[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
A61K 31/44
C07D401/02

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 96180099.2

[43]公开日 1999年2月24日

[11]公开号 CN 1209060A

[22]申请日 96.12.20 [21]申请号 96180099.2
[30]优先权
[32]95.12.29 [33]US[31]60/009,532
[86]国际申请 PCT/US96/20744 96.12.20
[87]国际公布 WO97/24122 英 97.7.10
[85]进入国家阶段日期 98.8.24
[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司
地址 美国宾夕法尼亚州
[72]发明人 F·E·阿利 W·E·邦迪内尔
R·M·克南 T·W·F·库
W·H·米勒 J·萨马仁

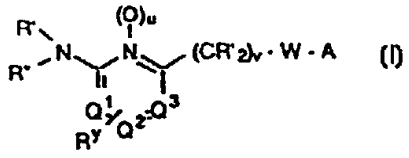
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 温宏艳

权利要求书8页 说明书103页 附图页数0页

[54]发明名称 玻连蛋白受体拮抗剂

[57]摘要

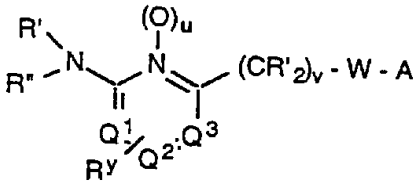
公开式(Ⅰ)化合物,它们为用于治疗骨质疏松的玻连蛋白受体拮抗剂。



(I)

权 利 要 求 书

1.基于式（ I ）的一种化合物或药学上可接受的盐



(I)

其中

A 为纤维蛋白原拮抗剂模板;

W 为式-$(CHR^g)_a$-U-$(CHR^g)_b$-V-的连接部分;

Q^1、Q^2和Q^3独立地为 N 或 C-R^y，假设Q^1、Q^2和Q^3其中不多于一个为 N

R’为 H 或 C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基－ C_{0-6}烷基或 A_r － C_{0-6}烷基;

R’’ 为 R’、－ C(O)R’或－ C(O)OR’;

R^g为 H 或 C_{1-6}烷基、Het-C_{0-6}烷基、C_{3-7}环烷基－ C_{0-6}烷基或 A_r － C_{0-6}烷基;

R^k为 R^g、－ C(O)R^g或－ C(O)Or^g;

R^i为 H 、C_{1-6}烷基、Het-C_{0-6}烷基、C_{3-7}环烷基－ C_{0-6}烷基、A_r － C_{0-6}烷基、Het-C_{0-6}烷基-u’-C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基－ C_{0-6}烷基-u’-C_{1-6}烷基或 A_r － C_{0-6}烷基-u’-C_{1-6}烷基;

R^y是H,卤素, -OR^g, -SR^g, -CN, -NR^gR^k, -NO_2, -CF_3, $CF_3S(O)_r$-, -CO_2R^g, -COR^g 或 -$CONR^g_2$;

U 或 V 不存在或是 CO, CR^g_2, C(=CR^g_2), $S(O)_c$, O, NR^g, CR^gOR^g, $CR^g(OR^k)CR^g_2$, $CR^g_2CR^g(OR^k)$, C(O)CR^g_2, CR^g_2C(O), $CONR^i$, NR^iCO, OC(O), C(O)O, C(S)O, OC(S), C(S)NR^g, NR^gC(S), $S(O)_2NR^g$, $NR^gS(O)_2$ N=N, NR^gNR^g, $NR^gCR^g_2$, $NR^gCR^g_2$, CR^g_2O, OCR^g_2, CR^g=CR^g, C≡C , Ar 或 Het;

a是0, 1 或2;
b是0, 1或 2;
c是0, 1 或 2;
r是0, 1 或 2;
u是0或 1; 和
v是0或 1;

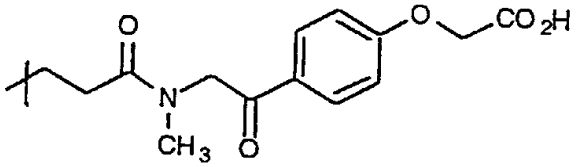
假设:

(i)当 v 为 0， R'、 R''和 R^y 是 H， Q^1-Q^3 是 CH 时,

W-A 不是 7-氨基羰基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸， 7-氨基羰基-1-乙酰基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸，或 7-氨基羰基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-甲基-1H-1-苯并二氮杂䓬-2-乙酸，或其甲酯;

(ii) 当 v 为 0 或 1， R'、 R''和 R^y 是 H， Q^1-Q^3 是 CH 时,

W-A 不是 3-丙酰基-甘氨酰基-天冬氨酰基-苯丙氨酸或



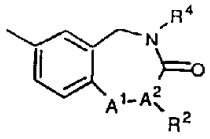
及其苯甲酯。

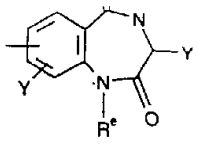
2. 基于权力要求 1 的化合物，其中 Q^1、 Q^2 和 Q^3 各为 CH、 u 为 O。

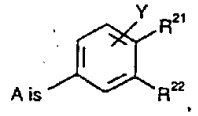
3. 基于权力要求 1 的化合物, 其中 R'为 H， R''为 H 或 C_{1-4} 烷基。

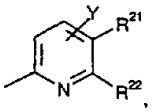
4. 基于权力要求 1 的化合物，其中 W 为-$(CHR^g)_a$-$CONR^i$-或-$(CHR^g)_a$-NR^iCO-。

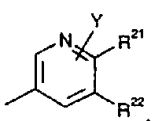
5. 其于式 1 的化合物，其中 A 可选自下列基团:

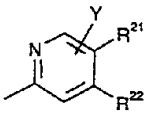


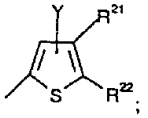


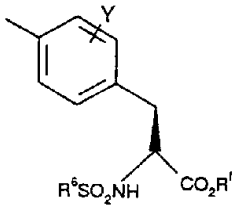


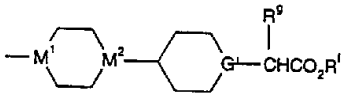


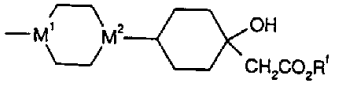


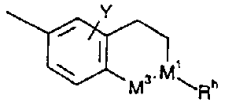


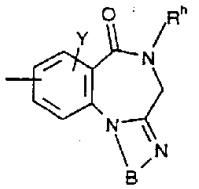


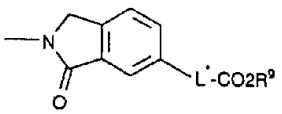


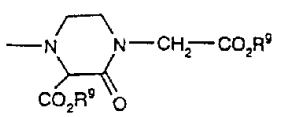


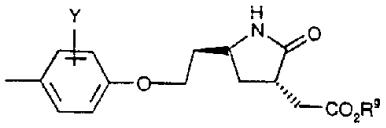


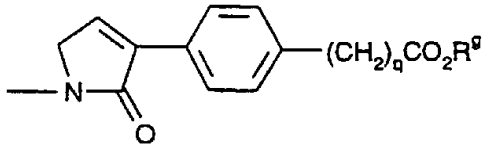




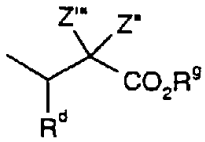






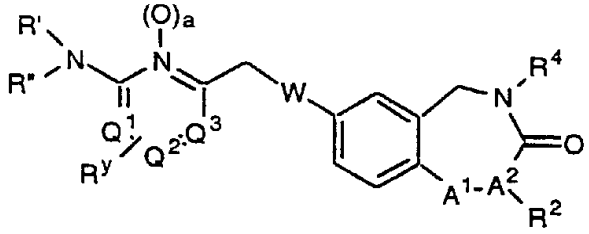


和



并且在酸部分与吡啶环的伯氮之间具有 13-14 个共价键。

6. 基于权力要求 1 的化合物，其中它是:



其中

A^1-A^2 为 NR^1-CH、 $NC(O)R^3$-CH、 N=C、 CR^1=C、 CHR^1-CH、 O-CH、或 S-CH;

R^1 为 H、 C_{1-6} 烷基或苄基;

R^2 为 $(CH_2)_gCO_2H$

R^4 为 H、 C_{1-6} 烷基、 A_r-C_{0-6} 烷基、 H_{et}-C_{0-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基 -

C_{0-6}烷基；和

q为1、2或3。

7. 基于权力要求6的化合物，其中A^1－A^2为NH-CH，R^2为CH_2CO_2H。

8. 基于权力要求7的化合物，其中W为-$(CHR^g)_a$-$CONR^i$-或-$(CHR^g)_a$-NR^iCO-。

9.基于权利要求1的化合物，它为:

3-[3,4-二氢-8-[[[6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-1-甲基-2,5-二氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬]-4-丙酸;

3-[4H-咪唑[1,2-a][1,4]苯并二氮杂䓬-5(6H)-1-甲基-6-氧代-9-[[[6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-5-丙酸;

4-[4-[2-(6-氨基-2-吡啶基)乙基]-1-哌嗪基]-1-哌啶乙酸;

1-羟基-4-[4-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]-1-哌嗪基]-环己烷乙酸;

1-羟基-4-[4-[2-(6-氨基-2-吡啶基)乙基]-1-哌嗪基]-环己烷乙酸;

4-[4-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]-1-哌嗪基]-1-哌啶乙酸;

N-[[1-[[2-(6-氨基-2-吡啶基)乙基]羰基]-3-哌啶基]羰基]-b-丙氨酸;

2-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]-5-[2-(羧基-乙基)氨基]羰基];

-2,3-二氢-3-氧代-1H-异吲哚;

(S)-2-(丁基磺酰基氨基)-3-[4-[[3-(6-氨基-2-吡啶基)丙基]氧基苯基]丙酸;

N-[3-(R)-[2-(6-氨基-2-吡啶基)乙基]-2-氧代哌啶基]乙酰基]-3(R)-甲基-b-丙氨酸;

3-[[[3-[2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基]异噁唑啉基-5(R,S)-基]乙酰基]氨基]-3(R,S)-甲基丙酸;

N-[3-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]氨基]苯甲酰基]-b-丙氨酸;

[[1-[N-[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]酪氨酰基]-4-哌啶基]氧基]乙酸;

(±)-3-[[[[2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基]氨基]琥珀酰基]氨基]-4-戊酸;

(S)-4-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]甘氨酰基]-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸;

(3S, 5S)-5-[4-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]苯基]氧基甲基]-3-羧基甲基-2-吡咯烷酮;

1-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]-3-[4-(2-羧基乙基)苯基]-4-甲氧基-3-吡咯啉-2-酮;

4-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]乙酰基]苯氧基乙酸;

2,2'-[[4-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]乙酰基]-1,2-亚苯基]双(氧基)-乙酸;

4-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]甲基氨基]乙酰基]苯氧基乙酸酯;

4-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]甲基氨基]乙酰基]-1,2-亚苯二氧基二乙酸;

1-[(2-氨基-6-吡啶基)甲基]-3-[4[2-(羧基)乙基]苯基]-3-氧代-咪唑烷;

[6-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙酸;

[6-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-1,2,3,4-四氢-1-氧代-异喹啉-2-基]乙酸;

[6-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]氨基]四氢化萘-2-基]乙酸;

[6-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]四氢化萘-2-基]乙酸;

[5-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]氨基]苯并呋喃-2-基]丙酸;

[5-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基]丙酸;

[5-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基] 苯并呋喃-2-基]丙酸;

[5-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基]丙酸；或

(±)-3-[[[4-(6-氨基-2-吡啶基)丁酰基]甘氨酰基]氨基]]-4-戊酸;

10. 根据权利要求 1 的化合物，它为:

(S)-7-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸;

(S)-7-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸;

(S)-7-[[[(6-乙基氨基-2-吡啶基)甲基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸；或

(±)-7-[[[(2-氨基-4-嘧啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸;

11. 一种药学组合物，它包括基于权力要求 1 - 10 中任何一种的化合物和一种药学上可接受的载体。

12.一种治疗表示需要拮抗玻连蛋白受体的疾病状态的方法，它包括服用基于权力要求 1 的化合物。

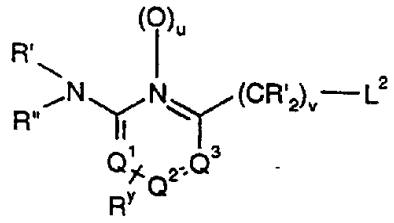
13. 一种基于权利要求 12 的方法，用于抑制血管形成或治疗动脉粥样硬化，再狭窄、炎症。癌症或骨质疏松。

14.在药品的生产中，基于权力要求 1 - 10 中任何一顶的化合物的使用。

15.在用于哺乳动物所需要的玻连蛋白受体抑制的药物的生产中，基于权利要求 1 - 10 中任何一项的化合物的使用。

16.在用于治疗动脉粥样硬化、再狭窄、炎症、癌症或骨质疏松的药物的生产中，基于权力要求 1 - 10 中任何一项的化合物的使用。

17.制备权力要求 1 所定义的式(I)化合物的过程，该过程包括式(XVI)化合物与式(XVII)化合物的反应:



(XVI)

L^1-A

(XVII)

其中:

Q^1、Q^2、Q^3、R^y、R'、R''、u、v和A如式(I)所定义，及任何反应官能团被保护；和

L^1和L^2是反应形成W部分的共价键的基团，如式(I)所定义；

然后除去任何保护基团，可选择地形成一种药学上可接受的盐。

说　明　书

玻连蛋白受体拮抗剂

本发明的领域

本发明涉及药学活性化合物，它们可以抑制玻连蛋白受体并可以用于治疗需要玻连蛋白受体抑制的疾病例如炎症、癌症、血管形成，动脉粥样硬化症、再狭窄以及骨的再吸收是一个诱因的疾病。

本发明的背景

整联蛋白是细胞粘附受体的超家族，它们是在各种细胞上表达的跨膜糖蛋白。这些细胞表面粘附受体包括 gpIIb/IIIa，即纤维蛋白原受体，$\alpha_v\beta_3$，即玻连蛋白受体。纤维蛋白原受体 gpIIb/IIIa 在模板表面表达，并且它介导血小板的聚集并在流血伤口部位形成止血块(Philips 等， Blood., 1988,71,831)。玻连蛋白受体$\alpha_v\beta_3$可以在多种细胞上表达，所述细胞包括内皮细胞、平滑肌细胞、破骨细胞和肿瘤细胞，因此，它具有多种功能。在破骨细胞的细胞膜上表达的$\alpha_v\beta_3$受体被认为在骨的再吸收过程和促使骨质疏松的发展方面起作用(Ross 等，J.Biol.Chem.,1987,262,7703.Fisher 等， Endocrinology 1993,132,1411;Bertolini 等， J.Bone Min.Res.,6,Sup.1,S 146,252; EP528587 和 528586)。在人主动脉平滑肌细胞上表达的$\alpha_v\beta_3$受体刺激平滑肌细胞迁移进入异内膜(neointima)，这将导致血管成形术后动脉粥样硬化症和再狭窄的形成(Brown 等， Cardiovascular Res,1994,28,1815)。此外，最近的研究表明$\alpha_v\beta_3$拮抗剂通过诱导血管原的血管的脱噬作用(apoptosis)而能够促进肿瘤的退化(Brooks 等，Cell,1994,79,1157)。因此能够阻断玻连蛋白受体的活性物可以用于治疗该受体介导的疾病，例如骨质疏松、动脉粥样硬化症、再狭窄和癌

症。

Alig 等(EP0381033)、 Hartman 等(EP0540334)、 Blackburn 等(WO93/08174)、 Bondinell 等(WO95/18619)、 Bondinell 等(WO94/14776)、 Blackburn 等(WO95/04057)、 Egbertson 等(EP0478328)、 Sugihara 等(EP529858)、 Porter 等(EP0542363)和 Fisher 等(EP0635492)及许多其他人公开了部分化合物，它们可用于选择性地抑制纤维蛋白原受体。 PCT/US95/08306(1995 年 6 月 29 日递交)(Smithkline Beecham Corp)和 PCT/US95/08146(1995 年 6 月 29 日递交)(Smithkline Beecham Corp)公开了玻连蛋白受体选择性拮抗剂。然而，几乎没有有效的玻连蛋白受体拮抗剂的化合物的报道。现在已经发现部分适宜的取代氨基吡啶是有效的玻连蛋白受体抑制剂。特别是，已经发现氨基吡啶部分可以与一种纤维蛋白原拮抗剂模板结合以制备化合物，该类化合物是比抑制纤维蛋白原受体更有效的玻连蛋白受体抑制剂。

本发明概述

本发明包括此后所述的式(I)化合物，它们具有对玻连蛋白受体抑制的药理学活性并且可用于治疗炎症、癌症、心血管疾病，例如埃及粥样硬化症和再狭窄，以及骨的再吸收为一个诱因的疾病，例如骨质疏松。

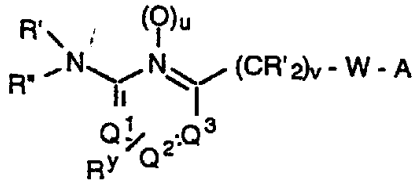
本发明也提供含有式(I)化合物和药学上可接受的一种载体的药用组合物。

本发明也提供治疗玻连蛋白受体介导的疾病的方法。具体而言，本发明的化合物可用于治疗动脉粥样硬化症、再狭窄、炎症、癌症和骨质疏松。

本发明详述

本发明包括新的化合物，相对于纤维蛋白原受体而言，它们是玻

连蛋白受体更有力的抑制剂。本发明的化合物包括纤维蛋白原拮抗剂模板，该模板连接于式(I)中可任选的取代邻一氨基吡啶部分:



(I)

其中

A是纤维蛋白原拮抗剂模板;

W是式-$(CHR^g)_a$-U-$(CHR^g)_b$-V-的连接部分;

Q^1、Q^2、Q^3独立地是N或C-R^y，假设Q^1、Q^2和Q^3其中不多于一个是N;

或其药学上可接受的盐;

R'为H或C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{0-6}烷基或Ar-C_{0-6}烷基;

R''为R^1、-C(O)R'或-C(O)OR';

R^g为H或C_{1-6}烷基、Het-C_{0-6}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{0-6}烷基或Ar-C_{0-6}烷基;

R^k为R^g、-C(O)R^g或-C(O)OR^g;

R^i为H、C_{1-6}烷基、Het-C_{0-6}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{0-6}烷基、Ar-C_{0-6}烷基、Het-C_{0-6}烷基-U'-C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基-C_{0-6}烷基-U'-C_{1-6}烷基或Ar-C_{0-6}烷基-U'-C_{1-6}烷基;

R^y是H,卤素,-OR^g,-SR^g,-CN,-N$R^g R^k$,-NO_2,-CF_3,$CF_3S(O)_r$-,-CO_2R^g,-COR^{g}或-CONR^g_2;

U或V不存在或是 CO, CR^g_2, C(=CR^g_2), $S(O)_c$, O, NR^g, CR^gOR^g, $CR^g(OR^k)CR^g_2$, $CR^g_2CR^g(OR^k)$, C(O)CR^g_2, CR^g_2C(O), CONR^i, NR^iCO, OC(O), C(O)O, C(S)O, OC(S), C(S)NR^g, NR^gC(S), $S(O)_2$NR^g, NR^gS(O)$_2$ N=N, NR^gNR^g, N$R^g$$CR^g_2$, N$R^g$$CR^g_2$, CR^g_2O, OCR^g_2, CR^g=CR^g, C≡C, Ar或Het;

a为0， 1或2；

b为0， 1或2；

c为0， 1或2；

n为0或1；

v为0或1；

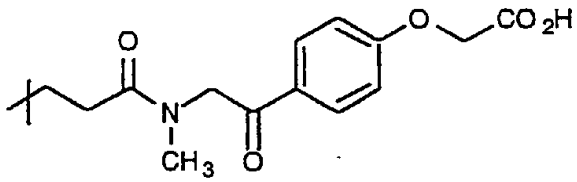
假设:

(i)当v为0， R’、 R’’和R^y是H， Q^1-Q^3是CH时，

W-A不是7-氨基羰基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂革-2-乙酸， 7-氨基羰基-1-乙酰基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂革-2-乙酸，或7-氨基羰基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-甲基-1H-1-苯并氮杂革-2-乙酸，或其甲酯;

(ii)当v为0或1， R’、 R’’和R^y为H， Q^1-Q^3为CH时，

W-A不是3-丙酰基-甘氨酰基-天冬氨酰基-苯丙氨酸或



及其苯甲酯.

优选Q^1、 Q^2和Q^3全部是CH， U是0。

适宜的， R’为H， R’’为H或C_{1-4}烷基。

优选v为1。

适宜的， W为-$(CHR^g)_a$-$CONR^i$-或-$(CHR^g)_a$-NR^iCO-

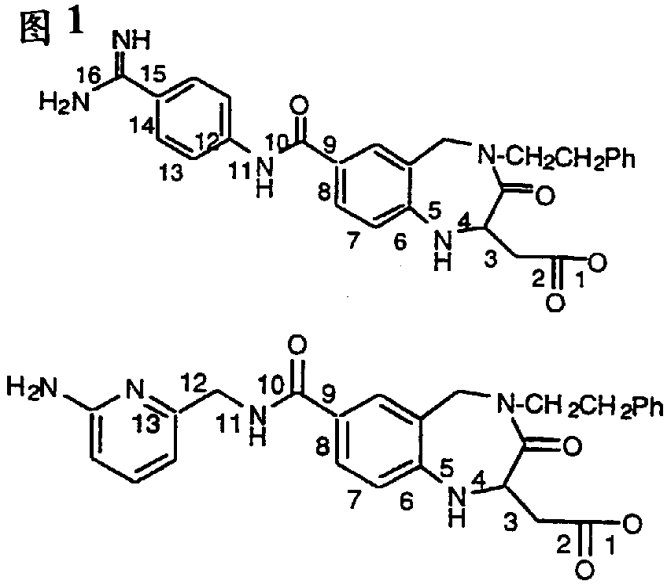
适宜的， U’为CONR’或NR’CO。

纤维蛋白原受体拮抗剂是一种活性物，它可以抑制纤维蛋白原结合到和血小板结合的纤维蛋白原受体GPIIb-IIIa上。许多纤维蛋白原受体拮抗剂在本领域中是众所周知的。如此处所用的术语“纤维蛋白原受体拮抗剂模板”意为纤维蛋白原受体拮抗剂的核心结构，所述核

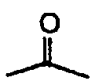
心含有一个酸性基团并且连接于被碱性氮部分取代的一种有机基团上。特别是，上述核心结构在酸性部分与碱性氮部分之间增加一些稳定的空间构形，并且含有一个或多个环式结构或酰胺键以使其更有效。优选大约 12-15 个，更优选 13-14 个通过最短的分子内途径插入的共价健，它们存在于纤维蛋白原受体拮抗剂模板的酸性基团与式(I)中吡啶部分的氮之间。本发明的目的为通过将纤维蛋白原受体拮抗剂中的碱性氮基团置换为可任选取代的邻一氨基吡啶基，使纤维蛋白原受体拮抗剂转变为玻连蛋白受体拮抗剂。另外，在酸部分与吡啶氮之间插入共价键的数目大约为 2-5 个，优选 3-4 个，共价键少于在纤维蛋白原拮抗剂的酸部分与碱性氮基团之间插入共价键的数目。连接部分 W 的特性可选用于获得在纤维蛋白原拮抗剂模板的酸性部分与吡啶的氮原子之间的适当的空间。一般来讲，纤维蛋白原拮抗剂在酸部分 (例如，失去质子或接收电子对的原子)与碱部分(例如，接受质子和给出电子对)之间具有大约 16 埃的分子内距离，而玻连蛋白拮抗剂在各自的酸性与碱性中心之间大约有 14 埃。

为进一步阐明，用 7-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-甲基-苯并二氮杂䓬纤维蛋白原拮抗剂模板作为一种适宜的纤维蛋白原拮抗剂模板已在 WO93/08174 中公开，化合物(R,S)-7-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]氨基]羰基-4-(2-苯基乙基)-1,3,4,5-四氢-3-氧代-2H-1,4-苯丙二氮杂䓬-2-乙酸是有效和选择性的纤维蛋白原拮抗剂，通过用 6-氨基-吡啶-2-基部分替换 4-(氨基亚氨基甲基)苯基部分，上述化合物可转变为一种有效的和选择性的玻连蛋白受体拮抗剂。如下面图 1 所示，在前一个例子中，在酸性部分与碱性部分之间有 16 个插入共价键；然而在纤维蛋白原拮抗剂中，在后一个例子中，本发明的玻连蛋白拮抗剂中有 13 个插入共价键。

图 1



实际上，4-(氨基亚氨基甲基)苯基部分在本领域中是一个众所周知的纤维蛋白原拮抗剂模板上的常用取代基，该部分用可任选取代的(6-氨基吡啶-2-基)甲基部分进行简单替换就可以将已知是纤维蛋白原拮抗剂模板的化合物转变成玻连蛋白受体拮抗剂。

本发明化合物的药学上可接受的加成盐、复合物或药物前体也包括在本发明中。可认为前体药物为任何共价连接的载体，在体内可以释放式(I)的活性母体药物。除特别证明外，当本发明的化合物具有一个或多个手性中心时，本发明包括每一个独特的非消旋化合物，所述化合物可以合成或用常规技术拆分。当化合物含有不饱和碳碳双键时，顺式(Z)和反式(E)异构体都在本发明范围内。当化合物可以存在互变异构体形式时，例如酮-烯醇互变异构体，如  和 ，认为每一个互变异构体都包括在本发明范围内，而不管是否存在平衡还是被R'的适当取代所固定的一种形式。

式(I)化合物抑制玻连蛋白和其他含有RGD的多肽与玻连蛋白($\alpha_v\beta_3$)受体的连接。破骨细胞上玻连蛋白受体的抑制作用可抑制破骨细

胞的骨的再吸收，并用于治疗骨吸收相关的病理性疾病，例如骨质疏松。此外，由于本发明的化合物抑制多种不同类型的细胞上的玻连蛋白受体，因此所述化合物可以用于治疗炎症和心血管疾病，例如动脉粥样硬化症和再狭窄，并用作抗转移剂和抗肿瘤剂。

下列表1描述了某些纤维蛋白原受体拮抗剂，它们的核心结构可用于实施本发明。参考文献用于使专利申请和其它出版物完全公开，包括所述模板的制备方法和实施于所述模板的特殊化合物。通过全面阐述使所述专利申请和其它发表物完整公开并结合在此作为参考。下表不是意欲限制本发明的范围，而只用于描述已知的模板。

表I

Adir et Compagnie

FR 928004, June 30, 1992, Fauchere, et al.
EP 0578535, June 29, 1993, Fauchere, et al.
CA 2128560, Jan. 24, 1995, Godfroid, et al.

Asahi Breweries, Ltd.

JP 05239030, Sep. 17, 1993.

Asahi Glass

WO 90/02751, Ohba, et al., Sept. 8, 1989.
WO 90/115950, Mar. 22, 1990, Ohba, et al.
EP 0406428, Jan. 9, 1991.
WO 92/09627, Isoai, A. et al., Nov. 29, 1991.

Cassella AG

DE 4207254, (Der 93-289298/37) Mar. 7, 1992, Zoller, et al.
EP 93904010, Feb. 24, 1993.
EP 0565896, Mar. 18, 1993, Klinger, et al.
EP 0566919, (Der 93-338002/43) Apr. 3, 1993, Zoller, et al.
EP 580008, (Der 94-027663/04) July 6, 1993, Zoller, et al.
DE 224414, July 6, 1993, Zoller, et al.
EP 584694, (Der 94-067259/09) Apr. 2, 1994.
DE 4301747, (Der 94-235891/29) Jul. 28, 1994, Zoller, et al.
DE 4308034, (Der 94-286666/36) Sept. 15, 1994, Klinger, O. et al.
DE 4309867, Sept. 29, 1994, Klingler, et al.

Chiron

WO 93/07169, (Der 93-134382/16), Mar. 15, 1993, Devlin, et al.

Ciba Geigy

EP 0452210, (Der 91-305246/42) Apr, 5, 1990, 描述氨基链烷酰基-GDF 类似物

EP 0452257, Mar. 26, 1991, Allen, et al.: 描述氨基链烷酰基 Asp-Phe 类似物

COR Therapeutics

WO 90/15620, June 15, 1990.

EP 0477295, Apr. 1, 1992, Scarborough, et al.

WO 92/08472, May 29, 1992, Scarborough, et al.

WO 93/223356, April 27, 1993, Swift, et al.

EP 0557442, Sept. 1, 1993, Scarborough, et al.

Scarborough, et al., *J. Biol. Chem.*, 266, 9359, 1991.

Daiichi Pharm Co Ltd.

JP 05078344-A, (Der 93-140339/17) Mar. 30, 1993.

DuPont Merck

WO 93/07170, Apr. 15, 1993.

WO 94/11398, May 26, 1994: Wells, et al.

IL 109237, Jul. 31, 1994.

WO 94/22909 , (Der 94-333113/41) Oct. 13, 1994, DeGrado, et al.

WO 94/22910 , (Der 94-333114/41 Oct. 13, 1994: DeGrado, et al.

WO 94/22494 , (Der 94-332838/41) Oct. 13, 1994: DeGrado, et al.

EP 625164, Nov. 23, 1994, Degrado, et al.

Mousa, et al, *Circulation*, 89, 3, 1994.

Jackson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 116, 3220, 1994.

Ellem Ind Farma Spa

GB 2207922, Aug, 3, 1988.

Farmitalia Erba SRL Carlo

EP 611765 (Der 94-265375/33), Aug 24, 1994: Cozzi, et al.

Fuji Photo Film

JP 04208296-A (Der. 92-303598/38), Nov. 30, 1990.

JP 04213311-A (Der. 92-305482/38), Nov. 27, 1990.

JP 04217693-A, (Der 92-312284/38), Oct. 23, 1990.

JP 04221394-A (Der. 92-313678/38), Oct. 26, 1990.

JP 04221395-A (Der. 92-313679/38), Oct. 26, 1990.

JP 04221396-A (Der. 92-313680/38), Oct. 26, 1990.

JP 04221397-A (Der. 92-313681/38), Dec. 20, 1990.

EP 0482649 A2, April 29, 1992, Kojima, et al..

EP 0488258A2, June 3, 1992, Komazawa, et al..

EP 503301-A2, Feb. 14, 1991, Kitaguchi, et al..

JP 05222092, May 21, 1993, Nishikawa, et al..

JP 06239885, (Der 94-313705/39) , Aug 30, 1993, Nishikawa, et al.

WO 9324448, (Der 93-405663/50), Dec. 9, 1993, Nishikawa, et al.

JP 06228189, (Der 94-299801/37), Aug. 16, 1994.

EP 619118, (Der 94-311647/39) , Oct. 12, 1994, Nishikawa, et al..

Fujisawa

EP 0513675, May 8, 1992, Umekita, et al.

WO 9409030-A1, Apr. 28, 1994, Takasugi, et al.

EP 0513675, (Der 92-383589/47).

WO 9500502, Jan, 5, 1995, Oku, et al.

FR 144633: *Thromb Haem.* 69, 706, 1993.

Cox, et al., *Thromb. Haem.* , 69, 707, 1993.

Genentech

WO 90/15072 (Der 91007159.

WO 91/01331 (Der 91058116), July 5, 1990, Barker, et al.

WO 91/04247, Sept. 24, 1990, Webb.

WO 91/11458 (Der 91252610), Jan. 28, 1991, Barker, et al.

WO 92/07870, Oct. 24, 1991, Burnier, et al.

WO 92/17492, Oct. 15, 1992, Burnier, et al.

CA 2106314, Oct. 6, 1992, Burnier, et al.

WO 93/08174, Oct. 15, 1991, Blackburn, et al.

CA 2106314, Oct. 6, 1992, Burnier, et al.

EP 0555328, Aug. 18, 1993, Burnier, et al.

WO 95/04057, Feb. 9, 1995, Blackburn, et al.

Scarborough, et al., *J. Biol. Chem.* 268, 1066, 1993.

Dennis, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 87, 2471, 1989.

Barker, et al., *J. Med. Chem.* , 35, 2040, 1992.

McDowell; Gadek, T. R., *J. Amer. Chem. Soc.* , 114, 9245, 1992.

Glaxo

EP 537980, Oct. 13, 1992, Porter, et al.

EO 0542363, Nov. 10, 1992, Porter, et al.

WO 93/22303, Jan. 11, 1993, Middlemiss, et al.

WO 93/22303, Jan. 11, 1993, Middlemiss, et al.

WO 93/14077, Jan. 15, 1993, Porter, et al.

EP 609282 A1, Aug. 10, 1994, Porter, et al.

EP 612313, Aug. 31, 1994, Porter, et al.

EP 93911769, Apr. 20, 1994, Midlemiss, et al.

EP 637304 A1, Feb. 8, 1995, Middlemiss, et al.

Hann, et al., "An Investigation of the Bioactive Conformation of ARG-GLY-ASP Containing Cyclic Peptides and Snake Venom Peptides Which Inhibit Human Platelet Aggregation," In *Molecular Recognition, Chemical and Biochemical Problems II"*, S. M. Roberts, Ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1992.

Ross, B. C., "Nonpeptide Fibrinogen Receptor Antagonists, " In Seventh RSC-SCI Medicinal Chemistry Symposium, The Royal Society of Chemistry Fine Chemicals and Medicinals Group and SCI Fine Chemicals Group, Churchill College, Cambridge, 1993, L20.

Pike, et al., *Thromb. Haem.* , 69, 1071, 1993.

Hoechst

DE 4009506, Mar. 24, 1990, Konig, et al.

Hoffmann-La Roche

AU 9344935, (Der 94-118783/15), Mar. 10, 1994.

EP 0592791, Apr. 20, 1994, Bannwarth, et al..

Kogyo Gijutsuin

JP 06179696, June 28, 1994.

Kyowa Hakko Kogyo KK

JP 05078244-A, Mar. 30, 1993.

Laboratoire Chauvin

WO 9401456, Jan. 20, 1994, Regnouf, et al.

La Jolla Cancer Res. Fndn

WO 9500544, Jan. 5, 1994, Pierschbacher, et al.

US 079441, Jan 5, 1994, Pierschbacher, et al.

Lilly / COR Therapeutics

EP 0635492, Jan. 25, 1995, Fisher, et al.

Medical University of South Carolina

EP 587770, Mar. 23, 1994, Halushka, et al.

Merck

EP 0368486 (Der 90-149427/20), Nov. 10, 1988.

EP 0382451 (Der 90248531).

EP 0382538 (Der 90248420).

EP 0410537, July 23, 1990, Nutt, et al..

EP 0410539, July 25, 1990, Nutt, et al..

EP 0410540, July 25, 1990, Nutt, et al..

EP 0410541, July 25, 1990, Nutt, et al.

EP 0410767, July 26, 1990, Nutt, et al.

EP 0411833, July 26, 1990, Nutt, et al.

EP 0422937, Oct. 11, 1990, Nutt, et al.

EP 0422938, Oct. 11, 1990, Nutt, et al.

EP 0487238, Octover 13, 1991, Connolly, et al.

EP 0437367 (Der 91209968), Sato et al.

EP 576898, Jan. 5, 1994, Jonczyk, et al.

WO 9409029, Apr. 28, 1994, Nutt, et al.

EP 618225, (Der 94-304404/38) Oct. 5, 1994.

DE 4310643, (Der 94-311172/39), Oct. 6, 1994, Jonczyk, et al., 描述作为抗转移剂的环 RGD 类似物

NO 9404093, Oct. 27, 1994, Jonczyk, et al.

EP 0632053, Jan. 4, 1995, Jonczyk, et al.

EP 0479481, Sept. 25, 1991, Duggan et al.

EP 0478328, Sept. 26, 1991, Egbertson, et al.

EP 0478362, Sept. 27, 1991, Duggan et al.

EP 0478363, Sept. 27, 1991, Laswell, et al.

EP 0512829, May, 7, 1992, Duggan , et al.

EP 0512831, May, 7, 1992, Duggan, et al.

EP 0528586, August 5, 1992, Egbertson, et al.

EP 0528587, August 5, 1992, Egbertson, et al.

EP 0540334, October 29, 1992, Hartman, et al.

US 5227490, Feb. 21, 1992, Hartman, et al.

CA 2088518, Feb. 10, 1993, Egbertson, et al.

US 5206373-A, (Der 93-151790/18) Apr. 27, 1993, Chung, et al.
WO 9316994, (Der 93-288324/36), Sep. 2, 1993, Chung, et al.

US 5264420-A, Nov. 23, 1993.

US 5272158, Dec. 21, 1993, Hartman, et al.

US 5281585, Jan. 25, 1994, Ihle, et al.

GB 945317 A, Mar. 17, 1994.

GB 2271567 A, Apr. 20, 1994, Hartman, et al.

US 5294616, (Der 94-091561/11) Mar. 15, 1994, Egbertson, et al.

US 5292756, (Der 94-082364) Apr. 8, 1994, Hartman, et al.

WO 9408577, Apr. 28, 1994, Hartman, et al.

WO 9408962, Apr. 28, 1994, Hartman, et al.

WO 9409029, (Der 94-151241/18) Apr. 28, 1994, Hartman, et al.

US 5312923, May 17, 1994, Chung, et al.

HU 9400249, May 30, 1994, Gante, et al.

WO 9412181, (Der 94-199942/24), Jun. 9, 1994, Egbertson, et al.

US 5321034, June 14, 1994, Duggan, et al.

US 5334596, Aug. 2, 1994, Hartman, et al.

EP 0608759 A, Aug. 3, 1994, Gante, et al.

WO 9418981, (Der 94-293975/36) Sep. 1, 1994, Claremon, et al.

GB 2276384, (Der 94-287743/36) Sep. 28, 1994, Claremon, et al.

WO 9422825, Oct. 13, 1994, Claremon, et al.

EP 0623615A, Nov. 9, 1994, Raddatz, et al.

WO 9504531, Feb. 16, 1995, Hartman, et al.Nutt, et al., 作为有效的有用的抗凝血剂的新的、高选择性的纤维蛋白原受体拮抗剂的开发

and Biology, Proc. 12th Amer. Peptide Symp., J. A. Smith and J. E. Rivier, Ed., ESCOM, Leiden, 1992; 914.

Hartman,et al., *J. Med. Chem.* , 35, 4640, 1992.

Gould, et al., *Thromb. Haem.* , 69, 539, 1993.

Merrell Dow

WO 93/24520, May 14, 1993, Harbeson., et al.

WO 9324520, Dec. 9, 1993, Harbeson, et al.

WO 9429349, Dec. 22, 1994, Harbeson, et al.

Nippon Steel Corp

WO 9405696, Mar. 17, 1993, Sato., et al,.

EP 628571, Dec. 14, 1994, Sato, et al.

WO 9501371, Jan. 12, 1995, Sato, et al.

ONO Pharmaceuticals

JP 05286922 (Der 93-383035/48).

Roche

EP 038,362, Feb. 19, 1990, Muller, et al..

EP 0372486, June, 13, 1990, Allig, et al.

EP 0381033, July, 8, 1990, Allig, et al.

EP 0384362, August 29, 1990, Allig, et al.

EP 0445796, Sept. 11, 1991, Allig, et al.

EP 0505868, Sept. 30, 1992, Allig, et al.

US 5273982-A, (Der 94-006713/01) Dec. 28, 1993

Alig, et al., *J. Med. Chem.* , 35, 4393, 1992.

Rhone-Poulenc Rorer

US 4952562, Sept. 29, 1989, Klein et al.

US 5064814, (Der 91-353169/48) Apr. 5, 1990

WO 9104746, Sept. 25, 1990, Klein et al.

WO 91/05562, Oct. 10, 1989, Klein et al.

WO 91/07976, (Der 91-192965) Nov. 28, 1990, Klein et al.

WO 91/04746, Klein et al.

WO 92/18117, Apr. 11, 1991, Klein et al.

US 5086069, (Der 92-064426/08) Apr. 2, 1992.

WO 92/17196, Mar. 30, 1992, Klein et al.

US 5328900, (Der 94-221950/27) Jul. 12, 1992.

US 5332726, (Der 94-241043/29) Jul. 26, 1994.

WO 93/11759, Dec. 7, 1992, Klein et al.

EP 0577775, Jan 12, 1994, Klein, et al.

CA 2107088, Sept. 29, 1992, Klein, et al.

Sandoz

EP 0560730, Mar. 8, 1993, Kottirisch, et al.

Kottirisch, et al., *Biorg. Med. Chem. Lett* 3, 1675-1680, 1993.

Schering AG

EP 530937, Mar. 10, 1993, Noeski-Jungblut, et al.

Searle / Monsanto

EP 0319506, (Der 89-3195506) Dec. 2, 1988, Adams, et al.
EP 0462,960, June, 19.1991, Tjoeng, et al.
US 4857508, Adams, et al.
EP 0502536, (Der 92-301855) Mar. 3, 1991, Garland, et al.
EP 0319506, Dec. 2, 1988, Adams et al.
US 4992463, Aug. 18, 1989.
US 5037808, Apr. 23, 1990.
EP 0454651 A2, Oct. 30, 1991, Tjoeng, et al..
US 4879313, July, 20, 1988.
WO 93/12074, Nov. 19, 1991, Abood, et al.
WO 93/12103, Dec. 11, 1991, Bovy, et al.
US 5091396, Feb. 25, 1992, Tjoeng, et al.
WO 92/15607, Mar. 5, 1992, Garland, et al.
WO 93/07867, Apr. 29, 1993, Bovy, et al.
US 888686, May 22, 1992, Bovy, et al.
CA 2099994, Sept. 7, 1992, Garland, et al.
US 5254573, Oct. 6, 1992, Bovy, et al.
(PF54C06), EP 0539343, Oct. 14, 1992, Bovy et al.
WO 93/12074, Nov. 27, 1992, Abood, et al.
WO 93/12103, Dec. 11, 1992, Bovy et al.
EP 0 539343, Apr. 28, 1993, Bovy, et al.
EP 0542708, May, 19, 1993, Bovy, et al.
WO 94/00424, June 23, 1993, Abood, et al.
WO 93/16038, Aug. 16, 1993, Miyano, et al.
WO 93US7975, Aug. 17, 1993, Zablocki, et al.
WO 93/18058, Sept. 16, 1993, Bovy, et al.
US 5254573, Oct. 19, 1993, Bovy, et al.
US, 5272162, Dec. 21, 1993, Tjoeng, et al.
EP 0574545, Dec. 22, 1993, Garland, et al.
WO 9401396, Jan. 20, 1994, Tjoeng, et al.
WO 9405694, (Der 94-101119/12) Mar. 17, 1994, Zablocki, et al.
US 5314902, May 24, 1994, Adams, et al.
WO 9418162, Aug, 18, 1994, Adams, et al.
WO 9419341, Sept. 1, 1994, Tjoeng, et al.
US 5344837, (Der 94-285503/35), Sept. 6, 1994, Zablocki, et al.
EP 614360, Sept. 14, 1994, Bovy, et al.

WO 9420457, (Der 94-302907/37) Sep. 15, 1994, Tjoeng, et al.
WO 9421602, (Der 94-316876/39), Sept. 29, 1994, Tjoeng, et al.
WO 9422820, Oct. 13, 1994, Abood, et al.
EP 630366, Dec. 28, 1994, Bovy, et al.
US 5378727, Jan. 3, 1995, Bovy, et al.
Fok, et al., *Int. J. Peptide Prot. Res.*, 38, 124-130, 1991.
Zablocki, et al., *J. Med. Chem.*, 35, 4914-4917, 1992.
Tjoeng, et al., RGD 序列的肽模拟物 , In *Peptides, Chem. and Biol. Proc. 12th Amer. Peptide Symp.*, J. A. Smith and J. E. Rivier, Ed., ESCOM, Leiden, 1992; 752.
Nicholson, et al., *Thromb. Haem.* , 69, 975, 1993.

SmithKline Beecham
EP 341 915, Ali, et al.
EP 425 212, Ali, et al.
EP 557 406 Callahan, et al.
WO 93/09133, Callahan, et al.
WO 93/00095, Bondinell, et al.
WO 94/14776, Bondinell, et al.
WO 95/18619, Bondinell, et al.
WO 94/12478, Keenan, et. al.
WO 94/12478, Callahan, et. al.
WO 94/12478, Callahan, et. al
WO 94/12478, Samanen, et. al.

Sumitomo Pharm. Co. Ltd.
WO 9501336, June 6, 1994, Ikeda, et al.

Sumitomo Seiyaku KK
JP 06025290, (Der 94-077374/10) Feb. 1, 1994.

Taisho Pharm. (Teijin, Ltd)
JP 05230009, (Der 93-317431/40, Feb. 24, 1992.
JP 9235479, Feb. 24, 1992.
WO 94/17804, Aug. 18, 1994, Mizushima.
EP 634171, Jan. 18, 1995, Nizushima

Takeda

EP 0529858, Apr. 3, 1993, H. Sugihara, et al.

EP 606881, Jul. 20, 1994.

EP 614664, Sept. 14, 1994, Miyake, et al.

Tanabe

WO 89/07609, Lobl, et al.

WO 92/00995, July 9, 1991, Lobl, et al.

WO 93/08823, Nov. 6, 1991, McKenzie

CA 2087021, Jan 10, 1991, Lobl, et al.

WO 92/08464, Nov. 15, 1991, McKenzie, et al.

Telios / La Jolla Cancer Research

US. 4578079, Nov. 22, 1983, Ruoslahti, et al.

US. 4614517, June 17, 1985, Ruoslahti, et al.

US. 4792,525, June 17, 1985, Ruoslahti, et al.

US 4879237, (Der 90-154405/20) May, 24, 1985

WO 91/15515, (Der 91-325173/44) Apr. 6, 1990

US. 5041380, 1991, Ruoslahti, et al.

WO 95/00544 Jan. 5, 1995, Craig, et. al.

Cheng, et al., *J. Medicin. Chem.* , 37, 1, 1994.

Collen, et al., 71, 95, 1994.

Temple University

WO 9409036, (Der 94-151248/18), Apr. 28, 1994.

Terumo KK

JP 6279389, Oct. 4, 1994, Obama, et al.

Karl Thomae / Boehringer Ingelheim

EP 0483667, May 6, 1992, Himmelsbach, et al.

EP 0496378, Jan. 22, 1992, Himmelsbach, et al.

EP 0503548, Sep. 16, 1992, Himmelsbach, et al.

AU A-86926/91, May 7, 1992, Himmelsbach, et al.

EP 0528369, Feb. 24, 1993, Austel, et al.

EP 0537696, Apr. 21, 1993 Linz, et al.

DE 4124942, Jan. 28, 1993, Himmelsbach, et al.

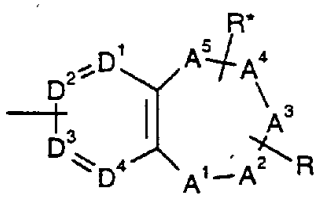
DE 4129603, Mar. 11, 1993, Pieper, et al.
EP 0547517 A1, (Der 93-198544) June 23, 1993, Soyka, et al.
EP 0567966, Nov. 3, 1993, Himmelsbach, et al.
EP 0567967, Nov. 3 1993, Weisenberger, et al.
EP 0567968, Nov. 3, 1993, Linz, et al.
EP 0574808, June 11, 1993, Pieper, et al.
Der 93-406657/51, Austel, et al.
EP 587134, (Der 94-085077/11) Mar. 16, 1994, Himmerlsbach, et al.
EP 589874, Apr. 6, 1994, Grell, et al.
(P534005), DE 4234295, Apr. 14, 1994, Pieper, et al.
EP 0592949, Apr. 20, 1994, Pieper, et al.
EP 596326, May, 11, 1994, Maier, et al.
DE 4241632, June 15, 1994, Himmelsbach, et al.
EP 0604800 A, Jul. 6, 1994, Himmelsbach, et al.
DE 4302051, (Der 94-235999/29) July, 28, 1994.
EP 0608858 A, Aug, 3, 1994, Linz, et al.
DE 4304650, (Der 94-256165/32), Aug, 18, 1994, Austel, et al.
EP 611660, Aug, 24, 1994, Austel, et al.
DE 4305388, (Der 94-264904/33), Aug. 25, 1994, Himmelsbach, et al.
(P5D4005), EP 612741, (Der 94-265886/33), Aug. 31, 1994, Himmelsbach, et al.
EP 0639575 A, Feb. 22, 1995, Linz, et al.
DE 4324580, Jan. 26, 1995, Linz, et al.
EP 0638553, Feb. 15, 1995, Himmelsbach, et al.
Hiummelsbach, et al., in XIIth Int. Symp. on Med. Chem. Basel, Book of Abstracts, 47, 1992.
Austel, et al., Natl. Mtg. Amer. Chem. Soc. Book of Abstracts, Denver, Div. Med. Chem., 1993.
Muller, et al., BIBU104，一种非肽类纤维蛋白原受体拮抗剂 BIBU52 的药物前体，在小鼠和猴中的口服活性，*Thromb. Haem.*, 69, 975, 1993.
Univ. California
WO 94/14848, July, 7, 1994, Zanetti.

Univ. New York
WO 94/00144, June 29, 1993, Ojima, et al.

Yeda Res. and Dev. Co.
WO 93/09795, (Der 93-182236/22), Lido, et al.

Zeneca
WO 9422834, Oct. 13, 1994, Wayhe, et al.
WO 9422835, Oct. 13, 1994, Wayne, et al.
EP 632016, Jan. 4, 1995, Brewster, et al.
EP 632019, Jan. 4, 1995, Brown, et al.
EP 632020, Jan. 4, 1995, Brown, et al.

在特殊的实施方案中，纤维蛋白原受体拮抗剂模板A是稠合的6/7环的双环，它由Bondinell等公开于1993年1月7日的WO93/00095，如亚式(VI)所定义：



(II)

其中

A^1-A^5组成一个容易被取代的7元环，它可以是饱和的或是不饱和的、可选包括来自O、S、和N基团的至多两种杂原子，其中S和N可任选被氧化；

D^1-D^4组成一种容易被取代的六元环，可任选含有至多两个氮原子；

R至少是一个选自R^7或Q-C_{1-4}烷基、Q-C_{2-4}链烯基、Q-C_{2-4}炔基的取代基，可任选被一个或多个=0、R^{11}或R^7所取代；

R*是H、Q-C_{1-6}烷基、C_{1-6}氧代烷基、Q-C_{2-6}链烯基、Q-C_{3-4}氧代链烯基、Q-C_{3-4}氧代炔基、Q-C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、芳基或杂环基，可任选被一个或多个R''所取代；

Q是H、C_{3-6}环烷基、Het或Ar；

R^7是-COR^8, -$COCR'_2R^9$, -$C(S)R^8$, -$S(O)_mOR'$, -$S(O)_mNR'R''$, -$PO(OR')$, -$PO(OR')_2$, -$B(OR')_2$, -NO_2和 Tet;

R^8是-OR', -NR'R'', -NR'SO_2R', -NR'OR', -$OCR'_2C(O)OR'$, -$OCR'_2OC(O)$-R', -$OCR'_2C(O)NR'_2$, CF_3或 AA^1;

R^9是-OR', -CN, -$S(O)_rR'$, $S(O)_mNR'_2$, -C(O)R' C(O)NR'$_2$或 -CO_2R';

R^{11}是H、卤素、-OR^{12}、-CN、-NR'R^{12}、-NO_2、-CF_3、 $CF_3S(O)_r$、-CO_2R', -$CONR'_2$、 Q-C_{0-6}烷基-、 Q-C_{1-6}氧代烷基-、 Q-C_{2-6}链烯基-、Q-C_{2-6}炔基-、 Q-C_{0-6}烷氧基-、 Q-C_{0-6}烷基氨基-或 Q-C_{0-6}烷基-$S(O)_r$-;

R^{12}为R'、-C(O)R'、-$C(O)NR'_2$、-$C(O)OR^{15}$、-$S(O)_mR'$或 $S(O)_mNR'_2$;

R^{13}为R'、-CF_3、-SR'或-OR';

R^{14}为R'、-C(O)R'、 CN、 NO_2、 SO_2R'或 $C(O)OR^{15}$;

R^{15}为H、 C_{1-6}烷基或 Ar-C_{0-4}烷基;

R'为H、 C_{1-6}烷基、 C_{3-7}环烷基-C_{0-4}烷基或 Ar-C_{0-4}烷基;

R''为R'、-C(O)R'或-$C(O)OR^{15}$;

R'''为R''或AA2;

AA1为通过其氨基基团连接的氨基酸，其羧基基团可任选被保护， AA2为通过其羧基基团连接的氨基酸，其氨基基团可任选被保护;

m为1或2;

n为0至3;

p为0或1; 和

t为0至2; 或

其药学上可接受的盐。

参考式(II)，适合，

A^1为 $CR^1R^{1'}$、 CR^1、 NR^1、 N、 O或 $S(O)_x$;

A^2为 $CR^2R^{2'}$、 CR^2、 NR^2;

A^3为 $CR^3R^{3'}$、 CR^3、 NR^3、 N、 O或 $S(O)_x$;

A^4为$CR^4R^{4'}$、CR^4、NR^4或N；

A^5为$CR^5R^{5'}$、CR^5、NR^5、N、O或$S(O)_x$；

D^1-D^4为CR^{11}、CR^6或N；

R^1和$R^{1'}$为R*或R，或者一起为=O；

R^2和$R^{2'}$为R*、R或=O；

R^3和$R^{3'}$为R*、R或=O；

R^4和$R^{4'}$为R*、R或=O；

R^5和$R^{5'}$为R*、R或=O；和

x为0至2。

更适合，A^1为$CR^1R^{1'}$、CR^1、NR^1、N、O或S；A^2为$CR^2R^{2'}$、NR^2或CR^2；A^3为$CR^3R^{3'}$；A^4为$CR^4R^{4'}$、CR^4、NR^4或N；A^5为$CR^5R^{5'}$、CR^5、NR^5、N、O；D^1-D^4为CH；R^2或R^4为R；R^3、$R^{3'}$和R^5、$R^{5'}$为=O或R*、H。

优选，A^1为$CHR^{1'}$、CR^1、NR''、N或S；A^2为CR^2或$CR^2R^{2'}$；A^3为$CR^3R^{3'}$；A^4为$CR^4R^{4'}$或NR^4；A^5为$CR^5R^{5'}$和D^1-D^4为CH。

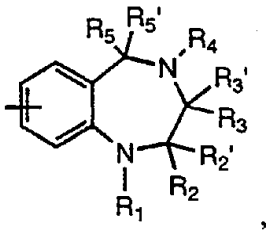
在一个实施方案中，A^1为CR^1，A^2为CR^2，A^3为C=O，A^4为NR^4和A^5为CHR^5。

在另一个实施方案中，A^1为NR^1，A^2为$CHCR^2$，A^3为$CR^3R^{3'}$，A^4为NR^4和A^5为C=O。

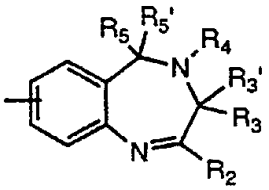
在另一个实施方案中，A^1和A^4为C=O，A^2为NR^2，A^3为$CHR^{3'}$和A^5为NR^5。

在一个优选的实施方案中，A^1为NR^1，A^2为CHR^2，A^3为C=O，A^4为NR'和A^5为CHR^5。

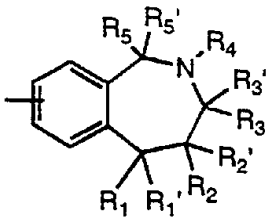
用下式(IIa)-(IIi)中的每一个给出代表性的(II)亚式。



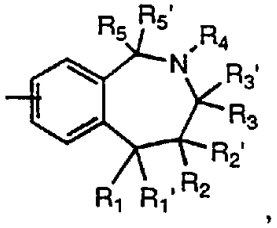
(IIa)



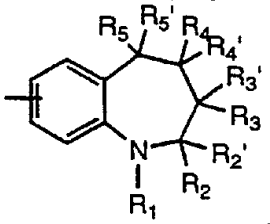
(IIb)



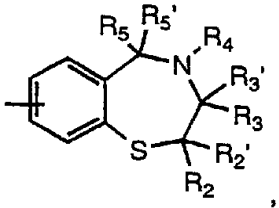
(IIc)



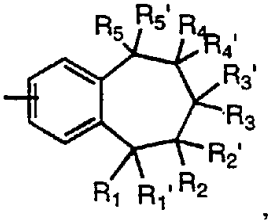
(IId)



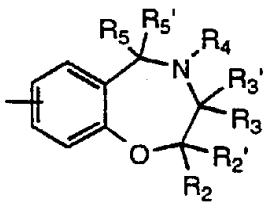
(IIe)



(IIf)

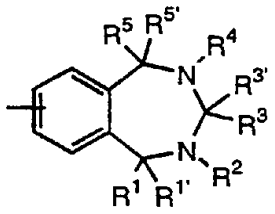


(IIg)



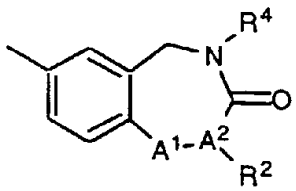
(IIh)

or



(IIi)

优选的模板由式(III)给出:



(III)

其中

A^1-A^2 为 NR^1-CH、 NC(O)R^3-CH、 N=C、 CR^1=C、 CHR^1-CH O-CH 或 S-CH;

R^1 为 H、 C_{1-6} 烷基或苄基;

R^2 为 $(CH_2)_qCO_2H$;

R^4 为 H、 C_{1-6} 烷基、 Ar-C_{0-6} 烷基、 Het-C_{0-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基-C_{0-6} 烷基; 和 q 为 1、 2 或 3。

优选 A^1-A^2 为 NH-CH、 R^2 为 CH_2CO_2H。适宜的, R^3 为甲基, W(如式(I)所定义)为 $(CH_2)_aNR'CO$。适宜的 R^i 被 NHR'、 CN、 CO_2H、

生物素、苯并咪唑或可任选取代的苯基取代。

使用该模板的玻连蛋白拮抗剂的具体例子是:

(S)-7-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸;

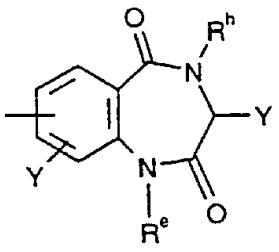
(S)-7-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸;

(S)-7-[[[(6-乙基氨基-2-吡啶基)甲基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸;

(±)-7-[[[(2-氨基-4-嘧啶基]甲基]甲基氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸。

优选化合物为(S)-7-[[[(6-乙基氨基-2-吡啶基)甲基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸。

另一个苯并二氮杂䓬纤维蛋白原受体模板 A 的实施方案由亚式(IV)的 1,-4-苯并二氮杂䓬 2,5-二酮代表。



(IV)

其中

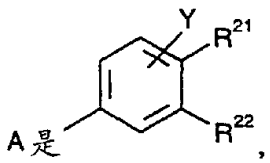
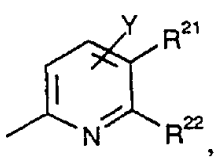
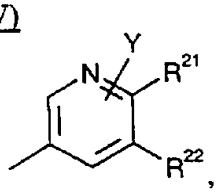
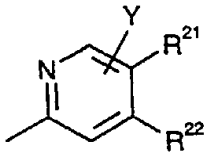
Y 为 H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧基羰基、F、Cl、Br、I、CF_3、OR^f、$S(O)_kR^f$、COR^f、NO_2、$N(R^f)_2$、$CO(NR^f)_2$、$CH_2N(R^f)_2$、亚甲基二氧基、CN、CO_2R^f、$OC(O)R^f$、或 $NHC(O)R^f$;和

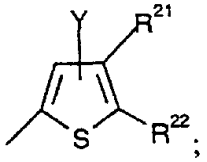
R^h为$(CH_2)_qCO_2R^f$

适宜的 R^h 为 $CH_2CH_2CO_2H$。

表 II 中项目(V)-(XV)总结的其它作例证的纤维蛋白原受体模板包括在本发明范围内:

(V)

A是 , , , 

或 ;

其中:

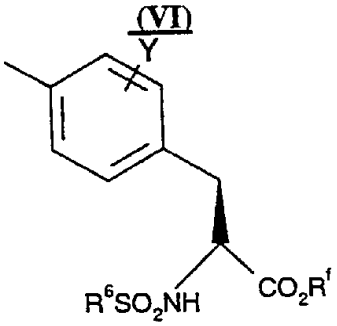
R^{21}和R^{22}可独立为H或-Z-CO_2R^f或Z-$CON(R^f)_2$,

假设R^{21}或R^{22}其中之一为-Z-CO_2R^f或Z-$CON(R^f)_2$;

Z为-CH_2-、-$O(CH_2)_q$-、-$NR^f(CH_2)_q$-、-$S(CH_2)_q$-、-CH_2CH_2-、-$CH(CH_3)CH_2$-、-$(CH_2)_3$-、-CH=CH-、-$C(CH_3)$=CH-、CH_2-CH=CH-或$CH=CHCH_2$;和

Y为H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧基羰基、F、Cl、Br、I、CF_3、OR^f、$s(O)_kR^f$、COR^f、NO_2、$N(R^f)_2$、$CO(NR^f)_2$、$CH_2N(R^f)_2$、亚甲基二氧基或Z-COR^f, Alig等公开于EP0381033,公开日为1990年8月8日。

(VI)



其中:

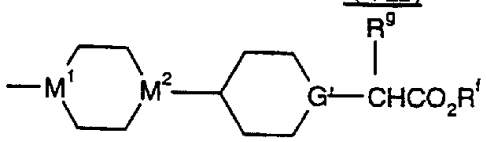
R^6为芳香基、C_{1-10}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-10}芳烷基、C_{1-10}烷氧

基烷基、C_{1-10}烷芳基、C_{1-10}烷基硫代烷基、C_{1-10}烷氧基硫代烷基、C_{1-10}烷基氨基、C_{4-10}芳烷基氨基、C_{1-10}链烷酰基氨基、C_{4-10}芳烷酰基氨基、C_{1-10}链烷酰基、C_{4-10}芳烷酰基、或C_{1-10}羧基烷基；和

Y为H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧羰基、F、Cl、Br、I、CF_3、OR^f、$S(O)_kR^f$、COR^f、NO_2、$N(R^f)_2$、$CO(NR^f)_2$、$CH_2N(R^f)_2$、亚甲基二氧基、CN、CO_2R^f、$OC(O)R^f$、或$NHC(O)R^f$，

Egberston等公开于EP0478328，公开日为1992年4月1日。

(VII)



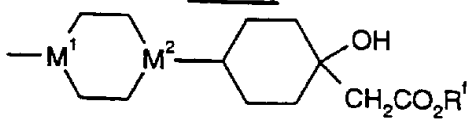
其中:

M^1为CH或N

M^2为CH或N，假设当M^1为CH时，M^2为N；和G'为N或N⊕R'';

Eldred等公开于EP0542363，公开日为1993年5月19日。

(VIII)

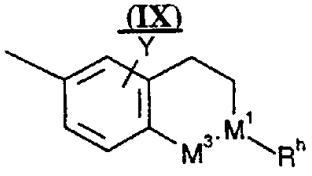


其中:

M^1为CH或N；和

M^2为CH或N，假设当M^1为CH，M^2为N，Porter等公开于EP0537980，公开日为1993年4月21日。

(IX)



其中:

M^1 为 CH 或 N;

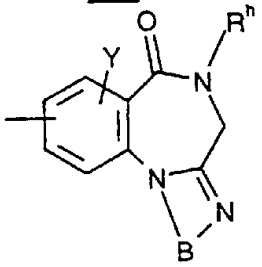
Y 为 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基羰基、F、Cl、Br、I、CF_3、OR^f、$S(O)_kR^f$、COR^f、NO_2、$N(R^f)_2$、$CO(NR^f)_2$、$CH_2N(R^f)_2$、亚甲基二氧基、CN、CO_2R^f、$OC(O)R^f$、或 $NHC(O)R^f$;

D^3 为 CH_2 或 C=O; 和

R^h 为 $(CH_2)_qCO_2R^f$,

Klinnick 等公开于 EP0635492, 公开日为 1995 年 1 月 25 日。

(X)

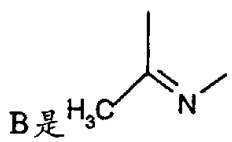


其中:

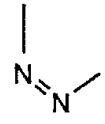
Y 为 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基羰基、F、Cl、Br、I、CF_3、OR^f、$S(O)_kR^f$、COR^f、NO_2、$N(R^f)_2$、$CO(NR^f)_2$、$CH_2N(R^f)_2$、亚甲基二氧基、CN、CO_2R^f、$OC(O)R^f$、或 $NHC(O)R^f$;

R^h 为 $(CH_2)_nCO_2R^f$; 和

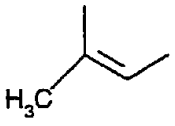
B 是



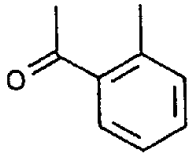
,



,

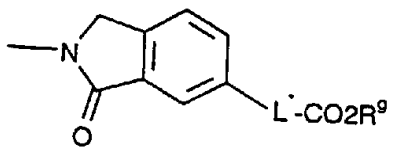


,或



Blackburn 等公开于 WO95/04057, 公开日为 1995 年 2 月 9 日,

(XI)

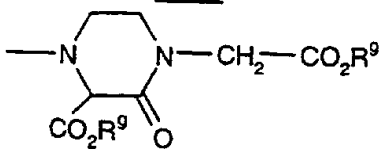


其中:

L* 是-C(O)NR^g-(CH_2)-, -C(O)-$(CH_2)_q$-, NR^g-$(CH_2)_q$-, -O-$(CH_2)_q$-, 或 $S(O)_k$-$(CH_2)_q$-,

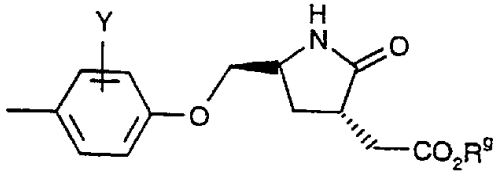
Hartman 等公开于 EP0540331，公开日为 1993 年 5 月 5 日。

(XII)



Sugihara 等公开于 EP0529858，公开日为 1993 年 3 月 3 日。

(XIII)

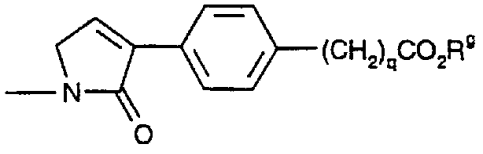


其中:

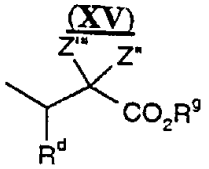
Y 为 H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧基羰基、F、Cl、Br、I、CF_3、OR^f、$S(O)_kR^f$、COR^f、NO_2、$N(R^f)_2$、$CO(NR^f)_2$、$CH_2N(R^f)_2$、亚甲基二氧基、CN、CO_2R^f、$OC(O)R^f$、或 $NHC(O)R^f$,

Himmeisbach 等公开于 EP0483667，公开日为 1992 年 5 月 6 日。

(XIV)



Linz 等公开于 EP0567968，公开日为 1993 年 11 月 3 日。



(XV)

其中:

R^d 为 Het-C_{0-6} 烷基; 和

Z''、Z'''独立为 H、C_{1-4} 烷基、卤素、OR^f、CN、$S(O)_kR^f$、CO_2R^f 或 OH,

Bovy 等公开于 EP0539343, 公开日为 1993 年 4 月 28 日。

上述对用于本发明的纤维蛋白原受体模板的描述来自悬而未决的公开专利申请。应该参考这些专利申请的完全公开, 包括这种模板的可能的变化和所述模板的制备方法, 在此结合这些专利申请的完全公开作为参考。

当本发明的化合物中可能具有一个或多个手性中心时, 除非特别指明, 本发明包括每一个独特的非消旋化合物, 上述化合物可以通过传统技术合成和拆分。当化合物中有不饱和碳 - 碳双键时, 顺式(Z)和反式(E)异构体两者都在本发明的范围内。在任一情况下任何取代基的意义不依赖于其本身的意义, 或在任何另一情况下任何取代基的意义。

在此使用在肽和化学领域中通常使用的缩写和符号来描述本发明的化合物。一般而言, 氨基酸缩写遵循 Eur.J.Biochem.158,9(1984)所述的 IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenelature。

此处所用 C_{1-4} 烷基指 1 - 4 个碳原子的可选取代的烷基基团, 包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。C_{1-6} 烷基另外包括戊基、正戊基、异戊基、新戊基和己基以及其简单的脂肪族的异构物。C_{0-4} 烷基和 C_{0-6} 烷基还表明无烷基存在的情况(例如存在共价键时)。

任何的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 氧代烷基可任选被 R^x 取代, 所述取代基可以在产生稳定结构的任何的碳原

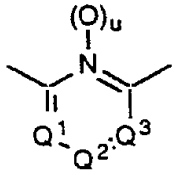
子上并可以由常规的合成技术获得。R^x适合的基团包括C_{1-4}烷基、OR'、SR'、C_{1-4}烷基磺酰基、C_{1-4}烷基次硫酸基、-CN、$N(R')_2$、$CH_2H(R')_2$、$-NO_2$、、$-CF_3$、$-CO_2R'$、$-CON(R')_2$、-COR'、-NR'C(O)R'、OH F、Cl、Br、I、N_3或$CF_3S(O)_r$-，其中r为0－2，R'如式(II)定义。

此处所用Ar或芳基指苯基或萘基或被一至三个选自下列的取代基取代的苯基或萘基：例如如上所定义的烷基尤其是C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、CO_2H、三氟代烷基、N_3、OH、F、Cl、Br或I。

Het或杂环指可任选取代的5或6元单环的环，含有一至三个选自氮、氧和硫基团的杂原子的9或10元双环，所述环是稳定的并可以由常规的化学合成获得。杂环的实例包括苯并呋喃基、苯并咪唑、苯并吡喃、苯并噻吩、生物素、呋喃、咪唑、二氢吲哚、吗啉、哌啶、哌嗪、吡咯、吡咯烷、四氢吡啶、吡啶、噻唑、噻吩、喹啉、异喹啉和四氢及全氢化喹啉和异喹啉。在Het环上任何的可行的多至三个取代基的组合，例如上述烷基所定义的可以由化学合成得到的并且稳定的取代基都属于本发明的范围。

C_{3-7}环烷基指可任选取代的3－7个碳原子的碳环系统，它可以含有多至两个不饱和碳碳键。C_{3-7}环烷基的典型的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基和环庚基。在环烷基环上可以由常规的化学合成得到的并且稳定的任何多至三个取代基的组合，例如上述烷基所定义的都属于本发明的范围。

由



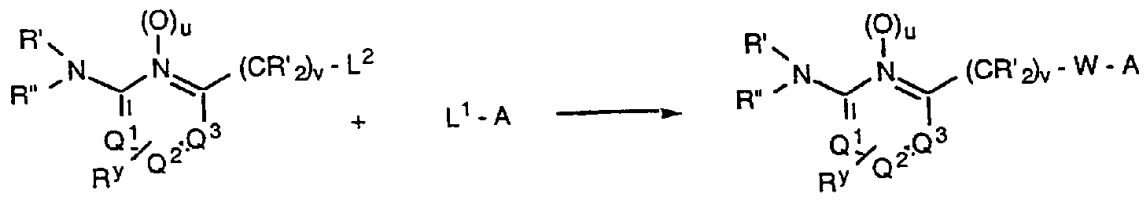
所表示的环是一个含有至少一个氮的六元环，该环是与此氮相关的2,6-双取代的。该环可任选在环中有另外一个氮原子，所以可以是

吡嗪或嘧啶。取代基 R^y 可以在 Q^1-Q^3 上的任何位置，以产生一种稳定的结构。很明显，当 u 的值为 1 时，所述化合物为 N-氧化物；当 u 的值为 0 时，N 上没有氧取代基。优选吡啶环。

部分基团缩写如下。t -Bu 指叔丁基基团，Boc 指叔丁氧基羰基基团，Fmoc 指芴基甲氧基羰基基团，Ph 指苯基基团，Cbz 指苄氧基羰基基团，BrZ 指邻溴代苄氧基羰基基团，CIZ 指邻氯代苄氧基羰基基团，Bzl 指苄基基团，4-MBzl 指 4-甲基苄基基团，Me 指甲基，Et 指乙基，Ac 指乙酰基，Alk 指 C_{1-4} 烷基，Nph 指 1-或 2-萘基和 cHex 指环己基。Tet 指 5-四唑基。

部分试剂缩写如下。DCC 指二环己基碳化二亚胺，DMAP 指二甲基氨基吡啶，DIEA 指二异丙基乙胺，EDC 指 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐。HOBt 指 1-羟基苯并三唑，THF 指四氢呋喃，DIEA 指二异丙基乙胺，DME 指二甲氧基乙烷，DMF 指二甲基甲酰胺，NBS 指 N-溴代琥珀酰胺，Pd/C 指钯炭催化剂，PPA 指 1-丙烷膦酸环酸酐，DPPA 指二苯基磷酰基叠氮化物，BOP 指苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基-氨基)六氟磷酸磷镓，HF指氢氟酸，TEA指三乙胺，TFA 指三氟乙酸，PCC 指氯代铬酸吡啶镓。

通过使用领域中众所周知的方法，一般通过式(XVI)化合物与式(XVII)化合物反应制备式(I)化合物，其中 L^1 和 L^2 是两个可以反应在 W 部分形成共价键的基团。



(XVI)　　(XVII)　　(I)

典型的方法包括偶合形成酰胺键，亲核置换反应和钯催化的偶合。例如，当 W 含有醚或胺键时，可以通过置换反应形成键，L^1 和

L^2之一含有氨基或羟基而另一个含有置换基团，例如氯、溴或碘基团。当 W 含有酰胺键时，一般 L^1 和 L^2 之一含有氨基基团，另一个含有羧酸基团。另一方面，L^1 可以为芳基或杂芳基溴化物、碘化物或三氟甲基磺酰基氧基衍生物，L^2 可以含有氨基基团，可以在适当的溶剂例如二甲基甲酰胺或甲苯中通过钯催化氨基羟基化和一氧化碳形成酰胺键。

很明显 L^1 和 L^2 准确的鉴定取决于键形成的位置。常用的制备键-$(CHR'')_r$-U-$(CHR'')_s$-V-的方法被描述，例如在 EP-A0372486 和 EP-A0381033 及 EP-A0478363 中，在此引入作参考。

例如，如果 V 为 $CONH_2$，L^1 可以为-NH_2，L^2 可以为 OH(如在酸中)或 Cl(如在酰氯中)。例如，(2-氨基-吡啶-6-基)$(CH_2)_a$-COCl 可与一种适宜的胺反应。当 L^2 为 OH 时，可使用偶联剂。

同样，如果 V 为 NHCO，L^1 可能为-CO_2H 或 CO-Cl，L^2 可能是-NH_2。例如，(2-氨基-吡啶-6-基)$(CH_2)_a$-NHR'可以与一种适宜的羧酸反应。

当 V 为 $NHSO_2$ 时，L^1 可以为 SO_2Cl，L^2 可以是同上的-NH_2。当 V 为 SO_2NH 时，L^1 可以是-NH_2，L^2 可以是 SO_2Cl。制备此磺酰氯的方法已公开，例如在 J.Org.Chem.,23,1257(1958)。

如果 V 为 CH=CH，L^1 可以是-CHO，L^2 可以是 CH=P-Ph_3。交替地，L^1 可以是 CH=P-Ph_3，而 L^2 可以是 CHO。例如，(2-氨基-吡啶-6-基)$(CH_2)_a$-CHO 可以与适宜的正磷 PH_5 反应。

可以通过还原适宜的被保护的化合物(其中 V 为 CH=CH)获得 V 为 CH_2CH_2 的化合物。

当 V 为 CH_2O、CH_2N 或 C≡C 时，L^1 可以分别是-OH、-NH 或-C≡CH；L^2 可以是-Br 或-I。同样当 U 或 V 为 OCH_2、$NR'CH_2$ 或 C≡C 时，L^1 可以是 CH_2Br，而 L^2 可以分别是-OH、-NH 或-C≡CH。例如，(2-氨基-吡啶-6-基)$(CH_2)_a$-Br 可以与适宜的胺、醇盐或乙炔反应。交替地，当 U 或 V 为 C≡C 时，L^1 可以是 Br、I 或 CF_3SO_3，L^2 可以是 C≡CH

并且可通过用钯和碱来催化偶联。

可以通过 J.Org.Chem.,54,1354(1989)公开的方法由适当的被保护的化合物(其中 V 为 CH=CH)来制备其中 V 为 $CHOHCH_2$ 的化合物。

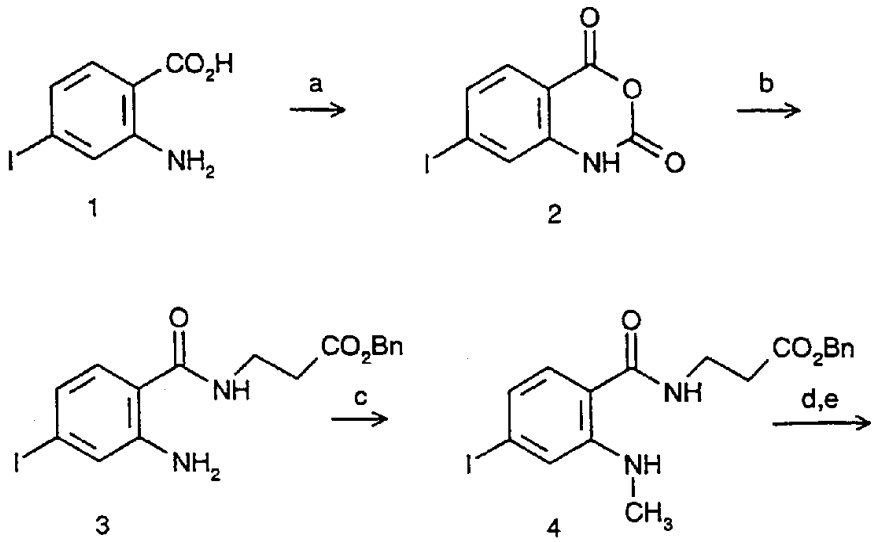
如在 Tet.Lett.,31,231(1990)所公开的一样，化合物(其中 V 为 CH_2CHOH)可通过硼氢化反应和碱的氧化反应得自适当的被保护的化合物(其中 V 为 CH=CH)。

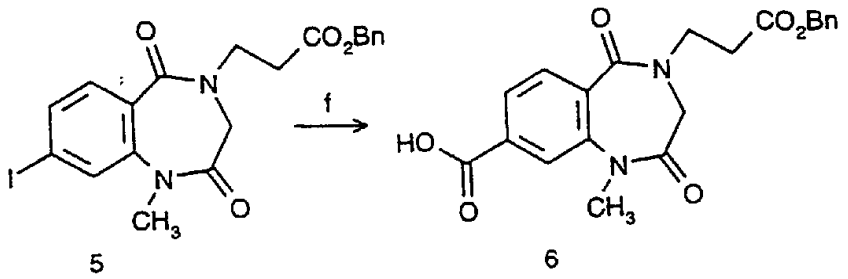
式(II)纤维蛋白原模板的核心 6 - 6 融合环可以通过本领域内众所周知的方法(例如 Hynes 等 J.Het.Chem.,1988,25,1173;Muller 等 Helv.Chim.Acta.,1982,65,2118;Mori 等 Heterocycles,1981,16,1491)来制备。同样苯并氮杂䓬、1,4-苯并硫氮杂䓬、1,4-苯并氧氮杂䓬和 1,4-苯并二氮杂䓬的制备方法已知并被公开在如 Bondinell 等的 International Patent Application WO93/00095 中。

根据方案 A-AA 制备代表性的纤维蛋白原拮抗剂模板，如下:

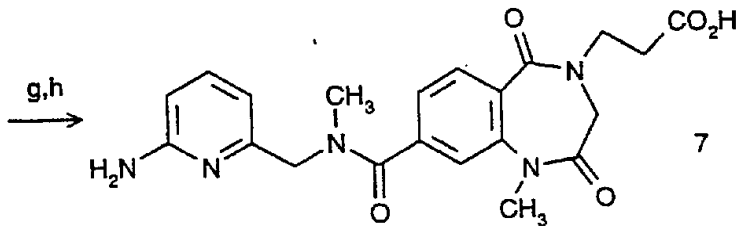
方案 A 描述了可仿效的纤维蛋白原受体模板的一种方法 (Blackburn 等于 WO93/08174 中描述)

图式 A





5



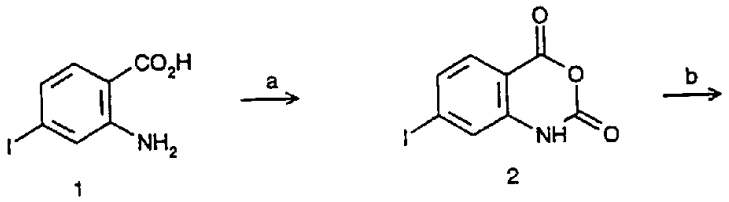
10

a) $COCl_2$， Na_2CO_3，甲苯； b) β-丙氨酸甲苯磺酸苄酯， DMAP，吡啶； c) CH_3I， 2,6-二甲基吡啶， DMF； d) α-溴代乙酰基溴 ，Et_3N， CH_2Cl_2； e) NaH， DMF； f) $Pd(OAc)_2$， dppf， CO，
15 DMSO， 65°C， 18h； g) 6-(甲基氨基)甲基-2-吡啶胺， EDC，$HOBTH_2O$， DIEA， CH_3CN； h) H_2， 10% Pd/C， EtOH。

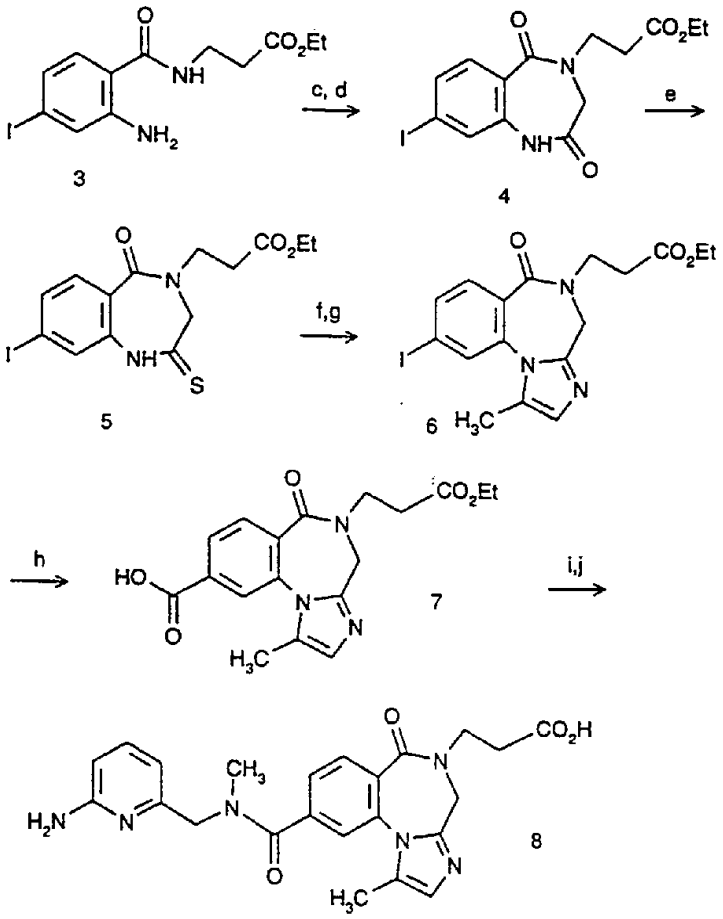
方案 B 描述了一种可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法。(Blackburn 等公开于 WO95/04057)

20

图式 B



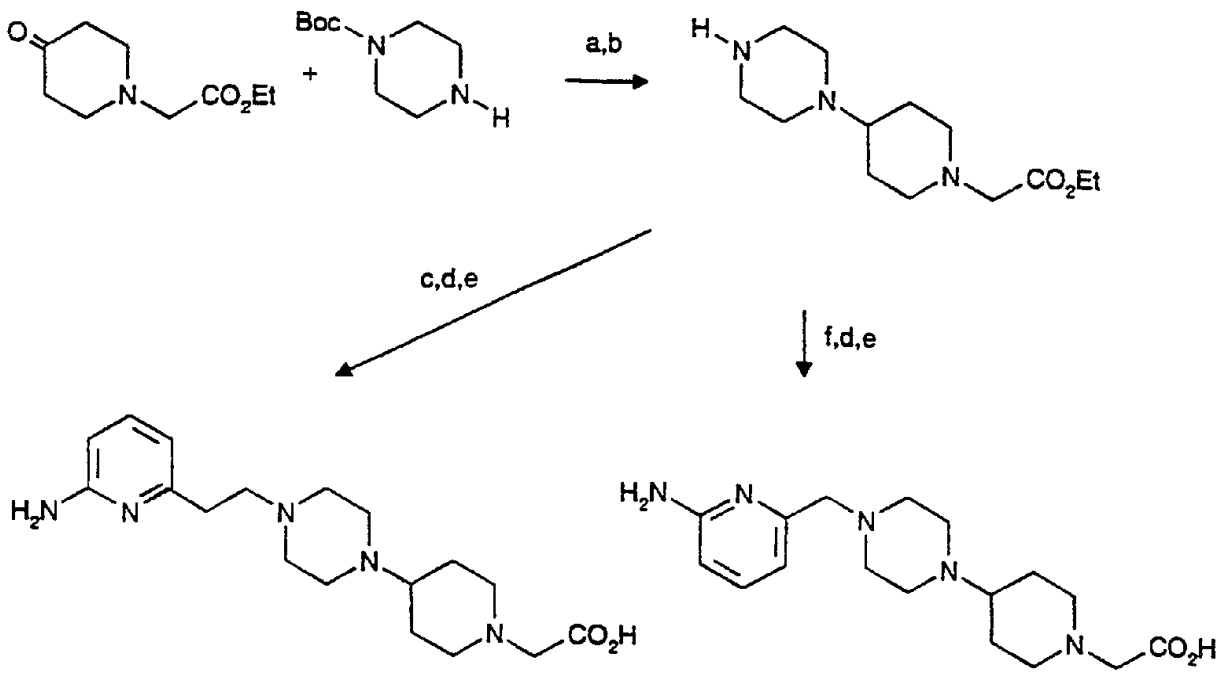
25



a) $COCl_2$、 $NaHCO_3$、甲苯； b) 盐酸β-丙氨酸乙酯， DMAP，吡啶； c) α-溴代乙酰基溴， Et_3N， CH_2Cl_2； d) NaH， DMF； e) Lawesson's 试剂， THF， 50°C， 2h； f) CH_3I， NaOH，(n-$Bu)_4N{\cdot}HSO_4$， CH_2Cl_2， H_2O， RT， 2h； g) 炔丙基胺，甲苯，盐酸吡啶，回流， 6h； h) $Pd(OAc)_2$dppf， CO， DMSO， 65°C， 18h； i) 6-(甲基氨基)甲基-2-吡啶胺， EDC， $HOBT{\cdot}H_2O$， DIEA， CH_3CN； j) LiOH， H_2O， THF， 18h。

方案 C 描述了一种可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法(Porter 等公开于 EP0542363)。

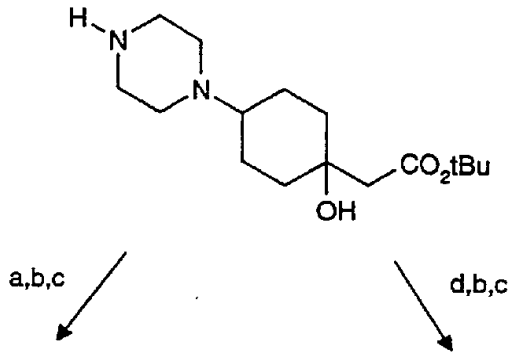
图式 C

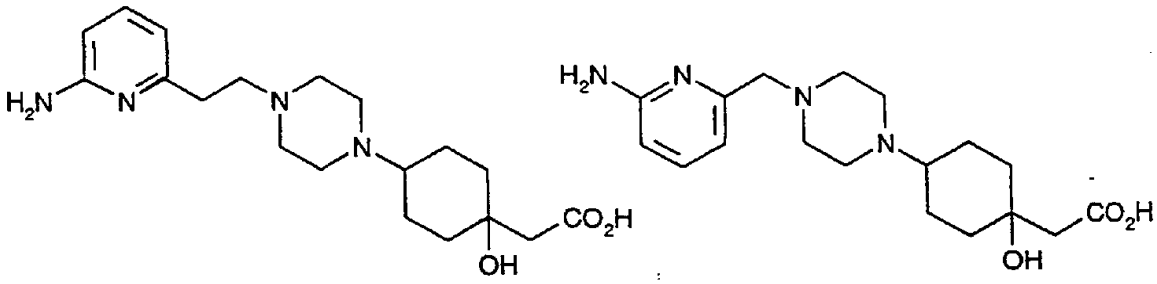


a) $NaBH_3CN$， HCl， CH_3OH； b) HCl，二噁烷， CH_2Cl_2； c) 6-甲基-2-(苯二酰亚氨基)吡啶， H_2CO， EtOH； d) NaOH， H_2O， CH_3OH； d) 水合肼， EtOH，回流； f) 6-溴代甲基-2-(苯二酰亚氨基)吡啶， $NaHCO_3$， CH_3CN。

方案 D 描述了一种可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法(Porter 等公开于 EP0537980)。

图式 D

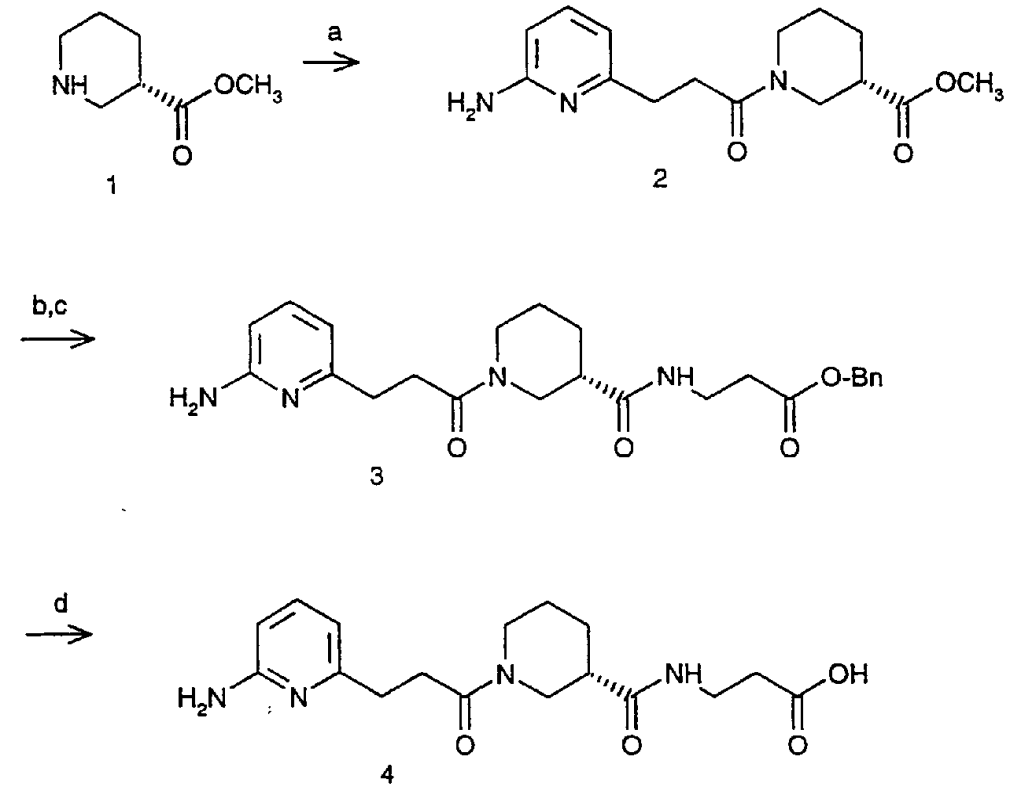




a) 6-甲基-2-(苯二酰亚氨基)吡啶， H_2CO， EtOH； b) NaOH，H_2O， CH_3OH； c) 水合肼， EtOH，回流； d) 6-溴代甲基-2-(苯二酰亚氨基)吡啶， $NaHCO_3$， CH_3CN。

方案 E 描述了一种可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法(Beavers 等公开于 WO95/25091)。

图式 E



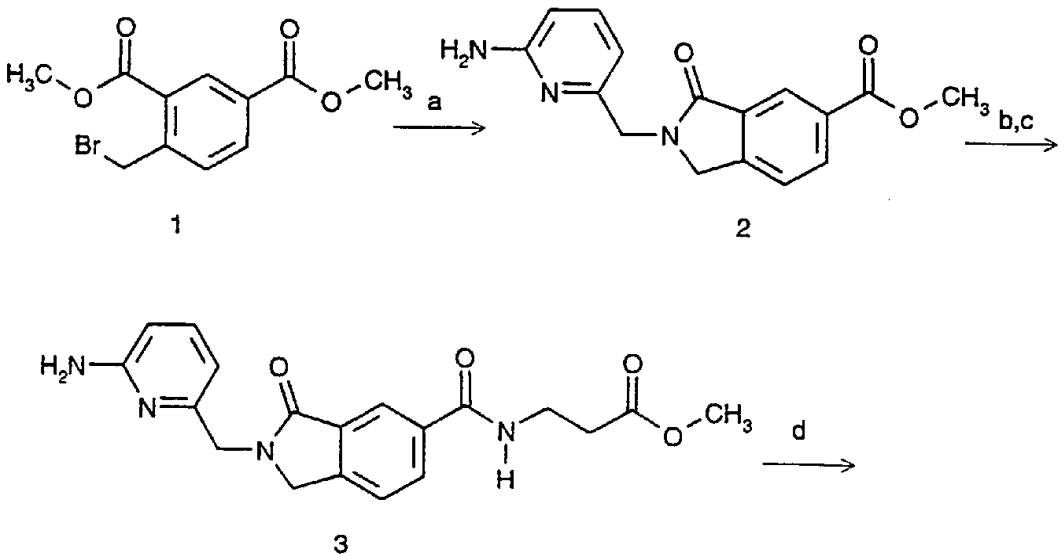
a) (6-氨基-2-吡啶基)丙酸， BOP-Cl,NMM,CH_2Cl_2； b) LiOH，H_2O， THF； c) β-丙氨酸苄酯， EDC， HOBT， NMM， CH_2Cl_2； d) H_2， 10%Pd/C， AcOH， THF， H_2O。

根据 Beavers 等(WO95/25091 实施例 1)的流程，但用 3-(6-氨基-2-

吡啶基)丙酸(Bondinell 等 WO95/25091)代替 N^{α}-Boc-D-lys(Cbz)-OH，得到 E-4 。

方案 F 描述了可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法(Hartman 等公开于 EP0540334)

图式 F



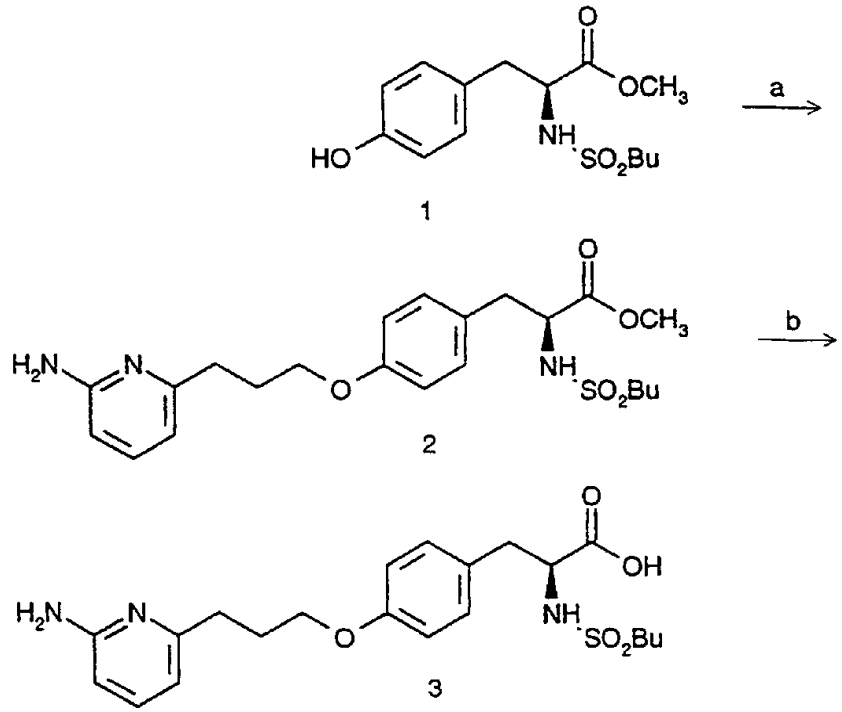
a) 6- 氨基甲基 -2- 吡啶基 , Et_3N, 苯 ; b) 1.0 N LiOH, H_2O, CH_3OH; c) β-丙氨酸乙酯, BOP, Et_3N, CH_3CN; d) LiOH, H_2O, THF, CH_3OH.

根据 Hartman 等(EP0540334)所述的 2,3-二氢-N-(2-羧基-乙基)-2-[2-(哌啶基)乙基]-3-氧代-1H-异吲哚-5-羧酰胺的一般条件下，利用一种适当的功能团化的胺(如 6-氨基甲基-2-吡啶胺)处理 4-(溴代甲基)苯-1,3-二羧酸二甲酯 F-1 以得到 F-4 。

方案 G 描述了可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法

(Egbertson 等公开于 EP0478363)

图式 G

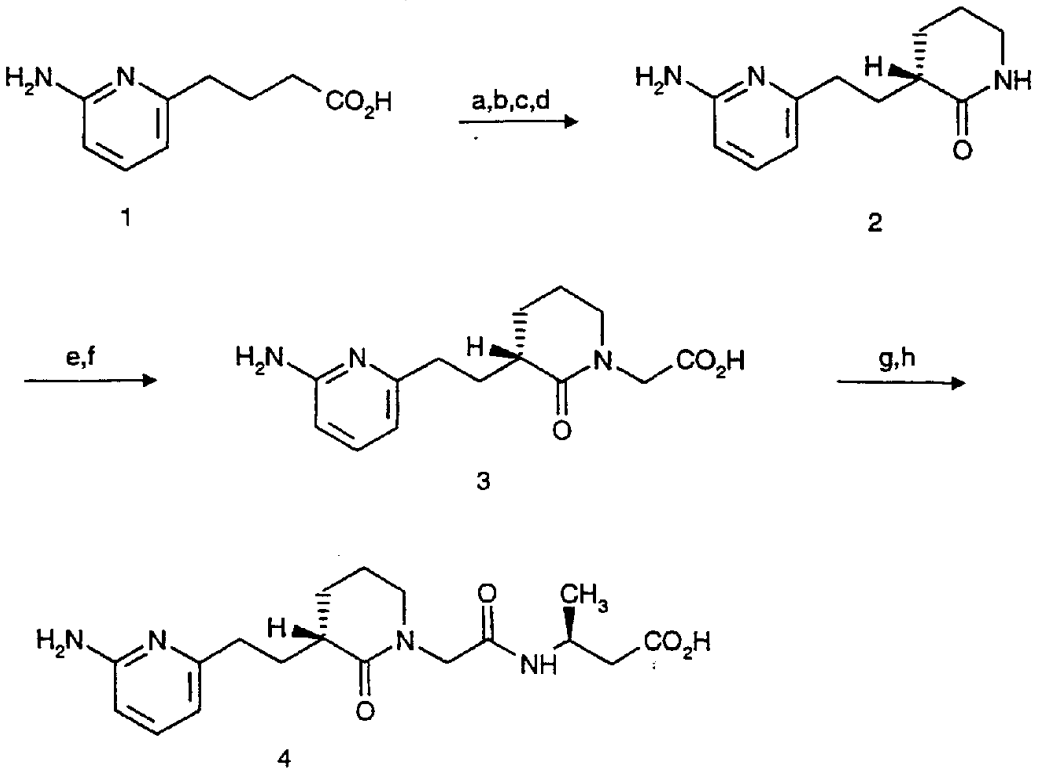


a) 3-(6- 氨基-2- 吡啶基) 丙醇 , Ph_3P, DEAD, CH_2Cl_2, 苯 ; b) 1.0 N LiOH, THF, H_2O.

根据 Warter 等(Org.Wynth.1943,23,83)和 Bruekelman 等(J.Chem.Soc.Perkin Trans.I,1984,2801-2809)的流程，利用一种适当的官能团化的醇(如 3-(6-氨基-2-吡啶基)丙醇)来处理 N-(n-丁基磺酰基)-L-酪氨酸甲酯 G-1 以制备得到 G-3 。

方案 H 描述了一种纤维蛋白原受体模板的可仿效的制备方法(Duggan 等公开于 J.Med.Chem.1995,38,3332)。

图式 H



1 2 3 4

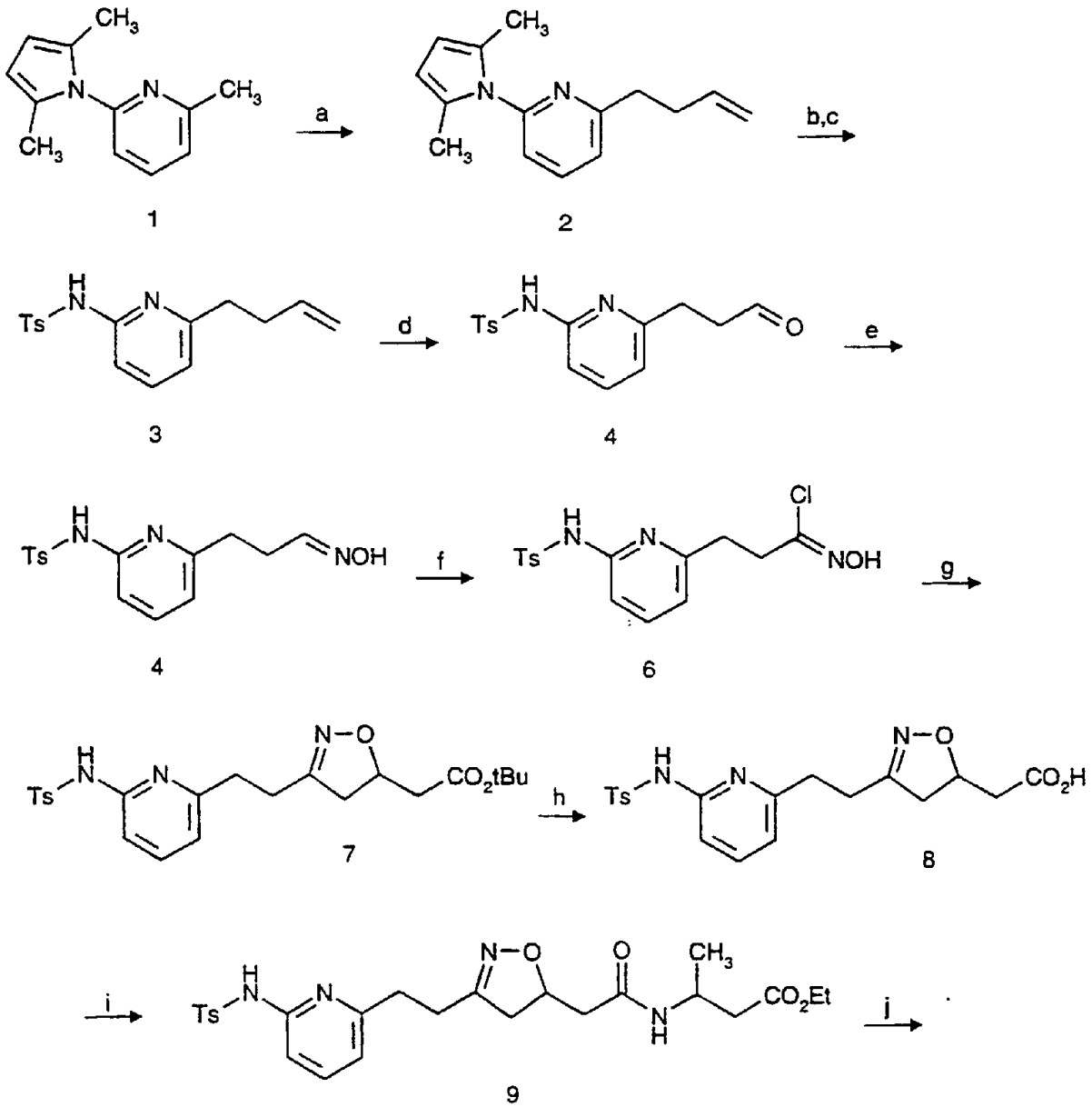
a) 新戊酰氯 , Et_3N, THF, (S)-4- 苄基 -2- 噁唑烷酮 ; b) $Ti(O\text{-}i\text{-}Pr)Cl_2$, 丙烯腈 , DIEA, CH_2Cl_2; c) H_2, PtO_2, CH_3OH, $CHCl_3$; d) $NaHCO_3$, CH_3CN; e) NaHMDS, 溴代乙酸乙酯 ; f) 1 N NaOH, CH_3OH; g) 3(R)- 甲基 -β- 丙氨酸乙酯 HCl , EDC, HOBT, Et_3N, DMF; h) 1 N NaOH, CH_3OH.

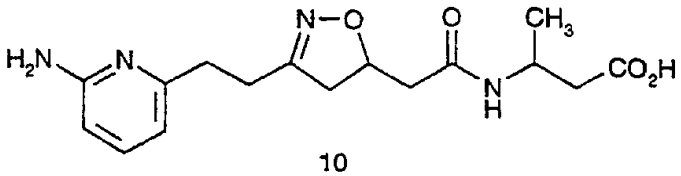
一种适当的官能团化的羧酸(如 4-(6-氨基-2-吡啶基)丁酸)H-1 被激活且与一种手性辅助剂(如锂(S)-4-苄基-2-噁唑烷酮)反应形成手性 Evans 试剂，根据腈的还原和内酰胺的形成，烯醇钛与丙烯腈的烷化反应提供了内酰胺 H-2 。依据酯的皂化反应，内酰胺与溴代乙酸乙酯的烷化反应产生了羧酸 H-3 。所产生的羧酸衍生物 H-3 被转化为使用的羧酸的活性形式，如 EDC 、 HOBT 或 $SOCl_2$，该活性形式随后与适宜的胺(如 3(R)-甲基-β-丙氨酸乙酯)在适宜的溶剂中(如 DMF , CH_2Cl_2，或 CH_3CN)反应。根据是否需要进行酸的中和而可以使用添加的碱(如 DIEA 或吡啶)。将羧酸转化为酰胺的许多其它方法是已经知道的，且在标准参考书中可以找到，如“ Compendium of Organic Synthetic Methods ”， 第 I-VI 卷(Wiley-Interscience 出版)或 Bodansky

的“The Practice of Peptide Synthesis”(Springer-Verlag 出版)。根据 H-2 到 H-3 的转变所描述的一般的条件，完成乙酯的水解以得到羧酸 H-4。交替地，如果需要，羧酸盐的中间体可以被分离，或游离羧酸的羧酸盐可以由本领域中技术人员所熟知的方法来制备。

方案 I 描述了一种纤维蛋白原受体模板的可仿效的制备方法(公开于 WO93/07867)。

图式 I





10

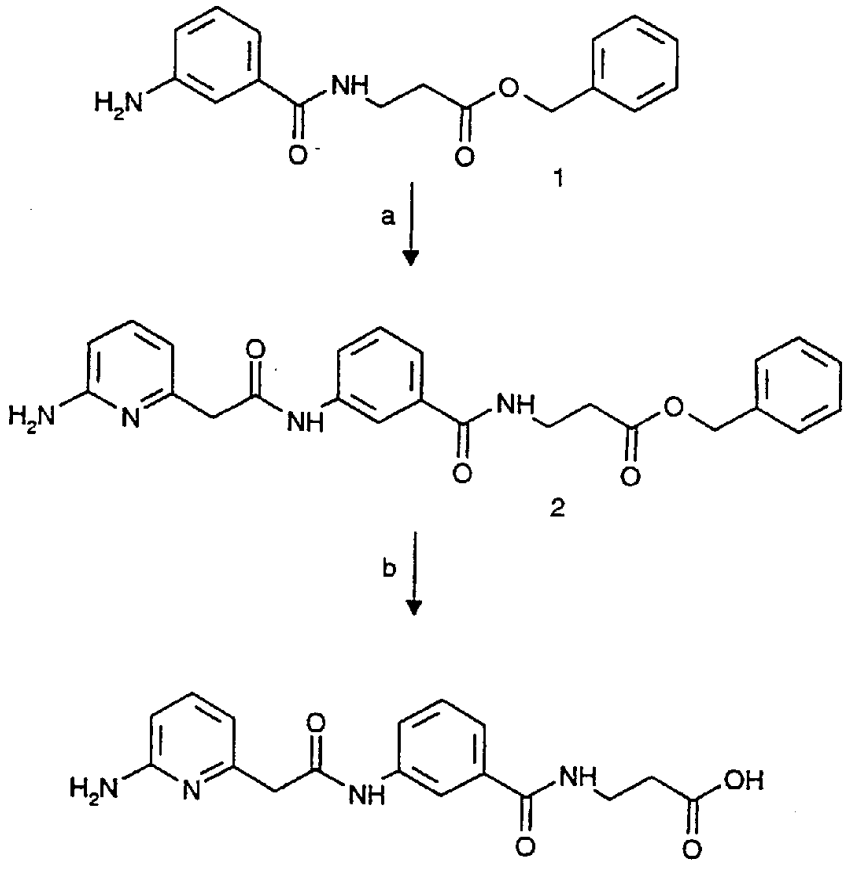
a) LDA, THF, 烯丙基溴 ; b) $NH_2OH·HCl$, EtOH, H_2O; c) TsCl, NaH, THF; d) O_3, CH_2Cl_2, CH_3OH, DMS; e) $NH_2OH·HCl$, NaOAc, CH_3OH; f) NCS, DMF; g) 叔丁基 3-丁烯酯 , Et_3N; h) 4M HCl, 二噁烷, CH_2Cl_2; i) 3-氨基丁酸乙酯 , EDC, $HOBt·H_2O$, DIEA, CH_3CN; j) 1.0 N LiOH, THF, H_2O.

通过 Meakins 发表开 J.Chem.Soc.Perkin Trans I(1984,2801)的一般工艺流程，将已备好的可利用的氨基吡啶衍生物 I-1(J.Chem.Soc.Perkin Trans. I 1984,2801)转化为烷基化的衍生物 I-2 。所以，利用一种酰胺碱(如双异丙基酰胺锂或双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂)将 I-1 失去质子，利用一种适当的烷化试剂(如烯丙基溴)将产生的金属盐的产品烷基化以得到丁烯基衍生物 I-2 。一般来说， THF 或乙二醇二甲酯可以作为烷化反应的选择试剂，然而在各种添加剂(如 HMPA 或 TMEDA)存在的情况下， THF 仍可使用。使用 Meakins 所描述的一般工艺流程(见上面的参考文献)，在此情况下 2,5-二甲基吡咯保护基团较易除去。因此，在适当的溶剂(如乙醇水溶液)中 I-2 与羟基胺盐酸盐反应得到相应的去保护的氨基吡啶。在惰性溶剂中(优选 THF)，在适当的碱(一般为 NaH 或碱金属氢氧化物的水溶液)存在时，通过与一种磺酰氯(如对-甲苯磺酰氯)反应可以完成该氨基吡啶的氨基基团的保护以得到 I-3 。可交替地使用本领域中技术人员所熟知的保护基团，只要它们与随后的化学过程相容，并且在需要时可以除去。这些保护基团发表于 Greene，“ Protective Groups in Organic Synthesis ”(Wiley-Interscience 出版)。按照使用适当的还原剂(一般为二甲基硫化物， DMS 或三苯基膦)将臭氧化物进行现场还原的方法，在惰性溶剂中(通常为 CH_2Cl_2 或 CH_2Cl_2 和 CH_3OH 的混合物)通过臭氧分解可以容易地完成 I-3 烯烃的氧化裂解以得到醛 I-4 。也可以使用氧化裂解的备选方法，如 Lemieux-Johnson 反应(J.Org.chem.1956,21,478)。通过本领域中技术人员所知的标准过程将

该醛转变为醛肟 I-5，通过 WO95/14682 和 WO95/14683 所述的方法可将此醛肟氧化为肟基氯衍生物 I-6。根据 WO95/14682 和 WO95/14683 所述的流程，在惰性溶剂(如苯和甲苯)中，在一种适宜的碱(如 Et_3N 或 DIEA)存在时，I-6 与烯烃(如叔丁基-3-丁烯酯) (Tet.Lett.1985,26,381-384)反应可得到环加成物 I-7。在标准的酸性条件下(一般为 TFA 在 CH_2Cl_2 中或 HCl 在二噁烷中)，I-7 的叔丁酯可以除去以得到羧酸 I-8。使用例如 EDC 和 HOBt 或 $SOCl_2$ 活化羧酸，在中性溶剂(如 DMF、CH_2Cl_2、或 CH_3CN)中，该活性形式随后与一种适当的胺(如β-丙氨酸的适当衍生物)反应以得到 I-9。根据是否需要进行酸中和，可以使用一种添加的碱(如 DIEA 或吡啶)。将羧酸转化为胺的许多其它方法已经知道，且可以在标准参考书中发现，如“Compendium of Organic synthetic Methods”，第 I-VI 卷(Wiley-Interscience 出版)或 Bondansky，“The Practice of Peptide Synthesis”(Springer-Verlag 出版)。通过本领域中技术人员所知的各种方法，β-丙氨酸衍生物可较易以消旋形式或以旋光纯形式存在。一种有代表性的方法公开于 WO93/07867。使用碱水溶液，例如 THF 水溶液中的 LiOH 和 CH_3OH 或 EtOH 水溶液中的 NaOH，可除去 I-9 的乙酯和磺酰基保护基团。通过一种适当的酸(如 TFA 或 HCl)将中间体羧酸盐酸化可得到羧酸 I-10。可两者选其一的将羧酸盐中间体分离(如果需要)，或者通过本领域中技术人员熟知的方法制备游离羧酸的羧酸盐。

方案 J 描述了一种可仿效的制备纤维蛋白原受体模板的方法(Alig 等公开于 EP0372486)。

图式 J

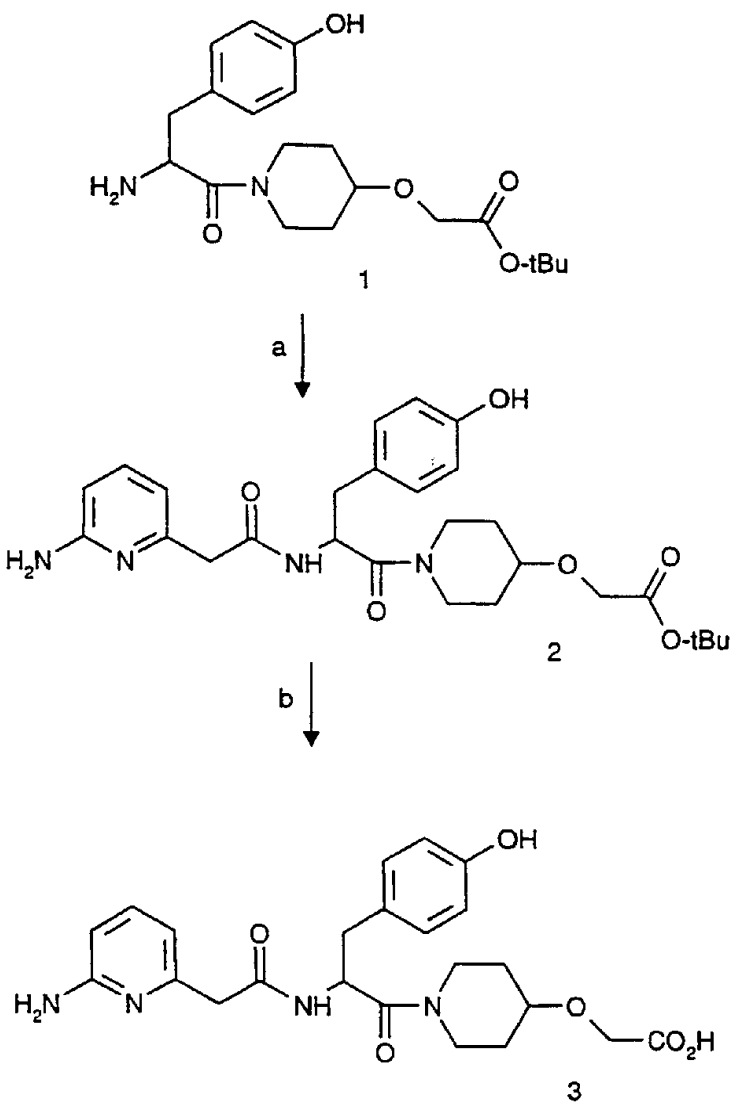


a) (6-氨基 -2- 吡啶基） 乙酸 , EDC, DIEA, DMF; b) NaOH, H_2O, CH_3OH.

在适当的溶剂(如 DMF 或 CH_3CN)中， EDC 和 DIEA 存在下， J-1(如 Alig 等于 EP0372486 所述制备)与适当的取代羧酸(如(6-氨基-2-吡啶)乙酸)缩合以得到 J-2， 上述羧酸由(6-氨基-2-吡啶)乙酸乙酯皂化制备(Awaya 等， Chem.Pharm.Bull.1974,22,1414)。将羧酸转化为酰胺的许多其它方法是已知的，可在标准参考书中发现，例如“ Compendium Organic Synthesis ” 第 I-VI(Springer-Verlag 出版)。在适当的溶剂(如甲醇水溶液)中，通过与适当的试剂(如 NaOH)的皂化反应完成 J-2 中酯的水解。可选择的，在适当的溶剂如 CH_3OH、 EtOH 或 AcOH 中，用氢和适当的催化剂(如 Pd/C)处理可将 J-2 的苄基酯转化为酸。

方案K描述了一种可仿效的制备纤维蛋白原受体模板的方法(Alig 等于 EP0505868 中公开)。

图式 K



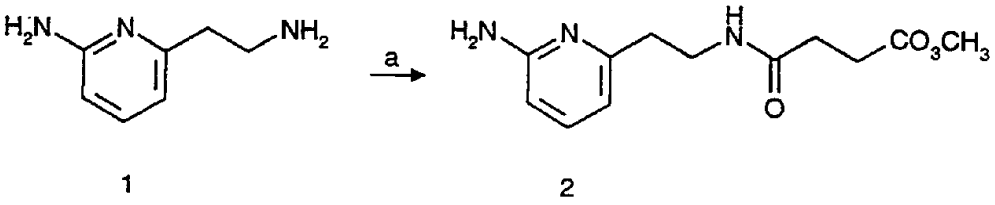
a) (6- 氨基 -2- 吡啶基) 乙酸 , EDC, DIEA, DMF; b) CF_3CO_2H, CH_2Cl_2.

在适当的溶剂中(如 DMF 或 CH_3CN)， EDC 和 DIEA 存在时，使 K-1(依照 Alig 等于 EP0505868 所述制备)与适当的取代羧酸(如(6-氨基-2-吡啶)乙酸)缩合形成 K-2，上述羧酸由(6-氨基-2-吡啶)乙酸乙酯经皂化反应制备得到(Awaya 等， Chem.Pharm.Bull.1974,22,1414)。将羧酸转化为酰胺的许多其它的方法是已知的，且在标准参考书中可以找到，如“ Compendium of Organic Synthesis ”第 I-VI 卷(Springer-Verlag

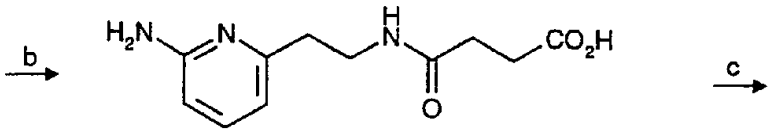
出版)。利用三氟醋酸和盐酸可以完成 J-2 酯的水解以得到 K-3 。可选择的， 在适当的溶剂如 CH_3OH 中， K-2 的酯可以与适当的试剂(如 1N NaOH)进行皂化反应。

方案 L 描述了一种可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法(WO93/07867 所述)。

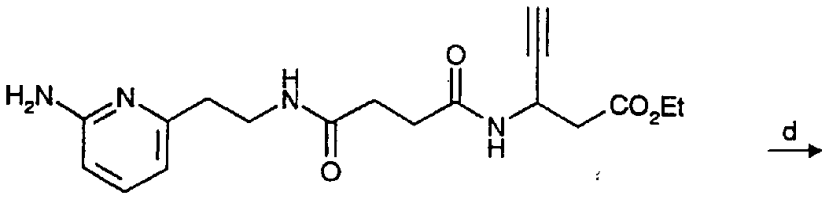
图式 L



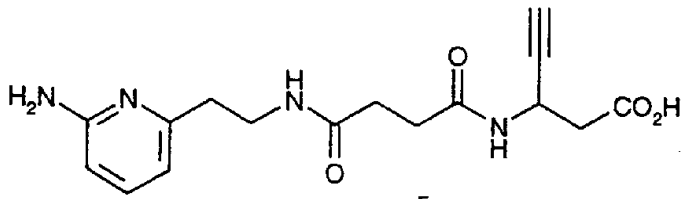
1 2



3



4



5

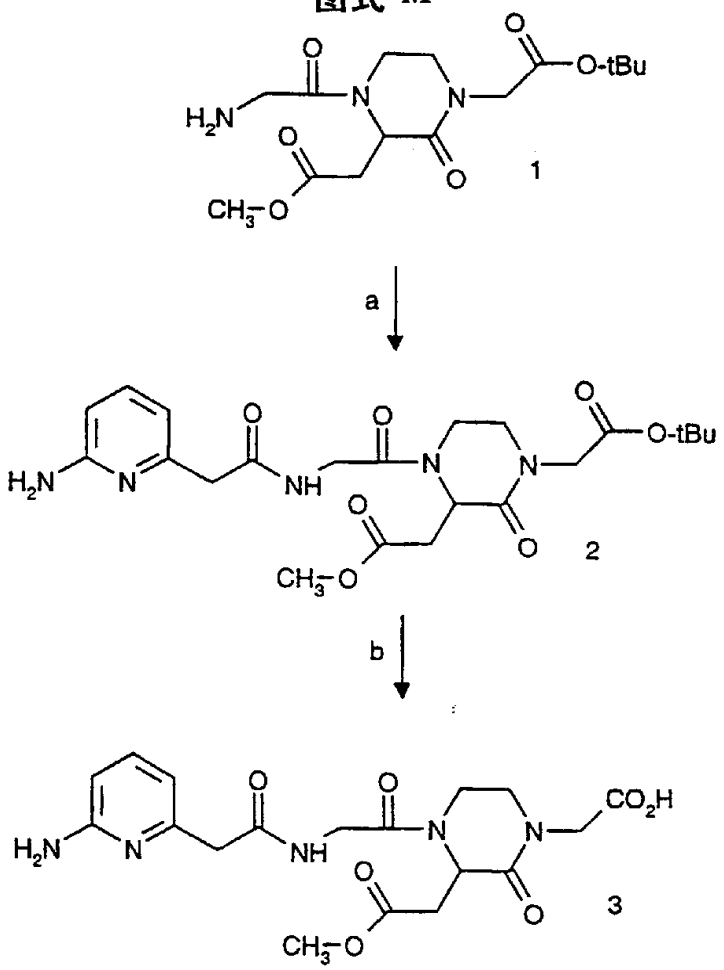
a) 3-(羰甲氧基)丙酰氯 , DIEA, CH_2Cl_2; b) 1.0 N NaOH, CH_3OH; c) 3-氨基-4-戊炔乙酯 , EDC, HOBt·H_2O, DIEA, CH_3CN; d) 1.0 N LiOH, THF, H_2O.

在中性溶剂如 CH_2Cl_2 中，在一种适当的酸清除剂如 Et_3N 、 DIEA 或吡啶存在时， 适当官能团化的胺(如 2-氨基-6-(2-氨基乙基)吡啶)与 3-(羰甲氧基)丙酰氯反应以得到 L-2 ， 上述胺是依据制备 13 的流程

(Bondinell 等 WO93/00095)，即制备 2-氨基吡啶-4-乙胺二盐酸盐(但用 2-氨基-6-甲基吡啶取代 2-氨基-4-甲基吡啶)的方法来制备。使用碱水溶液(如 THF 水溶液中的 LiOH 或 CH_3OH 或 EtOH 水溶液中 NaOH)将 L-2 的甲酯水解，用适当的酸(如 TFA 或 HCl)将羧酸盐中间体酸化以得到羧酸 L-3 。在中性溶剂(通常用 CH_2Cl_2)中，在适当的碱(如 Et_3N 、 DIEA 或吡啶)存在时，可选择的， L-1 可与琥珀酸酐反应以直接得到 L-3 。使用例如 EDC 和 HOBt 或 $SOCl_2$ 将所产生的羧酸衍生物 L-3 转变为羧酸的活性形式，然后在适宜的溶剂如 DMF 、 CH_2Cl_2 或 CH_3CN 中，该活性形式随之与适当的胺反应形成 L-4 ，上述胺为已知的 3-氨基-4-戊炔乙酯(WO93/07867)。根据是否需要酸中和，而可以使用添加的碱(如 DIEA 或吡啶)。将羧酸转化为酰胺的许多其它方法是已知的，且在标准参考书中可以找到，如“ Compendium of Organic Synthetic Methods ”第 I-VI 卷(Wiley-Interscience 出版)或 Bodansky, “ The Practice of Peptide Synthesis ” (Springer-Verlag 出版)。根据 L-2 到 L-3 转化所述的一般条件，可以完成 L-4 乙酯的水解以得到羧酸 L-5 。如果需要时，可选择地将羧酸盐中间体进行分离，或用本领域技术人员所熟知的方法制备游离羧酸的羧酸盐。

方案 M 描述了一种可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法(Sugihara 等于 EP0529858 中公开)。

图式 M

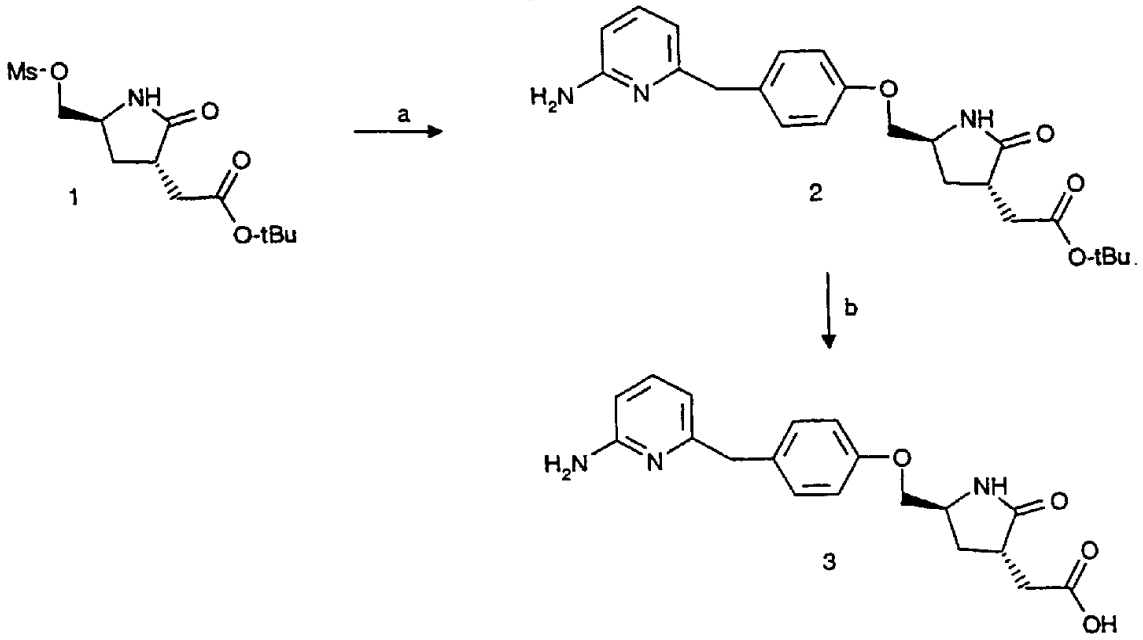


a) (6-氨基-2-吡啶基)乙酸，EDC, DIEA, DMF; b) CF_3CO_2H, CH_2Cl_2.

按 Sugihara 等(EP0529858)所述制备的 M-1 与适当取代的羧酸(如(6-氨基-2-吡啶)乙酸)进行缩合以得到 M-2，上述羧酸由(6-氨基-2-吡啶)乙酸乙酯皂化而制备得到(Awaya 等， Chem.Pharm.Bull 1974,22,1414)，根据 Sugihara 等在实施例 59 中的一般程序，用 TFA 将叔丁酯裂解以得到 M-3。将羧酸转变为酰胺的许多其它方法是已知的，且可在标准参考书中找到，如“Compendium of Organic Synthesis”第 I-VI 卷(Springer-Verlag 出版)。

方案 N 描述了一种可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法(Himmelsbach 等于 AU-A-86926/91 中公开)。

图式 N

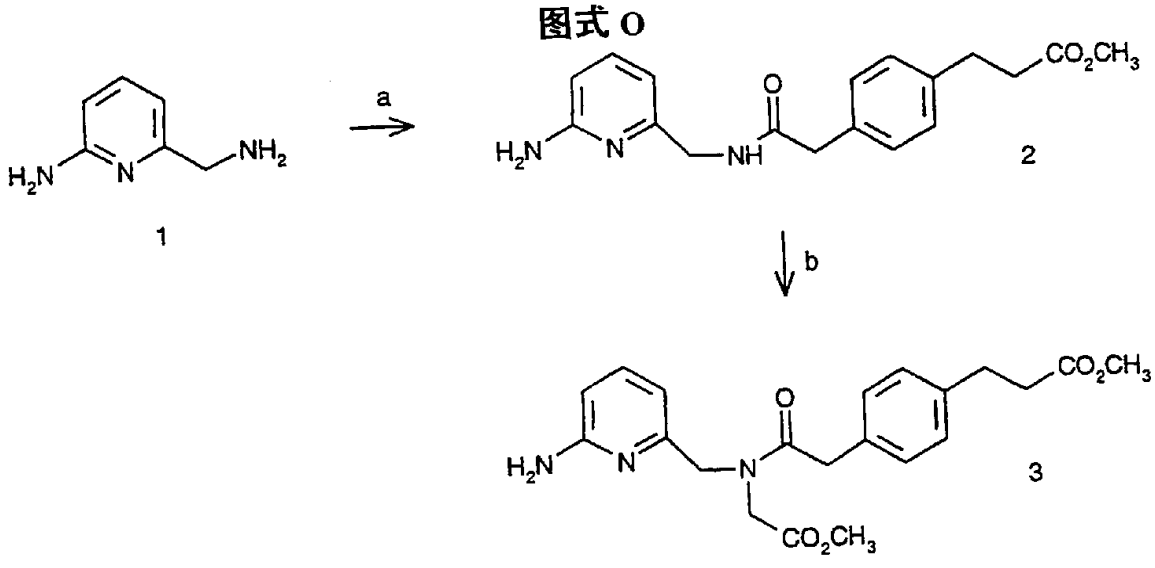


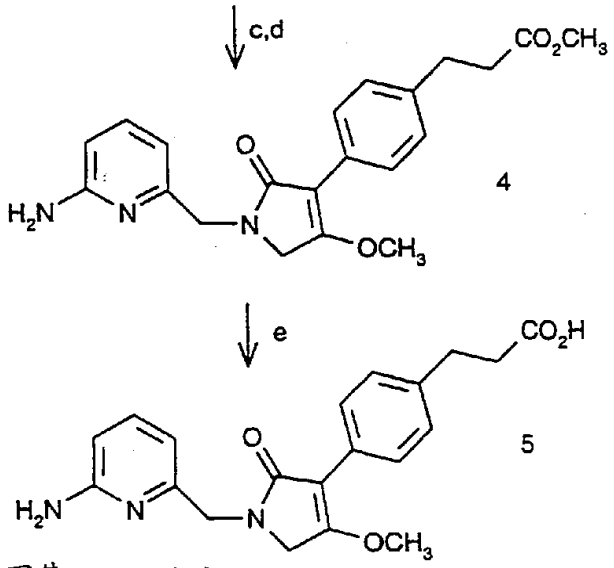
a) 4-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]酚 , Cs_2CO_3, DMF; b) 1N NaOH, CH_3OH.

如 Himmelsbach 等于 AU-A-86926/91 中所述制备的化合物 N-1(实施例 VI(28))由适当取代的酚(如 4-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]酚)处理可得到 N-2，上述酚是依照 Himmelsbach 等于实施例 3(51)中的一般方法由相应的苯甲醚(Ife 等， WO9426715)与氢溴酸制备而得。 N-2 的叔-丁酯在 CH_3OH 中由 1N NaOH 水解而得到 N_3。可选择的，在适当的溶剂如 CH_2Cl_2 中用 TFA 或 HCl 将叔-丁酯裂解。

方案 O 描述了一种可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法(Linz 等 EP0567968)。

图式 O



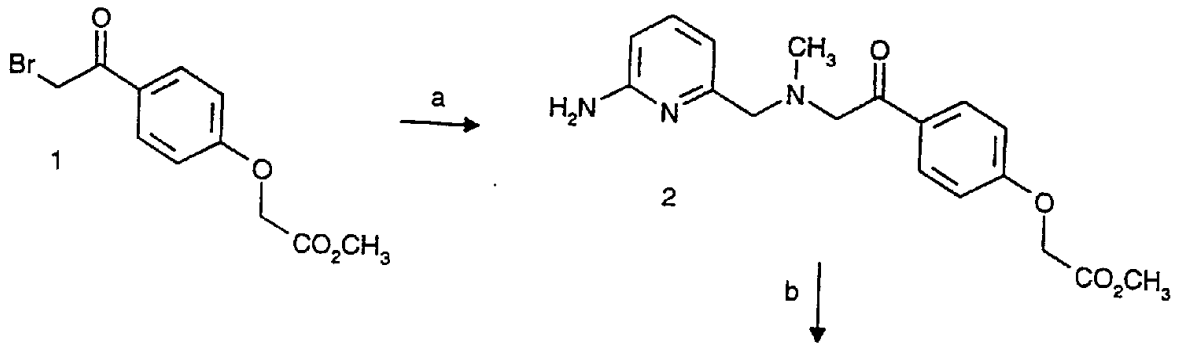


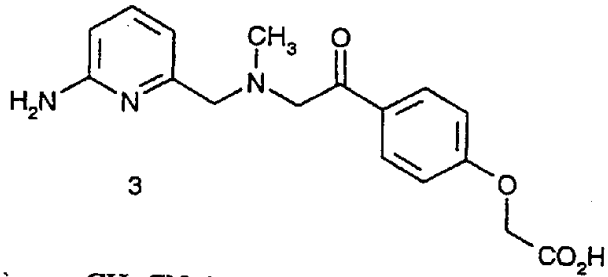
a) 6- 氨基甲基 -2- 吡啶胺 , Ph_2POCl, Et_3N, DMAP, THF; b) NaH, $BrCH_2CO_2CH_3$, DMF; c) KOtBu, CH_3I, DMF; e) LiOH, H_2O, THF.

依照 Linz 等的流程(EP0567968), 但用(6-氨基-2-吡啶基)甲基胺代替 4-氰苯胺以得到 O-5 。

方案 P 描述了可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法(Wayne 等, WO94/22834)。

图式 P



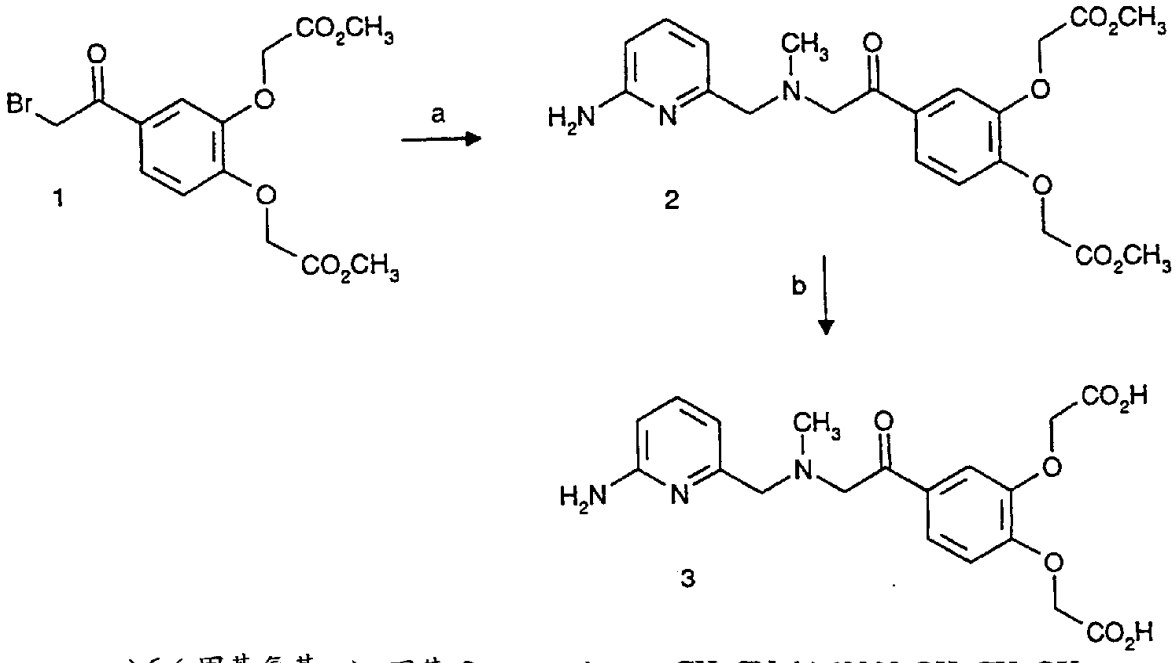


a) 6-(甲基氨基) 甲基-2- 吡啶胺 , CH_3CN; b) 1N NaOH, CH_3OH

依照 Wayne 等于 WO94/22834 的流程(实施例 1-2)，但用 6-(甲基氨基)甲基-2-吡啶胺取代 1-(4-吡啶基)哌嗪以得到 P-3 。

方案 Q 描述了可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法(Wayne 等， WO94/22834)。

图式 Q



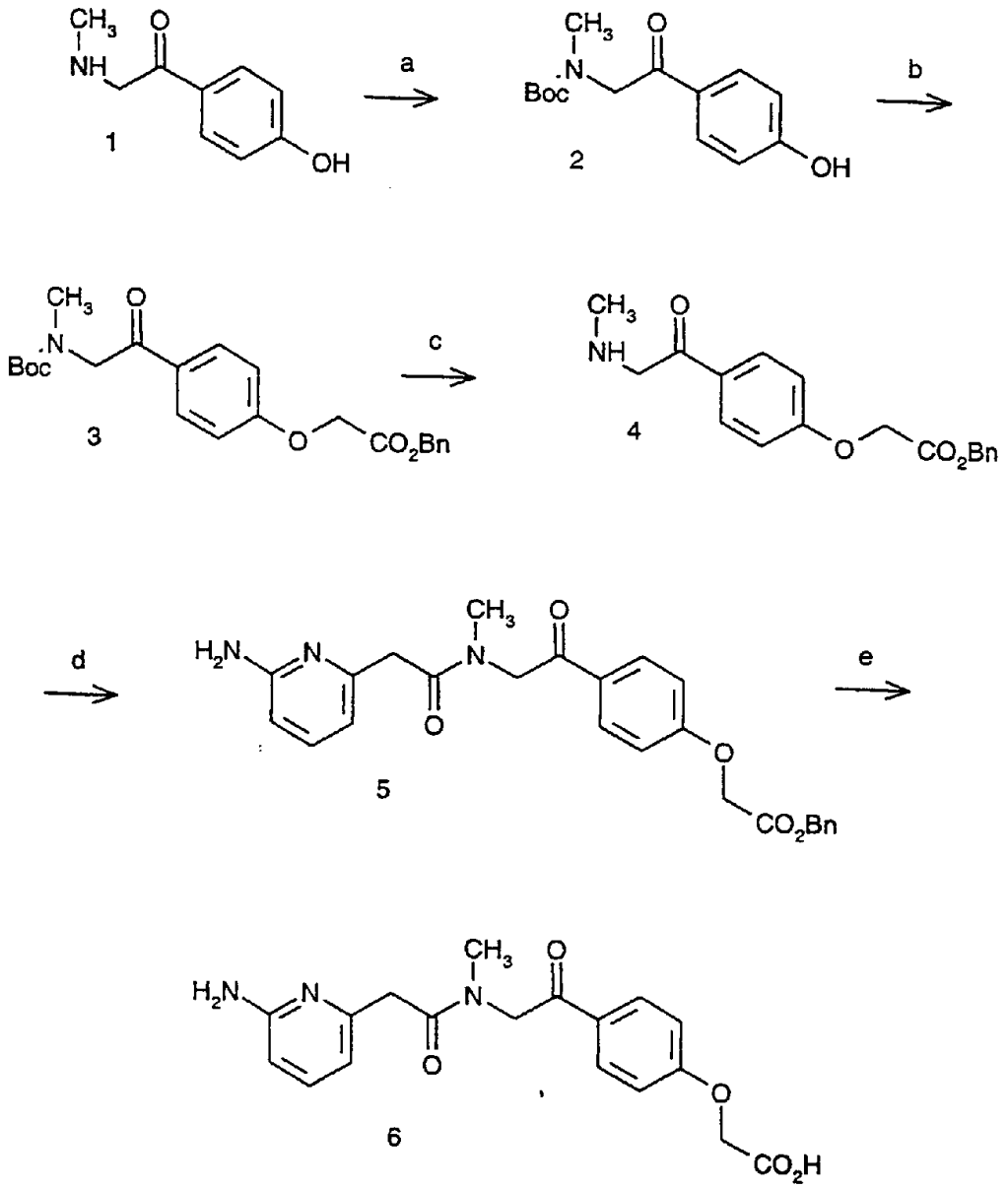
a) 6-(甲基氨基) 甲基-2- 吡啶胺 , CH_3CN; b) 1N NaOH, CH_3OH

依照 Wayne 等于 WO94/22834 的流程(实施例 3-4)，但用 6-(甲基氨基)甲基-2-吡啶胺取代 1-(4-吡啶基)哌嗪以得到 Q-3 。

方案 R 描述了可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法(Alig

等， EP0381033)。

图式 R



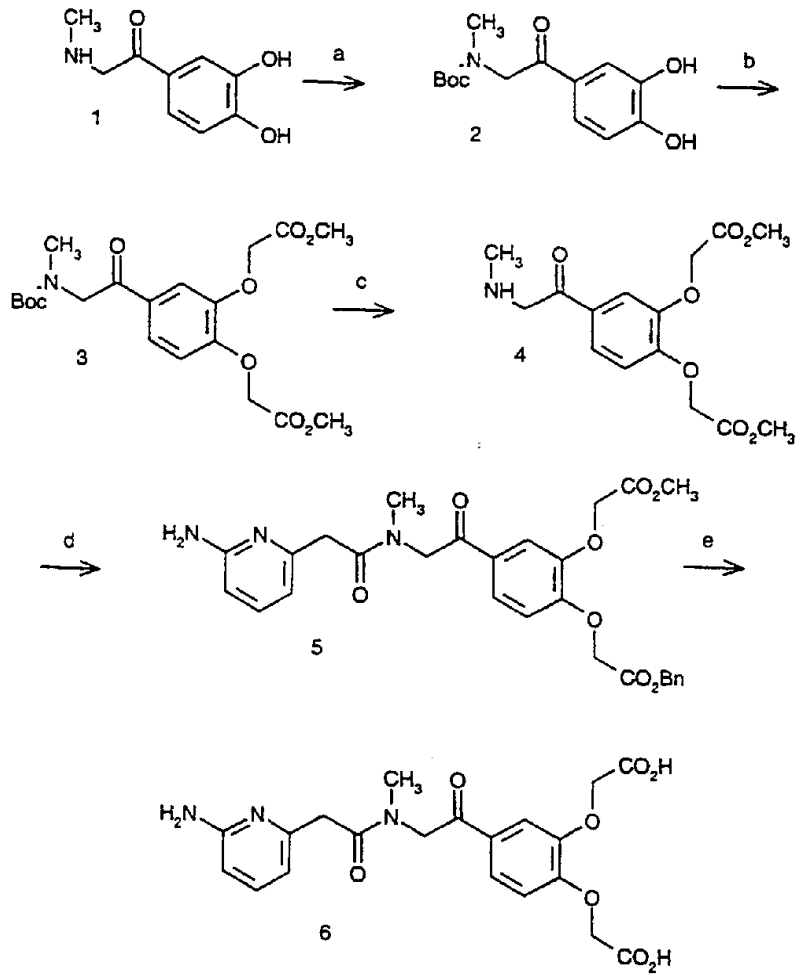
a) $(Boc)_2O$, NaOH, 二噁烷 , H_2O; b) $BrCH_2CO_2Bn$, K_2CO_3, 丙酮 ; c) 4M HCl, 二噁烷; d) (6-氨基 -2- 吡啶基) 乙酸 , EDC, DIEA, DMF; e) 1N NaOH, CH_3OH.

R-1 在二噁烷水溶液中用二碳酸二叔丁酯和氢氧化钠处理得到 R-2， R-2 在丙酮中用溴代乙酸苄酯和碳酸钾将其酚氧烷化而得到 R-3。R-3 上的 Boc 基团用盐酸在二噁烷中除去，所得到的 R-4 在 DMF 中有

EDC 和 DIEA 存在时用(6-氨基-2-吡啶基)乙酸(由(6-氨基-2-吡啶基)乙酸乙酯皂化制备， Awaya 等， Chem.Pharm.Bull.1974,22,1414)将氮酰化而得到R-5。 R-5的苄酯经皂化得到R-6。在适当的溶剂如CH_3OH、EtOH 或 AcOH 中，可选择地将该苄酯用 H_2 和适当的催化剂如 Pd/C 处理而裂解。

方案 S 描述了可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法(Alig 等 EP0381033)

图式 S

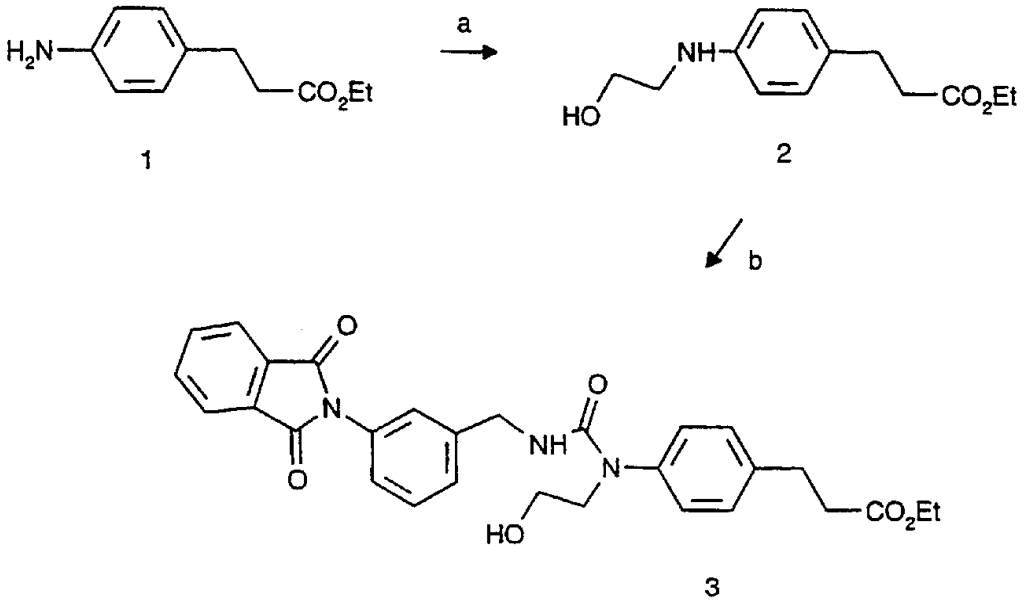


a) $(Boc)_2O$, NaOH, 二噁烷, H_2O; b) $BrCH_2CO_2CH_3$, K_2CO_3, 丙酮 ; c) 4M HCl, 二噁烷 ; d) (6- 氨基 -2- 吡啶基) 乙酸 , EDC, DIEA, DMF; e) 1N NaOH, CH_3OH.

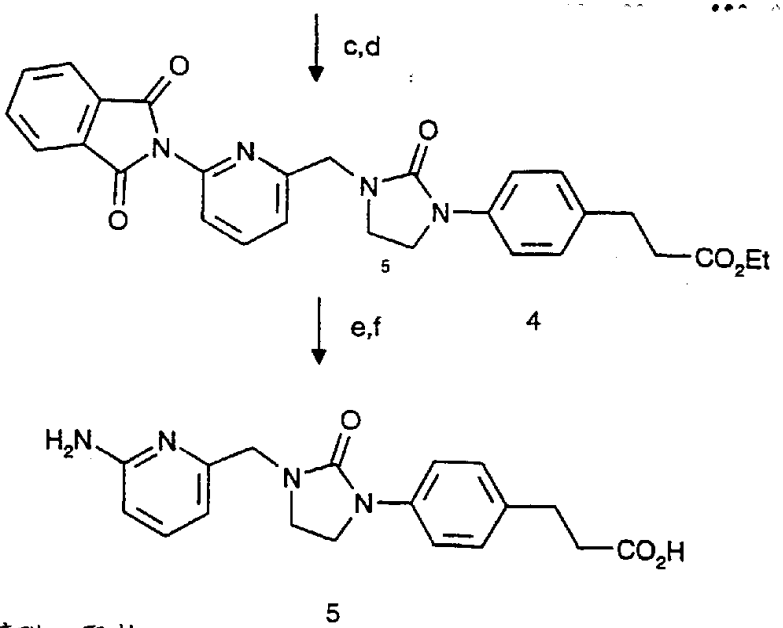
在二噁烷的水溶液中，用二碳酸二叔丁酯和氢氧化钠处理 S-1 得到 S-2，在丙酮中用溴代乙酸甲酯和碳酸钾烷化处理 R-2 上的酚氧得到 S-3。在二噁烷中用盐酸除去 S-3 上的 Boc 基团，在 DMF 中有 EDC 和 DIEA 存在时，所得 S-4 上的氮用(6-氨基-2-吡啶基)乙酸(由(6-氨基-2-吡啶基)乙酸乙酯皂化制备，Awaya 等，Chem.Pharm.Bull.、1974,22,1414 酰化而得到 S-5。R-5 的甲酯在 CH_3OH 中用经 1M NaOH 处理被裂解而得到 S-6。

方案 T 描述了可仿效的纤维蛋白原受体模板的制备方法(Himmelsbach 等，EP0587134)。

图式 T



1　　2　　3

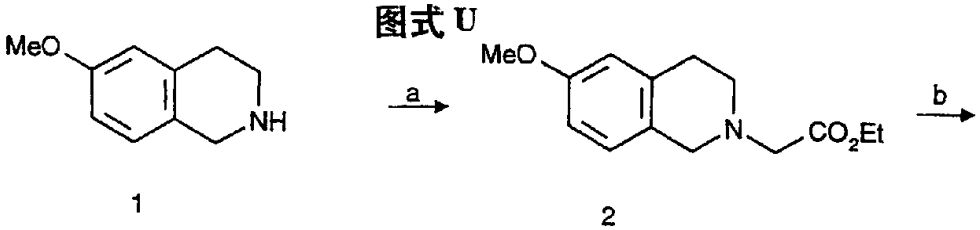


a) 乙醇醛二聚物 , $NaBH_3CN$, H_2O, CH_3CN, pH 6-7; b) (6- 苯二酰亚氨基-2-吡啶基) 甲胺 , $COCl_2$; c) CH_3SO_2Cl, Et_3N, CH_2Cl_2; d) NaI, $KN(TMS)_2$ THF, 丙酮 ，回流；e) $NH_2NH_2 \cdot H_2O$; f) 1 N NaOH, EtOH.

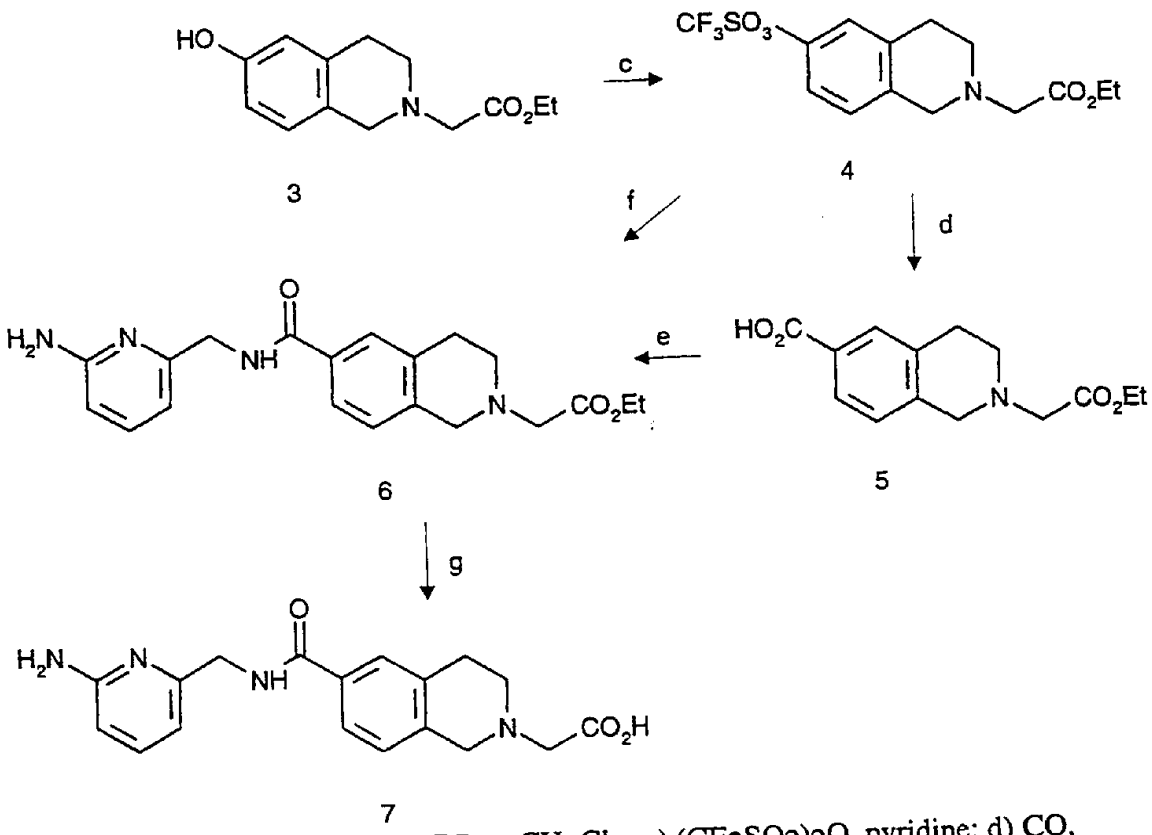
方案 T 提供了制备 2-氧代-咪唑烷化合物(如 T-5)的一种方法，其中用乙醇醛二聚物和氰基硼氢化钠将胺(如 T-1)还原氨化即可得到一种仲胺，如 T-2 。伯胺如(6-苯二酰亚氨基-2-吡啶基)甲胺用光气处理可得到异氰酸酯，它不经分离而与仲羟乙胺反应得到一种羟乙脲如化合物 T-3 。羟基基团转化为一种离去基团如甲磺酸酯或碘化物，然后环合成 2-氧代咪唑烷(T-4)，应用的方法在本领域中是已知的(Himmelsbach 等 EP0587134)，如用三氟磺酰氯和 Et_3N 处理羟乙脲 4，然后用 NaI，再用双(三甲基甲硅烷基)叠氮化钾处理即可，如 Himmelsbach 所述(EP0587134，例 III)。用肼和酯的皂化反应处理 T-4 即得到 T-5 。

方案 U 提供了作为可仿效的纤维蛋白原受体拮抗剂的 1,2,3,4-四氢异喹啉类化合物的制备方法(M.J.fisher 等于 EP0635492 中公开)。

图式 U



1 2



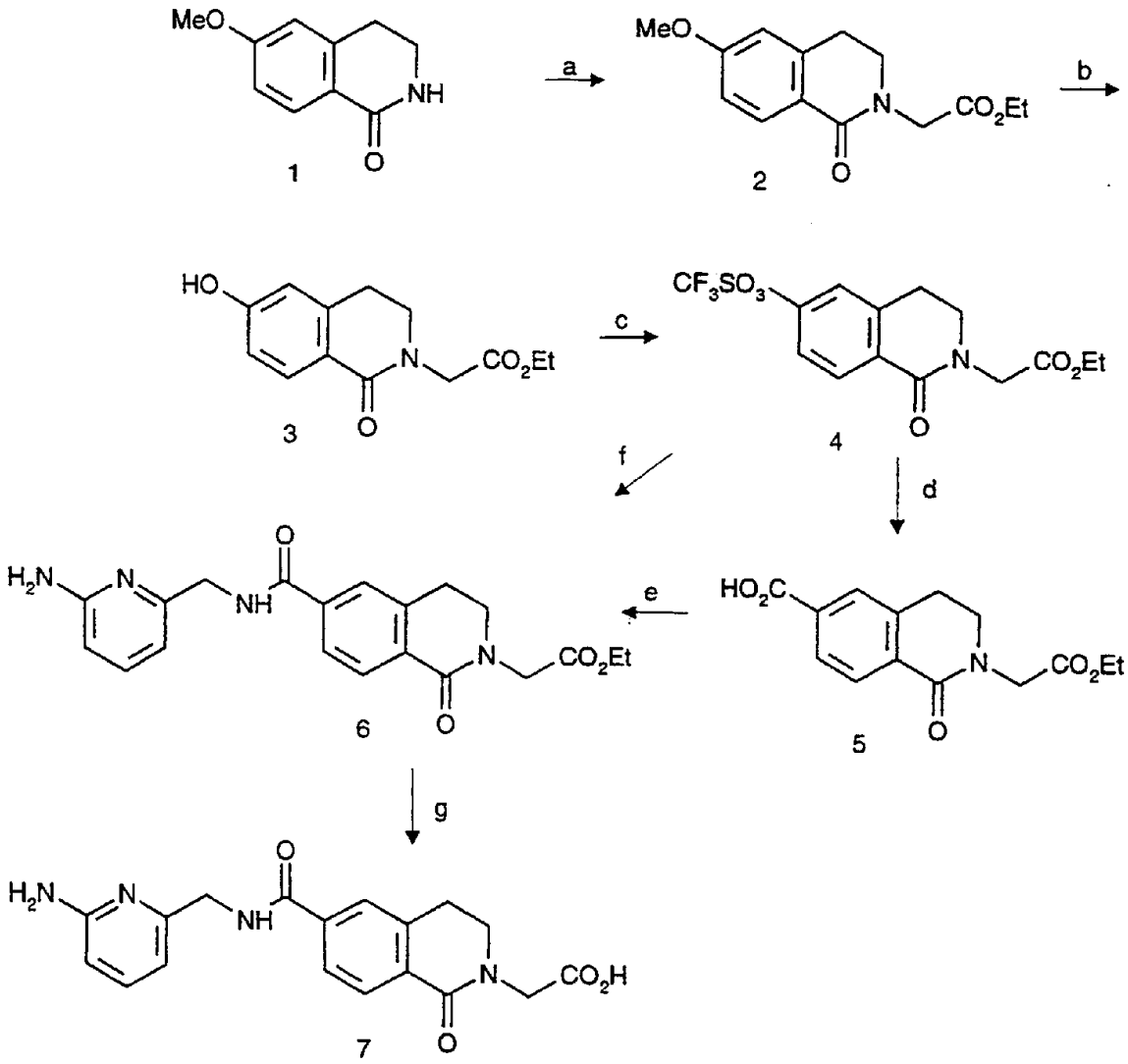
a) $ClCH_2CO_2Et$, Et_3N, DMF; b) BBr_3, CH_2Cl_2; c) $(CF_3SO_2)_2O$, pyridine; d) CO, $Pd(OAc)_2$, PPh_3, DIEA, NMP, NH_4HCO_3, H_2O; e) (6-氨基-2-吡啶基)甲胺, EDC, HOBt, DIEA, DMF; f) (6-氨基-2-吡啶基)甲胺, CO, $Pd(OAc)_2$, PPh_3, DIEA, NMP, NH_4HCO_3, H_2O; g) 1N NaOH, EtOH.

根据 D.J.Shall 和 G.L.Grunewald (J.Med.Chem.1987,30,2208-2216) 所述的方法制备 6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉，如化合物 U-1。在叔胺存在时用卤代乙酸酯处理该异喹啉得到 2-乙酸酯，如化合物 U-2。通过领域中已知的方法，如用 BBr_3 将 6-甲氧基化合物转变为相应的 6-羟基化合物，用三氟磺酸酸酐再将它转变为三氟酸酯。钯-催化的羰基化反应提供了 6-羰基化合物，如化合物 U-5，然后它再与一种胺(如(6-氨基-2-吡啶基)甲胺)缩合，使用标准的酰胺键形成试剂可以得到所需要的酰胺，如化合物 U-6。皂化反应提供了实施例 W 的目标化合物 U-7。

可选择的，三氟酸酯(如化合物 U-4)的钯-催化的羰基化反应可以用(6-氨基-2-吡啶基)甲胺截留，皂化后，以提供实施例 W 的化合物 U-7 。

方案 V 提供了一种可仿效的纤维蛋白原受体拮抗剂的 3,4-二氢异喹啉-1-酮化合物的制备方法(M.J.Fisher 等于 EP0635492 中公开)。

图式 V

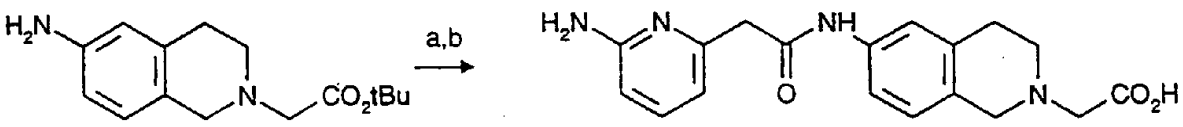


a) 1. LiN(TMS)2, 2. $ClCH_2CO_2Et$, DMF; b) BBr_3, CH_2Cl_2; c) $(CF_3SO_2)_2O$, 吡啶 ; d) CO, $Pd(OAc)_2$, PPh_3, DIEA, NMP, NH_4HCO_3, H_2O; e) N-(2-吡啶基) 乙二胺 , EDC, HOBt, DIEA, DMF; f) (6-氨基 -2-吡啶基) 甲胺 , CO, $Pd(OAc)_2$, PPh_3, DIEA, NMP, NH_4HCO_3, H_2O; g) 1N NaOH, EtOH.

根据 D.J.Sall 和 G.L.Grunewald (J.Med.Chem.1987,30,2208-2216) 所述的方法制备 1-氧代化合物 V-1，用一种碱如 $LiN(TMS)_2$ 和卤代乙酸酯处理 V-1 得到一种 2-乙酸酯，例如化合物 V-2。然后 1-氧代化合物被应用于方案 U 中所展开的一系列相似的反应中，如方案 U 中所示，取代相应的 1-氧代类似物可提供实施例 X 的目标化合物 V-7。与方案 U 相同，可选择的，钯-催化的三氟酸酯(如化合物 V-4)的羰基化反应可以用一种胺(如(6-氨基-2-吡啶基)甲胺)截留，经过皂化，得到实施例 X 的目标化合物酰胺， V-7。

方案 W 提供了作为可仿效的纤维蛋白原受体拮抗剂的 6-酰氨基四氢化萘化合物的制备方法(M.J.Fisher 等于 EP0635492 中公开)。

图式 W



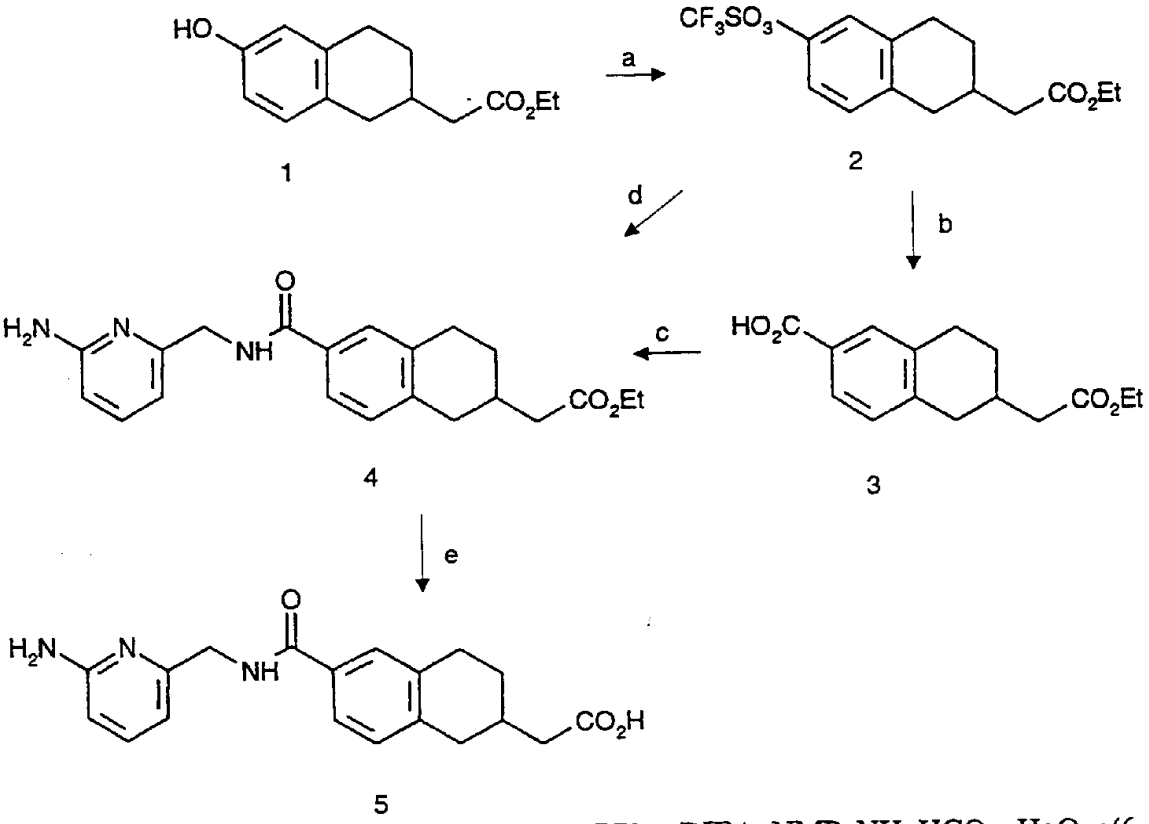
1 2

a)(6-氨基-2-吡啶基)乙酸 , EDC, HOBt, DIEA, DMF; b) TFA, CH_2Cl_2.

根据 M.J.Fisher 等于 EP0635492 所述的方法制备 6-氨基-2-叔-丁氧基羰基-四氢化萘-1-酮(如 W-1)，它与得自(6-氨基-2-吡啶基)乙酸的一种羧酸的活性衍生物缩合，经去酯化，得到酰胺 W-2(实施例 Y 的目标化合物)。

方案 X 提供了作为可仿效的纤维蛋白原受体拮抗剂的 6-氨基酰基四氢化萘化合物的制备方法(M.J.Fisher 等于 EP0635492 中公开)。

图式 X

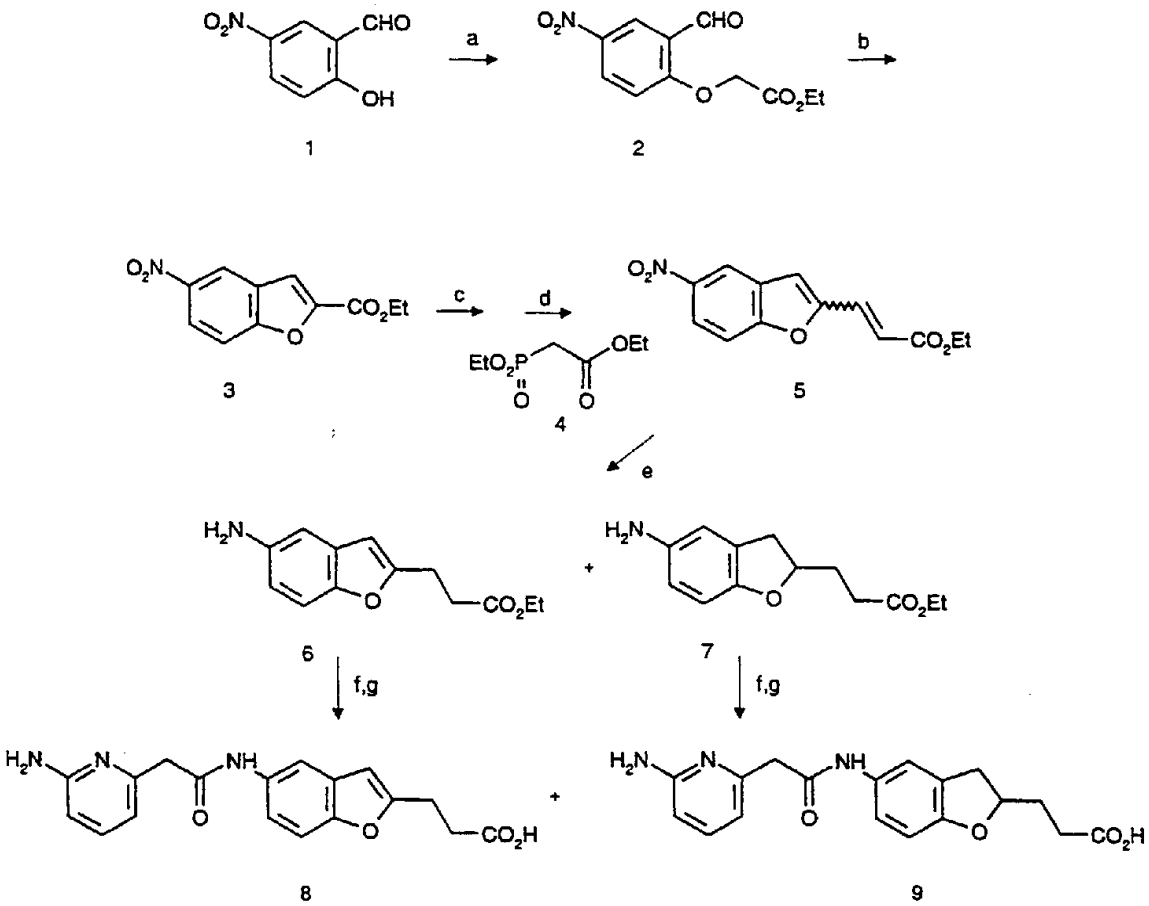


a) $(CF_3SO_2)O$, 吡啶 ; b) CO, $Pd(OAc)_2$, PPh_3, DIEA, NMP, NH_4HCO_3, H_2O; c(6-氨基 -2- 吡啶基) 甲胺 , EDC, HOBt, DIEA, DMF; d) (6- 氨基 -2- 吡啶基) 甲胺 , CO, $Pd(OAc)_2$, PPh_3, DIEA, NMP, NH_4HCO_3, H_2O; e) 1N NaOH, EtOH.

根据 M.J.Fisher 等于 EP0635492 中所述的方法制备乙氧基羰基甲基-6-羟基-四氢化萘-1-酮(如化合物 X-1)， X-1 用三氟酸酐处理得到三氟酸酯如 X-2，将 X-2 应用于钯-催化的羰基化反应中得到一种羧酸如 X-3， X-3 再与一种胺如(6-氨基-2-吡啶基)甲胺缩合，经去酯化，得到一种如实施例 Z 的 6-氨酰基化合物 X-5。可选择的，钯-催化的三氟酸酯(如化合物 X-2)的羰基化反应可以被(6-氨基-2-吡啶基)甲胺截断，经皂化后，得到相应的 6-氨基酰基化合物 X-5。

方案 Y 提供了 5-酰氨基苯并呋喃和 5-酰氨基二氢苯并呋喃化合物(作为可仿效的纤维蛋白原受体拮抗剂)的制备方法(M.L.Denneg 等 EP0655439)。

图式 Y



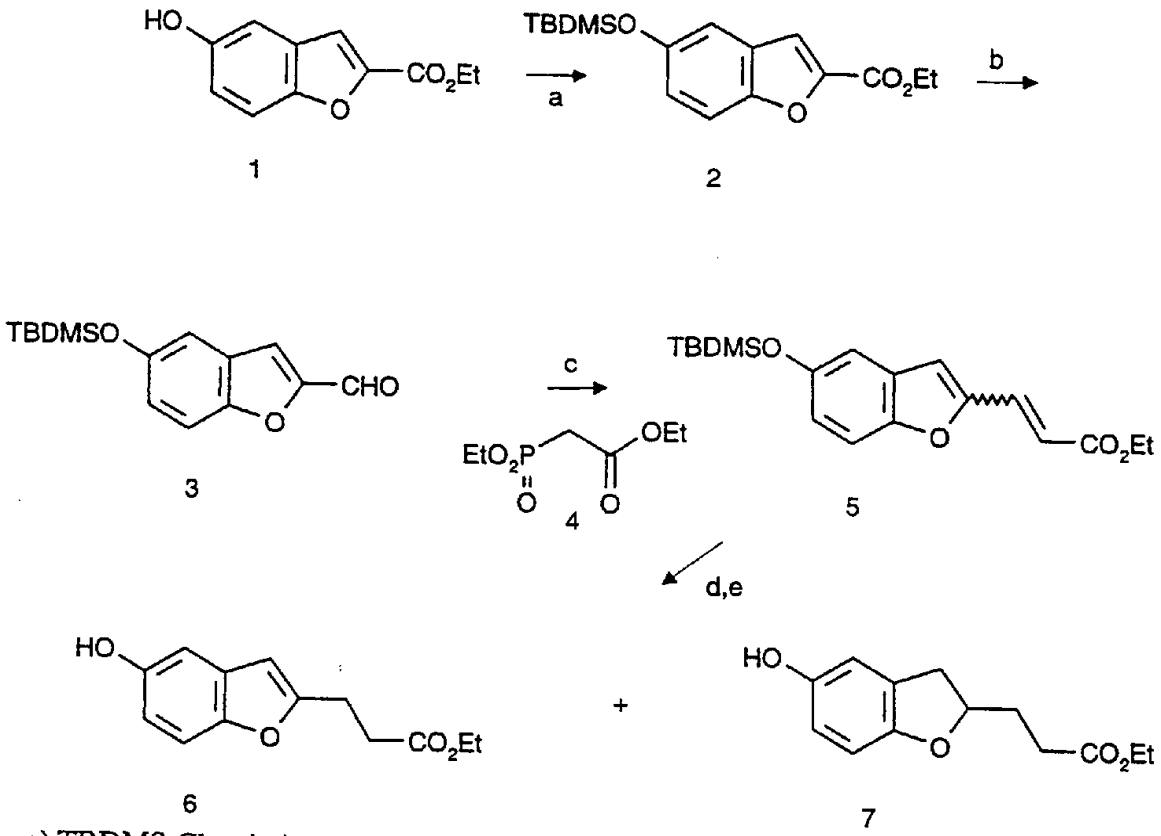
a) $BrCH_2CO_2Et$, K_2CO_3, NaI, THF; b) 1. DBU, EtOH, 2. HCl, EtOH; c) DiBAL, -78°C, THF; d) NaH, THF; e) H_2, 10% Pd/C, EtOH; f) (6-氨基-2-吡啶基)乙酸 , EDC, HOBT, Et_3N, DMF; g) 1N NaOH, CH_3OH.

如前所述， 5-硝基水杨醛(如化合物 Y-1)用卤代乙酸酯处理得到苯氧基乙酸酯，如化合物 Y-2 。用碱如 DBU 处理得到 2-烷氧基羰基呋喃，如化合物 Y-3 。 2-烷氧基羰基基团可以用 DiBAL 还原为醛。Wittig 反应提供了 2-丙烯酸酯如化合物 Y-5， Y-5 被还原为苯并呋喃-2-丙酸酯如化合物 Y-6 和二氢苯并呋喃-2-丙酸酯如化合物 Y-7 。胺 Y-6 与羧酸的活性衍生物如(6-氨基-2-吡啶基)乙酸缩合，经去酯化后，得到酰胺 Y-8(实施例 AA 的目标化合物)。可选择的，胺 Y-7 与羧酸的活性衍生物如(6-氨基-2-吡啶基)乙酸缩合，经去酯化后，得到酰胺 Y-

9。

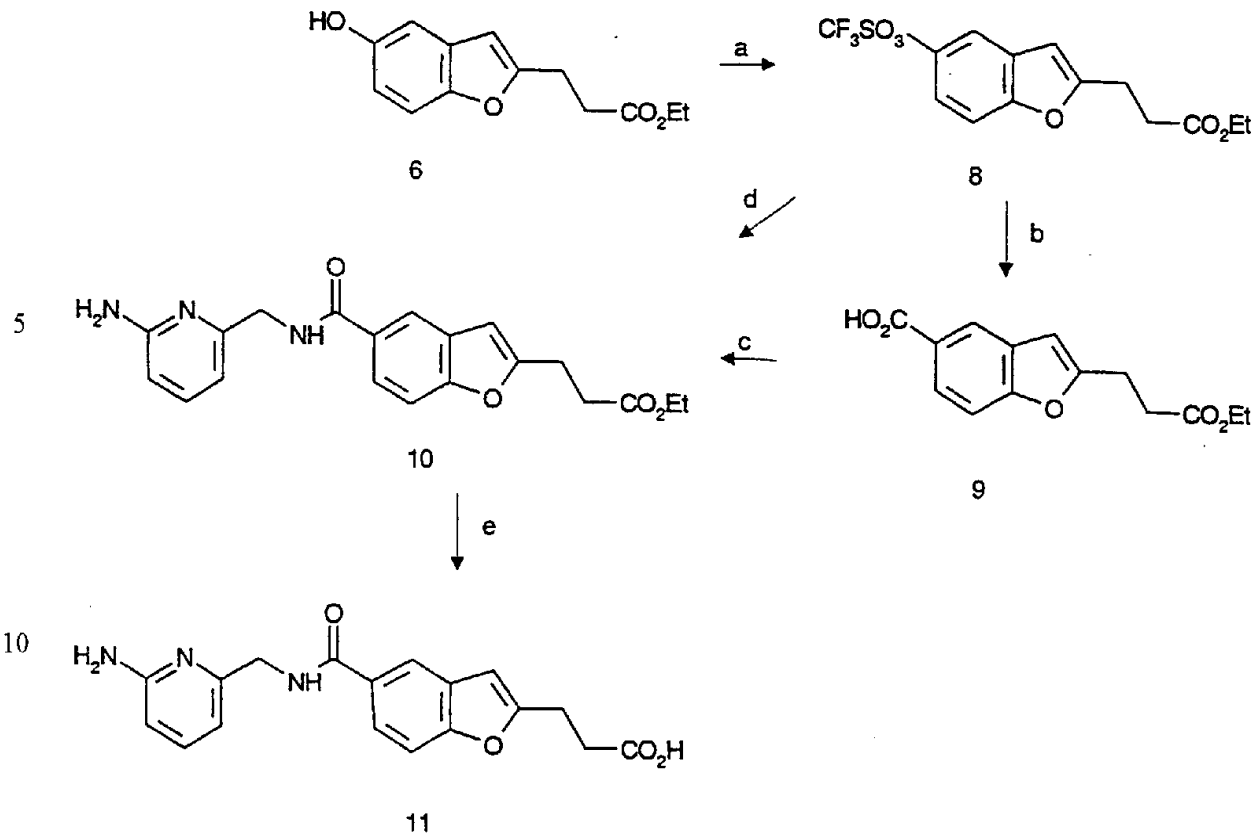
方案 Z-1、 Z-2 和 Z-3 提供了一种 5-氨基酰基苯并呋喃和 5-氨基酰基二氢苯并呋喃化合物(作为可仿效的纤维蛋白原受体拮抗剂)的制备方法(M.L.Denney 等于 EP0655439 中公开)。

图式 Z-1



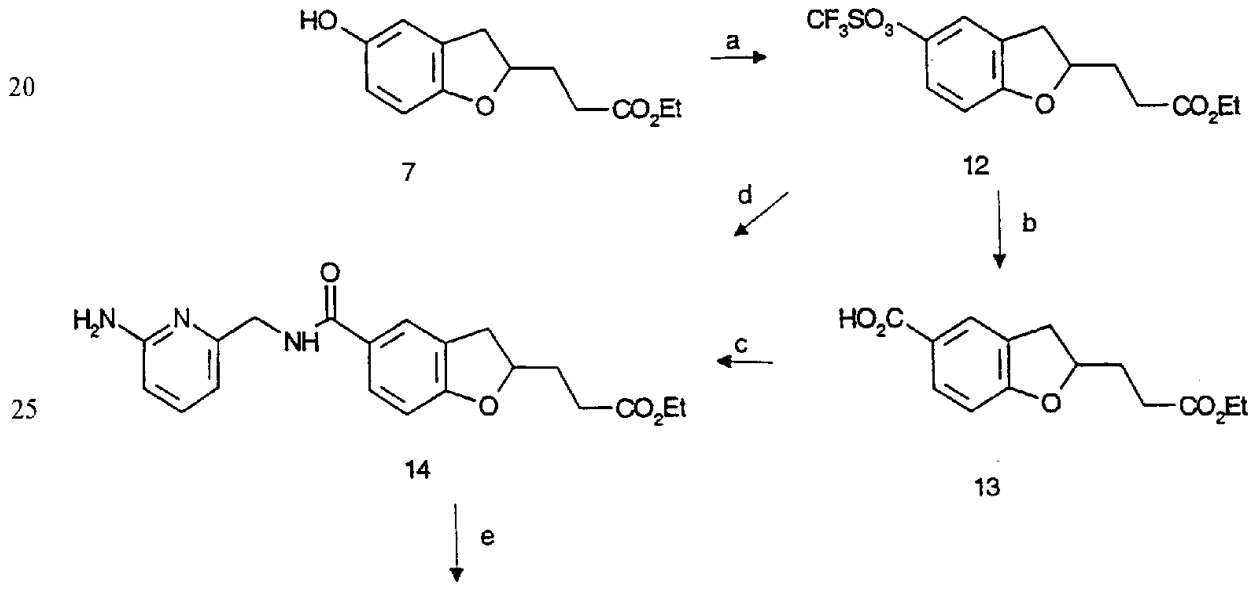
a) TBDMS-Cl, 咪唑 , THF; b)DiBAL, -78°C, THF; c) NaH, THF; d) H_2, 5% Pd/C, EtOH; e) Et_4NF, THF.

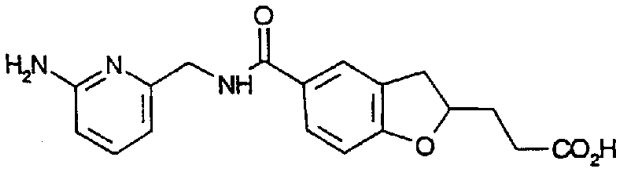
图式 Z-2



a) $(CF_3SO_2)_2O$, 吡啶 ; b) CO, $Pd(OAc)_2$, PPh_3, DIEA, NMP, NH_4HCO_3, H_2O; c) (6-氨基-2-吡啶基)甲胺 , EDC, HOBt, DIEA, DMF; d) (6-氨基-2-吡啶基)甲胺 , CO, $Pd(OAc)_2$, PPh_3, DIEA, NMP, NH_4HCO_3, H_2O e) 1N NaOH, EtOH.

图式 Z-3





15

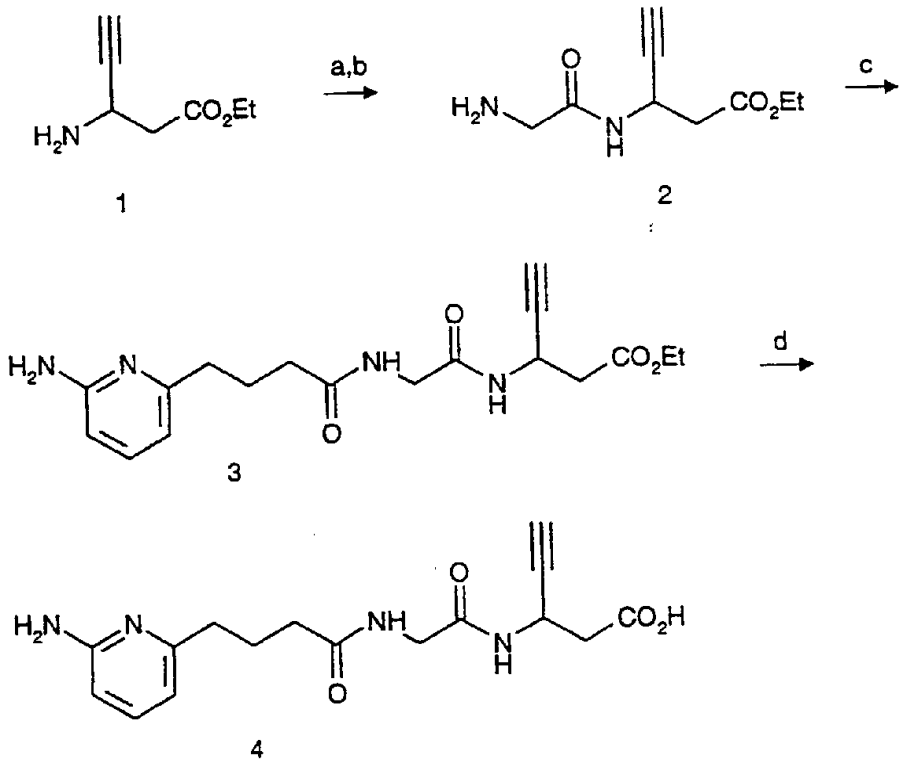
a) $(CF_3SO_2)_2O$, 吡啶 ; b) CO, $Pd(OAc)_2$, PPh_3, DIEA, NMP, NH_4HCO_3, H_2O; c) (6-氨基-2-吡啶基) 甲胺 , EDC, HOBt, DIEA, DMF; d) (6-氨基-2-吡啶基) 甲胺 , CO, $Pd(OAc)_2$, PPh_3, DIEA, NMP, NH_4HCO_3, H_2O; e) 1N NaOH, EtOH.

如前所述，根据 M.J.Denney 等于 EP0655439 的方式制备 5-羟基苯丙呋喃-2-羧酸酯如化合物 Z-1-1，它用 TBDMS-Cl 处理以产生酯的 TBDMS 的衍生物 Z-1-2。该酯被还原为一种醛如 Z-1-3。Wittig 反应得到一种丙烯酸酯，例如化合物 Z-1-5。催化还原反应产生了苯并呋喃-2-乙酸酯和二氢苯并呋喃-2-乙酸酯。通过本领域中已知的方法，每一种酯的甲硅烷基醚基团的裂解可以得到苯并呋喃-2-乙酸酯如化合物 Z-1-6 和二氢苯并呋喃-2-乙酸酯如化合物 Z-1-7。

如方案 Z-2 和 Z-3 所示，通过钯-催化的羰基化反应，每一种酚都可以转化为一种羧酸，如化合物 Z-2-9 或 Z-3-13，然后它们与一种胺如(6-氨基-2-吡啶基)甲胺缩合，经去酯化后，可以得到实施例 CC(Z-2-11)或 DD(Z-3-15)的目标化合物酰胺。可选择的，钯-催化的三氟酸酯如化合物 Z-2-8 或 Z-3-12 的羰基化反应可以被(6-氨基-2-吡啶基)甲胺截留，经去酯化后，得到相应的 6-氨基酰基化合物，实施例 CC(Z-2-11)或 DD(Z-3-15)。

方案 AA 描述了制备另外的纤维蛋白原受体模板的方法。

图式 AA



a) Boc-Gly, EDC, HOBT, DIEA, CH_3CN; b) TFA, CH_2Cl_2; c) 4-(6-氨基 -2-吡啶基） 丁酸 , EDC, HOBT, DIEA, DMF; d) 1N LiOH, THF, CH_3CN.

在标准的肽键形成条件下， AA-2 中间体的制备始于已知的 3-氨基-4-戊炔酸乙酯 (WO93/07867)与可得自商业的叔-丁氧 基羰基甘氨酸(Boc-Gly)的偶合反应。在已知能够有效除去 Boc 保护基团的酸性条件下，上述反应的产物被去保护从而得到 AA-2 。在标准的肽偶合条件下， AA-2 和 4-(6-氨基-2-吡啶基)丁酸两个中间体进行偶合产生

AA-3，在 THF 和 CH_3CN 的水溶液中，AA-3 用氢氧化锂水解得到 AA-4。

在适当的溶剂中以标准的方式，由母体化合物和一种过量的酸制备该化合物的酸加成盐，上述酸例如氢氯酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟醋酸、马来酸、琥珀酸或甲磺酸。该化合物的某些部分形成内盐或可接受的两性离子。通过用含有适当阳离子的过量的碱性试剂(如氢氧化物、碳酸盐或醇盐)或用适当的有机胺处理母体化合物来制备阳离子的盐。阳离子如 Li^+、Na^+、K^+、Ca^{++}、Mg^{++}、或 NH_4^+是药学上可接受盐中存在的阳离子的特别的例子。

本发明也提供一种药学组合物，它包括式(I)化合物和药学上可接受的载体。相应的，式(I)化合物可用于一种药物的生产。如前所述制备的式(I)化合物的药学上的组合物可以配成溶液或冻干粉而用于胃肠外给药。粉末在使用前应加上适当的稀释剂或其它药学上可接受的载体进行重新组合。液体组方可以是一种缓冲的、等渗的水溶液。适当缓冲液的例子包括正常等渗盐溶液、标准的 5%葡萄糖水溶液，或缓冲乙酸钠或醋酸铵溶液。这种组方特别适合于胃肠外给药，也可以用于口服给药或装入计量的剂量吸入器或雾化器中吸入法给药。它可以根据需要而加入辅料如聚乙烯吡咯烷酮、明胶、羟基纤维素、阿拉伯胶、聚乙二醇、甘露醇、氯化钠或柠檬酸钠。

可选择的，这些化合物可以装入胶囊、压成片剂或制成乳剂或糖浆剂用于口服给药。可加入药学上可接受的固体或液体载体以增加或稳定该组合物或使组合物容易制备。固体载体包括淀粉、乳糖、硫酸钙二水合物、白陶土、硬脂酸镁或硬脂酸、滑石粉、果胶、阿拉伯胶、琼脂或明胶。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐水或水。载体也包括缓释成份如单硬脂酸甘油酯或双硬脂酸甘油酯，单独使用或加上蜡。固体载体的量是变化的，但优选在每个剂量单位约 20mg 到约 1g 之间。根据药剂学上传统工艺来制备，对于片剂，如果需要时，包括研磨、混合、制粒和压片；或者对于硬胶囊剂包括研磨、混合或

填充、当使用液体载体时，制备的形式为糖浆剂、酏剂、乳剂或水溶液性或非水溶液性的混悬液。这样一种液体形式可以直接口服给药或填装进软明胶胶囊。

对于直肠给药，本发明的化合物也可以与辅料如可可油、甘油、明胶或聚乙二醇结合，塑制成栓剂。

此处所述的化合物是玻连蛋白受体拮抗剂，可用于治疗其病理学归因于配体或细胞与玻连蛋白受体相互作用的疾病。例如，这些化合物用于治疗其中骨基质丢失产生病理的疾病。所以，这些化合物可用于治疗骨质疏松、甲状旁腺机能亢进、Paget's 疾病、恶性高钙血症、骨转移而产生的溶骨损害、由于固定术或性激素缺乏而导致的骨丢失。本发明的化合物相信也有以下用途：抗肿瘤剂、抗血管生成剂、抗炎剂及抗转移剂，所以可用于动脉粥样硬化症和再狭窄的治疗。

肽类可以口服或注射给病人用药，在这种情况下，药物的浓度应足够于抑制骨的重吸收或其它的同样适应症。含有此肽的药学组合物给药的口服剂量为大约 0.1 到大约 50mg/kg 之间，应与病人病情一致。优选口服剂量为大约 0.5 到大约 20mg/kg。对于急性治疗，应优选胃肠道外给药。在 5 % 葡萄糖水或生理盐水或适当赋形剂的相似组方中的所述肽的静脉输液是最有效的，尽管肌肉内集合药团(bolus)注射也是有用的。典型的，注射剂量为大约 0.01 到大约 100mg/kg；优选在 0.1 到 20mg/kg 之间。化合物每天给药一到四次，以达到日总剂量大约 0.4 到大约 400mg/kg/天的水平。通过比较试剂的血液水平与产生治疗效果所需的浓度，本领域的技术人员可以较易确定化合物给药的精确水平和方法。

化合物可以通过几个生物学检验中的一个实验以确定要求达到预定药理作用的化合物浓度。

玻连蛋白结合抑制试验

固相[^{3}H]-SK&F-107260 与$\alpha_v\beta_3$之结合：用含有 1mM$CaCl_2$、1mM $MnCl_2$、1mM $MgCl_2$（缓冲液 A）和 0.05% NaN_3 的缓冲液 T 稀释在

缓冲液 T（含有 2mM $CaCl_2$ 和 1 % 辛基葡萄糖苷）中的人胎盘或人血小板$\alpha_v\beta_3$(0.1-0.3mg/ml)，然后以每孔 0.1ml 立即加到 96 孔 ELISA 平板(Corning, New York, NY)中，每孔加入 0.1-0.2μg 的$\alpha_v\beta_3$。该平板于 4 ℃过夜孵育。实验时，用缓冲液 A 洗涤孔眼一次，用在同样缓冲液中的 3.5 % 牛血清白蛋白 0.1ml 在室温下孵育 1 小时。孵育后的孔内容物被完全抽出，用 0.2ml 缓冲液 A 洗涤两次。

化合物溶于 100 % DMSO 得到 2mM 的储备液，将其用结合缓冲液(15mM Tris-HCl(pH 7.4),100mM NaCl, 1mM $CaCl_2$, 1mM $MnCl_2$,1mM $MgCl_2$)稀释使最后化合物的浓度为 100μM。该溶液然后稀释至所需要的化合物最终浓度。未标记的拮抗剂的各种浓度(0.001-100μM)分别以每浓度三份加入孔眼中，然后加入 5.0nM 的[^{3}H]-SK&F-107260(65-86Ci/mmol)。

平板在室温下培养 1 小时。培养后孔内培养物被完全抽出，以孔到孔的方式用 0.2ml 冰冷的缓冲液 A 洗涤一次。用 0.1ml 的 1 % SDS 溶解受体，加入 3ml Ready Safe 到 Beckman LS Liquid Scintillation Counter 中，以 40 % 的效率通过液体闪烁计数计算结合的[^{3}H]-SK&F-107260。在 2μM SK&F-107260 存在时测定[^{3}H]-SK&F-107260 的非特殊结合，应一致性的少于总放射性配体输入的 1 %。通过由 LUNDON - 2 程序所改进的非线性、最小二乘图解法程序测定 IC_{50}（抑制[^{3}H]-SK&F-107260 50 % 结合的拮抗剂的浓度）。根据下列方程计算 K_i（拮抗剂的解离常数）：$K_i=IC_{50}/(1+L/K_d)$，其中 L 和 K_d 分别是[^{3}H]-SK&F-107260 的浓度和解离常数。在浓度范围大约为 0.01 到 25 微摩尔时，本发明的化合物可以抑制玻连蛋白与 SK&F-107260 的结合。优选化合物抑制玻连蛋白结合的浓度小于 1 微摩尔。

以本领域中的检验标准也可以对本发明的化合物进行体内和体外骨重吸收的实验，用于评价骨形成的抑制，例如公开于 EP 528587 的凹痕形成检验，也可以用卵巢切除术的大鼠模型和用人的破骨细胞代替大鼠的破骨细胞完成实验(Wronski 等发表于 Cell and Materials

1991, sup. 1, 69-74)。

甲状旁腺切除术大鼠模型

每一实验组包括 5 - 6 只雄性 Sprague-Dawley 大鼠。使用前 7 天将这些大鼠进行甲状旁腺切除（由卖主进行， Taconic Farms ）。使用前 24 小时，尾静脉穿刺取血并置于肝素抗凝试管中后立即测定全部血中循环的离子钙的浓度。选择包括那些离子钙水平(Ciba-Corning model 634 钙 pH 分析仪测定)是 ^{2}1.2mM/E 的大鼠。然后大鼠的饮食为不含钙的食物和去离子水。实验开始时，大鼠的体重为大约 100g。测定基础钙水平，然后大鼠以单次静脉(尾静脉)集合药团注射的方式给以对照载体(盐水)或化合物(溶解于盐水中)，然后立即单次皮下注射人甲状旁腺激素 1 - 34 肽(hPTH1-34，剂量为 0.2mg/kg 在盐水中/0.1%牛血清白蛋白， Bachem, Ca ）或 PTH 载体。化合物/PTH 给药后 2 小时测定血钙对 PTH 的响应（和化合物对这种响应的任何效果）。

大鼠尺骨漂移模型

实验开始时，每一实验组包括 8 - 10 只雄性的体重大约为 30 - 40g 的 Sprague-Dawley 或 Wistar 大鼠。被试验的试剂以适当的途径给药 7 天，日剂量单次或多次给药。第一次剂量给药之前，给予大鼠单次剂量的荧光标记物（四环素 25mg/kg，或钙黄绿素 10mg/kg ），用以标记在当时的时间点骨形成表面的位置。化合物给药完成后，杀死大鼠和在肘处切掉两前肢，在踝关节处切掉后肢，剥除皮肤。冷冻样品且将其垂直安放于切片机卡盘上。在低温保持器中将尺骨中间部位的交叉部分切片。在皮质骨的中 - 背部位以形态测定法测定骨重吸收的比率。测定方法如下：骨膜表面骨被重吸收的量等于骨膜表面向荧光标记处移动的距离，标记处与第 0 天内膜骨形成表面相合并。通过

从第 0 天的宽度减去第 7 天骨内膜表面和标记处之间骨的宽度计算该距离；将结果除以 7 即为每天以微米计的重吸收比率。

人体破骨细胞重吸收检验（“PIT 检验”）

• 从液氮储存器中取出破骨细胞瘤诱导的细胞悬浮液的可分量，迅速升温至 37 ℃，在 PRMI-1640 介质中离心洗涤一次(1000rpm, 5min, 4 ℃)。

• 抽干介质，用鼠的抗-HLA-DR 抗体代替，该抗体用 RPMI-1640 以 1:3 稀释。在冰上孵育 30 分钟，且不时搅拌细胞混悬液。

• 细胞用冷的 RPMI-1640 通过离心(1000rpm, 5min, 4 ℃)洗涤两次，细胞被转移至已消毒的 15ml 离心管中。在改良的 Neubauer 计数室中数出单核细胞的数量。

• 从储存瓶中取出以羊的抗－鼠 IgG 包被的足够的磁珠(5/单核细胞)，置入 5ml 新鲜介质中(洗去有毒的叠氮化物防腐剂)。将磁珠固定在磁铁上以除去介质，再用新鲜介质替换。

• 磁珠与细胞混合，混悬液于冰上孵育 30 分钟，不断搅拌混悬液。

• 包被磁珠的细胞被固定在磁铁上，剩余的细胞（破骨细胞丰富部分）被倒入已消毒的 50ml 离心管中。

•将新鲜介质加入包被磁珠的细胞中以使被吸附的破骨细胞脱离。该洗涤过程重复 10 次。包被珠子的细胞被弃掉。

• 使用一大孔的一次性的塑料 Pasteur 来放置装有样品的室箱，在计数室中对破骨细胞计数。

• 通过离心使细胞成小丸，在 EMEM 介质中将破骨细胞浓度调节为 1.5×14^4/ml，用 10 % 胎牛血清和 1.7g/l 的碳酸氢钠补充。

• 细胞混悬液(每次处理)的每份量 3ml 被倒入 15ml 离心管中。通过离心将细胞成小丸。

• 经适当处理的 3ml 加到每一管中(在 EMEM 介质中稀释至

50μM)。也包括适当的载体对照、阳性对照(87 MEM1 介质中稀释至100μg/ml)和一种异型对照(IgG2a 稀释至 100μg/ml)。 37 ℃孵育 30 分钟。

• 细胞的每分量 0.5ml 接种到无菌的 48 - 孔平板的无菌牙质薄片上，在 37 ℃孵育 2 小时。每次处理都筛选为一式四份。

• 经六次更换的温 PBS(在六孔平板中 10ml/孔)洗涤薄片，然后置于新的处理或对照。 37 ℃孵育 48 小时。

抗酒石酸盐的酸性磷酸酯酶(TRAP)方法（破骨细胞谱系的细胞选择性着色剂）。

• 在磷酸盐缓冲盐水中洗涤薄片，在 2 % 的 gluteraldehyde(戊二醛)(在 0.2M 的二甲基肿酸钠中)中固定 5 分钟。

• 水中洗涤它们，在 37 ℃时于 TRAP 缓冲液中孵育 5 分钟。

• 冷水中洗涤后，将其于 4 ℃在冷乙酸盐缓冲液/坚牢红 garnet 中孵育 5 分钟。

• 过量的缓冲液被抽干，薄片经水洗涤后空气干燥。

• 用亮区显微镜计数 TRAP 阳性破骨细胞，然后用超声处理从牙质表面除去破骨细胞。

• 用 Nikon/Lasertec ILM21W 同焦点显微镜测定凹痕体积。

RGD - 介导的 GPIIb-IIIa 结合的抑制

GPIIb-IIIa 的纯化

在 3 % 的辛基葡萄糖苷、 20mM Tris-HCl, pH 7.4 ， 140mM NaCl, 2mM $CaCl_2$ 中，在 4 ℃时轻轻搅拌 2 小时，将 10 单位的过时的已洗涤的人血小板（得自 Red Cross ）溶解。溶解产物以 100000g 离心 1 小时。所得上清液被加到 5ml 的经 20mM Tris-HCl, pH 7.4 140mM NaCl, 2mM $CaCl_2$， 1 %辛基葡萄糖苷(缓冲液 A)预平衡的 lentil 植物凝血素琼脂凝胶 4B 柱（ E.Y.Labs ）。 2 小时孵育后，用 50ml 冷缓冲液 A 洗涤柱子，

用含有 10 % 葡萄糖的缓冲液 A 洗脱植物保留的凝血素 GPIIb-IIIa。所有过程都在 4 ℃进行。根据 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳所示，所得到的 GPIIb-IIIa 纯度>95 %。

脂质体中 GPIIb-IIIa 的结合

在氮气流下，将磷酯酰丝氨酸(70 %)和卵磷脂(30 %)(Avanti Polar Lipids)的混合物干燥在玻璃管管壁上。将纯化的 GPIIb-IIIa 稀释到最终浓度为 0.5mg/ml，且以蛋白：磷脂的比例为 1:3(w:w)与磷脂混合。混合物重新混悬，且在超声溶中超声处理 5 分钟。使用 12000 - 14000 分子量的截断透析管，将混合物对 1000 倍过量的 50mM Tris-HCl, pH 7.4， 100mM NaCl, 2mM $CaCl_2$(更换 2 次)透析过夜。含有 GPIIb-IIIa 的脂质体以 12000g 离心 15 分钟，且再混悬于透析缓冲液中，最终蛋白质的浓度为大约 1mg/ml。脂质体贮存于-70 ℃直至需要时。

与 GPIIb-IIIa 的竞争结合

使用[^{3}H]-SK&F-107260 作为 RGD-类型的配体，以间接竞争结合的方法检测与纤维蛋白原受体(GPIIb-IIIa)的结合。使用 0.22μm 的亲水性微孔膜，在 96 孔过滤平板装置(Millipore Corporation, Bedford, MA)中完成结合检测。孔眼在室温下用 0.2ml 的 10μg/ml 聚赖氨酸(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)预包被 1 小时以阻断非特异性的结合。未标记的苯并二氮杂䓬的各种浓度一式四份加到孔眼中。[^{3}H]-SK&F-107260 以最终浓度 4.5nm 加到每一孔中，然后加入 1μg 的含有 GPIIb-IIIa 的纯化的血小板脂质体。混合物在室温下孵育 1 小时。通过使用 Mullipore 过滤多支管过滤，将 GPIIb-IIIa-结合的[^{3}H]-SK&F-107260 与未结合的分离，然后用冰冷的缓冲液洗涤（ 2 次，每次 0,2ml ）。在 1.5ml Ready Solve (Beckman Instruments, Fullerton, CA 于 Beckman 液体闪烁计数器(Model LS 6800)中以 40 % 的效率计数仍然保留于滤器上的结合的放射活性。在 2μm 未标记的 SK&F-107260 中

测定非特异性结合，应保持一致的小于加到样品中总放射性的 0.14 %。所有的数据点都是四份测定值的平均值。

通过非线性最小二乘图解法程序分析竞争性结合的数据。该方法可以提供拮抗剂的 IG_{50}（在平衡时抑制[^{3}H]-SK&F-107260 特异性结合 50 % 时的拮抗剂的浓度）。IG_{50} 与拮抗剂的平衡解离常数(K_i)有关，根据 Cheng 和 Prusoff 方程：$K_i=IC_{50}/(1+L/K_d)$，其中 L 是用于竞争性结合检验的[^{3}H]-SK&F-107260 的浓度(4.5nM), K_d 是[^{3}H]-SK&F-107260 的解离常数(Scatchard 分析测定为 4.5nM)。

优选本发明的化合物对玻连蛋白受体的亲和力与对纤维蛋白原受体的亲和力之比大于 4:1。更优选化合物的活性比例大于 10:1。

血管平滑肌细胞迁移检测

对本发明化合物抑制动脉或静脉平滑肌组织织的迁移和增生能力进行实验，以检测它们预防动脉再狭窄的能力，这种再狭窄典型地发生于血管成形术后。

使用大鼠和人的主动脉平滑肌细胞。在 Transwell 细胞培养室中通过使用一种有 8um 孔的聚碳酸酯膜(Costar)来监测细胞迁移。滤器较低的表面用玻连蛋白包被。细胞以 2.5-5.0x10^6 个细胞/ml 的浓度悬浮于补充有 0.2%牛血清白蛋白的 DMEM 中，且在 20°C 时先用各种浓度的实验化合物预处理 20 分钟。单独的溶剂用做对照。0.2ml 细胞悬浮液被置于培养室上层，下层含有以 0.2%牛血清白蛋白补充的 0.6mlDMEM。培养于 37°C 在 95%空气/5%CO_2 组成的气体中进行 24hr。

培养后，轻轻刮去滤器上表面的未迁移细胞。然后将滤器固定于甲醇中，用 10%Giemsa 着色剂染色。可通过 a)数出已迁移到滤器下表面的细胞数或通过 b)用 10%乙酸提取出已染色的细胞，然后于 600um 测定吸收度两种方法测定迁移。

实施例

可分别用 Bruker AM250 或 BrukerAC400 光谱仪于 250 或 400MHZ 记录核磁共振谱。 $CDCl_3$ 是氘氯仿， DMSO-d_6 为六氘二甲基亚砜， CD_3OD 为四氘甲醇。以从内标四甲基硅烷向低场偏移百万分之几(δ)记录化学位移。 NMR 数据的缩写如下： S=单、 d=双倍、 t=三倍、 q=四倍、 m=多倍、 dd=双倍的双倍、 dt=三倍的双倍， app=明显的、 br=宽。 J 代表于 Hertz 测定的 NMR 偶联常数。红外(IR)光谱是以发射方式被记录于 Perkin-Elmer 683 红外光谱仪上。以反波数(cm^{-1})记录红外带的位置。用快速原子轰击(FAB)或电子喷雾(ES)离子化技术，于 VG70FE， PE Syx API III 或 VG ZAB HF 仪器上记录质谱。使用 Perkin-Elmer 240C 元素分析仪可获得元素分析。于 Thamas-Hoover 熔点仪测定熔点且被修正。以摄氏度来记录所有的温度。

Analtech Silica Gel GF 和 E.Merck.Silica Gel 60 F-254 薄层板被用于薄层色谱法。闪光和重力色谱法于 E.Merck Kieselgel 60 (230-400 目)硅胶上进行。分析和制备 HPLC 于 Rainin 或 Beckman 色谱仪上进行。 ODS 指一种十八烷甲硅烷基衍生的硅胶色谱固定相。 5μApex-ODS 指具有标定粒子大小为 5μ 的十八烷基甲硅烷基衍生的硅胶色谱固定相，它是由 Jones Chromatogrophy Littleton, Colorado 生产的。 YMC ODS-AQ®是一种由 YMC Co.Ltd,Kyoto.,Japan 注册的商标，也是一种 ODS 色谱固定相。 PRP-1®是一种聚合体(苯乙烯-二乙烯基苯)色谱固定相。 Celite®是由酸洗的硅藻土组成的助滤剂，是 Manville Corp., Denver, Colorado 的注册商标。

根据Bondinell等的方法(WO93/00095)制备(±)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸甲酯和(±)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-3-氧代-4-苯基乙基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酯甲酯。根据 Bondinell 等的方法(WO95/18619)制备 3-(溴代甲基)-4-氟苯甲酸叔-丁酯和(S)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸甲酯。

中间体化合物的制备

制备 A

3-[3,4-二氢-8-羧基-1-甲基-2,5-二氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬]-4-丙酸苄酯的制备

a) 4-碘-2-氨基苯甲酸

根据 Sasson 等(J.Org.Chem.1986,51,2880-83)，将 4-碘-2-硝基甲苯氧化获得 4-碘-2-硝基苯甲酸，然后用铁和乙酸将硝基基团还原即可得到标题化合物。

b) 7-碘羧氨基苯甲酸酐

在机械搅拌下，通过加液漏斗向制备 A(a)化合物(26.3g,0.1mol)、Na_2CO_3(10.6g,0.1mol)和 H_2O(250ml)所组成的冰冷溶液中缓慢加入 1.93M $COCl_2$ 的甲苯(80ml)溶液。 2h 后，通过过滤分离沉淀产物，按顺序地以 H_2O(200ml)、 EtOH:Et_2O 的 1:1 混合物(300ml)和 Et_2O(200ml)洗涤固体，真空干燥以获得标题化合物。

c) N-(α-氨基-4-碘代苯甲酰基)-β-丙氨酸苄酯

制备 A(b)化合物(5.0g,0.0173mol)、β-丙氨酸苄酯甲苯磺酸盐(5.85g,0.0173mol)和 DMAP(0.5g,0.0041mol)于吡啶(35ml)中组成的溶液在磁力搅拌下于 80°C 加热 2h。反应混合物被冷却至室温并浓缩。所得残渣溶于 EtOAc(100ml)中，按顺序以 10%硫酸铜(2x50ml)、饱和 $NaHCO_3$(1x50ml)、和盐水(1x50ml)洗涤，干燥(Na_2SO_4)、过滤、浓缩、经层析(硅胶， 1:1 EtOAc/己烷)后得到标题化合物。

d) N-(2-甲基氨基-4-碘代苯甲酰基)-β-丙氨酸苄酯

制备 A(c)化合物(2.0m mol)、 2,6-二甲基吡啶(0.35ml,3.0m mol)和 CH_3I(0.19ml,3.0m mol)于 DMF(15ml)中组成的溶液在磁搅拌下于 50°C 加热 15h。反应混合物冷至 RT 且浓缩。所得残渣溶于 EtOAc(75ml)中，按顺序用 10%柠檬酸(1x50ml)、饱和 $NaHCO_3$(1x50ml)和盐水(1x50ml)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤、浓缩且经层析(硅胶，梯度、 35-65% EtOAc/己烷)后即得标题化合物。

e) 3-[3,4-二氢-8-碘代-1-甲基-2,5-二氧代-1,4-苯并二氮杂䓬]-4-丙酸苄酯

在冷(－ 30°C)磁搅拌及氩气环境下，向由制备 A(d)化合物(0.305g,0.69mmol)和 Et_3N(0.144g,1.04mmol)于 CH_2Cl_2(3ml)中组成的溶液中缓慢加入α-溴代乙酰溴(0.09ml,1.04mmol)的 CH_2Cl_2(2ml)溶液。反应混合物被温热至 RT 并搅拌 2h。混合物用 CH_2Cl_2(40ml)稀释。按顺序用 10%柠檬酸(1x50ml)和饱和 $NaHCO_3$(1x50ml)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤和浓缩。所得残渣溶于 DMF(3ml)中，通过加液漏斗加入已冷至 0°C 的 NaH(25mg,1.04mmol)的 DMF(2ml)淤浆。搅拌 2h 后，混合物被倒入 10%柠檬酸(50ml)的冰冷溶液，用 EtOAc(3x40ml)萃取。用饱和的 $NaHCO_3$(1x50ml)洗涤合并的萃取液，干燥(Na_2SO_4)，过滤，浓缩且经层析(硅胶，梯度，40-70%EtOAc/己烷)后得标题化合物。

f) 3-[3,4-二氢-8-羧基-1-甲基-2,5-二氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬]-4-丙酸苄酯

在一氧化碳气球鼓气下，将制备 A(e)化合物(3.2mmol)、$Pd(OAC)_2$(0.16mmol)和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(0.64mmol)于 DMSO(20ml)中组成的溶液加热至 65°C 并保持 18h。反应混合物用水稀释，用 1N HCl 酸化，并用 CH_2Cl_2 萃取。合并的有机萃取液用水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，浓缩，经层析(硅胶)后即得标题化合物。

制备 B

3-[4H-咪唑[1,2-a][1,4]苯并二氮杂䓬-5(6H)-1-甲基-6-氧代-9-羧基]-5-丙酸乙酯

a) N-(2-氨基-4-碘代苯甲酰基)-β-丙氨酸乙酯

由制备 A(b)的化合物(0.0173mol)、β-丙氨酸乙酯盐酸盐(0.0173mol)和 DMAP(0.5g,0.0041mol)于吡啶(35ml)中组成的溶液在磁力搅拌下于 80°C 加热 2h。反应混合物被冷至 RT 并浓缩。所得残渣溶于 EtOAc(100ml)中，按顺序用 10%的硫酸铜(2x50ml)、饱和 $NaHCO_3$(1x50ml)和盐水(1x50ml)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，浓缩并经

层析(硅胶， 1:1EtOAc/己烷)后即得标题化合物。

b) 3-[3,4-二氢-8-碘代-2,5-二氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬]-4-丙酸乙酯

由制备 B(d)化合物(0.69mol)和 Et_3N(0.144g,1.04mmol)于 CH_2Cl_2(3ml)中组成的冷(－ 30°C)溶液于磁力搅拌下在氩气环境中被缓慢加入α-溴代乙酰基溴(0.09ml,1.04mmol)的 CH_2Cl_2(2ml)溶液。反应混合物被暖至 RT 并搅拌 2h 。用 CH_2Cl_2(40ml)稀释混合物，并按顺序用 10%柠檬酸(1x50ml)和饱和的 $NaHCO_3$(1x50ml)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤并浓缩。所得残渣溶于 DMF(3ml)并通过加液漏斗加入已冷至 0°C 的 NaH(25mg,1.04mmol)于 DMF(2ml)中的淤浆。搅拌 2h 后，混合物被倒入 10%柠檬酸(50ml)的冰冷溶液并用 EtOAc(3x40ml)萃取。用 $NaHCO_3$(1x50ml)洗涤合并的萃取液，干燥(Na_2SO_4)，过滤，浓缩并经层析(硅胶)后即得标题化合物。

c) 3-[3,4-二氢-8-碘代-2-硫氧代-5-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬]-4-丙酸乙酯

在氮气环境下于室温时向制备 B(b)化合物(1.0g,2.49mmol)的 THF(10ml)溶液加入 Lawesson's 试剂(1.0g)，将反应于 50°C 加热 2h 。反应混合物被冷至 RT 并浓缩。通过层析(硅胶、梯度、 40-60%EtOAc/己烷)将所得残渣纯化，得到标题化合物。

d) 3-[4H-咪唑[1,2-a][1,4]苯并二氮杂䓬-5(6H)-1-甲基-6-氧代-9-碘代]-5-丙酸乙酯

在剧烈搅拌下于 RT 时向由制备 B(c)化合物(0.95g,2.27mmol)、CH_3I(0.2g)和催化量的硫酸氢四丁基铵于 CH_2Cl_2(10ml)和水(10ml)中组成的两相溶液中加入 2N NaOH(1.2ml)。 2h 后，分层，用 CH_2Cl_2(2x25ml)洗涤水溶液层。干燥合并的有机萃取液(Na_2SO_4)，过滤并浓缩。所得残渣溶于甲苯(10ml)并使其与丙炔基胺(0.64ml)和盐酸吡啶(0.23g)反应。反应加热至回流 6h ，冷至 RT ，浓缩并经层析(硅胶， EtOAc)后得到标题化合物。

e) 3-[4H-咪唑[1,2,-a][1,4]苯并二氮杂䓬-5(6H)-1-甲基-6-氧代-9-羧基]-5-丙酸乙酯

在一氧化碳气球鼓气下，将由制备 B(d)化合物(3.2mmol)、$Pd(OAc)_2$(0.16mmol)和 1,1'-二(双苯基膦)二茂铁(0.64mmol)于 DMSO (20ml)中组成的溶液于 65°C 时加热 18 小时。反应混合物用水稀释，用 1N HCl 酸化并用 CH_2Cl_2(3X)萃取。用水洗涤合并的有机萃取液，干燥(Na_2SO_4)，过滤，浓缩并经层析(硅胶)后得到标题化合物。

制备 C

4-(1-哌嗪基)-1-哌啶乙酸乙酯的制备

a) 4-[4-(叔-丁氧基羰基)-1-哌嗪基]-1-哌啶乙酸乙酯

根据 Porter 等的方法(EP0542363A2)，通过用 $NaBH_3CN$ 还原胺化作用由 1-哌嗪羧酸叔-丁酯(Aldrich)和 4-氧-1-哌啶乙酸乙酯(Porter 等，EP0542363 A2)来制备目标化合物。

b) 4-(1-哌嗪基)-1-哌啶乙酸乙酯

制备 C(a)和 4M HCl 于二噁烷/CH_2Cl_2 中的溶液在室温下被搅拌 18h。反应混合物被浓缩以得到作为盐酸盐的目标化合物。

制备 D

6-甲基-2-(苯二酰亚氨基)吡啶的制备

6-甲基-2-氨基吡啶和纯邻苯二甲酸酐的混合物被加热 5h，用 $NaHCO_3$ 水溶液稀释，EtOAc 萃取。合并的萃取液被干燥和蒸发得到目标化合物。

制备 E

3-(6-氨基-2-吡啶基)丙醇的制备

a) 1-[6-(3-羟丙基)-2-吡啶基]-2,5-二甲基吡咯

依据 Warter 等的制备 2-(3-羟丙基)吡啶的流程(Org.Synth.1943,23,83)，但以 1-(6-甲基吡啶-2-基)-2,5-二甲基吡咯取代 2-甲基吡啶(J.Chem.Soc.,Perkin Trans. 1,1984,2801-2807)即可得到目标化合物。

b) 3-(6-氨基-2-吡啶基)丙醇

依据 Bruckelman 等的制备α-氨基-6-乙基吡啶的流程(J.Chem.Soc.Perkin Trans. 1,1984,2801-2807), 但用制备 E(a)的化合物取代 1-(6-乙基吡啶-2-基)-2,5-二甲基吡咯即可得到目标化合物。

制备 F

4-[6-(甲苯磺酰基氨基)-2-吡啶基]-1-丙醇肟的制备

a) 4-[6-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-2-吡啶基]-1-丁烯

根据 Meakins 的 6-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-2-甲基吡啶的烷化反应的流程(J.Chem.Soc.Perkin Trans.1,1984,2801), 但用烯丙基溴作为烷化剂, 制备目标化合物。

b) 4-(6-氨基-2-吡啶基)-1-丁烯

根据 Meakins 所述的流程 B(J.Chem.Soc.Perkin Trans.1,1984,2801), 将制备 F(a)的化合物去保护即可得到目标化合物。

c) 4-[6-(甲苯磺酰基氨基)-2-吡啶基]-1-丁烯

小心地将氢化钠(55m mol)加入由制备 F(b)的化合物(50mmol)和 4-甲苯磺酰氯于干燥 THF(200ml)中组成的溶液中。室温下搅拌直至反应完成, 然后用饱和 NH_4Cl(200ml)中止反应, 用 EtOAc 萃取混合物。合并的有机萃取液被干燥($MgSO_4$)并浓缩, 残余物用层析(硅胶)纯化得到目标化合物

d) 4-[6-(甲苯磺酰基氨基)-2-吡啶基]-1-丙醛

在 - 78°C 时向制备 F(c)化合物(40mmol)的 CH_2Cl_2(160ml)和 CH_3OH(40ml)溶液中通入臭氧直到产生持久的蓝色, 然后通过向溶液中通入氩气排除过量臭氧。加入干燥的二甲基硫醚(过量), 反应被暖至 RT。室温下搅拌反应直至完成, 然后浓缩, 残余物经层析(硅胶)以得到目标化合物。

e) 4-[6-(甲苯磺酰基氨基)-2-吡啶基]-1-丙醛肟

在 0°C 时将盐酸羟基胺(33mmol)加入制备 F(d)化合物(30mmol)和无水 NaOAc(66mmol)的 CH_3OH(150ml)溶液中。于 0°C 搅拌直至反应

完成，然后浓缩，残余物在 H_2O 和 EtOAc 之间分配。分层，水溶液层用 EtOAc 萃取。合并的有机层按顺序用 5%$NaHCO_3$ 和饱和的盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)， 浓缩即得到目标化合物。

制备 G

(6-氨基-2-吡啶基)乙酸的制备

用 1N NaOH(1.5mmol)的 CH_3OH(20ml)溶液处理(6-氨基-2-吡啶基)乙酸乙酯(1mmol)(Awaya 等， Chem.Pharm.Bull.,1974,22,1414)。浓缩混合物，用 CH_2Cl_2 萃取，将水溶液相调至 pH5 以得到目标化合物。

制备 H

6-(2-氨基乙基)-2-吡啶胺二盐酸盐的制备

根据 Bondinell 等制备 2-氨基吡啶-4-乙胺二盐酸酸盐的制备 13 的流程(WO94/14476)，但用 2-(乙酰基氨基)吡啶-6-羧酸取代 2-(乙酰基氨基)吡啶-4-羧酸，制备目标化合物。

制备 I

4-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]苯酚的制备

4-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]苯甲醚(Ife 等， WO9426715)与浓氢溴酸一起加热即可获得目标化合物。

制备 J

4-[2-(甲基氨基)乙酰基]苯氧乙酸苄酯盐酸盐的制备

a) 4-[N-Boc-2-(甲基氨基)乙酰基]苯酚

将二碳酸二叔丁酯(5.96g,27.3mmol)的 1,4-二噁烷(25ml)溶液于 0°C 滴加于 4-[2-(甲基氨基)乙酰基]苯酚盐酸盐(5.0g,24.8mmol)、 1,4-二噁烷(30ml)、 H_2O(25ml)和 1.0N NaOH(25ml,25mmol)的混合物中。24h 后，反应物被暖至 RT 并搅拌 1.5h。进一步加入 1.0N NaOH(25ml,25mmol)，反应于 RT 下再搅拌 0.5h，并浓缩。残余物用 EtOAc(80ml)稀释，混合物用 1.0M $NaHSO_4$ 酸化至 pH2。所得混合物用 EtOAc 萃取，合并的有机层用水洗涤，干燥(Na_2SO_4)。过滤并浓缩即可得到目标化合物(6.49g,99%):

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6.70-8.05 (m, 4 H), 4.53 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

b) 4-[N-Boc-2-(甲基氨基)乙酰基]苯氧基乙酸苄酯

制备 J(a)化合物(5.04g,19.0mmol)和 K_2CO_3(2.63g,19.0mmol)于丙酮(100ml)中的混合物在氩气下回流搅拌 1h。混合物被冷至 RT 并加入溴代乙酸苄酯(5.23g,22.8mmol)。反应被加热回流 18h，然后冷却并过滤。用丙酮洗涤滤饼，浓缩滤液。残余物溶于 CH_2Cl_2(300ml)中，按顺序用 H_2O(50ml)和盐水(50ml)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，浓缩，经快速层析(硅胶，1:3 EtOAc/己烷)即得目标化合物(7.28g,93%):

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85-7.95 (m, 9 H), 5.23 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.55 (d, 2H), 2.95 (d, 3H), 1.45 (d, 9H).

c) 4-[2-(甲基氨基)乙酰基]苯氧乙酸苄酯盐酸盐

制备 J(b)化合物(7.26g,17.57mmol)和 4M HCl 于 1,4-二噁烷(150ml)中的混合物于室温时被搅拌 1h。浓缩和用 Et_2O 研磨可获得一种白色粉末状的目标化合物(5.93g,97%): ^1H NMR (250 MHz, CD_3OD) δ 7.05-8.00 (m, 9 H), 5.23 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.80 (s, 3H).

制备 K

4-[2-(甲基氨基)乙酰基]-1,2-亚苯基二氧二乙酸二甲酯盐酸盐的制备

a) 4-[N-Boc-2-(甲基氨基)乙酰基]-1,2-二羟基苯

根据制备 J(a)的流程，但用盐酸肾上腺酮(5.0g,23.0mmol)取代 4-[2-(甲基氨基)乙酰基]苯酚盐酸盐，经快速层析(硅胶，1:1 EtOAc/己烷)制备目标化合物(1.2g,19%):MS(ES)m/e 282.2$[M+H]^+$。

b) 4-[N-Boc-2-(甲基氨基)乙酰基]-1,2-亚苯基二氧二乙酸二甲酯

根据制备 J(b)的工艺流程，但用制备 K(a)的化合物(0.9g,3.2mmol)取代制备 J(a)化合物，用溴代乙酸甲酯(1.23g,8.0mmol)取代溴代乙酸苄酯，制备目标化合物(1.11g,81%):MS(ES)m/e426.2$[M+H]^+$。

c) 4-[N-Boc-2-(甲基氨基)乙酰基]-1,2-亚苯基二氧二乙酸二甲酯盐酸盐

根据制备 J(c)的流程，但用制备 K(b)的化合物(1.11g,2.6mmol)取代制备 J(b)的化合物，制备目标化合物(1.1g,定量的):MS(ES) m/e326.0$[M+H]^+$ 。

制备 L

(6-邻苯二甲酰基-2-吡啶基)甲胺的制备

根据制备 T 的流程，用氨代替甲胺即可获得目标化合物。

制备 M

(6-羧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙酸乙酯的制备

a) (6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙酸乙酯

将 6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉(Shall 和 Grunewald, J.Med.Chem.1987,30,2208-2216)(1.1mmol)、氯代乙酸乙酯(1.17mmol)和 K_2CO_3(1.17mmol)的 CH_3CN(10ml)溶液搅拌 18h 。混合物在 EtOAc 和水之间分配。有机相浓缩成一种油，将其经层析(硅胶，梯度，20-80% EtOAc/己烷)纯化后得到目标化合物。

b) (6-羧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙酸乙酯

将制备 M(a)的化合物(0.249g,1.0mmol)和 1M BBr_3 于 CH_2CH_2(1.0ml,1.0mmol)中组成的溶液于－ 70°C 搅拌 2h，然后于室温下搅拌 12hr 。溶液被浓缩，所得油的 EtOAc 溶液用 H_2O 、 5%$NaHCO_3$ 和 H_2O 洗涤，干燥($MgSO_4$)、过滤，浓缩成油即得目标化合物(0.223g,95%)。

c) [6-(三氟甲基磺酰氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙酸乙酯

由制备M(b)化合物(0.235g,1.0mmol)、三氟磺酸酐(0.23ml,1.1mmol)和 Et_3N(0.32ml,1.5mmol)于 CH_2Cl_2(5ml)中组成的溶液被搅拌 8h 。溶液浓缩成一种用 EtOAc 吸收的油。有机相用 5%$NaHCO_3$ 和 H_2O 洗涤，将有机相干燥(Na_2SO_4)，过滤，浓缩即可得到目标化合物(0.300g,82%)。

d) (6-羧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙酸乙酯

将制备 M(c)化合物(0.367,1.0mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (0.022g,0.1mmol)、 Ph_3P(0.262g,1.0mmol)、二异丙胺(0.34ml,2.5mmol)和 NMP(5ml)于 10%NH_4CO_3 中的溶液在 CO 环境中搅拌 8h。将溶液浓缩成油，用层析(硅胶，梯度， 10-33% CH_3OH/CH_2Cl_2)纯化后得到目标化合物(0.19g,72%).

制备 N

(6-羧基-1,2,3,4-四氢-6-氧代-异喹啉-2-基)乙酸乙酯的制备

a) (6-甲氧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙酸乙酯

将 6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-1-氧代-异喹啉(Shall 和 Grunewald, J.Med.Chem.1987,30,2208-2216)(0.39mmol)和 NaH(0.17g,0.43mmol，60%油分散液)于 THF(5ml)中的混合液加热回流 1h，然后冷却至 RT。加入氯代乙酸乙酯(0.43mmol)并搅拌混合物 1h。用 H_2O(10ml)使混合物骤冷并用 EtOAc 洗涤。合并有机层，用水(10ml)洗涤并浓缩成油，用(硅胶、梯度、 10-33%CH_3OH/CH_2Cl_2)纯化得到目标化合物。

b) (6-羟基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙酸乙酯

将制备 N(a)化合物(0.263g,1.0m mol)和 1M BBr_3 于 CH_2Cl_2(1.1ml)中的溶液于－ 70°C 搅拌 2h，然后于室温搅拌 4h。将溶液浓缩成可用 EtOAc 吸收的油。用 H_2O、 5%$NaHCO_3$、 H_2O 洗涤有机相，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩即可得到标题化合物(0.20g,80%).

c) [6-(三氟甲基磺酰氧基)-1,2,3,4-四氢-1-氧代-异喹啉-2-基]乙酸乙酯

将制备 N(b)化合物(3.4mmol)和三氟代磺酸酐(3.4mmol,ml)于吡啶(5ml)中的溶液于 0°C 时冷却，然后于室温下温热 1h。用 H_2O(5ml)将混合物骤冷，用 EtOAc 洗涤。合并有机层，用水(7ml)洗涤并浓缩成油。残余物用层析（硅胶、梯度、 14~75% EtOAc/己烷）纯化即得目标化合物。

d)(6-羧基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙酸乙酯

将制备 N(c)化合物(0.23g,1.0mmol)、 $Pd(OAc)_2$(0.026g,0.1mmol)、Ph_3P(0.262g,1.0mmol)、二异丙胺(0.23ml,2.0mmol)和 NMP(7ml)于 10%NH_4CO_3 中的溶液在 CO 环境下搅拌 8h。溶液浓缩成油，经层析（硅胶，梯度， 25~75% CH_3OH/CH_2Cl_2）纯化后即得目标化合物 (0.31g,70%).

制备 O

(6-羧基-四氢化萘-2-基)乙酸乙酯的制备

a)[6-(三氟甲基磺酰氧基)-四氢化萘-2-基]乙酸乙酯

根据制备 M(c)的流程，但用(6-羟基-四氢化萘-2-基]乙酸乙酯 (Fisher 等， EP0635492，方案 6 和实施例 20， A~D 部分)取代制备 M(b)化合物，得到目标化合物。

b) (6-羧基-四氢化萘-2-基)乙酸乙酯

根据制备 M(d)的流程，但用制备 O(a)化合物取代制备 M(c)化合物，得到目标化合物。

制备 P

(5-氨基苯并呋喃-2-基)丙酸乙酯和(5-氨基-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基)丙酸乙酯的制备

a)2-(乙氧基羧基)甲氧基-5-硝基苯甲醛

将 5-硝基水杨醛(Aldrich)(0.167g,1.0mmol)、溴代乙酸乙酯 (0.166g,1.0mmol)、 K_2CO_3(0.276g,2.0mmol)和 NaI(0.015g,0.1mmol)于 THF(10ml)中的溶液于 80°C 加热 24h。将溶液浓缩，残余物经层析（硅胶，梯度， 5~20% CH_3OH 于 CH_2Cl_2 中）纯化后得到目标化合物 (0.2g,87%).

b)(5-硝基苯并呋喃-2-基)羧酸乙酯

将制备 P(a)化合物(0.229g,1.0mmol)和 DBU(0.152g,1.0mmol)于

EtOH(10ml)中的溶液于室温下搅拌 18h、将溶液浓缩，残余物用 EtOH(10ml)处理．向溶液中通入 HCl 气体 2min，回流 5h．将溶液浓缩，残余物用 EtOAc 处理。有机相用 H_2O、5%柠檬酸、H_2O、5%$NaHCO_3$和 H_2O 洗涤。将有机相浓缩即得到目标化合物(0.19g,81%)、

c) (5-硝基苯并呋喃-2-基)羧酸乙酯

用于 THF(1.0ml,1.0mmol)中的 1MDiBAL 处理实施例 20(b)化合物(0.235g,1.0mmol)于 THF(5ml)中的冷溶液(-78°C)、溶液于-78°C 搅拌 30min，于室温搅拌 3h，用 CH_3CO_2H(3ml)，然后再用 H_2O(2ml)处理溶液。将溶液浓缩，用甲苯处理残余物共沸除去乙酸。真空干燥得到目标化合物(0.100g,52%)。

d) (5-硝基苯并呋喃-2-基)丙酸乙酯

于 0°C 用 NaH（矿物油中 60 %混悬液，0.04g,1.0mmol）处理膦酰基乙酸三乙酯(0.224g,1.0mmol)于 THF(5ml)中的溶液 1h．向该溶液中加入制备 P(c)化合物(0.235g,1.0mmol)。在室温下搅拌该溶液 18h，浓缩，残余物经层析（硅胶，梯度，5~20% EtoAc/己烷）(EtOAc/己烷 0.5:9 到 4:1)纯化后得到目标化合物(0.2g,77%)。

e) (5-氨基苯并呋喃-2-基)丙酸乙酯和(5-氨基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)丙酸乙酯

于 45psi 氢化制备 P(d)化合物(0.261g,1.0mmol)于含有 10 % Pd/C(0.026g)的 EtOH(5ml)中的溶液 1h，经硅藻土过滤上述溶液，浓缩滤液，经层析（硅胶，梯度，25~75% EtOAc/己烷）后即得目标化合物。

制备 Q

(5-羟基-苯并呋喃-2-基)丙酸乙酯的制备

a)[5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)苯并呋喃-2-基]羧酸乙酯

将 [5-(羟基)苯并呋喃-2-基]羧酸乙酯(Denny 等，

EP0655439)(0.206g,1.0mmol)、叔-(丁基)二甲基甲硅烷基氯(0.23mol,1.0mmol)和咪唑(0.34g,1.0mmol)于 THF 的溶液搅拌 4h，浓缩溶液，用 EtOAc 处理残余物。用水洗涤有机相，干燥(Na_2SO_4)并浓缩即得到目标化合物(0.35g,90%)。

b) [5-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)苯并呋喃-2-基]丙酸乙酯

根据制备 P(c)和(d)的流程，但用制备 Q(a)的化合物取代制备 P(b)化合物，得到目标化合物。

c) [5-(羟基)苯并呋喃-2-基]丙酸乙酯和[5-羟基-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基]丙酸乙酯

于 50psi 将制备 Q(b)化合物(0.234g,1.2mmol)和 10 % Pd/C(0.023g,10%wt)于 EtOH(5ml)中的 混合物氢化 1h。通过硅藻土将混合物过滤并浓缩，残余物(0.34g,1.0mmol)和 Et_4NF(0.149g,1.0mmol)于 THF(10ml)中的溶液于 RT 搅拌 18h。将溶液浓缩并经层析（硅胶）纯化后即得目标化合物(0.25g,57%)、

d) [5- (三氟甲基磺酰基氧基)-苯并呋喃-2-基]丙酸乙酯

根据制备 M(c)的流程，但用制备 Q(c)的[5-(羟基)苯并呋喃-2-基]丙酸乙酯代替制备 M(b)的化合物，得到目标化合物。

e) (5-羟基-苯并呋喃-2-基)丙酸乙酯

根据制备 M(d)的流程，但用制备 Q(d)的化合物代替制备 M(c)化合物，得到目标化合物。

制备 R

(5-羧基-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基)丙酸乙酯的制备

a) [5-(三氟甲基磺基氧基)-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基)丙酸乙酯

根据制备 Q(d)的流程，但用得自制备 Q(c)的[5-羟基-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基]丙酸乙酯代替得自制备 Q(c)的 [5-(羟基)苯并呋喃-2-基]丙酸乙酯，得到目标化合物。

b) (5-羧基-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基)丙酸乙酯

根据制备 Q(e)的流程，但用制备 R(a)的化合物代替制备 Q(d)化合物，得到目标化合物。

制备 S

(±)-3-[(甘氨酰)氨基]-4-戊炔基三氟代乙酸乙酯的制备

a) (±)-3-[[(N-叔-丁氧基羰基)甘氨酰]氨基]-4-戊炔基乙酯

于室温下搅拌中，将 DIEA(0.92ml,5.32mmol)加入由(±)-3-氨基-4-戊炔乙酯(0.3g,2.13mmol)、 Boc-Gly(0.56g,3.19mmol)、HOBt · H_2O(0.43g,3.19mmol)和 EDC(0.61g,3.19mmol)于无水 CH_3CN(15ml)中组成的溶液。 34h 后，将反应混合物浓缩，用 CH_2Cl_2(70ml)稀释，按顺序用 5 % $NaHCO_3$(2 × 15ml)和盐水(15ml)洗涤，干燥($MgSO_4$)，浓缩，经层析（硅胶， 1:1EtOAc/己烷）后得到一种无色油状的目标化合物(0.5g,79%):MS(ES) m/e 299.2 $[M+H]^+$.

b) (±)-3-[(甘氨酰基)氨基]-4-戊炔三氟代乙酸乙酯

将 TFA(5ml)和 CH_2Cl_2(15ml)的溶液于室温下立即加到制备 S(a)化合物(0.5g,1.68mmol)中， 30min 后，将溶液浓缩，残余物自甲苯中再浓缩（除去残余的 THF ）以获得一种淡黄色糖浆状的目标化合物(0.55g,106%):MS(ES) m/e 199.2$[M+H]^+$。

制备 T

6-(甲基氨基)甲基-2-吡啶胺的制备

在 0°C 将 6-溴代甲基-2-(苯二酰亚氨基)吡啶（根据 US4,490533 的方法制备）(1.1g,3mmol)加入用甲胺饱和的乙醇(100ml)溶液中。所得溶液于 0°C 搅拌 2h，浓缩到体积为 20ml，用水合肼(1ml,20mmol)处理。

所得溶液加热回流 2h，浓缩，残余物经层析（硅胶，梯度步骤，5~15%CH_3OH/CH_2Cl_2）后得到目标化合物（一种黄色油）(0.15g,32%): 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)7.34 (t,J=7.8Hz,1h), 6.55(d,J=7.1Hz,1H), 6.47(d,J=8.3Hz,1H), 3.93(s,3H), 2.61(s,3H)。

制备 U

6-氨基甲基-2-吡啶胺的制备

a)2-(苯二酰亚氨基)甲基-6-(苯二酰亚氨基)吡啶

将 6-溴代甲基-2-(苯二酰亚氨基)吡啶(US4,490,533) (0.4g,1.2mmol)、苯二酰亚氨基钾(0.3g,1.6mmol)和 DMF(4ml)的混合物于室温下搅拌 18h，浓缩，残余物在 EtOAc 和 H_2O 之间分配。有机相用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，浓缩。将残余物重结晶($CHCl_3$)以获得目标化合物（一种白色固体，0.4g,83%):MS(ES) m/e 383.9$[M+H]^+$。

6-氨基甲基-2-吡啶胺

将制备 U(a)化合物(0.4g)和水合肼(2ml)于乙醇(10ml)中的溶液加热回流 2h，过滤，将滤液浓缩。残余物用 $CHCl_3$ 研磨，合并有机萃取液，浓缩以得到作为一种琥珀油状的目标化合物(0.09g,70%):MS(ES) m/e 123.7$[M+H]^+$。

制备 V

N-乙基-6-(氨基甲基)-2-吡啶胺的制备

将悬浮于干 THF(5ml)的 6-(乙酰基氨基)甲基吡啶胺(Farmaco Ed.Sei,1959,14,594)(0.3g,1.67mmol)滴加于已冷却到 0°C 的 1M LAH 于 THF(16.7ml)中的溶液。将混悬液暖至 RT，加热回流 4h，将混合物冷却，小心地有 H_2O 和 10 % NaOH 处理，过滤。将滤液干燥($MgSO_4$)，浓缩，将残余物与甲苯共沸几次，所得混合物浓缩以得到目标化合物(0.25g,99%): MS(ES) m/e 152$[M+H]^+$。

制备 W

4-甲基氨基甲基)-2-吡啶胺的制备

将 NaOAc(0.39g,4.8mmol)于盐酸甲胺(0.39g,5.8mmol)的 EtOH(30ml)溶液中的混悬液于室温下搅拌 10 分钟，将 4-甲酰基-2-嘧啶胺（根据 WO9502591 的方法制得）(0.30g,2.4mmol)一次性加入。将混合物搅拌 30 分钟，加入 $NaBH_3CN$(0.09g,1.44mmol)。将所得混悬液搅拌 16h，过滤并浓缩。残余物在 CH_2Cl_2(150ml) 和 5%Na_2CO_3(20ml)之间分配。水溶液层用 CH_2Cl_2(4 × 25ml)萃取，将合并的有机层干燥(K_2CO_3)，浓缩得到未精制的目标化合物(0.40g): MS(ES) m/e 139$[M+H]^+$。

实施例

实施例 1

(s)-7-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸的制备

a) (s)-7-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸甲酯

在室温下，将 EDC(0.25g,1.3mmol)加到由(s)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸甲酯(0.32g,1.1mmol)、制备 T 化合物(0.15g,6.02mmol)、 HOBT.H_2O (170ml,1.3mmol) 和 DIEA (0.9ml,4.4mmol)于无水 CH_3CN(5ml)中组成的溶液。 21h 后，将反应浓缩，残余物在 EtOAc 和 H_2O 之间分配。有机层用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)并浓缩。残余物经层析（硅胶，梯度步骤， 2%~7%CH_3OH/CH_2Cl_2）纯化后得到目标化合物(0.22g,48%): MS(ES) m/e 412.4$[M+H]^+$。

b) (s)-7-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸

将实施例 1(a)化合物 (0.22g,54mmol) 、 LiON.H_2O (0.033g, 0.79mmol)、 THF (5ml) 和水(2ml)的溶液于 RT 下搅拌过夜。将混合物浓缩，残余物溶于水。用 3NHCl 将所得溶液调至 pH5 并静置。通过过

滤收集形成的结晶，干燥即得淡黄色固体状的目标化合物(0.125g,59%): MS(ES) m/e 398.4$[M+H]^+$。 $C_{20}H_{23}N_5O_4.3/8H_2O$ 的分析计算值: C,59.43; H,5.92; N,17.33 。 实测值: C,59,42; H,5.73; N,17.18 。

实施例 2

(s)-7-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸的制备

a) (s)-7-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸甲酯

根据实施例 1(a)的流程，但用制备 U(b)化合物代替制备 T 化合物，得到目标化合物（一种白色泡沫）： MS(ES) m/e 398.0$[M+H]^+$。

b) (s)-7-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸

根据实施例 1(b)的流程，但用实施例 2(a)化合物代替实施例 1(a)化合物，得到作为白色固体的目标化合物： MS(ES) m/e 384.2$[M+H]^+$。 $C_{19}H_{21}N_5O_4.1.25H_2O$ 的分析计算值： C,56.22; H,5.83; N,17.25 、 实测值： C,56.01; H,5.99; N,16.92 。

实施例 3

(s)-7-[[[(6-乙基氨基-2-吡啶基)甲基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸的制备

a) (s)-7-[[[(6-乙基氨基-2-吡啶基)甲基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸甲酯

将制备 V 化合物(0.25g,1.65mmol)、(s)-7-羧基-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸甲酯(0.58g,2mmol)、EDC(0.38g,2mmol)和 HOBT · H_2O(0.26g,2mmol)于 DMF(20ml)中的混合物于 RT 下搅拌过夜。浓缩混合物，残余物用 5 % Na_2CO_3 处理，用

CH_2Cl_2(3 × 30ml)萃取。合并的有机萃取液用水洗，干燥（ $MgSO_4$ ），浓缩。残余物经层析（硅胶， 5%CH_3OH/CH_2Cl_2 ）后得到目标化合物(0.16g,23%): MS(ES) m/e 426$[M+H]^+$。

b) (s)-7-[[[(6-乙基氨基-2-吡啶基)甲基]氨基]羰基]-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸

将实施例 3(a)化合物(0.16g,0.4mmol)溶于 CH_3OH(10ml)和 THF(1ml)中，用 1N NaOH(0.5ml)处理。将混合物搅拌过夜，浓缩，残余物溶于水中，用 CH_2Cl_2 萃取。用稀 HCl 将水相 PH 调节至 5.5-6,将形成的固体过滤，用 H_2O 和 Et_2O 洗涤，干燥即得目标化合物(0.11g,73%): MS(ES) m/e 412$[M+H]^+$。 $C_{21}H_{25}N_5O_4.0.625H_2O$ 的分析计算值: C,59.91; H,6.08; N,16.21 。 实测值: C,59,67; H,6.26; N,16.51 。

实施例 4

(±)-7-[[[(2-氨基-4-嘧啶基)甲基]甲基氨基]羰基-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸的制备

a) (±)-7-[[[(2-氨基-4-嘧啶基)甲基]甲基氨基]羰基-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸甲酯

将(±)-7-(氯代羰基)-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸甲酯盐酸盐(0.43g,1.25mmol)于 CH_2Cl_2(45ml)中的溶液滴加到制备 W 化合物(0.34g,2.5mmol)和吡啶(0.60g,7.6mmol)于 CH_2Cl_2(50ml)中的溶液中。将所得混悬液搅拌 20h，过滤，用 5 % Na_2CO_3(30ml)萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4)，浓缩至干得到一种棕色固体，经制备 TLCR_f0.58(Whatman PLK5F,10% CH_3OH/CH_2Cl_2 ）纯化即得目标化合物(0.38g,74%): MS(ES) m/e 413$(M+H)^+$。

b) (±)-7-[[[(2-氨基-4-嘧啶基)甲基]甲基氨基]羰基-2,3,4,5-四氢-4-甲基-3-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-乙酸

将实施例 4(a)化合物于 CH_3OH(30ml)和 0.5NNaOH(6.0ml)混合

物中的溶液于 50°C 加热 2h，冷却至 RT，用 TFA(1.0ml)处理，将溶液蒸发至干，残余物经 HPLCt_R21.0min(ODS-AQ,50 × 250mm, 90ml/min, 86:14 CH_3CN:H_2O-0.1%TFA,于 220nm UV 检测) 纯化即得目标化合物(0.150g): MS(ES) m/e 399$(M+H)^+$。

实施例 5

3-[3,4-二氢-8-[[[(6-氨基-2-吡啶基]甲基]甲基氨基]羰基]-1-甲基-2,5-二氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-4-丙酸的制备

a) 3-[3,4-二氢-8-[[[(6-氨基-2-吡啶基]甲基]甲基氨基]羰基]-1-甲基-2,5-二氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-4-丙酸苄酯

在 RT 下 将 EDC(0.25g,1.3mmol)加到制备 A(f)化合物(1.1mmol)、制备 T 化合物(1.1mmol)、HOBT.H_2O(170mg,1.3mmol)和 DIEA(0.9ml,4.4mmol)于无水 CH_3CN(5ml)中的溶液中。21h 后，将反应物浓缩，残余物经层析（硅胶）后即得目标化合物。

b) 3-[3,4-二氢-8-[[[(6-氨基-2-吡啶基]甲基]甲基氨基]羰基]-1-甲基-2,5-二氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-4-丙酸

在 H_2(50psi)环境下，将实施例 5(a)化合物(2mmol)和 10 % Pd/C(0.02g)于 EtOH(100ml)中的混合物氢化 6h，经过滤除去催化剂，将滤液浓缩即得目标化合物。

实施例 6

3-[4H-咪啶[1,2-a][1,4]苯并二氮杂䓬-5(6H)-1-甲基-6-氧代-9-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-5-丙酸的制备

a) 3-[4H-咪啶[1,2-a][1,4]苯并二氮杂䓬-5(6H)-1-甲基-6-氧代-9-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-5-丙酸乙酯

于 RT 下 将 EDC (0.25g,1.3mmol) 加到制备 B(e)化合物(1.1mmol)、制备 T 化合物 (1.1mmol)、HOBT.H_2O (170mg,1.3mmol)和 DIEA (0.9ml,4.4mmol)于无水 CH_3CN(5ml)中的溶液中。21h 后，将反

应物浓缩，残余物经层析（硅胶）后即得目标化合物。

b)3-[4H-咪啶[1,2-a][1,4]苯并二氮杂革-5(6H)-1-甲基-6-氧代-9-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]-N-甲基氨基]羰基]-5-丙酸

于 RT 下将 1MLiOH(3.8ml,3.8mmol)滴加于实施例 6(a)化合物(2.5ml)于 1:1CH_3OH:THF(20ml)中的溶液中，将所得混合物搅拌 20h，并浓缩。残余物溶于水，用 TFA(20%)酸化并经层析后即得目标化合物。

实施例 7

4-[4-[2-(6-氨基-2-吡啶基)乙基]-1-哌嗪基]-1-哌啶乙酸的制备

a) 4-[4-[2-[6-(苯二酰亚氨基〕-2-吡啶基]乙基]-1-哌嗪基]-1-哌啶基乙酸乙酯

根据 Shoeb 等(Pharmazie,1978,33,581)和 Finkelstein 等(J.Amar.Chem.Soc.,1951,73,302)的方法，将制备 C(b)、制备 D 化合物和甲醛于 EtOH 中的混合物加热回流 1h，冷却，用 $NaHCO_3$ 水溶液稀释，用 EtOAc 萃取。将合并的有机萃取液干燥，蒸发，经快速层析后即得到目标化合物。

b) 4-[4-[2-[6-(苯二酰亚氨基)-2-吡啶基]乙基]-1-哌嗪基]-1-哌啶乙酸

将实施例 7(a)于 NaOH/CH_3OH 或的溶液于 RT 下搅拌 18h，混合物有 HOAc 中和，过滤即得到目标化合物。

c)4-[4-[2-(6-氨基-2-吡啶基)乙基]-1-哌嗪乙酸

将实施例 7(b)的水合肼于 EtOH 中的溶液加热回流 2h。将混合物中和，脱盐，冷冻干燥即得目标化合物。

实施例 8

1-羟基-4-[4[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]-1-哌嗪基]-环乙烷乙酸的制备

a) 1-羟基-4-[4-[(6-苯二酰亚氨基-2-吡啶基)甲基]-1-哌嗪基]-环己烷乙酸-1,1-二甲基乙酯

将 1-羟基-4-(1-哌嗪基)-环己烷乙酸-1,1-二甲基乙酯(Porter 等 ,EPO,537,980)， 6-溴代甲基-2-(苯二酰亚氨基)吡啶(US4,490,533)和 $NaHCO_3$ 于 CH_3CN 中的混合物加热。将混合物浓缩，残余物在 H_2O 和 EtOAc 之间分配。 将有机相干燥（ Na_2SO_4 ），浓缩，残余物经层析（硅胶）后即得目标化合物。

b) 1-羟基-4-[4[(6-苯二酰亚氨基-2-吡啶基)甲基]-1-哌嗪基]-环己烷乙酸

将实施例 8(b)化合物于 4M HCl/二噁烷/CH_2Cl_2 中的溶液于室温下搅拌 18h．将混合物蒸发，过滤即得目标化合物。

c) 1-羟基-4-[4[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]-1-哌嗪基]-环乙烷乙酸

将实施例 8(b)的化合物的 EtOH 溶液用水合肼处理，加热。将混合物浓缩，经（层析）后即得目标化合物。

实施例 9

1-羟基-4-[4-[2-(6-氨基-2-吡啶基)乙基]-1-哌嗪基]-环乙烷乙酸的制备

根据实施例 7 的一般流程，但用 1-羟基-4-(1-哌嗪基)-环己烷乙酸-1,1-二甲基乙酯代替制备 C(b)化合物，得到目标化合物。

实施例 10

4-[4[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]-1-哌嗪基]- 1-哌啶乙酸的制备

根据实施例 8 的一般流程，但用制备 C(b)化合物代替 1-羟基-4-(1-哌嗪基)-环己烷乙酸-1,1-二甲基乙酯，得到目标化合物。

实施例 11

N-[[1-[[2-(6-氨基-2-吡啶基)乙基]羰基]-3-哌啶基]羰基]-β-丙氨酸的制备

根据 Beaners 等（ WO95/25091 实施例 1 ）的方法，但用(6-氨基-2-吡啶基)丙酸(Bondinell 等， WO94/14775)代替 N^{α}-Boc-D-

lys(Cbz)-OH，得到目标化合物。

实施例 12

2-[(6-氨基-2-吡啶基甲基]-5-[2-(羰基-乙基)氨基]羰基]-2,3-二氢-3-氧代-1H-异吲哚的制备

根据制备 1-12 中制备 2,3-二氢-N-(2-羧基-乙基)-2-[2-(哌啶基)乙基]-3-氧代-1H-异吲哚-5-羰酰胺的方法（ Hartman 等， EP0540334 A1 ），但用制备 U 化合物代替 Boc-4-哌啶-2-乙胺，得到目标化合物。

实施例 13

(s)-2-(丁基磺酰基氨基)-3-[4-[[3-(6-氨基-2-吡啶基)丙基]氧基]苯基]丙酸的制备

根据 Egbertson （ EP0478363 A2 ）用于制备 2-s-(丁基磺酰基氨基)-3-[4-(N-苄基氧基羰基哌啶-4-基)-2,2-二甲基]丁氧基苯基丙酸的流程，但用制备 E(b)化合物代替 4-[4-(N-苄基氧基羰基哌啶-4-基)-2-甲基]戊-2-醇，得到目标化合物。

实施例 14

N-[3(R)-[2-(6-氨基-2-吡啶基)乙基]-2-氧代哌啶基]乙酰基]-3(R)-甲基-B-丙氨酸的制备

根据 Duggan 等（ J.Med.Chem,1995,38,3332 ）的流程，但用(6-氨基-2-吡啶)丁酸（ Bondinell 等， W94/14775 ）代替(N-Boc-哌啶-4-基]丁酸，得到目标化合物。

实施例 15

3-[[[3-[2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基]异噁唑啉-5(R,S)-基]乙酰基]氨基]-3(R,S)-甲基丙酸的制备

a)4-[6-(甲苯磺酰基氨基)-2-吡啶基]-1-丁肪基氯

根据实施例 1(b)（ WO95/14682 ）的流程，但用制备 F(e)的化合物代替 4-氰基苯甲酸肟，可制得目标化合物。

b) [3-[2-(6-甲苯磺酰基氨基)-2-吡啶基]乙基]异噁唑啉-5(R,S)-基]乙酸叔-丁酯

根据实施例 1(d)（ WO95/14682 ）的流程，但用实施例 15(a)化合物代替 4-氰基苯甲酸肟基氯，用 3-丁烯叔-丁酯代替 3-丁烯甲酯，制备目标化合物。

c) [3-[2-(6-甲苯磺酰基氨基)-2-吡啶基]乙基]异噁唑啉-5(R,S)-基]乙酸

在 0°C 时，将于二噁烷(10ml)中的 4M HCl 加到实施例 5(b)化合物(5mmol)于 CH_2CH_2(40ml)中的溶液，将反应于 RT 下搅拌直至完全，然后浓缩以得到目标化合物。

d) [3-[2-(6-氨基 吡啶-2-基)乙基]异噁唑啉-5(R,S)-基]乙酰基]氨基-3(R,S)-甲基丙酸乙酯

在 RT 时将 EDC(1.2mmol)加到实施例 15(c)化合物(1mmol)、3(R,S)-氨基丁酸乙酯 (1.2mmol) 、 HOBt.H_2O (1.2mmol) 和 DIEA(4mmol)于无水 CH_3CN(5ml)中的溶液中。将反应于 RT 下搅拌到完全，浓缩，残余物经层析（硅胶）纯化后即得到目标化合物。

e) 3-[[[3-[2-(6-氨基 吡啶-2-基)乙基]异噁唑啉-5(R,S)-基]乙酰基]氨基-3(R,S)-甲基丙酸

将 1.0N LiOH(2.5mmol)加到实施例 15(d)化合物(0.5mmol)的 THF(2.5ml)溶液中，反应于 RT 下搅拌至完全，用 1.0N HCl 中和。将溶液浓缩，残余物经反相色谱纯化即得目标化合物。

实施例 16

N-[3-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]氨基]苯甲酰基]-β-丙氨酸的制备

a) N-[3-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]氨基]苯甲酰基]-β-丙氨酸苄

酯

将 N-(3-氨基苯甲酰基)-β-丙氨酸苄酯(Alig 等, EP0372486)(1mmol)、制备 G 化合物(1mmol)、EDC(1.5mmol) 和 DIEA(3mmol)于 DMF(25ml)中的混合物于 RT 下搅拌。将混合物倒入 5 % $NaHCO_3$，用 EtOAc 萃取。用 H_2O 洗涤合并有机相，干燥（$MgSO_4$），浓缩，残余物经层析（硅胶）后即得到目标化合物。

b) N-[3-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]氨基]苯甲酰基]-β-丙氨酸

将实施例 16(b)化合物(1mmol)和 1N NaOH(1.5ml)于 CH_3OH (20ml)中的混合物搅拌和浓缩，残余物溶于水，用 CH_2Cl_2 萃取，用稀盐酸将水相调至 pH5 得到目标化合物。

实施例 17

[[1-[N-[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]酪氨酰基]-4-吡啶基]氧基]乙酸的制备

a) [[1-[N-[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]酪氨酰基]-4-吡啶基]氧基]乙酸叔-丁酯

将[(1-酪氨酰基-4-哌啶基]氧基]乙酸叔-丁酯(Alig 等, EP372486)(1mmol)、制备 G 化合物(1mmol)、EDC(1.5mmol)和 DIEA(3mmol)于 DMF(25ml)中的混合物于 RT 下搅拌，将混合物倒入 5 % $NaHCO_3$ 中，用 EtOAc 萃取，用水洗涤合并的有机相，干燥（$MgSO_4$）浓缩，残余物经层析（硅胶）后即得到目标化合物。

b) [[1-[N-[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]酪氨酰基]-4-哌啶基]氧基]乙酸

将实施例 17(a)化合物(1mmol)和 CF_3CO_2H 于 CH_2Cl_2 中的混合物搅拌和浓缩即得目标化合物。

实施例 18

(±)-3-[[[[2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基]氨基]琥珀酰基]氨基]-4-戊炔酸

a)4-[[2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基]氨基]-4-氧代丁酸甲酯

将3-碳甲氧基丙酰氯(0.74ml,6.0mmol)于0°C时加到制备H化合物(5.0mmol)和DIEA(4.4ml,25mmol)于干燥CH_2Cl_2(50ml)中的搅拌的溶液中。于RT时搅拌1.5h后，反应混合物用CH_2Cl_2(50ml)稀释，按顺序用H_2O(25ml)和5 % $NaHCO_3$(25ml)洗涤。有机层用$MgSO_4$干燥，浓缩，从甲苯中再浓缩，经层析（硅胶）后即得到目标化合物。

b) 4-[[2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基]氨基]-4-氧代丁酸

将实施例18(a)化合物(530.6mg,2.0mmol) 1.0NLiOH(3.0ml, 3.0mmol) 、 THF(10ml) 和H_2O(7ml)的混合物于RT搅拌过夜，然后浓缩至干。残余物用水(5ml)溶解， 1.0NHCl中和，收集沉淀，并真空干燥即得到目标化合物。

c) (±)-3-[[[[2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基]氨基]琥珀酰基]氨基]-4-戊炔酸乙酯

于RT下将EDC(230mg,1.2mmol)加到实施例18(b)化合物(203.3mg,1.0mmol), (±)-3-氨基]-4-戊炔酸乙酯（ WO93/07867 ）(169.4mg， 1.2mmol)、 HOBt.H_2O (162.2mg， 1.2mmol)和DIEA(0.70ml,4mmol)于无水CH_3CN(5ml)中的溶液。将反应搅拌过夜，然后浓缩至干。残余物经层析（硅胶）后即得到目标化合物。

d) (±)-3-[[[[2-(6-氨基吡啶-2-基)乙基]氨基]琥珀酰基]氨基]-4-戊炔酸

将实施例18(c)化合物(187.2mg,0.5mmol)、 1.0N LiOH (0.75ml,0.75mmol)、 THF(2.5ml)和H_2O(1.7ml)的混合物于RT搅拌过夜，然后浓缩至干。将残余物溶于H_2O(2ml)，经TFA酸化。经ODS层析后，将纯化的物质冷冻干燥即得目标化合物。

实施例19

(s)-4-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]甘氨酰基]-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸的制备

根据 Sugihara 等（ EP0529858，实施例 59 ）的流程，但用制备 G 化合物代替 4-脒基苯甲酸盐酸盐，得到目标化合物。

实施例 20

(3s,5s)-5-[4-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]苯基]氧甲基]-3-羧甲基-2-吡咯烷酮的制备

a) (3s,5s)-5-[4-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]苯基]氧甲基]-3-[(叔-丁氧基羰基)甲基]-2-吡咯烷酮

根据 Himmelsbach 等（ AU-A-86926/91，实施例 3(51)）的流程，但用制备 I 化合物代替 4'-氰基-3'-氟代-4-(羟基)二苯基，得到目标化合物。

b) (3s,5s)-5-[4-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]苯基]氧甲基]-3-羧甲基-2-吡咯烷酮

根据 Himmelsbach 等（ AU-A-86926/91，实施例 7(93)）的流程，但用实施例 20(a)化合物代替(3s,5s)-3-[(叔-丁氧基羰基)甲基]-5-[(4'-脒基-3'-氟基-4-二苯基)氧甲基]-2-吡咯烷酮，得到目标化合物。

实施例 21

1-[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]-3-[4-(2-羧乙基)苯基]-4-甲氧基-3-吡咯啉-2-酮的制备

根据 Linz 等（ EP0567968 ）的流程，但用制备 U 化合物代替 4-氰基苯胺，得到目标化合物。

实施例 22

4-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]乙酰基]苯氧乙酸的制备

a) 4-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]乙酰基]苯氧基乙酸甲酯

根据 Wayne 等（ WO94/22834 实施例 1 ）的流程，但用制备 T 化合物(1mmol)代替 1-(4-吡啶基)哌嗪，得到目标化合物。

b) 4-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]乙酰基]苯氧基乙酸

根据 Wayne 等（ WO94/22834 实施例 2 ）的流程，但用实施例 22(a)化合物代替 4-[2-[4-(4-吡啶基)哌嗪-1-基]乙酰基]苯氧基乙酸甲酯，得到目标化合物。

实施例 23

2,2'-[[4-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]乙酰基]-1,2-亚苯基]二(氧基)]二-乙酸的制备

a) 2,2'-[[4-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]乙酰基]-1,2-亚苯基]二(氧基)]二-乙酸二甲酯

根据 Wayne 等（ WO94/22834 实施例 3 ）的流程，但用制备 T 化合物代替 1-(4-吡啶基)哌嗪，得到目标化合物。

b) 2,2'-[[4-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]乙酰基]-1,2-亚苯基]二(氧基)]二-乙酸

根据 Wayne 等（ WO94/22834 实施例 4 ）的方法，但用实施例 23(a)化合物代替 2,2'-[4-[2-[4-(4-吡啶基)哌嗪-1-基]乙酰基]亚苯基-1,2-二氧基]二乙酸二甲酯，得到目标化合物。

实施例 24

4-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羧基]甲基氨基]乙酰基]苯氨基乙酸盐的制备

a) 4-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羧基]甲基氨基]乙酰基]苯氨基乙酸苄酯

将制备 J(c)化合物(1mmol)、制备 G 化合物(1mmol)、EDC(1.5mmol)和 DIEA(3mmol)于 DMF(25ml)中的混合液于 RT 下搅拌。将混合物倒入 5 % $NaCO_3$ 中，用 EtOAc 萃取。有机相用水洗涤，干燥（ $MgSO_4$ ），并浓缩。残余物经层析（硅胶）后得到目标化合物。

b) 4-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]甲基氨基]乙酰基]苯氧基乙

酸盐

将实施例 24(a)化合物(1mmol)和 1N NaOH(1.5ml)于 CH_3OH(20ml)中搅拌，浓缩，残余物溶 于 H_2O，用 CH_2Cl_2 萃取，用稀 HCl 将水相调节至 pH5 即得目标化合物。

实施例 25

4-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]甲基氨基]乙酰基]-1,2-亚苯基二氧基二乙酸的制备

a) 4-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]甲基氨基]乙酰基]-1,2-亚苯基二氧基二乙酸二甲酯

根据实施例 24(a)的流程，但用制备 K(c)化合物代替制备 J(c)化合物，得到目标化合物。

b) 4-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]甲基氨基]乙酰基]-1,2-亚苯基二氧基二乙酸

根据实施例 24(b)的流程，但用实施例 25(a)化合物代替实施例 24(a)化合物，得到目标化合物。

实施例 26

1-[(2-氨基-6-吡啶基)甲基]-3-[4[2-(羧基)乙基]苯基]-3-氧代-咪唑烷的制备

a)2-[4-[2-(羟基)乙基氨基]苯基]丙酸乙酯

根据 Himmelsbach 等（ EP0587134,实施例 V ）的流程，将乙醇醛二聚物(Aldrich)(1mmol)加到 2-(4-氨基苯基)丙酸甲酯(1mmol)于 CH_3CN 水溶液(pH6-7,10ml)中的溶液中，然后加入 $NaBH_3CN$(1.2mmol)，将混合物搅拌 1h，混合物浓缩成油，残余物溶于冰水和 EtOAc 的混合物中。用 4N NaOH 中和水溶液层并用 EtOAc 洗涤。将有机相浓缩，所得油于 EtOAc 中的溶液经层析（硅胶，梯度，5~30%CH_3OH/CH_2Cl_2-0.1%HOAc ）。 将含有产物的部分合并，浓缩

以得目标化合物。

b)N-[(2-邻苯二甲酰基-6-吡啶基)甲基]-N'-羟乙基-N'-[4[(2-乙氧基羰基)乙基]苯基]-脲

根据 Himmelsbach 等（ EP0587134 和 EP0612741 ）的流程，将制备 L 化合物(1mmol)和 $COCl_2$(1.1mmol)于 THF(20ml)中的溶液于－ 20°C 搅拌 20min，将实施例 26(a)化合物(1mmol)加入上述溶液中，所得混合物于 RT 下搅拌，加热 18h。将所得溶液浓缩，所得残余物于 EtOAc 中的溶液先用 5 % 柠檬酸、再用水洗涤。将有机相浓缩，所得油于 EtOAc 中的溶液经层析（硅胶，梯度， 5~30%CH_3OH/CH_2Cl_2-0.1%HOAc ）。将含有产物的部分合并，浓缩以得到目标化合物。

c) N^1-[(2-邻苯二甲酰基-6-吡啶基)甲基]-N^3-[4[(2-乙氧基羰基)乙基]苯基]-2-氧代-咪唑烷

根据 Himmelsbach 等（ EP0587134 实施例 III 和 EP0612741 ）的流程，将实施例 26(b)化合物(1mmol)、甲磺酰氯(1.2mmol)和 Et_3N(1.2mmol)于 CH_2Cl_2(5ml)中的溶液于 0°C 搅拌 1h。混合物在水和 CH_2Cl_2 之间分配，合并有机相，干燥（ $NaSO_4$ ）浓缩，将残余物和 NaI(1.1mmol)于丙酮(5ml)中的溶液加热回流 3h，然后浓缩。将二(三甲基甲硅烷基)叠氮化钾(1.2mmol)加到所得油于 DMF(5ml)中的溶液中，冷却至 0°C。将溶液加热至 RT 并超过 30min，浓缩得到一种油。使油在水和 CH_2Cl_2 之间分配。合并有机相，干燥（ Na_2SO_4 ），浓缩。所得油于 EtOAc 中的溶液经层析（硅胶，梯度， 5~30% CH_3OH/CH_2Cl_2-0.1%HOAc ）。 将含有产物的部分合并，浓缩以得到目标化合物。

d) N^1-[(氨基-6-吡啶基)甲基]-N^3-[4[(2-羧基)乙基]苯基]-2-氧代-咪唑烷

根据 Himmelsbach 等（ EP0587134,实施例 III 和 EP0612741 ）的流程，将实施例 26(c)化合物(1mmol)和水合肼(1.1mmol)于 EtOH(10ml)中的溶液搅拌 18h，溶液浓缩，残余物在 H_2O 与 EtOAc 之间分配。合

并有机相并浓缩。将所得油于 THF(5ml)和 1N NaOH(1.2ml,1.2mmol)的溶液搅拌 18h。用浓 HCl 中和混合物并经层析（硅胶，梯度，5~30%CH_3OH/CH_2Cl_2-0.1%HOAc）。 将含有产物的部分合并，浓缩以得到目标化合物。

实施例 27

[6-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙酸的制备

a) [6-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙酸乙酯

将制备 M(d)化合物(0.263g,1.0mmol)、制备 T 化合物(0.34g,1.0mmol)、 EDC(0.191g,1.0mmol)、 HOBt(0.151g,1.0mmol)和 Et_3N (0.235ml,2.0mmol)于 DMF(7ml)中的溶液搅拌 8h。将溶液浓缩成油，经层析（硅胶，梯度， 10~33%CH_3OH/CH_2Cl_2）纯化后即得目标化合物(0.32g,77%)。

b) [6-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙酸

将实施例 27(a)化合物(0.42g,1.0mmol)于 1N NaOH(1.5ml,1.5mmol)和 EtOH(5ml)中的溶液搅拌 8h。将溶液浓缩成油，经层析（硅胶，梯度， 10~33%CH_3OH/CH_2Cl_2）纯化后即得目标化合物(0.35g,76%)。

实施例 28

[6-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-1,2,3,4-四氢-1-氧代-异喹啉-2-基]乙酸的制备

a) [6-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-1,2,3,4-四氢-1-氧代-异喹啉-2-基]乙酸乙酯

根据实施例 27(a)的流程，但用制备 N(d)的化合物代替制备 M(d)化合物，得到目标化合物。

也可选择，将制备 N(c)化合物(0.23g,1.0mmol)、$Pd(OAc)_2$(0.026g,0.1mmol)、制备 T 化合物(0.31g,1.0mmol) Ph_3P(0.262g,1.0mmol)、二异丙胺(0.25ml,2.1mmol)和 NMP(7ml)于 10 % NH_4CO_3 中的溶液在 CO 环境下搅拌 8h。将溶液浓缩成油，经层析（硅胶，梯度，25~75%CH_3OH/CH_2Cl_2）纯化后即得目标化合物(0.26g,76%)。

b) [6-[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-1,2,3,4-四氢-1-氧代-异喹啉-2-基]乙酸

根据实施例27(b)的流程，但用实施例28(a)化合物代替实施例27(a)化合物，得到目标化合物。

实施例 29

[6-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]氨基] 四氢化萘-2-基]乙酸的制备

a) [6-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]氨基] 四氢化萘-2-基]乙酸叔-丁酯

根据实施例 27(a)的流程，但用(6-氨基-四氢化萘-2-基)乙酸叔-丁酯(Fisher等，EO0635492,方案12和实施例28，A-D部分)代替制备M(d)化合物，用制备 G 化合物代替制备 T 化合物，得到目标化合物。

b) [6-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]氨基] 四氢化萘-2-基]乙酸

将实施例 29(a)化合物(0.32g,1.0mmol)和 TFA(5ml)于 CH_2Cl_2(5ml)中的溶液搅拌 1h。将溶液浓缩成油，并用 Et_2O 处理。过滤和真空干燥即得目标化合物(0.15g,50%)。

实施例 30

[6-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基] 羰基] 四氢化萘-2-基]乙酸的制备

根据实施例 27 的流程，但用制备 O(b)化合物代替制备 M(d)化合

物，得到目标化合物。

实施例 31

[5-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]氨基]苯并呋喃-2-基]丙酸的制备

根据实施例 27 的流程，但用得自制备 P(e)化合物的(5-氨基苯并呋喃-2-基)丙酸乙酯代替制备 M(d)化合物，得到目标化合物。

实施例 32

[5-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]羰基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基]丙酸的制备

按照实施例 27 的方法，但用得自制备 P(e)的(5-氨基-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基)丙酸乙酯代替制备 M(d)化合物，得到目标化合物。

实施例 33

[5-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]苯并呋喃-2-基]丙酸的制备

根据实施例 28 的流程，但用制备 Q(d)或(e)化合物代替制备 N(c)或(d)化合物，得到目标化合物。

实施例 34

[5-[[[[(6-氨基-2-吡啶基)甲基]甲基氨基]羰基]-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基]丙酸的制备

根据实施例 28 的流程，但用制备 R(a)或(b)化合物代替制备 N(c)或(d)化合物，得到目标化合物。

实施例 35

(±)-3-[[[4-(6-氨基-2-吡啶基)丁酰基]甲氨酰基]氨基]-4-戊炔酸的制

备

a) (±)-3-[[[4-(6-氨基-2-吡啶基)丁酰基]甘氨酰基]氨基]-4-戊炔酸乙酯

于 RT 下将 DIEA(5.43mmol)加到制备 S(b)化合物(1.76mmol)、4-(6-氨基-2-吡啶基)丁酸(Boncinell 等， WO94/14775)(1.55mmol)、$HOBt.H_2O$(2.33mmol)和 EDC(2.33mmol)于无水 CH_3CN(15ml)中搅拌的溶液中。将反应混合物搅拌，浓缩，用 CH_2Cl_2(100ml)稀释，按顺序用 5 % $NaHCO_3$和盐水洗涤。干燥（ $MgSO_4$），浓缩，层析（硅胶，CH_3OH/CH_2Cl_2）后即得目标化合物。

b) (±)-3-[[[4-(6-氨基-2-吡啶基)丁酰基]甘氨酰基]氨基]-4-戊炔酸

在 RT 时将 1.0N LiOH(0.71mmol)滴加到实施例 35(a)化合物(0.285mmol)于 THF(5ml)、H_2O(5ml)和 CH_3CN(1ml)中的混合物中。将混合物搅拌，浓缩至较小的体积，在冰浴中冷却，然后用 1.0N AcOH(0.70ml)中和。将溶液冷冻干燥，残余物用层析（ ODS，CH_3CN/H_2O-0.1%TFA ）纯化后即得目标化合物。

以上描述完全公开了如何制备和使用本发明。然而，本发明并非只限于这里以前所述的实施方案，而且包括了下列权力要求范围内对它的所有的修改。这里所引述的各种参考杂志，专利和其它发表物包括了本领域的状态，其所公开的内容结合在本发明中作为参考。