织(包括活体解剖或尸体解剖样本)或可以包括细胞(初级细胞或培养细胞)或已经适合于任何、组织或器官的培养基。生物样品也可包括组织切片如用于组织学目的所取得的冷冻切片。生物样品还包括通过细胞或组织匀浆的部分或完全分级产生的生物分子的混合物，包括蛋白质、脂类、碳水化合物和核酸。虽然优选样品取自人类主体，但是生物样品可得自任何动物、植物、细菌、病毒、酵母等。如本文中使用的，术语动物是指处于任何一个发育阶段的人类以及非人类的动物，包括例如哺乳动物、鸟、爬行动物、两栖动物、鱼、蠕虫和单细胞。细胞培养物和活体组织样品被认为是许多动物。在某些示例性实施方案中，非人类动物为哺乳动物(如，啮齿动物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、猫、羊、牛、灵长类动物、或猪)。动物可为转基因动物或人类克隆。如果期望，生物样品可经过初步加工，包括初步的分离技术。

[0055] 本发明某些优选实施方案的详述

[0056] 本发明提供调节胞内粘着分子(如，ICAM-1、-2和-3)与受体的白细胞整联蛋白家族之间的相互作用的化合物。在某些实施方案中，本发明的化合物为拮抗剂，并且可用于治疗CD11/CD18介导的疾病。在特别感兴趣的某些实施方案中，本发明的化合物可用于治疗Mac-1和LFA-1介导的疾病。在其它实施方案中，化合物可用于治疗LFA-1介导的疾病，如炎性疾病和自身免疫疾病，仅举几个例子。

[0057] 1)本发明化合物的一般说明

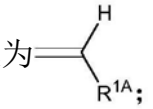
[0058] 本发明的化合物包括如以下进一步定义的通式(I)的化合物：

[0059] 

(I)

[0060] 及其可药用衍生物；

[0061] 其中R^1和R^2各自独立地为氢、氨基酸侧链、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳香族部分或杂芳香族部分，或

[0062] 者其中R^1和R^2一起为脂环族部分或杂环部分，或者一起为；

[0063] 其中R^{1A}为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳香族部分、或杂芳香族部分；

[0064] R^3为-C(=O)OR^{3A}、-C(=O)H、-CH_2OR^{3A}、-CH_2O-C(=O)-烷基、-C(=O)NH(R^{3A})或-CH_2X^0，其中R^{3A}在每次出现时独立地为氢、保护基、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳香族部分、或杂芳香族部分，或者R^{3A}与R^1或R^2一起形成杂环部分，其中X^0为选自F、Cl、Br或I的卤素；

[0065] R^4在每次出现时独立地为氢、卤素、-CN、-NO_2、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳香族部分、或杂芳香族部分，或者为-GR^{G1}，其中G为-O-、-S-、-NR^{G2}-、-CO-、-SO-、-SO_2-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、-NR^{G2}C(=O)-或-SO_2NR^{G2}-，R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳香族部分、或杂芳香族部分；

[0066] n为0-3的整数；

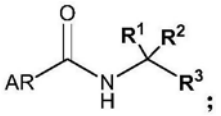
[0067] AR^1为芳香族部分、杂芳香族部分、脂环族部分、或杂环部分；

[0068] A、B、D和E在化合价允许的情况下通过单键或双键连接；其中A、B、D和E在每次出现时独立地为C=O、CR^iR^{ii}、NR^i、CR^i、N、O、S、S(=O)或SO_2；其中R^i在每次出现时独立地为氢、卤素、-CN、-NO_2脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳香族部分、或杂芳香族部分，或者为-GR^{G1}，其中G为-O-、-S-、-NR^{G2}-、-CO-、-SO-、-SO_2-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、-NR^{G2}C(=O)-或-SO_2NR^{G2}-，R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳香族部分、或杂芳香族部分，或者R^i的任何两个相邻的情况一起表示脂环族部分、杂环的、芳香族部分或杂芳香族部分；

[0069] p为0-4的整数；和

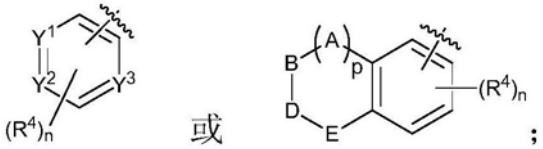
[0070] L为不存在或为V-W-X-Y-Z，其中V、W、X、Y和Z在每次出现时独立地为不存在、C=O、NR^{L1}、-O-、-C(R^{L1})=、=C(R^{L1})-、-C(R^{L1})(R^{L2})、C(=N-O-R^{L1})、C(=N-R^{L1})、-N=、S(O)$_{0-2}$；被取代的或未被取代的C_{1-6}亚烷基或C_{2-6}亚烯基链，其中最多两个不相邻的亚甲基单元独立地任选被-C(=O)-、-CO_2-、-C(=O)C(=O)-、-C(=O)NR^{L3}-、-OC(=O)-、-OC(=O)NR^{L3}-、-$NR^{L3}NR^{L4}$-、-$NR^{L3}NR^{L4}$C(=O)-、-NR^{L3}C(=O)-、-$NR^{L3}CO_2$-、-NR^{L3}C(=O)NR^{L4}-、-S(=O)-、-SO_2-、-$NR^{L3}SO_2$-、-SO_2NR^{L3}-、-$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$-、-O-、-S-、或-NR^{L3}-代替；其中R^{L3}和R^{L4}在每次出现时独立地为氢、烷基、杂烷基、芳香族部分、杂芳香族部分、或酰基；或者脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳香族部分、或杂芳香族部分；并且R^{L1}和R^{L2}在每次出现时独立地为氢、羟基、被保护的羟基、氨基、被保护的氨基、硫基、被保护的硫基、卤素、氰基、异氰酸酯、羧基、羧基烷基、甲酰基、甲酰氧基、叠氮基、硝基、脲基、硫脲基、氰硫基、烷氧基、芳氧基、巯基、磺酰胺基、苯甲酰胺基、甲苯磺酰基，或脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳香族部分、或杂芳香族部分，或者其中一次或多次出现的R^{L1}和R^{L2}一起、或与V、W、X、Y或Z之一一起形成脂环族部分或杂环部分或形成芳香族部分或杂芳香族部分。

[0071] 在另一个方面，本发明提供式(II)的化合物：

[0072] 

(II)

[0073] 其中AR具有以下的一个结构：

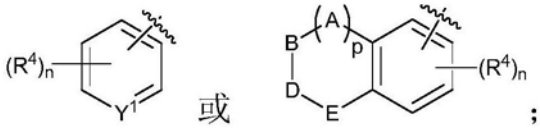
[0074] 

[0075] 及其可药用衍生物；

[0076] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、A、B、D、E、n、p通常为如上所述的和在本文中类别和子类中所述的定义；和

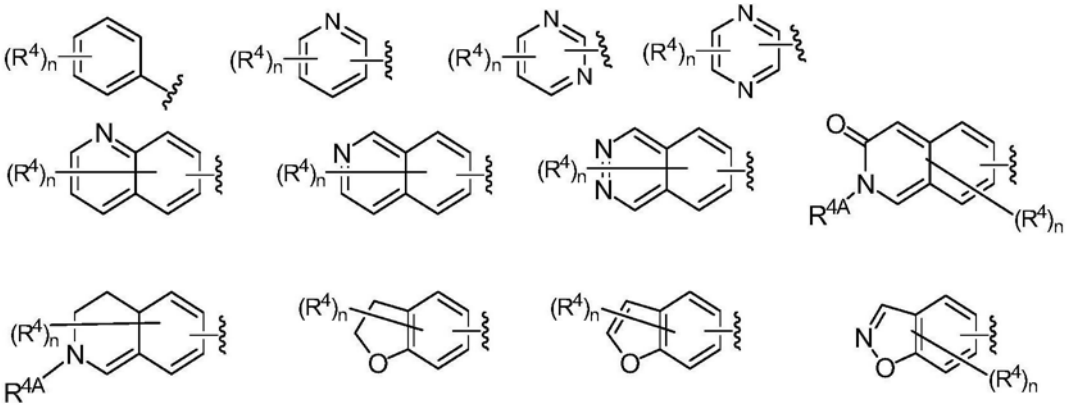
[0077] Y^1、Y^2和Y^3各自独立地为CR^4或N；

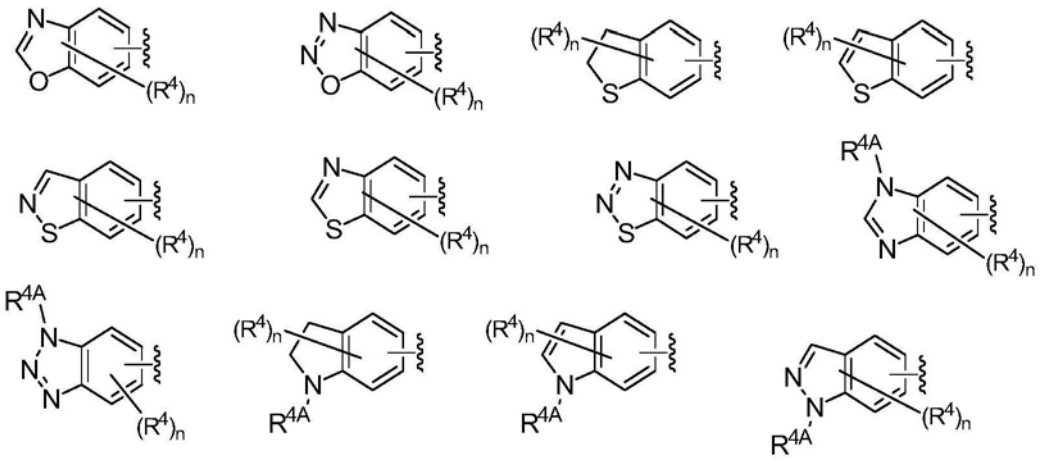
[0078] 条件是，在AR为以下结构时

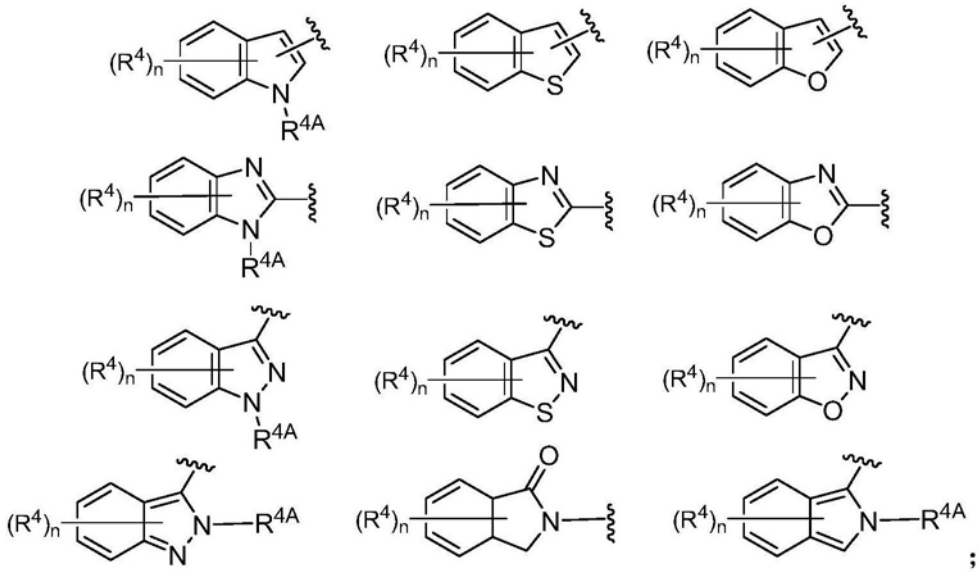
[0079] 

[0080] 则R^4不是碳环、芳基、杂芳基或杂环，并且A、B、D和E不包括碳环部分、芳基、杂芳基或杂环部分。

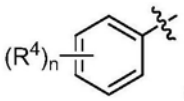
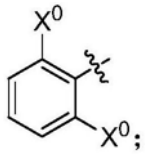
[0081] 在某些实施方案中，对于式(II)的化合物，AR表示具有以下结构之一的部分：



[0082] 

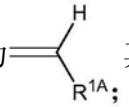
[0083] 

[0084] 其中每次出现的n为0-6的整数;R^4在每次出现时独立地为氢、卤素、CN、异氰酸酯、NO_2、-P(=O)$(YR^{P5})_2$、烷基、环烷基、杂烷基、杂环部分,或为$-GR^{G1}$,其中G为-O-、-S-、$-NR^{G2}$-、-CO-、-SO-、$-SO_2$-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、$-NR^{G2}$C(=O)-或$-SO_2NR^{G2}$-,且R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环部分。Y在每次出现时独立地为键或O;R^{P5}在每次出现时独立地为烷基、杂烷基、芳基或杂芳基,或者当Y为O时,R^{P5}也可为氢,和R^{4A}在每次出现时独立地为氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环部分或氮保护基;其中R^4和R^{4A}的任何两次相邻的出现一起可形成环烷基、杂环的、芳基或杂芳基。在某些示例性的实施方案中,AR具有以下结构:

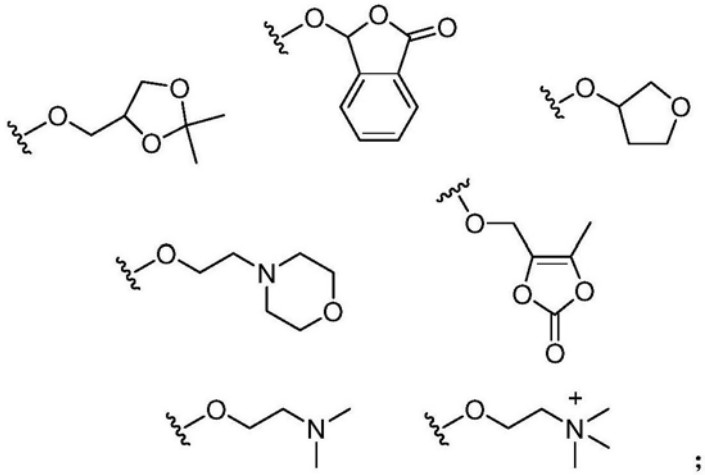
[0085] 。在其它示例性实施方案中,AR具有如下结构:其中X_0在每次出现时独立地为选自F、Cl、Br和I的卤素。在某些实施方案中,X^0在每次出现时为Cl。

[0086] 每个前述类别的许多重要的子类值得单独提及,这些子类包括前述类别的子类,其中:

[0087] i)R^1和R^2各自独立地为氢、氨基酸侧链、$-(CH_2)_mOH$、$-(CH_2)_m$芳基、$-(CH_2)_m$杂芳基(其中m为0-6)、$-CH(R^{1A})(OR^{1B})$、$-CH(R^{1A})(NHR^{1B})$、U-T-Q、或任选被U-T-Q取代的烷基、环烷基、杂烷基或杂环部分,其中U为不存在、-O-、$-S(O)_{0-2}$-、$-SO_2N(R^{1A})$-、$-N(R^{1A})$-、$-N(R^{1A})C(=O)$-、$-N(R^{1A})C(=O)-O$-、$-N(R^{1A})C(=O)-N(R^{1B})$-、$-N(R^{1A})-SO_2$-、-C(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、-C(=O)$-N(R^{1A})$-、-O-C(=O)$-N(R^{1A})$-、-C(=N-R^{1E})-、-C(=N-R^{1E})-O-、-C(=N-R^{1E})$-N(R^{1A})$-、-O-C(=N-R^{1E})$-N(R^{1A})$-、$-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})$-、$-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-O$-、$N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-N(R^{1B})$-、-P(=O)$(OR^{1A})-O$-、或-P(=O)$(R^{1A})-O$-;其中T为不存在、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基或杂烷基杂芳基部分,和其中Q为氢、卤素、氰基、异氰酸酯、$-OR^{1B}$、$-SR^{1B}$;$-N(R^{1B})_2$、$-NHC(=O)OR^{1B}$、$-NHC(=O)N(R^{1B})_2$、$-NHC(=O)R^{1B}$、$-NHSO_2R^{1B}$、$-NHSO_2N(R^{1B})_2$、$-NHSO_2NHC(=O)OR^{1B}$、$-NHC(=O)NHSO_2R^{1B}$、$-C(=O)NHC(=O)OR^{1B}$、$-C(=O)NHC(=O)R^{1B}$、$-C(=O)NHC(=O)N(R^{1B})_2$、$-C(=O)NHSO_2R^{1B}$、$-C(=O)NHSO_2N(R^{1B})_2$、$-C(=S)N(R^{1B})_2$、$-SO_2R^{1B}$、$-SO_2$-

O-R^{1B}、-SO_2-N(R^{1B})$_2$、-SO_2-NHC(=O)OR^{1B}、-SO_2-NHC(=O)-N(R^{1B})$_2$、-SO_2-NHC(=O)R^{1B}、-O-C(=O)N(R^{1B})$_2$、-O-C(=O)R^{1B}、-O-C(=O)NHC(=O)R^{1B}、-O-C(=O)NH-SO_2R^{1B}、-O-SO_2R^{1B}、或烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基或杂芳基部分，或者其中R^1和R^2一起为环烷基杂环部分，或者一起为 其中R^{1A}和R^{1B}在每次出现时独立地为氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基或杂芳基部分、-COR^{1C}、或-$CONR^{1C}R^{1D}$；其中R^{1C}和R^{1D}在每次出现时独立地为氢、羟基、或烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基或杂芳基部分；和R^{1E}为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分、-CN、-OR^{1C}、-N$R^{1C}R^{1D}$或-SO_2R^{1C}；

[0088] ii)R^3为羧基、被保护的羧基或其前体药物，其中R^3为C(=O)R^{3A}，其中R^{3A}为羟基、烷氧基、环烷氧基、芳烷氧基、芳环烷氧基、芳氧基、烷基羰基氧基烷基氧基、烷氧基羰基氧基烷基氧基、烷氧基羰基烷基氧基、环烷基羰基氧基烷基氧基、环烷氧基羰基氧基烷基氧基、环烷氧基羰基烷基氧基、芳基羰基氧基烷基氧基、芳基氧羰基氧基烷基氧基、芳基羰基氧基烷基氧基、烷氧基烷基羰基氧基烷基氧基、或以下结构之一：

[0089] ；

[0090] iii)R^3为-C(=O)OR^{3A}、-C(=O)H、-CH_2OR^{3A}、-CH_2O-C(=O)-烷基、-C(=O)NH(R^{3A})、或-CH_2X^0；其中R^{3A}在每次出现时独立地为氢、保护基、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分，或R^{3A}与R^1或R^2一起形成杂环部分；其中X^0为选自F、Cl、Br或I的卤素；

[0091] iv)R^3为-C(=O)OR^{3A}；其中R^{3A}为氢、保护基、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分，或者R^{3A}与R^1或R^2一起形成杂环部分；

[0092] v)R^3为-C(=O)OR^{3A}；其中R^{3A}为C_{1-5}烷基；

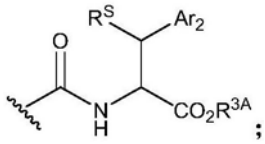
[0093] vi)R^3为-C(=O)OR^{3A}；其中R^{3A}为C_{1-3}烷基；

[0094] vii)R^3为-C(=O)OR^{3A}；其中R^{3A}为乙基；

[0095] viii)R^3为-C(=O)OR^{3A}；其中R^{3A}为苄基；

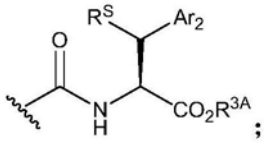
[0096] ix)R^3为CO_2H；

[0097] x)R^3为-C(=O)OR^{3A}，其中R^{3A}如上述子集ii)-ix)中任何一个定义的，-C(=O)NH(R^1)(R^2)R^3为具有以下结构的部分：

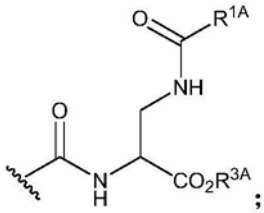
[0098] 

[0099] 其中Ar_2为环烷基、杂环的、芳基或杂芳基部分；和R^S为氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基，或为$-G^0R^{G1}$，其中G^0为-O-、-S-或$-NR^{G2}-$，R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族部分、杂环的、芳香族部分、或杂芳香族部分；

[0100] xi)其中-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH(R^S)Ar_2具有以下立体化学的上述子集x)的化合物：

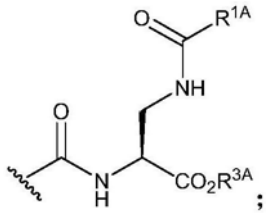
[0101] 

[0102] xii)R^3为-C(=O)OR^{3A}，其中R^{3A}为如上述的子集ii)-ix)中任何一个定义的，和-C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3为具有以下结构的部分：

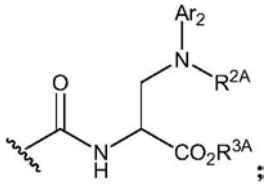
[0103] 

[0104] 其中R^{1A}为Ar_2、$-OR^{1B}$、$-SR^{1B}$或$-NR^{1B}R^{1C}$；或烷基或杂烷基部分；Ar_2为环烷基、杂环的、芳基或杂芳基部分；其中R^{1B}和R^{1C}独立地为氢、烷基、杂烷基、环烷基、杂环的、芳基、杂芳基，或者R^{1B}和R^{1C}与它们连接的氮原子一起形成杂环部分或杂芳基部分；

[0105] xiii)其中-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2NHC(=O)R^{1A}具有以下立体化学的上述子集xii)的化合物：

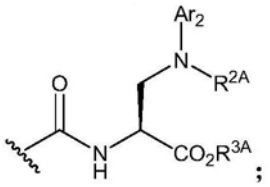
[0106] 

[0107] xiv)R^3为-C(=O)OR^{3A}，其中R^{3A}为如上述的子集ii)-ix)中任何一个定义的，和-C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3为具有以下结构的部分：

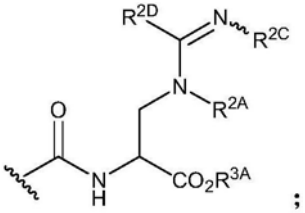
[0108] 

[0109] 其中Ar_2为环烷基、杂环的、芳基或杂芳基部分；R^{2A}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、-C(=O)R^{2B}或$-SO_2R^{2B}$，其中R^{2B}为烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、芳基或杂芳基；或R^{2A}与Ar_2上的取代基一起形成被取代的或未被取代的杂环部分或杂芳基部分；

[0110] xv)其中-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})Ar_2具有以下立体化学的上述子集xiv)的化合物：

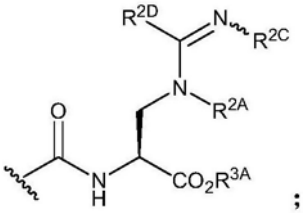
[0111] 

[0112] xvi)R^3为-C(=O)OR^{3A},其中R^{3A}为如上述的子集ii)-ix)中任何一个定义的,和-C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3为具有以下结构的部分:

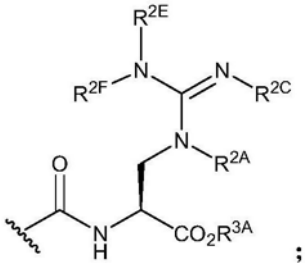
[0113] 

[0114] 其中R^{2A}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、芳基、杂芳基、-C(=O)R^{2B}或-SO_2R^{2B},其中R^{2B}为烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、芳基或杂芳基;或R^{2A}与R^{2C}或R^{2D}一起形成被取代的或未被取代的杂环部分或杂芳基部分;R^{2C}为氢、CN、-C=NMe、=NO_2、=NC(=O)NH_2、=NS(O)$_2$R、=NS(O)$_2$NRR′、-SO_2R^{2G},或脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂脂环族的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分;其中R和R′各自独立地为氢或甲基,R^{2G}为低级烷基;R^{2D}为Ar_2、氢、卤素、CN、NO_2、脂肪族的、杂脂肪族的、烷基芳基或烷基杂芳基部分,或者为-GR^{G1},其中G为-O-、-S-、-NR^{G2}-、-CO-、-SO-、-SO_2-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、-NR^{G2}C(=O)-或-SO_2NR^{G2}-,R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂脂环族的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分;

[0115] xvii)其中-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})C(=NR^{2C})R^{2D}具有以下立体化学的上述子集xvi)的化合物:

[0116] 

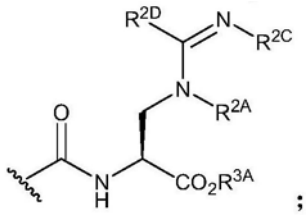
[0117] xviii)其中-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})C(=NR^{2C})R^{2D}具有以下结构的上述子集xvii)的化合物:

[0118] 

[0119] 其中R^{2E}和R^{2F}各自独立地为氢、或脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂脂环族的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分,或者R^{2E}和R^{2F}一起形成被取代的或未被取代的杂环部分或杂芳基部分;

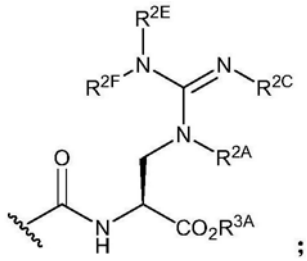
[0120] xix)其中-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})C(=NR^{2C})R^{2D}具有以下结构的上述子集

xvii)的化合物：

[0121] 

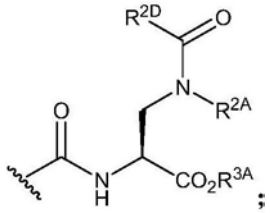
[0122] 其中R^{2C}为氢、CN、-C＝NMe、＝NO_2、＝NC(＝O)NH_2、＝NS(O)$_2$R、或＝NS(O)$_2$NRR′；其中R和R′各自独立地为氢或甲基；

[0123] xx)其中-C(＝O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})C(＝NR^{2C})R^{2D}具有以下结构的上述子集xvii)的化合物：

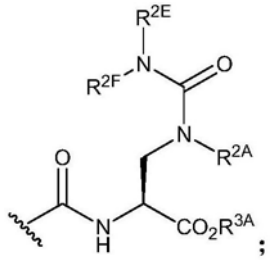
[0124] 

[0125] 其中R^{2C}为氢、CN、-C＝NMe、＝NO_2、＝NC(＝O)NH_2、＝NS(O)$_2$R、或＝NS(O)$_2$NRR′；其中R和R′各自独立地为氢或甲基；

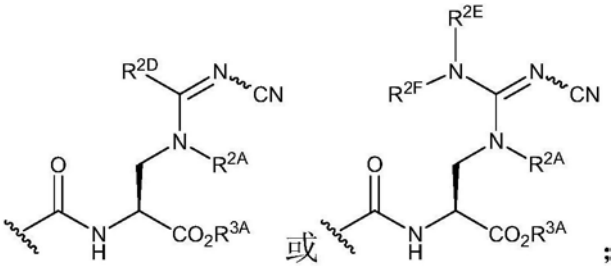
[0126] xxi)其中-C(＝O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})C(＝NR^{2C})R^{2D}具有以下结构的上述子集xvii)的化合物：

[0127] 

[0128] xxii)其中-C(＝O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})C(＝NR^{2C})R^{2D}具有以下结构的上述子集xvii)的化合物：

[0129] 

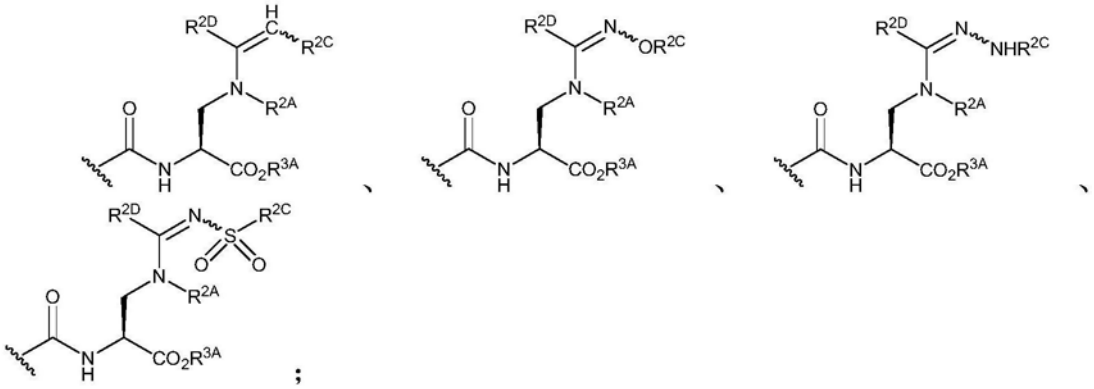
[0130] xxiii)其中-C(＝O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})C(＝NR^{2C})R^{2D}具有以下结构的上述子集xvii)和xviii)的化合物：

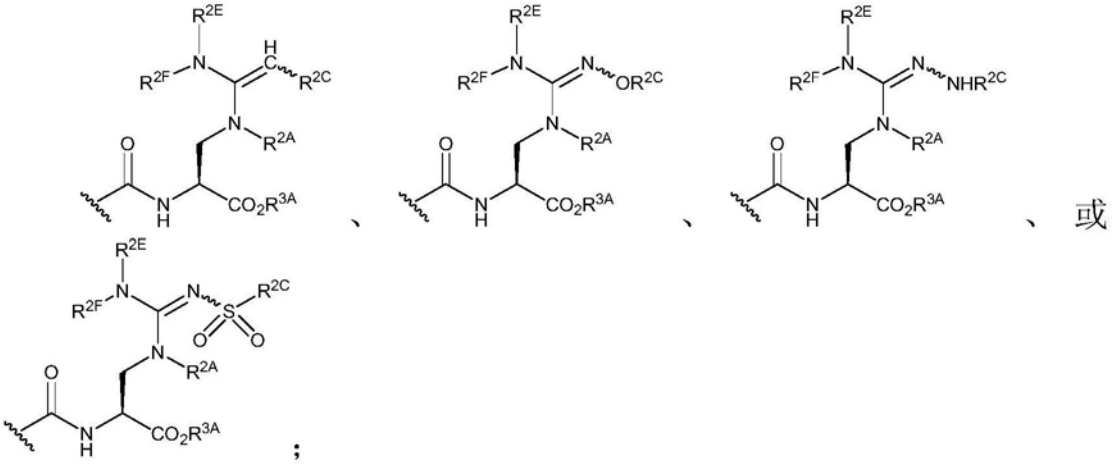
[0131] 

[0132] 或其生物电子等排体；

[0133] 其中R^{2A}、R^{2D}、R^{2E}和R^{2F}如在上述xvi)和xviii)中定义的；

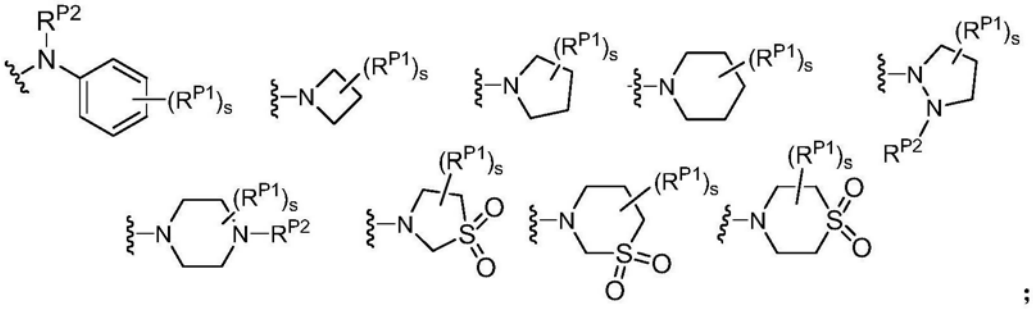
[0134] xxiv)其中生物电子等排体具有以下结构之一的子集xxiii)的化合物：

[0135] 

[0136] 

[0137] 其中R^{2C}为低级烷基；

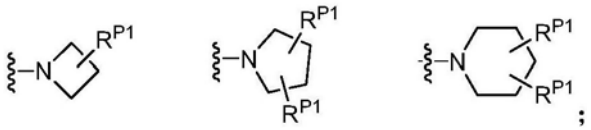
[0138] xxv)其中R^{2D}为、或R^{2E}和R^{2F}与它们连接的氮原子一起形成具有以下结构之一的部分的上述子集xxiii)的化合物：

[0139] 

[0140] 其中s为0到6的整数；R^{P1}在每次出现时独立地为氢、卤素、CN、异氰酸酯、NO_2、-P(=O)$(YR^{P5})_2$、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分、或为-

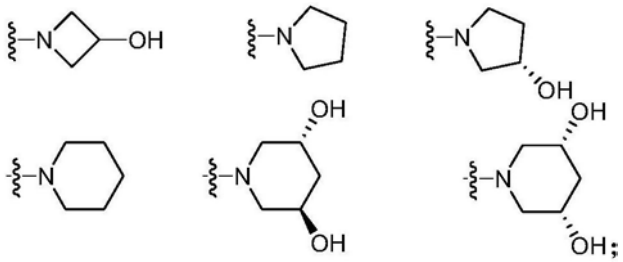
GR^{G1}，其中G为-O-、-S-、-NR^{G2}-、-CO-、-SO-、-SO_2-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、-NR^{G2}C(=O)-或-SO_2NR^{G2}-，R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分；Y在每次出现时独立地为键或O；R^{P5}在每次出现时独立地为烷基、杂烷基、芳基或杂芳基，或者在Y为O时，R^{P5}也可为氢；R^{P2}在每次出现时独立地为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基、或杂烷基杂芳基部分或氮保护基；其中任何两个相邻的R^{P1}和R^{P2}一起可形成环烷基、杂环的、芳基或杂芳基部分；

[0141] xxvi)其中R^{2D}为、或R^{2E}和R^{2F}与它们连接的氮原子一起形成具有以下结构之一的部分的上述子集xxv)的化合物：

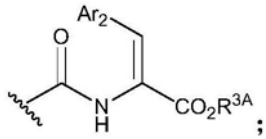
[0142] 

[0143] 其中R^{P1}在每次出现时独立地为氢、卤素、甲基、-OCH_3、-OH、-NH_2、-$NHCH_3$、或-$N(CH_3)_2$；

[0144] xxvii)其中R^{2D}为、或者R^{2E}和R^{2F}与它们连接的氮原子一起形成具有以下结构之一的部分的上述子集xxvi)的化合物：

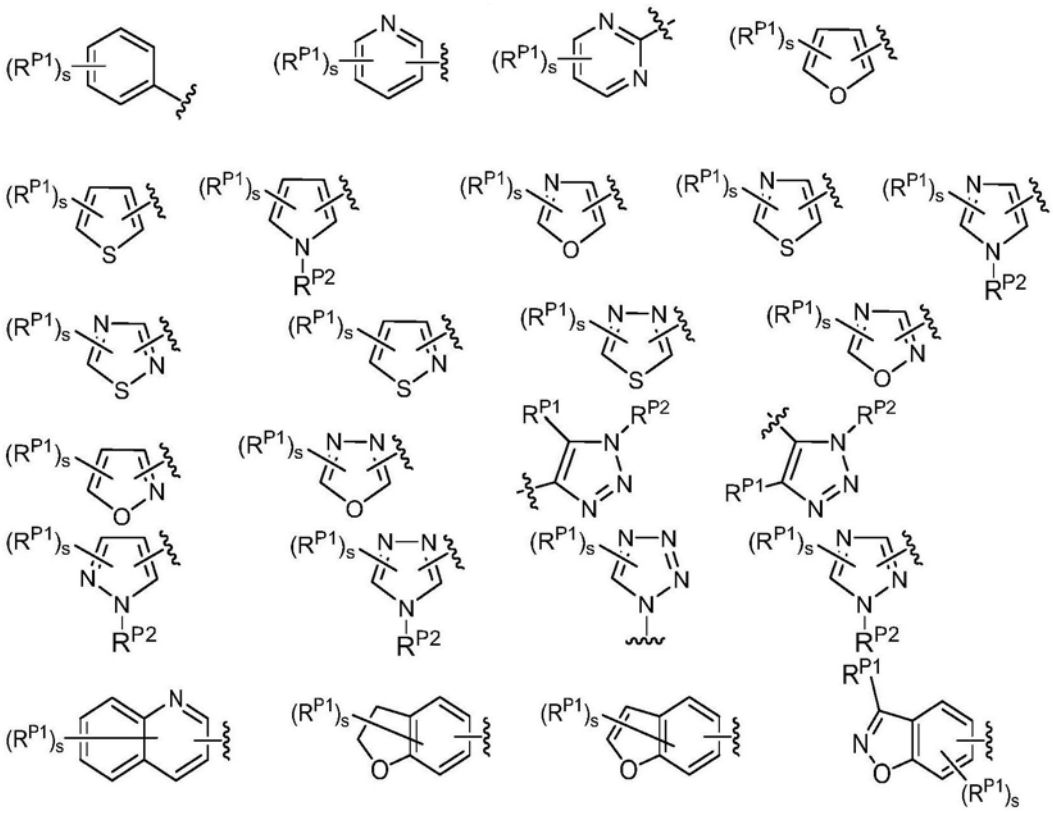
[0145] 

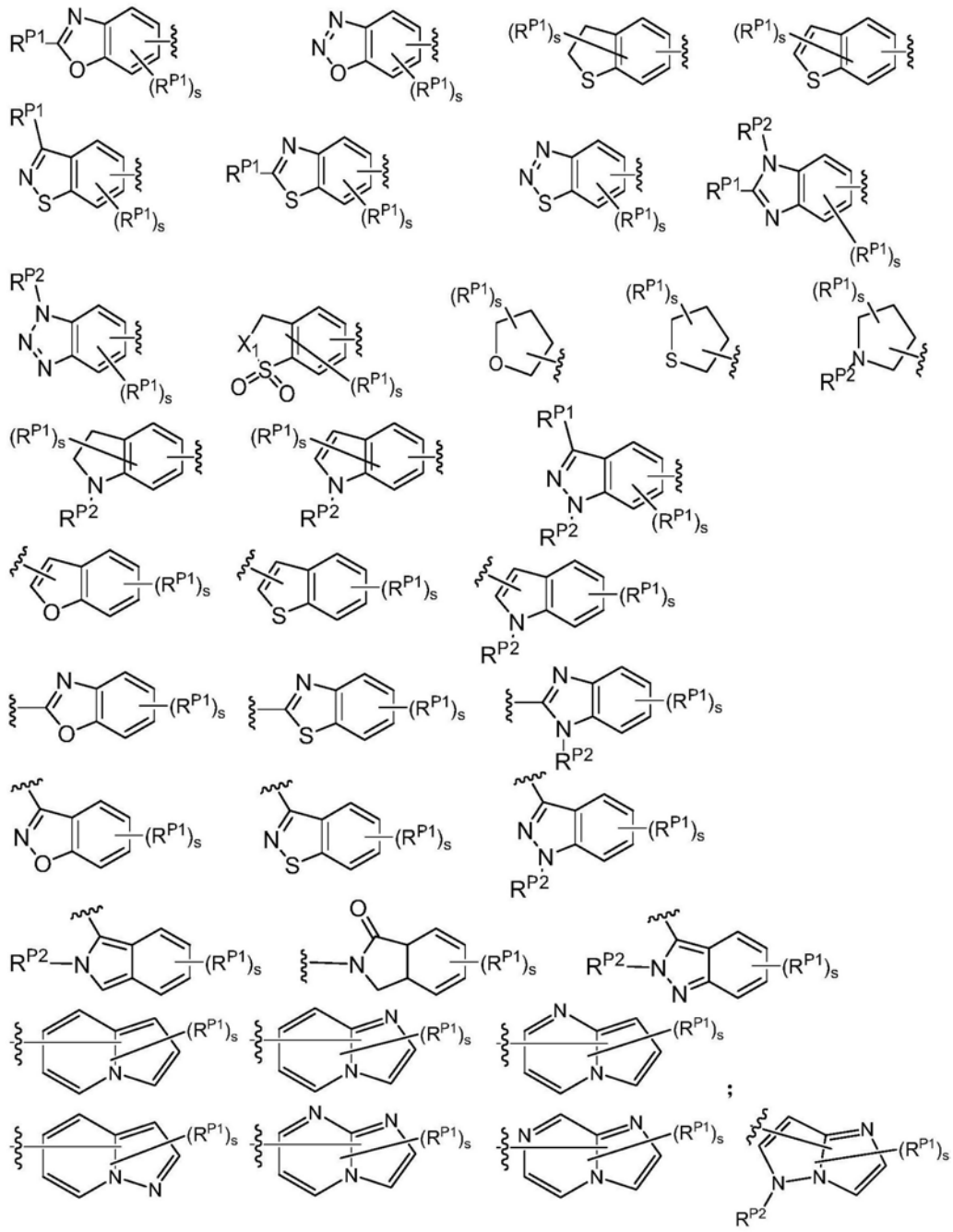
[0146] xxviii)R^3为-C(=O)OR^{3A}，其中R^{3A}为如上述的子集ii)-ix)中任何一个定义的，-C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3为具有以下结构的部分：

[0147] 

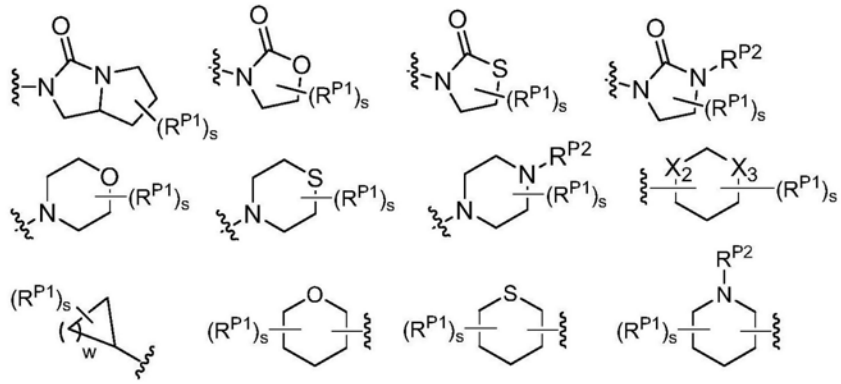
[0148] 其中Ar_2为环烷基、杂环的、芳基或杂芳基部分；

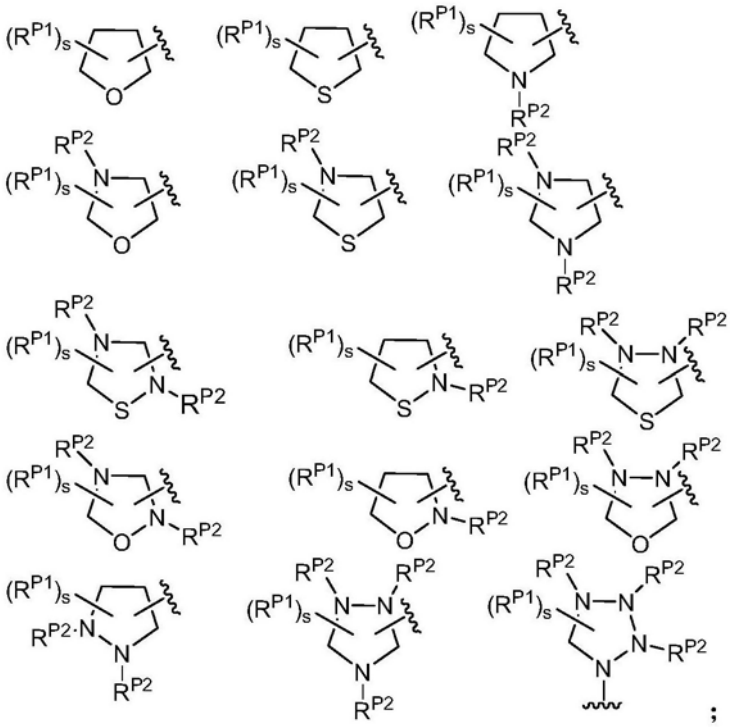
[0149] xxix)子集x)-xii)、xiv)-xv)和xxviii)的化合物；和其中R^{2D}为Ar_2；其中Ar_2为以下结构之一的子集xvi)的化合物：

[0150] 

[0151] 

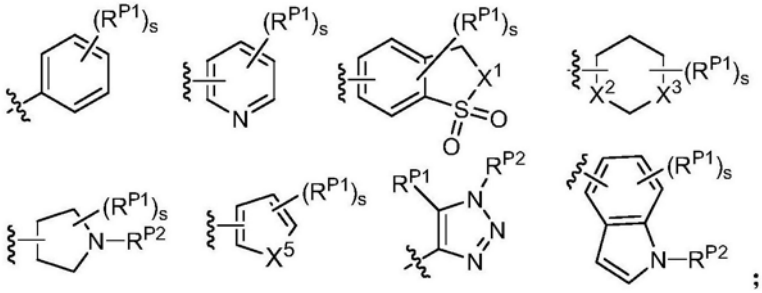
;



[0152] 

[0153] 其中s在每次出现时为0-6的整数;w为0-6的整数;X_1为CHR^{P1}或NR^{P2};X_2和X_3独立地为CHR^{P1}、NR^{P2}、$CHSO_2R^{P3}$或NSO_2R^{P3};R^{P1}在每次出现时独立地为氢、卤素、CN、异氰酸酯、NO_2、-P(=O)$(YR^{P5})_2$、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、-(脂肪族)芳基或-(脂肪族)杂芳基部分、或为$-GR^{G1}$,其中G为-O-、-S-、$-NR^{G2}$-、-CO-、-SO-、$-SO_2$-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、$-NR^{G2}$C(=O)-或$-SO_2NR^{G2}$-,R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、-(脂肪族)芳基或-(脂肪族)杂芳基部分;Y在每次出现时独立地为键或O;R^{P5}在每次出现时独立地为烷基、杂烷基、芳基或杂芳基,或者在Y为O时,R^{P5}也可为氢;R^{P2}在每次出现时独立地为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基、或杂烷基杂芳基部分或氮保护基;其中任何两个相邻的R^{P1}和R^{P2}一起可形成环烷基、杂环的、芳基或杂芳基部分;R^{P3}在每次出现时独立地为烷基、芳基、杂芳基或$-N(R^{P2})_2$。

[0154] xxx)其中Ar_2为以下结构之一的上述子集xxix)的化合物:

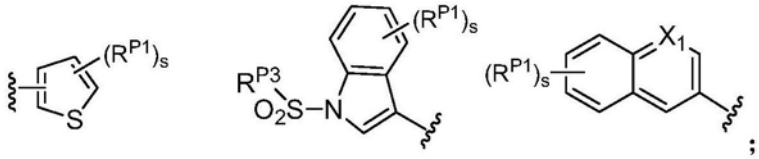
[0155] 

[0156] 其中s、X^1、X^2和X^3如上述xx)中的定义;X^5为O、S或NR^{P2};R^{P1}在每次出现时独立地为氢、卤素、CN、异氰酸酯、NO_2、-P(=O)$(YR^{P5})_2$、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分,或为$-GR^{G1}$,其中G为-O-、-S-、$-NR^{G2}$-、-CO-、-SO-、$-SO_2$-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、$-NR^{G2}$C(=O)-或$-SO_2NR^{G2}$-,R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分;Y在每次出现时独立地为键

或O;R^{P5}在每次出现时独立地为烷基、杂烷基、芳基或杂芳基,或在Y为O时R^{P5}也可为氢;R^{P2}在每次出现时独立地为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基、或杂烷基杂芳基部分或氮保护基;其中任何两个相邻的R^{P1}和R^{P2}一起可形成环烷基、杂环的、芳基或杂芳基部分;R^{P3}在每次出现时独立地为烷基、芳基、杂芳基或-N(R^{P2})$_2$;

[0157] xxxi)上述子集xxx)的化合物,其中R^{P1}在每次出现时独立地为氢、卤素、-P(=O)(YR^{P5})$_2$、低级烷基或杂烷基部分、或为-GR^{G1},其中G为-O-、-S-、-NR^{G2}-或-SO_2-,R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、低级烷基或芳基;Y在每次出现时独立地为键或O;R^{P5}在每次出现时独立地为低级烷基,或在Y为O时R^{P5}也可为氢;R^{P2}在每次出现时独立地为氢、低级烷基或氮保护基;其中任何两个相邻的R^{P1}和R^{P2}一起可形成环烷基、杂环的、芳基或杂芳基部分;

[0158] xxxii)其中Ar_2具有以下结构之一的上述子集xxx)的化合物:

[0159] ;

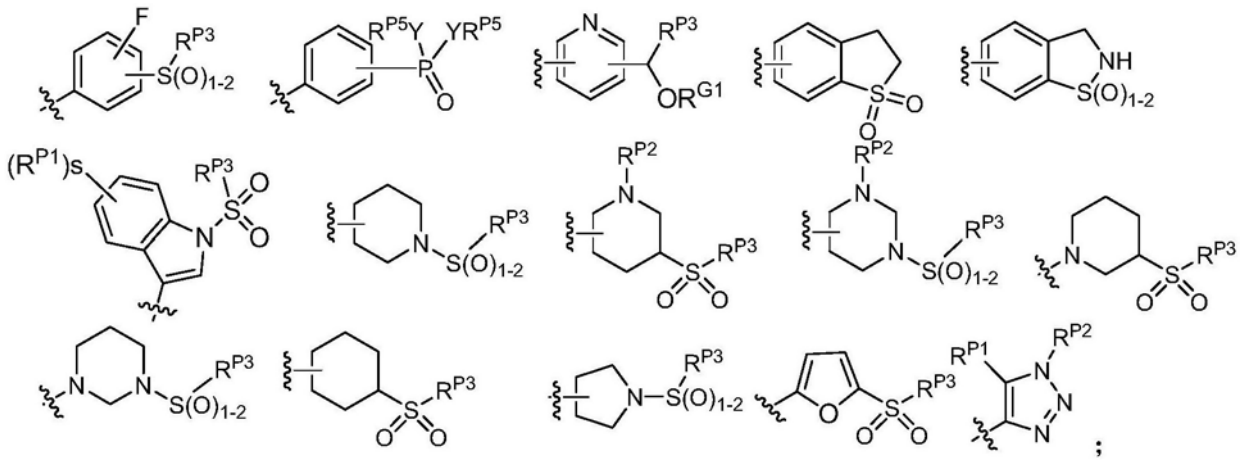
[0160] 其中X_1为N或CR^{P1};s为0-6的整数;R^{P1}在每次出现时独立地为氢、卤素、CN、NO_2、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分、或为-GR^{G1},其中G为-O-、-S-、-NR^{G2}-、-CO-、-SO-、-SO_2-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、-NR^{G2}C(=O)-或-SO_2NR^{G2}-,R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分;R^{P3}独立地为低级烷基或芳基;

[0161] xxxiii)其中s为0的子集xxix)、xxx)和xxxii)的化合物;

[0162] xxxiv)其中s为1的子集的xxix)、xxx)和xxxii)化合物;

[0163] xxxv)其中s为2的子集xxix)、xxx)和xxxii)的化合物;

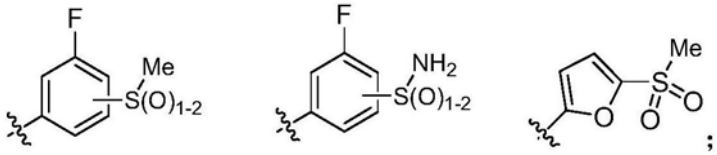
[0164] xxxvi)其中Ar_2为以下结构之一的上述子集x)和xi)的化合物:

[0165] ;

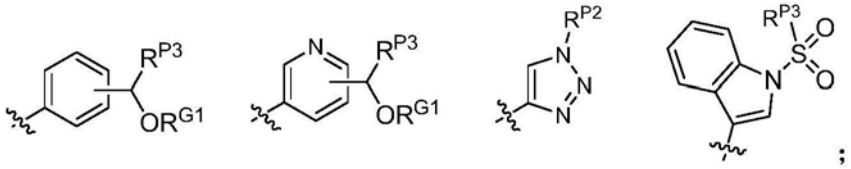
[0166] 其中s为0-2的整数;R^{P1}在每次出现时独立地为氢、卤素、CN、异氰酸酯、NO_2、-OR^{G1}、-SR^{G1}、-$NR^{G1}R^{G2}$-、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分;Y在每次出现时独立地为键或O;R^{P5}在每次出现时独立地为低级烷基,或在Y为O时R^{P5}也可为氢;R^{P2}在每次出现时独立地为氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基、或杂烷基杂芳基部分或氮保护基;R^{P3}为低级烷基或-N(R^{P2})$_2$;R^{G1}和

R^{G2}独立地为氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分；

[0167] xxxvii)其中Ar_2为以下结构之一的上述子集x)和xi)的化合物：

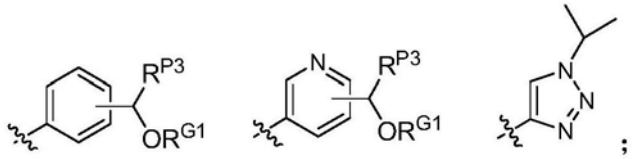
[0168] 

[0169] xxxviii)其中Ar_2为以下结构之一的上述子集x)和xi)的化合物：

[0170] 

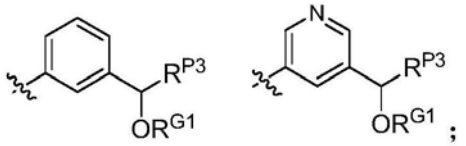
[0171] 其中R^{P3}为低级烷基；R^{P2}和R^{G1}独立地为氢或低级烷基；

[0172] xxxix)其中Ar_2为以下结构之一的上述子集x)和xi)的化合物：

[0173] 

[0174] 其中R^{P3}为低级烷基，R^{G1}为氢或低级烷基；

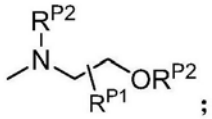
[0175] xl)其中R^S为氢、羟基或低级烷氧基且Ar_2为以下结构之一的上述子集x)和xi)的化合物：

[0176] 

[0177] 其中R^{P3}为低级烷基；R^{G1}为氢或低级烷基；

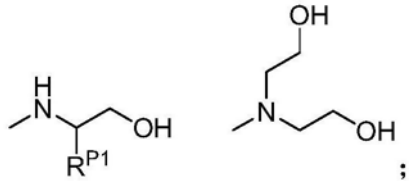
[0178] xli)其中R^{1A}为烷基或$-NR^{1B}R^{1C}$的子集xii)和xiii)的化合物；其中R^{1B}和R^{1C}独立地为氢或低级烷基；

[0179] xlii)其中R^{1A}为$-NH_2$或具有以下结构的部分的子集xii)和xiii)的化合物：

[0180] 

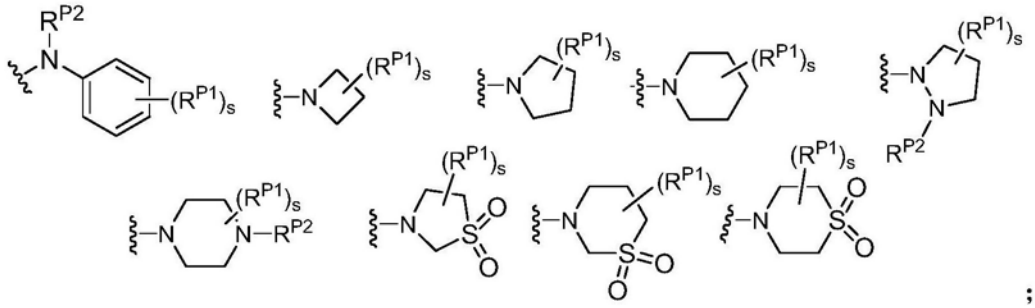
[0181] 其中R^{P1}独立地为氢、羟基、低级烷基或低级杂烷基；R^{P2}在每次出现时独立地为氢或低级烷基；

[0182] xliii)其中R^{1A}为$-NH_2$或具有以下结构的部分的子集xii)和xiii)的化合物：

[0183] 

[0184] 其中R^{P1}为氢或低级烷基；

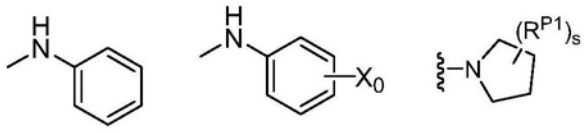
[0185] xliv)其中R^{1A}为环烷基、芳基、或具有以下结构之一的部分的子集xii)和xiii)的化合物：

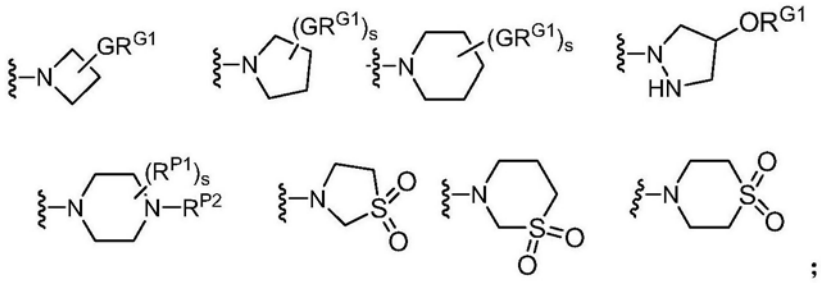
[0186] 

[0187] 其中s为0到6的整数；R^{P1}在每次出现时独立地为氢、卤素、CN、异氰酸酯、NO_2、-P(=O)$(YR^{P5})_2$、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分、或为-GR^{G1}，其中G为-O-、-S-、-NR^{G2}-、-CO-、-SO-、-SO_2-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、-NR^{G2}C(=O)-或-SO_2NR^{G2}-，R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分；Y在每次出现时独立地为键或O；R^{P5}在每次出现时独立地为烷基、杂烷基、芳基或杂芳基，或在Y为O时R^{P5}也可为氢；R^{P2}在每次出现时独立地为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基、或杂烷基杂芳基部分或氮保护基；其中任何两个相邻的R^{P1}和R^{P2}一起可形成环烷基、杂环的、芳基或杂芳基部分；

[0188] xlv)子集xliv)的化合物，其中其中s为0到2的整数；R^{P1}在每次出现时独立地为低级烷基或为-GR^{G1}，其中G为-O-或-NR^{G2}-，R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分；R^{P2}在每次出现时独立地为氢、低级烷基、芳基或杂芳基；

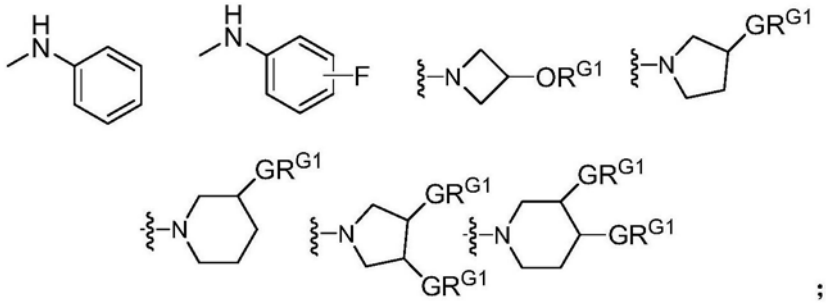
[0189] xlvi)其中R^{1A}为具有以下结构之一的部分的子集xxi)和xxii)的化合物：



[0190] 

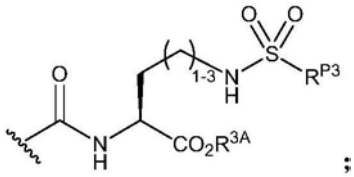
[0191] 其中s为0到2的整数；X^0为卤素；R^{P1}在每次出现时独立地为氢、羟基、低级烷基或低级杂烷基；G为-O-或-NR^{G2}-，R^{G1}和R^{G2}独立地为氢或低级烷基；R^{P2}独立地为氢或低级烷基；

[0192] xlvii)其中R^{1A}为具有以下结构之一的部分的xlvi)子集的化合物：

[0193] 

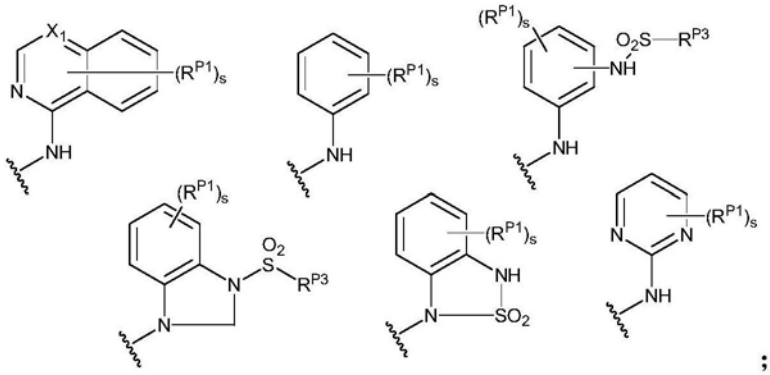
[0194] 其中G为-O-或-NR^{G2}-，R^{G1}和R^{G2}独立地为氢或低级烷基；

[0195] xlviii)R^3为-C(=O)OR^{3A}，其中R^{3A}为如上述的子集ii)-ix)中任何一个定义的，-C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3为具有以下结构的部分：

[0196] 

[0197] 其中R^{P3}为烷基、环烷基、杂环的、芳基或杂芳基部分；

[0198] xlix)其中-NH(R^{2A})Ar_2具有以下结构之一的上述子集xiv)-xv)的化合物：

[0199] 

[0200] 其中X_1为N或CR^{P1}；s为0-5的整数；R^{P1}在每次出现时独立地为氢、卤素、CN、NO_2、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分，或为-GR^{G1}，其中G为-O-、-S-、-NR^{G2}-、-CO-、-SO-、-SO_2-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、-NR^{G2}C(=O)-或-SO_2NR^{G2}-，R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分；和R^{P3}为烷基、杂烷基、芳基或杂芳基；

[0201] l)其中s为0的上述子集xlix)的化合物；

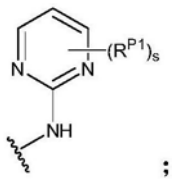
[0202] li)其中R^{P1}为氢、卤素或低级烷基的上述子集xlix)的化合物；

[0203] lii)其中R^{P1}为氢、氯代或甲基的上述子集li)的化合物；

[0204] liii)其中R^{P3}为低级烷基的上述子集xlix)的化合物；

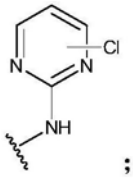
[0205] liv)其中R^{P3}为甲基的上述子集liii)的化合物；

[0206] lv)其中-NH(R^{2A})Ar_2具有以下结构的上述子集xlix)的化合物：

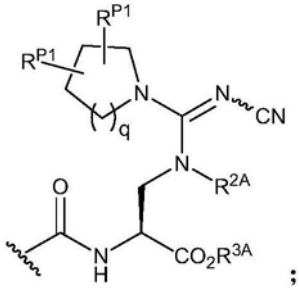
[0207] 

[0208] 其中R^{P1}为氢、卤素或低级烷基；

[0209] lvi)其中-NH(R^{2A})Ar_2具有以下结构的上述子集xlix)的化合物：

[0210] ；

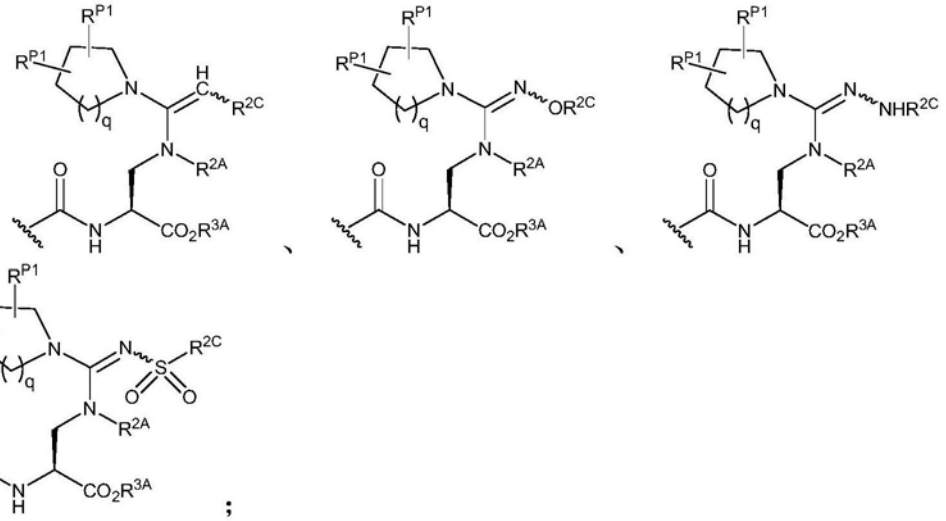
[0211] lvii)具有以下结构的子集xvii)的化合物：

[0212] ；

[0213] 或其生物电子等排体；

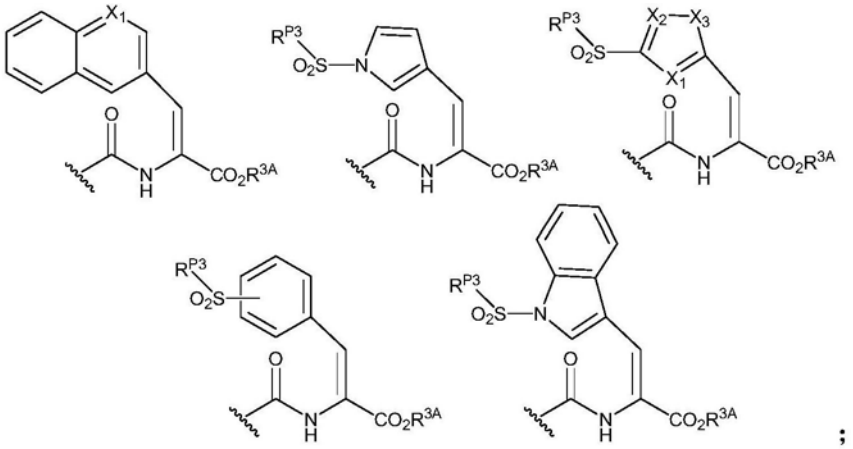
[0214] 其中R^{P1}在每次出现时独立地为氢、卤素、甲基、-OCH_3、-OH、-NH_2、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$；R^{2A}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、芳基、杂芳基、-C(=O)R^{2B}或-SO_2R^{2B}，其中R^{2B}为烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、芳基或杂芳基；和q为1或2；

[0215] lviii)其中生物电子等排体具有以下结构之一的上述子集lvii)的化合物：

[0216] ；

[0217] 其中q为1或2；和R^{2C}为低级烷基；

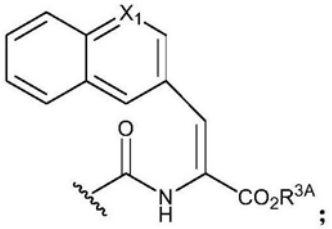
[0218] lix)其中-C(=O)NHC(=$CHAr_2$)CO_2R^{3A}具有以下结构之一的子集xxviii)的化合物：

[0219] 

；

[0220] 其中R^{P3}为低级烷基或芳基；X_1和X_2独立地为N或CR^{P1}；X_3为O、S或NR^{P2}；其中R^{P1}为氢、卤素、CN、NO_2、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分、或为$-GR^{G1}$，其中G为-O-、-S-、$-NR^{G2}-$、-CO-、-SO-、$-SO_2-$、-C(=O)O-、-C(=O)$NR^{G2}-$、-OC(=O)-、$-NR^{G2}C(=O)-$或$-SO_2NR^{G2}-$，且R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分；和R^{P2}为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基、或杂烷基杂芳基部分；

[0221] 1x)其中$-C(=O)NHC(=CHAr_2)CO_2R^{3A}$具有以下结构的子集xxviii)的化合物

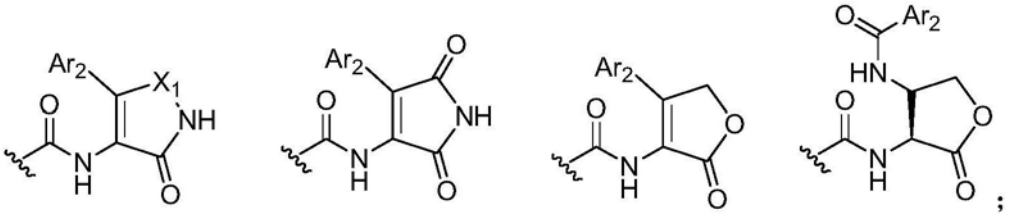
[0222] 

；

[0223] 其中X_1为N或CH；

[0224] 1xi)R^3为$-C(=O)OR^{3A}$，其中R^{3A}为如上述的子集ii)-ix)中任何一个定义的，和$-C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3$为结构$-C(=O)NHC(=C(R^S)Ar_2)CO_2R^{3A}$，其中$R^{3A}$和$R^S$一起形成被取代的或未被取代的杂环部分；

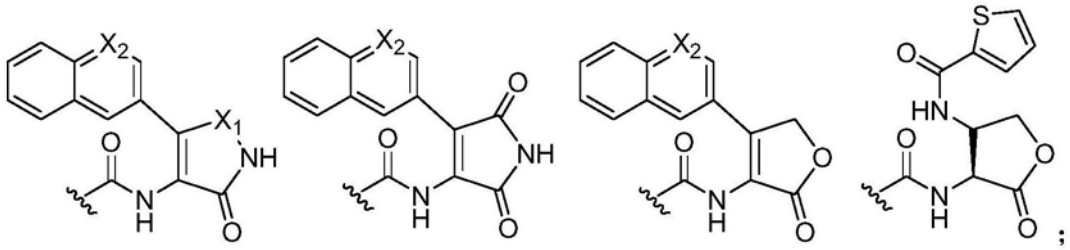
[0225] 1xii)其中$-C(=O)NHC(=C(R^S)Ar_2)CO_2R^{3A}$具有以下结构之一的子集1xi)的化合物：

[0226] 

；

[0227] 其中Ar_2为如本文中类别和子类中定义的；和X_1为O、S或NH；

[0228] 1xiii)其中$-C(=O)NHC(=C(R^S)Ar_2)CO_2R^{3A}$具有以下结构之一的子集1xi)的化合物：

[0229] 

[0230] 其中X_1为O、S或NH；和X_2为N或CH；

[0231] lxiv)L为不存在、-C(=O)、$-CH_2C(=O)NH-$、$-CH_2NH-C(=O)-$、$-O-CH_2-C(=O)-$、$-CH_2-CH_2-C(=O)-$、$-CH=CH-C(=O)NH-CH_2-$、$-CH(OH)-CH_2-O-$、$-CH(OH)-CH_2-N(CH_3)-$、$-CH(OH)-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH(OH)-$、$-O-CH_2-CH(OH)-$、$-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$、$-O-CH_2-CH_2-CH(OH)-$、$O-CH_2-CH_2-O-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-O-$、$-CH_2-CH(OH)-CH_2-O$、$-CH_2-CH_2-O-$、$-CH-(CH_3)-NH-C(=O)-$、$-CH_2-NH-SO_2-$、$-NH-SO_2-CH_2-$、$-CH_2-SO_2-NH-$、$-SO_2NH-CH_2-$、$-C(=O)-NH-C(=O)-$、$-NH-C(=O)-NH-$、$-NH-C(=O)-NH-CH_2-$、$-CH_2-NH-C(=O)-NH-$、$-C(=O)-NH-CH_2-C(=O)-NH$、$-NH-C(=O)-O-$、$-O-C(=O)-NH-$，或为被取代的或未被取代的C_{1-6}亚烷基或C_{2-6}亚烯基链，其中最多两个不相邻的亚甲基单元独立地任选被$-C(=O)-$、$-CO_2-$、$-C(=O)C(=O)-$、$-C(=O)NR^{L3}-$、$-OC(=O)-$、$-OC(=O)NR^{L3}-$、$-NR^{L3}NR^{L4}-$、$-NR^{L3}NR^{L4}C(=O)-$、$-NR^{L3}C(=O)-$、$-NR^{L3}CO_2-$、$-NR^{L3}C(=O)NR^{L4}-$、$-S(=O)-$、$-SO_2-$、$-NR^{L3}SO_2-$、$-SO_2NR^{L3}-$、$-NR^{L3}SO_2NR^{L4}-$、-O-、-S-、或$-NR^{L3}-$代替；其中R^{L3}和R^{L4}在每次出现时独立地为氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基或酰基；

[0232] lxv)L为不存在、-C(=O)、或被取代的或未被取代的C_{1-6}亚烷基或C_{2-6}亚烯基链，其中最多两个不相邻的亚甲基单元独立地任选被$-C(=O)-$、$-CO_2-$、$-C(=O)C(=O)-$、$-C(=O)NR^{L3}-$、$-OC(=O)-$、$-OC(=O)NR^{L3}-$、$-NR^{L3}NR^{L4}-$、$-NR^{L3}NR^{L4}C(=O)-$、$-NR^{L3}C(=O)-$、$-NR^{L3}CO_2-$、$-NR^{L3}C(=O)NR^{L4}-$、$-S(=O)-$、$-SO_2-$、$-NR^{L3}SO_2-$、$-SO_2NR^{L3}-$、$-NR^{L3}SO_2NR^{L4}-$、-O-、-S-、或$-NR^{L3}-$代替；其中的每次出现R^{L3}和R^{L4}独立地为氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基或酰基；

[0233] lxvi)L为不存在；

[0234] lxvii)L为-C(=O)；

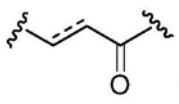
[0235] lxviii)L为不存在、-C(=O)、$-CH_2C(=O)NH-$、$-CH_2NH-C(=O)-$、$-O-CH_2-C(=O)-$、$-CH_2-CH_2-C(=O)-$、$-CH=CH-C(=O)NH-CH_2-$、$-CH(OH)-CH_2-O-$、$-CH(OH)-CH_2-N(CH_3)-$、$-CH(OH)-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH(OH)-$、$-O-CH_2-CH(OH)-$、$-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-$、$-O-CH_2-CH_2-CH(OH)-$、$O-CH_2-CH_2-O-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-O-$、$-CH_2-CH(OH)-CH_2-O$、$-CH_2-CH_2-O-$、$-CH-(CH_3)-NH-C(=O)-$、$-CH_2-NH-SO_2-$、$-NH-SO_2-CH_2-$、$-CH_2-SO_2-NH-$、$-SO_2NH-CH_2-$、$-C(=O)-NH-C(=O)-$、$-NH-C(=O)-NH-$、$-NH-C(=O)-NH-CH_2-$、$-CH_2-NH-C(=O)-NH-$、$-C(=O)-NH-CH_2-C(=O)-NH$、$-NH-C(=O)-O-$、或$-O-C(=O)-NH-$；

[0236] lxix)L为$-(CH_2)_q-$，其中q为1-5；

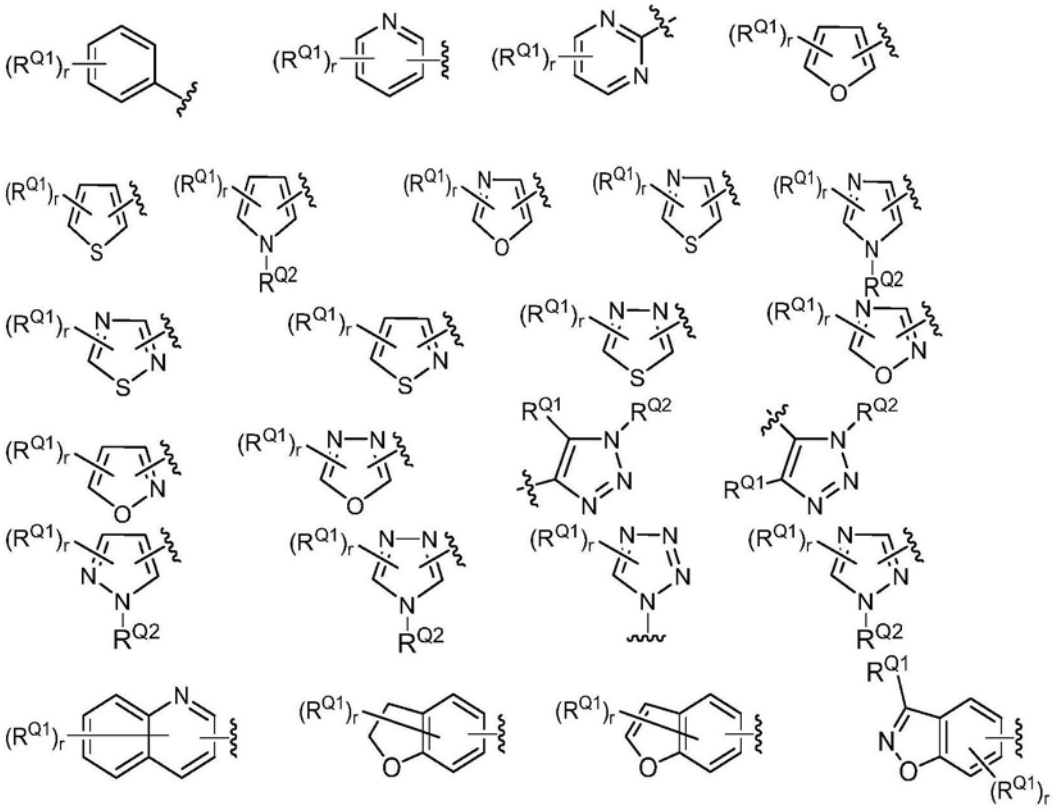
[0237] lxx)L为$-CH_2-$；

[0238] lxxi)L为$-(CH_2)_3-$；

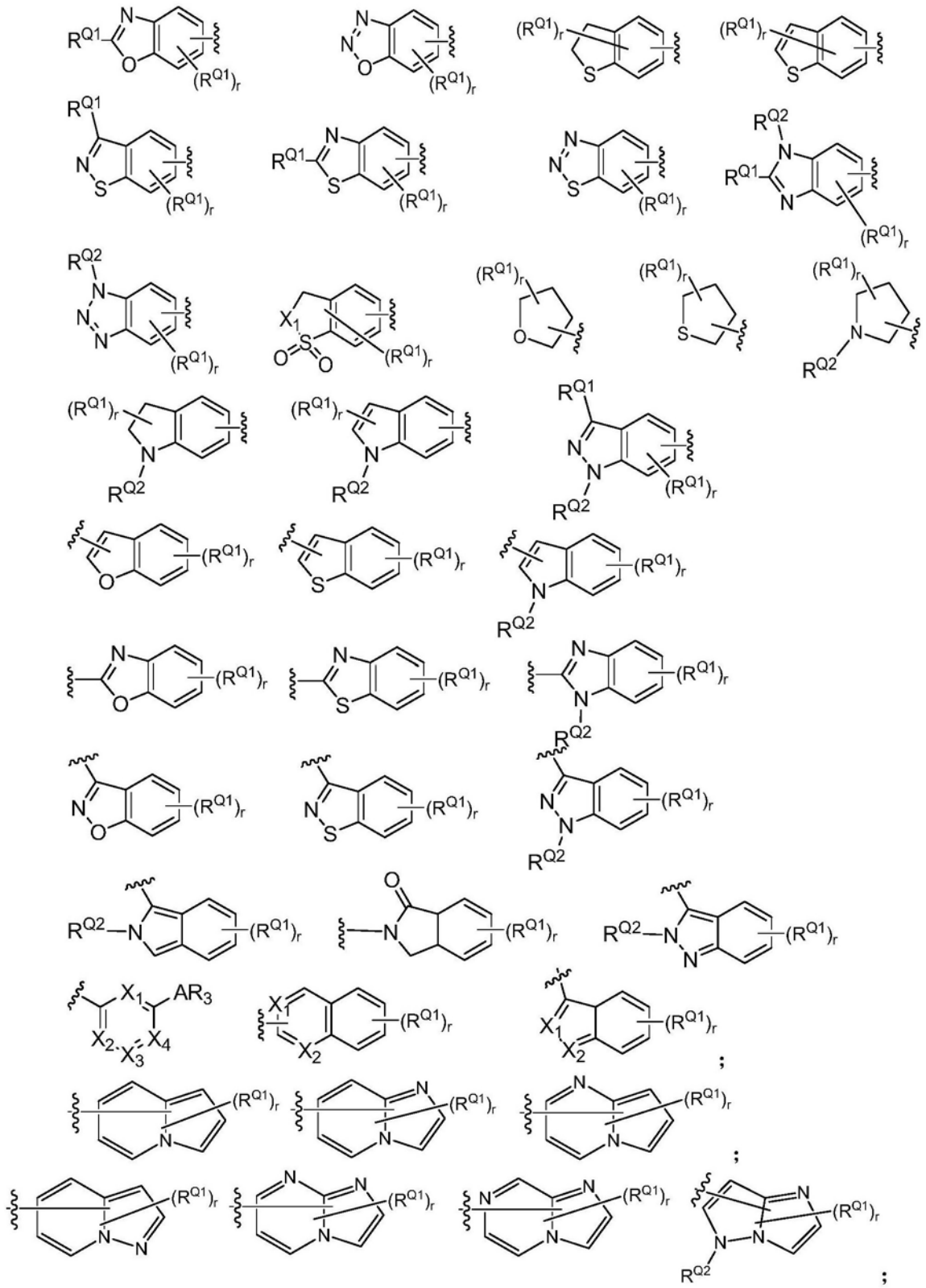
[0239] lxxii)L为具有以下结构的部分

[0240] 

[0241] lxxii)AR^1为以下结构之一：

[0242] 

[0243]

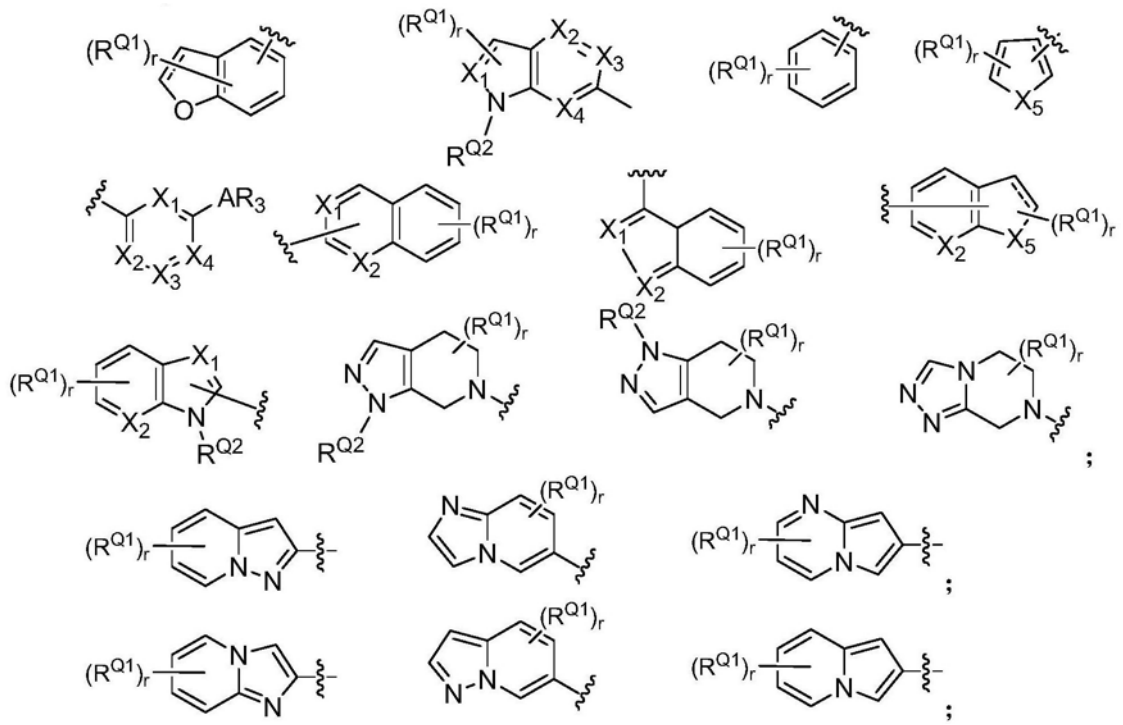


[0244] 其中r在每次出现时为0-6的整数；X_1、X_2、X_3和X_4各自独立地为N或CR^{Q1}；AR_3为杂环的、芳基或杂芳基部分；R^{Q1}在每次出现时独立地为氢、OR^{Q3}、OCF_3、SR^{Q3}、卤素、CN、异氰酸酯、NO_2、CF_3、$NR^{Q3Q}R^{Q4}$、$-SO_2R^{Q3}$、烷基-$NR^{Q3}R^{Q4}$、烷基-C(=O)-$NR^{Q3}R^{Q4}$、烷基-C(=O)R^{Q3}、或脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基、或杂烷

基杂芳基部分，其中R^{Q3}和R^{Q4}在每次出现时独立地为氢、保护基、或为脂肪族的、杂脂肪族的、芳基或杂芳基部分；R^{Q2}为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基、或杂烷基杂芳基部分或氮保护基；

[0245] lxxiv)AR^1为以下结构之一：

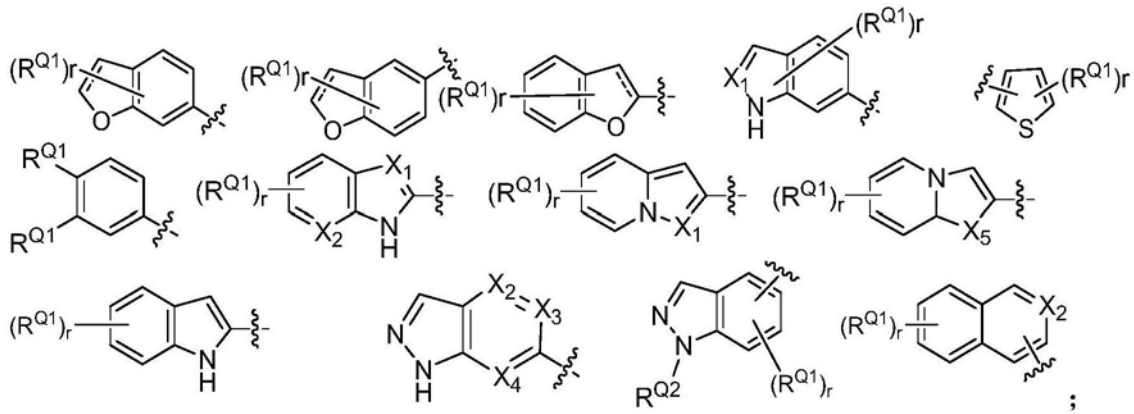
[0246]



[0247] 其中r在每次出现时为0-6的整数；X_1、X_2、X_3和X_4独立地为N或CR^{Q1}；X_5为O、S或NR^{Q2}；AR^3为杂环的、芳基或杂芳基部分；R^{Q1}在每次出现时独立地为氢、OR^{Q3}、OCF_3、SR^{Q3}、卤素、CN、异氰酸酯、NO_2、CF_3、$NR^{Q3Q}R^{Q4}$、$-SO_2R^{Q3}$、烷基$-NR^{Q3}R^{Q4}$、烷基$-C(=O)-NR^{Q3}R^{Q4}$、烷基$-C(=O)R^{Q3}$、或脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基、或杂烷基杂芳基部分，其中R^{Q3}和R^{Q4}在每次出现时独立地为氢、保护基、或脂肪族的、杂脂肪族的、芳基或杂芳基部分；和R^{Q2}为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基、或杂烷基杂芳基部分或氮保护基；

[0248] lxxv)AR^1为以下结构之一：

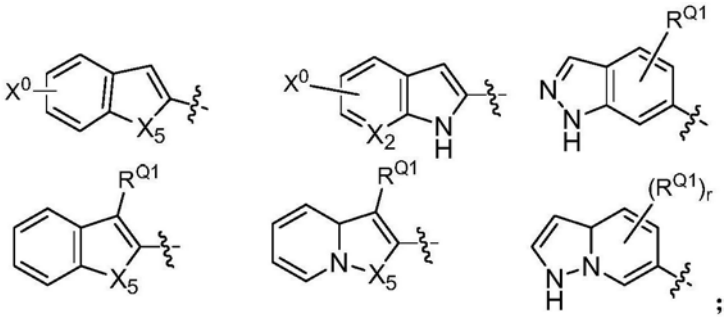
[0249]



[0250] 其中r为如上定义的；X_1、X_2、X_3和X_4独立地为N或CH；X_5为CHR^{Q1}或NH；R^{Q1}在每次出现

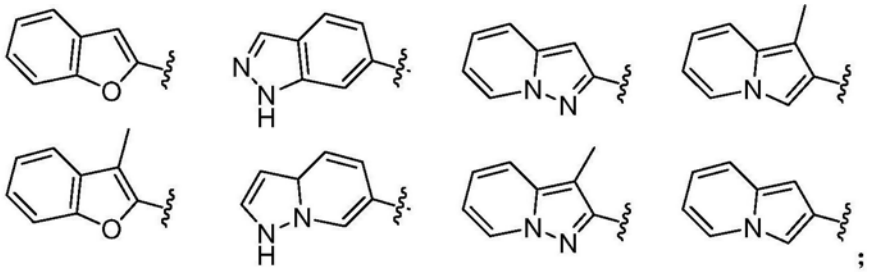
时独立地为氢、OR^{Q3}、OCF_3、SR^{Q3}、卤素、CN、异氰酸酯、NO_2、CF_3、$NR^{Q3Q}R^{Q4}$、$-SO_2R^{Q3}$、烷基-$NR^{Q3}R^{Q4}$、烷基-C(=O)-$NR^{Q3}R^{Q4}$、烷基-C(=O)R^{Q3}、或脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基、或杂烷基杂芳基部分，其中R^{Q3}和R^{Q4}在每次出现时独立地为氢、保护基、或脂肪族的、杂脂肪族的、芳基或杂芳基部分；和R^{Q2}为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基、或杂烷基杂芳基部分或氮保护基；

[0251] lxxvi)AR^1为以下结构之一：

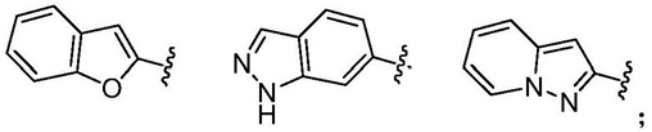
[0252] ；

[0253] 其中X^0为F或Cl；X_2为N或CR^{Q1}；X_5为CH、O、S或NH；R^{Q1}为氢、甲基、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-COF_3$或卤素；

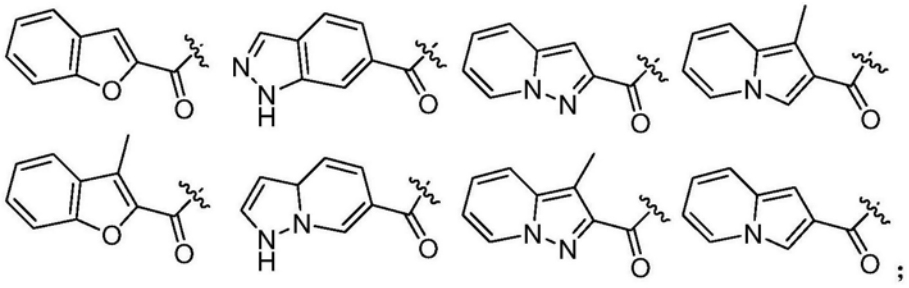
[0254] lxxvii)AR^1为以下结构之一：

[0255] ；

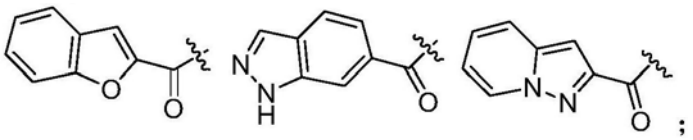
[0256] lxxviii)AR^1为以下结构之一：

[0257] ；

[0258] lxxix)AR^1-L-为以下结构之一：

[0259] ；

[0260] lxxx)AR^1-L-为以下结构之一：

[0261] ；

[0262] lxxxi)R^4在每次出现时独立地为氢、卤素、-CN、-NO_2、烷基、亚烷基、炔基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分，或为-GR^{G1}，其中G为-O-、-S-、-NR^{G2}-、-CO-、-SO-、-SO_2-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、-NR^{G2}C(=O)-或-SO_2NR^{G2}-，R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、烷基、亚烷基、炔基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分；

[0263] lxxxii)R^4在每次出现时独立地为氢、卤素、或低级烷基；

[0264] lxxxiii)R^4在每次出现时独立地为氢或氯代；

[0265] lxxxiv)n为0；

[0266] lxxxv)n为2；

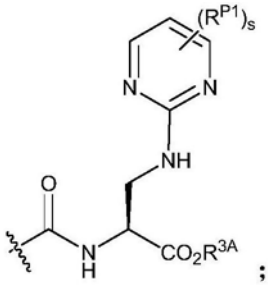
[0267] lxxxvi)n为2和R^4在每次出现时为卤素；

[0268] lxxxvii)n为2和R^4在每次出现时为Cl；

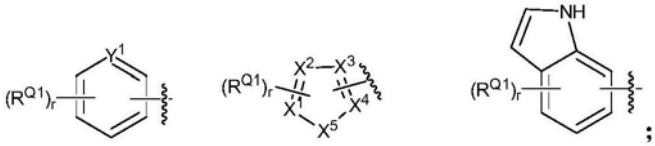
[0269] lxxxviii)p为1；

[0270] lxxxix)p为2；和/或

[0271] xc)式(II)的化合物，其中在-C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3具有以下结构时：

[0272] ；

[0273] AR^1不是以下之一

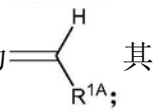
[0274] ；

[0275] 其中Y^1为N或CR^{Q1}；X^1、X^2、X^3和X^4独立地为CR^{Q1}；X5为NR^{Q1}、O或S；r为0-3；R^{Q1}在每次出现时独立地为CN、NO_2、卤素、CF_3、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分或为GR^{G1}，其中G为-O-、-S-、-NR^{G2}-、-CO-、-SO-、-C_{0-6}烷基SO_2-、-C_{0-6}烷基SO_2NR^{G2}-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-或-NR^{G2}C(=O)-，R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分。

[0276] 应该理解，对于上述和本文中所述的每个类别和子类，脂肪族部分或杂脂肪族部分在任何一次或多次出现时可独立地为被取代的或未被取代的、环状的或非环状的、直链或支链的，芳基、杂芳基、环脂肪族部分、环杂脂肪族部分在任何一次或多次出现时可为被取代的或未被取代的。

[0277] 读者还应该理解，上述i)-到xc)中所述变量(如尤其是R^1、R^2、R^3、R^4、L、和AR^1)的所有可能的组合都被考虑为是本发明的部分。因此，本发明包括通过变量R^1、R^2、R^3、R^4、L、和AR^1等和用于在上述i)-到xc)中所述的R^1、R^2、R^3、R^4、L、AR^1等进一步定义的其它变量/取代基(如，X^1、X^2、X^3、X^4、R^{1A}、R^{2A}、R^{2C}、R^{2D}等)采取任何可能的排列产生的任何和所有的式I或II的化合物。

[0278] 例如，上述i)到xc)中所述变量的示例性组合包括其中满足以下条件的那些式I的化合物：

[0279] R^1和R^2各自独立地为氢、氨基酸侧链、$-(CH_2)_mOH$、$-(CH_2)_m$芳基、$-(CH_2)_m$杂芳基(其中m为0-6)、$-CH(R^{1A})(OR^{1B})$、$-CH(R^{1A})(NHR^{1B})$、U-T-Q，或为任选被U-T-Q取代的脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的或杂脂环族的部分，其中U为不存在、-O-、$-S(O)_{0-2}-$、$-SO_2N(R^{1A})$、$-N(R^{1A})-$、$-N(R^{1A})C(=O)-$、$-N(R^{1A})C(=O)-O-$、$-N(R^{1A})C(=O)-N(R^{1B})-$、$-N(R^{1A})-SO_2-$、-C(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、$-C(=O)-N(R^{1A})-$、$-O-C(=O)-N(R^{1A})-$、$-C(=N-R^{1E})-$、$-C(=N-R^{1E})-O-$、$-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-$、$-O-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-$、$-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-$、$-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-O-$、$N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-N(R^{1B})-$、$-P(=O)(OR^{1A})-O-$、或$-P(=O)(R^{1A})-O-$；T为不存在、脂肪族的、杂脂肪族的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分；Q为氢、卤素、氰基、异氰酸酯、$-OR^{1B}$、$-SR^{1B}$；$-N(R^{1B})_2$、$-NHC(=O)OR^{1B}$、$-NHC(=O)N(R^{1B})_2$、$-NHC(=O)R^{1B}$、$-NHSO_2R^{1B}$、$-NHSO_2N(R^{1B})_2$、$-NHSO_2NHC(=O)OR^{1B}$、$-NHC(=O)NHSO_2R^{1B}$、$-C(=O)NHC(=O)OR^{1B}$、$-C(=O)NHC(=O)R^{1B}$、$-C(=O)NHC(=O)N(R^{1B})_2$、$-C(=O)NHSO_2R^{1B}$、$-C(=O)NHSO_2N(R^{1B})_2$、$-C(=S)N(R^{1B})_2$、$-SO_2R^{1B}$、$-SO_2-O-R^{1B}$、$-SO_2-N(R^{1B})_2$、$-SO_2-NHC(=O)OR^{1B}$、$-SO_2-NHC(=O)-N(R^{1B})_2$、$-SO_2-NHC(=O)R^{1B}$、$-O-C(=O)N(R^{1B})_2$、$-O-C(=O)R^{1B}$、$-O-C(=O)NHC(=O)R^{1B}$、$-O-C(=O)NH-SO_2R^{1B}$、$-O-SO_2R^{1B}$、或脂肪族的、杂脂肪族的、芳基或杂芳基部分，或者其中R^1和R^2一起为脂环族部分或杂环部分，或者一起为其中R^{1A}和R^{1B}在每次出现时独立地为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分、$-COR^{1C}$、或$-CONR^{1C}R^{1D}$；其中R^{1C}和R^{1D}在每次出现时独立地为氢、羟基、或脂肪族的、杂脂肪族的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分；和R^{1E}为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分、-CN、$-OR^{1C}$、$-NR^{1C}R^{1D}$或$-SO_2R^{1C}$；

[0280] R^3为$-C(=O)OR^{3A}$、-C(=O)H、$-CH_2OR^{3A}$、$-CH_2O-C(=O)-$烷基、$-C(=O)NH(R^{3A})$、$-CH_2X^0$；其中R^{3A}在每次出现时独立地为氢、保护基、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂脂环族的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基或杂烷基杂芳基部分、或R^{3A}与R^1或R^2一起形成杂环部分；其中X^0为选自F、Cl、Br或I的卤素；

[0281] R^4在每次出现时独立地为氢、卤素、-CN、$-NO_2$、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂脂环族的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分，或为$-GR^{G1}$，其中G为-O-、-S-、$-NR^{G2}-$、-CO-、-SO-、$-SO_2-$、$-C(=O)O-$、$-C(=O)NR^{G2}-$、$-OC(=O)-$、$-NR^{G2}C(=O)-$或$-SO_2NR^{G2}-$，R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂脂环族的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分；

[0282] AR^1为单环或多环的芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、脂环族部分或杂环部分；

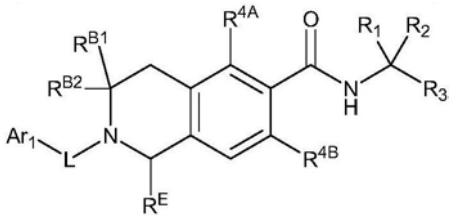
[0283] A、B、D和E在化合价允许的情况下通过单键或双键连接；其中A、B、D和E在每次出现时独立地为C=O、CR^iR^{ii}、NR^i、CR^i、N、O、S、S(=O)或SO_2；其中R^i在每次出现时独立地为氢、卤素、-CN、$-NO_2$、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂脂环族的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分，或为$-GR^{G1}$，其中G为-O-、-S-、$-NR^{G2}-$、-CO-、-SO-、$-SO_2-$、$-C(=O)O-$、-C(=O)

NR^{G2}-、-OC(=O)-、-NR^{G2}C(=O)-或-SO_2NR^{G2}-，R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂脂环族的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分，或者任何两个相邻的R^i一起表示脂环族部分、杂脂环族部分、芳基、或杂芳基部分；和

[0284] L为不存在或为V-W-X-Y-Z，其中V、W、X、Y和Z在每次出现时独立地为不存在、C=O、NR^{L1}、-O-、-C(R^{L1})=、=C(R^{L1})-、-C(R^{L1})(R^{L2})、C(=N-O-R^{L1})、C(=N-R^{L1})、-N=、S(O)$_{0-2}$；被取代的或未被取代的C_{1-6}亚烷基或C_{2-6}亚烯基链，其中最多两个不相邻的亚甲基单元独立地任选被-C(=O)-、-CO_2-、-C(=O)C(=O)-、-C(=O)NR^{L3}-、-OC(=O)-、-OC(=O)NR^{L3}-、-$NR^{L3}NR^{L4}$-、-$NR^{L3}NR^{L4}$C(=O)-、-NR^{L3}C(=O)-、-$NR^{L3}CO_2$-、-NR^{L3}C(=O)NR^{L4}-、-S(=O)-、-SO_2-、-$NR^{L3}SO_2$-、-SO_2NR^{L3}-、-$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$-、-O-、-S-、或-NR^{L3}-代替；其中R^{L3}和R^{L4}在每次出现时独立地为氢、烷基、杂烷基、芳基、杂芳基或酰基；或为脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂脂环族的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分；R^{L1}和R^{L2}在每次出现时独立地为氢、羟基、被保护的羟基、氨基、被保护的氨基、硫基、被保护的硫基、卤素、氰基、异氰酸酯、羧基、羧基烷基、甲酰基、甲酰基氧基、叠氮基、硝基、脲基、硫脲基、氰硫基、烷氧基、芳氧基、巯基、磺酰胺基、苯甲酰胺基、甲苯磺酰基、或脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂脂环族的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分，或者其中R^{L1}和R^{L2}在一次或多次出现时一起，或与V、W、X、Y或Z之一一起形成脂环族部分或杂环部分或形成芳基或杂芳基部分。

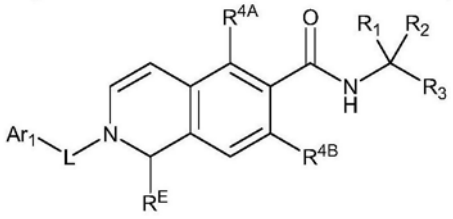
[0285] 其它示例性的组合由以下亚类I到XIV的化合物说明：

[0286] I)具有以下结构的化合物(及其可药用衍生物)：

[0287] 

[0288] 其中R^{4A}和R^{4B}独立地为选自F、Cl、Br或I的卤素；和R^{B1}、R^{B2}和R^E独立地为氢或被取代的或未被取代的低级烷基。在某些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}各自为Cl。在其它实施方案中，R^{B1}和R^{B2}之一为氢，另一个为被取代的或未被取代的低级烷基。在某些示例性实施方案中，R^{B1}和R^{B2}各自为氢。在某些其它示例性实施方案中，R^{B1}和R^{B2}各自为低级烷基。在某些示例性实施方案中，R^{B1}和R^{B2}各自为甲基。在其它实施方案中，R^E为氢。在其它实施方案中，R^E为被取代的或未被取代的低级烷基。在其它实施方案中，R^E为被取代的或未被取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、叔戊基或正己基。在某些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}各自为Cl；和R^{B1}和R^{B2}各自为氢。

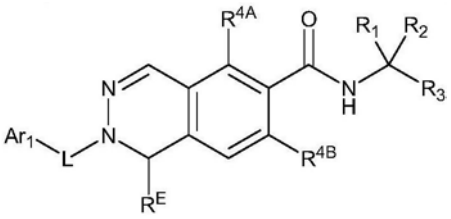
[0289] II)具有以下结构的化合物(及其可药用衍生物)：

[0290] 

[0291] 其中R^{4A}和R^{4B}独立地为选自F、Cl、Br或I的卤素；和R^E为氢或被取代的或未被取代的低级烷基。在某些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}各自为Cl。在其它实施方案中，R^E为氢。在其它实施方

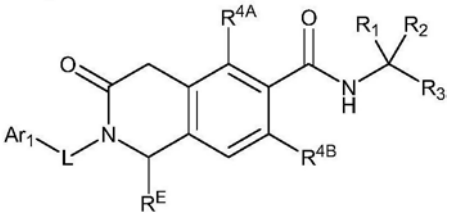
案中，R^E为被取代的或未被取代的低级烷基。在其它实施方案中，R^E为被取代的或未被取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、叔戊基或正己基。

[0292] III)具有以下结构的化合物(及其可药用衍生物)：

[0293] 

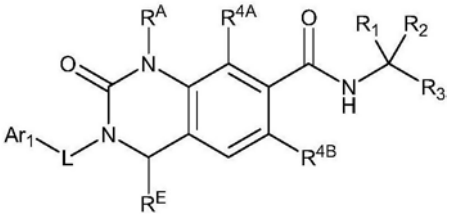
[0294] 其中R^{4A}和R^{4B}独立地为选自F、Cl、Br或I的卤素；和R^E为氢或被取代的或未被取代的低级烷基。在某些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}各自为Cl。在其它实施方案中，R^E为氢。在其它实施方案中，R^E为被取代的或未被取代的低级烷基。在其它实施方案中，R^E为被取代的或未被取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、叔戊基或正己基。

[0295] IV)具有以下结构的化合物(及其可药用衍生物)：

[0296] 

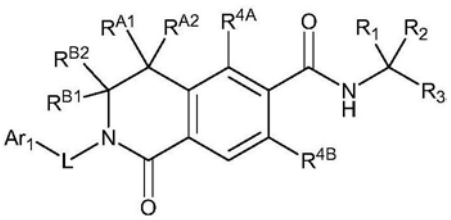
[0297] 其中R^{4A}和R^{4B}独立地为选自F、Cl、Br或I的卤素；和R^E为氢或被取代的或未被取代的低级烷基。在某些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}各自为Cl。在其它实施方案中，R^E为氢。在其它实施方案中，R^E为被取代的或未被取代的低级烷基。在其它实施方案中，R^E为被取代的或未被取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、叔戊基或正己基。

[0298] V)具有以下结构的化合物(及其可药用衍生物)：

[0299] 

[0300] 其中R^{4A}和R^{4B}独立地为选自F、Cl、Br或I的卤素；R^A为氢、低级烷基或酰基；和R^E为氢或被取代的或未被取代的低级烷基。在某些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}各自为Cl。在其它实施方案中，R^E为氢。在其它实施方案中，R^E为被取代的或未被取代的低级烷基。在其它实施方案中，R^E为被取代的或未被取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、叔戊基或正己基。

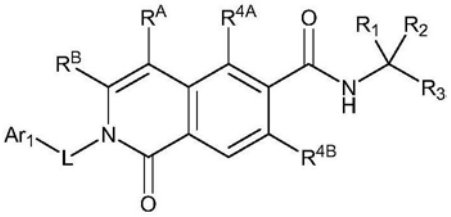
[0301] VI)具有以下结构的化合物(及其可药用衍生物)：

[0302] 

[0303] 其中R^{4A}和R^{4B}独立地为选自F、Cl、Br或I的卤素；R^{A1}、R^{A2}、R^{B1}和R^{B2}独立地为氢或被取

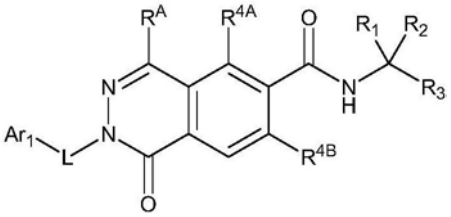
代的或未被取代的低级烷基。在某些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}各自为Cl。在某些实施方案中，R^{A1}、R^{A2}、R^{B1}和R^{B2}各自为氢。

[0304] VII)具有以下结构的化合物(及其可药用衍生物)：

[0305] 

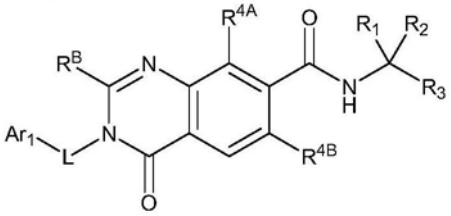
[0306] 其中R^{4A}和R^{4B}独立地为选自F、Cl、Br或I的卤素；和R^{A}和R^{B}独立地为氢或被取代的或未被取代的低级烷基。在某些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}各自为Cl。在某些实施方案中，R^{A}和R^{B}各自为氢。

[0307] VIII)具有以下结构的化合物(及其可药用衍生物)：

[0308] 

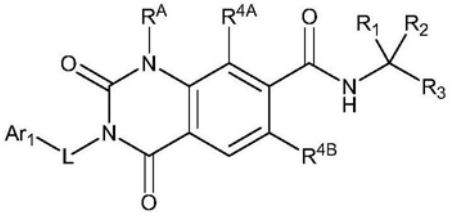
[0309] 其中R^{4A}和R^{4B}独立地为选自F、Cl、Br或I的卤素；和R^{A}为氢或被取代的或未被取代的低级烷基。在某些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}各自为Cl。在某些实施方案中，R^{A}为氢。

[0310] IX)具有以下结构的化合物(及其可药用衍生物)：

[0311] 

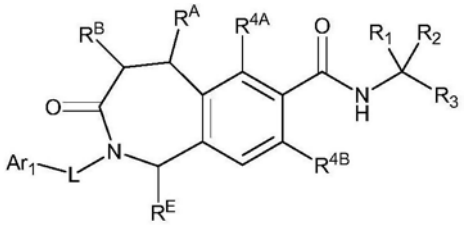
[0312] 其中R^{4A}和R^{4B}独立地为选自F、Cl、Br或I的卤素；和R^{B}为氢或被取代的或未被取代的低级烷基。在某些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}各自为Cl。在某些实施方案中，R^{B}为氢。

[0313] X)具有以下结构的化合物(及其可药用衍生物)：

[0314] 

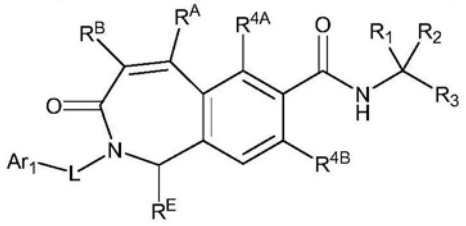
[0315] 其中R^{4A}和R^{4B}独立地为选自F、Cl、Br或I的卤素；和R^{A}为氢或被取代的或未被取代的低级烷基。在某些实施方案中，R^{4A}和R^{4B}各自为Cl。在某些实施方案中，R^{A}为氢。

[0316] XI)具有以下结构的化合物(及其可药用衍生物)：

[0317] 

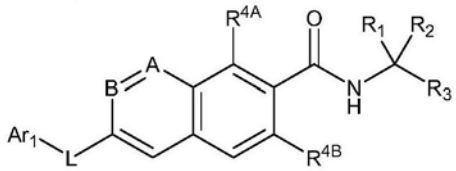
[0318] 其中R^{4A}和R^{4B}独立地为选自F、Cl、Br或I的卤素;R^{A}、R^{B}和R^{E}独立地为氢或被取代的或未被取代的低级烷基。在某些实施方案中,R^{4A}和R^{4B}各自为Cl。在某些实施方案中,R^{A}和R^{B}各自为氢。在某些其它实施方案中,R^{E}为氢。在其它实施方案中,R^{A}、R^{B}和R^{E}各自为氢。

[0319] XII)具有以下结构的化合物(及其可药用衍生物):

[0320] 

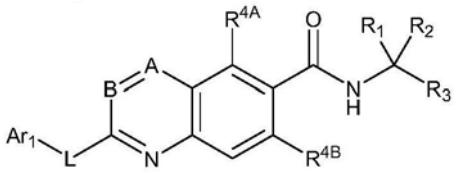
[0321] 其中R^{4A}和R^{4B}独立地为选自F、Cl、Br或I的卤素;R^{A}、R^{B}和R^{E}独立地为氢或被取代的或未被取代的低级烷基。在某些实施方案中,R^{4A}和R^{4B}各自为Cl。在某些实施方案中,R^{A}和R^{B}各自为氢。在某些其它实施方案中,R^{E}为氢。在其它实施方案中,R^{A}、R^{B}和R^{E}各自为氢。

[0322] XIII)具有以下结构的化合物(及其可药用衍生物):

[0323] 

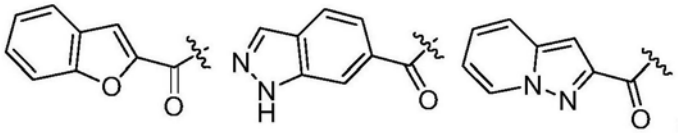
[0324] 其中R^{4A}和R^{4B}独立地为选自F、Cl、Br或I的卤素;和A和B独立地为N或CH。在某些实施方案中,R^{4A}和R^{4B}各自为Cl。在某些实施方案中,A为N。在某些实施方案中,A为CH。在某些实施方案中,B为N。在某些实施方案中,A为CH。在某些实施方案中,A和B各自为N。在某些实施方案中,A为CH。在某些实施方案中,A和B各自为CH。

[0325] XIV)具有以下结构的化合物(及其可药用衍生物):

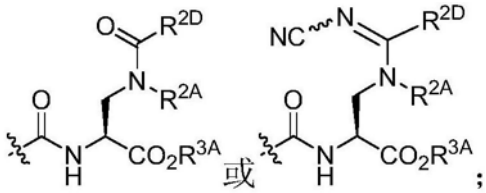
[0326] 

[0327] 其中R^{4A}和R^{4B}独立地为选自F、Cl、Br或I的卤素;和A和B独立地为N或CH。在某些实施方案中,R^{4A}和R^{4B}各自为Cl。在某些实施方案中,A为N。在某些实施方案中,A为CH。在某些实施方案中,B为N。在某些实施方案中,A为CH。在某些实施方案中,A和B各自为N。在某些实施方案中,A为CH。在某些实施方案中,A和B各自为CH。

[0328] 在某些实施方案中,对于上述类别I-XIV的化合物,AR^{1}-L-为具有以下结构之一的部分:

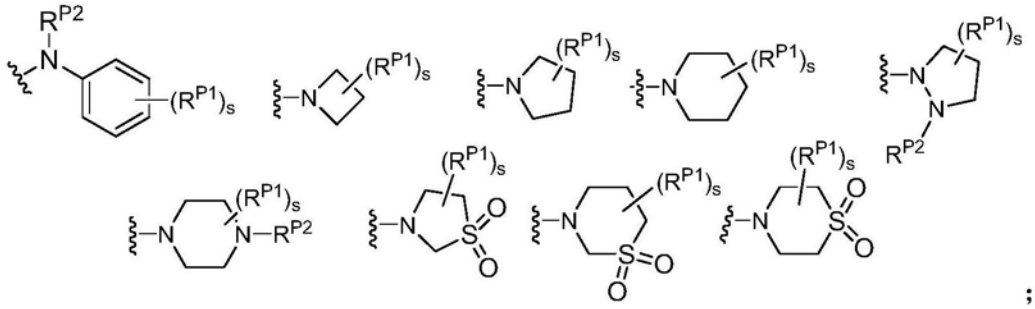
[0329] 

[0330] 和-C(=O)NHC(R[1])(R[2])R[3]为具有以下结构之一的部分：

[0331] 

[0332] 或其生物电子等排体；

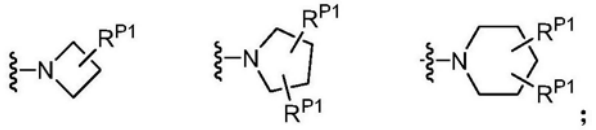
[0333] 其中R[2A]和R[3A]如本文中的类别和子类中所定义的；和R[2D]为具有以下结构之一的部分：

[0334] 

[0335] 其中s为0到6的整数；R[P1]在每次出现时独立地为氢、卤素、CN、异氰酸酯、NO_2、-P(=O)$(YR^{P5})_2$、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分，或为-GR^{G1}，其中G为-O-、-S-、-NR^{G2}-、-CO-、-SO-、-SO_2-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、-NR^{G2}C(=O)-或-SO_2NR^{G2}-，R^{G1}和R^{G2}独立地为氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基或烷基杂芳基部分；Y在每次出现时独立地为键或O；R^{P5}在每次出现时独立地为烷基、杂烷基、芳基或杂芳基，或在Y为O时R^{P5}也可为氢；R^{P2}在每次出现时独立地为氢、脂肪族的、脂环族的、杂脂肪族的、杂环的、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基、或杂烷基杂芳基部分或氮保护基；其中任何两个相邻的R^{P1}和R^{P2}一起可形成环烷基、杂环的、芳基或杂芳基部分。

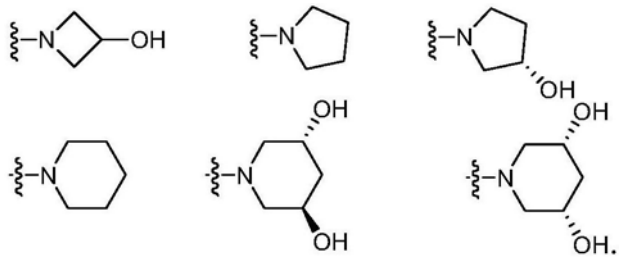
[0336] 在某些实施方案中，R^{2A}和R^{3A}各自为氢。

[0337] 在某些实施方案中，R^{2D}为具有以下结构之一的部分：

[0338] 

[0339] 其中R^{P1}在每次出现时独立地为氢、卤素、甲基、-OCH_3、-OH、-NH_2、-$NHCH_3$、或-N$(CH_3)_2$。

[0340] 在某些实施方案中，R^{2D}为具有以下结构之一的部分：

[0341] 

[0342] 还应该理解,对于上述的每个亚类I-XIV,有多种其它的子类是特别感兴趣的,其包括但不限于上述i)-xc)的那些类别和上述的和在本文的实施例中的类别、子类、和种类。

[0343] 一些前述化合物可以包括一个或多个不对称中心,因此可存在有多个同分异构形式,如,立体异构体和/或非对映体。因此,本发明的化合物及其药学组合物可为单独的对映异构体、非对映体或几何异构体的形式,或者可为立体异构体的混合物的形式。在某些实施方案中,本发明的化合物为对映体纯的化合物。在某些其它实施方案中,提供立体异构体或非对映体的混合物。

[0344] 另外,某些化合物,如本文中所述的,可具有一个或多个双键,除非另外说明,其可作为Z或E异构体存在。本发明另外包括作为基本上不含其它异构体的单独的异构体的化合物或者,作为不同异构体的混合物如立体异构体的外消旋混合物的化合物。除了上述化合物本身之外,本发明还包括这些化合物的可药用衍生物、包括一种或多种本发明的化合物和一种或多种可药用赋形剂或添加剂的组合物。

[0345] 本发明的化合物可通过式(I)或(II)的化合物在不同的条件下结晶制备,并且可作为形成本发明一部分的通式(I)或(II)的化合物的一种多晶型物或多种多晶型物的组合存在。例如,可使用用于重结晶的不同溶剂、或溶剂的不同混合物;通过在不同温度下进行结晶;通过在结晶过程中使用从非常快到非常慢的冷却的不同冷却方式鉴定和/或制备不同的多晶型物。也可通过加热或熔融化合物随后逐渐冷却或快速冷却得到多晶型物。多晶型物的存在可通过固体探测核磁共振谱学、红外光谱学、差示扫描量热法、粉末X射线衍射图和/或其它技术测定。因此,本发明包括本发明的化合物、它们的衍生物、它们的互变异构体形式、它们的立体异构体、它们的多晶型物、它们的可药用盐、它们的可药用溶剂化物、和包含它们的可药学组合物。

[0346] 2)药学组合物

[0347] 如上所述,本发明提供新的化合物,其具有可用于治疗Mac-1和LFA-1介导的疾病的生物学特性。

[0348] 因此,在本发明的另一个方面中提供药学组合物,其包括任一种本文中所述的化合物(或其前药、可药用盐或其它可药用衍生物),并且任选地包括可药用载体。在某些实施方案中,这些组合物任选地另外包括一种或多种另外的治疗剂。或者,可将本发明的化合物与一种或多种其它治疗剂的给药组合对有需要的患者给药。例如,用于在与本发明化合物的药学组合物中结合给药或包含在其中的另外的治疗剂可为批准的抗炎药,或者其可为经历Food and Drug Administration(美国食品和药品监督管理局)批准并且最终获得批准用于治疗由Mac-1或LFA-1介导的任何疾病的许多药物中的任一种。还应该理解,某些本发明的化合物可以用于治疗的游离态存在,或者在适合时作为其可药用衍生物存在。

[0349] 如上所述,本发明的药学组合物另外包括可药用载体,如本文中使用的,其包括任

何和所有的溶剂、稀释剂、或其它液体介质、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等，只要适合于期望的具体剂型即可。Remington's Pharmaceutical Sciences,Sixteenth Edition,E.W.Martin(Mack Publishing Co., Easton,Pa.,1980)公开了用于配制药学组合物的多种载体和已知的制备技术。除非任何常规的载体介质与本发明的化合物不相容，如生产任何不合需要的生物学作用或以有害的方式与药学组合物的任何其它组分相互作用，其应用被考虑在本发明的范围内。可用作可药用载体的材料的一些例子包括但不限于糖类，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；粉装黄芪胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂如可可脂和栓剂用蜡；油类如花生油、棉子油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇类，如丙二醇；酯类，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原的水；等渗盐水；Ringer's溶液；乙醇、和磷酸盐缓冲液，以及其它无毒的相容的润滑剂如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁，以及着色剂、防粘剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香料，根据配制设计师的判断，也可在组合物中存在防腐剂和抗氧化剂。

[0350] 用于口服给药的液体剂型包括但不限于可药用的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除活性化合物之外，液体剂型可包含通常用于本领域中的惰性稀释剂，诸如例如，水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯、及其混合物。除惰性稀释剂之外，口服组合物还可以包括助剂如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂、和香料。

[0351] 可使用适合的分散剂或润湿剂和助悬剂根据本领域中已知的技术配制可注射制剂如无菌的可注射水性或油性悬浮液。无菌的可注射制剂也可为在非肠道可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌的可注射的溶液、悬浮液或乳剂，例如为在1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的介质和溶剂为水、Ringer's溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外，通常采用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此，可采用任何温和的不挥发油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外，脂肪酸如油酸可用于制备可注射制剂。

[0352] 可注射制剂可通过例如通过细菌滞留型过滤器过滤灭菌、或通过在使用之前结合可以溶解或分散在无菌水或其它灭菌的可注射介质中的灭菌固体组合物形式的灭菌剂而灭菌。

[0353] 为了延长药物的作用，经常期望延缓药物从皮下注射或肌内注射的吸收。这可通过使用液体悬浮液或具有差的水溶性的结晶性或无定形物质实现。然后，药物的吸收速率取决于其溶解速度，溶解速度又可以取决于晶体大小和晶形。或者，可以通过将药物溶解或悬浮在油性介质中实现非肠道给药的药物形式的延迟吸收。通过形成药物在可生物降解的聚合物如聚交酯-聚乙醇酸中的微胶囊基质生产可注射的储库形式。取决于药物与聚合物的比例和采用的具体聚合物的性质，可以控制药物释放的速率。其它可生物降解的聚合物的例子包括(聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将药物截留在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中制备储库型可注射制剂。

[0354] 用于直肠或阴道给药的组合物优选为栓剂，其可通过将本发明的化合物与适合的

无刺激性的赋形剂或载体混合制备，赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇、或栓剂用蜡，其在环境温度为固体但是在体温下为液体，因此其在直肠或阴道的腔中熔融并释放活性化合物。

[0355] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末、和颗粒。在这种固体剂型中，活性化合物与至少一种惰性的可药用赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填料或增量剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、和硅酸，b)粘合剂，诸如例如，羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、和阿拉伯胶，c)湿润剂如甘油，d)崩解剂如琼脂--琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、和碳酸钠，e)溶液阻滞剂如石蜡，f)吸收促进剂如季铵化合物，g)润湿剂诸如例如十六烷醇和单硬脂酸甘油酯，h)吸附剂如高岭土和膨润土，和i)润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，及其混合物混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况中，剂型也可包括缓冲剂。

[0356] 也可以采用相似类型的固体组合物作为使用赋形剂如乳糖以及高分子量聚乙二醇等的填充的软明胶胶囊和硬明胶胶囊中的填料。可以使用包衣和壳如肠溶衣和药物制剂领域中公知的其它包衣制备片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂、和颗粒的固体剂型。它们可选择性地包含遮光剂并且还可以为只在或优先在肠道的某一部分释放活性组分的组合物，选择性地以延迟方式释放。可使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。也可以采用相似类型的固体组合物作为使用赋形剂如乳糖以及高分子量聚乙二醇等的填充的软明胶胶囊和硬明胶胶囊中的填料。

[0357] 活性化合物也可为与如上所述一种或多种赋形剂的微囊密封形式。可以使用包衣和壳如肠溶衣、释放控制包衣和药物制剂领域中公知的其它包衣制备片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂、和颗粒的固体剂型。在这种固体剂型中，可将活性化合物与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖和淀粉混合。如在正常生产中，这种剂型也可包括不同于惰性稀释剂的另外的物质，如，片剂润滑剂和其它片剂助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况中，剂型也可包括缓冲剂。它们可选择性地包含遮光剂并且还可以为只在或优先在肠道的某一部分释放活性组分的组合物，选择性地以延迟方式释放。可使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。

[0358] 本发明包括本发明的化合物的可药用局部制剂。如本文中使用的，术语“可药用的局部制剂”是指通过将制剂施用于表皮用于本发明化合物的皮内给药的药学可接受的任何制剂。在本发明的某些实施方案中，局部制剂包括载体系统。药学有效的载体包括但不限于溶剂(如，醇、聚醇、水)、霜剂、洗剂、膏剂、油剂、贴膏剂、脂质体、粉末、乳剂、微乳剂、和缓冲溶液(如，低渗盐水或缓冲盐水)或本领域中已知用于药物的局部给药的任何其它载体。本领域中已知的载体的更详尽的列表通过本领域中标准的参考文献提供，例如Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版，1980和第17版，1985，两者都由Mack Publishing Company，Easton，Pa.出版，其该公开被全文并入本文作为参考。在某些其它实施方案中，本发明的局部制剂可包括赋形剂。可使用本领域中已知的任何可药用赋形剂制备本发明的可药用局部制剂。可被包括在本发明的局部制剂中的赋形剂的例子包括但不限于防腐剂、抗氧化剂、补湿剂、润肤剂、缓冲剂、增溶剂、其它渗透剂、护肤剂、表面活性剂、和推进剂和/或用于与本发明的化合物组合的另外的治疗剂。适合的防腐剂包括但不限于醇类、季铵类、有机酸类、对羟苯甲酸类和酚类。适合的抗氧化剂包括但不限于抗坏血酸及其酯、亚硫酸氢

钠、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基苯甲醚、维生素E、和螯合剂如EDTA和柠檬酸。适合的补湿剂包括但不限于甘油、山梨醇、聚乙二醇、尿素、和丙二醇。用于本发明中的适合的缓冲剂包括但不限于柠檬酸、盐酸、和乳酸的缓冲液。适合的增溶剂包括但不限于季铵氯化物、环糊精、苯甲酸苄酯、卵磷脂和聚山梨醇酯。可用于本发明的局部制剂中的适合的护肤剂包括但不限于维生素E油、尿囊素、二甲硅油、甘油、矿脂、和氧化锌。

[0359] 在某些实施方案中，本发明的可药用局部制剂包括至少一种本发明的化合物和渗透增强剂。局部制剂的选择取决于几个因素，包括要治疗的状况、本发明的化合物和其它赋形剂的物理化学特性、它们在制剂中的稳定性、可获得的工艺设备、和成本约束。如本文中使用的，术语“渗透增强剂”是指能够转运药理学活性化合物通过角质层并且进入表皮或真皮的试剂，优选地，其具有很少或没有系统吸收。已经评价了多种化合物用于增强药物渗透通过皮肤的速率的有效性。参见例如Percutaneous Penetration Enhancers,Maibach H.I.和Smith H.E.(eds.),CRC Press,Inc.,Boca Raton,Fla.(1995)，其考察了多种皮肤渗透增强剂的应用和检验；和Buyuktimkin等人，Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems,Gosh T.K.,Pfister W.R.,Yum S.I.(Eds.),Interpharm Press Inc.,Buffalo Grove,Ill.(1997)。在某些示例性实施方案中，用于本发明的渗透剂包括但不限于甘油三酯(如，大豆油)、芦荟组合物(如，aloe-vera凝胶)、乙醇、异丙醇、octoly苯基聚乙二醇、油酸、聚乙二醇400、丙二醇、N-十二烷基甲基亚砜、脂肪酸酯(如，豆蔻酸异丙酯、月桂酸甲酯、单油酸甘油酯、和单油酸丙二醇酯)和N-甲基吡咯烷酮。

[0360] 在某些实施方案中，组合物可为膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂、或贴片的形式。在某些示例性实施方案中，本发明的组合物的制剂为霜剂，其可以另外包含饱和或不饱和脂肪酸如硬脂酸、棕榈酸、油酸、棕榈油酸、十六烷基醇或油醇，特别优选硬脂酸。本发明的霜剂也可包含非离子型表面活性剂，例如硬脂酸-40-聚烃氧基酯。在某些实施方案中，在无菌条件下活性组分与可药用载体和任何需要的防腐剂或可能需要的缓冲液混合。还考虑了眼科制剂、滴耳剂、和滴眼剂在本发明的范围内。另外，本发明考虑了透皮贴片的应用，其具有提供化合物到身体的受控递送的额外优点。通过将化合物溶解或分配在适当的介质中生产这种剂型。如上所述，渗透增强剂还可以用于增加化合物穿过皮肤的通量。速率可通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中得以控制。

[0361] 还应该理解，本发明的化合物和药学组合物可配制为并用于联合治疗，也就是说，化合物和药学组合物可与一种或多种其它期望的疗法或医疗进行配制，或与一种或多种其它期望的疗法或医疗操作同时进行、在一种或多种其它期望的疗法或医疗之前或之后给药。用于联合方案中的具体的联合治疗(疗法或操作)要考虑期望的疗法和/或操作的相容性和期望要实现的治疗效果。还应该理解，采用的治疗可实现对于相同疾病所期望的效果(例如，可将本发明的化合物与另一种抗炎药同时给药)，或者它们可以实现不同的效果(如，控制任何副作用)。

[0362] 在某些实施方案中，本发明的药学组合物另外包括一种或多种另外的治疗活性组分(如，抗炎药和/或减轻剂)。对于本发明的目的，术语“减轻剂”是指集中在减轻疾病症状和/或治疗方案的副作用而并非用于治疗性的治疗。例如，姑息疗法包括止痛药、止吐药和

抗恶心药物。

[0363] 3)研究应用、药学应用和治疗方法

[0364] 研究应用

[0365] 根据本发明,可在本领域中已知的用于鉴定具有调节胞内粘着分子与受体的白细胞整联蛋白家族之间的粘着的能力、拮抗与白细胞有关的CD11/CD18受体的能力和/或拮抗Mac-1和/或LFA-1的能力的化合物的任何可用试验中试验本发明的化合物。例如,试验可为细胞的或非细胞的、体内或体外的、高通量或低通量形式的、等等。

[0366] 因此,在一个方面,特别感兴趣的本发明的化合物包括其中满足以下条件的那些:

[0367] • 调节胞内粘着分子(如,ICAM-1、-2、和-3)与受体的白细胞整联蛋白家族之间的粘着;

[0368] • 表现出能够拮抗与白细胞有关的CD11/CD18受体;

[0369] • 表现出能够拮抗Mac-1和/或LFA-1的能力;和

[0370] • 可用于LFA-1介导的疾病的治疗。

[0371] 如本文范例中所详述的,在测定化合物调节T细胞对5dICAM-Ig粘着的能力的试验(如,细胞附着试验)中,某些本发明的化合物表现出IC_{50}值≤50μM。在某些其它实施方案中,本发明的化合物表现出IC_{50}值≤40μM。在某些其它实施方案中,本发明的化合物表现出IC_{50}值≤30μM。在某些其它实施方案中,本发明的化合物表现出IC_{50}值≤20μM。在某些其它实施方案中,本发明的化合物表现出IC_{50}值≤10μM。在某些其它实施方案中,本发明的化合物表现出IC_{50}值≤7.5μM。在某些实施方案中,本发明的化合物表现出IC_{50}值≤5μM。在某些其它实施方案中,本发明的化合物表现出IC_{50}值≤2.5μM。在某些实施方案中,本发明的化合物表现出IC_{50}值≤1μM。在某些其它实施方案中,本发明的化合物表现出IC_{50}值≤750nM。在某些其它实施方案中,本发明的化合物表现出IC_{50}值≤500nM。在某些其它实施方案中,本发明的化合物表现出IC_{50}值≤250nM。在某些其它实施方案中,本发明的化合物表现出IC_{50}值≤100nM。在其它实施方案中,示例性的化合物表现出IC_{50}值≤75nM。在其它实施方案中,示例性的化合物表现出IC_{50}值≤50nM。在其它实施方案中,示例性的化合物表现出IC_{50}值≤40nM。在其它实施方案中,示例性的化合物表现出IC_{50}值≤30nM。在其它实施方案中,示例性的化合物表现出IC_{50}值≤20nM。在其它实施方案中,示例性的化合物表现出IC_{50}值≤10nM。在其它实施方案中,示例性的化合物表现出IC_{50}值≤5nM。

[0372] 药学应用和治疗方法

[0373] 如上所述,本文中所述的某些化合物表现出通常作为胞内粘着分子之间粘着的调节剂的活性。更具体地,本发明的化合物显示出拮抗与白细胞有关的CD11/CD18受体的能力,并且在某些实施方案中表现出拮抗LFA-1相互作用的能力。因此,在某些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗LFA-1介导的疾病。

[0374] 因此,在本发明的另一个方面,提供用于治疗(或预防)LFA-1介导的疾病的方法,其包括对有需要的主体给药治疗有效量的本文中所述的式(I)或(II)的化合物。在某些实施方案中,提供用于治疗LFA-1介导的疾病的方法,包括对有需要的主体给药治疗有效量的本发明的化合物或包括本发明的化合物的药学组合物,在实现期望的效果所需要的量和时间内。

[0375] 在某些实施方案中,该方法涉及对有需要的主体(包括但不限于人类或动物)给药

治疗有效量的化合物或其可药用衍生物。

[0376] 如上所述，本发明提供新的化合物，其具有可用于治疗Mac-1和/或LFA-1介导的疾病的生物学性质。在某些实施方案中，本发明的化合物可用于治疗银屑病、与炎症性肠病有关的应答(如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、皮炎、脑膜炎、脑炎、葡萄膜炎、变应性状况如湿疹和哮喘、涉及T细胞浸润和慢性炎性应答的状况、皮肤超敏反应(包括毒葛和槲叶毒葛)、动脉粥样硬化、自身免疫疾病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、糖尿病、多发性硬化、Reynaud's综合症、自身免疫性甲状腺炎、实验性自身免疫性脑脊髓炎、舍格伦综合症、幼年型糖尿病、典型地在肺结核、结节病、多肌炎、肉芽肿病和脉管炎中发现的由细胞因子和T淋巴细胞介导的迟发性过敏性有关的免疫应答、恶性贫血、涉及白细胞渗出的疾病、CNS炎性疾病、败血症或创伤继发的多器官损害综合症、自身免疫性溶血性贫血、重症肌无力、抗原-抗体复合物介导的疾病、所有类型的移植，包括移植抗宿主病或宿主抗移植物病、HIV和鼻病毒感染、和肺纤维化，仅举几个例子。

[0377] 如本文中更具体描述的，通常，本发明的化合物可用作胞内粘着分子(如，ICAM-1、-2、或-3)和受体的白细胞整联蛋白家族之间的相互作用的拮抗剂。因此，在某些实施方案中，本发明提供可用于治疗由细胞粘着分子的CD11/CD18家族介导的疾病的化合物。在特别感兴趣的某些实施方案中，本发明提供可用于治疗由Mac-1和/或LFA-1介导的疾病的化合物。例如，本发明的化合物可具体的用于治疗炎性疾病、器官移植排斥、和自身免疫疾病，仅举几个例子。

[0378] 因此，如上所述，在本发明的另一个方面，提供用于治疗由细胞粘着分子的CD11/CD18家族介导的疾病的方法，包括对有需要的主体给药治疗有效量的式(I)或(II)的化合物。在特别感兴趣的某些实施方案中，本发明的方法可用于治疗由Mac-1或LFA-1介导的疾病。应该理解，根据本发明的方法，可将化合物和组合物以有效治疗由细胞粘着分子的CD11/CD18家族介导的疾病的任何量和任何给药途径给药。例如，在某些示例性实施方案中，本发明的化合物可用作Mac-1或LFA-1和胞内粘着分子(如，ICAM-1)之间相互作用的拮抗剂，因此，该化合物可用于治疗LFA-1介导的疾病，其包括但不限于银屑病、与炎症性肠病有关的应答(如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、皮炎、脑膜炎、脑炎、葡萄膜炎、变应性状况如湿疹和哮喘、涉及T细胞浸润和慢性炎性应答的状况、皮肤超敏反应(包括毒葛和槲叶毒葛)、动脉粥样硬化、自身免疫疾病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、糖尿病、多发性硬化、Reynaud's综合症、自身免疫性甲状腺炎、实验性自身免疫性脑脊髓炎、舍格伦综合症、幼年型糖尿病、和典型地在肺结核中发现的与由细胞因子和T-淋巴细胞介导的迟发过敏性有关的免疫应答、结节病、多肌炎、肉芽肿病和脉管炎、恶性贫血、涉及白细胞渗出的疾病、CNS炎性疾病、败血症或创伤继发的多器官损害综合症、自身免疫性溶血性贫血、重症肌无力、抗原-抗体复合物介导的疾病、所有类型的移植，包括移植抗宿主病或宿主抗移植病、HIV和鼻病毒感染、肺纤维化、等等，仅举几个例子。因此，如本文中使用的，表达“有效量”是指药物用于拮抗胞内粘着分子(如，ICAM)与受体的白细胞整联蛋白家族之间的相互作用并表现出治疗效果的足够的量。需要的确切量随主体的不同而不同，根据主体的物种、年龄、和一般状况、感染的严重程度、具体的治疗剂、给药方式等而定。优选将本发明的化合物配制为便于给药和剂量一致性的剂量单位形式。如本文中使用的，表达“剂量单位形式”是指适合于待治疗患者的治疗剂的物理离散单元。然而，应该理解，本发明的化合物和组合物的

总的日用量由主治医师根据合理的医学判断决定。用于任何具体患者或生物体的具体的治疗有效剂量水平根据多种因素而定，所述因素包括待治疗的疾病和该疾病的严重程度；采用的具体化合物的活性；采用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状态、性别和饮食；采用的具体化合物的给药时间、给药途径和排泄速率；治疗的持续时间；用于与采用的具体化合物联合或同时给药的药物；在医学领域中广泛已知的各因素(参见例如Goodman和Gilman's，"The Pharmacological Basis of Therapeutics"，第十版，A.Gilman，J.Hardman和L.Limbird，eds.，McGraw-Hill Press，155-173，2001，其被全文并入本文作为参考)。

[0379] 本发明的另一个方面涉及抑制生物样品或患者中LFA-1和ICAM-1之间的相互作用的方法，该方法包括对患者给药、或使所述生物样品接触式I或II的化合物或包括所述化合物的组合物。

[0380] 本发明的另一个方面涉及抑制生物样品或患者中CD11a和/或CD18与ICAM-1、ICAM-2、或ICAM-3的相互作用的方法，该方法包括对患者给药、或使所述生物样品接触式I或II的化合物或包括所述化合物的组合物。

[0381] 另外，在以所需的剂量与适当的可药用载体配制之后，根据要治疗的感染的严重程度而定，可将本发明的药学组合物对人类和其它动物经口、直肠、非肠道、池内(intracisternally)、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉末、膏剂、或滴剂)、经颊(作为口用或鼻用喷雾剂)给药。在某些实施方案中，可将本发明的化合物以每天约0.001mg/kg主体体重到约50mg/kg主体体重、每天约0.01mg/kg主体体重到约25mg/kg主体体重、或每天约0.1mg/kg主体体重到约10mg/kg主体体重的剂量水平每天一次或多次给药，以得到所需的治疗效果。还应该理解，可将小于0.001mg/kg或大于50mg/kg(例如50-100mg/kg)的剂量对主体给药。在某些实施方案中，化合物经口或非肠道给药。

[0382] 治疗药包

[0383] 在其它实施方案中，本发明涉及用于方便地和有效地实施本发明方法的药包。通常，药包包括装填有本发明药学组合物的一个或多个组分的一个或多个容器。这种药包特别适合于递送固体口服剂型如片剂或胶囊。优选这种药包包括多个单位剂量，并且还可以包括卡片，该卡片具有以它们的预定应用顺序定向的剂量。如果期望，可以提供记忆辅助工具，例如数字、字母、或其它标记形式，或使用日历插页，指定在治疗进度表中可以给药剂量的时间。或者，可以包括类似于或不同于药学组合物剂量的安慰剂剂量或钙食物增补剂，以提供其中每天接受剂量的药包。任选与这种容器结合的可为管理药品的生产、使用或销售的政府机构规定的布告，该布告反映得到政府机构用于人类给药的生产、使用或销售的批准。

[0384] 等价物

[0385] 以下的代表性实施例意在帮助说明本发明，而不打算或不应该将它们看作是限制本发明的范围。实际上，除了本文中表示和描述的那些之外，通过这些文献的全部内容，包括随后的实施例和对本文引用的科技和专利文献的参考，本发明的多种改进及其许多另外的实施方案对于本领域技术人员来说是显而易见的。另外应该理解，那些被引用的参考文献的内容被并入本文作为参考，以帮助说明现有技术。

[0386] 以下实施例包含可用于在不同的实施方案及其等价物中实践本发明的重要的附

加信息、范例和指导。

[0387] 范例

[0388] 可以进一步通过实施例理解本发明的化合物及其制备，所述实施例说明了制备或使用这些化合物的一些方法。然而，应该理解，这些实施例不限制本发明。本发明的变体，无论现在已知的或进一步开发的，都被认为是本文中所述和权利要求的本发明的范围内。

[0389] 1)合成方法的一般说明：

[0390] 实践者具有用于引用的关于大环内酯化学的非常确实的文献与本文包含的信息组合，用作用于合成本发明化合物的合成策略、保护基、和其它材料和方法上的指导。

[0391] 本文引用的多种参考文献提供有用的背景信息，记录关于制备与本文中所述的或本发明的化合物或相关中间体相似的化合物、以及关于制剂、应用、和可为感兴趣的这种化合物的给药的信息。

[0392] 此外，实践者被指导参考这些文献中提供的关于多种示例性化合物及其中间体的具体指导和实施例。

[0393] 可以进一步通过实施例理解本发明的化合物及其制备，所述实施例说明了制备或使用这些化合物的一些方法。然而，应该理解，这些实施例不限制本发明。本发明的变体，无论现在已知的或进一步开发的，都被认为是本文中所述和如下权利要求的本发明的范围内。

[0394] 根据本发明，可使用任何可利用的技术生产或制备本发明的化合物或包括它们的组合物。例如，可使用多种液相合成方法，如以下具体讨论的那些。或者或另外，本发明的化合物可使用本领域中已知的多种组合技术、平行合成和/或固相合成方法制备。

[0395] 如下所述，应该理解，可根据本文中所述的方法合成不同的本发明的化合物。用于制备这些化合物的起始原料和试剂或者得自商业的供应商如Aldrich Chemical Company(Milwaukee,WI),Bachem(Torrance,CA),Sigma(St.Louis,MO)，或者通过本领域技术人员公知的在如以下参考文献中所述的方法制备:Fieser and Fieser,1991,“Reagents for Organic Synthesis”,第1-17卷,John Wiley and Sons,New York,NY,1991;Rodd 1989“Chemistry of Carbon Compounds”,第1-5卷和增补卷,Elsevier Science Publishers,1989;“Organic Reactions”,第1-40卷,John Wiley and Sons,New York,NY,1991;March 2001,“Advanced Organic Chemistry”,第5版,John Wiley and Sons,New York,NY;和Larock 1990,“Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations”,第2版,VCH Publishers。这些反应路线只是说明可以合成本发明的化合物的一些方法，可对这些反应路线进行多种改进并且向注意本公开的本领域技术人员建议对这些反应路线进行改进。

[0396] 本发明的起始原料、中间体、和化合物可使用常规方法分离和纯化，包括过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。它们可通过常规的方法表征，包括物理常数和光谱数据。

[0397] 一般反应方法：

[0398] 除非具体地提及，反应混合物使用磁力驱动的搅拌棒搅拌。惰性气氛是指无水的氩气或无水的氮气。反应通过对适当处理的反应混合物的样品进行薄层色谱法、通过质子核磁共振(NMR)或通过高压液相色谱法(HPLC)监控。

[0399] 一般后处理方法：

[0400] 除非具体地提及，将反应混合物冷却到室温或室温以下，然后在必要时用水或饱和氯化铵水溶液淬灭。将期望的产物在水和适合的与水不互溶的溶剂(如乙酸乙酯、二氯甲烷、二乙基醚)之间分配提取。将包含所需产物的提取液适当地用水洗涤，随后用饱和盐水溶液洗涤。在其中包含产物的提取液被认为包含残留的氧化剂的情况中，在上述洗涤过程之前，将提取液用在饱和碳酸氢钠水溶液的10％亚硫酸钠溶液洗涤。在其中包含产物的提取液被认为包含残留酸的情况中，在进行上述洗涤过程之前，将提取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤(不包括在期望的产物本身具有酸性性质的那些情况)。在其中包含产物的提取液被认为包含残留碱的情况中，在进行上述洗涤过程之前，将提取液用10％的柠檬酸水溶液洗涤(不包括在期望的产物本身具有碱性的那些情况)。在洗涤之后，将包含所需产物的提取液用无水硫酸镁干燥，然后过滤。然后通过在适合的温度(通常低于45℃)在减压下旋转蒸发除去溶剂分离粗产物。

[0401] 一般纯化方法：

[0402] 除非具体地提及，色谱纯化是指在二氧化硅上的急骤柱色谱法，使用单一溶剂或混合溶剂作为洗脱液。将包含适当纯化的所需产物的洗脱液合并并在适合的温度(通常低于45℃)减压浓缩至恒定质量。将最终化合物溶于50％的含水乙腈中，过滤并转移到小瓶中，然后在高真空下冷冻干燥，最后提交用于生物试验。

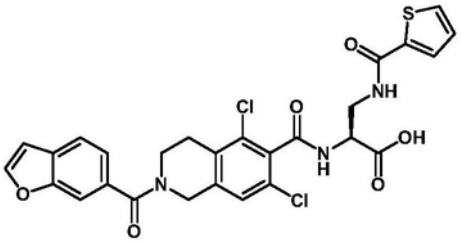
[0403] 1)示例性化合物的合成：

[0404] 除非另外说明，起始原料或者为市售的、或者可由本领域技术人员通过实验室合成容易地得到。以下总体描述了用于合成如本文中通常描述的和在本文的子类和种类中描述的化合物的方法和一般指导。另外，合成指导可以在公开的PCT申请WO 99/49856和WO 02/059114中找到，所述申请的全部内容被并入本文作为参考。

具体实施方式

[0405] 实施例1

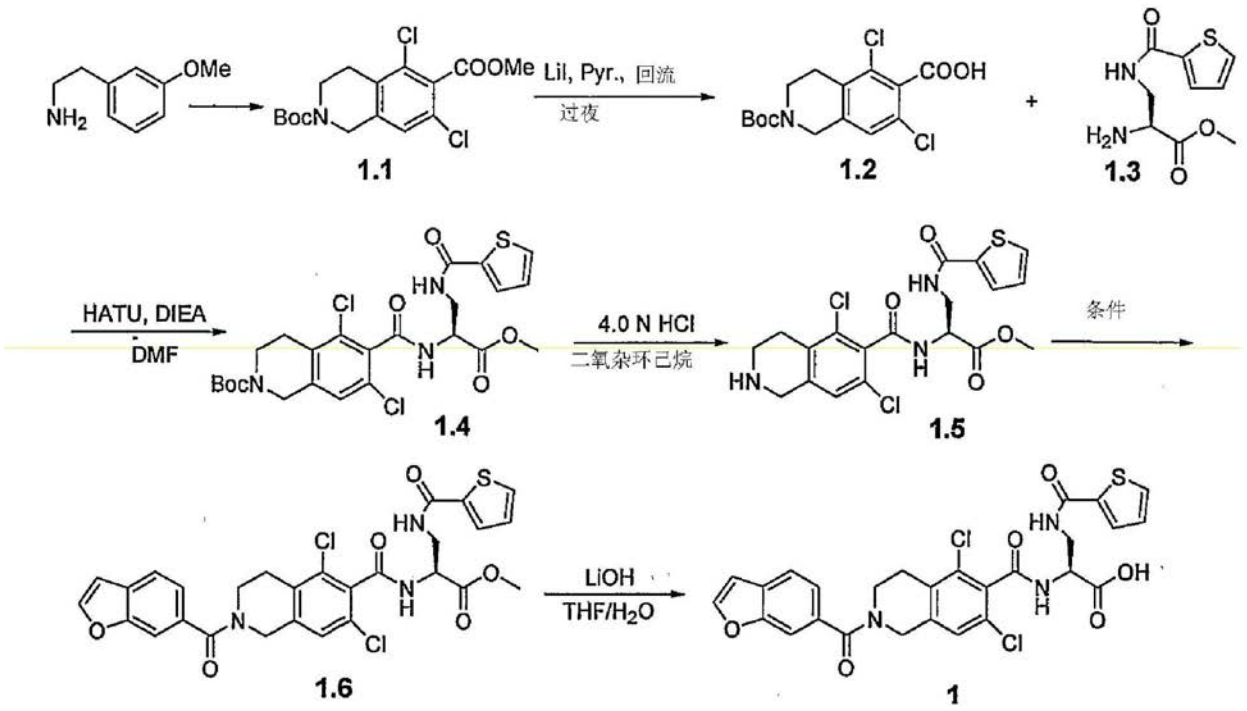
[0406] 本实施例描述以下化合物的合成

[0407] 

[0408] 其根据反应路线1A和以下过程制备。

[0409] 反应路线1A

[0410]



[0411] a)将3-甲氧基苯基乙基胺(0.2mol)和甲醛(0.22mol)在HCl水溶液(20％,500mL)中的溶液在80℃加热4小时。然后将反应浓缩至干燥,并将残余物溶于氢溴酸(40％水溶液,500mL)中,并回流24小时。将反应浓缩,得到呈褐色的固体,其不经纯化使用。向残余物中加入水(200mL)和四氢呋喃("THF")(300mL)并向得到的混合物中非常小心地加入碳酸钠(固体,0.5mol),随后加入二碳酸二叔丁酯(0.3mol)。在室温下15小时之后,反应用乙酸乙酯(1L)提取,并将有机提取液用饱和磷酸二氢钾和盐水洗,用无水硫酸镁干燥并过滤。

[0412] 在滤液浓缩之后,将残余物溶于二氯甲烷("DCM",100mL)中,并向其中慢慢地加入乙酸(500mL)和硫酰氯(0.6mol)。在将反应混合物在室温下搅拌24小时之后,将反应浓缩至干燥,并且另外在高真空下干燥2小时。粗产物不经进一步纯化用于下一步。将粗产物溶于水/THF(200mL/400mL)中,并在充分搅拌下向其中小心和缓慢地加入碳酸钠(0.5mol),随后加入二碳酸二叔丁酯(0.3mol)。将反应混合物搅拌12小时之后,将反应小心地用磷酸(2M)中和到pH约7。将得到的混合物用乙酸乙酯提取(500mL x2),并将合并的提取液用水和盐水洗,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。粗的固体从乙酸乙酯和己烷(约1:2的比例)重结晶,得到白色固体。将母液浓缩并过柱纯化,用含0-10％乙酸乙酯的4:1的己烷:二氯甲烷洗脱。合并的收率为14.5g(23％,从市售的3-甲氧基苯乙胺计)。MS(API-ES^+)m/z:262,264,266(M+H-叔丁基$^+$)。

[0413] 将以上得到的产物溶于DCM(100mL)和吡啶(50mL)中。将得到的溶液冷却到-40℃,并向其中慢慢地加入三氟甲磺酸酐(51mmol)。在反应混合物在4小时内逐渐地回温到室温之后,将反应混合物在乙酸乙酯(500mL)和水(100mL)之间分配,有机层用水(100mL,两次)和盐水(50mL)洗,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物过柱纯化,用含0-5％乙酸乙酯的5:1的己烷:DCM洗脱,得到相应的三氟甲磺酸酯(9.73g,48％收率)。

[0414] 将10mmol的三氟甲磺酸酯、1.0mmol的1,3-二苯基膦丙烷("dppp")和40mmol的二异丙基乙基胺("DIEA")在100mL的无水二甲基甲酰胺("DMF")和50mL的无水CH_3OH中的混合

物用CO吹扫15分钟，然后在CO气氛下加入1.0mmol的$Pd(OAc)_2$。随后，将得到的混合物在CO气氛下在70℃搅拌过夜。除去溶剂并将残余物通过柱色谱法纯化，使用EtOAc/己烷＝1/4(v/v)作为洗脱液，以56％收率得到化合物1.1。ESI-MS(m/z)：(M^+)+Na 382.1；^1H NMR(CD_3OD,400MHz)：δ7.32(s,1H)，4.60(s,2H)，3.95(s,3H)，3.69(m,2H)，2.84(m,2H)，1.50(s,9H)ppm。

[0415] b)将1.1(5mmol)和30mmol的LiI在20mL吡啶中的混合物回流过夜。除去溶剂并将残余物溶于EtOAc。然后将得到的溶液用饱和NH_4Cl水溶液洗并用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂并将残余物真空干燥，得到定量收率的化合物1.3。粗产物不经进一步纯化进行下一步。ESI-MS(m/z)：(M-tBu+1)，290。

[0416] c)将Boc-Dap-OH(10mmol)在甲醇(30mL)中的溶液用三甲基甲硅烷基重氮甲烷处理直到颜色保持浅黄色10秒。将混合物浓缩，并将残余物溶于DCM(30mL)中。向溶液中加入三乙胺(20mmol)，随后加入3-噻吩基甲酰氯(11mmol)。在室温下0.5小时之后，将反应通过硅胶过滤，并浓缩。残余物过柱纯化，用含10-50％乙酸乙酯的己烷洗脱。将如此得到的产物溶于DCM(10mL)中并用HCl(4M，在二氧杂环己烷中，10mL)处理。5小时之后，将反应浓缩，得到标题化合物(60-80％的总收率)。

[0417] d)将1.2(4mmol)、1.3(4.4mmol)、5.0mmol的邻(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲氟代磷酸盐("HATU")和20mmol的Et_3N在20mL的DMF中的混合物在室温下搅拌过夜。除去溶剂并将残余物通过柱色谱法纯化，使用CH_2Cl_2/EtOAc＝6/4(v/v)作为洗脱液，以60％收率得到化合物1.4。ESI-MS(m/z)：(M+1)556.1。

[0418] e)将2mmol的1.4在9mL的TFA和3mL的CH_2Cl_2中的溶液在室温下搅拌6小时。除去溶剂并将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释。混合物用EtOAc提取3次。然后将提取液用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂并将残余物真空干燥，得到化合物1.5，其不经进一步纯化使用。ESI-MS(m/z)：(M+1)456.1.

[0419] f)中间体化合物1.11根据反应路线1B和以下过程制备。

[0420] 反应路线1B

[0421]

[0422] 在室温下向100mmol市售的6-羟基-[2H]-苯并呋喃-3-酮(化合物1.8)和150mmol咪唑在300mL无水DMF中的溶液中加入110mmol叔丁基二甲基氯硅烷("TBDMSCl")，得到的混合物在室温搅拌过夜，除去溶剂，残余物用100mL的EtOAc稀释，用饱和NH_4Cl水溶液洗，用无水Na_2SO_4干燥，除去溶剂，残余物经过纯化，得到相应的中间体，70％收率。ESI-MS(m/z)：$(M+H^+)$265.1。

[0423] 将中间体溶于100mL的CH_3OH，在室温加入20mmol的$NaBH_4$，在室温搅拌12小时后，反应混合物用10mL的丙酮处理，然后，向混合物中加入60mL的4.0N HCl，混合物在室温搅拌过夜，除去有机溶剂，残余物用EtOAc提取若干次，然后提取物用盐水洗，用无水Na_2SO_4干燥，除去溶剂并将残余物溶于100mmol的Et_3N和180mL无水CH_2Cl_2，在0℃加入66mmol的$PhNTf_2$，得到的混合物在室温搅拌过夜，除去溶剂，残余物经过纯化，得到化合物1.9，90％收率。^1H

NMR(400MHz,CD_3Cl):δ7.75(d,J＝1.9Hz,1H),7.66(d,J＝8.5Hz,1H),7.50(s,1H),7.21(d,J＝8.5Hz,1H),6.85(d,J＝1.9Hz,1H)ppm。

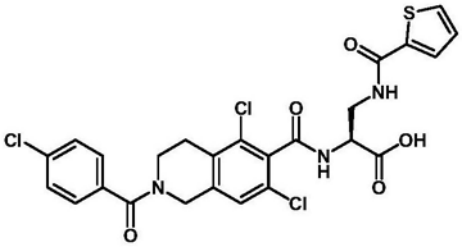
[0424] 50mmol的化合物1.9、2.5mmol的dppp(二苯基膦-1,3-丙烷)和2.5mmol的$Pd(OAc)_2$在100mmol的DIEA、125mL无水DMF、125mL的无水MeOH中的混合物在65℃在CO气氛下搅拌过夜,除去溶剂,残余物通过柱色谱法纯化,得到化合物1.10,65％收率。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.23(s,1H),7.99(d,J＝8.3Hz,1H),7.78(s,1H),7.65(d,J＝8.3Hz,1H),6.85(s,1H),3.97(s,3H)ppm;ESI-MS(m/z):(M+1)177.10。

[0425] 将20mmol的化合物1.10和80mmol的$LiOH•H_2O$在60mL的THF和15mL的H_2O中的混合物在室温搅拌1小时,然后加入80mL的1.0N HCl水溶液,除去有机溶剂,残余物用50mL的盐水稀释,然后混合物用EtOAc提取,提取物用无水Na_2SO_4干燥,除去溶剂,残余物真空干燥,得到定量收率的化合物1.11。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.14(s,1H),7.92(m,2H),7.67(d,J＝8.5Hz,1H),6.92(s,1H)ppm;ESI-MS(m/z):($M+H^+$)163.1。

[0426] g)0.25mmol的化合物1.11和0.26mmol的HATU在1mmol的DIEA和2mL的DMF中的混合物在室温搅拌30分钟,然后加入0.22mmol的化合物1.5在1mL的DMF中的溶液,得到的混合物在45℃搅拌12小时,除去溶剂,残余物经过纯化,得到化合物1.6,50-65％收率。然后,化合物1.6用LiOH(1.0M水溶液,0.5mL)在THF(3mL)中水解2小时,然后反应混合物用HCl(水溶液)酸化,用乙酸乙酯(50mL)提取,无水硫酸镁干燥,并浓缩,得到化合物1,定量收率。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ7.91(s,1H),7.75(d,J＝8.0Hz,1H),7.67(s,3H),7.36(d,J＝8.0HZ,1H),7.13(s,1H),6.96(s,1H),5.01(t,J＝6.8Hz,1H),4.68和4.89(m,2H),3.85(d,J＝6.8Hz,2H),3.70和4.02(m,2H),2.93(m,2H)ppm;ESI-MS(m/z):(M+1)586.10。

[0427] 实施例2

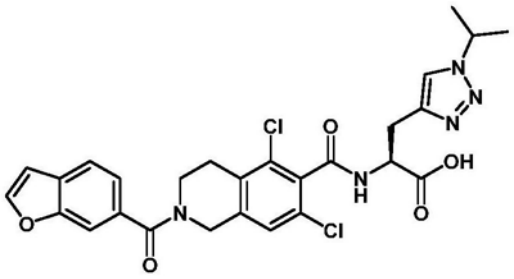
[0428] 本实施例描述以下化合物的合成,

[0429] 

[0430] 其根据实施例1g的过程制备,不同之处在于使用4-氯苯甲酸代替化合物1.11。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ7.64(m,2H),7.35-7.49(m,5H),7.11(s,1H),4.98(t,J＝8.0Hz,1H),4.63和.88(m,2H),3.83(d,J＝8.0Hz,2H),3.68和3.98(m,2H),2.89(m,2H)ppm;ESI-MS(m/z):(M+1)579.90。

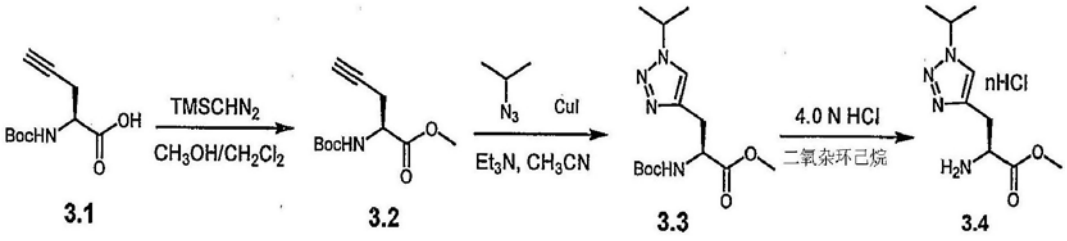
[0431] 实施例3

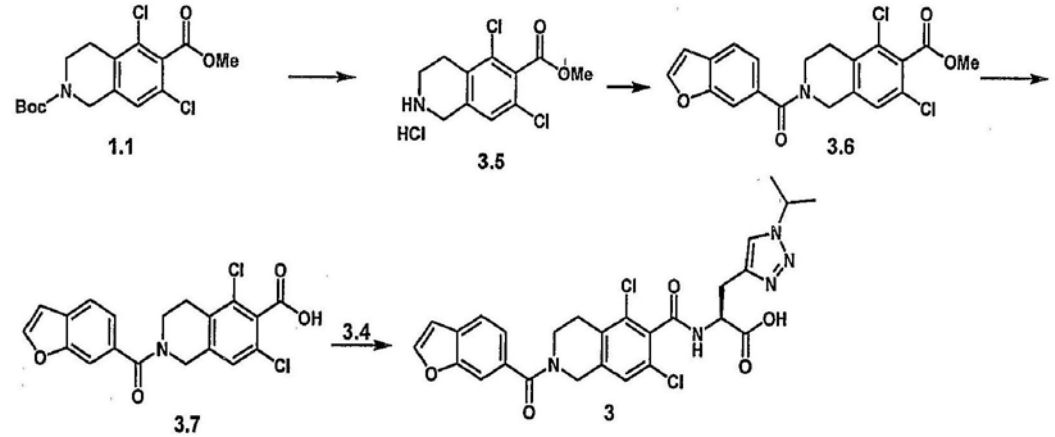
[0432] 本实施例描述以下化合物的合成,

[0433] 

[0434] 其根据反应路线2和以下过程制备。

[0435] 反应路线2



[0436] 

[0437] a)在0℃向10mmol的市售3.1在20mL的MeOH和20mL的CH_2Cl_2中的溶液中缓慢加入在己烷中的20mmol的2.0M $TMSCHN_2$,得到的混合物在室温搅拌30分钟。除去溶剂,残余物真空干燥得到粗品3.2。

[0438] b)然后,化合物3.2与15mmol的异丙基叠氮化物在0.2mmol的CuI、0.2mmolf的Et_3N的存在下在50mL的CH_3CN中在室温搅拌过夜。除去溶剂,残余物通过柱色谱法纯化,得到化合物3.3,55%收率。ESI-MS(m/z):(M+1)313.20。

[0439] c)2mmol的化合物3.3在10mL的4.0N HCl的二氧杂环己烷中的混合物在室温搅拌12小时。除去溶剂,残余物真空干燥,得到化合物3.4,定量收率。ESI-MS(m/z):(M+1)213.10。

[0440] d)在室温下1.1(3.60g,10mmol)的DCM(20mL)溶液用在1,4-二氧杂环己烷中的HCl(4.0M,10mL)处理。2小时后,反应浓缩,得到化合物3.5,定量收率。

[0441] e)化合物3.5(10mmol)与EDC(2.11g,11mmol)、N,N-二甲基氨基吡啶("DMAP",0.1g)、三乙胺(2.02g)和化合物1.11(1.62g,10mmol)在无水DMF(50mL)中混合,在室温下15小时后,反应混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水洗(30mL,3次),用无水硫酸镁干燥并过滤。滤液浓缩后的残余物过柱纯化,用含10-30%乙酸乙酯的己烷洗脱,得到标题化合物

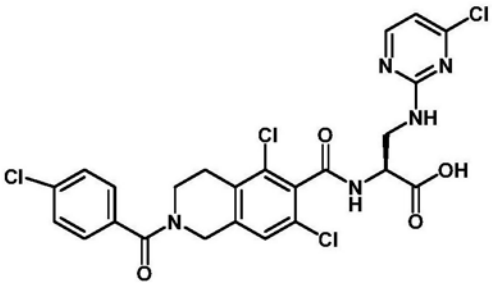
(3.7g,92%):ESI-MS(m/z):(M+1)213.1。

[0442] f)根据实施例1b制备化合物3.7,不同之处在于使用化合物3.6代替化合物1.1。

[0443] g)0.25mmol的化合物3.7和0.26mmol的HATU在1mmol的DIEA和2mL的DMF中的混合物在室温搅拌30分钟,然后加入0.22mmol的化合物3.4在1mL的DMF中的溶液。得到的混合物在45℃搅拌4小时。除去溶剂,残余物经过纯化,得到中间体酯,其然后用LiOH在THF和水中处理,得到所需化合物3,定量收率。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.90(s,2H),7.74(m,1H),7.64(s,1H),7.34(m,1H),6.93(s,1H),5.03(m,1H),4.82(m,1H),4.65和4.88(m,2H),3.72和3.97(m,2H),3.40(m,1H),3.18(m,1H),2.90(m,2H),1.55(m,6H)ppm;ESI-MS(m/z):(M+1)570.1。

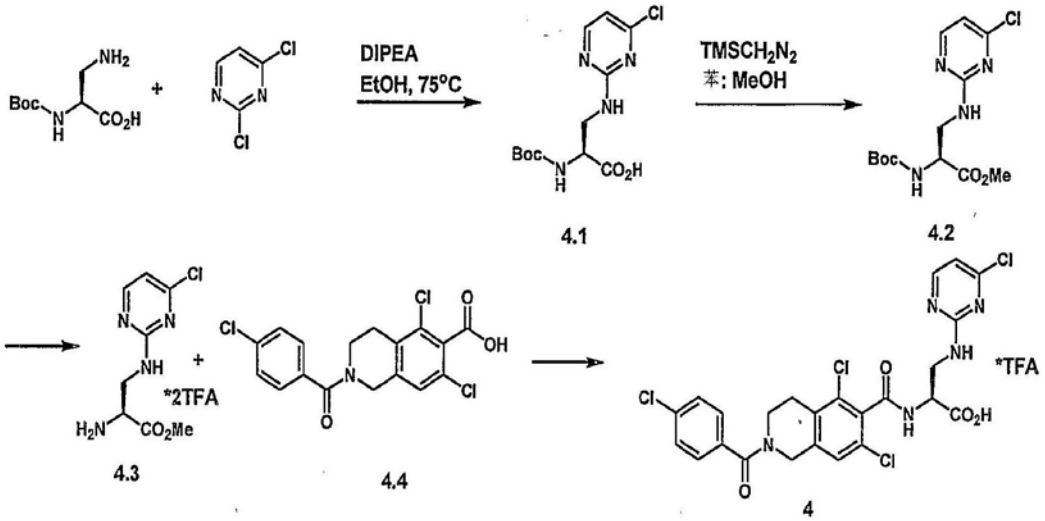
[0444] 实施例4

[0445] 本实施例描述以下化合物的合成,

[0446] 

[0447] 其根据反应路线3和以下过程制备。

[0448] 反应路线3

[0449] 

[0450] a)Boc-DAP-OH(0.2g,1.0mmol)、2,4-二氯嘧啶(0.29g,2.0mmol)、二异丙基乙胺(0.51mL,2.9mmol)在乙醇(5mL)中加热到75℃,维持14小时。反应混合物冷却到室温,减压蒸发溶剂。得到的粗品4.1足够纯,可用于后面的化学转化。

[0451] b)将粗品残余物4.1(0.31g,1.0mmol)溶于9:1的苯:甲醇(5mL)中,向搅拌的反应混合物中慢慢加入三甲基甲硅烷基二偶氮甲烷(1.0mL,2.0M,在己烷中)并另外搅拌1小时,减压蒸发溶剂,得到油状粗品残余物。通过硅胶柱色谱法纯化,使用含50%乙酸乙酯的己烷洗脱,得到纯品4.2(0.21g,65%)。

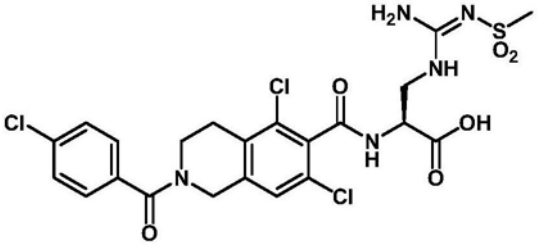
[0452] c)化合物4.2(0.21g,0.6mmol)溶于二氯甲烷(5mL)。加入三氟乙酸(2.5mL),反应搅拌1小时,浓缩得到的反应混合物以除去过量的三氟乙酸,得到胺4.3,定量收率。

[0453] d)根据实施例3d-f制备化合物4.4,不同之处在于使用4-氯苯甲酸代替化合物1.11。

[0454] e)根据实施例3g制备化合物4,不同之处在于使用化合物4.4代替化合物3.7,以及使用化合物4.3代替化合物3.4。

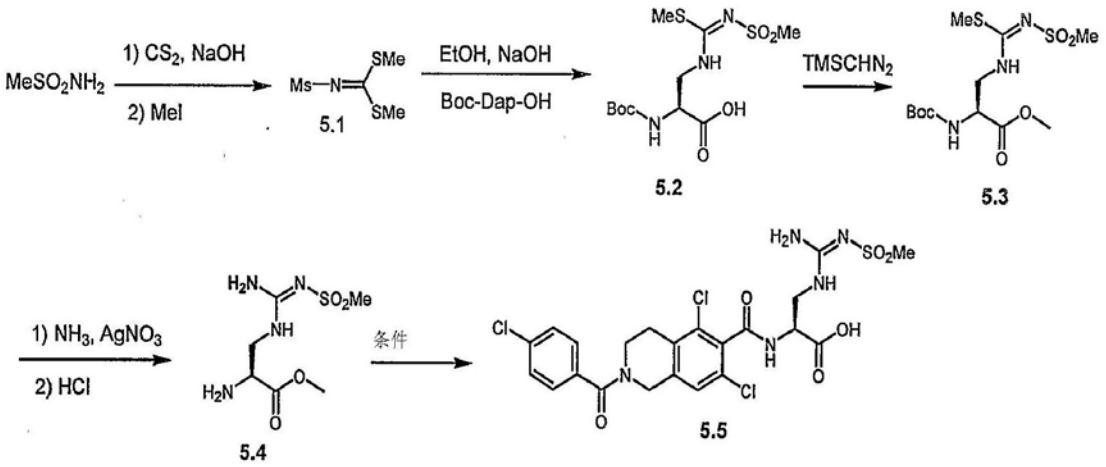
[0455] 实施例5

[0456] 本实施例描述以下化合物的合成,

[0457] 

[0458] 其根据反应路线4和以下过程制备。

[0459] 反应路线4

[0460] 

[0461] a)向甲磺酰胺(1.01g,10.7mmol)在15mL DMF中的溶液中加入20M NaOH水溶液(0.68mL,13.6mmol),得到白色沉淀物。溶液冷却到0℃,慢慢加入二硫化碳(0.4mL,6.63mmol),在0℃搅拌15分钟。另外加入20M NaOH水溶液(0.32mL,6.4mmol)和二硫化碳(0.2mL,3.31mmol),反应在0℃搅拌20分钟,然后升温到室温,30分钟时,所有沉淀物已经变成溶液,将反应混合物冷却到0℃,加入碘甲烷(1.33mL,21.364mmol),反应在0℃搅拌20分钟,在室温搅拌1.5小时,向反应中加入20mL的水,用乙酸乙酯提取5次。合并的有机提取物用$MgSO_4$干燥,并浓缩至干,从热乙酸乙酯和己烷重结晶,得到1.44g化合物5.1。ESI-MS(m/z):($M+H^+$)200.0。

[0462] b)向Boc-Dap-OH(109mg,0.53mmol)和化合物5.1(125.7mg,0.632mmol)在5mL乙醇的溶液中加入1.0M NaOH水溶液(0.8mL,0.8mmol)。反应搅拌直到完全转化,然后浓缩至干,将残余物溶于水,用醚洗三次,水层用2.0M磷酸酸化到pH 1,用乙酸乙酯提取4次。合并的乙酸乙酯提取物用$MgSO_4$干燥并浓缩至干,得到160.4mg的化合物5.2。ESI-MS(m/z):($M+Na^+$)378.0。

[0463] c)向化合物5.2(160.4mg,0.452mmol)在1:1的二氯甲烷:甲醇中的溶液中加入三甲基甲硅烷基二偶氮甲烷(其为2.0M的醚溶液,(0.4mL,0.8mmol))。反应在室温搅拌直到完全转化成甲基酯,然后浓缩至干。产品通过闪色谱法纯化,得到146.6mg的化合物5.3。ESI-

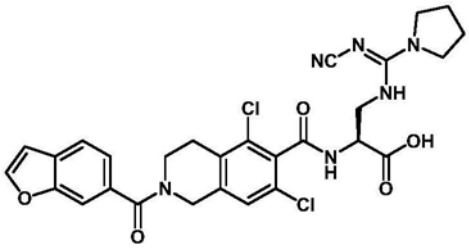
MS(m/z):(M+Na^+)270.0;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d).1.46(s,9H),2.42(s,3H),3.02(s,3H),3.63(m,1H),3.75(m,1H),3.82(s,3H),4.51(m,1H)。

[0464] d)向化合物5.3(146.6mg,0.40mmol)在2mL甲醇中的溶液中加入氨,7N在甲醇(0.6mL,4.2mmol)。将混合物冷却到0℃,滴加硝酸银(75.5mg,0.444mmol)在0.4mL乙腈中的溶液,反应搅拌并达到室温,3小时后除去溶剂,将残余物悬浮在乙酸乙酯中,通过硅藻土过滤,浓缩滤液至干,并将其再次溶于二氯甲烷中,向其中加入HCl,4.0M在二氧杂环己烷中(0.5mL,2.0mmol)。该溶液在室温搅拌8小时,并浓缩至干,得到化合物5.4,为HCl盐。ESI-MS(m/z):(M+H^+)239。

[0465] e)根据实施例3g制备化合物5,不同之处在于使用化合物4.1代替3.7,以及使用化合物5.4代替化合物3.4。ESI-MS(m/z):(M+H^+)590.0。

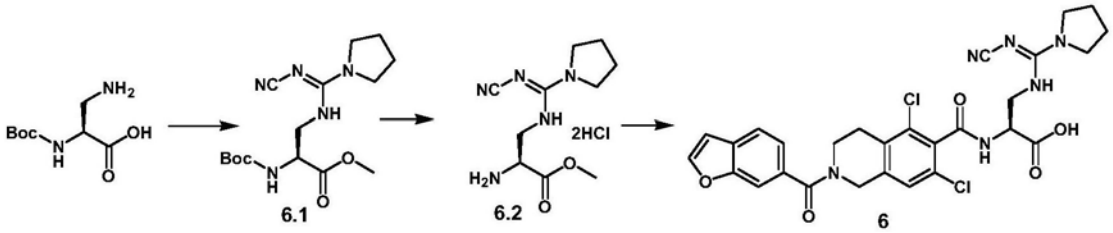
[0466] 实施例6

[0467] 本实施例描述以下化合物的合成,

[0468] 

[0469] 其根据反应路线5和以下过程制备。

[0470] 反应路线5

[0471] 

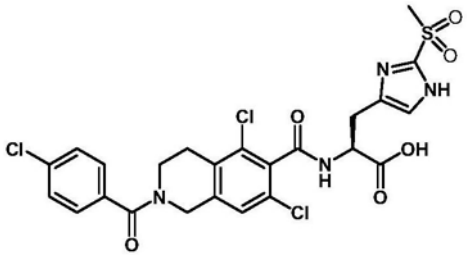
[0472] a)(L)-Boc-Dap-OH(10mmol),二甲基N-氰基dithioimniocarbonate(10mmol)和DIEA(30mmol)的乙醇溶液在室温搅拌1小时,然后加入吡咯烷(20mmol),将反应在65℃加热10小时,反应混合物用乙酸乙酯稀释(150mL),用饱和NaH_2PO_4(50mL,水层pH为4-6)、水(50ml)和盐水提取。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,粗品溶于4:1的DCM:MeOH中,冷却到0℃,向其中加入三甲基甲硅烷基二偶氮甲烷,直到其保持黄色30秒。溶液浓缩,残余物过柱纯化,用含30-100%乙酸乙酯的己烷洗脱,得到标题化合物,20-30%收率。MS(m/z):240(M-99)。

[0473] b)化合物6.1(72mg,0.20mmol)在DCM(1mL)中用HCl(4M,在二氧杂环己烷中)处理2小时。反应混合物浓缩,得到化合物6.2。

[0474] c)根据实施例3g制备化合物6,不同之处在于使用化合物6.2代替化合物3.4。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.77(s,1H),7.63(m,3H),7.37(d,1H),6.85(s,1H),6.32(d,1H),4.68(s,2H),4.31(m,1H),3.85(m,2H),3.60(m,4H),2.88(m,2H),1.89(m,4H)ppm;ESI-MS(m/z):(M+1)597.1。

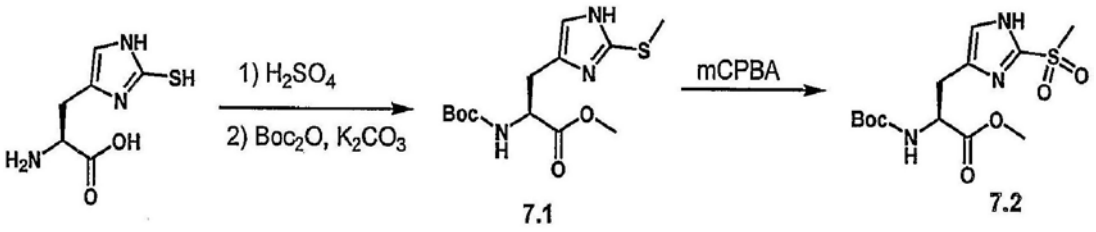
[0475] 实施例7

[0476] 本实施例描述以下化合物的合成

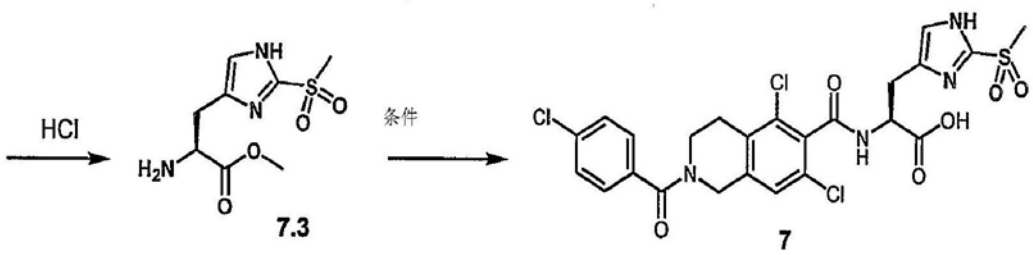
[0477] 

[0478] 其根据反应路线6和以下过程制备。

[0479] 反应路线6



[0480]



[0481] a)向H-2-巯基-His-OH(598.8mg,3.2mmol)在5mL甲醇中的溶液中加入0.26mL硫酸。混合物在室温搅拌8小时,另外加入硫酸(0.1mL,0.6mmol),反应在50℃搅拌4.5小时,慢慢加入碳酸钠(850.3mg,8.02mmol),反应通过旋转蒸发干燥,以除去大量甲醇,加入6mL THF和3mL水以及碳酸钠(0.851g,8.03mmol)和Boc_2O(696.5mg,3.19mmol)。反应在室温搅拌1小时,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗,有机层用$MgSO_4$干燥并浓缩至干。通过闪色谱法纯化,得到283.5mg的化合物7.1。ESI-MS(m/z):($M+H^+$)316.1。

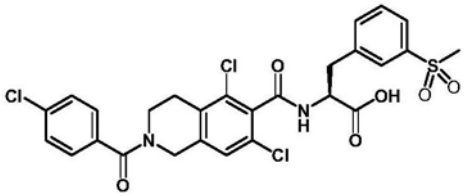
[0482] b)化合物7.1(283.5mg,0.90mmol)和3-氯过苯甲酸(568.4mg,2.53mmol)溶于6mL二氯甲烷中并在室温搅拌1.5小时,反应用二氯甲烷稀释,并倾入到1.0M碳酸钾中。水层用2.0M磷酸调节到中性pH,然后用二氯甲烷提取3次,合并的有机提取物用$MgSO_4$干燥并浓缩至干。通过闪色谱法纯化,得到240.8mg的化合物7.2。ESI-MS(m/z):370.1($M+Na^+$),248.1($M-Boc+H^+$);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.43(s,9H),3.14(m,2H),3.26(s,3H),3.74(s,3H),4.61(m,1H),7.02(s,1H)。

[0483] c)向化合物7.2(240.8mg,0.6931mmol)的二氯甲烷溶液中加入HCl,4.0M在二氧杂环己烷中(1.0mL,4.0mmol)。反应在室温搅拌1.5小时,然后浓缩至干,得到化合物7.3,为盐酸盐。ESI-MS(m/z):($M+H^+$)248。

[0484] d)根据实施例3g制备化合物7,不同之处在于使用化合物4.1代替化合物3.7,以及使用化合物7.3代替化合物3.4。ESI-MS(m/z):($M+H^+$)599.0;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.88(s,2H),3.10(m,1H),3.21(s,3H),3.34(m,1H),3.67(1H),3.97(1H),4.63(1H),4.85(1H),5.04(dd,1H),7.19(s,1H),7.49(m,5H)。

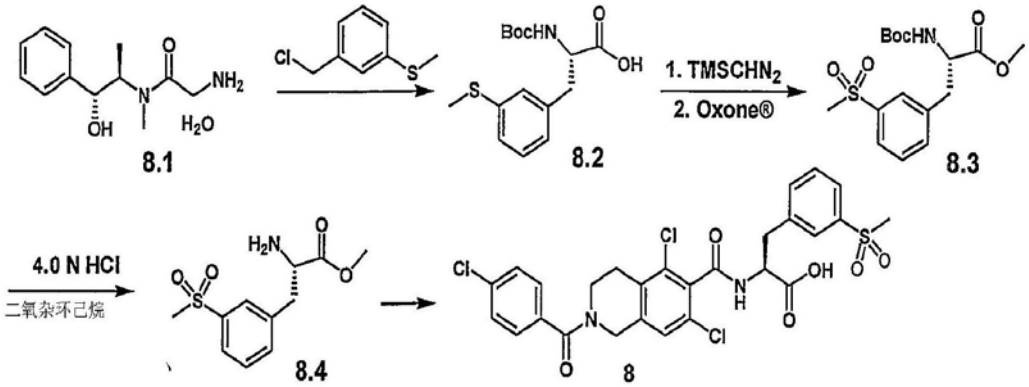
[0485] 实施例8

[0486] 本实施例描述以下化合物的合成

[0487] 

[0488] 其根据反应路线7A和以下过程制备。

[0489] 反应路线7A

[0490] 

[0491] a)含有32mmol的LiCl的三颈烧瓶在真空下用煤气灯进行火焰燃烧,然后用N_2吹扫。该过程重复3次,以使LiCl变干燥。在室温在N_2气氛下向烧瓶中加入10mmol的(R,R)-(-)-伪麻黄碱甘氨酰胺水合物(pseudo ephedrine glycinamide hydrate,A.G.Myers等人,J.Org.Chem.,64:3322-3327(1999))和30mL无水THF。然后悬浮液用31mmol的LiHMDS(1.0M in THF)在0℃在搅拌下处理1小时,然后加入10mmol的3-甲硫基苄基氯(S.Laufer等人,J.Med.Chem.,45:2733-2740(2002))在5mL无水THF中的溶液。得到的混合物在0℃搅拌过夜,加入10mL的水淬灭反应。除去溶剂,残余物用50mL的水稀释。混合物用CH_2Cl_2提取3次,合并有机提取物,用无水Na_2SO_4干燥。然后除去溶剂,残余物经过纯化,得到所需的烷基化中间体,70%收率。ESI-MS(m/z):$(M+H^+)$359.2。

[0492] 5mmol的烷基化中间体在12mL的1.0N NaOH中的混合物回流,直到起始原料耗尽,混合物用20mL的水稀释,用CH_2Cl_2提取3次,然后水相与6mmol的$(Boc)_2O$和12mmol的$NaHCO_3$在30mL的1,4-二氧杂环己烷中搅拌15小时,除去有机溶剂,残余物用30mL的水稀释,用CH_2Cl_2提取。然后水相用固体柠檬酸处理以调节pH值到4.0,然后用EtOAc提取3次,有机提取物用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂,残余物真空干燥,得到化合物8.2,定量收率。ESI-MS(m/z):$(M+H^+)$334.10。

[0493] b)在0℃向5mmol的化合物8.2在10mL的CH_3OH和10mL的CH_2Cl_2的混合物中加入10mmol的(三甲基甲硅烷基)二偶氮甲烷(2.0M,在己烷中),得到的混合物在室温搅拌30分钟。除去溶剂,残余物真空干燥,得到所需的酯,定量收率。ESI-MS(m/z):$(M+H^+)$348.10。

[0494] 在室温向酯在20mL的CH_3OH和2mL的水中的溶液中加入12mmol的Oxone®,得到的悬浮液在室温搅拌15小时,反应混合物浓缩并用50mL的EtOAc稀释,用水洗,用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂,残余物真空干燥,得到化合物8.3,定量收率。^1H NMR(400MHz,CD_3Cl):δ7.82(m,1H),7.69(s,1H),7.50(m,1H),7.43(m,1H),5.03(m,1H),4.62(m,1H),3.74(s,3H),3.26

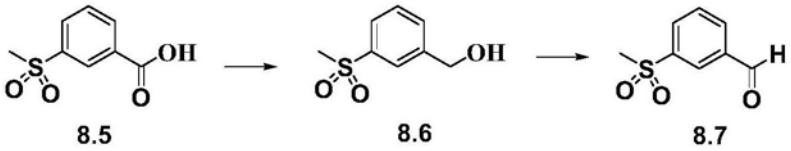
(m,1H),3.09(m,1H),3.03(s,3H),1.39(s,9H)ppm;ESI-MS(m/z):(M-tBoc+H$^+$)258.1。

[0495] c)2mmol的化合物8.3在10mL的4.0N HCl的二氧杂环己烷中的混合物在室温搅拌15小时。除去溶剂,残余物真空干燥,得到化合物8.4,定量收率,为盐酸盐。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ7.95(m,1H),7.87(s,1H),7.64(m,2H),4.44(t,J=6.85Hz,1H),3.82(s,3H),3.41(m,1H),3.29(m,1H),3.13(s,3H)ppm;ESI-MS(m/z):(M+H$^+$)258.10。

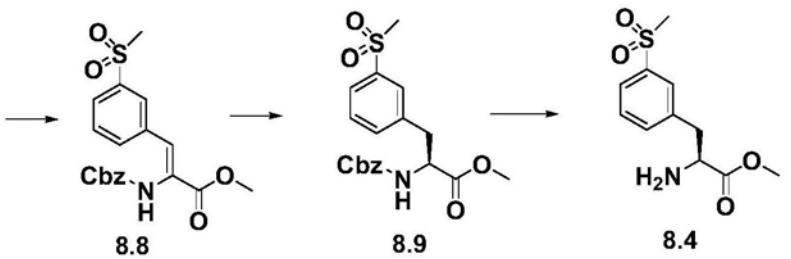
[0496] d)根据实施例3g制备化合物8,不同之处在于使用化合物4.1代替化合物3.7,以及使用化合物8.4代替化合物3.4。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ7.92(s,1H),7.81(d,J=7.92Hz,1H),7.68(d,J=7.83Hz),7.56(t,J=7.83Hz,1H),7.30-7.49(m,5H),5.06(m,1H),4.60和4.83(m,2H),3.95和3.66(m,2H),3.44(d,J=13.44Hz,1H),3.14(m,1H),3.08(s,3H),2.85(m,2H)ppm;ESI-MS(m/z):(M+H$^+$)609.05。

[0497] e)化合物8.4还可根据反应路线7B和以下过程制备。

[0498] 反应路线7B



[0499]



[0500] 8.5(1.0mmoL)、碘甲烷(1.2mmoL)和碳酸钾(2mmoL)在20mL的丙酮中的混合物在50℃加热3小时。减压除去反应混合物的溶剂,残余物在EtOAc和水之间分配。水溶液用EtOAc提取,合并的有机溶液用盐水洗,Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。粗品为白色固体(收率98%),其无需纯化直接用于后面的过程。

[0501] 在0℃向上述制备的化合物(1mmoL)在4mL的THF的溶液中慢慢加入$LiAlH_4$(1.1mmoL)。反应混合物回温到室温,并搅拌1小时,向反应中顺序地加入水、15%NaOH水溶液和水并剧烈搅拌。过滤并蒸发滤液,得到粗品8.6(收率92%)。无需纯化。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ.3.05(s,3H),4.75(s,2H),7.53(t,J=7.58Hz,1H),7.62(d,J=7.34Hz,1H),7.81(d,J=7.83Hz,1H),7.93(s,1H)。

[0502] 在室温在N_2下将固体四丙基过钌酸铵("TPAP",0.05mmol)一次性加入到搅拌的化合物8.6(1mmoL)、4-甲基吗啉N-氧化物("NMO";1.5mmoL)和粉状4A分子筛(与NMO的重量相等)在5mL的DCM中的混合物中。反应混合物在室温搅拌1小时,然后通过短硅胶垫过滤,用DCM和AcOEt(1:1)洗脱。浓缩滤液,残余物用色谱法纯化(SiO_2,AcOEt/己烷2:1),得到化合物8.7(收率72%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.14(s,3H),7.81(t,J=7.58Hz,1H),8.21(t,J=9.05Hz,2H),8.46(s,1H),10.12(s,1H)ppm。

[0503] 在室温将N,N,N',N',-四甲基胍("TMG";1.05mmole)慢慢加入到(d,l)-Cbz-α-膦酰基甘氨酸三甲酯(1.1mmole)在4mL的DCM中的溶液中,15分钟后,混合物冷却到-30℃,滴加化合物8.7(1mmole),混合物在-30℃保持20分钟,并慢慢回温到0℃,溶液用AcOEt稀释,

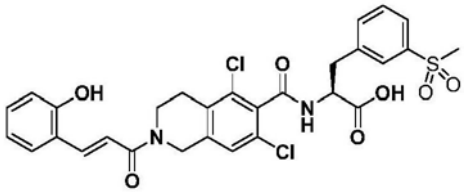
并顺序地用1N $NaHSO_4$和盐水洗。溶液干燥(Na_2SO_4)，蒸发溶剂，得到粗品。粗品通过色谱法纯化(SiO2,AcOEt/己烷/DCM 3:3:1)，得到产品8.8(收率72%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 2.97(s,3H),3.86(s,3H),5.08(s,2H),6.78(s,1H),7.34(d,J=6.36Hz,5H),7.50(t,J=7.83Hz,1H),7.72(d,J=7.34Hz,1H),7.85(d,J=7.34Hz,1H),8.04(s,1H)。少量反式异构体的烯属质子在7.19ppm(s,1H)。ESI-MS(m/z):($M+H^+$)346。

[0504] 向在玻璃压力容器中的8.8(1mmole)的MeOH(20mL,预先充有氮气)溶液中加入手性催化剂(+)-双((2S,5S)-2,5-二甲基phospholano)苯(环辛二烯)铑(I)四氟硼酸盐(0.01mmole)。然后反应器用H_2加压到40psi并在室温下持续振摇17小时，蒸发溶剂，残余物溶于AcOEt中并通过SiO_2垫用AcOEt过滤。蒸发滤液，得到粗品8.9。(收率，72%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.98(s,3H),3.13(dd,J=13.69,6.36Hz,1H),3.29(m,1H),3.76(s,3H),4.69(m,1H),5.06(m,2H),5.44(d,J=6.85Hz,1H),7.31(m,5H),7.41(d,J=7.34Hz,1H,7.47(t,J=7.83Hz,1H),7.72(s,1H),7.82(d,J=7.34Hz,1H)。ESI-MS(m/z):($M+H^+$)348。

[0505] 化合物8.9使用氢气球进行氢化(Pd/C,MeOH,)，得到化合物8.4(收率98%)。ESI-MS(m/z):($M+H^+$)258。

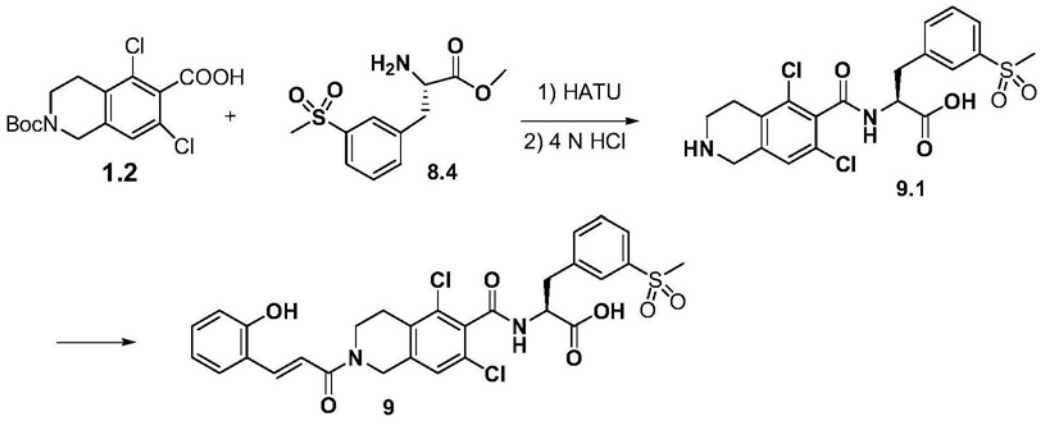
[0506] 实施例9

[0507] 本实施例描述以下化合物的合成

[0508] 

[0509] 其根据反应路线8和以下过程制备。

[0510] 反应路线8

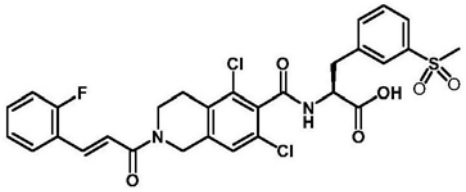
[0511] 

[0512] a)根据实施例1d-e制备化合物9.1，不同之处在于使用化合物8.4代替化合物1.3。

[0513] b)根据实施例3g制备化合物9，不同之处在于使用化合物9.1代替化合物3.7，以及使用2-羟基肉桂酸代替化合物3.4。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.92(m,2H),7.81(m,1H),7.68(s,1H),7.58(m,2H),7.28(m,2H),7.18(m,1H),6.84(m,2H),5.07(m,1H),4.80和4.88(m,2H),3.96(m,2H),3.42(m,1H),3.15(m,1H),3.08(s,3H),2.71-2.91(m,2H)ppm;ESI-MS(m/z):($M+H^+$)617.10。

[0514] 实施例10

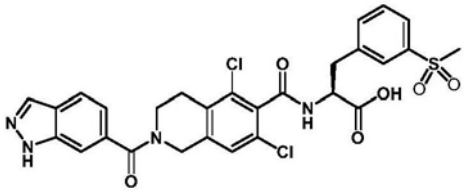
[0515] 本实施例描述以下化合物的合成

[0516] 

[0517] 其根据实施例3g制备，不同之处在于使用化合物9.1代替化合物3.7，以及使用2-氟肉桂酸代替化合物3.4。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.92(s,1H),7.81(m,3H),7.68(m,1H),7.57(m,1H),7.42(m,1H),7.29(m,2H),7.23(m,1H),7.16(m,1H),5.06(m,1H),4.81和4.88(m,2H),3.82和3.97(m,2H),3.44(m,1H),3.16(m,1H),3.08(s,3H),2.86和2.93(m,2H)ppm；ESI-MS(m/z)：($M+H^+$)619.10。

[0518] 实施例11

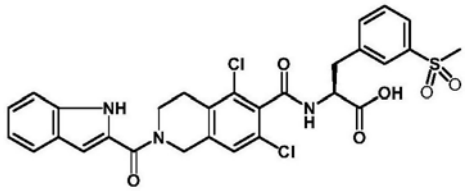
[0519] 本实施例描述以下化合物的合成，

[0520] 

[0521] 其根据实施例3g制备，不同之处在于使用化合物9.1代替化合物3.7，以及使用6-吲唑羧酸代替化合物3.4。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.13(s,1H),7.93(m,3H),7.83(m,1H),7.70(m,1H),7.60(m,1H),7.20和7.34(m,1H),5.06(m,1H),4.64和4.88(m,2H),3.69和3.98(m,2H),3.40(m,1H),3.15(m,1H),3.08(s,3H),2.88(m,2H)ppm；ESI-MS(m/z)：($M+H^+$)615.15。

[0522] 实施例12

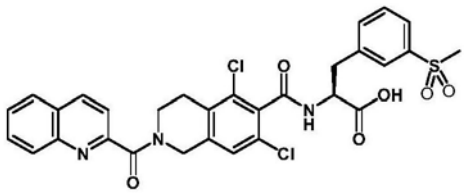
[0523] 本实施例描述以下化合物的合成，

[0524] 

[0525] 其根据实施例3g制备，不同之处在于使用化合物9.1代替化合物3.7，以及2-吲哚羧酸代替化合物3.4。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.93(s,1H),7.83(m,2H),7.72(m,1H),7.83(m,1H),7.57(m,1H),7.45(m,1H),7.27(s,1H),7.20(m,1H),7.07(m,1H),6.93(s,1H),5.08(m,1H),4.88(m,2H),4.07(m,2H),3.46(m,1H),3.15(m,1H),3.08(s,3H),2.96(m,2H)ppm；ESI-MS(m/z)：($M+H^+$)614.10。

[0526] 实施例13

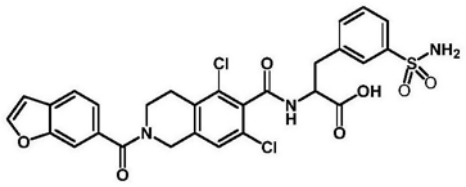
[0527] 本实施例描述以下化合物的合成，

[0528] 

[0529] 其根据实施例3g制备，不同之处在于使用化合物9.1代替化合物3.7，以及使用2-喹啉羧酸代替化合物3.4。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.51(m,1H),8.08(m,1H),8.01(m,1H),7.94(m,1H),7.84(m,2H),7.70(m,3H),7.58(m,1H),7.36和7.04(m,1H),5.07(m,1H),4.78和4.95(m,2H),3.79和4.08(m,2H),3.45(m,1H),3.17(m,1H),3.09(s,3H),2.97(m,2H)ppm;ESI-MS(m/z):($M+H^+$)626.10。

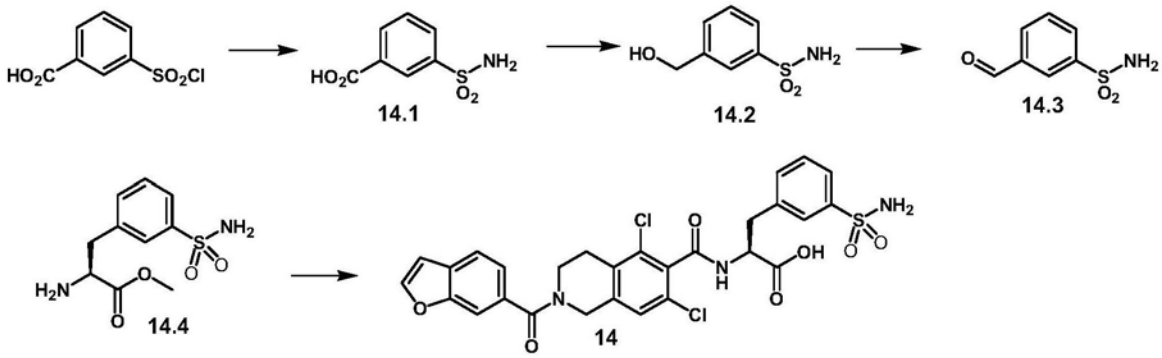
[0530] 实施例14

[0531] 本实施例描述以下化合物的合成，

[0532] 

[0533] 其根据反应路线9和以下过程制备。

[0534] 反应路线9

[0535] 

[0536] a)在0℃向3-羧基苯磺酰氯(3.54g,16mmol)的乙酸乙酯(50mL)溶液中加入浓氨水(2.5mL)。反应用在二氧杂环己烷(20mL)中的HCl中和，用乙酸乙酯(100mL)稀释，用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，得到标题化合物，其无需纯化用于反应。

[0537] b)将粗品化合物14.1溶于THF(50mL)中，在20分钟内向其中加入硼烷(1.0M，在THF中，50mL)，反应在室温搅拌15分钟后，反应用盐水(20mL)和水(10mL)稀释，用乙酸乙酯(100mL)稀释。有机提取物用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，得到标题化合物，其无需纯化用于反应。

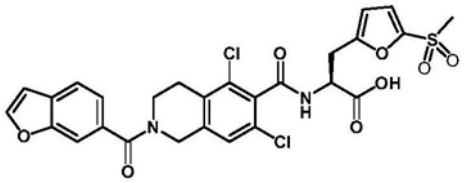
[0538] c)向粗品化合物14.2在DCM(100mL)中的溶液中加入活化的4A分子筛粉末(8g)、二铬酸吡啶鎓(7.55g,20mmol)。反应在室温搅拌2小时后，反应混合物通过硅胶(50g)过滤，用乙酸乙酯漂洗。滤液浓缩后的残余物通过硅胶柱纯化，用含30-50％乙酸乙酯的己烷洗脱，得到化合物14.3(477mg,16％,3步)。ESI-MS(m/z):($M+H^+$)186。

[0539] d)根据实施例8e制备化合物14.4，不同之处在于使用化合物14.3代替化合物8.7。MS(ESI^+)m/z:260($M+H^+$)。

[0540] e)根据实施例3g制备化合物14，不同之处在于使用化合物14.4代替化合物3.4。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.89(s,1H),7.80(s,1H),7.75(m,2H),7.64(s,1H),7.57(d,1H),7.34(d,2H),6.93 9s,1H),5.00(m,1H),3.99(m,1H),3.73(m,1H),3.40(dd,1H),3.12(dd,1H),2.89(m,2H)ppm;ESI-MS(m/z):616($M+H^+$)。

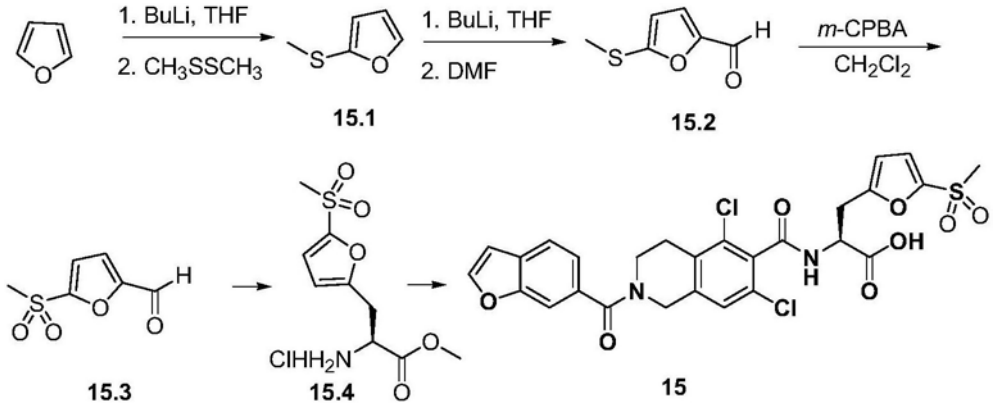
[0541] 实施例15

[0542] 本实施例描述以下化合物的合成

[0543] 

[0544] 其根据反应路线10和以下过程制备。

[0545] 反应路线10

[0546] 

[0547] a)在-78℃向0.2mol的呋喃在200mL无水THF中的溶液中加入0.2mol的n-BuLi(1.6M,在己烷中),得到的溶液在室温搅拌4小时,然后,将混合物冷却到-78℃并用0.21mol的二甲硫醚,混合物在室温搅拌过夜,然后加入10mL的饱和NH_4Cl水溶液。混合物在室温浓缩,残余物用200mL的饱和NH_4Cl水溶液稀释并用醚提取,然后提取物用盐水洗并用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂,蒸馏残余物,收集在135-140℃/760mmHg的级分,得到化合物15.1,55%收率。^1H NMR(400MHz,CD_3Cl):δ7.50(s,1H),6.45(m,1H),6.39(s,1H),2.42(s,3H)ppm。

[0548] b)在-78℃向0.1mol的化合物15.1在100mL无水THF中的溶液中加入0.1mol的n-BuLi(1.6M,在己烷中),得到的溶液在室温搅拌4小时,然后,将混合物冷却到-78℃并用0.12mol无水DMF处理,混合物在室温搅拌过夜。反应通过加入10mL的饱和NH_4Cl水溶液淬灭,浓缩混合物。残余物用100mL的盐水稀释并用EtOAC提取。提取物用盐水洗并用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂,残余物经过纯化,得到标题化合物,65%收率。^1H NMR(400MHz,CD_3Cl):δ9.52(s,1H),7.24(d,J=3.4Hz,1H),6.42(d,J=3.4Hz,1H),2.60(s,3H)ppm;ESI-MS(m/z):($M+H^+$)143.1。

[0549] c)50mmol的化合物15.2和120mmol的m-CPBA在100mL的CH_2Cl_2中的混合物在室温搅拌过夜。混合物用150mL的CH_2Cl_2稀释,混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤若干次。然后溶液用无水Na_2SO_4干燥并浓缩,残余物经过纯化,得到化合物15.3,70%收率。^1H NMR(400MHz,CD_3Cl):δ9.83(s,1H),7.33(m,2H),3.27(s,3H)ppm;ESI-MS(m/z):($M+H^+$)175.0。

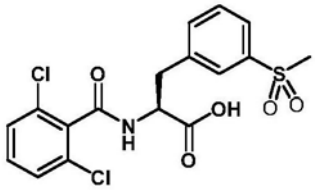
[0550] d)根据实施例8e制备化合物15.4,不同之处在于使用化合物15.3代替8.7。ESI-MS(m/z):($M+H^+$)248.1。

[0551] e)根据实施例制备化合物15,不同之处在于使用化合物15.4代替3.4。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ7.92(s,1H),7.76(m,1H),7.67(s,1H),7.34(m,1H),7.13(s,1H),6.69(s,1H),6.49(s,1H),5.11(m,1H),4.73和4.88(m,2H),3.76和4.02(m,2H),3.46(m,1H),

3.30(m,1H),3.17(s,3H),2.94(m,2H)ppm;ESI-MS(m/z):($M+H^+$)605.05。

[0552] 实施例16

[0553] 本实施例描述以下化合物的合成

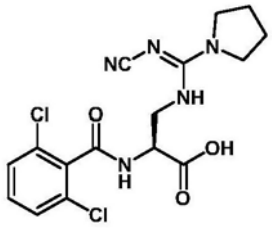
[0554] 

[0555] 其根据以下过程制备。

[0556] 在0℃向0.2mmol的化合物8.4(实施例8c或8e)在1mmol的Et_3N和5mL无水CH_2Cl_2的溶液中加入0.22mmol的2,6-二氯苯甲酰氯,得到的混合物在室温搅拌12小时,除去溶剂,残余物真空干燥。然后,残余物用0.8mmol的$LiOH\cdot H_2O$在2mL的THF和0.5mL的H_2O中处理。在室温搅拌30分钟后,向反应混合物中加入1.0mL的1.0N HCl水溶液。除去有机溶剂,残余物用10mL的盐水稀释。混合物用EtOAc提取,提取物用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂,残余物真空干燥,得到所需化合物,65%收率。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.92(s,1H),7.82(d,J=6.85Hz,1H),7.71(d,J=6.85Hz,1H),7.56(t,J=7.83Hz,1H),7.34(m,3H),5.08(dd,J=9.78,4.89Hz,1H),3.45(dd,J=14.67,4.89Hz,1H),3.14(dd,J=14.67,9.78Hz,1H),3.08(s,3H)ppm;ESI-MS(m/z):($M+H^+$)416.00。

[0557] 实施例17

[0558] 本实施例描述以下化合物的合成

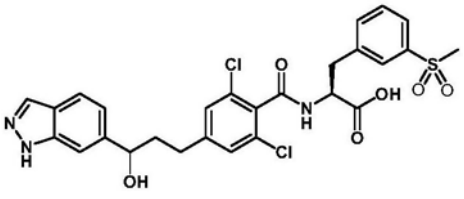
[0559] 

[0560] 其根据以下过程制备。

[0561] 在DCM(1mL)中的化合物6.1(实施例6a,0.2mmol)用在二氧杂环己烷中的HCl(4.0M,1mL)处理。1小时后,蒸发溶剂,在0℃向残余物和1mmol的Et_3N和5mL无水CH_2Cl_2中加入0.22mmol的2,6-二氯苯甲酰氯,得到的混合物在室温搅拌15小时,除去溶剂,残余物真空干燥。然后,残余物用在2mL的THF和0.5mL的H_2O中的0.8mmol的$LiOH\cdot H_2O$处理。在室温搅拌30分钟后,将反应混合物加入到1.0mL的1.0N HCl水溶液中。除去有机溶剂,残余物用10mL的盐水稀释。混合物用EtOAc提取,提取物用无水Na_2SO_4干燥,除去溶剂,残余物真空干燥,得到所需化合物。

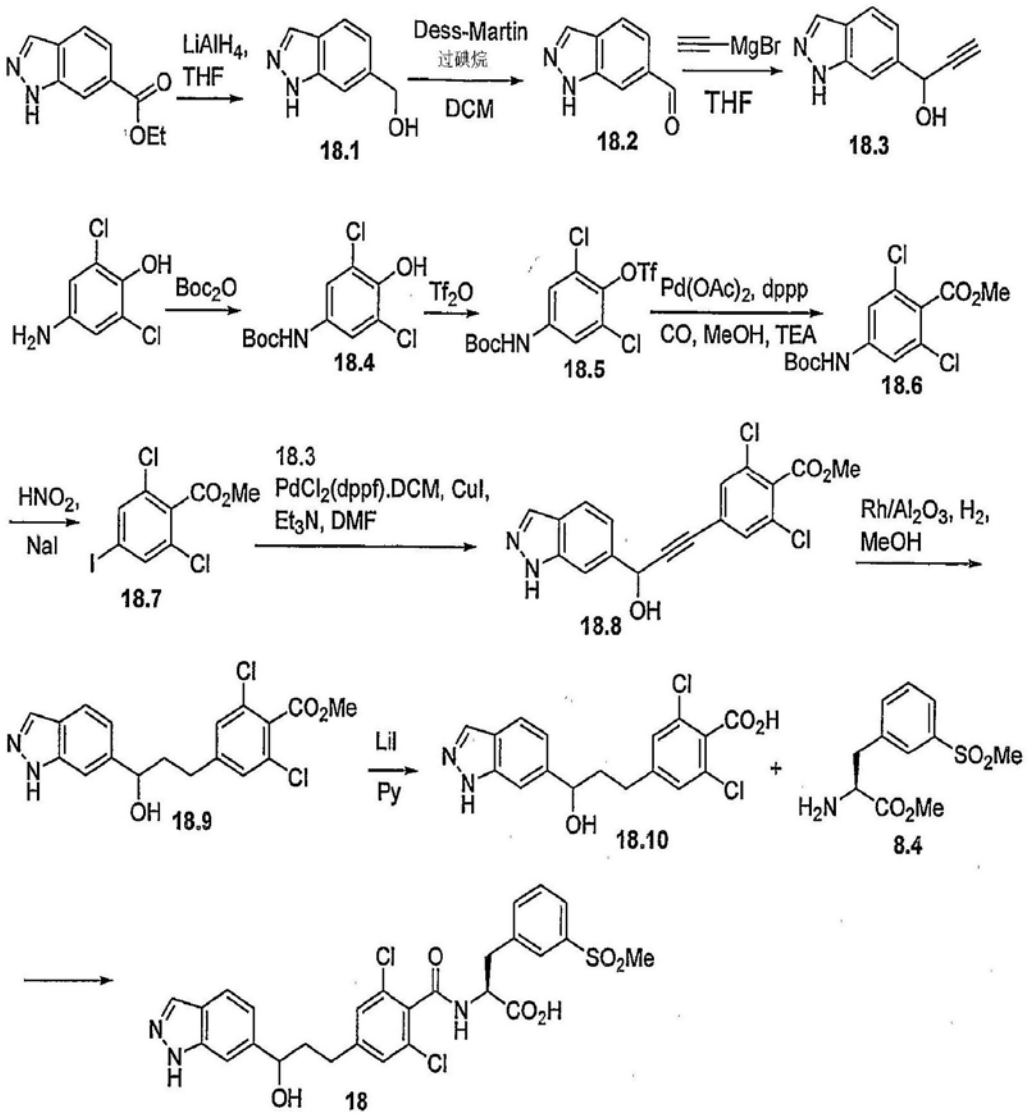
[0562] 实施例18

[0563] 本实施例描述以下化合物的合成

[0564] 

[0565] 其根据反应路线11和以下过程制备。

[0566] 反应路线11

[0567] 

[0568] a)在-78℃将1当量的$LiAlH_4$(1.0M,在THF中)加入到0℃的1当量的化合物6-吲唑羧酸乙酯(Batt,D.G.,J.Med.Chem.,43:41-58(2000))溶液中。反应在-78℃再搅拌另外的30分钟,然后回温到0℃。缓慢加入1当量的1M NaOH水溶液。将得到的淤浆通过硅藻土的短柱过滤并用大量的乙酸乙酯洗涤。将合并的有机物用$MgSO_4$干燥并真空浓缩,得到醇18.1,其纯度足够高,不经进一步纯化使用。

[0569] b)将1.1当量的Dess-Martin过碘烷(periodinane)加入到在二氯甲烷中的1当量的18.1中。在室温下搅拌反应3小时之后,通过硅藻土短柱过滤除去得到的沉淀物。硅藻土短柱用二氯甲烷洗。将合并的有机物浓缩,得到醛18.2,其纯度足够高,不经进一步纯化使用。

[0570] c)将2.1当量的乙基溴化镁(0.5M,在THF中)加入到0℃的预先冷却的包含18.2的THF溶液中。在30分钟之后,使反应回温到室温并再搅拌另外的2小时。将得到的反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗。然后将有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,真空浓缩。然后将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用乙酸乙酯和己烷梯度洗脱),得到纯的化合物18.3。

[0571] d)向4-氨基-2,6-二氯苯酚(1当量)在3:2的THF/H_2O中的混合物中加入$NaHCO_3$(1.1当量)和Boc_2O(1.1当量),在搅拌过夜之后,将反应用乙醚提取,用$MgSO_4$干燥,过滤,真空浓缩。残余物18.4不经纯化使用。

[0572] e)在-78℃下向酚18.4(1当量)和2,6-二甲基吡啶(2.2当量)的DCM溶液中加入三氟甲磺酸酐(1.2当量)。在将反应混合物逐渐回温到室温过夜之后,反应混合物用醚稀释,用水洗,用$MgSO_4$干燥,过滤,真空浓缩。然后将残余物在硅胶柱上纯化(使用乙酸乙酯和己烷梯度洗脱),得到纯的化合物18.5。

[0573] f)10mmol的三氟甲磺酸酯18.5,1.0mmol的dppp和40mmol的DIEA在100mL无水DMF和50mL无水CH_3OH中的混合物用CO吹扫15分钟,然后在CO气氛下加入1.0mmol的$Pd(OAc)_2$。随后,将得到的混合物在CO气氛下在70℃搅拌过夜。除去溶剂,残余物通过柱色谱法纯化,用含10-30%EtOAc的己烷洗脱,得到化合物18.6。

[0574] g)1当量的Boc-苯胺18.6小心地溶于6M的H_2SO_4水溶液中,然后将混合物冷却到0℃。在剧烈搅拌下向其中缓慢加入亚硝酸钠(1.1当量,在水中),随后在1.5小时内加入碘化钠(5当量)。反应在室温搅拌过夜之后,反应用醚稀释,用水洗,用$MgSO_4$干燥,过滤,真空浓缩。然后将残余物在硅胶柱上纯化(使用乙酸乙酯和己烷梯度洗脱),得到纯的化合物18.7。

[0575] h)将1当量的碘化物18.7、1当量的炔18.3、0.05当量的CuI、5当量的三乙胺溶于苯中并通过注射器针头向溶液中鼓泡N_2共15分钟将溶液脱气。加入0.05当量的$PdCl_2(dppf)\cdot DCM$。在4小时之后,反应用乙酸乙酯稀释并用水、盐水洗。然后将有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,真空浓缩。然后残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用乙酸乙酯和己烷梯度洗脱),得到纯的化合物18.8。

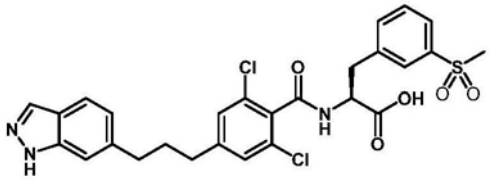
[0576] i)将1当量的18.8溶于MeOH中并加入5%Rh/Al_2O_3(20重量%)。在减压下从烧瓶除去氧气。通过加入使用充氢气的气球递送的氢气恢复内部压力。反应在氢气气氛下搅拌14小时。将反应过滤通过硅藻土垫并真空浓缩。然后残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用乙酸乙酯和己烷梯度洗脱),得到纯的化合物18.9。

[0577] j)将4当量的LiI加入到在吡啶中的1当量的化合物18.9中。将反应回流14小时,然后使其冷却到室温。将反应浓缩并将得到的残余物在乙酸乙酯和水之间分配。水层用乙酸乙酯提取。合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩。然后残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用乙酸乙酯和甲醇梯度洗脱),得到纯的化合物18.10。

[0578] k)将1当量的化合物18.10、1当量的化合物8.4(实施例8c或8e)、3当量的DIEA溶于DMF中。加入1.1当量的HATU。反应在室温搅拌14小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水、盐水洗。将合并的有机物用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩。然后残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用乙酸乙酯和己烷梯度洗脱),得到纯的中间体酯。将酯溶于甲醇中,随后加入2当量的1M LiOH(水溶液)。在完成时,在减压下除去过量的溶剂,然后将得到的酸通过反相HPLC纯化,得到纯的化合物18。

[0579] 实施例19

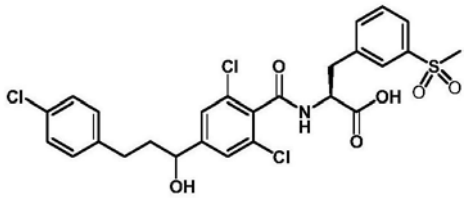
[0580] 本实施例描述以下化合物的合成

[0581] 

[0582] 其通过用三乙基硅烷(10当量)处理在DCM/TFA(1:1比例)中的化合物18(实施例18)制备。在LC-MS表示起始原料完全耗尽之后,将反应浓缩,残余物通过反相HPLC纯化,得到标题化合物。

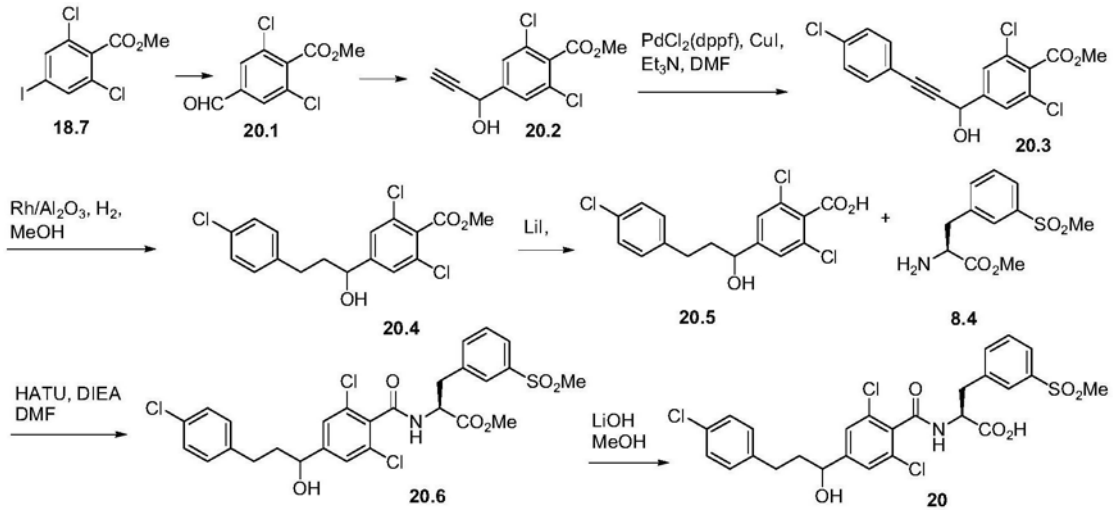
[0583] 实施例19

[0584] 本实施例描述以下化合物的合成

[0585] 

[0586] 其根据反应路线12和以下过程制备。

[0587] 反应路线12

[0588] 

[0589] a)在-40℃下将1当量的化合物18.7(实施例18g)在THF中的溶液用1.0当量的异丙基溴化镁处理。在0.5小时之后,加入DMF(5当量),反应回温到室温过夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水、盐水洗。然后将有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,真空浓缩。然后残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用乙酸乙酯和己烷梯度洗脱),得到纯的化合物20.1。

[0590] b)在-78℃下向THF中的20.1(1当量)加入2.1当量的乙炔溴化镁(0.5M,在THF中)。在反应回温到室温并搅拌另外的2小时之后,将得到的反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗。然后将有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,真空浓缩。然后残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用乙酸乙酯和己烷梯度洗脱),得到纯的化合物20.2。

[0591] c)将1当量的化合物20.2、1当量的1-氯-4-碘代苯、0.05当量的CuI、5当量的三乙胺溶于苯中并通过注射器针头向溶液中鼓泡N_2共15分钟将溶液脱气。加入0.05当量的$PdCl_2$(dppf)·DCM。在4小时之后,反应用乙酸乙酯稀释并用水、盐水洗。然后将有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,真空浓缩。然后残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用乙酸乙酯和己烷梯度洗脱),

得到纯的化合物20.3。

[0592] d)将1当量的化合物20.3溶于MeOH中。加入5％Rh/Al_2O_3。在减压下从烧瓶除去氧气。通过加入使用充氢气的气球递送的氢气恢复内部压力。将反应在氢气气氛下搅拌14小时。将反应通过硅藻土垫过滤并真空浓缩。然后残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用乙酸乙酯和己烷梯度洗脱),得到纯的化合物20.4。

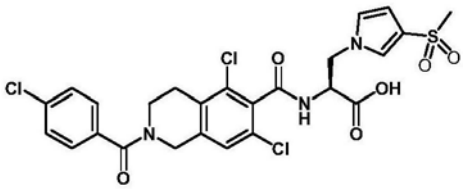
[0593] e)将4当量的LiI加入到在吡啶中的1当量的化合物20.4中。反应回流14小时,然后使其冷却到室温。将反应浓缩并将得到的残余物在乙酸乙酯和水之间分配。水层用乙酸乙酯提取。合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩。然后残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用乙酸乙酯和甲醇梯度洗脱),得到纯的化合物20.5。

[0594] f)将1当量的化合物20.5、1当量的化合物8.4(实施例8c或8e)、3当量的DIEA溶于DMF。加入1.1当量的HATU。反应在室温搅拌14小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水、盐水洗。将合并的有机物用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩。然后残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用乙酸乙酯和己烷梯度洗脱),得到纯的化合物20.6。

[0595] g)将1当量的化合物20.6溶于甲醇,随后加入2当量的1M LiOH(aq)。在完成时,减压除去过量的溶剂,然后将得到的酸通过反相HPLC纯化并冻干,得到纯的粉末化合物20。

[0596] 实施例21

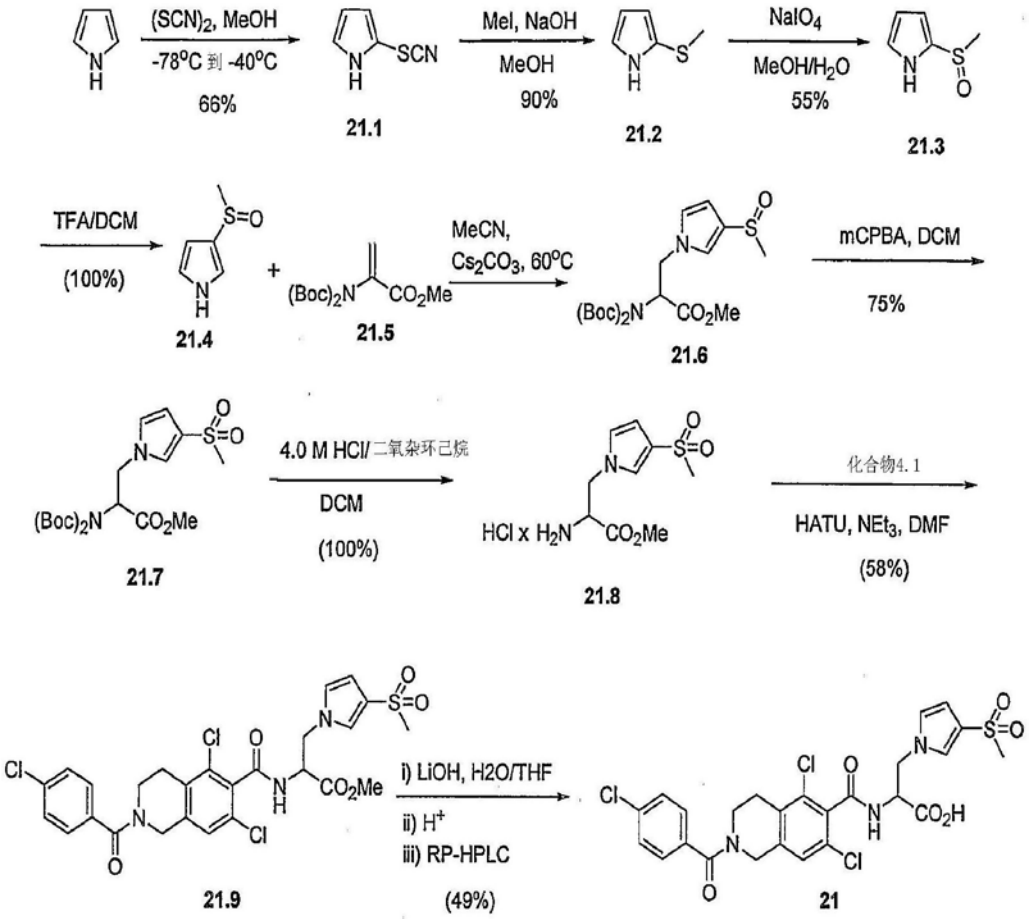
[0597] 本实施例描述以下化合物的合成

[0598] 

[0599] 其根据反应路线13和以下过程制备。

[0600] 反应路线13

[0601]



[0602] a)在-78℃下制备溴(461μL,9.00mmol)在甲醇(6.0mL)中的溶液。在氮气下将冷的溶液滴加到-78℃的KCN(1.85g,19.0mmol)在甲醇(6.0mL)中的混合物。在20分钟之后,加入吡咯(0.624mL,9.00mmol)的甲醇(20mL)溶液。使混合物达到-40℃并搅拌0.5小时。然后将其倾倒在冰-水上并用乙醚提取(3x)。将有机层合并并用饱和硫代硫酸钠和盐水洗。然后将有机相干燥(Na_2SO_4)并浓缩。粗的残余物通过急骤色谱法纯化(0-50%乙酸乙酯,在己烷中),得到734mg(66%)的化合物21.1,为无色的油状物,R_f0.24(10%乙酸乙酯,在己烷中)。^1H NMR($CDCl_3$)δ8.68(br s,1H),7.03(s,1H),6.69(s,1H),6.32(s,1H)。ES(+)MS m/e=125$(M+H)^+$。

[0603] b)在氮气下在-10℃下向21.1(614mg,4.95mmol)和碘甲烷(0.340mL,5.45mmol)的甲醇(40mL)溶液中滴加氢氧化钠水溶液(9.90mL,1M,9.90mmol)。使混合物回温到环境温度并搅拌0.5小时。然后通过加入干冰淬灭过量的氢氧化钠。混合物用盐水稀释并用二氯甲烷提取(3x)。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到504mg(90%)的化合物21.2,为深色油状物,R_f0.35(10%乙酸乙酯,在己烷中)。^1H NMR($CDCl_3$)δ8.31(br s,1H),6.84(s,1H),6.38(s,1H),6.24(s,1H),2.36(s,3H)。

[0604] c)向0℃的化合物21.2(100mg,0.884mmol)的甲醇(4.0mL)溶液中滴加在水(4.0mL)中的高碘酸钠(208mg,0.972mmol)。使混合物回温到室温,在15分钟之后,LC/MS和TLC显示化合物21.2完全消失。然后将混合物过滤,浓缩,将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。水层用乙酸乙酯提取两次,并将合并的有机相用盐水洗,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到63mg(55%)的化合物21.3,为深色油状物,R_f0.25(乙酸乙酯)。^1H NMR($CDCl_3$)δ11.74(br s,1H),

7.00(s,1H),6.65(s,1H),6.20(s,1H),3.03(s,3H)。ES(+)MS m/e＝130(M+H)$^+$。

[0605] d)向化合物21.3(60mg,0.464mmol)的二氯甲烷(2.0mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0mL)。在15分钟之后,LC/MS和TLC显示化合物21.3完全消失。在真空中除去溶剂,将残余物在高真空干燥,得到60mg(100％)的化合物21.4,为油状物,R_f0.11(乙酸乙酯)。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ9.16(br s,1H),7.28(s,1H),6.94(s,1H),6.66(s,1H),3.02(s,3H)。ES(+)MS m/e＝130(M+H)$^+$。

[0606] e)向化合物21.4(60mg,0.464mmol)和Cs_2CO_3(378mg,1.16mmol)的混合物加入化合物21.5(Ferreira等人,Tetrahedron Letters,39:9575(1998);140mg,0.464mmol)的乙腈溶液。将得到的混合物在60℃搅拌直到LC/MS和TLC显示起始原料完全消耗(～1小时)。将混合物冷却到室温并用乙酸乙酯稀释和用水和盐水洗。将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩。粗的残余物通过急骤色谱法纯化(0-100％乙酸乙酯,在己烷中),得到114mg(57％)的化合物21.6,为粘稠的油状物,R_f0.31(乙酸乙酯)。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.05(s,1H),6.75(s,1H),6.50(s,1H),5.25(m,1H),4.65(m,1H),4.40(m,1H),3.79(s,3H),2.79(s,3H),1.47(s,18H)。ES(+)MS m/e＝275(M-Boc-t-Bu+2H)$^+$。

[0607] f)向化合物21.6(114mg,0.265mmol)的二氯甲烷(1.00mL)溶液中滴加mCPBA(89.0mg,0.397mmol)。在室温下反应5分钟之后,LC/MS和TLC显示化合物21.6完全消失。将混合物过滤并浓缩。将粗的残余物通过急骤色谱法纯化(0-50％乙酸乙酯,在己烷中),得到89.0mg(75％)的化合物21.7,为无色的油状物,R_f0.45(50％乙酸乙酯,在己烷中)。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.22(s,1H),6.69(s,1H),6.50(s,1H),5.27(m,1H),4.65(m,1H),4.45(m,1H),3.79(s,3H),305(s,3H),1.48(s,18H)。ES(+)MS m/e＝247(M-2Boc+3H)$^+$。

[0608] g)向化合物21.7(89.0mg,0.0.199mmol)的二氯甲烷(0.50mL)溶液中加入HCl(4.00mL,4.0M,在二氧杂环己烷中)。将得到的混合物在环境温度下搅拌直到LC/MS显示完全脱保护(～1小时)。将混合物浓缩,残余物在高真空下干燥,得到53mg(100％)的化合物21.8,为白色粉末。ES(+)MS m/e＝247(M+H)$^+$。

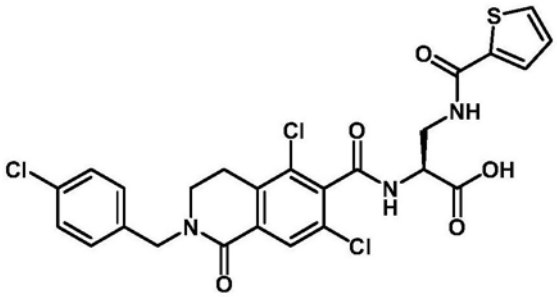
[0609] h)将化合物21.8(53.0mg,0.199mmol)、化合物4.1(实施例4a,77.0mg,0.199mmol)、HATU(79.0mg,0.209mmol)、三乙胺(0.111mL,0.796mmol)在DMF(1.00mL)中的混合物在室温搅拌过夜。然后将混合物用乙酸乙酯稀释并用1.0MHCl水溶液、饱和$NaHCO_3$、盐水洗。将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩。粗的残余物通过急骤色谱法纯化(0-100％乙酸乙酯,在己烷中),得到70.3mg(58％)的化合物21.9,为白色固体,R_f0.16(75％乙酸乙酯,在己烷中)。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.46-7.39(m,5H),7.28(s,1H),6.73(s,1H),6.69(br s,1H),6.48(s,1H),5.13(m,1H),4.83(br s,1H),4.56(m,1H),3.85(s,3H),3.70(m,1H),3.04(s,3H),2.91(br s,2H),2.81(s,2H)。ES(+)MS m/e＝614(M+H)$^+$。

[0610] i)向21.9(70.3mg,0.115mmol)的THF(1.00mL)溶液中加入LiOH(1.0M水溶液,0.360mL,0.360mmol)。将得到的混合物在室温搅拌直到TLC和LC/MS显示完全水解(～0.5小时)。然后通过加入1.0MHCl水溶液(0.400mL)将反应淬灭并浓缩至干。将残余物溶在二甲基亚砜("DMSO";4.0mL)中并通过制备性RP-HPLC纯化。将包含纯化合物的级分合并并浓缩。将残余物在高真空下冻干48小时,得到33.8mg(49％)的化合物21,为白色粉末。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.46-7.39(m,4H),7.28(m,2H),7.15(br s,1H),6.77(s,1H),6.38(s,1H),5.74(br s,2H),5.04(m,1H),4.83(br s,1H),4.53(m,3H),3.69(m,1H),3.00(s,3H),2.85(br s,2H)。

ES(+)MS m/e＝600(M+H)$^+$。

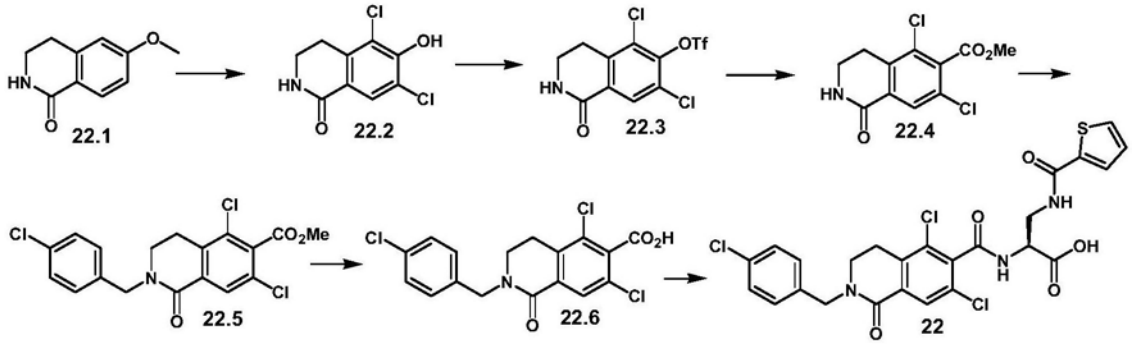
[0611] 实施例22

[0612] 本实施例描述以下化合物的合成

[0613] 

[0614] 其根据反应路线14和以下过程制备。

[0615] 反应路线14

[0616] 

[0617] a)将5.0g(28.2mmol)的化合物22.1(Plobeck等人,J.Med.Chem。43:3878-3894(2000))和硫酰氯(每次100mmol,在反应开始时和15小时之后加入)的乙酸(50mL)溶液回流36小时。将浓缩反应混合物得到的灰白色固体用醚漂洗,向得到的粗产物中加入DCM(50mL),随后加入BBr_3(1.0M,在DCM中,100mL)。在6小时之后,将反应混合物浓缩,小心地加入水(50mL)。通过减压过滤收集得到的沉淀物并将其干燥,得到粗的化合物22.2,定量收率。

[0618] b)将粗的化合物22.2溶于DCM/吡啶(50mL/50mL)中并冷却到0℃。向其中缓慢地加入三氟甲磺酸酐(42.3mmol),然后将反应在室温下搅拌6小时。将反应混合物在乙酸乙酯(200mL)和水(50mL)之间分配,有机层用水(30mL,两次)和盐水洗,用无水硫酸钠干燥并过滤。将浓缩滤液得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化得到化合物22.3(3.16g,32%)。ESI-MS(m/z):($M+H^+$)364/366。

[0619] c)将一氧化碳鼓泡通过化合物22.3(581mg,1.6mmol)、BiNAP(0.2mmol)、乙酸钯(0.2mmol)、三乙胺(1mL)、无水甲醇(3mL)和无水DMF(3mL)的混合物10分钟,然后将反应在一氧化碳气球下在65℃加热15小时。将反应混合物在乙酸乙酯(100mL)和水(25mL)之间分配,将有机层用水(25mL,两次)和盐水洗,用无水硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液得到的残余物通过硅胶柱纯化,得到化合物22.4(213mg,49%)。ESI-MS(m/z):($M+H^+$)274/276。

[0620] d)向氢化钠(24mg,1.0mmol)在THF(2mL)中的悬浮液中加入化合物22.4(63mg,0.23mmol)、4-氯苄基氯(55mg,0.34mmol)和四丁基碘化铵(10mg)。在6小时之后,反应用醚稀释并通过硅胶过滤,用醚漂洗。将浓缩滤液得到的残余物通过硅胶柱纯化,得到化合物

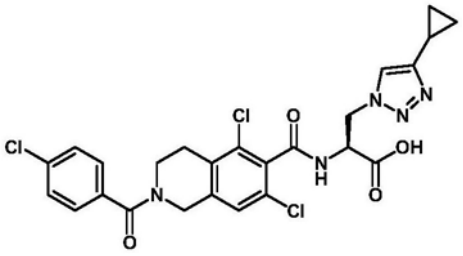
22.5(50mg,55%)。ESI-MS(m/z):(M+H+)398/400。

[0621] e)将化合物22.5(50mg)和1mmol的LiI在2mL的吡啶中的混合物回流过夜。将反应真空浓缩,残余物通过高真空干燥2小时。得到的粗化合物22.6不经进一步纯化使用。ESI-MS(m/z):(M+1),384。

[0622] f)根据实施例3g制备化合物22,不同之处在于用化合物22.6代替化合物3.7(收率:82%)。^{1}H NMR(400MHz,dmso-d_6):9.12(d,1H),8.54(t,1H),7.90(s,1H),7.77(dd,1H),7.72(dd,1H),7.42(d,2H),7.35(d,2H),7.16(dd,1H),4.77(m,1H),4.70(s,2H),3.64(m,2H),3.53(t,2H),3.01(t,2H)ppm。ESI-MS(m/z):(M+H+)580。

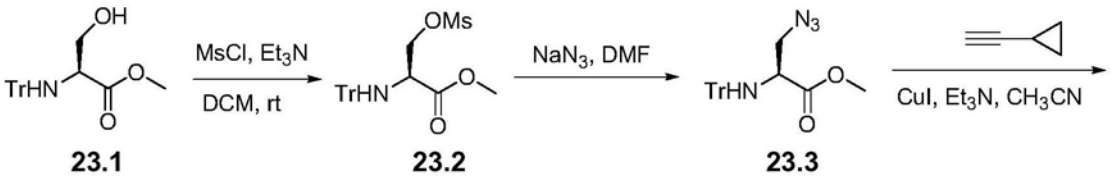
[0623] 实施例23

[0624] 本实施例描述以下化合物的合成

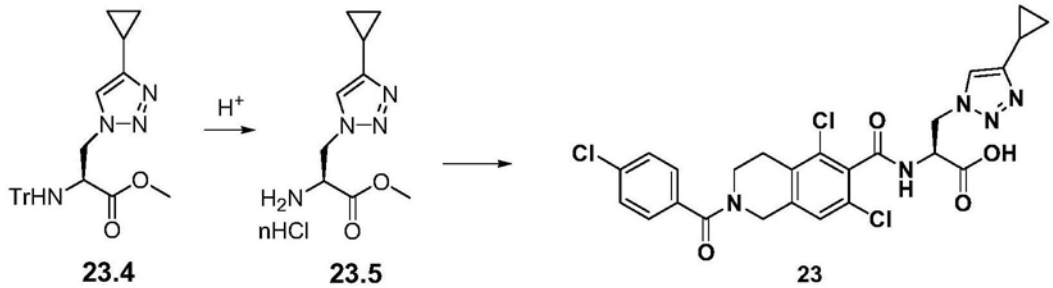
[0625] 

[0626] 其根据反应路线15和以下过程制备。

[0627] 反应路线15



23.1 23.2 23.3

[0628] 

23.4 23.5 23

[0629] a)向Trit-Ser-Ome(化合物23.1,10mmol)和三乙胺的DCM(40mL)溶液中缓慢地加入甲磺酰氯(11mml),在12小时之后,反应用醚提取(100mL),用水洗,用无水硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩得到化合物23.2,其不经进一步纯化使用。

[0630] b)将粗化合物23.2、叠氮化钠(20mmol)在DMF中的溶液搅拌15小时。反应用醚提取(100mL),用水洗,用无水硫酸镁并过滤。浓缩滤液得到的残余物过柱纯化,用含0-20%乙酸乙酯的己烷洗脱,得到化合物23.3。

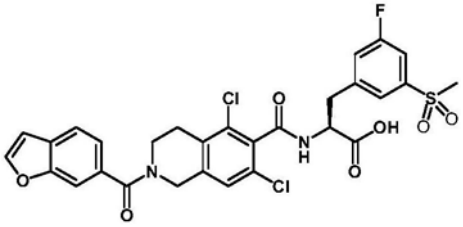
[0631] c)将1mmol的化合物23.3、1.5mmol的环丙基乙炔、0.02mmol的CuI、0.02mmol的Et_3N在6mL的CH_3CN中的混合物在室温搅拌过夜。除去溶剂,残余物经过纯化,得到化合物23.4,65%收率。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ7.80(s,1H),7.29-7.31(m,6H),7.15-7.23(m,9H),4.49(m,2H),3.73(m,1H),3.16(s,3H),1.99(m,1H),0.99(m,2H),0.80(m,2H)ppm;ESI-MS(m/z):(M+H+)453.15。

[0632] d)0.5mmol的化合物23.4在2mL的含4.0N HCl的二氧杂环己烷中的混合物在室温搅拌1小时。除去溶剂,残余物用10mL的水稀释。混合物用醚提取3次,水相用冷冻干燥机干燥,得到化合物23.5,定量收率。ESI-MS(m/z):($M+H^+$)212.15。

[0633] e)根据实施例3g制备化合物23,不同之处在于用化合物4.4代替化合物3.7,用化合物23.5代替化合物3.4。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ.7.74(s,1H),7.33和7.49(m,5H),5.25(m,1H),4.63-4.92(m,4H),3.99和3.68(m,2H),2.89(m,2H),1.91(m,1H),0.95(m,2H),0.75(m,2H)ppm;ESI-MS(m/z):($M+H^+$)562.10。

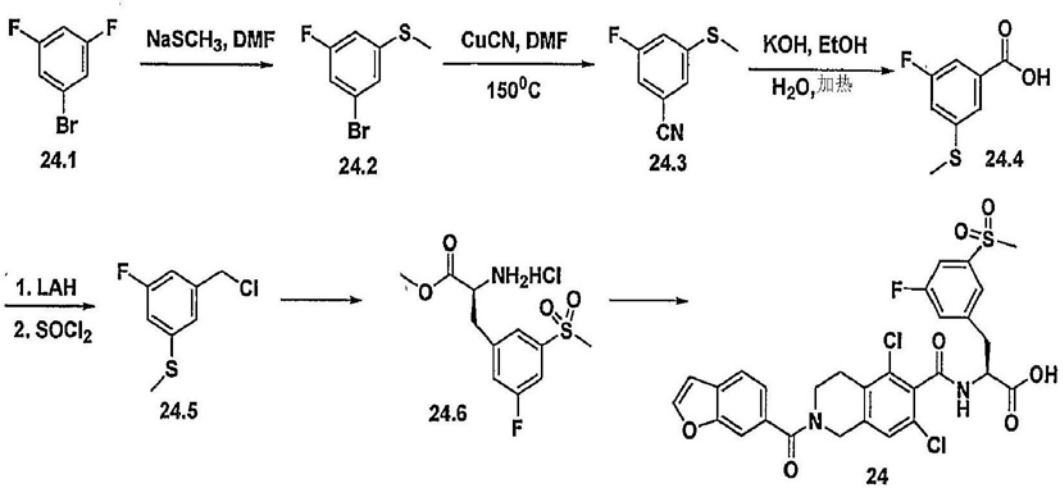
[0634] 实施例24

[0635] 本实施例描述以下化合物的合成

[0636] 

[0637] 其根据反应路线16和以下过程制备。

[0638] 反应路线16

[0639] 

[0640] a)在0℃下向50mmol的1-溴-3,5-二氟苯的100mL无水DMF溶液中加入50mmol的NaSCH3,将得到的混合物在室温搅拌过夜并用10mL的饱和NH_4Cl水溶液处理。混合物用1L的水稀释,用己烷提取若干次。提取物用水洗并用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂,残余物经过纯化,得到化合物24.2,90%收率。^1H NMR(400MHz,CD_3Cl):δ7.15(s,1H),7.02(d,J=8.3Hz,1H),6.89(d,J=9.2Hz,1H),2.50(s,3H)ppm。

[0641] b)将40mmol的化合物24.2和42mmol的CuCN在100mL无水DMF中的混合物在150℃搅拌过夜。混合物用500mL的水稀释,用醚提取若干次。然后将混合物用稀NH_4OH水溶液和水洗并用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂,残余物经过纯化,得到化合物24.3,50%收率。^1H NMR(400MHz,CD_3Cl):δ7.28(s,1H),7.17(d,J=9.2Hz,1H),7.11(d,J=6.8Hz,1H),2.53(s,3H)ppm;ESI-MS(m/z):($M+H^+$)168.0。

[0642] c)将20mmol的化合物24.3和22mmol的KOH在25mL的EtOH和35mL的H_2O中的混合物在60℃搅拌30分钟。将混合物,浓缩,残余物用100mL的水稀释,用EtOAc提取若干次。提取物

用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂，残余物真空干燥，得到化合物24.4的粗品。粗品不经进一步纯化用于下一步。ESI-MS(m/z)：$(M+H^+)$187.0。

[0643] d)在0℃下向20mmol的化合物24.4的60mL无水THF溶液中加入24mmol的$LiAlH_4$(1.0M，在THF中)。在室温搅拌过夜之后，向反应混合物中小心地加入饱和NH_4Cl水溶液。然后将得到的悬浮液浓缩。将残余物溶于200mL的1.0N HCl中并用EtOAc提取若干次。将提取物用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。随后，残余物经过纯化，得到5-氟-3-甲基巯基-1-苄醇，81％收率。^1H NMR(400MHz，CD_3Cl)：δ7.03(s，1H)，6.86(m，2H)，4.69(s，2H)，2.51(s，3H)ppm；ESI-MS(m/z)：$(M+H^+)$173.1。

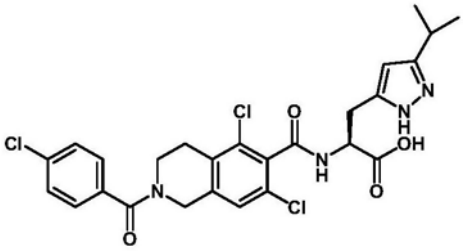
[0644] 将15mmol的5-氟-3-甲基巯基-1-苄醇和20mmol的$SOCl_2$在30mL无水CH_2Cl_2中的混合物回流几小时。然后将混合物用100mL的CH_2Cl_2稀释，用饱和$NaHCO_3$水溶液、饱和NH_4Cl水溶液、盐水洗，并用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂，残余物经过纯化，得到化合物24.5，85％收率。

[0645] e)根据实施例3a-c制备化合物24.6，不同之处在于用化合物24.5代替3-甲基硫基苄基氯。

[0646] f)根据实施例3g制备化合物24，不同之处在于用化合物24.6代替化合物3.7。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ7.92(s，1H)，7.80(s，1H)，7.75(d，J＝7.83Hz，1H)，7.74(s，1H)，7.59(d，J＝7.34Hz，1H)，7.49(d，J＝9.29Hz，1H)，7.07和7.35(m，2H)，6.96(s，1H)，5.10(dd，J＝9.78，4.40Hz，1H)，4.72和4.91(m，2H)，3.77和4.00(m，2H)，3.50(dd，J＝14.18，4.40Hz，1H)，3.20(m，1H)，2.91(m，2H)ppm；ESI-MS(m/z)：$(M+H^+)$633.10。

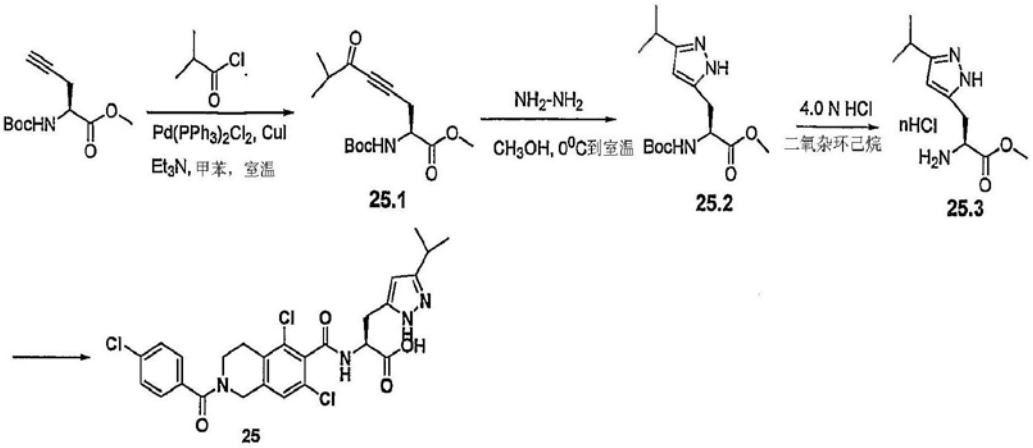
[0647] 实施例25

[0648] 本实施例描述以下化合物的合成

[0649] 

[0650] 其根据反应路线17和以下过程制备。

[0651] 反应路线17

[0652] 

[0653] a)在0℃下向5.0mmol的化合物3.2(实施例3a)、0.25mmol的$Pd(PPh_2)_2Cl_2$、

0.25mmol的CuI在15mmol的脱气Et_3N和40mL的脱气甲苯中的溶液加入5.5mmol的异丁酰氯。将得到的混合物在室温搅拌过夜并用20mL的饱和$NaHCO_3$水溶液处理。将有机层分离并用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂，残余物通过柱色谱法纯化，得到化合物25.1，80％收率。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ4.38(m，1H)，3.74(s，3H)，2.91(m，2H)，2.61(m，1H)，1.44(s，9H)，1.14(d，J＝6.85Hz，6H)ppm；ESI-MS(m/z)：$(M+H^+)$320.01。

[0654] b)在0℃下向1.0mmol的化合物25.1在3mL的CH_3OH中的溶液中加入1.0mmol的NH_2NH_2，将得到的混合物搅拌另外的30分钟。除去溶剂，将残余物纯化，得到化合物25.2，65％收率。

[0655] ^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：6.28和5.95(s，s，1H)，4.39和4.19(m，1H)，3.72(s，3H)，2.91(m，2H)，2.70和2.98(m，1H)，1.43和1.45(s，s，9H)，1.12和1.27(m，6H)ppm；ESI-MS(m/z)：$(M+H^+)$312.20。

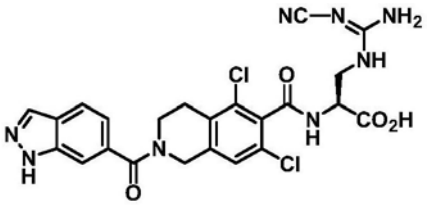
[0656] c)将0.5mmol的化合物25.2在4mL的含4.0N HCl的二氧杂环己烷中的混合物在室温搅拌12小时。除去溶剂，将残余物真空干燥，得到化合物25.3。ESI-MS(m/z)：$(M+H^+)$212.10。

[0657] d)根据实施例3g制备化合物25，不同之处在于用化合物4.4代替化合物3.7，用化合物25.3代替化合物3.4。

[0658] ^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：7.15-7.54(m，5H)，6.38(s，1H)，5.06(dd，J＝9.78，4.89Hz，1H)，4.66和4.88(m，2H)，4.01和3.71(m，2H)，3.41(dd，J＝15.41，4.65Hz，1H)，3.18(dd，J＝15.16，4.65Hz，1H)，3.07(m，1H)，2.92(m，2H)，1.32(d，J＝7.34Hz，6H)ppm；ESI-MS(m/z)：$(M+H^+)$563.10。

[0659] 实施例26

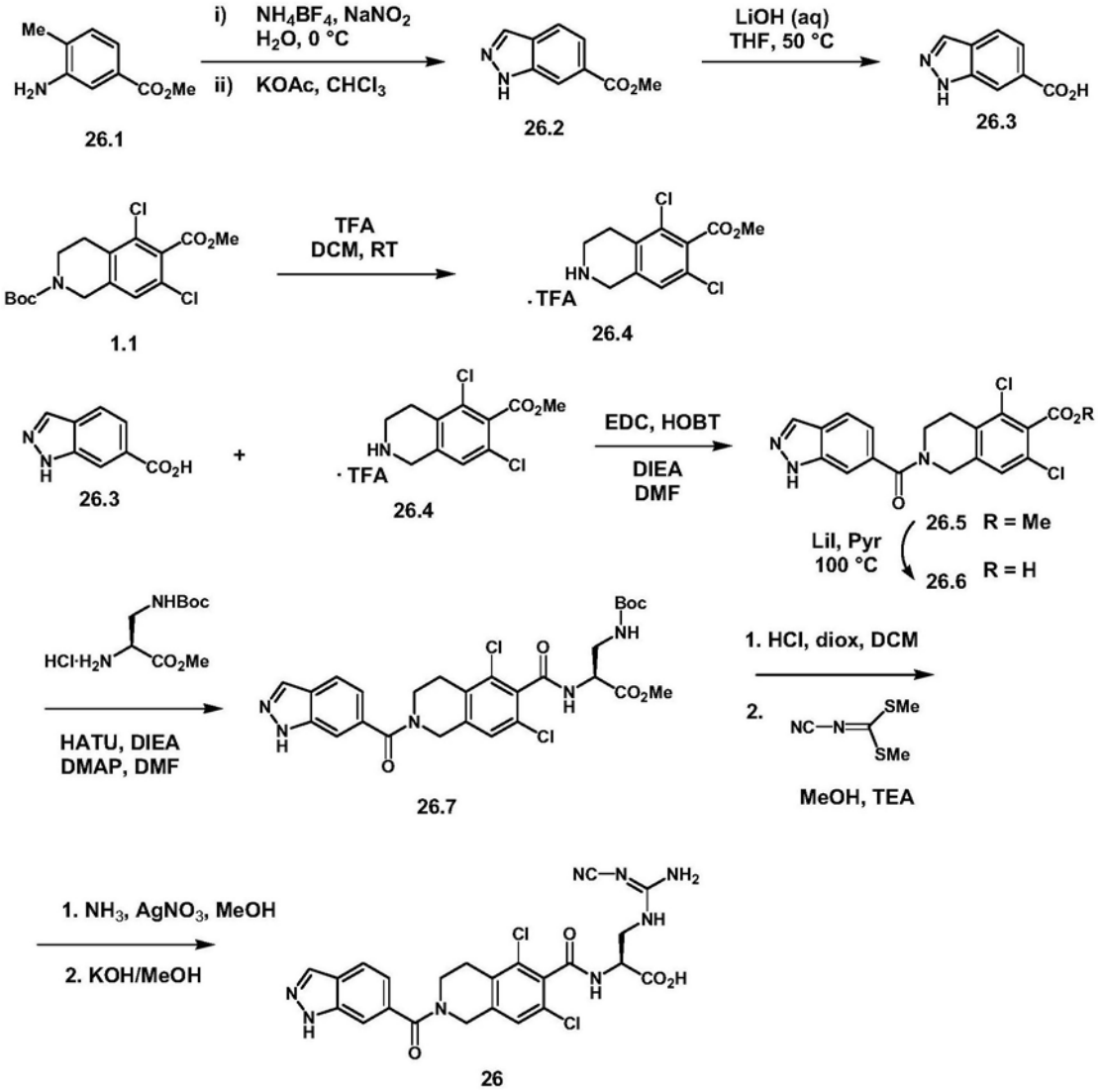
[0660] 本实施例描述以下化合物的合成

[0661] 

[0662] 其根据反应路线18和以下过程合成。

[0663] 反应路线18

[0664]



[0665] a)将化合物26.1(12.4g,75mmol)和NH_4BF_4(10.5g,100mmol)的水(85mL)溶液用浓HCl(15mL)处理,冷却到3℃,通过在25分钟内滴加$NaNO_2$(5.18g,75mmol)的水(12mL)溶液处理。将得到的稠厚淤浆搅拌35分钟,通过过滤收集固体,用水、甲醇和醚漂洗,在N_2中干燥。将固体一次性加入到搅拌的KOAc(8.1g,82.5mmol)和18-冠-6(0.5g,1.9mmol)在氯仿(170mL)中的混合物中。在70分钟之后,加入水(170mL),分液。水相用氯仿提取,合并的有机层用水漂洗,干燥,浓缩。将残余物与己烷研磨并通过过滤分离得到的固体,得到8.85g(67%收率)的化合物26.2,为暗黄色粉末。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ3.96(s,3H),7.80-7.85(m,2H),8.14(s,1H),8.27(s,1H);ES(+)MS m/e=177(M+1)。

[0666] b)将化合物26.2(5.0g,28.4mmol)的THF(56mL)溶液用LiOH(21mL的2M水溶液,42mmol)处理,将反应混合物在50℃搅拌。在4小时之后,反应混合物冷却到室温并用水稀释。碱性水层用醚漂洗,通过加入1M HCl调节到pH 3-4,用乙酸乙酯提取。水层再用乙酸乙酯提取,合并的有机层用盐水漂洗,用$MgSO_4$干燥,浓缩,得到4.0g(87%收率)的化合物26.3。^{1}H NMR(CD_3OD)δ7.79-7.87(m,2H),8.14(s,1H),8.29(s,1H);ES(+)MS m/e=163(M+1)。

[0667] c)将化合物1.1(7.5g,20.8mmol)的DCM(30mL)溶液用TFA(10mL)处理。在1小时之

后，将反应混合物浓缩，得到7.8g(100％收率)的化合物26.4。ES(+)MS m/e＝261(M+1)。

[0668] d)将化合物26.3(7.8g,20.8mmol)、化合物26.4(3.4g,20.8mmol)、1-羟基苯并三唑水合物("HOBt",3.5g,22.3mmol)、二异丙基乙基胺("DIEA",14mL,83.3mmol)的DMF(100mL)溶液用EDCI(4.4g,22.3mmol)处理。在2小时之后，反应混合物用1M HCl处理并用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物用$NaHCO_3$(饱和的)漂洗，用盐水漂洗，用水漂洗，$MgSO_4$干燥，浓缩，得到8.4g(99％收率)的标题化合物。ES(+)MS m/e＝404(M+1)。

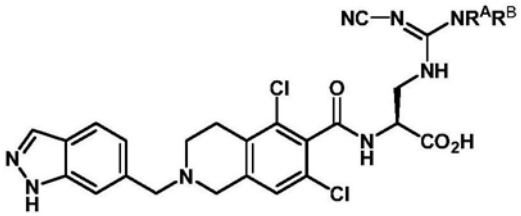
[0669] e)将化合物26.5(8.4g,20.8mmol)的吡啶(70mL)溶液用碘化锂(11.1g,83.1mmol)处理，将反应混合物加热到100℃。在16小时之后，将反应混合物冷却到室温并用1M NaOH(aq)稀释。碱性水层用醚漂洗以除去大部分的吡啶。然后将水相部分小心地用浓HCl酸化到pH 3-4。将得到的淤浆过滤。收集沉淀物并将其溶于THF中，滤液用乙酸乙酯提取。将THF和乙酸乙酯溶液合并，用盐水漂洗，$MgSO_4$干燥，浓缩，得到7.1g(88％收率)的化合物26.6。ES(+)MS m/e＝390(M+1)。

[0670] f)将化合物26.6(3.06g,7.83mmol)和DIEA(4.6mL,25.4mmol)的二甲基甲酰胺("DMF")溶液用HATU(3.06g,8.06mmol)处理，得到的混合物在室温搅拌。在20分钟之后，将反应混合物顺序地用HCl·H-DAP(Boc)-OMe(2.18g,8.59mmol)和N,N-二甲基氨基吡啶("DMAP",0.568g,4.65mmol)处理。在2.5小时之后，反应用乙酸乙酯稀释，用水洗三次，用盐水洗一次，$MgSO_4$干燥，浓缩。急骤柱色谱法得到3.91g(84％收率)的化合物26.7。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ1.42(s,9H),2.81(s,2H),3.70(m,2H),3.75(2H),3.81(s,3H),4.82(m,21H),4.99(m,1H),7.21(d,2H),7.59(s,1H),7.81(d,1H),8.10(s,1H)。MS(API-ES^+)m/z:590.2(M+H^+),534.1(M-t丁基+H^+),490.1(M-Boc+H^+)。

[0671] g)将化合物26.7(3.91g,6.62mmol)的DCM溶液用HCl(8.3mL的4M二氧杂环己烷溶液，33.2mmol)处理，将得到的混合物在室温搅拌。在2小时之后，将反应混合物浓缩，得到HCl盐，其不经进一步纯化使用。将甲醇中的HCl盐(3.94g,6.99mmol)和三乙胺("TEA",3.0mL,21.5mmol)用N-氰基酰亚氨基-S,S-二甲基-二硫基碳酸酯(1.37g,8.43mmol)处理，将反应混合物在50℃搅拌。在3.5小时之后，将反应混合物浓缩以除去大部分的甲醇，用乙酸乙酯稀释，用水洗两次，用盐水洗一次，$MgSO_4$干燥，浓缩。急骤柱色谱法得到3.27g(80％收率)的化合物26.8(MS(API-ES^+)m/z:588.2(M+H^+)。制备化合物26.8(0.10mmol)在4:1的甲醇/二氯乙烷("DCE",2.5mL)中的溶液并将其顺序地用2M的甲醇-氨水(0.25mmol)和硝酸银(0.10mmol)处理。反应混合物在50℃搅拌直到通过LCMS监测转化完成。然后将反应混合物通过硅藻土过滤，加入KOH(0.1mL的2M甲醇溶液，0.2mmol)。将反应混合物再次在50℃搅拌。在2-4小时之后，使反应混合物直接经过制备性HPLC纯化，得到化合物26。

[0672] 实施例27

[0673] 本实施例描述以下化合物的合成

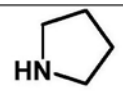
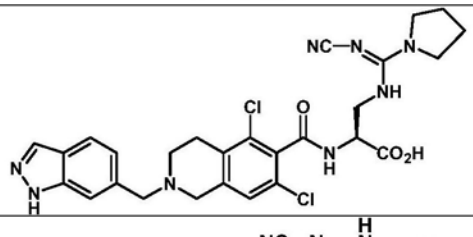
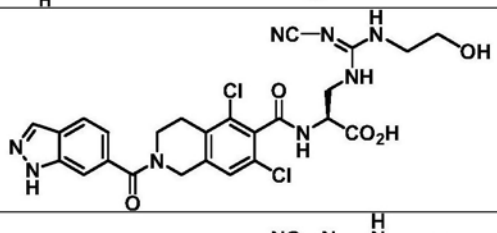
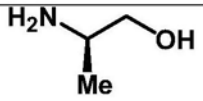
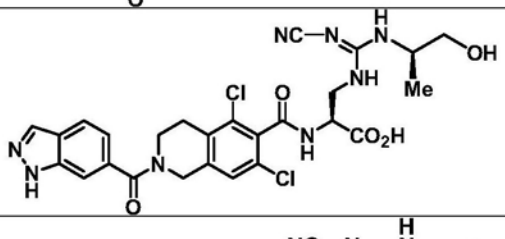
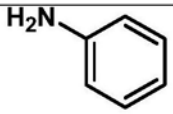
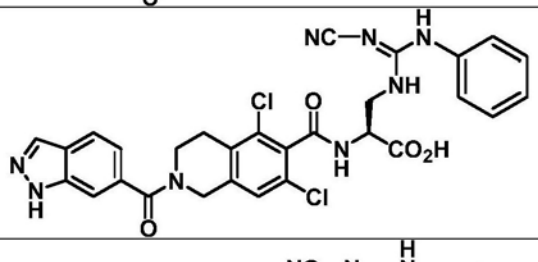
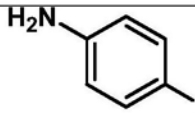
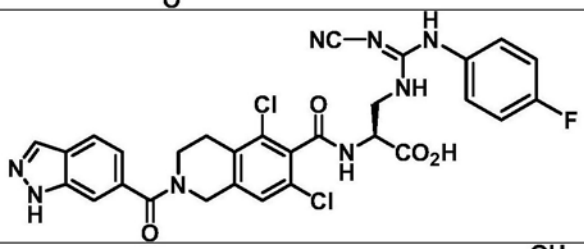
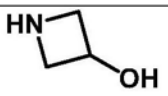
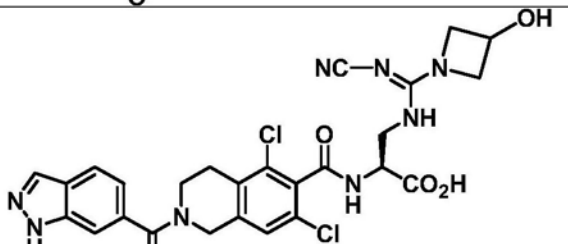
[0674] 

[0675] 其中R^A和R^B各自独立地为氢、脂肪族部分、芳香族部分、杂芳香族部分、或一起形成

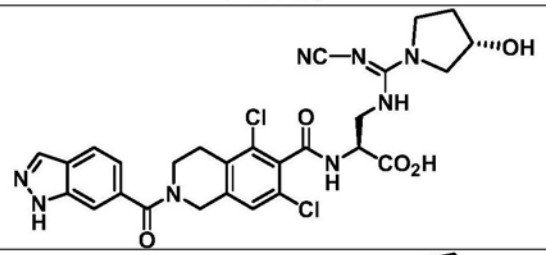
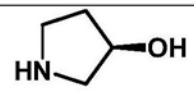
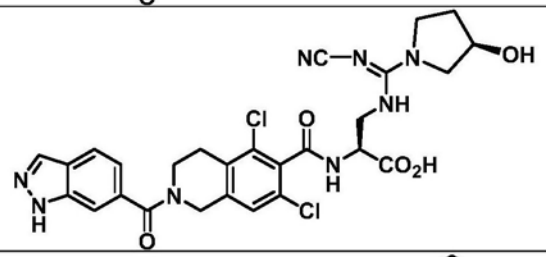
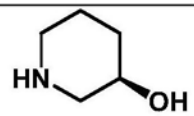
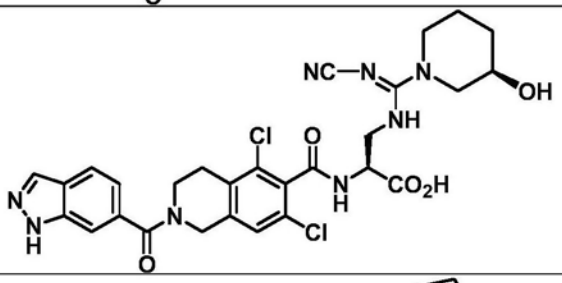
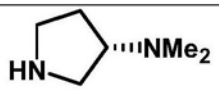
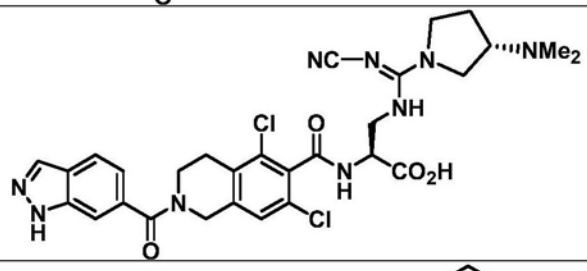
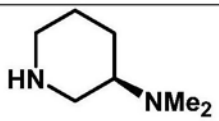
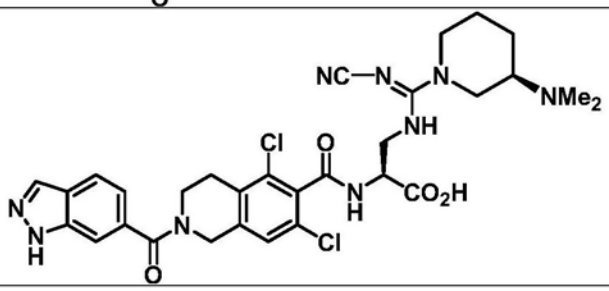
环状部分。这些化合物根据实施例26的方法制备，不同之处在于在步骤g中使用式HNR^AR^B的取代胺代替氨。取代胺和得到的化合物的说明性例子如表1中所示。

[0676] 表1

[0677]

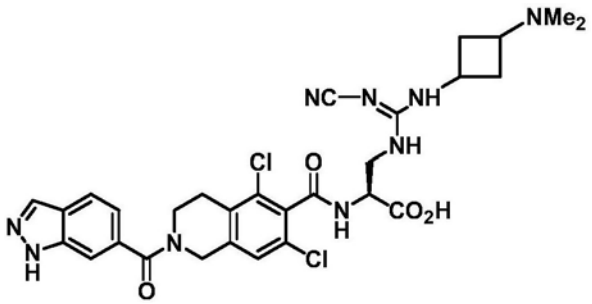
HNR^AR^B	化合物
	
	
	
	
	
	

[0678]

HNR^AR^B	化合物
	
	
	
	
	

[0679] 实施例28

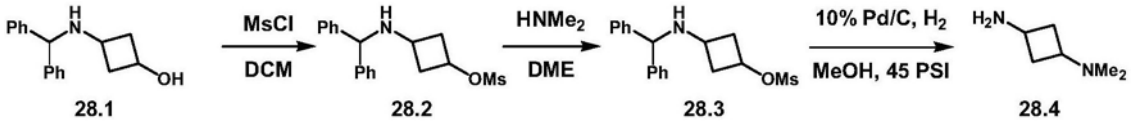
[0680] 本实施例描述以下化合物的合成

[0681] 

[0682] 其根据反应路线19和以下过程制得。

[0683] 反应路线19

[0684]



28.1 28.2 28.3 28.4

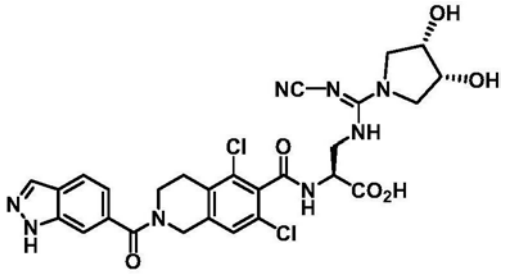
[0685] a)如上所示，根据Okada,T.等人,Chem.Phar.Bull.,1993,41(1),126-131;Frigola,J.等人,J.Med.Chem.,1993,36(7),801-810公开的方法以三个化学步骤从化合物28.1制备28.4。将市售的28.1的DCM溶液在碱的存在下用三氟甲烷磺酰氯处理得到36.2。然后将该产物溶于二甲氧基乙烷("DME")中，由二甲胺代替甲磺酸酯部分。最后，在MeOH中在45PSI H_2(g)下进行Pd/C-催化氢化，得到化合物28.4。

[0686] b)根据实施例26的方法合成化合物28，不同之处在于在步骤g中使用3-(二甲基氨基)环丁醇(35.1)代替氨。

[0687] 实施例29

[0688] 本实施例描述以下化合物的合成

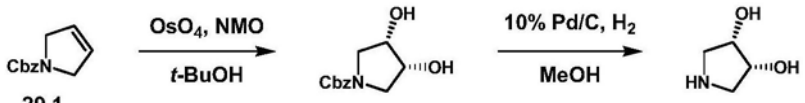
[0689]



[0690] 其根据反应路线20和以下过程制得。

[0691] 反应路线21

[0692]



29.1 29.2 29.3

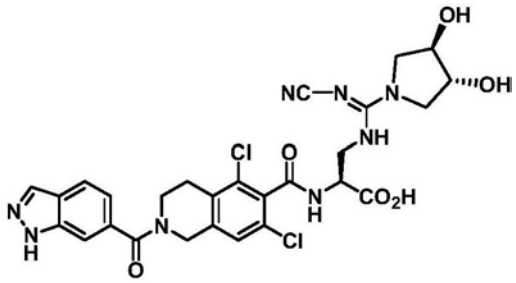
[0693] a)向3-吡咯啉-1-甲酸苄酯(化合物29.1,10mmol)的THF(15mL)溶液中加入N-甲基吗啉(22mmol)和OsO_4(2mL,2.5重量%，在t-BuOH中)，将得到的混合物在室温搅拌过夜。除去溶剂，残余物溶于EtOAc(100mL)中，用稀的Na_2SO_3水溶液、饱和NH_4Cl水溶液、盐水洗，用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂，残余物通过柱色谱法纯化，得到化合物29.2,55%收率。EIMS(m/z):$C_{12}H_{15}NO_4$(M^+)+Na计算值260.1，实测值260.1;^1H NMR(CD_3OD,400MHz):δ7.31-7.38(m,5H),5.13(s,2H),4.17(m,2H),3.58(m,2H),3.34(m,2H)ppm。

[0694] b)将化合物29.2(1.0mmol)和10%Pd/C(0.1mmol)在甲醇(5mL)中的混合物在室温下在H_2气氛下搅拌几小时。将反应混合物过滤，滤液浓缩，残余物真空干燥，得到化合物29.3。

[0695] c)根据实施例26的方法合成化合物29，不同之处在于在步骤g中使用(3R,4S)-(二羟基)吡咯烷(29.3)代替氨。

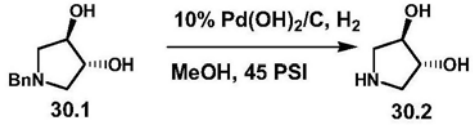
[0696] 实施例30

[0697] 本实施例描述以下化合物的合成

[0698] 

[0699] 其根据反应路线21和以下过程制备。

[0700] 反应路线21

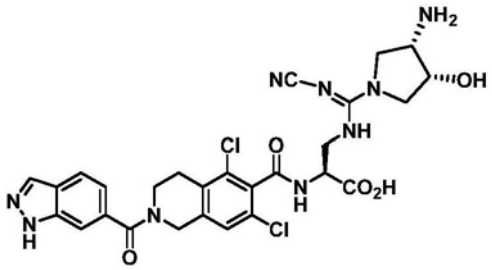
[0701] 

[0702] a)将(3R,4R)-苄基-3,4-吡咯烷二醇(化合物30.1,1mmol)和20％Pd(OH)$_2$/C(0.1mmol)在甲醇(10mL)中的混合物在室温下在45psi的H_2(g)下摇动几小时。将反应混合物过滤,将滤液浓缩,残余物真空干燥,得到化合物30.2。

[0703] b)根据实施例26的方法合成化合物30,不同之处在于在步骤g中用化合物30.2代替氨。

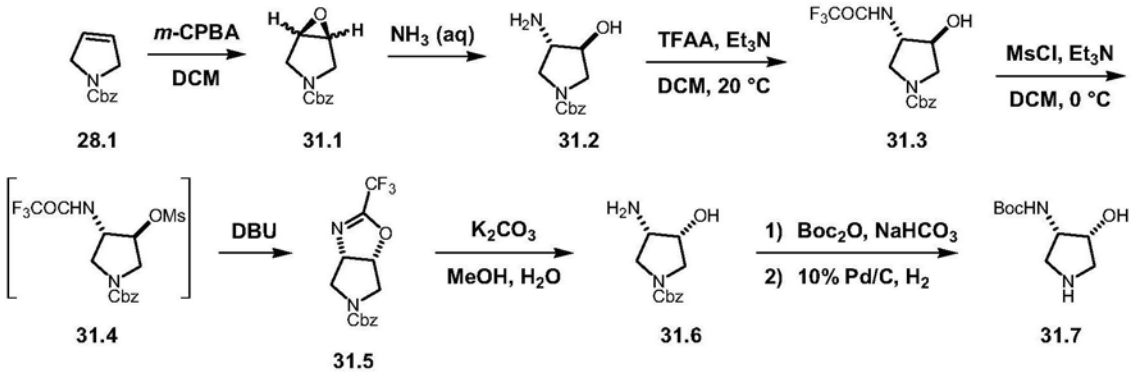
[0704] 实施例31

[0705] 本实施例描述以下化合物的合成

[0706] 

[0707] 其根据反应路线22和以下过程制备。

[0708] 反应路线22

[0709] 

[0710] a)将市售的3-吡咯啉-1-甲酸苄酯(化合物28.1,10mmol)和m-CPBA(12mmol)在DCM(50mL)中的混合物在室温搅拌过夜。反应混合物用DCM(100mL)稀释并连续地用饱和Na_2SO_3水溶液、盐水洗。有机层用无水Na_2SO_4干燥然后浓缩。残余物通过色谱法纯化得到化合物31.1,80％收率。EIMS(m/z):$C_{12}H_{13}NO_3$(M^+)+Na计算值242.1,实测值242.1;^{1}H NMR($CDCl_3$,

400MHz):δ7.36-7.37(m,5H),5.13(s,2H),3.89(m,2H),3.70(m,2H),3.41(m,2H)ppm。

[0711] b)将化合物31.1(5mmol)在浓NH_3溶液(20mL)中的混合物在65℃搅拌过夜。将反应混合物浓缩并真空干燥,得到化合物31.2。该物质不经进一步纯化使用。

[0712] c)在-20℃将化合物31.2(10mmol)和Et_3N(20mmol)的无水THF(100mL)溶液在1小时内通过滴加TFAA(10mmol)进行处理。在1小时之后,反应混合物用饱和NH_4Cl(1mL)水溶液处理。除去溶剂,将残余物溶于DCM(100mL)。随后将混合物顺序地用饱和NH_4Cl水溶液、饱和$NaHCO_3$水溶液、盐水洗。有机层用无水Na_2SO_4干燥,除去溶剂,残余物通过色谱法纯化,得到化合物31.3。

[0713] d)在0℃将化合物31.3(5mmol)和Et_3N(10mmol)在无水DCM(20mL)中的溶液通过滴加MsCl(5.5mmol)进行处理,使化合物逐渐回温到室温。在室温下1小时之后,将包含原地产生31.4的反应混合物用DBU(30mmol)处理,将得到的混合物搅拌几小时。除去溶剂,残余物通过色谱法纯化,得到化合物31.5。

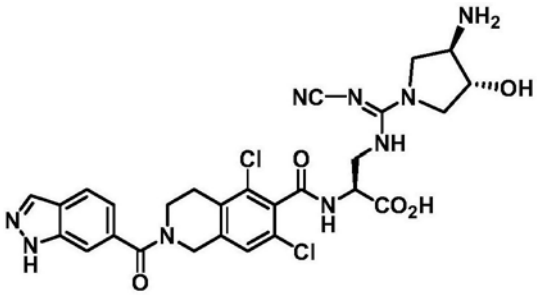
[0714] e)将化合物31.5(3mmol)和K_2CO_3(6mmol)在2/1(v/v)的MeOH/H_2O(15mL)中的混合物在室温搅拌。在24小时之后,除去溶剂,残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)处理,混合物用DCM提取几次。提取液用Na_2CO_3干燥,除去溶剂,残余物通过色谱法纯化,得到化合物31.6。

[0715] f)将化合物31.6(2mmol)、$NaHCO_3$(3mmol)、Boc_2O(2.2mmol)在1:1的1,4-二氧杂环己烷/水(20mL)中的混合物在室温下搅拌几小时。混合物用盐水(50mL)稀释并用EtOAc提取几次。合并的提取液用盐水洗,用无水Na_2SO_4干燥,浓缩。残余物通过色谱法纯化,得到N-Boc保护的中间体。将该中间体(1mmol)和10%Pd/C(0.1mmol)在MeOH(5mL)中的混合物在室温下在H_2(g)气氛下搅拌几小时。将反应混合物过滤并将滤液浓缩,残余物真空干燥,得到化合物31.7。

[0716] g)根据实施例26g制备化合物31,不同之处在于用化合物31.7代替氨。

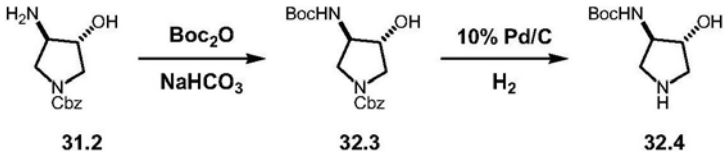
[0717] 实施例32

[0718] 本实施例描述以下化合物的合成

[0719] 

[0720] 其根据反应路线23和以下过程制备。

[0721] 反应路线23

[0722] 

31.2 32.3 32.4

[0723] a)将化合物31.2(2mmol)、$NaHCO_3$(3mmol)、Boc_2O(2.2mmol)在1:1的1,4-二氧杂环己烷/水(20mL)中的混合物在室温下搅拌几小时。混合物用盐水(50mL)稀释并用EtOAc提取几次。合并的提取液用盐水洗,用无水Na_2SO_4干燥,浓缩。残余物通过色谱法纯化,得到化合

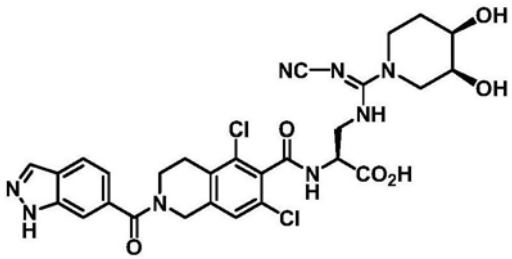
物32.3。

[0724] b)将化合物32.3(1mmol)和10％Pd/C(0.1mmol)在MeOH(5mL)中的混合物在室温下在H_2(g)气氛下搅拌几小时。将反应混合物过滤，将滤液浓缩，残余物真空干燥，得到化合物32.4。

[0725] c)根据实施例26g制备化合物32，不同之处在于用化合物32.4代替氨。

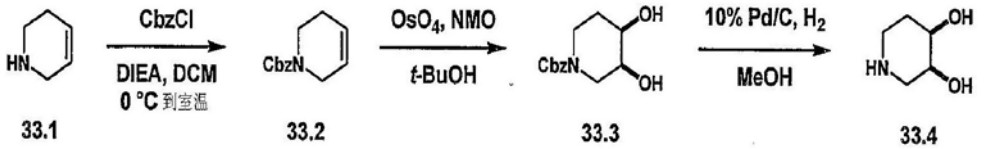
[0726] 实施例33

[0727] 本实施例描述以下化合物的合成

[0728] 

[0729] 其根据反应路线24和以下过程制备。

[0730] 反应路线24

[0731] 

[0732] a)在0℃将化合物33.1(10mmol)和DIEA(25mmol)在DCM(20mL)中的溶液通过滴加氯甲酸苄酯(10mmol)进行处理，使反应混合物回温到室温。在室温2小时之后，将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释，用1M HCl(50mL)漂洗，用盐水漂洗，$MgSO_4$干燥，浓缩，得到化合物33.2。

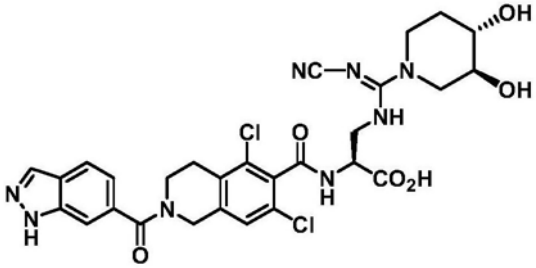
[0733] b)将化合物33.2(10mmol)和N-甲基吗啉(22mmol)在THF(15mL)中的溶液用OsO_4(2mL，2.5重量％，在t-BuOH中)处理，得到的混合物在室温下搅拌过夜。除去溶剂。将残余物溶于EtOAc(100mL)中，用稀Na_2SO_3水溶液、饱和NH_4Cl水溶液、盐水洗，然后用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂，残余物通过柱色谱法纯化，得到标题化合物。

[0734] c)将化合物33.3(1.0mmol)和10％Pd/C(0.1mmol)在甲醇(5mL)中的混合物在室温下在H_2气氛下搅拌几小时。反应混合物过滤，将滤液浓缩，残余物真空干燥，得到化合物33.4。

[0735] d)根据实施例26g制备化合物33，不同之处在于用化合物33.4代替氨。

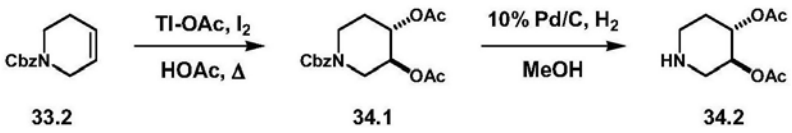
[0736] 实施例34

[0737] 本实施例描述以下化合物的合成

[0738] 

[0739] 其根据反应路线25和以下过程制备。

[0740] 反应路线25

[0741] 

33.2 34.1 34.2

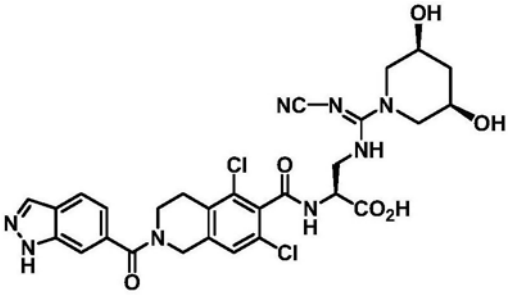
[0742] 将Tl(OAc)(17.6g,54.5mmol)在无水乙酸(40mL)中的混合物回流搅拌1小时然后冷却到室温。加入化合物32.2(34.6mmol)和碘(8.46g,33.3mmol),将得到的悬浮液加热至回流。在9小时之后,将反应混合物冷却到室温。通过过滤除去TlI沉淀并用醚漂洗。将滤液浓缩,并将残余物溶于乙酸乙酯,用$MgSO_4$干燥,再浓缩,得到化合物34.1。

[0743] b)将34.1(1.0mmol)和10%Pd/C(0.1mmol)在甲醇(5mL)中的混合物在室温下在H_2气氛下搅拌几小时。将反应混合物过滤,将滤液浓缩,残余物真空干燥得到化合物34.2。

[0744] c)根据实施例26g制备化合物34,不同之处在于用化合物34.2代替氨。

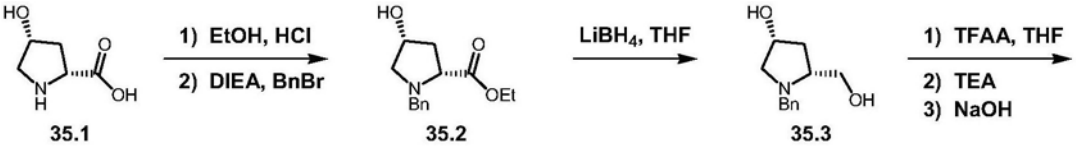
[0745] 实施例35

[0746] 本实施例描述以下化合物的合成

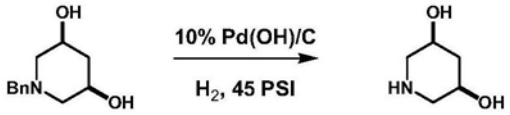
[0747] 

[0748] 其根据反应路线26和以下过程制备。

[0749] 反应路线26



35.1 35.2 35.3

[0750] 

35.4 35.5

[0751] a)将化合物35.1(10mmol)在乙醇(20mL)中的混合物用HCl(g)饱和并在室温搅拌过夜。除去溶剂,将残余物溶于DCM(100mL)中,将得到的溶液顺序地用TEA(30mmol)和BnBr(11mmol)处理,将反应混合物加热到回流。在12小时之后,将反应混合物冷却到室温并浓缩。残余物溶于EtOAc(150mL),用盐水洗,无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂,残余物通过色谱法纯化,得到化合物35.2。

[0752] b)将$LiBH_4$(20mmol)的无水THF(20mL)溶液在室温下以滴加的方式用化合物35.2(5mmol)的THF(5mL)溶液处理。在搅拌过夜之后,通过加入几滴水将反应混合物淬灭。将混合物浓缩,用盐水(50mL)稀释,用9/1(v/v)的EtOAc/i-PrOH提取几次。将合并的提取液用无水Na_2SO_4干燥,除去溶剂,残余物通过色谱法纯化,得到化合物35.3。

[0753] c)在-78℃下将化合物35.3(2mmol)和TEA(2.2mmol)在无水THF(10mL)中的溶液通

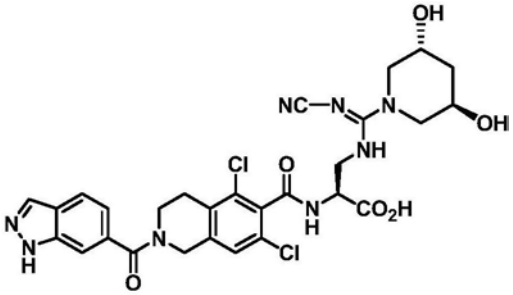
过滴加三氟乙酸酐("TFAA",2.2mmol)处理。在几小时之后,将混合物用TEA(6mmol)处理,将反应混合物加热至回流。然后将混合物浓缩,将残余物溶于THF(10mL)中并用水(2.5mL)处理。在室温下在剧烈搅拌下将混合物用NaOH(10mmol)处理几小时。除去溶剂,残余物用饱和$NaHCO_3$(20mL)水溶液处理并用9/1(v/v)的EtOAc/i-PrOH提取几次。将合并的提取液用无水Na_2SO_4干燥,除去溶剂,残余物通过色谱法纯化,得到化合物35.4。

[0754] d)将化合物35.4(1mmol)和20%$Pd(OH)_2/C$(0.1mmol)在甲醇(10mL)中的混合物在室温下在45psi的H_2(g)摇动几小时。将反应混合物过滤,将滤液浓缩,残余物真空干燥得到化合物35.5。

[0755] e)根据实施例26g制备化合物35,不同之处在于用化合物35.5代替氨。

[0756] 实施例36

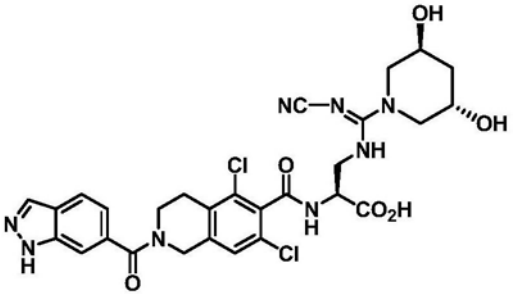
[0757] 本实施例描述以下化合物的合成

[0758] 

[0759] 其根据实施例35制备,不同之处在于用(2R,4S)-4-羟基脯氨酸(反式-D-Hyp-OH)代替化合物35.1。

[0760] 实施例37

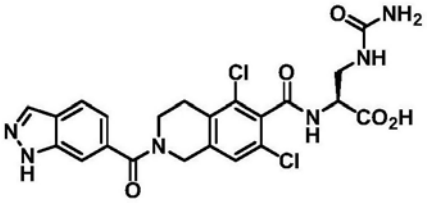
[0761] 本实施例描述以下化合物的合成

[0762] 

[0763] 其根据实施例35制备,不同之处在于用(2S,4R)-4-羟基脯氨酸(反式-L-Hyp-OH)代替化合物35.1。

[0764] 实施例38

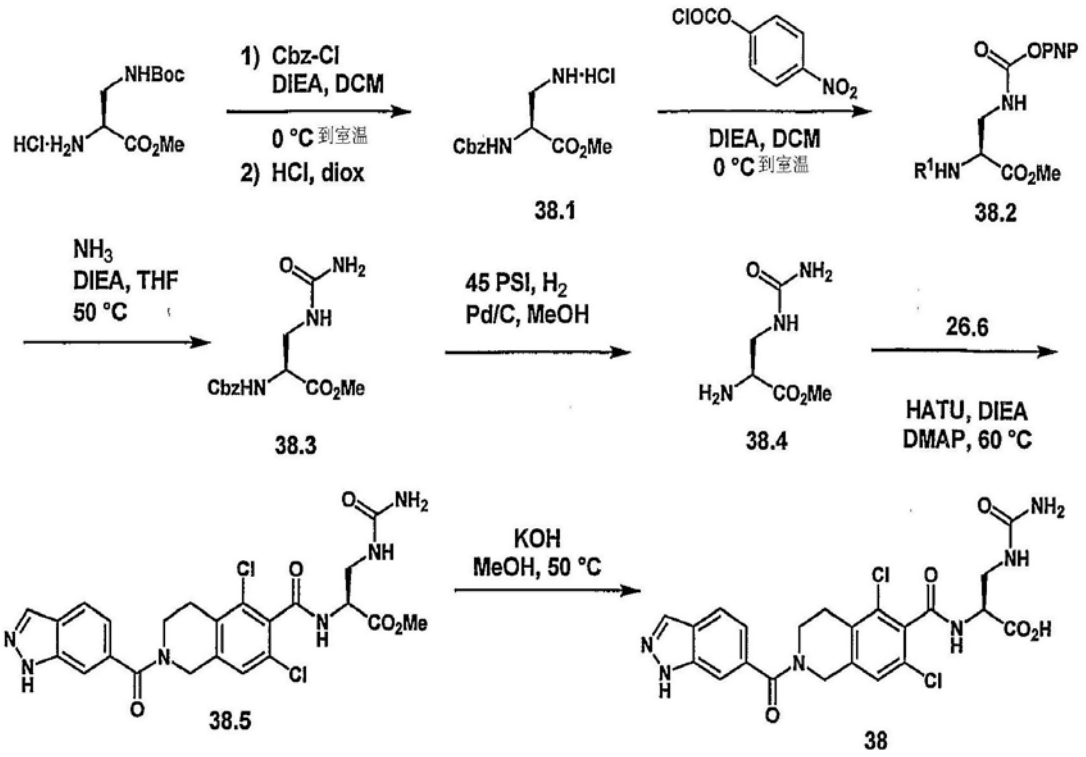
[0765] 本实施例描述以下化合物的合成

[0766] 

[0767] 其根据反应路线27和以下过程制备。

[0768] 反应路线27

[0769]



[0770] a)在0℃将HCl·H-DAP(Boc)-OMe(10mmol)和DIEA(11mmol)在DCM(50mL)中的溶液通过滴加苯甲酰氯(11mmol)进行处理。使反应混合物在3小时内回温到室温。将反应混合物浓缩,残余物通过色谱法纯化。将该中间体用含4M HCl的二氧杂环己烷处理,将得到的混合物在室温下搅拌。在1小时之后,除去溶剂,得到化合物38.1,其不经进一步纯化使用。

[0771] b)在0℃下将化合物38.1(10mmol)和DIEA(12mmol)的DCM(50mL)溶液通过滴加氯甲酸对硝基苯酯(11mmol)进行处理,使反应混合物回温到室温。在2小时之后,将反应混合物浓缩,残余物通过色谱法纯化,得到化合物38.2。

[0772] c)将化合物38.2(10mmol)和TEA(25mmol)在1:1的DCE/DMF(10mL)中的溶液用2M的甲醇-氨水(18mmol)处理,将混合物加热到40℃。在15小时之后,将反应混合物浓缩,残余物通过色谱法纯化,得到化合物38.3。

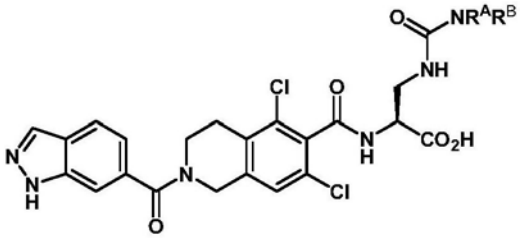
[0773] d)将化合物38.3(1.0mmol)和10%Pd/C(0.1mmol)在甲醇(10mL)中的混合物在室温下在45psi的H_2(g)下摇动几小时。将反应混合物过滤,将滤液浓缩,残余物真空干燥得到化合物38.4。

[0774] e)将化合物26.6(8.0mmol)和DIEA(25mmol)的DMF溶液用HATU(8.0mmol)处理,将得到的混合物在室温搅拌。在20分钟之后,将反应混合物顺序地用化合物38.4(8.6mmol)和DMAP(0.5mmol)处理,然后将混合物加热到60℃。在2.5小时之后,将反应用乙酸乙酯稀释,用水洗三次,用盐水洗一次,$MgSO_4$干燥,浓缩。急骤柱色谱法得到化合物38.5。

[0775] f)将化合物38.5(0.15mmol)的甲醇(1mL)溶液用2M甲醇-KOH(0.45mmol)处理,将反应混合物加热到50℃。在3小时之后,将反应混合物浓缩至干燥,残余物经过制备性HPLC纯化,得到化合物38。

[0776] 实施例39

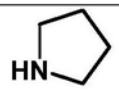
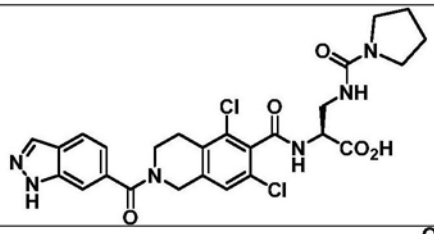
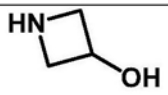
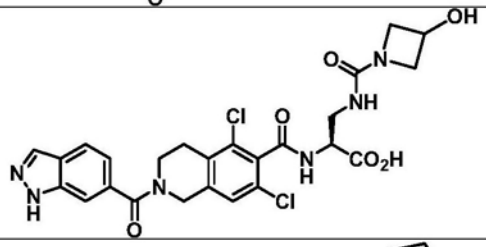
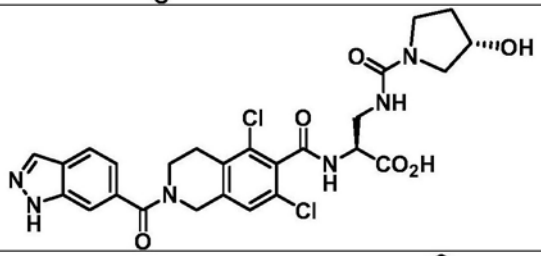
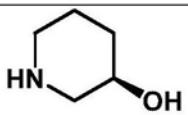
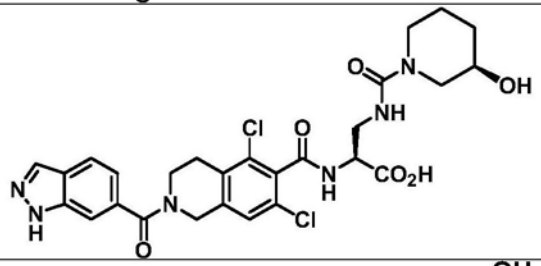
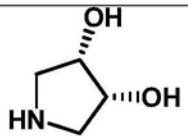
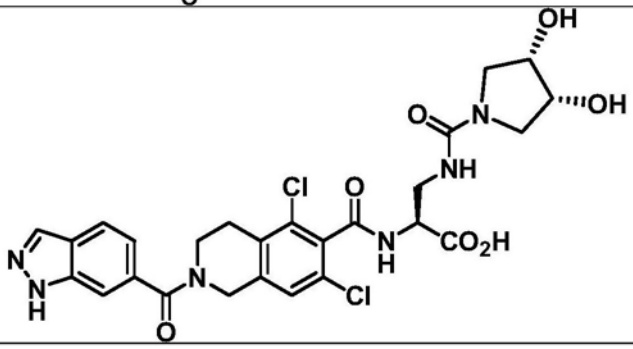
[0777] 本实施例描述以下化合物的合成

[0778] 

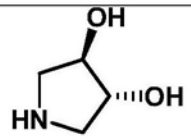
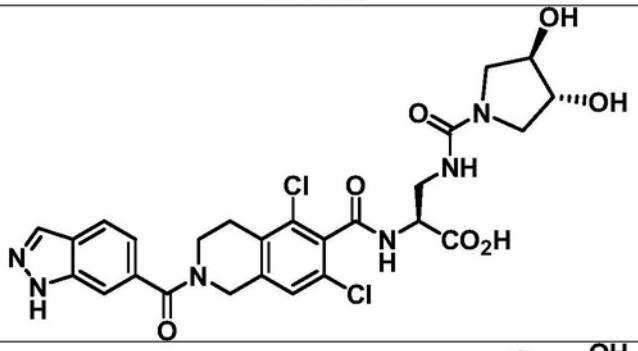
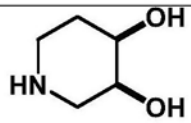
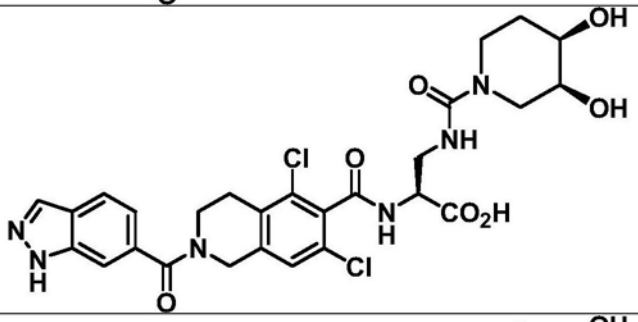
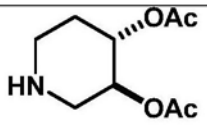
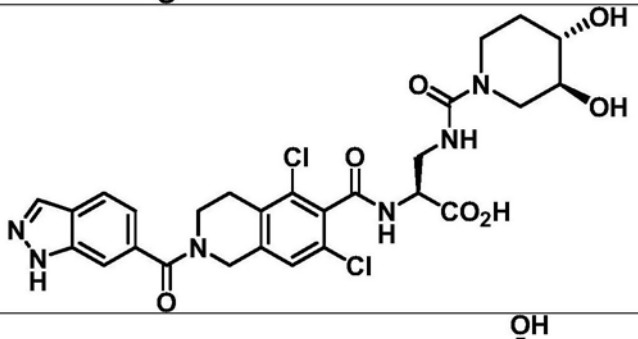
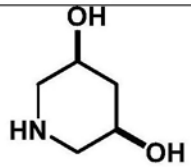
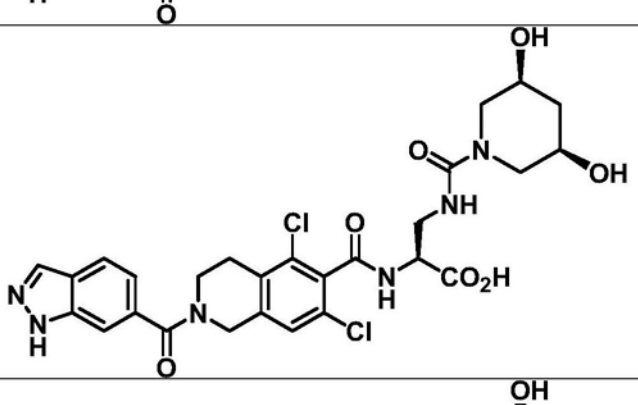
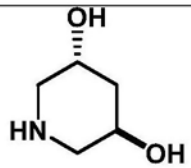
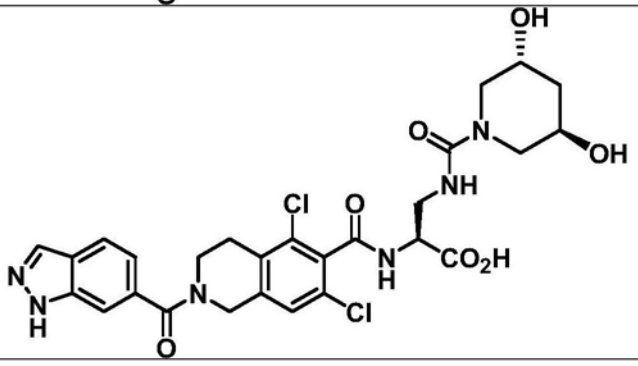
[0779] 其中R^A和R^B各自独立地为氢、脂肪族部分、芳香族部分、杂芳香族部分、或一起形成环状部分。这些化合物根据实施例38的方法制备，不同之处在于在步骤c中用式HNR^AR^B的取代胺代替氨。取代胺和得到的化合物的说明性例子如表2中所示。

[0780] 表2

[0781]

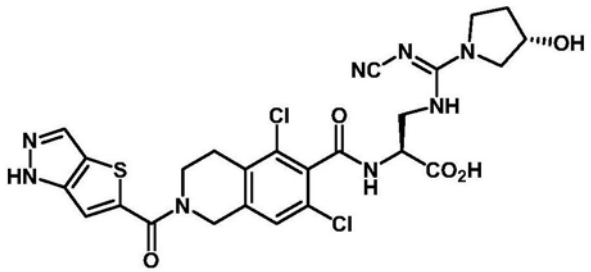
HNR^AR^B	化合物
	
	
	
	
	

[0782]

HNR^AR^B	化合物
	
	
	
	
	

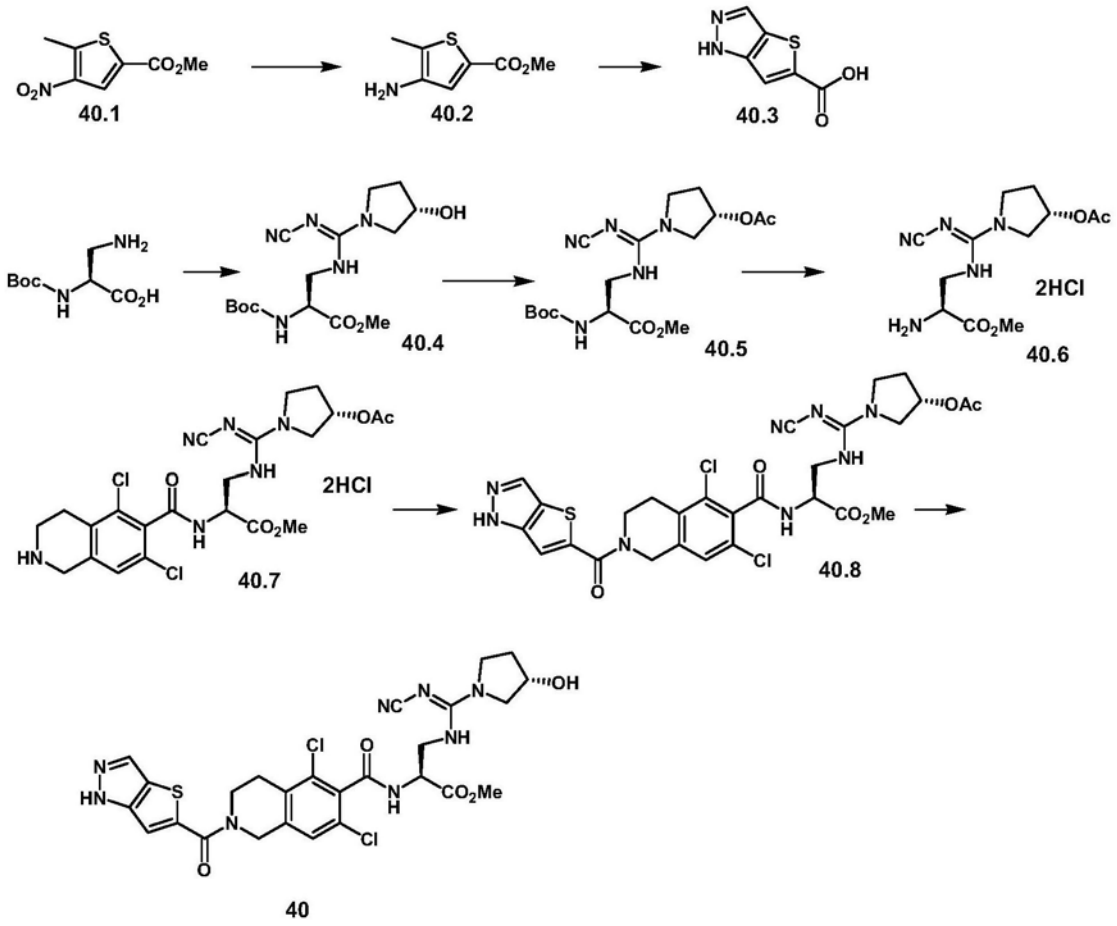
[0783] 实施例40

[0784] 本实施例描述以下化合物的合成

[0785] 

[0786] 其根据反应路线28和以下过程制备。

[0787] 反应路线28



[0788]

[0789] a)将在THF(50mL)中的市售化合物40.1(10mmol)用在水(20mL)中的亚硫酸氢钠(50mmol)处理。在室温下反应8小时之后,反应用乙酸乙酯(100mL)提取,将有机提取液用水和盐水洗,用无水硫酸镁干燥并过滤得到粗的化合物40.2。

[0790] b)向化合物40.2(10mmol)、四氟硼酸铵(12.5mmol)在水(12mL)中的淤浆中加入浓HCl(2mL)。将反应冷却到0℃℃,向其中加入亚硝酸钠(10mmol)。在将反应在0℃搅拌1小时之后,通过过滤收集固体,将其用甲醇、醚漂洗并在真空下干燥。将得到的固体加入到搅拌的HOAc(3mL)、18-冠-6(0.3mmol)的氯仿(20mL)溶液中。在1小时之后,加入水(10mL)和DCM(20mL)。分离有机层,用硫酸镁干燥并过滤。将浓缩滤液,得到的残余物与己烷研磨,得到产物40.3。

[0791] c)根据用于制备化合物6.1的方法制备化合物40.4,不同之处在于R-3-(+)-吡咯烷醇代替吡咯烷。

[0792] d)将化合物40.4溶于DCM中,用三乙胺(1.5eq)和乙酸酐(1.2eq)处理。将得到的溶液通过硅胶过滤,浓缩。然后将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到化合物40.5。

[0793] e)将在DCM中的化合物40.5用无水的含4N HCl的二氧杂环己烷(2.0eq)处理。在起始原料消失之后,将反应浓缩,得到化合物40.6。

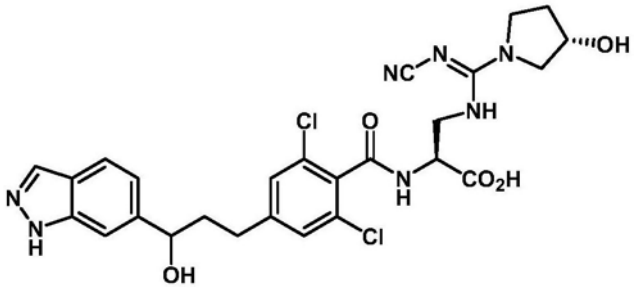
[0794] f)根据用于制备化合物1.5的方法制得化合物40.7,不同之处在于用化合物40.6代替1.3。

[0795] g)根据用于制备化合物1.6的方法制得化合物40.8,不同之处在于用化合物40.7和40.3代替化合物1.5和1.11。

[0796] h)根据用于制备化合物1的方法制得化合物40,不同之处在于用化合物40.8代替1.6。

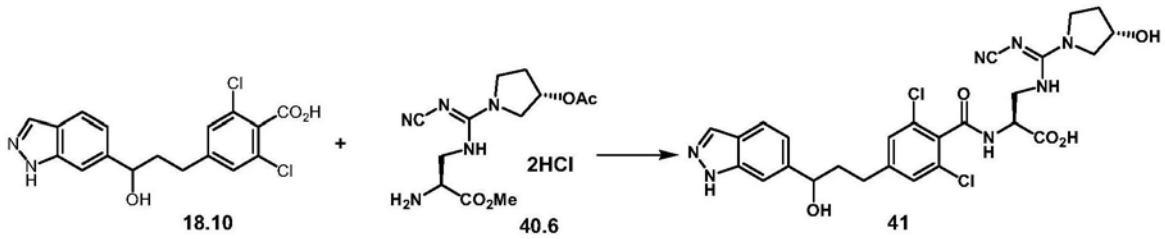
[0797] 实施例41

[0798] 本实施例描述以下化合物的合成

[0799] 

[0800] 其根据反应路线29和以下过程制备。

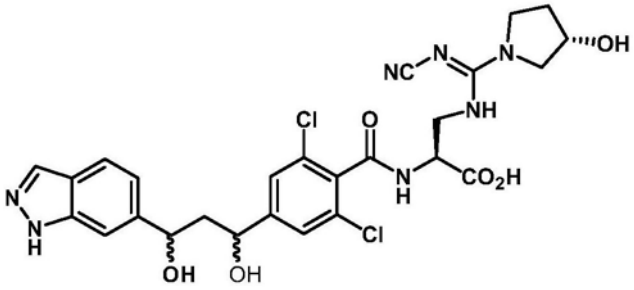
[0801] 反应路线29

[0802] 

[0803] 根据用于制备化合物3的方法制得化合物41,不同之处在于用化合物18.10和40.6代替3.4和3.7。使用手性柱色谱法分离对映纯的化合物。

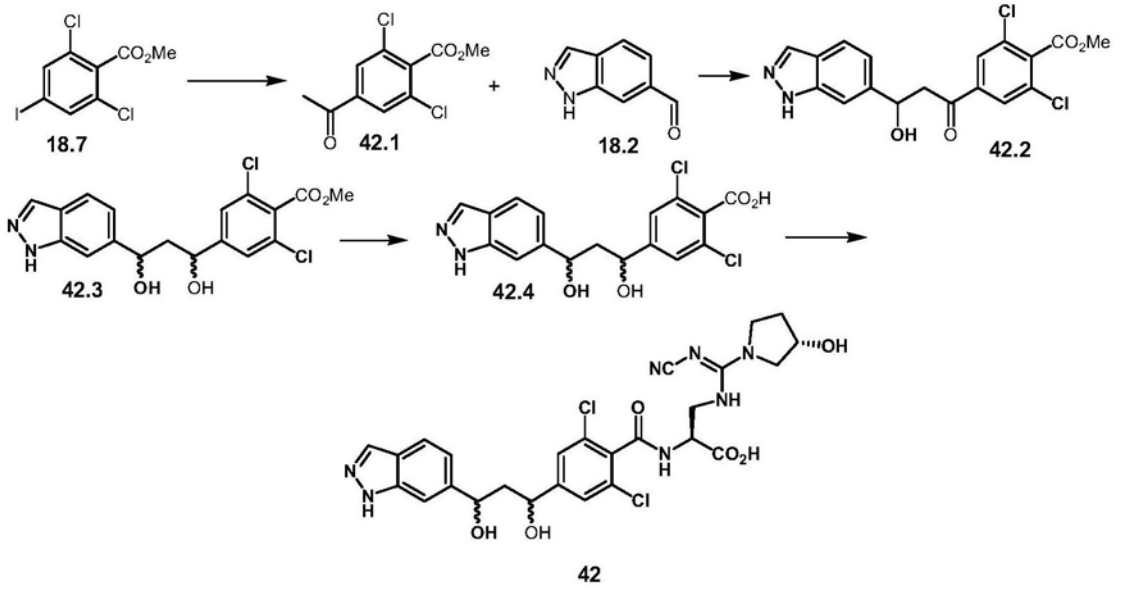
[0804] 实施例42

[0805] 本实施例描述以下化合物的合成

[0806] 

[0807] 其根据反应路线30和以下过程制备。

[0808] 反应路线30

[0809] 

[0810] a)将化合物18.7(10mmol)、1-乙氧基-1-乙烯基三丁基锡(10.5mmol)、Pd(PPh)$_4$(0.5mmol)在二甲氧基乙烷(DME,50mL)中的溶液加热到80℃直到化合物18.7消失。将反应冷却到室温,向其中加入4N HCl水溶液(5mL)。将反应搅拌3小时并用醚(80mL)提取。有机提取液用盐水洗,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化,得到化合物42.1。

[0811] b)将-78℃的化合物42.1的THF溶液用LDA(2.0eq)处理。在1小时之后,将化合物18.2(1.0eq)的THF溶液加入到干冰冷却的反应中。再过3小时之后,向反应中加入饱和NH_4Cl水溶液并使混合物回温到室温。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,有机层用水和盐水洗,用无水硫酸镁干燥并过滤。将浓缩滤液得到的残余物通过硅胶柱纯化,得到化合物42.2。

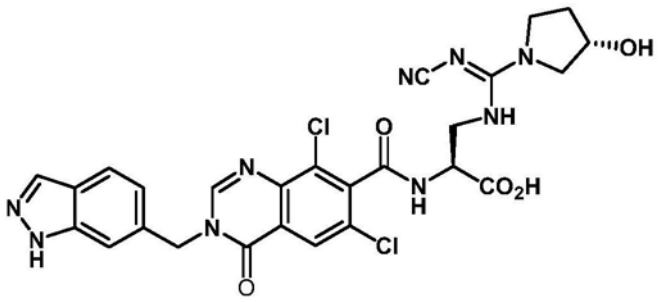
[0812] c)将在乙醇中的化合物42.2用硼氢化钠(2.0eq)处理。在1小时之后,将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,有机层用盐水洗,用无水硫酸镁干燥并过滤。将浓缩滤液,得到的残余物通过硅胶柱纯化,得到化合物42.3.

[0813] d)42.3、LiI(3eq)在吡啶中的混合物回流过夜。除去溶剂,将残余物溶于EtOAc。然后将得到的溶液用饱和NH_4Cl水溶液洗,用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂,残余物真空干燥,得到定量收率的化合物42.4。粗品不经进一步纯化进行下一步。

[0814] e)根据用于制备化合物3的方法制得化合物42,不同之处在于使用化合物42.4和40.6代替3.4和3.7。使用手性柱色谱法分离对映纯的化合物。

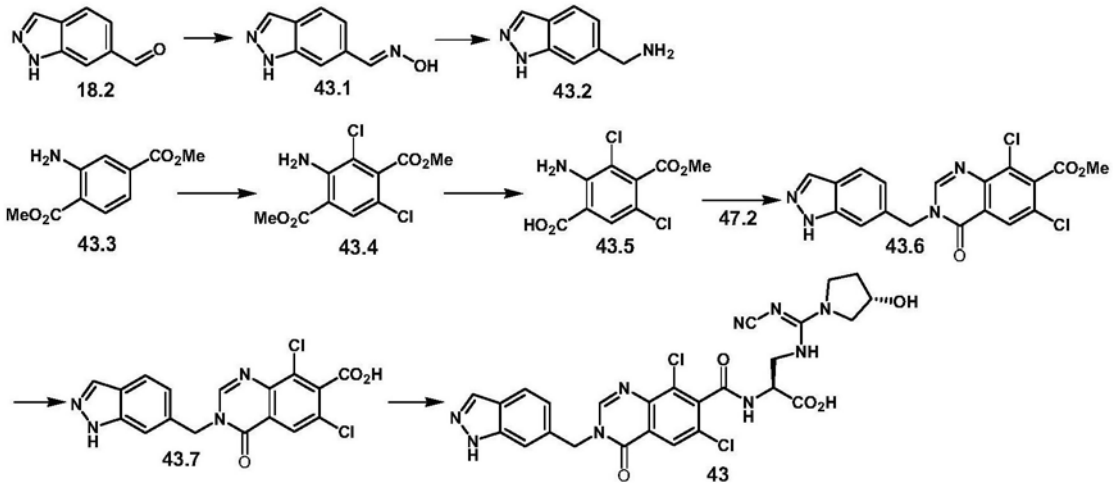
[0815] 实施例43

[0816] 本实施例描述以下化合物的合成

[0817] 

[0818] 其根据反应路线31和以下过程制备。

[0819] 反应路线31

[0820] 

[0821] a)将在乙醇中的化合物18.2用羟胺(1.05eq)处理。在10小时之后,将反应浓缩,将残余物在真空下干燥,得到化合物43.1。

[0822] b)在45psi的氢气下将43.1用催化剂20％$Pd(OH)_2$/C氢化,得到化合物43.2。

[0823] c)将在四氯化碳中的市售的43.3用N-氯代琥珀酰亚胺(NCS,3eq)处理。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用1N NaOH、水和盐水洗,用无水$MgSO_4$干燥并过滤。粗品从热的乙醇重结晶,得到化合物43.4。

[0824] d)将在THF中的43.4用LiOH(2eq,2.0N水溶液)处理。在大多数起始原料消耗之后,将混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液、水和盐水洗,用无水$MgSO_4$干燥并过滤。粗品从热的乙醇重结晶得到化合物43.5。

[0825] e)将43.5,43.2(1.1eq)和EDC(1.0eq)在DMF中的溶液在室温下搅拌10小时。然后将混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵、水和盐水洗,用无水$MgSO_4$干燥并过滤。然后将粗品与甲酸回流直到LC-MS显示反应完成。蒸发溶剂,粗品通过硅胶柱纯化,得到化合物43.6。

[0826] f)将43.6、LiI(3eq)在吡啶中的混合物回流过夜。除去溶剂,残余物溶于EtOAc。然后将得到的溶液用饱和NH_4Cl水溶液洗并用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂,残余物真空干燥得到定量收率的化合物43.7。粗品不经进一步纯化进行下一步。

[0827] g)根据用于制备化合物3的方法制得化合物43,不同之处在于化合物43.7和40.6代替3.4和3.7。

[0828] 变化

[0829] 还应该理解,用于合成本发明化合物的每种组分可以在合成之前或在构建式(I)的核心结构之后进行变化。如本文中使用的,术语“使变化”或“变化”是指将本发明的化合物(I)或任何前体片段(或其任何类别或子类)在一个或多个活性部位处反应,以修饰官能团或加入官能团(如,底物的亲核加成)。本文总体上描述了多种反应路线,用于通过中间体组分的变化或通过本文中所述的核心结构、其类别和子类的变化在多种化合物的合成方面帮助读者。应该理解,可以采用各种变化的反应以产生不同于本文范例中所述的那些化合物。仅作为几个例子,在化合物结构中存在有双键时,可进行环氧化和氮丙啶化以产生本文中所述化合物的环氧化物和氮丙啶衍生物。对于本领域中另外的指导,实践者参考“Advanced Organic Chemistry”,March,J.,John Wiley&Sons,2001,第五版,其全部内容

被并入本文作为参考。

[0830] 2)生物学数据：

[0831] 如上所述，LFA-ICAM相互作用可直接牵涉多种炎性疾病状况，包括但不限于移植排斥、皮炎、银屑病、哮喘和类风湿性关节炎。因此，能够调节胞内粘着分子(如，ICAM-1、-2和-3)与受体的白细胞整联蛋白家族之间的相互作用的化合物可用于开发新的治疗剂。以下所述为在公开的PCT申请WO 99/49856和WO 02/05114中描述的用于测定ICAM-1:LFA受体结合、人T细胞粘着、T细胞增殖的某些试验，其全部内容被并入本文作为参考。WO 99/49856还描述了全长LFA-1从293细胞的制备和纯化、用于表达人ICAM-1免疫粘着(immunoadhesion)的质粒的制备、表达ICAM-1免疫粘着的293细胞系的产生。

[0832] ICAM-1:LFA受体结合试验(蛋白/蛋白试验)：

[0833] 通过向如下所述的二个蛋白/蛋白试验系统加入已知量的抑制剂测定对CD11a/CD18-ICAM-1相互作用的竞争性抑制。

[0834] Forward Format LFA-1:ICAM-1试验(PPFF)：

[0835] 将纯化的全长重组人LFA-1蛋白在0.02M Hepes、0.15M NaCl、1mM $MnCl_2$中稀释到2.5μg/ml，并将96孔板(50μl/孔)在4℃下涂布过夜。将板用洗涤缓冲液(PBS中的0.05％Tween)洗涤并在室温下用在0.02M Hepes、0.15M NaCl、1mM $MnCl_2$中的1％BSA封闭。将板洗涤。加入在试验缓冲液(在0.02M Hepes、0.15M NaCl、1mM $MnCl_2$中的0.5％BSA)中适当稀释的50μl/孔的抑制剂到2倍的最终浓度并在室温下培养1小时。加入50μl/孔的在试验缓冲液中稀释到50ng/ml的纯化的重组人5结构域ICAM-Ig并在室温培养2小时。将板洗涤并使用山羊抗HuIgG(Fc)-HRP在室温下进行1小时检测结合的ICAM-Ig。将板洗涤并在室温下用100μl/孔TMB底物显影10-30分钟。用100μl/孔的1M H_2PO_4终止比色显影并在读板器上在450nM读板。

[0836] 以下的替代的蛋白/蛋白试验系统也定量测定对CD11a/CD18-ICAM-1相互作用的竞争性抑制。

[0837] PLM2抗体捕捉LFA-1:ICAM-1试验(PLM2)

[0838] 将非功能封闭的对抗人CD18的单克隆抗体PLM-2(如Hildreth等人，Molecular Immunology，Vol.26，No.9，pp.883-895，1989)在PBS中稀释到5μg/ml并将平底96孔板在4℃下用100μl/孔涂布过夜。在室温下将板用在试验缓冲液(0.02M Hepes、0.15M NaCl、1mM $MnCl_2$)中的0.5％BSA封闭1小时。将板用50mM Tris pH 7.5、0.1M NaCl、0.05％Tween 20和1mM $MnCl_2$洗涤。将纯化的全长重组人LFA-1蛋白在试验缓冲液中稀释到2μg/ml并向板加入100ml/孔，在37℃下培养1小时。将板洗涤3次。加入在试验缓冲液中适当稀释的50μl/孔的抑制剂，到2倍最终浓度并在37℃培养30分钟。加入在试验缓冲液中稀释到161ng/ml的50ml/孔的纯化的重组人5结构域ICAM-Ig(最终浓度80ng/ml)，并在37℃培养2小时。将板洗涤并使用山羊抗HuIgG(Fc)-HRP在室温下进行1小时检测结合的ICAM-Ig。将板洗涤并在室温下用100μl/孔的TMB底物显影5-10分钟。用100μl/孔的1M H_3PO_4终止比色显影并在读板器上在450nM读板。

[0839] 人T细胞粘着试验(细胞附着试验)

[0840] 使用人T-淋巴样细胞系HuT 78进行T细胞粘着试验。将山羊抗-HuIgG(Fc)在PBS中稀释到2μg/ml并在37℃下用50ml/孔涂布96孔板1小时。将板用PBS洗涤并在室温下用在PBS

中的1％BSA封闭1小时。将5结构域ICAM-Ig在PBS中稀释到100ng/ml，并在4℃下将50μl/孔加入到板O/N中。将HuT 78细胞以100g离心并将细胞团粒在5％CO_2的培养箱中在37℃下用5mM EDTA处理约5分钟。将细胞在0.14M NaCl、0.02M Hepes、0.2％葡萄糖和0.1mM $MnCl_2$(试验缓冲液)中洗涤并离心。将细胞再悬浮在试验缓冲液中到$3.0x10^6$c/ml。将抑止剂在试验缓冲液中稀释到2倍最终浓度并在室温下与HuT78细胞预培养30分钟。向板中加入100μl/孔的细胞和抑制剂并在室温下培养1小时。加入100μl/孔的PBS并将板密封，在100g离心反转5分钟。将未附着的细胞从板中抛出并在纸巾上吸干过量的PBS。向板中加入60μl/孔的对硝基苯基n-乙酰基-β-D-氨基葡糖苷(0.257g，在100ml柠檬酸盐缓冲液中)并在37℃培养1.5小时。用90μl/孔的50mM甘氨酸/5mM EDTA终止酶反应并在读板器上在405nM读板。使用Landegren,U.(1984)，J.Immunol.Methods，57，379-388中的对硝基苯基n-乙酰基-β-D-氨基葡糖苷方法测量HUT 78细胞对5dICAM-Ig的粘着。

[0841] T细胞增殖试验：

[0842] 该试验为由活化产生淋巴细胞增殖的体外模型，是在与抗原递呈细胞相互作用时由T细胞受体和LFA-1的接合诱导的(Springer,Nature，346:425(1990))。

[0843] 将微量滴定板(Nunc 96孔，用ELISA保证的)在4℃用50μl的2μg/mL的山羊抗人Fc(Caltag H10700)和50μl的在无菌PBS中的0.07μg/ml的CD3单克隆抗体(Immunotech 0178)预涂布过夜。第二天吸出涂布溶液。然后将板用PBS洗涤两次并在37℃加入100μl的17ng/ml的5d-ICAM-1-IgG，维持4小时。将板用PBS洗涤两次，然后加入CD4+T细胞。从肝素化的得自健康供体的全血分离得自外周血液的淋巴细胞。另一个方法为通过白细胞单采术(leukophoresis)从健康供体得到全血。血液用盐水稀释到1:1，分层并在LSM上在2500xg离心30分钟(每100ml含6.2g Ficoll和9.4g diztrizoate钠)(Organon Technica,NJ)。使用骨髓细胞耗竭试剂方法(Myeloclear,Cedarlane Labs,Hornby,Ontario,Canada)耗竭单核细胞。将PBL再悬浮在90％加热灭活的胎牛血清和10％DMSO中，分成等分小份并储存在液氮中。在解冻之后，将细胞再悬浮在补充有10％加热灭活的胎牛血清(Intergen,Purchase,NY)、1mM丙酮酸钠、3mM L-谷氨酰胺、1mM非必需氨基酸、500μg/ml青霉素、50μg/ml链霉素、50μg/ml庆大霉素(Gibco)的RPMI 1640培养基(Gibco,Grand Island,NY)中。

[0844] 通过负选择方法(negative selection method)实现CD4+T细胞的纯化(Human CD4Cell Recovery Column Kit#CL110-5Accurate)。在37℃下在5％CO_2下将每个微量滴定板孔为100,000个纯化的CD4+T细胞(90％纯度)在100mL的培养基(RPMI 1640(Gibco)，补充有10％加热灭活的FBS(Intergen)、0.1mM非必需氨基酸、1nM丙酮酸钠、100单位/ml青霉素、100μg/ml链霉素、50μg/ml庆大霉素、10mM Hepes和2mM谷氨酰胺)中培养72小时。在培养开始时向板中加入抑制剂。通过在收获细胞之前最后6小时的过程中加入1μCi/孔的滴定的胸腺嘧啶核苷测量这些培养物中的增殖应答。通过液体闪烁计数(Packard 96孔采集装置和计数器)测量放射性标记的结合。结果表示为每分钟计数(cpm)。

[0845] 体外混合淋巴细胞培养模型：

[0846] 混合淋巴细胞培养模型为移植的体外模型(A.J.Cunningham，“Understanding Immunology,Transplantation Immunology”第157-159页(1978)，其考查不同LFA-1拮抗剂对人混合淋巴细胞应答的增殖和效应器臂的作用。

[0847] 细胞的分离：从肝素化的得自健康供体的全血分离得自外周血液的单核细胞

(PBMC)。血液用盐水稀释到1:1,分层并在LSM上在2500xg离心30分钟(每100ml含6.2g Ficoll和9.4g diztrizoate钠)(Organon Technica,NJ)。另一个方法为通过白细胞单采术从健康供体得到全血。如上所述分离PBMC,将其再悬浮在90%加热灭活的胎牛血清和10%DMSO中,分成等分小份并储存在液氮中。在解冻之后,将细胞再悬浮在补充有10%加热灭活的胎牛血清(Intergen,Purchase,NY)、1mM丙酮酸钠、3mM L-谷氨酰胺、1mM非必需氨基酸、500μg/ml青霉素、50μg/ml链霉素、50μg/ml庆大霉素(Gibco)的RPMI 1640培养基(Gibco,Grand Island,NY)中。

[0848] 混合淋巴细胞应答(MLR):在平底96孔微量滴定板中建立单向人混合淋巴细胞培养。将$1.5x10^5$效应器PBMC与等量的在200μl完全培养基中的异源辐射(3000rads,3分钟52秒)的刺激物PBMSc共同培养。在培养开始时加入LFA-1拮抗剂。将培养物在37℃下在5%CO_2中培养6天,然后用1μCi/孔的3H-胸腺嘧啶核苷(6.7Ci/mmol,NEN,Boston,MA)脉冲培养6小时。在Packard细胞收集器(Packard,Canberra,Canada)上收获培养物。通过液体闪烁计数测量[^{3}H]TdR结合。结果表示为每分钟计数(cpm)。